

# Tesis Doctoral

ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO CONTROLADO  
ABIERTO DE EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y  
SEGURIDAD DE LA ANALGESIA CON REMIFENTANILO  
VERSUS ANALGESIA CON ÓXIDO NITROSO EN LA  
VERSIÓN CEFÁLICA EXTERNA EN GESTACIONES  
SIMPLES A TÉRMINO EN PRESENTACIÓN NO CEFÁLICA



DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES MÉDICO-QUIRÚRGICAS

Carmen Osuna Sierra

Bilbao

2015



## Agradecimientos

Quiero dar las gracias a mis directores, a Txanton Martinez-Astorquiza y Jorge Burgos por su apoyo constante para llevar a buen fin esta tesis.

A todos mis compañeros de Medicina Perinatal; sobre todo a Luis Fernández-Llebrez por ser pionero y ejemplo en muchas cosas. A Rosa Larrieta por su tesón y constancia, a M<sup>a</sup> José Barbazán por el trabajo duro pero también por los buenos momentos y a M<sup>a</sup> del Mar Centeno por estar siempre cerca.

Gracias a Juan Carlos Melchor por su inestimable ayuda con sus comentarios que siempre aportan algo. A Patricia Cobos y a Leire Rodriguez por su gran ayuda para concretar y finalizar el proyecto, especialmente a Leire por su increíble lección de vida.

Gracias a nuestras estupendas anestesistas Antonia Jimenez, Rosa Serna, M<sup>a</sup> Eugenia García Durruti y a todas las demás que han sido pilar fundamental en este ensayo. Gracias a todo el personal del área de partos, compañeros extraordinarios en el trabajo de todos los días.

Gracias a mis amigos y sobre todo a mi familia; son lo más importante aunque no se lo diga muy a menudo, los que soportan lo menos bueno de mi.

Y a Andrea, por ser la gran alegría de nuestra casa desde hace tres años.



## Abreviaturas

ASA: American Society of Anesthesiologists

CEIC: Comité ético de investigación clínica

CRD: Cuaderno de recogida de datos

CRO: Compañía de investigación por contrato

DPPNI: Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta

EC: Ensayo clínico

EVA: Escala visual analógica

FDA: Food and Drugs Administration

IC: Intervalo de confianza

ILA: Índice de líquido amniótico

IMC: Índice de masa corporal

NNT: Número necesario a tratar

ON: Óxido nitroso

OR: Odds Ratio

PCAiv: Administración endovenosa controlado por la paciente

RD: Real decreto

RPM: Rotura prematura de membranas

RR: Riesgo relativo

SESEGO: Sección de Ecografía de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

SNC: Sistema nervioso central

TENS: Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea

VCE: Versión cefalica externa

## ÍNDICE

---



I.- INTRODUCCIÓN.....	17
<hr/>	
II.- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	21
<hr/>	
2.1.- La presentación podálica.....	23
2.2.- La versión cefálica externa .....	26
2.2.1.- Definición e historia de la VCE .....	26
2.2.2.- La versión cefálica externa clásica.....	28
2.2.2.1.- Técnica.....	29
2.2.2.2.- Contraindicaciones .....	31
2.2.3.- Medicina basada en la evidencia en VCE .....	32
2.2.3.1.- Tasas de éxito .....	32
2.2.3.2.- Factores implicados en la tasa de éxito .....	34
2.2.3.3.- Medidas para aumentar la tasa de éxito.....	36
2.2.3.4.- Predicción de éxito.....	45
2.2.3.5.- Tasa de complicaciones.....	48
2.2.3.6.- Impacto de la VCE en el tipo de parto .....	49
2.2.3.7.- Resultados perinatales tras la VCE .....	51
2.3.- El parto por cesárea .....	53
2.4.- Cambios del manejo del feto en podálica y papel de la VCE .....	54
2.5.- Papel de la analgesia en la obstetricia actual .....	56
2.5.1.- Anestésicos inhalados .....	56
2.5.2.- Agentes opioides.....	57

2.5.2.1.- Petidina .....	58
2.5.2.2.- Meperidina .....	58
2.5.2.3.- Morfina .....	59
<b>2.5.3.- Agentes no opioides .....</b>	<b>59</b>
2.5.3.1.- Barbitúricos .....	59
2.5.3.2.- Escopolamina .....	60
2.5.3.3.- Ketamina .....	60
2.5.3.4.- Benzodiacepinas .....	60
<b>2.5.4.- Analgesia epidural .....</b>	<b>61</b>
<b>2.5.5.- Otras técnicas .....</b>	<b>62</b>
2.5.5.1.- Acupuntura.....	62
2.5.5.2.- Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea.....	63
<b>2.6.- Óxido nítrico: características farmacológicas.....</b>	<b>64</b>
2.6.1.- Acción anestésica .....	64
2.6.2.- Acción analgésica .....	65
2.6.3.- Efectos adversos .....	65
2.6.3.1.- Efectos sobre el sistema inmune .....	65
2.6.3.2.- Toxicidad hematológica y/o efectos neurológicos .....	66
2.6.3.3.- Efectos sobre el miocardio .....	66
2.6.3.4.- Efectos teratogénicos .....	66
2.6.3.5.- Expansión de espacios aéreos cerrados .....	67
2.6.3.6.- Hipoxia por difusión .....	67
2.6.3.7.- Náuseas y vómitos .....	68
<b>2.6.4.- Óxido nítrico en obstetricia.....</b>	<b>68</b>

<b>2.7.- Remifentanilo: características farmacológicas</b> .....	<b>73</b>
2.7.1.- Características fisico-químicas y metabolismo.....	73
2.7.2.- Características farmacocinéticas .....	74
2.7.3.- Características farmacodinámicas .....	76
2.7.4.- Indicaciones.....	78
2.7.5.- Contraindicaciones .....	80
2.7.6.- Precauciones en la administración del remifentanilo .....	80
2.7.7.- Efectos secundarios .....	81
2.7.8.- Interacciones con otros fármacos.....	81
2.7.9.- Dosis y administración .....	82
2.7.10.- Papel del remifentanilo en obstetricia .....	83
<b>2.8.- Papel de la analgesia en la VCE</b> .....	<b>93</b>
2.8.1.- El dolor y sus implicaciones en la VCE .....	93
2.8.2.- Manejo del dolor en la VCE .....	95
2.8.2.1.- Analgesia regional .....	96
2.8.2.2.- Óxido nitroso .....	99
2.8.2.3.- Remifentanilo.....	100
2.8.2.4.- Otros métodos .....	101
<b>III.- HIPÓTESIS</b> .....	<b>103</b>
<hr/>	
<b>3.1.- Hipótesis</b> .....	<b>105</b>
<b>3.2.- Objetivos del estudio</b> .....	<b>105</b>

3.2.1.- Objetivo principal .....	105
3.2.2.- Objetivos secundarios.....	105
<b>IV.- MATERIAL Y MÉTODO .....</b>	<b>107</b>
<hr/>	
4.1.- Diseño del estudio .....	109
4.1.1.- Calculo del tamaño muestral .....	110
4.1.2.- Protocolo de la versión cefálica externa .....	111
4.1.2.1.- Población a estudio .....	111
4.1.2.2.- Ámbito del estudio .....	113
4.1.2.3.- Duración del ensayo .....	114
4.1.2.4.- Fármacos: fabricación, etiquetado y distribución .....	114
4.1.2.5.- Aleatorización .....	115
4.1.2.6.- Procedimiento del estudio .....	115
4.1.2.7.- Medios físicos empleados.....	116
4.1.2.8.- Medidas farmacológicas durante la versión .....	117
4.1.2.9.- Técnica empleada.....	118
4.1.2.10.- Personal que realiza la técnica .....	119
4.1.2.11.- Control de complicaciones inmediatas .....	120
4.1.2.12.- Control de complicaciones tardías .....	121
4.1.2.13.- Estudio del dolor .....	121
4.1.2.14.- Variables a estudio y manejo de la información .....	121
4.1.2.15.- Relevancia científico-sanitaria del proyecto.....	123
4.1.2.16.- Justificación de la necesidad del proyecto .....	124
4.1.3.- Atención al parto .....	124
4.1.4.- Control neonatal en el posparto inmediato .....	125

4.2.- Diseño estadístico .....	126
4.2.1.- Gestión de datos.....	126
4.2.2.- Análisis estadístico .....	126
4.3.- Aspectos éticos.....	127
4.4.- Seguro .....	128
4.5.- Fuentes de financiación del medicamento .....	128
V.- RESULTADOS .....	129
<hr/>	
5.0.- Descripción de grupos a estudio.....	131
5.0.1.- Aleatorización .....	131
5.0.2.- Análisis intermedio de eficiencia.....	132
5.0.2.1.- Primer análisis intermedio .....	132
5.0.2.2.- Segundo análisis intermedio .....	133
5.1.- Estudio descriptivo .....	134
5.1.1.- Descripción del grupo remifentanilo.....	134
5.1.1.1.- Aspectos generales.....	134
5.1.1.2.- Descripción de las variables estudiadas para la VCE.....	136
5.1.1.3.- Técnica de la VCE .....	140
5.1.1.4.- Analgesia en la VCE.....	144
5.1.1.5.- El parto tras la VCE .....	156
5.1.1.6.- Resultados perinatales .....	159
5.1.2.- Descripción del grupo óxido nítrico .....	164

5.1.2.1.- Aspectos generales .....	164
5.1.2.2.- Descripción de las variables estudiadas para la VCE .....	166
5.1.2.3.- Técnica de la versión cefálica externa .....	170
5.1.2.4.- Analgesia en la VCE .....	173
5.1.2.5.- El parto tras la VCE .....	183
5.1.2.6.- Resultados perinatales .....	186
<b>5.2.- Estudio comparativo.....</b>	<b>191</b>
<b>5.2.1.- Aspectos generales .....</b>	<b>191</b>
<b>5.2.2.- Variables estudiadas para la VCE .....</b>	<b>194</b>
5.2.2.1.- Localización placentaria .....	194
5.2.2.2.- Variedad de presentación.....	194
5.2.2.3.- Cantidad de líquido amniótico .....	195
5.2.2.4.- Peso fetal estimado por ecografía .....	196
<b>5.2.3.- Técnica de la versión cefálica externa .....</b>	<b>197</b>
5.2.3.1.- Tipo de tocolítico utilizado durante la VCE .....	197
5.2.3.2.- Número de intentos.....	197
5.2.3.4.- Tasa de éxito de la VCE .....	199
5.2.3.5.- Complicaciones en la VCE.....	200
<b>5.2.4.- Analgesia en la VCE .....</b>	<b>200</b>
5.2.4.1.- Complicaciones de la analgesia .....	200
5.2.4.2.- Estudio del dolor: escala de evaluación del dolor .....	201
5.2.4.3.- Valoración del dolor en función del resultado de la técnica.....	202
5.2.4.4.- Experiencia de la mujer durante la VCE .....	204
5.2.4.5.- Experiencia del obstetra durante la VCE.....	208
<b>5.2.5.- El parto tras la VCE.....</b>	<b>209</b>

5.2.6.- Resultados perinatales .....	210
<b>VI.- DISCUSIÓN .....</b>	<b>213</b>
<hr/>	
6.1.- Justificación del estudio .....	215
6.2.- Diseño y realización del ensayo clínico.....	218
6.3.- Efecto del remifentanilo frente al óxido nitroso en la VCE.....	221
6.3.1.- Tasa de éxito y complicaciones en la VCE .....	221
6.3.2.- Administración y complicaciones farmacológicas.....	223
6.3.3.- Efecto analgésico en la paciente .....	225
6.3.4.- Experiencia de la gestante en la VCE con analgesia .....	227
6.3.5.- Parto y resultados perinatales .....	230
6.3.6.- La analgesia en la VCE.....	231
<b>VII.- CONCLUSIONES.....</b>	<b>235</b>
<hr/>	
<b>VIII.- BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>239</b>



## I.- INTRODUCCIÓN

---



Dentro de las presentaciones no cefálicas en el momento del parto, la presentación de nalgas supone un importante reto hoy en día en la obstetricia. Son entre el 3-5% de todos los partos y prácticamente en todos ellos, la cesárea se ha convertido en la única vía de finalización, con los consiguientes riesgos de la propia cirugía y lo que supone el antecedente de esta intervención para gestaciones futuras. De ahí la importancia de realizar una VCE con el fin de reducir las presentaciones no cefálicas en el momento del parto, siguiendo las recomendaciones de las principales Sociedades Científicas de Ginecología y Obstetricia.

Sin embargo es sabido que la VCE es una técnica que supone un dolor moderado para la gestante y aunque suele ser bien tolerado puede hacer de la VCE una experiencia dolorosa y desagradable, condicionando los resultados y la aceptabilidad por parte de las embarazadas de la maniobra.

Por eso nos planteamos un ensayo clínico comparando la eficacia como analgésico en la VCE del remifentanilo intravenoso frente a la inhalación del óxido nítrico esperando un mayor alivio del dolor mejorando con ello la tasa de éxito sin aumentar los efectos indeseables en la gestante, feto o recién nacido.



## II.- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

---



## 2.1.- La presentación podálica

La gestación con presentación en pelviana, de nalgas o podálica es aquella en la que las nalgas y/o extremidades inferiores del feto se relacionan directamente con el estrecho superior de la pelvis materna con la cabeza en el fondo uterino. Entre el 3-4% de los partos son presentaciones podálicas a término, llegando a ser hasta el 25-30% antes de la semana 28, y tan solo el 7% a las 32 semanas (1).

Aunque en la mayoría de las gestaciones que tienen fetos en podálica se produce una versión espontánea entre las semanas 28 y 33; hay un pequeño porcentaje en el no se produce este "giro" fetal. Existen una serie de factores fetales, maternos, ovulares entre otros que dificultan esa maniobra espontánea. El útero cambia de forma según avanza la gestación, se va haciendo piriforme, con un diámetro inferior menor, de manera que el polo podálico mayor y más móvil se va acomodando al fondo uterino, de manera que si no ocurre así, según avanza el embarazo la versión espontánea resulta más dificultosa. También influye la cantidad de líquido amniótico, por lo que la disminución de éste baja la posibilidad de movimiento fetal. Existen otras situaciones en las que es más frecuente la presentación podálica, como son la prematuridad, las malformaciones uterinas o fetales, placenta previa, oligoamnios, polihidramnios, primiparidad, gestaciones múltiples, etc... (tabla 2.1).

El punto guía de las presentaciones podálicas es el sacro. En función de su relación con la pelvis materna hablaremos de distintas posiciones como por ejemplo sacro-iliaca-izquierda anterior, sacro-iliaca-derecha-posterior etc...

Tabla 2.1.- Factores predisponentes de la presentación podálica	
<b>Factores fetales</b>	
Prematuridad	
Gestación múltiple	
Sexo fetal femenino	
Bajo peso al nacimiento	
Malformaciones fetales (hidrocefalia, teratoma sacrocoxígeo, etc...)	
<b>Factores maternos</b>	
Edad materna avanzada	
Cesárea anterior	
Anomalías pélvicas	
Malformaciones uterinas, miomas	
<b>Factores ovulares</b>	
Placenta previa	
Oligo-polihidramnios	
Cordón corto	
<b>Otros</b>	
Presentación de nalgas en gestaciones anteriores	
Padres nacidos de nalgas	

La presentación podálica puede tener diferentes variedades (1) (figura 2.1). Nalgas puras (60%), cuando los muslos están flexionados sobre el abdomen y las piernas extendidas, con los pies cerca de la cara fetal. Nalgas completas (5-10%) con los muslos flexionados sobre el abdomen y las piernas sobre los muslos y finalmente las nalgas incompletas (25-30%) cuando uno o ambos pies se dirigen hacia la vagina.

Figura 2.1.- Variedades de la presentación podálica



Independientemente de la vía de parto, la gestación podálica tiene una mortalidad perinatal, entre 2 y 4 veces superior (2). Igualmente presenta mayor número de partos prematuros, rotura prematura de membranas, malformaciones fetales, neonatales o infantiles. También existe mayor incidencia de prolapso de cordón, en el 6% de los partos de nalgas, que puede llegar hasta el 5-10,5% en los casos de nalgas completas y que se llega a asociar a un índice de mortalidad de hasta el 38,5%. Se puede producir un atrapamiento de cabeza, en un 8% de los partos vaginales, que puede suponer lesiones neurológicas y muerte fetal, siendo más frecuente en nulíparas, prematuros y en presentación de pies. Otros traumatismos fetales, entre 0,3 - 6%, sobre todo en partos vaginales, como lesiones medulares y vertebrales, parálisis braquial, lesiones musculares, etc...

## 2.2.- La versión cefálica externa

### 2.2.1.- Definición e historia de la VCE

Se trata de una maniobra externa sobre el abdomen de la gestante con el fin de movilizar al feto hasta conseguir una presentación en cefálica. Se puede realizar a presentaciones podálicas, oblicuas y transversas.

La versión cefálica externa es una técnica a la que se hace referencia en textos muy antiguos, parece que fue muy practicada por Hipócrates y muy difundida por Aristóteles (384-322 a.c) a sus discípulos. No es hasta el siglo XVI cuando Ambroise Paré (1510-1590) defiende las ventajas del parto vaginal de las presentaciones podálicas (3).

La VCE ha pasado por épocas en las que se ha desestimado su realización por múltiples factores como son la reversión espontánea y la posibilidad de complicaciones fetales entre otras. Y aunque a principios del siglo XX era frecuente su uso, en la década de los 40 del siglo XX cae de nuevo en el ostracismo.

En los años 60 del siglo pasado, la VCE tiene tantos defensores como detractores (4) fundamentado en diferentes razonamientos. Algunos consideraban que la maniobra aumentaba el riesgo fetal, pudiendo provocar rotura de membranas pretérmino, compresión de cordón o desprendimientos de placenta, que precisaban de la extracción fetal urgente (5).

Además se recomendaba hacer la versión entre la semana 28 y 34 porque había más tasa de éxito al tratarse de fetos menos encajados, más pequeños y con mayor cantidad de líquido amniótico. Sin embargo muchas de estas versiones no serían necesarias, puesto que el número de versiones espontáneas es muy frecuentes en estas semanas de gestación (6).

El hacer la técnica de manera tan temprana supone una gran tasa de reversiones, lo que hace que sea poco eficaz (6), aunque hacerlo más tarde disminuía de manera importante la tasa de éxito (7).

En aquellos años la VCE se tenía que realizar sin tener los conocimientos de bienestar fetal de los que hoy disponemos. Por tanto, se aceptaba el parto de nalgas por vía vaginal si la evolución era buena o la cesárea, la cuál era ya una intervención quirúrgica sin los importantes riesgos que presentaba a principios del siglo XX.

En 1981 se realiza el primer estudio aleatorizado que analiza los resultados de la VCE (8), apoyando los iniciales trabajos que se realizaron en Estados Unidos, que supusieron el inicio del relanzamiento de la VCE. Posteriormente, otros autores han presentado trabajos, también prospectivos aleatorizados (9-11). Todos ellos concluían que la técnica reduce de manera significativa la presentación podálica en el parto y la tasa de cesáreas.

El avance en el diagnóstico fetal como el uso de la ecografía, la monitorización de la frecuencia cardíaca fetal, del perfil biofísico, así como la administración de tocolíticos durante la técnica favorece, en los últimos años, la realización de la VCE. Sobre todo relanzada por las altas tasas de cesáreas que se producían en la presentación podálica como consecuencia de los resultados, del hoy cuestionado pero en su momento aceptado mayoritariamente, "Term Breech Trial" que en el año 2000 recomendaba la vía abdominal para la terminación de las presentaciones de nalgas (12).

### 2.2.2.- La versión cefálica externa clásica

La VCE puede ser considerada un técnica segura si se realiza de manera correcta y con un estudio adecuado del feto. Por lo que su empleo está justificado con el fin de disminuir las presentaciones en podálica, evitando así el riesgo de un posible parto vaginal complicado o una cesárea.

Una vez informada la paciente y dado el consentimiento, se debe realizar un estudio de bienestar fetal mediante cardiotocografía y comprobar la presentación, biometría fetal, localización de la placenta y cantidad de líquido amniótico con el estudio ecográfico.

Se puede llevar a cabo por uno o dos obstetras, con la gestante en posición de Trendelenburg. La VCE debe realizarse en un área obstétrica con un quirófano cercano donde, si es necesario, pueda procederse a una extracción fetal urgente mediante cesárea. Si es posible se contará con un ecógrafo durante la maniobra con el fin de valorar el feto durante ésta.

En las primeras 72 horas tras la VCE, en pacientes con Rh negativo, se debe administrar la gammaglobulina anti-D.

La paciente debe conocer que la técnica puede resultar algo dolorosa y que es necesaria su colaboración y en lo posible relajación con el fin de conseguir la versión a presentación cefálica.

Si tras una VCE exitosa el feto volviera a la presentación podálica se puede realizar otro intento. Entre el 5-10% de los fetos vuelven a esa presentación inicial. En estos casos podría valorarse realizar una inducción al parto tras la nueva versión con éxito.

### 2.2.2.1.- Técnica

---

El primer paso, una vez confirmada la presentación en podálica, es intentar levantar el polo inferior del feto y sacarlo de la pelvis materna (figura 2.2). Para ello, es fundamental que la tensión en el útero, piernas y abdomen de la paciente sea mínima.

Aunque a veces, desplazar la cabeza ligeramente puede ayudar a realizar esta maniobra, nunca se debe intentar movilizar la cabeza fetal hacia la pelvis si la nalga no ha salido de ésta, porque con la presión se volverá a encajar la misma.

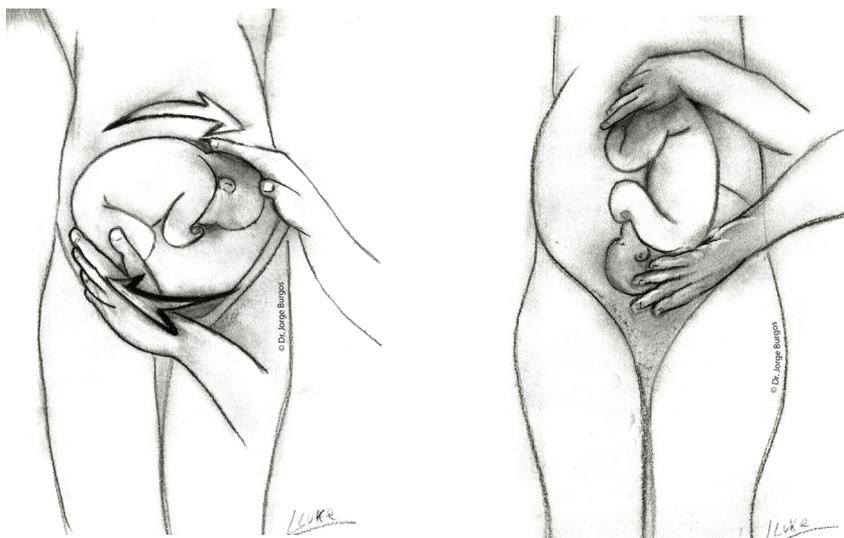
*Figura 2.2.- Elevación de la nalga durante la VCE*



Con la pelvis libre del feto, se intenta desplazar éste con un movimiento de rotación con ambas manos en sentido contrario, ascendiendo el polo podálico a la vez que se intenta llevar la cabeza hacia la pelvis. El punto más complicado es cuando el feto se ha situado en transversa porque en ese mo-

mento es muy importante seguir manteniendo la presión suficiente para acabar con la maniobra (figura 2.3). Por esto, posiblemente la maniobra resulta más “fácil” cuando la realizan dos obstetras, aunque siempre deben ser movimientos sincronizados entre ambos.

*Figura 2.3.- Movimiento de la VCE*



El ecógrafo nos puede resolver alguna duda sobre la presentación durante la maniobra, así como sobre la frecuencia cardíaca fetal, puesto que son frecuentes las bradicardias fetales transitorias durante la VCE que en ocasiones nos hace espaciar los nuevos intentos si no resulta exitosa en el primero. Solo, si la bradicardia es persistente y no se recupera al ceder la presión se debe desistir de realizar la maniobra y también se debe parar si no se consigue la versión en un periodo corto de tiempo.

### 2.2.2.2.- Contraindicaciones

---

En muy pocas ocasiones está contraindicada una VCE, la única evidente es aquella situación en la que ya exista una indicación de cesárea, puesto que no habría beneficio en realizar la maniobra. Otras contraindicaciones serían el compromiso del bienestar fetal, diagnóstico de placenta previa, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, rotura franca de membranas, sensibilización Rh, malformaciones uterinas y alteraciones de la coagulación.

En 2005 se publicó un ensayo aleatorizado, doble ciego en el que se comparaba el uso de un tocolítico frente a placebo, en 124 mujeres con intento fallido de VCE concluyendo que en sólo el 4% de los casos estaba contraindicada (13).

Otras situaciones son consideradas contraindicaciones relativas como los trastornos hipertensivos del embarazo, crecimiento intrauterino restringido, oligoamnios, cardiopatía materna, malformaciones graves, cicatriz uterina, cabeza fetal deflexionada, estimación de peso superior a 4.000 g y trabajo de parto ya establecido (14).

Un punto siempre controvertido, es la presencia de una cesárea anterior en las pacientes susceptibles de la VCE.

En una revisión llevada a cabo por Flamm de 56 pacientes con cesárea anterior y una tasa de éxito del 82% no se objetivó ninguna complicación (15). Otros autores, Ferguson en 1985 (16) y Kaneti en 2000 (17), con grupos más pequeños, de 15 y 13 pacientes, presentaron unas elevadas tasas de éxito del 73,3% y 92,3% sin complicaciones. Otra publicación posterior (18) también resaltó que los resultados de la VCE son similares en pacientes con y sin cesárea previa.

En 2014 Burgos publicó un estudio de cohorte prospectivo en el que comparaba los resultados de 70 versiones realizadas en mujeres con cesárea anterior con 387 VCE en mujeres multíparas realizadas desde Marzo de 2002 hasta junio de 2012. La tasa de VCE exitosas en el primer grupo fue del 67,1% frente al 66,1% sin complicaciones en el grupo de la cesárea anterior. No hubo ningún caso de rotura uterina. La tasa de parto vaginal en el primer grupo alcanzó el 52,8% vs el 74,9% en el grupo de las multíparas. Con estos resultados el autor concluyó que se debe ofrecer la posibilidad de intento de VCE a las mujeres con cesárea previa (19).

En definitiva aunque algunos estudios no tienen un gran número de casos, todos llegaron a la conclusión que los resultados de la VCE son buenos en pacientes con cesárea en su parto anterior sin mayor número de complicaciones respecto a las que no tienen ese antecedente.

### **2.2.3.- Medicina basada en la evidencia en VCE**

#### **2.2.3.1.- Tasas de éxito**

---

Existe gran variabilidad en cuanto a los resultados de la tasa de éxito de la VCE. Hasta 2014 hay publicados más de 200 artículos. En la tabla 2.2 se reflejan algunos de los más relevantes, con tamaños muestrales de >200 pacientes y cuyas tasas de éxito van desde el 34 al 78,7% ( 20, 21-43). En general, son estudios con grupo de pacientes muy similares si bien en la mayoría se incluyen gestaciones de 36 semanas, lo que aumenta la tasa de éxito.

Tabla 2.2.- Tasas de éxito de la VCE

Autor	Año	Pacientes	Semanas	Tasa éxito
Mashiach	1995	432	≥37	72%
Ben-Arie	1995	249	≥35	78,7%
Laros	1995	344	≥37	51%
Nohe	1996	800	-	60,5%
Mauldin	1996	203	≥37	48%
Marquette	1996	283	≥36	52%
Lau	1997	243	≥36	69,5%
Flock	1998	524	-	38,4%
Impey	1999	356	≥36	43%
Regalia	2000	923	≥36	62,7%
Boucher	2003	1353	≥36	51,8%
Le Bret	2004	237	≥36	50,6%
Nassar	2006	398	≥37	39%
Collins	2007	805	≥36	44,3%
Ben Meir	2007	603	≥37	61,2%
Kok	2008	320	≥36	37%
Kuppens	2008	209	-	46%
Wise	2008	255	≥36	59%
Rijnders	2008	924	≥36	41%
Faron	2008	439	-	37,6%
Burgos	2010	236	≥37	44,1%
Kok	2011	310	≥36	39%
Burgos	2011	500	≥37	52,2%
Hutton	2011	461	≥37	43,6%
De Hundt	2011	320	≥36	37%
Pichon	2012	212	≥34	34%

### 2.2.3.2.- Factores implicados en la tasa de éxito

Muchos son los estudios (Tabla 2.3) que han intentado relacionar determinadas características con mayor tasa de éxito de la VCE (20, 24, 27, 41, 42, 44-52). Entre otros la paridad, el peso materno, el índice de masa corporal, la variedad de nalgas, la cantidad de líquido amniótico y el peso fetal estimado mediante ecografía.

Tabla 2.3.- Factores asociados a la tasa de éxito de la VCE									
	Año	n	Paridad	Peso	IM C	Placenta	Líquido	Variedad	Peso fetal
Ferguson	1987	172	+	-		+	+	+	-
Hellström	1990	300	+		-	-	+	+	
Newman	1993	108	+			+			
Ben-Arie	1995	249	+			-			+
Mauldin	1996	203	+	+		+	+		
Flock	1998	524	+	+		+			
Ezra	2000	164	+		-	-	-	-	-
Burgos	2011	500	+	-	-	+	+	+	-
Obeidat	2011	101	+			+		+	
Kok	2011	310	+	-	-	+	+	-	+
De Hundt	2012	320	+			+	+		+
Hussin	2013	128	+			+	+		-
Salzer	2014	287	+			+	+	+	
Mowat	2014	355	+		-	-	+	-	-

Kok en el 2008, realizó una revisión sistemática de 53 estudios que incluyeron a 10.000 mujeres sobre los factores que podían influir en la tasa de éxito de la VCE (53). De ellos, 34 eran estudios prospectivos, 36 estudios de cohortes y en 43 la VCE se realizó bajo los efectos de un fármaco tocolítico. En este meta-análisis se llegaba a la conclusión de que eran la multiparidad, el no encajamiento de la nalga, la relajación uterina, la cabeza fetal palpable y un bajo peso materno (< 65 kg) los factores que determinaban la mayor probabilidad de que la VCE resultara con éxito.

En 2009, el mismo autor se centró solo en los factores ecográficos, revisando 37 estudios con 7000 pacientes (54). Según sus resultados la posición fetal, la cantidad de líquido amniótico y la localización de la placenta son los factores más importantes para estimar la tasa de éxito.

De nuevo Kok, dos años más tarde publicó un estudio de cohortes prospectivo con 310 gestantes a las que se les realizó una VCE en la semana 36 (41). Mediante un análisis multivariable de regresión logística, estableció que eran la multiparidad y la cantidad de líquido amniótico lo que aumentaba la tasa de éxito de la VCE.

También en el año 2011 Burgos publicó un estudio prospectivo con 500 VCE y una tasa de éxito del 52,2%, en el que concluyó que son la paridad, la localización de la placenta, la cantidad de líquido amniótico y el tipo de variedad de nalgas, los factores más influyentes a la hora de aumentar la probabilidad de que la VCE resulte exitosa (48).

Una reciente revisión Cochrane que incluye 25 estudios con un total de 2.548 mujeres, ha concluido que el uso de beta-estimulantes aumenta la tasa de éxito, con una reducción de la tasa de cesáreas tanto en nulíparas como multíparas y que la analgesia regional es más eficaz si se asocia a un tocolítico

aunque sin evidenciar diferencias significativas respecto a la presentación en cefálica en el momento del parto ni en la tasa de cesáreas (55).

### **2.2.3.3.- Medidas para aumentar la tasa de éxito**

---

A la hora de intentar mejorar la tasa de éxito de la VCE, se han realizado estudios sobre los factores que pueden mejorar los resultados de la técnica. Entre ellos cabe destacar los que se han analizado con mayor frecuencia como la tocolisis, la anestesia regional y la amnioinfusión.

#### **2.2.3.3.1.- Tocolisis**

El aumento del tono uterino es uno de los factores que más dificulta la realización de la VCE, por lo que cuanto más relajado esté el útero más sencillo resultará el giro fetal durante la maniobra. El solo hecho de tocar el abdomen y el útero gestante supone una estimulación para aumentar ese tono y por tanto dificultar la VCE, e incluso en ocasiones provocar el parto. Por todo esto, en muchas ocasiones se ha estudiado el efecto de la tocolisis en la VCE.

Los primeros estudios sobre el tema se remontan a los años 70 del siglo pasado, valorando como positivo su uso porque se empezaba a realizar la VCE en gestaciones a término, no en prematuros como hasta ese momento (56). Con el tocolítico se publicaron tasas de éxito de entre 53-70% (57).

Más tarde, en la década de los 80 se publicaron los primeros estudios prospectivos en los que al comparar los resultados de la VCE con tocolítico frente a la actitud expectante se observó que los resultados son mejores con el tocolítico (9).

Robertson en 1987, publicó un estudio prospectivo no ciego en el que comparaba la tasa de éxito en 30 pacientes sin tocolisis con 28 pacientes a las

que se les administraba 200 µg/m de ritodrine intravenoso, en gestaciones a término entre 37-41 semanas, con una tasa de éxito del 66,7% y 67,8% respectivamente sin significación estadística (58).

Otro estudio prospectivo aleatorizado fue publicado en 1989 con 90 pacientes, donde compararon un grupo con tocolisis con salbutamol oral 4mg y salbutamol intravenoso con otro grupo sin tocolisis. Las tasas de éxito fueron del 46,6%, 50,0% y 46,6% respectivamente, sin diferencias significativas (59).

En 1993, Stock con 63 gestantes comparó placebo, ritodrine y hexoprenalina evidenciando diferencias significativas a favor de la hexoprenalina ( $p=0,04$  vs  $p=0,22$ ) (60).

Tres años más tarde, Chung publicó un estudio aleatorizado, doble ciego sobre el efecto del ritodrine intravenoso frente al placebo, en 51 mujeres, con una tasa de éxito del 68% y 32% respectivamente, con significación estadística ( $p<0,01$ ) (61).

También en 1996, Marquette realizó otro estudio aleatorizado, doble ciego, con 283 gestantes de fetos en podálica de al menos 36 semanas, comparando el ritodrine intravenoso, 111µg/min frente a placebo. En él se demostró una diferencia significativa a favor del fármaco tocolítico, con una tasa de éxito del 52% vs 42%, ( $p=0,02$ ). Esta diferencia no fue significativa en las mujeres multíparas (66% vs 58%,  $p=0,38$ ) pero sí en las nulíparas (43% vs 25%,  $p=0,02$ ) (23).

Fernandez en 1997, en su estudio aleatorizado doble ciego con 103 mujeres comparó la tocolisis con terbutalina, 0,25 mg vía sublingual frente a placebo, llegando a la conclusión que la tasa de éxito con el fármaco era superior de manera significativa (52% vs 27%,  $p=0,01$ ), disminuyendo el número

ro de presentaciones en podálica en el momento del parto ( $p=0,04$ ) y la tasa de cesáreas ( $p<0,01$ ) (62).

Más tarde, en 2003 Bujold publicó varios estudios sobre el uso de la nitroglicerina sublingual en la VCE (63-65). El primero, un estudio casos-control retrospectivo que incluía a 150 mujeres, a 120 se les administraba 0,8 mg sublingual comparándolas con otros dos grupos; uno de 137 mujeres y otro de 30 a las que se les realizó la versión en el mismo tiempo que al primer grupo, pero sin tocolítico. Concluía que la nitroglicerina no aumentaba de manera significativa la tasa de éxito (30% vs 27%;  $p=0,86$ ) y que eran necesarios estudios prospectivos aleatorizados sobre el tema (65). En su segundo estudio, un ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego con 99 pacientes, donde comparaba la nitroglicerina sublingual frente a placebo no encontró un aumento significativo en la tasa de éxito (48% vs 63%,  $p=0,13$ ) (63).

Finalmente el mismo autor, en un estudio con 74 mujeres comparó la tocolisis con nitroglicerina sublingual, 0,4 mg frente a ritodrine, 111 $\mu$ g/min durante 20 minutos, evidenciando tasas de éxito superior con el ritodrine (45% vs 25%,  $p=0,07$ ) aunque no estadísticamente significativas. Además encontró una mayor tasa de efectos adversos en el grupo de la nitroglicerina como la cefalea y la hipotensión (64).

Hofmeyr, en la revisión Cochrane hizo un metaanálisis sobre el efecto del uso de fármacos tocolíticos en la VCE, para concluir que la tocolisis aumenta la tasa de éxito de la versión (RR=0,74; IC 95%: 0,64-0,87) (66).

En un estudio prospectivo aleatorizado con 59 pacientes, El-Sayed comparó la nitroglicerina intravenosa con la terbutalina subcutánea (55% vs 23%;  $p=0,01$ ) (67). En otro estudio similar con 60 pacientes, Nor Azlin concluyó que existen diferencias significativas a favor de la perfusión del ritodrine

intravenoso frente al placebo (50% vs 23%,  $p=0,03$ ) por igual en nulíparas y multíparas (68).

En 2005, Impey presentó un estudio aleatorizado doble ciego, donde comparó el uso de tocolíticos frente a placebo en casos donde la VCE previa había fracasado, concluyendo que los tocolíticos aumentaban la presentación en cefálica en el momento del parto, de manera significativa ( $RR=3,21$ ; IC 95%=1,23-8,39) reduciendo la tasa de cesáreas también significativamente ( $RR=0,33$ ; IC 95%=0,14-0,80) (13).

Stergiotou en 2007 realizó un estudio retrospectivo para comparar la eficacia del atosiban frente al ritodrine, para concluir que ambos fármacos son igual de eficaces (28% vs 41%;  $p>0,05$ ), aunque los efectos secundarios son más frecuentes con el ritodrine, por lo que el atosiban puede ser una alternativa con menos efectos adversos en la VCE (69).

En el año 2008, Kok, en un ensayo clínico controlado y aleatorizado, doble ciego con 310 pacientes, estudió la eficacia del nifedipino como tocolítico, 20 mg vía oral en 2 dosis de 10 mg, 15 y 30 minutos antes de la VCE. La tasa de éxito no aumentó de manera significativa en el grupo del nifedipino frente al placebo (41,6% vs 37,2%,  $p>0,05$ ) (70).

Mohamed en 2008 comparó el nifedipino frente a la terbutalina en la VCE. Un ensayo clínico, prospectivo y aleatorizado, no doble ciego, con 86 pacientes, comparando 20 mg de nifedipino frente a un bolo intravenoso de 50  $\mu$ g de terbutalina (39,5% vs 58,1% en la tasa de éxito de ambos grupos respectivamente [ $p=0,08$ ]). Concluyó que el nifedipino es una alternativa como tocolítico en la VCE cuando los betamiméticos estén contraindicados (71).

Hilton en el año 2009 publicó un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado comparando la nitroglicerina versus placebo, 82 nulíparas y 44 multíparas, para observar que la nitroglicerina aumentaba la tasa de éxito de manera significativa en nulíparas (24% vs 8%,  $p < 0,04$ ) aunque no en multíparas (44% vs 43,  $p = 0,60$ ) (72).

También en el 2009, Collaris publicó un ensayo clínico, aleatorizado, doble-cego, en 90 pacientes comparando la terbutalina con el nifedipino en la VCE, concluyendo que la tasa de éxito era mayor con la terbutalina aunque sin significación estadística (34,1% vs 52,2%;  $RR = 0,7$ ;  $IC_{95\%}$ : 0,4-1,1). Sin embargo, el uso de este fármaco disminuía la tasa de cesáreas ( $RR = 1,4$ ;  $IC_{95\%}$ : 1,01-1,85) y el NNT para evitar una cesárea, también de manera significativa (73).

En un estudio que comparaba el nifedipino con una cohorte histórica en la que se había administrado ritodrine intravenoso en la VCE, se demostraba que la eficacia del nifedipino fue similar a la del ritodrine (54% tasa de éxito con el nifedipino frente al 50% con el ritodrine). Quizás en este estudio los resultados tengan algún sesgo, puesto que durante el mismo, se pasó de la administración sublingual a la oral (74).

Burgos en el 2010 publicó un estudio prospectivo de 236 pacientes a las que se les realizó la VCE comparando el ritodrine y el atosiban, con una tasa de éxito del 56,8% y 31,4% ( $p < 0,05$ ) respectivamente (75).

Un año más tarde, Wilcox presentó una revisión sistemática del uso del nifedipino como fármaco tocolítico en la VCE. Eran 3 estudios con 496 mujeres, en dos de ellos se comparó el nifedipino con la terbutalina ( $n = 176$ ), con mejores resultados para la terbutalina ( $RR = 0,67$ ;  $IC_{95\%}$ : 0,48-0,93;  $p = 0,016$ ). En el otro, se comparó con placebo sin encontrar diferencias en la tasa de éxi-

to de VCE (41,6% vs 37,2%,  $p=0,43$ ). Finalmente el autor concluía que no existía evidencia para recomendar el nifedipino como tocolítico en la VCE (76).

Otro fármaco estudiado en mucha menor medida en su uso como tocolítico en la VCE, es el salbutamol. En 2009, Tasnim realizó un estudio pseudo-experimental en el que valoraba la eficacia del salbutamol subcutáneo en la VCE, administrando 0,25 mg 15 minutos antes de la técnica. De los 101 intentos de VCE se consiguió el 40,5% de tasa de éxito, con presencia de efectos secundarios de manera leve en el 35,6% de las pacientes (77).

También en el 2009, Vani realizó otro estudio aleatorizado con 114 pacientes. Administrando salbutamol en bolos intravenosos de 0,1 mg, con una tasa de éxito de 70,2% frente a 36,8% con placebo (RR=1,9; IC 95%: 1,3-2,8;  $p<0,01$ ) (78).

Este mismo año, 2015, se ha publicado una revisión Cochrane en la que se han analizado las actuaciones para aumentar el número de presentaciones en cefálica cuando se realiza una VCE. En lo que se refiere a la administración de tocolíticos (beta-estimulantes, antagonistas del calcio, donantes de óxido nítrico), se incluyeron 17 estudios con 1876 pacientes. Tras el análisis concluía que la administración de fármacos beta-estimulantes por vía parenteral aumenta el número de presentaciones cefálicas y reduce la tasa de cesáreas(79).

### **2.2.3.3.2.- Analgesia regional**

La versión cefálica externa es una técnica dolorosa, pero que en general es bien tolerada, porque se trata de una maniobra de corta duración y con un importante potencial beneficio. En los últimos años, los estudios demuestran que el uso de analgesia durante la VCE disminuye francamente el dolor de la técnica, mejora el grado de satisfacción de la paciente y parece que puede mejorar la tasa de éxito.

En los siguientes apartados se desarrollará ampliamente la analgesia en obstetricia, especialmente en la versión cefálica externa.

### 2.2.3.3.- Amnioinfusión

La amnioinfusión es un procedimiento mediante el que se realiza una infusión de solución fisiológica en la cavidad amniótica con el fin de aumentar el volumen de líquido intrauterino. Se puede hacer vía transabdominal o transcervical a través de un catéter.

Durante el parto sus principales indicaciones son el oligoamnios, la presencia de meconio y de deceleraciones variables.

Diferentes autores confirman que la amnioinfusión intraparto corrige el oligoamnios (80) y reduce las posibles complicaciones como el distress neonatal (81), aspiración de meconio (82), parto instrumental y número de cesáreas (83, 84).

No existen muchos estudios sobre la amnioinfusión en la VCE. Resulta difícil valorar el índice de líquido amniótico, puesto que se trata de un sistema poco preciso y con gran variabilidad. Los pocos estudios que existen presentan mucha diversidad en los criterios de selección de los grupos.

En el 2003 Boucher publicó un estudio observacional prospectivo sobre la influencia de la cantidad de líquido amniótico en la tasa de éxito de la VCE. Dividió las pacientes en tres grupos según el ILA medido justo antes de la técnica; ILA<10cm, ILA 10-15 cm e ILA>15cm. En sus resultados se objetivó que la tasa de éxitos se relacionaba con la cantidad de líquido amniótico, de manera que a mayor ILA mayor es la tasa de éxito (30).

Hass, dos años más tarde realizó una revisión sistemática de los estudios publicados para analizar el papel del ILA en la tasa de éxito de la VCE. En

ese análisis concluía que resulta imposible establecer un punto de corte a partir del cual se asocia una menor tasa de éxito. Y aunque no pudo demostrar ese punto con significación estadística, sí parece que gestaciones con ILA <10 tienen menores tasas de éxito (85). Otros autores ponen este límite en  $ILA \leq 7$  (77).

En el año 2006 Adama van Scheltma realizó un estudio en el que se ofrecía la amniotomía a gestantes en las que la VCE resultó fallida y que tenían un ILA <15cm, repitiendo la maniobra tras una amniotomía salina transabdominal hasta alcanzar un ILA de 15 cm. No encontró diferencias significativas, si bien el estudio solo incluyó a 7 pacientes (86).

Kok en 2009, publicó un metaanálisis con 13 estudios que analizó la cantidad de líquido amniótico. Un ILA >10 parece asociarse a una mayor tasa de éxito de la VCE (OR=1,8; IC 95%: 1,5-2,1) (54).

### **2.2.3.3.4.- Hidratación materna**

Como se ha detallado en el punto anterior la cantidad de líquido amniótico podría estar en relación con la tasa de éxito de la VCE, aunque parece haber datos contradictorios en los escasos estudios que hay sobre el tema. Con el mismo fin que la amniotomía, es decir, aumentar la cantidad de líquido amniótico, se plantea la hidratación materna.

Existen estudios en los que se intenta aumentar la cantidad de líquido amniótico en diferentes situaciones con oligoamnios, tanto con hidratación oral como intravenosa.

Kilpatrick en un ensayo clínico aleatorizado demostró que la hidratación oral, bebiendo 2 litros de agua en dos horas aumentaba el ILA en un 31% de las pacientes (87).

En otro estudio prospectivo y aleatorizado, Flack también demostró un aumento del ILA probablemente como consecuencia de la mejoría de la perfusión útero-placentaria causada por la expansión del volumen plasmático materno (88). Posteriormente, Ghafarnejad también publicó un aumento del ILA tras la ingesta de dos litros de agua en 2 horas (89). Akter también publicó un ensayo con resultados similares (90).

Borges en 2011, publicó un estudio comparando la ingesta de agua, de una bebida isotónica, con la no hidratación, concluyendo que el ILA aumentaba cuando se ingerían ambas bebidas de manera similar respecto al grupo que no se hidrataba (91).

Otros estudios, a diferencia de todos los anteriores, se referían a la hidratación intravenosa como alternativa a beber dos litros de agua.

Chelmow, en un estudio aleatorizado demostró el beneficio de administrar por vía intravenosa una solución isotónica para aumentar el ILA en oligoamnios (92).

Magann en 2003, también constató un aumento del líquido amniótico con la administración intravenosa de 1 litro de Ringer Lactato (93).

Yan-Rosenberg en el año 2007, realizó un ensayo clínico donde se administraba una infusión intravenosa durante dos horas sin conseguir un aumento significativo de la cantidad de líquido amniótico (94).

En 2008, Lorzadeh publicó un ensayo clínico aleatorizado comparando la hidratación oral frente a la vía intravenosa, observándose solo un aumento con la ingesta de agua (95).

Umber presentó otro estudio prospectivo en 2010, donde se comparaba la infusión intravenosa frente a la ingesta oral sin encontrar aumento significativo del ILA en ambos grupos (96).

Recientemente, en 2014, Burgos ha publicado el único estudio en el que se intenta analizar el efecto de la hidratación intravenosa en la versión externa. Se trataba de un estudio prospectivo de cohortes, con 100 pacientes a las que se les iba a realizar la VCE, y a las que se les administraba 2 litros de suero hipotónico, comparándolas con otras 100 gestantes en las que no se usó la sueroterapia. Se concluía que la hidratación intravenosa aumenta el ILA, aunque este hecho no incrementa la tasa de éxito de la versión (43% vs 47%,  $p=0,67$ ) (97).

### 2.2.3.4.- Predicción de éxito

---

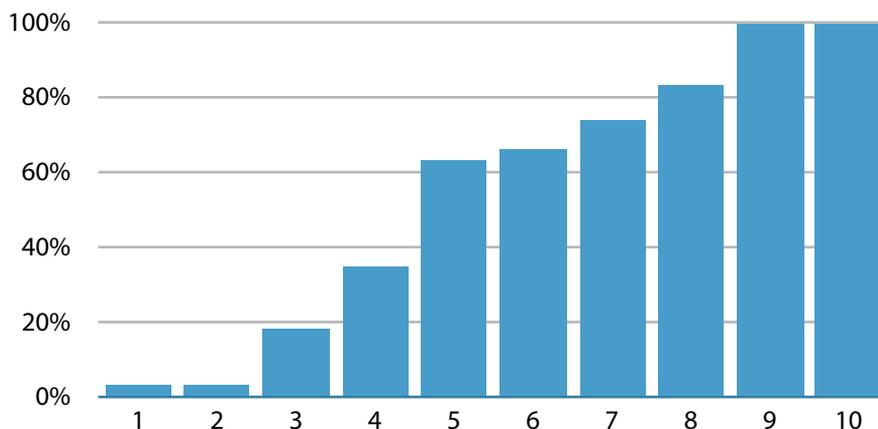
Durante estos años de relanzamiento de la versión cefálica externa se ha intentado encontrar cuáles son los factores que podrían asociarse a una mayor tasa de éxito. Algunos han ido más allá, elaborando un sistema de puntuación para intentar predecir la probabilidad de éxito o fracaso de la VCE.

En 1988, Fortunato (98) publicó un estudio con 67 pacientes en el que el análisis estadístico determinó que la obesidad, la disminución de líquido amniótico, el grado de encajamiento de la nalga, así como la posición posterior de la columna vertebral fetal estaban asociadas a una menor tasa de éxito de la VCE. Hellström en 1990 (45) con un análisis de regresión logística concluía que los factores más importantes que condicionaban el éxito de la técnica eran la paridad ( $p<0,01$ ), la presentación fetal ( $p<0,01$ ) y la cantidad de líquido amniótico ( $p=0,01$ ).

Newman fue el primero, en 1993 en elaborar un score con cinco variables en 108 pacientes según el cual se podría establecer la probabilidad de éxito de la versión (46). Estas cinco variables eran la paridad, la dilatación cervical, la localización de la placenta, la altura de la presentación y el peso fetal estimado. (tabla 2.4 y figura 2.4). Cuando aplicó este score en 289 pacientes se concluía que ninguna versión resultaba con éxito con puntuaciones inferiores o iguales a 2, mientras que todas resultaban exitosas con puntuaciones mayores de 8.

Tabla 2.4.- Índice predictivo de éxito de la VCE de Newman			
Variables	0	1	2
Paridad	0	1	2
Dilatación	≥3 cm	1-2 cm	0 cm
Peso estimado	<2500 g	2500-3500 g	>3500 g
Placenta	Anterior	Posterior	Lateral-Fúndica
Altura de la presentación	≥-1	-2	≤-3

Posteriormente Wong en el 2000 analizó como parámetros para la predicción: la cabeza palpable, el encajamiento de la nalga, la altura uterina y el tono uterino (99). Un año después, en 2001 Guyer relacionaba la mayor tasa de éxito con factores como la paridad, la placenta posterior y la presentación de nalga no extendida (100).

*Figura 2.4.- Predicción de éxito de la VCE según el score de Newman.*

Más recientemente, en 2011 Kok presentó un modelo predictivo del éxito de la VCE, pudiendo predecir qué pacientes tenían menos del 20% de probabilidades de éxito de la VCE y cuáles tenían más del 60%, teniendo en cuenta la paridad, la estimación del peso fetal, la cantidad de líquido amniótico y la localización placentaria (41).

Un año después, De Hundt publicó un modelo de predicción de mujeres con más del 50% de probabilidad de éxito frente a otras con menos del 20% (42). Y Burgos publicó un índice de predicción del 75% analizando la paridad, la localización placentaria y la variedad de nalgas mediante un modelo de regresión múltiple (tabla 2.5) (101).

Tabla 2.5.- Índice predictivo de éxito de la VCE de Burgos

	1	2	3	4
Paridad	1		2	≥3
Placenta	Anterior	Fúndica Lateral	Posterior	
Variedad	Puras Incompletas	Completas	Pies	
Líquido amniótico	Escaso	Normal		Abundante

### 2.2.3.5.- Tasa de complicaciones

La versión cefálica externa es una técnica segura si se realiza de manera correcta, pero aún así puede presentarse alguna complicación. Estudios aleatorizados han demostrado que no representa un aumento de la morbilidad o mortalidad neonatal (RR=0,44; IC 95%: 0,07-2,92) (28).

Dos metaanálisis han descrito tasas de complicaciones muy bajas (102, 103). En la revisión de Collaris se incluían 44 estudios con 7377 pacientes, para concluir que la complicación más frecuente era la alteración transitoria del registro cardiotocográfico en el 5,7% y persistente en el 0.3%. La hemorragia vaginal se producía en el 0,47%, desprendimiento prematuro de placenta en el 0,12% y 3,7% de transfusión feto-materna. La tasa de cesárea urgente fue de 0,43% y la mortalidad perinatal del 0,16%. Por tanto, según esta revisión Collaris concluía que la VCE era una maniobra segura y recomendable (102). Collins publicó en 2007 un estudio prospectivo de 805 versiones, cuyos resultados reflejaron un 0,1% de mortalidad perinatal con una tasa de cesáreas urgentes del 0,5% que demostraba la seguridad de la VCE (34). Posteriormente Grootsholten realizó una nueva revisión en la que concluyó que

la tasa de mortalidad perinatal fue de 1/5000 intentos de VCE con una tasa de cesáreas urgentes de 1/286 (103).

Existen otras complicaciones menos frecuentes como hemorragia, rotura de membranas, circulares de cordón, DPPNI (36), inicio del parto, transfusión feto-materna (104, 105), rotura uterina, torsión uterina (106), alteraciones cardiotocográficas persistentes (107), fracturas óseas fetales (29, 108, 109) y muerte fetal (17, 110, 111).

La bradicardia fetal durante la versión cefálica externa es frecuente y aunque se suele recuperar cuando cesan las maniobras, en algunos casos es necesario realizar una cesárea urgente. Durante la realización de la VCE la tasa de cesárea urgente es del 1-2%, siendo menor cuanto mayor es la experiencia del equipo obstétrico responsable de la técnica (112).

### **2.2.3.6.- Impacto de la VCE en el tipo de parto**

---

La versión cefálica externa tiene como objetivo reducir el número de presentaciones podálicas en el parto y reducir el número de cesáreas.

En la revisión Cochrane del 2001, se incluyeron 6 estudios con 612 pacientes que se sometieron al intento de VCE, produciéndose una reducción significativa de la presentación no cefálica en el parto (RR=0,42; IC95%: 0,35-0,50), así como la del número de cesáreas (RR=0,52; IC 95%: 0,39-0,71) (113).

En 2012 el propio Hofmeyr en una nueva revisión de 7 ensayos clínicos con un total de 1245 gestantes a las que se les realizó una versión con éxito, so observó una reducción significativa del número de presentaciones no ce-

fálicas en el nacimiento (RR=0,46; IC 95%: 0,31-0,66) y de la tasa de cesáreas (RR=0,63; IC 95%: 0,44-0,90) (114).

Teniendo en cuenta los datos anteriores es evidente que la VCE reduce la presentación no cefálica en el parto y la tasa de cesáreas. Pero resultaría interesante conocer qué tipo de parto tienen las mujeres en las que la versión ha tenido éxito.

Egge en 1994 y Wax en 2000 publicaron que no existían diferencias en el tipo de parto en las pacientes que habían tenido una versión exitosa o en las que la versión había sido espontánea (115, 116). Sin embargo Chan en 2002 detectó una mayor tasa de parto instrumental (14,3% vs 12,8%; OR=1,4; IC 95%: 1,0-2,0) así como de tasa de cesáreas (23,3% vs 9,4%; OR=3,1; IC 95%: 2,3-4,1) (117).

También en el 2002, en un estudio realizado por Ben-Haroush determinó que el riesgo de que el parto termine en cesárea en las pacientes con VCE es 3,2 veces mayor. Aunque no encontró diferencias significativas en cuanto al número de partos instrumentales (118).

Dos años más tarde Chan hizo una revisión sistemática sobre el riesgo de cesáreas intraparto en las gestaciones simples con VCE previa, para concluir que en éstas el riesgo de que el parto sea mediante cesárea es dos veces mayor (RR=2,1; IC 95%: 1,3-3,4) (119). También en 2004 Vezina aportó los mismos resultados tanto en primíparas como en multíparas (120).

Posteriormente, Nagy realizó un estudio prospectivo comparativo, en el que concluía que la tasa de cesáreas también era mayor en el grupo que tenía una VCE pero sin significación estadística (21% vs 16%; OR=1,4; IC 95%: 0,62-3,01) al igual que ocurría con la tasa de parto instrumental (12% vs 5%; OR=2,7; IC 95%: 0,93-7,27) (121).

En nuestro centro se analizaron los resultados de los partos en cefálica tras la VCE, comparando este grupo con los partos en cefálica de gestaciones que no habían precisado la versión, detectándose una tasa de cesáreas del 14,3% frente al 7%, diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ) (122).

Clock ha publicado un estudio de casos-control con 197 gestantes a las que se les realizó una VCE con éxito, llegando a la conclusión que no había mayor tasa de cesáreas (OR=1,70; IC 95%: 0,98-2,97), ni de parto instrumentado (OR=1,06; IC 95%: 0,32-3,51), ni siquiera en las pacientes con antecedente de cesárea (OR=0,59; IC 95%: 0,47-7,43) (123).

En el estudio publicado por Jain en el 2010 se observó un aumento significativo del número de cesáreas en el grupo de la VCE (18,2% vs 7,7%;  $p < 0,02$ ), pero no de la tasa de parto instrumental (124).

### 2.2.3.7.- Resultados perinatales tras la VCE

---

En 1977 se publica el primer estudio que hacía referencia a los resultados perinatales en partos de embarazos con VCE, atendiendo al valor del pH de la sangre de cordón del neonato y el test de Apgar. Se analizaron 51 intentos de VCE con una tasa de éxito del 53% sin encontrar diferencias, con resultados similares a los publicados por Flock en 1998 en una serie de 524 casos (27).

Wax en el 2000, publicó que las gestaciones con una VCE con éxito tiene unos resultados perinatales similares que las que no la tuvieron. No se observó tampoco mayor morbilidad materna (116).

En 2004, Chan en un estudio de cohortes retrospectivo con 89 pacientes con un parto tras una VCE exitosa, a las que comparaba con gestantes con presentación cefálica espontánea, tampoco encontró diferencias significativas en la tasa de acidosis en la sangre de cordón del neonato (125).

Dos años después, Nassar incluyó 11 estudios en una revisión sistemática con un total de 2503 mujeres, en la que concluía que la VCE no tenía asociada una mayor mortalidad fetal anteparto (126).

Collins en 2007 publicó una serie prospectiva de 805 VCE realizadas durante seis años, donde la tasa de ingresos en la unidad neonatal fue del 4%, el 0,6% tuvieron un Apgar a los 5 minutos  $<5$  y el 1,8% un pH en arteria umbilical  $<7,05$ , con una mortalidad perinatal del 0,1%, sin que ésta pudiera ser atribuible a la VCE (34).

Nuestro grupo tampoco encontró diferencias significativas en el test de Apgar a los 5 minutos  $<7$ , ni en la tasa de pH  $<7,10$ , ni de ingresos en la unidad neonatal y no se registró ningún caso de muerte perinatal cuando se estudiaron los resultados perinatales de 300 casos de VCE (122).

La revisión Cochrane del 2012 que incluía 1245 pacientes evaluó la puntuación Apgar  $<7$  al minuto de vida y a los cinco minutos, el pH  $<7,20$ , los ingresos en la unidad neonatal y la mortalidad perinatal sin encontrar diferencias significativas en ninguno de estos parámetros, por lo que concluían que la VCE no está asociada a peores resultados perinatales (114).

Con todo lo anterior se puede concluir que las complicaciones perinatales de las gestaciones a las que se les ha realizado una VCE son escasas y aceptables en relación al beneficio de conseguir una presentación en cefálica.

### 2.3.- El parto por cesárea

La cesárea es una técnica quirúrgica, mediante la que se realiza la extracción fetal del útero por vía abdominal. Como cualquier cirugía tiene riesgo de complicaciones, entre ellas el 0,5‰ de mortalidad materna (127), riesgo de tromboembolismo cuatro veces más que en el parto vaginal (128), mayor riesgo de hemorragia (129, 130), aumento de riesgo de infección de la herida quirúrgica entre 2,5-16% (131), lesiones de otros órganos, siendo la más frecuente la vejiga en el 0,28%, mayor riesgo de acabar con una histerectomía (132), más días de hospitalización y mayor riesgo de reingreso (133).

A largo plazo puede provocar dolor pélvico y subfertilidad. Además condiciona el siguiente embarazo, porque aumenta el riesgo de rotura uterina, de implantación anormal de la placenta así como de acabar en una nueva cesárea, con el riesgo mayor de complicaciones en este caso.

Por todo ello es necesario intentar reducir la tasa de cesáreas en el día a día con el fin de disminuir el riesgo de complicaciones graves que puede provocar esta cirugía.

## 2.4.- Cambios del manejo del feto en podálica y papel de la VCE

En los últimos años la cesárea se ha convertido, casi de manera exclusiva, en la vía de parto de las gestaciones en podálica. Por diversos motivos, la mayoría de las sociedades científicas y los protocolos de hospitales importantes han relegado la vía vaginal en los partos con presentación de nalgas.

Hasta el año 1959 la vía vaginal era de elección para el parto de nalgas. En ese año Wright propone que estos partos se deben acabar mediante cesárea, para disminuir la morbilidad y la mortalidad perinatal (134). Posteriormente en dos estudios aleatorizados, de Collea con 208 pacientes y Gimovsky con 105; concluyeron que los resultados perinatales eran mejores cuando se finalizaban mediante una cesárea programada aunque con peores resultados maternos que en la vía vaginal (135, 136).

En la revisión sistemática de 24 estudios publicados, llevada a cabo por Cheng y Hannah en los que se comparaba los resultados del parto vía vaginal frente a la cesárea planificada, el metaanálisis mostró una mayor morbilidad (OR=3,96; IC95%: 2,76-5,67) y mortalidad fetal (OR=3,86; IC95%: 2,22-6,69) en el parto vaginal que en la cesárea. Aunque debido a la heterogeneidad, estos resultados no se podían aplicar a la práctica clínica, señalaban en sus conclusiones que debía realizarse un estudio bien diseñado para recomendar la cesárea electiva para la finalización de las presentaciones en podálica (137).

Y así, en 2000 Hannah publicó los resultados de su estudio "Term Breech Trial", prospectivo y multicéntrico, en 121 centros de 26 países, con 2088 pacientes. En él se asignaba de manera aleatoria la vía de parto, vaginal o abdominal, a gestaciones únicas y a término con presentación de nalgas. Concluyendo que existía mayor tasa de morbilidad en la vía vaginal y reco-

mendándose la vía abdominal para finalizar estas gestaciones. Estos resultados tuvieron una aceptación casi inmediata, lo que supuso tal impacto, que hoy en día se puede afirmar que la tasa de cesárea para el parto de nalgas es en muchos centros prácticamente del 100%, reduciendo la vía vaginal, a un hecho casi anecdótico (12).

Ante esta situación, teniendo en cuenta que la cesárea es una intervención que puede suponer un importante riesgo materno, tanto por la propia cirugía como por su futuro obstétrico, es importante cualquier actuación que lleve a reducir la tasa de cesáreas. El *American College of Obstetrics and Gynecologist* en su boletín de 2000 recomendó la realización de una versión cefálica externa con el fin de reducir el número de cesáreas en las gestaciones en podálica (138). La misma recomendación publicó el *Royal College of Obstetrics and Gynaecologist* en su guía clínica del año 2006 (139). En la misma línea se encuentra la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia en sus protocolo de actuación clínica (140).

En un ámbito más local, el Servicio Vasco de Salud en 2003 elaboró un Documento de Consenso sobre las recomendaciones en las gestantes con un feto único, a término y en presentación de nalgas. En él se aconsejaba la implantación de la VCE como método seguro para intentar disminuir el número de presentaciones podálicas en el momento del parto y por tanto, la tasa de cesáreas (141).

## 2.5.- Papel de la analgesia en la obstetricia actual

Durante el proceso del parto se producen una serie de contracciones que se caracterizan por provocar dolor y que aumentan según avanza el parto. Son intensas e intermitentes y terminan de manera brusca cuando se produce la salida del feto. A lo largo del tiempo se han realizado múltiples estudios con el fin de conseguir una buena analgesia en obstetricia. Se han evaluado muchos fármacos con este fin, teniendo en cuenta que es necesario evaluar los posibles riesgos que pueden suponer para la embarazada y el feto.

A lo largo de los años se han usado diferentes métodos analgésicos para el manejo del dolor del trabajo de parto. Desde que se inició la analgesia en el parto, han variado de manera importante con el tiempo, y además cambian también de unas zonas geográficas a otras, ya sea por motivos sociales, culturales o económicos.

En los siguientes puntos detallaremos los métodos más utilizados, aunque algunos de ellos no se utilicen en la actualidad en la práctica clínica.

### 2.5.1.- Anestésicos inhalados

James Young Simpson fue el primero en utilizar éter dietílico en un parto vaginal en una mujer con una alteración de su pelvis en 1847. De esta manera se usaba por primera vez un gas anestésico para aliviar el dolor, como analgésico. Esta acción provocó gran controversia en la época puesto que colegas suyos defendían la teoría de Meigs según la cual el dolor del parto era inseparable de las contracciones y que cualquier alivio farmacológico de ese dolor alteraría las contracciones necesarias para el trabajo de parto.

Solo cuando John Snow administró cloroformo inhalado a la reina Victoria durante los partos de sus 8º y 9º hijo, en 1853 y 1857, se comenzó a aceptar esta técnica para el alivio del dolor de las contracciones del parto (142).

El óxido nitroso se utilizó por primera como analgésico durante el parto en el año 1881. Lo administró Casimirovicz Klikowitsch en San Petersburgo.

El primer estudio aleatorizado que analizó la eficacia de este gas en el manejo del dolor en el parto lo publica en 1994 Carstoniu. Se trató de un estudio aleatorizado, doble ciego con 26 gestantes que se dividieron en dos grupos, a uno de los cuales se le administró óxido nitroso inhalado mientras que al otro se le administró aire comprimido. Con una escala visual analógica se evaluó el dolor de las contracciones, sin encontrarse diferencias significativas entre ambos grupos (143).

En el 2002, Rosen publicó una revisión sistemática sobre el tratamiento del dolor de parto con óxido nitroso en el que se concluía que aunque producía alivio del dolor y resultaba seguro para la madre y su hijo, no existía evidencia significativa, objetiva y cuantificable de su efecto analgésico durante el trabajo de parto (144).

El sevoflurano es otro anestésico inhalado que podría ser más eficaz que el óxido nitroso, aunque todavía están por concluir protocolos para su uso durante el parto.

### **2.5.2.- Agentes opioides**

Hay que remontarse muy atrás en el tiempo para obtener el primer registro del uso del opio como alivio del dolor; se encuentra en los escritos de Teophrastus en el siglo III a.c.

La morfina es el componente más activo del opio y se aisló como tal en 1806. En el parto del octavo hijo de la reina Victoria ya se utilizó una aguja hueca y una jeringa. Con estas mejoras, en 1906, se usó la morfina administrada mediante la jeringa por primera vez durante un parto; ésta era una de las partes de la técnica conocida como “sueño crepuscular”. El otro componente de dicha técnica, conocida como “twilight sleep”, era la escopolamina, un agente muscarínico anticolinérgico. Los dos fármacos provocaban un estado de delirio, agitación, sedación y amnesia por lo que hoy en día esta en desuso.

### 2.5.2.1.- Petidina

---

La petidina se comenzó a usar en 1939 en Alemania, aunque se utilizó por primera en un parto en 1940. Clásicamente ha sido uno de los fármacos más usados durante años aunque parece que podía tener más efectos sedantes que analgésicos.

En estudios donde se le ha comparado con el remifentanilo, se ha conseguido unos niveles de alivio similar del dolor durante el parto aunque con mayores datos de depresión neonatal, por lo que hoy en día no se usa en obstetricia.

### 2.5.2.2.- Meperidina

---

La meperidina es el opiáceo que más se ha utilizado en obstetricia. Se trata de un opiáceo sintético muy económico y de inicio de acción muy rápida. Su principal inconveniente es que atraviesa la placenta, afectando al feto, provocando una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca fetal así como sedación en el neonato. La concentración máxima del fármaco se

alcanza en el feto entre 2 y 3 horas tras la dosis materna y el metabolito que produce, la normeperidina, mantiene una actividad farmacológica y una vida media prolongada en el neonato de aproximadamente 2,5 días, por lo que puede alterar el comportamiento normal del recién nacido y dificultar la lactancia materna independientemente del momento de administración a la madre.

También puede provocar sedación, depresión respiratoria, disminución del vaciamiento gástrico, náuseas y vómitos en la mujer. La presencia de estos efectos indeseables hace que no sea aconsejable su uso durante el parto.

### **2.5.2.3.- Morfina**

---

La morfina se presentó como un fármaco que podría ser una alternativa para usarlo como analgésico en las primeras fases del parto. Los estudios en este sentido demostraron que se producía una sedación materna intensa sin conseguir una analgesia apropiada y además depresión neonatal.

## **2.5.3.- Agentes no opioides**

### **2.5.3.1.- Barbitúricos**

---

El pentobarbital, amobarbital y secobarbital forman parte de esta familia de fármacos que son hipnóticos y ansiolíticos, pero no analgésicos, produciendo una importante depresión en el neonato, de ahí que tampoco sean apropiados para el manejo del dolor durante el trabajo de parto.

### 2.5.3.2.- Escopolamina

---

Se trata de un agente muscarínico que como ya explicamos anteriormente es uno de los componentes de la “twilight sleep” junto con la morfina. Esta técnica que intentaba aliviar los dolores del parto provocaba un estado de delirio, agitación, sedación y amnesia por lo que hoy no es utilizada como analgésico.

### 2.5.3.3.- Ketamina

---

La ketamina es un derivado de la pencyclidina cuya administración puede provocar un estado de disociación y amnesia. Además puede provocar hipertonías uterinas y disminución de la perfusión útero-placentaria con el consiguiente riesgo de pérdida de bienestar fetal. Al igual que otros de los fármacos mencionados con anterioridad también pasa la placenta produciendo depresión neonatal. En la madre el aumento de las secreciones en las vías aéreas puede provocar laringoespasmos.

### 2.5.3.4.- Benzodiacepinas

---

La familia de las benzodiacepinas está formada por una serie de fármacos que se caracterizan por ser ansiolíticos y potentes amnésicos. También producen relajación de las vías aéreas, lo que aumenta el riesgo de que se produzcan aspiraciones del contenido gástrico y además provocan depresión neonatal.

#### 2.5.4.- Analgesia epidural

La analgesia o anestesia epidural es una técnica reciente en la práctica clínica aunque su uso se ha generalizado en un corto periodo de tiempo. En los años sesenta se produce un avance importante con el descubrimientos de nuevos fármacos derivados de la morfina y los relajantes musculares. Todo lo cual llevó a desarrollar nuevas técnicas de analgesia regional como la epidural, que hoy en día es la forma más eficaz de aliviar el dolor del parto.

Esta analgesia consiste en la inyección de un anestésico local a través de un catéter colocado en el espacio epidural. Las soluciones epidurales se administran mediante bolo o infusión, lo que permite mantener la analgesia durante todo el trabajo de parto.

El anestésico local más usado en la analgesia epidural obstétrica es la bupivacaína y con menor frecuencia la lidocaína, por el riesgo de provocar un efecto "irritativo" en el recién nacido (145). La ropivacaína es otro anestésico similar químicamente a la bupivacaína pero que produce menos toxicidad cardiovascular y del sistema nervioso central que ésta (146).

Las complicaciones más comunes y en general menos graves son la hipotensión materna, cefalea pospunción de la duramadre, retención urinaria, prurito y dolor transitorio en la espalda donde se realizó la inyección. Otras menos frecuentes pero más graves incluyen la meningitis, compresión la médula espinal por un coágulo sanguíneo o un absceso con daño de las raíces nerviosas que provocan debilidad o parestesia. Si se produce de manera accidental la administración intravenosa o intratecal de una dosis epidural de anestésico local se puede ocasionar convulsiones o anestesia total respectivamente.

## 2.5.5.- Otras técnicas

### 2.5.5.1.- Acupuntura

---

En la medicina tradicional china la acupuntura es un método terapéutico esencial. Esta fundamentado en dos nociones fundamentales, la noción de energía (T'chi) y la existencia de puntos cutáneos específicos en "sendas de energía, llamados meridianos" sobre los que se realiza una estimulación. Los tratamientos con acupuntura tienen el objetivo de mejorar el flujo y equilibrio de energía a lo largo de estos "meridianos". En los últimos años en los que se ha extendido en nuestro medio esta técnica se han realizado varios estudios con el fin de analizar su eficacia como analgesia para el dolor de parto.

El primer estudio se realizó en el año 1998 con 90 mujeres, llegando a la conclusión que la acupuntura reduce las necesidades de otras medidas analgésica durante el parto (147).

Nesheim en 2003 realizó un ensayo controlado aleatorizado con 189 gestantes a término para determinar la necesidad de analgésicos adicionales cuando eran tratadas con acupuntura durante el trabajo de parto, para concluir que la necesidad de añadir analgésicos era menor en las pacientes que habían sido tratadas con acupuntura que en las mujeres que no se había usado, y además con un grado de satisfacción también mayor. Posteriormente este mismo grupo afirmó que la acupuntura incluso disminuye la necesidad de analgesia epidural durante el trabajo de parto (148, 149).

En 2009 Borup publicó los resultados de un ensayo clínico controlado y aleatorizado en 607 embarazadas a término durante el parto. En él las pacientes fueron aleatorizadas en 3 grupos. El primero recibía acupuntura para el

alivio del dolor durante el parto, el segundo estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) y al tercer grupo se le administraba analgésicos tradicionales como paños de agua estéril, inhalación de óxido nitroso, baños de agua caliente y analgesia epidural. Estas medidas descritas también se administraban a las pacientes del primer y segundo grupo si así lo demandaban. La valoración de la analgesia se realizó mediante la EVA.

Se concluía que la necesidad de medidas analgésicas añadidas es estadísticamente menor en el grupo que recibió acupuntura frente al grupo de TENS, por lo que se consideraba la acupuntura una técnica útil como suplemento a otras medidas analgésicas en el tratamiento del dolor del parto (150).

### **2.5.5.2.- Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea**

---

La estimulación nerviosa eléctrica transcutánea o TENS se desarrolló inicialmente como una forma de controlar el dolor mediante la teoría de la barrera. Se ha convertido en una forma muy popular para el alivio del dolor agudo o crónico. Es una técnica que se usa de manera frecuente para tratar el dolor del parto en Canadá y Reino Unido.

En el año 1997 Carroll realizó una revisión sistemática de la literatura que incluía 10 estudios y 877 pacientes en el que se comparaba el dolor del parto sin analgesia con el uso de la TENS, no encontrando en ningún estudio diferencias en cuanto a la intensidad del dolor del parto cuando se usaba TENS que cuando no se realizaba técnica analgésica (151).

Un estudio aleatorizado no cegado, en 607 gestantes en trabajo de parto, que se publicó en 2009 se comparaba la eficacia en la analgesia de la acupuntura, TENS y los analgésicos tradicionales entre las que se podía elegir

óxido nitroso, petidina, analgesia epidural, baños de agua caliente o friegas con agua. Se establecía que la acupuntura era un buen método suplementario para aliviar el dolor del parto disminuyendo la necesidad de otras medidas farmacológicas y métodos invasivos, no así el TENS (150).

## **2.6.- Óxido nitroso: características farmacológicas**

El óxido nitroso es un gas inodoro, incoloro, dulzón y no irritante. Es almacenado en forma líquida en unos cilindros a temperaturas comprendidas entre 0° y 50°C. La concentración a nivel alveolar que inhibe el movimiento en respuesta a una incisión en el 50% de los pacientes es de 104%, por lo que se puede decir que el óxido nitroso es el agente anestésico menos potente en la práctica clínica actual (152).

Se trata de un gas poco soluble, su coeficiente aceite/gas es de 1.4. El coeficiente de partición sangre/gas es de 0.46, lo que supone que la inducción y la recuperación anestésica son rápidas. Habitualmente el óxido nitroso se utiliza asociado a otro anestésico inhalatorio.

Al tratarse de un gas inerte, se elimina sin metabolizarse, inalterado por vía pulmonar durante la espiración. A concentraciones superiores al 60% actúa sobre el sistema nervioso central provocando amnesia y analgesia. Por un mecanismo no bien conocido, al parecer interactuando con membranas celulares del SNC, parece producir anestesia general. Algunos autores mantienen la hipótesis de que el gas puede inducir la liberación endógena de péptidos opioides en el cerebro (153).

### **2.6.1.- Acción anestésica**

Aunque no es unánime, la teoría predominante del mecanismo molecular por la que el óxido nitroso produce su acción anestésica, es la inhibición

no competitiva de los receptores de glutamato subtipo NMDA (154). También parece que podrían intervenir los receptores de glutamato no-NMDA, aunque los efectos inhibitorios sobre estos receptores también han sido descritos. Por tanto, la inhibición de la neurotransmisión excitatoria glutamatérgica es fundamental para explicar las propiedades anestésicas del óxido nitroso. Incluso, los canales de potasio, como el TREK-1 parecen estar involucrados en estos mecanismos anestésicos (155).

### **2.6.2.- Acción analgésica**

El óxido nitroso produce la analgesia actuando a nivel supraespinal mediante la activación de neuronas opioides en la sustancia gris periacueductal y neuronas noradrenérgicas en el locus ceruleus (156). Tras esto se produce la liberación hipotalámica del factor liberador de corticotropina (157).

Junto a esta acción neurológica, a nivel cardiovascular produce una ligera acción simpaticomimética y una discreta depresión miocárdica. También puede aumentar la resistencia vascular pulmonar produciendo una leve depresión respiratoria.

### **2.6.3.- Efectos adversos**

#### **2.6.3.1.- Efectos sobre el sistema inmune**

---

A nivel inmunitario el óxido nitroso produce disminución de la proliferación de células mononucleares de sangre periférica, así como el aumento o disminución de la quimiotaxis de los neutrófilos.

### 2.6.3.2.- Toxicidad hematológica y/o efectos neurológicos

---

El óxido nitroso inactiva a la enzima metionin-sintetasa, que es necesaria para la síntesis de ADN y que depende de la vitamina B12. Esta acción se traduce en la clínica en alteraciones en la mielinización por un déficit de la des-adenosil-metionina (158, 159).

La inhibición de la síntesis de metionina puede provocar alteraciones hematológicas como la anemia megaloblástica. Se ha detectado en pacientes con tétanos, a los que se le administraba óxido nitroso durante 4-5 días, granulocitopenia y trombocitopenia.

Todos estos efectos indeseables se han detectado en administraciones prolongadas y en poblaciones vulnerables como son pacientes de edad avanzada, con alteraciones de la de síntesis de la metionina (déficit de vitamina B12/ folato/ cobalamina) (158, 160).

### 2.6.3.3.- Efectos sobre el miocardio

---

Se ha evidenciado, que en pacientes con niveles altos en plasma de homocisteína, aumenta el riesgo de isquemia miocárdica perioperatoria (160, 161).

### 2.6.3.4.- Efectos teratogénicos

---

En experimentación animal, algunos autores han descrito la posibilidad de provocar efectos teratógenos (162-165), aunque no así en humanos.

En cualquier caso, hay autores que describen la posibilidad de estas alteraciones en mujeres a las que se les administró óxido nitroso a dosis anes-

tésicas durante periodos largos de tiempo durante el primer trimestre de la gestación (166, 167).

#### **2.6.3.5.- Expansión de espacios aéreos cerrados**

---

El óxido nitroso tiene un coeficiente de partición sangre/gas 34 veces mayor que el del nitrógeno. Esta solubilidad diferencial explica que este gas pueda salir de la sangre y entrar en cavidades llenas de aire, 34 veces más rápidamente que el nitrógeno. Esta transferencia preferente del óxido nitroso provoca un aumento de volumen o presión de las cavidades aéreas. La entrada del gas en cavidades con paredes no rígidas (neumotórax, bullas pulmonares, embolismo aéreo) causa una expansión del volumen aéreo, mientras que en cavidades de paredes rígidas como en oído medio, ventrículos cerebrales, espacio subdural produce un aumento de la presión.

Teniendo en cuenta estas características, no debe utilizarse en cirugía abdominal por el riesgo de distensión y de perforación intestinal ni en intervenciones de larga duración como el transplante hepático. Tampoco estaría indicado en neurocirugía de fosa posterior, en las que el paciente está sentado, por el alto riesgo de embolismo aéreo. También esta contraindicado su uso en timpanoplastias, vitrectomías y en los pacientes que presenten un neumotórax o un neumoperitoneo.

#### **2.6.3.6.- Hipoxia por difusión**

---

Se pueden producir cuadros de hipoxia cuando existe una gran salida de volumen de óxido nitroso desde la sangre a los alveolos, porque se diluye la concentración de oxígeno que está en el alveolo, sobre todo si se respira aire ambiental. Esta situación adversa puede evitarse mediante la administra-

ción de oxígeno durante 3-5 minutos tras interrumpir la inhalación del gas (158, 168).

### **2.6.3.7.- Náuseas y vómitos**

---

La administración de óxido nitroso puede producir náuseas y vómitos por diferentes mecanismos (169). Destacan entre ellos la estimulación del sistema nervioso simpático que favorece la liberación de catecolaminas, el aumento de la presión en el oído medio que produce una estimulación vestibular, el aumento de la distensión abdominal y la estimulación de los receptores de dopamina en la zona quimiorreceptora en el centro nervioso del vómito.

### **2.6.4.- Óxido nitroso en obstetricia**

Desde hace más de 200 años se usa el óxido nitroso en medicina por sus propiedades anestésicas y analgésicas.

Ha resultado muy útil en pediatría para reducciones de fracturas, cirugías menores, aspiraciones de médula ósea, fibroscopias pulmonares, tratamientos dentales, canalizaciones dificultosas de vías venosas y para biopsias, entre otras indicaciones. La razón viene dada por su eficacia y por producir pocos efectos secundarios, que si se dan, son transitorios y reversibles en 5 minutos (170).

En adultos, también se ha demostrado como un analgésico y anestésico eficaz. En países como Reino Unido su uso es muy habitual en atención de emergencia (171), así como en pacientes terminales para el manejo dificultoso del dolor (172).

Se administra en biopsias hepáticas percutáneas, en cirugía oftalmológica, endoscopias respiratorias y digestivas, tanto sean diagnósticas como

terapéuticas, dado que no presenta riesgo de hipoxia, ni depresión respiratoria, pérdida de conciencia o pérdida del reflejo de deglución.

Los primeros datos publicados sobre el uso del óxido nitroso en obstetricia se remontan a los años 40 del pasado siglo, siendo ya muy numerosas las publicaciones en los 50, sobre su administración en el trabajo de parto para tratar el dolor de las contracciones. En 1961, Tunstall comenzó a administrar la mezcla con oxígeno desde una única bombona (173).

Rosen publicó en 1969 el primer estudio aleatorizado, sobre el uso de gases analgésicos durante el parto (174). En él comparaba el óxido nitroso con el metoxifluorano (Penthane®) y el tricloroetileno, demostrando la mayor eficacia del segundo frente a los otros. En los años 80 se realizó otro estudio que incluyó a 133 mujeres en el que se comparaba la asociación de óxido nitroso con metoxifluorano frente al óxido nitroso con o sin bloqueo de los nervios pudendos, resultando con menor puntuación en la escala visual analógica en el grupo de la asociación de gases (175). En esa misma época, McLeod comparó en un estudio la administración por parte de la propia paciente de óxido nitroso al 50% con isofluorano al 0,75%, siendo la evaluación del dolor menor en el segundo grupo, aunque con mayor tasa de somnolencia (176). Otro estudio posterior analizó la eficacia de la analgesia en 4 grupos de 50 pacientes en trabajo de parto, comparando el óxido nitroso al 50% frente al TENS, petidina asociada a promacina y analgesia epidural; para concluir que el óxido nitroso era más eficaz que el TENS o la petidina asociada a promacina, pero no que la analgesia epidural, aunque en este grupo se verificó también la mayor duración del parto (177).

En los 90, Carstoniu realizó un estudio aleatorizado doble ciego en 26 mujeres de parto con el fin de analizar el efecto como analgesia de la inhalación intermitente de óxido nitroso en la primera etapa del parto así como los niveles de desaturación que podía producir dicha administración. Concluyó

que no existían diferencias significativas en lo que se refiere a la analgesia respecto a placebo y tampoco provocaba mayor grado de desaturación de oxígeno (143).

Volmanen en 2005, comparó la eficacia y los efectos de la inhalación del óxido nitroso frente al remifentanilo durante la primera etapa del parto (178). Se trató de un estudio aleatorizado doble ciego con 15 pacientes que acabaron el estudio. Determinó que el remifentanilo tiene de manera significativa mayor capacidad de analgesia con unas tasas de desaturación materna más bajas que con el óxido nitroso, aunque no se observó ningún episodio de hipoxemia con ninguno de los dos fármacos.

Como hemos visto, desde hace muchos años el óxido nitroso ha sido utilizado como analgésico en el parto, siendo considerado como método prioritario. Sobre todo por su facilidad administración, por tratarse de un gas poco tóxico, seguro y que provoca muy poca depresión cardiovascular. No interfiere en el proceso del parto, en la dinámica uterina ni en la lactancia y aunque se ha demostrado la rápida difusión del óxido nitroso a través de la placenta, no produce repercusión neonatal.

Aunque todo lo anterior podría hacer pensar que el uso del óxido nitroso es generalizado en la práctica obstétrica, esto no es así y existe mucha variabilidad en cuanto a su aplicación dependiendo de los países, posiblemente condicionado por factores económicos (dado que se trata de un gas barato) y por factores culturales.

Soyannwo publicó un estudio en 150 mujeres africanas durante el parto, a las que se les administró óxido nitroso, obteniendo buenos resultados para el 90% de las pacientes (179).

En países como Canadá, Suecia y Gran Bretaña gran número de mujeres usan óxido nitroso para el control del dolor intraparto. En el 68% de los hospitales canadienses y el 99% de los británicos ofertan el uso del óxido nitroso. Un 60% de ellas lo utilizan y un 85% de éstas lo califican como un método analgésico bueno o muy bueno. Sin embargo en un país como Estados Unidos muy pocas mujeres tienen la posibilidad de usar el óxido nitroso (180, 181).

La inhalación del gas durante el parto puede hacerse de manera continua, durante y entre las contracciones; o intermitente, inhalando sólo en las contracciones. La administración intermitente parece que no alcanza niveles adecuados de óxido nitroso para conseguir una analgesia adecuada, mientras que se pueden provocar niveles altos de somnolencia o mareos si se administra continuamente (144).

En una revisión sistemática sobre el óxido nitroso como analgésico en el parto, realizada por Rosen (144), fueron muchos los trabajos analizados. Aunque muchos de los estudios no cumplían criterios para ser incluidos en la revisión, sí aportaron muchos datos sobre la eficacia del gas como analgésico y de los pocos efectos adversos que producía. Se concluía que se trataba de un método seguro para la madre y el feto. En los estudios que registraron algún caso de descenso en los niveles de oxígeno, se había administrado con meperidina o eran estudios con muy poca muestra o no eran aleatorizados o bien se trataba de pacientes que estaban tanto en la primera como en la segunda etapa del parto, lo que supone un sesgo importante porque el mecanismo de desaturación es diferente en cada una de ellas.

La revisión sistemática que analizaba 11 estudios controlados y aleatorizados concluía que no existía evidencia objetiva y cuantificable para determinar que el óxido nitroso tiene un efecto analgésico durante el parto aun-

que sea considerado un método útil para el alivio del dolor y seguro para la madre y el feto (144).

En los estudios en los que se le comparó con el remifentanilo, éste presenta mejores niveles de analgesia que el óxido nitroso. Otro gas inhalado como el sevoflurano parece ser más efectivo para el alivio del dolor del parto, aunque deben establecerse más protocolos para su uso durante el trabajo de parto (182, 183).

En 2014, Likis realizó una revisión de la literatura con los trabajos en los que se usaba el óxido nitroso como analgésico en el trabajo de parto. Y aunque según éstos podría concluirse que el óxido nitroso es menos eficaz para el alivio del dolor que la analgesia regional, lo que sobre todo se evidencia es que son estudios muy heterogéneos y en general de baja calidad, lo que limita mucho el análisis de los resultados a la hora de establecer si es eficaz para tratar el dolor del parto y cuál puede ser la incidencia de sus efectos secundarios y resultados perinatales (184).

El óxido nitroso a una concentración inhalada del 50% tiene un efecto analgésico que equivale a un tercio o la mitad de la que se obtiene con un mórfico como el fentanilo. Tiene un efecto ansiolítico, al parecer por actuación sobre un receptor de benzodiazepinas y un efecto amnésico similar al del midazolam.

En definitiva, el óxido nitroso no es un analgésico potente, pero puede resultar beneficioso en algunas actuaciones obstétricas, puesto que se trata de un fármaco seguro y fácil de administrar. No es necesario una técnica compleja que requiera la presencia de un anestesista; como en el caso de la administración de remifentanilo, que aunque consigue mejores niveles de analgesia se acompaña de una mayor incidencia de depresión respiratoria.

## 2.7.- Remifentanilo: características farmacológicas

El remifentanilo es un morfínomimético cuya principal originalidad reside en la naturaleza de su rápido metabolismo, con un tiempo de acción muy corto y un comienzo muy rápido; lo cual condicionará las principales indicaciones clínicas.

Sus especiales características metabólicas y farmacocinéticas lo hacen muy útil para intervenciones quirúrgicas y procedimientos dolorosos, produciendo analgesia y sedación adecuada con una recuperación rápida y con muy pocos efectos adversos.

### 2.7.1.- Características fisico-químicas y metabolismo

El remifentanilo es el 3-(4-metoxicarbonil-4-((1-oxipropil)-fenilamino)-1-piperidina) ácido propanoico, metil-éster. Precisamente esta unión metil-éster es la que lo hace accesible a la acción de esterases histológicas y hemáticas no específicas que determinaran su metabolismo peculiar (185).

Es hidrolizado por colinesterasas no específicas presentes en numerosos tejidos en gran cantidad y su principal metabolito es el GI90291 cuya potencia de acción es 1.000 veces menor que la del remifentanilo (186).

Este metabolito se elimina por la orina, su vida media terminal es de entre 90 y 130 minutos y por esta vía es degradado el 95% del fármaco.

El metabolismo del remifentanilo no se modifica ni con la edad, ni por alteraciones de la funciones hepáticas ni renales. Así lo demostraron los estudios publicados en 1996 y 1997 por Dershwitz y Hoke en pacientes voluntarios afectados con insuficiencia hepática e insuficiencia renal respectivamente (187, 188).

### 2.7.2.- Características farmacocinéticas

El remifentanilo es un potente agonista selectivo de los receptores opioides tipo  $\mu$  con un comienzo de acción rápido y duración corta.

Cuando se ha estudiado la farmacocinética del remifentanilo se han tenido en cuenta diversos factores de variación: la dosis, el modo de administración (bolo o perfusión continua), el tipo de cirugía así como diferentes condiciones fisiológicas y fisiopatológicas.

Egan comenzó sus trabajos sobre las propiedades del nuevo fármaco en 1993 en estudios realizados en pacientes varones voluntarios. En 1996 publicó los resultados de los análisis de los diferentes parámetros farmacocinéticos del remifentanilo comparándolo con el conocido alfentanilo, también en voluntarios (189).

En estos estudios se objetivó que cuando el nuevo opiáceo se administra vía intravenosa el descenso hemático del remifentanilo era muy rápido en comparación con otros mórnicos.

También se caracteriza por presentar un pequeño volumen de distribución y aclaramiento total elevado, ocho veces mayor al del alfentanilo.

Su rápida depuración, en comparación con otros derivados morfínicos, hace que el cese de su efecto dependa más de su destrucción que de su redistribución.

Presenta una farmacocinética lineal, puesto que tanto la depuración total como el volumen de distribución son independientes de las dosis administradas, ya sea en bolos o en perfusión continua.

El tiempo que se necesita para disminuir la concentración efectiva al 50% (vida media contextual) después de interrumpir la perfusión de un fár-

maco, es un buen parámetro para analizar la duración de la acción y el riesgo de acumulación de un medicamento. La del remifentanilo esta entre 3 y 5 minutos cualquiera que sea la duración de la perfusión (190-192).

A diferencia de otros morfínicos, aún con dosis repetidas de remifentanilo no se evidencian cambios en la intensidad de sus efectos, pues no es acumulativo.

Egan en 1998 comparó las propiedades del fármaco en paciente obesos frente a delgados y se constató que el peso total corporal no cambia los efectos del remifentanilo pero sí la cantidad de masa magra. Por ello que se recomienda calcular la dosis apropiada según el peso ideal o la cantidad de masa magra y no sobre el peso total para evitar concentraciones sanguíneas excesivas (193).

El remifentanilo presenta una farmacocinética muy rápida, tanto en lo que se refiere a su instauración como a la desaparición del efecto, con una diferencia mínima entre las concentraciones hemáticas y las que se dan en el lugar de acción.

Como ya se ha referido con anterioridad, las características farmacocinéticas del fármaco son muy estables, no están alteradas ni por el sexo, ni en casos de insuficiencia hepática o renal.

Sí parecen existir modificaciones con la edad. En estudios de Minto publicados en 1997 y 1998 se comprobó que el fármaco puede presentar mayor sensibilidad en los ancianos por lo que es recomendable disminuir la dosis de carga y de mantenimiento en ellos (194, 195).

Mertens en 2003 realizó un estudio para confirmar la farmacocinética del remifentanilo. Lo realizó en mujeres a las que se les administraba en perfusión continua intravenosa remifentanilo junto con propofol durante una

cirugía pélvica. Los resultados analizados según un modelo matemático constataba que las características farmacocinética del fármaco que presentó Egan y colaboradores eran las que más se ajustaban en la clínica (196).

Las propiedades del remifentanilo en el embarazo se publicaron por primera vez en el estudio de Kan en 1998. En ese estudio se administraba remifentanilo a 19 gestantes mayores de 18 años, de entre 37 y 40 semanas que se iban a someter a una cesárea con anestesia epidural. Cuantificaron los niveles del fármaco en sangre materna, en arteria y vena umbilical del recién nacido, analizando en qué proporción pasaba al feto y cuál era el efecto en la embarazada, feto y recién nacido. Analizaron los niveles de sedación y dolor materno así como el test de Apgar a los 1, 5, 10 y 20 minutos del recién nacido, su adaptación a los 30 y 60 minutos después del nacimiento, con una observación exhaustiva de madre y neonato en las primeras 24 horas. Con los resultados obtenidos se demostró que el remifentanilo atraviesa la barrera placentaria, pero también que se metaboliza de manera rápida en el feto, por lo que se trata de un fármaco seguro durante la gestación (197).

En definitiva por todas estas características excepcionales, el remifentanilo es considerado un opiáceo muy adecuado para provocar un bloqueo profundo de manera rápida y para neutralizar un estímulo nocivo intenso de duración corta.

Por tanto, es ideal para procedimientos e intervenciones dolorosas donde se requiera una analgesia y sedación con recuperación rápida.

### **2.7.3.- Características farmacodinámicas**

Las propiedades farmacodinámicas del remifentanilo son idénticas a la de otros morfínicos.

Es un potente agonista de los receptores  $\mu$  que provoca efectos analgésicos, respiratorios, digestivos y hemodinámicos. Su capacidad analgésica es potente y dosis dependiente, según publicó Minto en 1997 es similar a la del fentanilo (195). A nivel del sistema nervioso central sus efectos en la hemodinámica cerebral son similares a otros opiáceos. Según evidenció Crabb en 1996 modifica poco los potenciales provocados auditivos y somestésicos (198). No posee efecto hipnótico y no provoca amnesia, por lo que es necesario administrarlo junto con otros hipnóticos durante la anestesia (199, 200).

Autores como Warner en 1996 o Coles en 2000 demostraron que el remifentanilo no aumenta el débito sanguíneo cerebral ni la presión intracraneal cuando es utilizado en procedimientos como la craneotomía bajo ventilación mecánica y tampoco afecta a la formación ni reabsorción de líquido cefalorraquídeo (201, 202).

En el sistema respiratorio, al igual que otros fármacos de su familia, también provoca depresión respiratoria dosis dependiente, pero a diferencia de ellos, tiene una rápida recuperación al suspender la infusión del fármaco, según publicaron Camporesi y Beers en 2004. Por tanto el despertar es rápido y la extubación precoz es posible. En todos los estudios se produce antes de 16 minutos y no se describen apneas secundarias (192).

Puede provocar rigidez del músculo esquelético, aunque Egan en 2000 evidenció que este efecto se atenúa cuando se administra a dosis bajas o después de un hipnótico para inducir la anestesia como el propofol o tiopental, a pesar de lo cuál se recomienda administrarlo diluido y en perfusión (203).

Las náuseas y vómitos presentan la misma frecuencia que otros derivados morfínicos, pero suelen ser más precoces y de corta duración. Los efectos hemodinámicos son similares a los del fentanilo provocando bradicardia de

origen vagal que cede con atropina. También provoca hipotensión arterial especialmente si se usa a dosis altas asociado a otros anestésicos generales.

La eliminación en pacientes con insuficiencia renal está alargada, aunque este hecho no supone una gran repercusión clínica por la escasa potencia de su metabolito. En casos de insuficiencia hepática no está alterado su aclaramiento.

Al igual que todos los opiáceos, el remifentanilo es antagonizado competitivamente por la naloxona según se demostró en los primeros análisis que se hicieron del nuevo fármaco en 1991 por James (204).

### **2.7.4.- Indicaciones**

El remifentanilo es un fármaco relativamente moderno que fue aceptado por la FDA americana en 1996. Puede ser definido como un opiáceo de acción "ultracorta", lo que condiciona sus indicaciones fundamentales.

Por las características farmacológicas ya comentadas, la principal utilización del remifentanilo es perioperatoria, permite aumentar el efecto morfínico sin retraso en la extubación al despertar y sin riesgo de apnea secundaria. Es muy adecuado para la inducción y/o mantenimiento vía intravenosa de la anestesia general; así como analgésico adecuado para los pacientes de cuidados intensivos con ventilación mecánica.

Está indicado para procedimientos que requieran sedación en pacientes con respiración espontánea como fibroscopias, colonoscopias y gastroscopia. También es utilizado en la litotricia extracorpórea según publicó Sa Rego en 1999 (205) o como publicaron en su estudio Fragen y Fitzgerald en el 2000 asociado al propofol para la artroscopia de rodilla (206).

Por la posibilidad de extubación precoz se ha demostrado útil en la cirugía mayor abdominal "fast-track" si se usa junto a otros fármacos anestésicos de acción corta. En el sistema nervioso central, teniendo en cuenta sus efectos sobre la presión intracraneal y el flujo de líquido cefalorraquídeo, similares a otros opiáceos pero de duración más corta, es muy seguro y estable en las intervenciones neuroquirúrgicas.

Jellish en 2000 publicó un estudio demostrando la mayor eficacia del remifentanilo asociado al propofol, frente al fentanilo, en cirugía de cabeza y cuello por la disminución de movimientos inadvertidos y de náuseas y vómitos en el posoperatorio (207).

Se puede usar para el tratamiento del dolor posoperatorio. Fundamentado en sus especiales características, la neutralización del estímulo nociceptivo se bloquea con una mayor estabilidad hemodinámica que otros derivados morfínicos. No se debe olvidar que dosis demasiado altas para controlar ese dolor pueden provocar caídas de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca. Por lo que es importante adecuar de manera correcta el ritmo de perfusión acorde con la intensidad del estímulo doloroso.

A la hora de controlar el dolor posoperatorio hay que tener en cuenta que el uso del remifentanilo se asocia a una mayor necesidad de consumo precoz de analgésicos durante este periodo posquirúrgico. Conocida la rapidez de metabolización del fármaco es recomendable asociar otro analgésico de mayor duración o mantener durante más tiempo la perfusión del remifentanilo según publicó Albrecht en el año 2000, con el fin de conseguir una buena cobertura analgesia en esos primeros momentos tras la cirugía (208).

Respecto a su uso en población infantil, Davis realizó en 1997 un estudio multicéntrico donde comparaba los resultados de la asociación del remifentanilo con óxido nítrico en cirugía de estrabismo, con el alfentanilo, iso-

fluorane y propofol. En este estudio se concluía que era igual de eficaz para el mantenimiento de la anestesia sin provocar mayor grado de hipoxemia, náuseas o vómitos (209).

### **2.7.5.- Contraindicaciones**

El remifentanilo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al fentanilo y cuando es utilizado como único fármaco para realizar la inducción en anestesia. Está contraindicado su uso en la anestesia epidural y espinal porque la glicina que tiene en su contenido es un potente inhibidor de la neurotransmisión (210, 211). Existen pocos estudios realizados en niños de menos de un año por lo que se recomienda la no utilización del medicamento hasta no tener más datos.

### **2.7.6.- Precauciones en la administración del remifentanilo**

La administración del remifentanilo debe ser cuidadosa, tener en cuenta una serie de precauciones con el fin de evitar algunos de los efectos no deseables que pueden aparecer.

Estos efectos indeseables, a los que ya nos hemos referido anteriormente, son rigidez muscular en pacientes no curarizados y todavía no intubados, despertar y memorización perioperatorios, bradicardia e hipotensión arterial, también perioperatorio, así como dolor con agitación y escalofríos al despertar.

Para evitar estas situaciones se deben tener presente unos cuidados especiales; prevenir la hipotermia perioperatoria, mantener un flujo adecuado de perfusión acorde al estímulo nociceptivo, a la velocidad de inyección del bolo y a la dosis mínima, con el fin de garantizar una correcta hipnosis del momento, así como anticipar la interrupción del fármaco mediante la administración de un analgésico de sustitución (210).

### **2.7.7.- Efectos secundarios**

La rigidez muscular puede aparecer en aproximadamente el 9% con la utilización del remifentanilo, muy similar a la que produce el fentanilo. Este número puede reducirse a prácticamente un 1% si se administra junto a un hipnótico potente o un relajante muscular. También puede producir depresión respiratoria cuando se administra una dosis inicial de 1 mg/kg seguido por la infusión 0.5-1.0 mg/kg/minuto.

La hipotensión arterial se da entre el 17-32% de los casos a dosis similar de 1 mg/kg en la inducción de la anestesia junto con el tiopental y propofol. Si se usan dosis algo menores, de 0.5-1mg/kg con propofol a dosis 100 mg/kg/minuto se consigue bajar esa incidencia hasta el 2-3%.

En más del 10% de los pacientes aparecerán náuseas y vómitos. La presencia de escalofríos, bradicardia, apnea y depresión respiratoria oscila entre el 1-10% de los casos. Mientras que la hipoxia y el estreñimiento aparecen en el 0.1-0.9% (185).

### **2.7.8.- Interacciones con otros fármacos**

Al igual que otros medicamentos de su misma familia puede aumentar los efectos adversos de anestésicos administrados por vía inhaladora o endovenosa, benzodiazepinas o depresores del sistema nervioso central. Se debe extremar la precaución al administrarlos de forma conjunta y reducir la dosis de estos medicamentos.

El remifentanilo puede provocar hipotensión y bradicardia que será más importante al administrarse con beta-bloqueantes y bloqueantes de los canales del calcio (185).

### 2.7.9.- Dosis y administración

El remifentanilo se administra de manera exclusiva por vía endovenosa.

En la Tabla 2.7 se resumen las tasas de infusión iniciales y rango de dosis. Su nombre comercial es ULTIVA™. Se comercializa en viales de 1 mg (cada vial contiene: remifentanilo [como clorhidrato] 1 mg, excipientes c.s.), de 2 mg. (cada vial contiene: remifentanilo [como clorhidrato] 2 mg, excipientes c.s.) y de 5 mg. (cada vial contiene: remifentanilo [como clorhidrato] 5 mg, excipientes c.s.).

No todas las concentraciones se comercializan en todos los mercados.

La inducción puede realizarse o bien con un bolo de 1 mg/kg/minuto de manera muy lenta o con una infusión de 0.5-1 mg/kg/minuto antes de la intubación endotraqueal del paciente junto a una dosis normal de un agente hipnótico. Si previamente se premedica con un anticolinérgico se reduce de manera importante la presencia de una bradicardia.

Si se administra una dosis de propofol de 1 mg/kg seguido de un bolo de remifentanilo de 1 mg/kg y una infusión posterior continua de 0.5-1 mg/kg/minuto se produce la pérdida de conciencia en aproximadamente cuatro minutos. En general pocos pacientes a los que se les administra 1 mg/kg/minuto presentan respuesta a la intubación frente a los que se les administra 0.5 mg/kg/minuto.

Tabla 2.7.- Tabla de dosificación del remifentanilo para adultos			
Indicación	Infusión en bolo de ULTIVA™ (mcg/kg)	Infusión continua de ULTIVA™ (mcg/kg/min)	
		Tasa Inicial	Rango
Inducción de anestesia en pacientes ventilados	1 (administración en menos de 30 segundos)	0,5 a 1	-
<b>Manejo de anestesia en pacientes ventilados</b>			
Óxido nitroso (66%)	0,5 a 1	0,4	0,1 a 2
Isoflurano (dosis inicial 0,5 MAC)	0,5 a 1	0,25	0,05 a 2
Propofol (dosis inicial 100 mcg/kg/min)	0,5 a 1	0,25	0,05 a 2
Anestesia con ventilación espontánea	No recomendada	0,04	0,025 a 0,1
Continuación de analgesia en el periodo posoperatorio inmediato	No recomendada	0,1	0,025 a 0,2

En ancianos las dosis deben reducirse a la mitad, así como en los pacientes de alto riesgo, ASA III-V y por el contrario no será necesario en casos de insuficiencia renal.

### 2.7.10.- Papel del remifentanilo en obstetricia

Clásicamente se ha intentado la administración de derivados opiáceos sistemáticos como analgésicos durante el trabajo de parto. Aunque su uso ha estado muy cuestionado porque no proporcionaban una analgesia completa y sobre todo, por el riesgo de sus efectos indeseables en la embarazada y en el neonato (212).

Estos efectos negativos en la gestante varían dependiendo del fármaco y las dosis administradas. Entre ellos se han de destacar náuseas, vómitos, sedación, alteración de la percepción e incluso depresión respiratoria. En el feto se pueden detectar alteraciones en el registro cardiotocográfico con pérdida de variabilidad de la frecuencia cardiaca fetal e incluso un patrón pseudo-sinusoidal. Y además en el neonato pueden provocar dificultad en la adaptación a la vida extrauterina y depresión respiratoria.

Por todo esto, este tipo de fármacos han sido sustituidos de manera mayoritaria por la anestesia regional en el manejo del dolor en el trabajo de parto.

Sin embargo, se debe tener en cuenta que estos fármacos sistémicos pueden ser útiles para el alivio del dolor del parto en circunstancias en las que no sea posible realizar una anestesia epidural o ésta esté contraindicada, como puede ser en pacientes en tratamiento con anticoagulación o que presenten trastornos de la coagulación.

Por esa escasa eficacia a la hora de controlar el dolor del parto y sus efectos secundarios se ha intentado encontrar un fármaco que tuviera un inicio de acción rápida, con una vida media corta y sin efectos nocivos para la madre, feto y recién nacido, al no presentar efecto acumulativo (203). Así, surgen los nuevos opiáceos, como el fentanilo y el remifentanilo, que podrían ajustarse a esas características y resultar eficaces en el control del dolor en el trabajo de parto.

El fentanilo provoca una analgesia de manera rápida, en 3-4 minutos, pero según un estudio de Morley-Forster en el 2000, cuando se administra fentanilo en el parto es más frecuente la depresión neonatal, teniendo que usar naloxona en el 37% de los recién nacidos (213).

Respecto al remifentanilo, Kan en 1998 realizó el primer estudio de sus efectos en el embarazo. Quería valorar el paso transplacentario del fármaco, para demostrar que aunque provoca sedación materna con paso a través de la placenta, sus efectos en el feto son menores porque también en él se metaboliza de manera rápida (197).

En 1999 se publica un trabajo de Jones en el que se administraban bolos de remifentanilo separados entre 2-3 minutos a mujeres con trombocitopenia en trabajo de parto. En el estudio se demostró que se consigue buena analgesia sin efectos adversos para la madre y el feto (214). Posteriormente también se han publicado datos similares en mujeres en las que está contraindicada la anestesia epidural (215-217).

Posteriormente, Owen planteó realizar la analgesia durante el parto mediante una infusión continua durante 34 horas, a diferencia de los estudios anteriores en los que se usaba el remifentanilo administrado por bolos (218).

Durante estos años también se realizaron estudios comparando la eficacia del nuevo fármaco con otros, como es el caso de Evron en 2005 que realizó un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego con 88 embarazadas a término, con feto en presentación cefálica, con una valoración de riesgo ASA I-II, en fase activa de parto que no deseaban anestesia epidural. El autor comparó el efecto analgésico del remifentanilo, administrado intravenosamente controlado por la propia paciente (PCAiv), con la analgesia que producía la administración endovenosa de meperidina. Además se analizó el efecto que ambos fármacos producían sobre el trabajo de parto y el feto (219).

En el grupo del remifentanilo se comenzaba con dosis iniciales de 20 µg, con cierre de 3 minutos, que se incrementaban de manera escalonada hasta un máximo de 1500 µg/h. Mientras que en el otro grupo, se administraba 75 mg de meperidina en 30 minutos, repetida hasta un máximo de 200

mg. Cuando se sobrepasaban dichas dosis máximas, persistía el dolor con un EVA > 4 o aparecían efectos secundarios se ofrecía la analgesia epidural.

Al analizar los resultados teniendo en cuenta la dosis de fármaco, escala Ramsay, presencia de náuseas y vómitos, el descenso de saturación de O<sub>2</sub> por debajo de 95%, test de Apgar y satisfacción de la paciente (1=pobre; 4=excelente), se comprobó que no existían diferencias significativas entre ambos grupos. Tampoco hubo diferencias en el número de partos instrumentales, ni en las cesáreas. Sí se objetivó que en las gestantes del grupo de la meperidina había más deceleraciones de la frecuencia cardiaca fetal, aunque esto no se reflejaba en un peor resultado neonatal, que fue similar en ambos grupos con test de Apgar sin diferencias significativas.

En cuanto a la valoración de los niveles de analgesia, los valores EVA fueron significativamente inferiores cuando se administraba remifentanilo durante todo el proceso de parto. En el grupo de la meperidina había más conversión a analgesia epidural por mal control del dolor; el 39% frente al 11% del grupo del remifentanilo. La satisfacción global era también mejor en este último grupo. Por tanto, en este exhaustivo estudio se concluyó que la PCAiv de remifentanilo proporcionaba mejor analgesia durante el proceso de parto que la meperidina, con pocos efectos sobre la madre y el neonato (219).

En un trabajo posterior, Waring en 2007, hizo referencia a dos mujeres en trabajo de parto. Ambas presentaban una enfermedad hematológica que contraindicaba la analgesia epidural por lo que se les ofreció la administración de remifentanilo. Una de ellas tenía un déficit de Factor IX y la otra una enfermedad de Von Willebrand. En el primer caso el parto acabó a las 11 horas sin efectos adversos en el feto ni en la gestante. Mientras que en el segundo caso se requirió dosis más altas de fármaco para conseguir la analgesia, lo que provocó un episodio de apnea materna con bradicardia fetal seve-

ra que aunque se resolvieron de manera rápida, obligó a terminar el parto mediante una cesárea urgente con buenos resultados perinatales (220).

En el año 2008, Volmanen publicó los resultados de un estudio doble ciego, controlado y aleatorizado en el que participaron 45 mujeres de parto; en el que se comparaba la analgesia que producía el remifentanilo en infusión intravenosa frente a la epidural con levobupivacaína y fentanilo. Aunque la mediana de puntuación del dolor en el grupo de la epidural fue menor, la mediana de puntuación del alivio del dolor fue similar en ambos grupos. La sedación y la saturación de oxígeno fueron mayores cuando se usaba remifentanilo, mientras que las alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal fueron similares en los dos grupos (221).

También Tveit en el 2012 presentó un estudio en el que comparaba el remifentanilo en bolos (PCAiv) con analgesia epidural, en este caso, con ropivacaína y fentanilo, la conocida como "walking epidural". 37 pacientes completaron el estudio. En ambos grupos de tratamiento se proporcionó buena analgesia, con una reducción del dolor en el final de la primera etapa del parto y en la segunda, con un grado similar de satisfacción materna aunque con puntuaciones mayores en la escala del dolor en el grupo del remifentanilo en PCAiv. En este grupo fue significativamente mayor la desaturación de la oxigenación materna y la depresión respiratoria que requirió aporte de oxígeno. La presencia de náuseas y vómitos fue mayor con el remifentanilo aunque de manera no significativa. Por el contrario, sí se evidenció un aumento significativo de los niveles de sedación de las pacientes del grupo del remifentanilo. Respecto a los resultados neonatales, los valores del test de Apgar fueron similares en los dos grupos, aunque se constató significativamente valores más bajos del pH en vena umbilical de los recién nacidos cuyas madres recibieron el remifentanilo en PCAiv (222).

Como conclusión, se admitía que el remifentanilo no podía sustituir para el alivio del dolor a la analgesia epidural, pero podría ser una buena opción cuando no sea posible ésta (222).

Ese mismo año, Schanabel publicó un metaanálisis comparando la eficacia y la satisfacción de pacientes tratadas con remifentanilo en PCAiv durante el trabajo de parto. Se incluyeron 12 trabajos aleatorizados publicados entre 2001 y 2011, concluyendo que con el remifentanilo administrado en forma de PCAiv se conseguía mejor analgesia y grado de satisfacción de las pacientes, que cuando se trata con petidina aunque con efectos secundarios similares. Mientras que cuando se comparaba con la analgesia regional, es ésta con la que se obtiene mejor alivio del dolor (223).

Shen en 2013, realizó un estudio prospectivo, aleatorizado a doble ciego donde comparaba dos maneras de administración del remifentanilo; en forma de bolos intravenosos en dosis ascendentes por parte de la gestante (PCAiv) frente a la infusión mantenida. Se incluyeron pacientes con gestaciones en cefálica, a término, en trabajo de parto con una dilatación cervical entre 1-3 centímetros, con registros de frecuencia cardiaca fetal normales y ASA I-II. Se incluyeron dos grupos de 30 pacientes, de ellas 27 del grupo de PCAiv completaron el estudio hasta el parto, mientras que 26 lo hicieron en el grupo de la infusión continua. Midieron los valores de remifentanilo en la sangre materna para valorar en qué tiempo se difunde el fármaco desde que se administra el bolo y así valorar la eficacia para controlar el dolor del parto cuando se administra en forma de bolos o en perfusión continua. Se analizaron los niveles de saturación de oxígeno de las pacientes a los 30, 60 y 90 minutos, que fueron estadísticamente mayores en el grupo del PCAiv. También se evaluó los niveles de analgesia a los 30, 60, 90 y 120 minutos, demostrando mejores puntuaciones en el alivio del dolor de manera significativa con PCAiv. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos, en lo que se refiere a

los niveles de sedación, ni en la presentación de efectos adversos como náuseas, vómitos, bradicardia o hipotensión.

Todas las mujeres del grupo del PCAiv y 22 del grupo de la infusión requirieron la dosis máxima de remifentanilo preestablecido en el estudio. Respecto a los resultados neonatales, no se evidenciaron diferencias significativas en lo que se refiere a la gasometría en sangre del cordón umbilical, ni en los valores del test de Apgar a los minutos 1 y 5, ni a la evaluación del neonato a los 30 minutos, 2 y 24 horas después del parto. No se produjo ningún caso de depresión respiratoria neonatal, necesidad de naloxona, ni reanimación en ningún recién nacido. Finalmente concluyeron que el remifentanilo administrado en forma de bolos ascendentes por parte de la paciente, era más eficaz para controlar el dolor del parto que en infusión continua, aunque con una transferencia del fármaco a través de la placenta y de efectos adversos maternos similares (224).

Aunque todo lo anterior apoya el hecho de que el remifentanilo puede ser una buena arma para la analgesia durante el parto, existen otros estudios que no demuestran de manera tan evidente que este opiáceo sea un fármaco eficaz en el control del dolor en el parto (225).

Así Olufolabj, señaló que no solo resulta poco útil a la hora de conseguir esa analgesia eficaz, sino que presenta un gran número de efectos adversos como la depresión respiratoria, con desaturación periférica de oxígeno, náuseas y vómitos, sedación y prurito facial. También objetivó, que las variaciones en cada paciente de la dosis efectiva son muy importantes, lo que dificulta administrar las dosis mínima eficaz para conseguir una buena analgesia con los menos efectos adversos posibles. Por lo que se concluía que el remifentanilo no resulta eficaz para la analgesia intraparto (226).

El propio Volmanen, en el 2011 publicó un estudio a doble ciego con 41 embarazadas en el que se valoraba el efecto analgésico del remifentanilo administrado mediante PCAiv; concluyendo que el fármaco, administrado mediante PCAiv entre contracciones, no aliviaba el dolor en la mayoría de las parturientas (227).

Si analizamos los estudios de los diferentes autores podemos plantear alguna críticas. Todos los autores que concluían que es factible el uso del remifentanilo como analgésico intraparto (222, 224, 228) remarcaban que se requiere una exhaustiva monitorización materno-fetal, con control de los niveles de oxígeno por parte de personal especializado de manera continua, para poder administrar oxígeno en el momento que se requiera, lo que puede plantear dificultades en la práctica diaria de un centro.

En el estudio de Olufolabi, a diferencia de los otros estudios, no era la paciente la que controlaba la pauta de administración sino que se hacía de manera independiente al inicio de la contracción, lo que podría ser el motivo de los malos resultados en el control del dolor. Y además los efectos negativos como la depresión respiratoria revertían rápidamente con oxígeno (226).

Y para añadir más controversia sobre la eficacia del remifentanilo en el trabajo de parto, Volmanen presentó resultados antagónicos en sus ensayos de 2008 (221) y 2011 (227). En el primero al comparar el remifentanilo con la anestesia epidural concluía que podía resultar útil para el alivio del dolor, mientras que en el segundo establecía que no era eficaz la administración del fármaco en bolos entre contracciones. Además son resultados con limitaciones puesto que sólo se analizaba la eficacia del remifentanilo en pacientes durante la primera etapa del parto, no en la segunda, donde la intensidad del dolor es diferente.

Aunque hoy en día la anestesia general es muy poco utilizada en los partos por cesárea, quedando relegada principalmente para situaciones en las que está contraindicada una anestesia regional. Heesen publicó un metaanálisis en 2013 (229), que incluía 5 artículos y 186 pacientes, en el que se analizaba el efecto del remifentanilo en la inducción de la anestesia general en cesáreas y los efectos sobre el neonato. Concluyó que es eficaz en la inducción de la anestesia general ya que favorece la intubación y la cirugía, con escasa repercusión en el neonato

Fuera del ámbito del parto, el remifentanilo también se ha utilizado según publicó Missant en 2004 con buenos resultados, en medicina fetal para conseguir una adecuada inmovilización fetal en casos de tratamiento endoscópico de la transfusión feto-fetal en gemelos monocoriales. En estos casos la sedación y depresión materna así como la inmovilización revierten de forma rápida tras suspender la administración del derivado opiáceo (230).

Con esta indicación, el remifentanilo resulta más eficaz que el diazepam, según el estudio a doble ciego en el que se comparaban ambos fármacos, que publicó Van de Velde en 2005 (230).

Por todo lo anterior, se puede deducir que son necesarios más estudios aleatorizados para llegar a resultados más concluyentes y establecer mejor las dosis adecuadas de remifentanilo con las que conseguir una buena analgesia. El remifentanilo puede ser considerado un opiáceo útil para inducir la analgesia durante el trabajo de parto, especialmente si es administrado en forma de PCAiv, aunque hoy por hoy su manejo presenta cierto grado de dificultad.

En definitiva, la administración de opioides sistémicos como el remifentanilo pueden suponer una buena alternativa a la analgesia epidural durante el parto, aunque con limitaciones en cuanto a la analgesia conseguida. Podría

ser una buena alternativa en gestantes que tengan contraindicada la analgesia epidural (231-233). Aunque hay que tener presente que precisa un control estrecho de la paciente, con monitorización continua de la oxigenación porque en ocasiones se requiere administración de suplementos de oxígeno, entre otras medidas.

## 2.8.- Papel de la analgesia en la VCE

### 2.8.1.- El dolor y sus implicaciones en la VCE

La versión cefálica externa se realiza mediante la aplicación de dos fuerzas vectoriales en dos puntos que promueven la rotación del feto. Esta maniobra sobre el abdomen de la mujer gestante resulta dolorosa, lo que hace que la experiencia pueda resultar incómoda y desagradable a la paciente. Este hecho puede limitar al obstetra a la hora de ejercer la fuerza necesaria para conseguir el movimiento fetal. Todo lo cuál condiciona los resultados, la tasa de éxitos, además de la difusión y aceptación del procedimiento entre las embarazadas.

Leung fue el primer autor que intentó evaluar cuál era la fuerza que ejercía el profesional durante la maniobra, para lo cual diseñó 16 guantes provistos de unos sensores cada uno, con el fin de cuantificar la presión de contacto que se ejercía al realizar la versión cefálica externa. Con ello observó que la media de presión en cada intento era de 19,22 mmHg y la media de presión durante toda la maniobra era de 38,11 mmHg. En los casos en los que la técnica resultaba fallida los ratios de presión eran significativamente mayores ( $p.<0,05$ ) (234).

En el 2006, el mismo Leung realizó un estudio observacional prospectivo en 92 embarazadas de 36 semanas de gestación o más, a las que se les realizó una versión cefálica externa con una tasa de éxitos del 73% utilizando los referidos guantes (235). Observó que la presión que se ejercía era significativamente inferior en el grupo donde la versión resultaba exitosa en el primer o segundo intento (17,18-17,73 mmHg), respecto al grupo en el que la maniobra precisaba de tres o cuatro intentos (32,35 mmHg) o fracasaba (31,63 mmHg). No se observó diferencia en los casos en lo que se realizaron

tres o cuatro intentos para conseguir la versión respecto a los casos en lo que no se conseguía el éxito, lo cual vendría a demostrar que el fallo de la maniobra pudiera no estar en relación a la presión ejercida, sino con la ineficacia de la misma.

Es evidente que esta presión que se realiza sobre el abdomen de la gestante produce dolor. Fok (236) fue el primero en publicar un estudio diseñado de manera específica, para valorar la percepción nociceptiva de las pacientes a las que se les realizaba la maniobra de la versión cefálica externa. Era un estudio prospectivo en 98 gestantes a las que tras realizar la versión se les pedía que graduaran el dolor percibido. Para ello se utilizó una escala analógica de dolor, valorando de manera ascendente la intensidad del 1 al 10. La tasa de éxito de la maniobra se situó en el 66% y la media del dolor en 5,7. Se observaron diferencias significativas entre las pacientes en la que la versión cefálica externa resultó con éxito, frente al grupo donde fue fallida (4,6 vs 6,8;  $p < 0,01$ ). No hubo ninguna otra variable en relación con mayores tasas de dolor como cambio de obstetra, paridad, localización de la placenta, etc. El autor concluyó que la versión cefálica externa es una maniobra que produce un dolor moderado pero que es bien tolerado por la mayoría de las gestantes que se someten a ella debido a su corta duración.

También Nagy en 2008 intentó cuantificar el dolor de la técnica mediante la realización de un estudio prospectivo en las que participaron 110 mujeres. Para evaluar el dolor usó una escala visual analógica y un cuestionario. Puntuaron con una media de 4,9 con diferencias significativas del grupo donde la versión fue exitosa, respecto al grupo en el que no lo fue (4,2 vs 5,4;  $p = 0,01$ ). Según este estudio, se consideró la versión cefálica externa una técnica que produce un dolor de intensidad media bien tolerado. Además, las tasas de éxito son más altas en las mujeres que tienen una menor percepción del dolor durante la técnica (121).

Burgos en el año 2009 lleva a cabo un estudio en 71 pacientes con el fin de valorar el dolor de la versión cefálica externa utilizando una escala analógica del dolor. La media fue de 6,42 y la tasa de éxito del 50,7%. En las pacientes en las que la versión cefálica externa fue un éxito, el dolor se puntuó 5,03, mientras que en las que resultó fallida subía hasta 7,86, diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ). Preguntadas por si repetirían el procedimiento, sí lo harían el 83,1% de las mujeres, más del 50% de ellas por el beneficio del parto en presentación cefálica (237).

En 2013, Truijens publicó un estudio holandés prospectivo, en el que se intentaba analizar la percepción del dolor, analizado mediante una escala visual analógica, de 249 gestantes a las que se les realizó una versión cefálica externa. Evidenciaron una diferencia significativamente mayor en las nulíparas que en las multíparas, 6,6 vs 5,5 ( $p < 0,01$ ), así como entre las que la versión era exitosa o fallida; 5,3 vs 7,5 ( $p < 0,01$ ) (238).

Por tanto, la versión cefálica externa es una maniobra que si se realiza sin analgesia aunque es dolorosa, es bien tolerada por la corta duración del mismo. Habitualmente la perciben como más dolorosa aquellas pacientes en las que el procedimiento resultó fallido.

### **2.8.2.- Manejo del dolor en la VCE**

Teniendo en cuenta el dolor que produce la versión cefálica externa, es recomendable el uso de analgesia con el fin de realizar las maniobras con menor resistencia, aumentar la tasa de éxito y conseguir una mejor tolerancia de las mujeres que se someten a esta técnica.

### 2.8.2.1.- Analgesia regional

---

El uso de anestesia epidural en la versión cefálica externa es controvertido por el riesgo de complicaciones, al tratarse de una técnica invasiva. Entre otros produce toxicidad sistémica materna entre el 1,1-5,7% (239), hipotensión materna en el 9-20% de los casos (240), prurito que puede alcanzar al 100% de las mujeres y un riesgo de punción dural entre 2.8-8.7% (241). También pueden existir otras complicaciones menos frecuentes pero más graves, como son el hematoma epidural (1/200.000) (242) e infección epidural (1/145.000) (243). En el feto, en ocasiones produce bradicardia por hipotensión materna o por hipertensión uterina (244, 245).

En la década de los 90 se empiezan a publicar numerosos estudios sobre la epidural en la versión cefálica externa. En 1994 Carlan presentó un estudio retrospectivo con 69 pacientes donde se evidenció un aumento de la tasa de éxitos en las pacientes con analgesia regional frente a las que no tenían analgesia (59% vs 24%) sin que existan mayor número de complicaciones materno-fetales (246).

Dugoff, en el año 1999 publicó un estudio aleatorizado prospectivo ciego con 102 pacientes en el que la tasa de éxito fue del 44% en el grupo con analgesia epidural y de 42% en el que no tenía anestesia (247). Otro estudio prospectivo aleatorizado de 108 pacientes realizado por Mancuso también encontró diferencias estadísticamente significativas a favor de la analgesia regional (RR=1,9; IC 95%=1,2-2,9)(248).

En el 2001 Birnbach publicó un estudio prospectivo en 35 pacientes que comparaban los resultados de la versión cefálica externa en un grupo con anestesia epidural (n=20) frente a otro en el que el analgésico era mepeidina intravenosa. La tasa de éxito fue del 80% en el grupo de la analgesia

regional frente al 33%, con una disminución estadísticamente significativa del dolor, sin ningún caso de punción dural (248).

Algunos autores proponían realizar la versión cefálica externa con epidural en casos seleccionados. Así, en las pacientes que no se conseguía que la versión sea exitosa sin anestesia se hacía un nuevo intento con analgesia regional. Neiger obtuvo una tasa de éxito del 60% de 108 pacientes sin anestesia. En la segunda versión a 33 mujeres con anestesia conseguía una tasa de éxito del 56% (249). Más tarde, Rozenberg realizó una segunda versión en 68 pacientes con analgesia regional con una tasa de éxito del 39.7% (250). En 2002 Cherayil realizó el mismo procedimiento en 15 pacientes con una tasa de éxito del 86.6% (250).

En una revisión Cochrane se incluyeron cinco ensayos clínicos con resultados discrepantes (66). En dos estudios la tasa de éxito fue significativamente mayor cuando se usaba anestesia epidural (251, 252), pero no fue así en los otros tres estudios (247, 253, 254). También en esos dos estudios (251, 252), se redujeron los partos en presentación no cefálica y la tasa de cesáreas. Finalmente se concluía que son necesarios más estudios sobre el tema y que no se puede recomendar la anestesia regional para facilitar la versión cefálica externa.

Macarthur en el 2004 publicó otro metaanálisis que llega a las mismas conclusiones y planteó que aunque la evidencia parecía sugerir que el uso de la analgesia regional podría mejorar la tasa de éxito, aún no hay datos suficientes para recomendar su uso (255).

En un ensayo clínico prospectivo, controlado y aleatorizado realizado por Weiniger en 70 mujeres nulíparas a término a las que se les sometía a una versión cefálica externa con o sin anestesia espinal, se demostraba que la tasa de éxito era significativamente mayor en el grupo a la que se le aplicó aneste-

sia regional, con una menor percepción del dolor de manera significativa. Aunque en este estudio son excluidas gestantes obesas y con oligoamnios que podría constituir un sesgo de selección (256).

En el año 2009 Sullivan publicó otro ensayo controlado, aleatorizado con 96 pacientes con el fin de comparar el efecto de la anestesia epidural combinada con bupivacaína 2.5 mg y fentanilo 15  $\mu$ g frente a la administración de fentanilo intravenoso a dosis 50  $\mu$ g, previa a la realización de la versión cefálica externa, no objetivándose diferencias en la tasa de éxito en ambos grupos (47% vs 31%;  $p=0,14$ ), ni en la tasa de parto vaginal (36% vs 25%;  $p=0,27$ ). La media de dolor fue más baja en el primer grupo, así como mayor el grado de satisfacción, con diferencias estadísticamente significativas. Por el contrario, no hubo diferencias en las alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal, aunque el tiempo en recuperar el patrón reactivo era menor en el primer grupo ( $p=0,02$ ) (257).

Bolaji, en una revisión sistemática que abordaba desde 1951 hasta 2009 analizó los resultados de la versión cefálica externa cuando se usaba analgesia regional. Concluyeron que el uso de anestesia aumentaba la tasa de éxito hasta 1,45 veces (IC 95%: 1,21-1,72) con respecto a las pacientes en las que no se usaba analgesia, sin aumento de la morbilidad materno-fetal. Aunque creían que eran necesarios más estudios (258).

En otro ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y controlado de Weinger, realizado en 64 gestantes multíparas, eran aleatorizadas a recibir o no anestesia espinal durante la versión cefálica externa. La tasa de éxito resultó significativamente mayor en el grupo de la anestesia (87,1% vs 57,5%;  $p=0,01$ ), siendo también significativamente menor la percepción del dolor ( $p<0,01$ ) (259).

En el 2012 se han publicado otras dos revisiones sistemáticas sobre el uso de la analgesia regional en la versión cefálica externa. En ambas se concluía que el bloqueo regional aumentaba la tasa de éxito de la versión sin aumentar el riesgo para el feto y la madre (260, 261). Aunque este aumento del éxito de las versiones no se traducía en una disminución significativa de la tasa de cesáreas (260).

En la reciente revisión Cochrane publicada en 2015, que incluye 6 estudios y a 554 pacientes, al comparar la analgesia epidural frente a la tocolisis no se objetiva una mayor reducción de presentaciones en podálica, ni en la tasa de cesáreas. Sin embargo, cuando se administraba la epidural asociada a fármacos tocolíticos sí que se observaba una menor tasa de fracasos de la VCE (79).

La analgesia regional es eficaz para tratar el dolor que produce la versión cefálica externa, pero no existe evidencia suficiente para asegurar que con ello se consiga aumentar la tasa de éxito de la maniobra, por lo que son necesario más estudios para recomendar su uso en la versión cefálica externa, teniendo en cuenta además, la posibilidad de complicaciones durante la realización de la anestesia regional.

### 2.8.2.2.- Óxido nítrico

---

Existen muy pocos estudios para valorar y analizar el uso de la inhalación del óxido nítrico como analgésico en la versión cefálica externa.

Hay que remontarse hasta 1975, cuando Saling publicó un estudio prospectivo con 57 gestantes a término con fetos en podálica a las que les sometía a una versión cefálica externa usando como tocolítico el fenoterol y bajo anestesia con óxido nítrico al 50% inhalado, con una tasa de éxito del 75%. No se evidenciaron complicaciones del óxido nítrico como analgésico,

aunque sí registraron dos casos de cesárea urgente por bradicardia fetal mantenida y por alteraciones del registro cardiotocográfico fetal, ambos casos con buenos resultados perinatales (262).

El siguiente año se publicó un caso clínico, en el que se realizó una versión cefálica externa con el mismo protocolo de tocolítico y analgésico que en el estudio anterior, excepto que se trataba de una gestación pretérmino, con resultado muy adverso puesto que se produjo una bradicardia fetal mantenida que obligó a una cesárea urgente con resultado de muerte fetal, debido a una transfusión feto-materna masiva.

En el año 2013, Burgos publicó los resultados de un estudio prospectivo para analizar la eficacia del óxido nitroso inhalado como analgésico en la versión cefálica externa sobre en la tasa de éxito así como sobre los resultados perinatales. Participaron 300 pacientes con gestaciones podálicas a término, 150 a las que se les realizaba la versión usando como analgésico el óxido nitroso al 50% inhalado, frente a otras 150 sin analgesia. Se concluyó que la tasa de éxito es similar en ambos grupos, [52,3% en el grupo del óxido nitroso y 52,7 en el otro grupo ( $p=0,94$ )], mientras que el nivel del dolor sí es significativamente menor en el grupo con analgesia. Las complicaciones, la tasa de cesáreas y los resultados perinatales fueron muy parecidos en ambos grupos y no se produjeron complicaciones importantes por la administración del gas (263).

### 2.8.2.3.- Remifentanilo

---

Como ya hemos descrito con anterioridad el remifentanilo es un derivado morfínico de reciente aparición que se caracteriza por su rápido metabolismo, que ha demostrado su eficacia en diferentes actuaciones obstétri-

cas, especialmente durante el trabajo de parto, pero sobre el que hay poca evidencia sobre su uso en la versión cefálica externa.

En 2014, Muñoz publicó un estudio unicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado en 63 pacientes gestantes a término con presentación de feto en podálica. Se aleatorizaron 29 en un grupo al que se le administraba placebo y 31 al que se administró remifentanilo intravenoso en perfusión continua y con bolos de rescate (264). El estudio evidenció que el remifentanilo disminuía la experiencia dolorosa del proceso de manera significativa al valorar éste mediante una escala visual numérica con una mejora de los niveles de satisfacción de la paciente (6,5 en el grupo placebo frente al 4,7 en el grupo del remifentanilo [ $p=0,005$ ]). Sin embargo, no aumentaba la tasa de éxito, (54,8% con remifentanilo frente a 42,9% en el grupo sin analgesia [ $p=0,358$ ]). En cuanto a la terminación de la gestación, la tasa de cesárea en ambos grupos fue similar.

### 2.8.2.4.- Otros métodos

---

En los últimos años existe alguna publicación en referencia al uso de la hipnosis para facilitar la versión cefálica externa y disminuir la sensación dolorosa de la maniobra. Reinhard en 2012 publicó un estudio de cohortes retrospectivo en el que se comparaba los resultados de 78 mujeres en las que se utilizó la hipnosis durante la versión cefálica externa, frente a la revisión de 122 historias clínicas de pacientes en las que no se usó la hipnosis. En el se comprobó una mayor tasa de éxito cuando se usaba la hipnosis (265). En 2013, Guittier en Suiza, lleva a cabo un estudio comparativo con 63 mujeres a las que se les realizó hipnosis frente a 122 que se trataron de manera convencional. No hubo diferencias significativas a la hora de evaluar el dolor (6,0 vs 6,3  $p=0,25$ ), ni en la tasa de éxitos de ambos grupos (266).



### III.- HIPÓTESIS

---



### 3.1.- Hipótesis

La analgesia inducida con remifentanilo intravenoso durante las maniobras de versión cefálica externa será superior a la obtenida con óxido nítrico inhalado. Como consecuencia se producirá una tasa superior de éxito de la técnica, lo que conllevará una menor tasa de partos en presentación no cefálica y por tanto una disminución de la tasa de cesáreas en las gestantes que presenten durante el embarazo esta presentación fetal. La administración de remifentanilo en este contexto será segura y bien tolerada.

### 3.2.- Objetivos del estudio

#### 3.2.1.- Objetivo principal

El **objetivo principal** del estudio fue comparar el efecto del remifentanilo frente al óxido nítrico, sobre la tasa de éxito de la versión cefálica externa realizada en gestaciones simples en presentación no cefálica a término.

#### 3.2.2.- Objetivos secundarios

Los **objetivos secundarios** fueron:

1. Comparar el efecto analgésico de los tratamientos y su seguridad.
2. Comparar la satisfacción de las gestantes con ambos tratamientos analgésicos.
3. Comparar la tasa de cesáreas y los resultados perinatales con ambos tratamientos.



## IV.- MATERIAL Y MÉTODO

---



## 4.1.- Diseño del estudio

El estudio se ha realizado en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Cruces (Barakaldo, Vizcaya), centro de tercer nivel de asistencia obstétrica, que cuenta con todos los recursos necesarios para el desarrollo de la VCE. Esta técnica se viene realizando diariamente en el área de partos de este hospital desde Marzo de 2002, siguiendo el mismo protocolo clínico desde su implantación, con una tasa de éxito del 52%.

Se planteó un ensayo clínico (EC) aleatorizado, unicéntrico, no comercial, abierto, controlado, de grupos paralelos con diseño secuencial (método O'Brien-Fleming) con dos análisis intermedios preestablecidos (con 60 y 120 pacientes incluidas). El objetivo fue comparar el efecto como analgésico del remifentanilo frente al óxido nitroso, sobre la tasa de éxito del procedimiento en la versión cefálica externa realizada en gestaciones simples con presentación no cefálica a término.

Todas las participantes han sido debidamente informadas por los investigadores, quienes han obtenido su consentimiento informado por escrito de manera previa a su inclusión en el estudio. Se garantizó así, el cumplimiento de la Ley 41/2002 del 14 de Noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente, la Ley Orgánica 15/1999 del 13 de Diciembre, de protección de datos de carácter personal y el Real Decreto 1720/2007 del 21 de Diciembre, por el que se aprobó el reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999 del 13 de Diciembre, de protección de datos de carácter personal y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. No se ha realizado ningún procedimiento del ensayo hasta la obtención del consentimiento informado por escrito por parte de las pacientes.

El ensayo se ha llevado a cabo de acuerdo con los principios que emanan de la Declaración de Helsinki y según la normativa legal vigente (Real

Decreto 223/2004). Contó con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de Cruces y del CEIC de referencia de la Comunidad Autónoma. También recibió la autorización por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, así como del director de la institución.

El ensayo dispuso de una póliza de seguro para ensayos clínicos contratada por la Administración de la Comunidad Autónoma Vasca, tal y como se establece según el RD 223/2004.

### **4.1.1.- Cálculo del tamaño muestral**

Estimamos que la administración de un fármaco con potencia analgésica opioide, como el remifentanilo, podría incrementar hasta un 80% la tasa de éxito, considerando clínicamente muy relevante conseguir una tasa de éxito del 70%. Teniendo en cuenta que la tasa de éxito de nuestro centro ha sido en los últimos años del 52%, se necesitan 180 pacientes (90 en cada grupo) para alcanzar un 80% de potencia para detectar como estadísticamente significativa (riesgo  $\alpha$  de dos caras = 0,05) una diferencia absoluta en el éxito del 20% (de 52% a 72%).

Con el fin de maximizar la eficiencia, se eligió un diseño secuencial utilizando el enfoque de O'Brien-Fleming. Se programaron dos análisis intermedios cuando se reclutaran 60 y 120 pacientes respectivamente. Los valores críticos para detener el estudio y rechazar la hipótesis nula fueron 3,710, 2,511 y 1,993 en cada análisis provisional y definitivo respectivamente. Un Comité de monitorización de datos externo (independiente de la Unidad de Epidemiología Clínica) asesoró al equipo investigador, basado en los resultados provisionales.

## 4.1.2.- Protocolo de la versión cefálica externa

### 4.1.2.1.- Población a estudio

---

La población a estudio, estuvo constituida por mujeres con gestación simple a término (semana  $\geq 37$ ) con feto en presentación no cefálica, que acudieron a nuestra área de referencia.

Los **criterios de inclusión** en el estudio fueron:

1. Gestación a término ( $\geq 37$  semanas).
2. Feto único en presentación no cefálica.
3. Registro cardiotocográfico fetal compatible con buen estado fetal.
4. Ecografía obstétrica sin malformaciones fetales graves.
5. Indicación para la realización de la VCE.
6. Aceptación de realización de la VCE.
7. Edad  $\geq 18$  años.
8. Firma del consentimiento informado.

Los **criterios de exclusión** fueron:

1. Haber tenido una VCE previa en el mismo embarazo.
2. Contraindicaciones para la VCE (tabla 4.1).
3. Contraindicaciones para el uso del óxido nitroso (tabla 4.2).

4. Contraindicaciones para el uso del remifentanilo: hipersensibilidad al remifentanilo, fentanilo o análogos del fentanilo o algún componente de su formulación.

Tabla 4.1.- Contraindicaciones absolutas de la VCE
Placenta previa
Desprendimiento de placenta
Oligoamnios (laguna < 2 cm)
Compromiso fetal
Muerte fetal
Malformaciones graves
Gestación múltiple
Sensibilización Rh
Anomalías uterinas
Trastornos de la coagulación

Tabla 4.2.- Contraindicaciones del óxido nitroso
Pacientes que precisan ventilación de oxígeno puro
Hipertensión intracraneal
Alteración del estado de conciencia que impida la colaboración de la paciente
Neumotórax, bulla enfisematosa, embolia gaseosa
Accidente por inmersión
Distensión gaseosa abdominal
Traumatismo facial que afecte a la zona de aplicación de la mascarilla
Pacientes que recibieron gases del tipo SF <sub>6</sub> , C <sub>3</sub> F <sub>8</sub> , C <sub>2</sub> F <sub>6</sub> (utilizados en cirugía oftalmológica), al menos en los tres meses previos

#### 4.1.2.2.- Ámbito del estudio

---

El estudio se ha realizado en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Cruces. Este hospital, centro de tercer nivel en asistencia obstétrica, cuenta con todos los recursos necesarios para la realización de dicho estudio.

El Hospital Universitario Cruces dispone de una Unidad de Epidemiología Clínica y Apoyo a la Investigación con personal entrenado para dar asesoramiento y apoyo a la investigación clínica independiente. Para el correcto desarrollo de este ensayo clínico el promotor del proyecto ha delegado parte de las funciones en la sub-contratación de una organización de investigación por contrato (CRO) para que realice:

- Monitorización del ensayo clínico.
- Gestión administrativa del ensayo, tramitaciones a los organismos pertinentes.
- Confección de la documentación del estudio.
- Creación de una base de datos.
- Diseño del cuaderno de recogida de datos para el estudio.
- Análisis estadístico y gestión de datos.

El lugar físico donde se lleva acabo la maniobra es el área de partos. Todas sus habitaciones poseen aparato de registro cardiotocográfico y camas basculantes para colocar a la paciente en posición de ligero Trendelemburg. También están dotadas de un pulsioxímetro, medidor de presión arterial y fuente de oxígeno, así como material de aspiración y ventilación artificial.

Existe además, la disponibilidad de un ecógrafo portátil para comprobar la estática y frecuencia cardiaca fetal durante la realización del procedimiento.

Las habitaciones tienen dos puertas enfrentadas, lo que garantiza una buena ventilación de la habitación, requisito importante a la hora de administrar el ON. Además, dentro del área de partos se haya disponible un médico anestesista (a disposición del equipo de obstetras) y un quirófano para realización de cesáreas.

### **4.1.2.3.- Duración del ensayo**

---

El periodo de reclutamiento de las pacientes del ensayo clínico estaba diseñado para 14 meses. Finalmente, el tiempo de inclusión ha sido de 9 meses (desde la fecha de inclusión de la primera paciente, el 4 de Julio del 2012 hasta la fecha de inclusión de la última paciente, el 20 de Febrero del 2013).

### **4.1.2.4.- Fármacos: fabricación, etiquetado y distribución**

---

Los medicamentos utilizados fueron dos tipos de analgésicos en uso autorizado, el remifentanilo (Ultiva®; GlaxoSmithKline SA, Madrid, España) vial de 1 mg para solución inyectable o en perfusión y el óxido nitroso (Entonox®; AGA Gas AB, Sollentuna, Suecia), mezcla con oxígeno al 50%.

Dichos medicamentos son de uso hospitalario y han sido suministrados por el promotor del ensayo, componente del equipo investigador, para lo que se ha solicitado financiación. El remifentanilo ha sido etiquetado por el Servicio de Farmacia del Hospital de Cruces para el EC.

#### 4.1.2.5.- Aleatorización

---

La aleatorización ha sido desarrollada en la Unidad de Epidemiología Clínica y Apoyo a la Investigación del Hospital de Cruces. Se ha realizado mediante un algoritmo informático de secuencia simple de bloques permutados de tamaño variable, con asignación equilibrada (1:1) de tratamientos. Se han generado etiquetas con códigos para los sobres opacos de aleatorización. El software nQuery Advisor (Janet D. Elashoff, 2007, nQuery Advisor® Versión 7.0. Soluciones de Estadística, Cork, Irlanda) se utilizó para generar y administrar la lista de forma aleatoria y estudiar los códigos y etiquetas.

Dichos sobres opacos han sido custodiados en la secretaría del Servicio de Obstetricia y Ginecología. Con toda paciente incluida en el estudio se ha rellenado una tarjeta indicando la fecha de apertura del sobre, además del nombre y la firma de la persona que ha abierto el sobre.

También, se ha realizado una copia de seguridad guardada en la Unidad de Epidemiología Clínica y Apoyo a la Investigación junto con la documentación sobre el procedimiento, todo ello para garantizar su trazabilidad a efectos de auditoría.

Ninguna paciente que ha recibido el código de aleatorización se ha retirado o ha abandonado el ensayo antes de recibir el tratamiento. Si se hubiese producido esta situación, estaba previsto no reutilizar su código.

#### 4.1.2.6.- Procedimiento del estudio

---

La evaluación del cumplimiento de criterios de elegibilidad se ha realizado en la visita ambulatoria que tiene lugar durante la semana 34-36 de gestación. Una vez remitida la paciente al hospital se comprobó el cumplimiento de los criterios de inclusión/exclusión. Se le ofreció toda la información nece-

saría a la paciente sobre el EC y se solicitó el consentimiento informado por escrito en el caso de que aceptase participar en el ensayo clínico.

A continuación se les realizó una ecografía por algún miembro de la sección de ecografía obstétrica, todos ellos con, al menos, capacitación ecográfica de nivel III de la SESEGO. En el estudio ecográfico se determinó la posición fetal, la variedad de nalgas, la localización placentaria, la cantidad de líquido amniótico y una estimación del peso fetal. Posteriormente se realizó un registro cardiotocográfico fetal externo durante un intervalo de aproximadamente 30 minutos, registrando tanto la frecuencia cardiaca fetal como la dinámica uterina.

Tras lo anterior, la paciente era ingresada en el área de partos donde se realizaba el procedimiento bajo tratamiento tocolítico. En el momento del ingreso se aleatorizaba a la paciente, abriendo el sobre de aleatorización.

### **4.1.2.7.- Medios físicos empleados**

---

El área de partos donde era realizada la versión con analgesia dispone de quirófano de cesáreas, así como de todos los recursos materiales y personales necesarios para el desarrollo del ensayo clínico (ecógrafo, cardiotocografía, camas basculantes, monitorización materna, equipos de anestesia en las habitaciones y quirófano, tomas de oxígeno).

Las maniobras externas de la VCE se facilitaron mediante la aplicación de gel de ultrasonido sobre el abdomen materno, para disminuir así la fricción durante la rotación.

El servicio de Farmacia disponía de balas de óxido nitroso (Entonox), así como de viales de 1mg de remifentanilo que ha proporcionado para el estudio y que previamente había etiquetado.

#### 4.1.2.8.- Medidas farmacológicas durante la versión

---

Tras la comprobación del bienestar fetal se procedía a la infusión de un agente tocolítico, que se mantenía durante 30 minutos antes del procedimiento y durante la realización de la técnica. En nuestro hospital utilizamos como tocolítico de elección el ritodrine (Prepar® [Laboratorios Reig Jofre S.A. España]), administrándolo en perfusión continua con bomba a una dosis de 200 µg/minuto. En caso de contraindicación para el uso del ritodrine, se usa el atosiban (Tractocile® [Laboratorios Ferring S.A. España]) en bolo intravenoso (0,9 ml) a dosis única de 6,75 mg. Previa a la realización de la técnica es conveniente realizar un vaciamiento vesical espontáneo.

En el caso de que la paciente haya sido asignada al grupo de óxido nítrico, justo antes de la realización de la VCE se procedió a su inhalación a la concentración del 50% mediante mascarilla facial equipada con una válvula auto-desencadenante o con una válvula anti-retroceso, durante un periodo de inducción de 3 minutos. La inhalación se mantenía durante toda la VCE (2-4 minutos), indicando a la paciente que respirase normalmente.

Las posibles reacciones adversas que se pueden presentar durante la exposición al óxido nítrico son: euforia, ensoñaciones, parestesias, intensificación de la sedación, sensaciones vertiginosas, náuseas, vómitos, modificación de las percepciones sensoriales, angustia y agitación. Todas ellas desaparecen en el curso de algunos minutos consecutivos a la suspensión de la inhalación de la mezcla. Una vez finalizada la técnica se suspendía la inhalación, siendo el regreso a la situación inicial casi inmediato y sin efecto residual.

En el caso de que la paciente haya sido asignada al grupo de remifentanilo, justo antes de la realización de la versión, se procedía a la administración intravenosa del remifentanilo por parte de un anestesista del grupo de investigación. Se programaba una bomba de infusión continua según el peso

de la paciente para una perfusión continua a 0,1 µg/kg/min. A la paciente se le monitorizaba la saturación de oxígeno y la frecuencia cardiaca y se le colocaban las gafas de oxígeno a 4l/min. La perfusión se mantenía durante tres minutos y se iniciaba la versión. Se administraban bolos a dosis de 0,1 µg/kg según las molestias que produzcan las maniobras. Se podía subir la perfusión hasta 0,15 µg/kg/min y/o los bolos a 0,2 µg/kg según la sensibilidad de la paciente, pero siempre manteniendo a ésta consciente y colaboradora.

Las posibles reacciones adversas son similares al resto de los opiáceos, siendo la más habitual la depresión respiratoria (7%). Sin embargo, esta reacción es dosis dependiente y no es esperable a las dosis empleadas en este estudio. También puede asociarse como el resto de opiáceos a prurito, hipotensión, bradicardia y rigidez muscular. Dadas la dosis y el tiempo de administración de remifentanilo, no eran esperables que se produzcan efectos severos y/o graves.

Durante la administración del tratamiento analgésico, la vigilancia de la paciente en cuanto a los efectos del fármaco se refiere, fue esencialmente clínica: la paciente debe estar relajada, respirar normalmente y responder a órdenes simples. En caso de aparecer una sedación intensa con pérdida del contacto verbal se debe retirar el tratamiento hasta restablecer el contacto. Además, se monitorizó la saturación de oxígeno de la paciente mediante pulsioximetría.

### 4.1.2.9.- Técnica empleada

---

La VCE fue realizada en ayunas, tras vaciamiento vesical espontáneo y bajo tocolisis. Tras impregnar el abdomen de la gestante con abundante gel de ultrasonidos, para disminuir así las fuerzas de fricción, el primer paso es intentar liberar la nalga de la pelvis materna, en el caso de las presentaciones

podálicas. Esto es fundamental para conseguir la rotación del feto, ya que el polo fetal que realmente se manipula durante la maniobra es principalmente la nalga; recibiendo el polo cefálico simplemente un suave y ligero movimiento de orientación hacia la pelvis materna. Así, en aquellos fetos en los que hay un importante encajamiento de la nalga fetal, la técnica es mucho más dificultosa.

Hay dos tipos de técnica descritas para conseguir la versión cefálica externa. Dependiendo de la posición fetal se puede usar una técnica u otra. Los dos tipos son:

- El back flip o enrollamiento hacia atrás.
- El forward-roll o enrollamiento hacia delante.

La maniobra con la que se suele empezar es el “forward-roll”, recurriendo al “back flip” si falla la anterior. Ocasionalmente, en función de la posición de las diferentes estructuras fetales, el obstetra puede iniciar el procedimiento por el “back flip” si es más probable su éxito.

En el procedimiento se monitorizó la frecuencia cardiaca fetal mediante ultrasonido durante y después de cada intento de VCE. La técnica se consideró exitosa cuando se consigue la presentación cefálica fetal. Por el contrario, se consideró fracaso de la técnica cuando no se consiguió la presentación cefálica, bien porque la maniobra no modificó la presentación fetal, por no poder continuar con la maniobra por excesiva percepción de dolor por parte de la gestante o por evidencia de compromiso fetal.

#### **4.1.2.10.- Personal que realiza la técnica**

---

La VCE fue realizada siempre por dos obstetras entrenados en la técnica. Mientras uno de ellos realizaba las maniobras, el otro comprueba la estáti-

ca y frecuencia cardíaca fetal mediante ecografía después de cada uno de los intentos de versión realizados. Si no se logró la versión en 4 intentos, se detenía el procedimiento y se planteaba la estrategia de parto en presentación podálica.

El Servicio de Anestesia está presente físicamente durante las 24 horas al día en el área de partos donde se realizan diariamente las versiones y es parte del equipo de medicina perinatal. Dispone de la experiencia necesaria en el empleo del remifentanilo en obstetricia dado que es un fármaco usado como opioide en las cesáreas.

Además, durante la técnica se cuenta con la presencia de una matrona del área de partos, familiarizada con el procedimiento que controla las constantes maternas durante todo el proceso.

### **4.1.2.11.- Control de complicaciones inmediatas**

---

Tras el procedimiento, tanto si ha tenido éxito como si no, la paciente permaneció en observación durante una hora en el área de partos. En este tiempo, se comprobó el bienestar fetal mediante la realización de un registro cardiotocográfico continuo y se prestó especial atención a la aparición de signos clínicos de posibles complicaciones, como el dolor abdominal, la hemorragia vaginal o el inicio del parto.

Si tras el periodo de observación no existió ningún signo de alarma, se remitió a la paciente a su tocólogo para continuar el control habitual del embarazo.

#### 4.1.2.12.- Control de complicaciones tardías

---

A las pacientes Rh negativas se les dieron instrucciones precisas para la profilaxis anti-D (gammaglobulina 300 µg vía intramuscular, monodosis). Excepcionalmente puede ser preciso la realización de un test de Kleihauer 30 minutos después del procedimiento.

#### 4.1.2.13.- Estudio del dolor

---

Finalizado el procedimiento y pasados unos 30 minutos, se realizó una evaluación del dolor percibido por las pacientes durante el proceso.

La valoración del dolor provocado por la técnica se realizó mediante una escala de evaluación subjetiva del dolor. También, se valoró la experiencia por parte de la paciente. Para analizar esta última variable, se ha preguntado a todas las pacientes si repetirían o no el procedimiento y por qué. Dicha encuesta fue realizada por un obstetra o una matrona del área de partos que no hubiera participado en el procedimiento de la VCE.

#### 4.1.2.14.- Variables a estudio y manejo de la información

---

Se han recogido diferentes variables entre las que destacan:

1. **Variables socio-demográficas y clínicas:** edad, paridad, antecedentes personales de presentación podálica, antecedente personal de cesárea, talla, peso e IMC, semana de gestación, localización de la placenta, variedad de presentación, volumen estimado de líquido amniótico y peso fetal estimado.
2. **Variables de procedimiento:** dosis de medicamento administradas, tiempo de administración (minutos) e incidencias.

3. **Variables de resultado (eficacia):**

- **Variable principal:** tasa de VCE con éxito.
- **Variables secundarias:**
  - Dolor percibido por la paciente durante la VCE (escala analógica visual).
  - Complicaciones de la VCE.
  - Complicaciones de la analgesia.
  - Número de intentos de VCE realizados por el obstetra.
  - Número de intentos de VCE percibidos por la gestante.
  - Satisfacción con la maniobra realizada a través de un cuestionario:
    1. ¿Repetiría el procedimiento en otro embarazo?.
    2. ¿Recomendaría el procedimiento?.
    3. Valore la administración del analgésico (0-10).
    4. Valore la sensación de bienestar con el analgésico (0-10).
    5. ¿Cree que el confort hubiese sido igual sin analgesia?.
    6. ¿Cree que hubiera tolerado igual el procedimiento sin ningún tipo de analgesia?.
  - Experiencia del obstetra durante la VCE.

1. ¿Cuál es el motivo por el que la VCE no ha tenido éxito?.
  2. ¿Cuánto cree que el dolor y la defensa del paciente ha influido en el resultado de la VCE?.
- Datos sobre la presentación fetal en el parto.
  - Tasa (proporción) de cesáreas.
  - Resultados perinatales.

4. **Variables de resultado (seguridad):** incidencia y caracterización (tipo, severidad, resolución) de eventos adversos y eventos adversos atribuibles a los tratamientos del ensayo.

#### 4.1.2.15.- Relevancia científico-sanitaria del proyecto

---

El empleo del remifentanilo previsiblemente disminuirá el dolor de la VCE en las gestantes. Si ello es así, aumentará el bienestar de las pacientes y la aceptabilidad del procedimiento por las mismas. Además aumentará la tasa de éxito del procedimiento y por tanto contribuirá a disminuir la tasa de cesáreas en la población, objetivo preferente en la obstetricia actual.

Por todo ello, está justificada la realización de un estudio de alto nivel metodológico (aleatorizado, prospectivo y diseño eficiente) que aporte evidencia de máximo nivel, válida y relevante.

Si los resultados del ensayo son favorables, es factible que el remifentanilo se convierta en analgésico de primera elección para la analgesia durante la VCE y que se incorpore su uso con alto grado de evidencia y recomendación a las guías de práctica clínica.

#### 4.1.2.16.- Justificación de la necesidad del proyecto

---

Durante las últimas décadas se ha producido un aumento progresivo de la tasa de cesáreas en las gestantes con feto en presentación podálica, en un intento, sin éxito, de disminuir los resultados perinatales adversos. Por ello, la obstetricia actual se enfrenta al reto de disminuir los resultados perinatales adversos, así como la tasa de cesáreas, que se asocian a mayor morbilidad materna y a un mayor riesgo de futuros resultados perinatales adversos.

La presentación podálica, que representa el 4% de las gestaciones a término, tiene mayor riesgo de resultado perinatal adverso, por lo que se ha generalizado la realización de la cesárea como vía de parto para esta presentación. La versión cefálica externa modifica dicha presentación de podálica a cefálica, por lo que disminuye la probabilidad de que el parto finalice en cesárea, contribuyendo por tanto a la disminución de ambos factores, tasa de cesáreas y resultados perinatales adversos.

La población susceptible de beneficiarse de este estudio, es por tanto ese 4% de gestantes a término, en las que puede intentarse una transformación de la presentación podálica en cefálica.

Este estudio propone un avance en el procedimiento, que presumiblemente disminuirá el dolor y el disconfort de la gestante durante el mismo y aumentará su tasa de éxito.

#### 4.1.3.- Atención al parto

La atención al parto se realizó siguiendo las recomendaciones y los protocolos de actuación general de nuestro hospital. No se realizó ningún procedimiento especial durante el parto a las pacientes a las que se les ha realizado una VCE. Las diferentes indicaciones tanto de monitorización, com-

probación del equilibrio ácido-base fetal, parto instrumental y cesárea son idénticas a las de un embarazo normal.

#### **4.1.4.- Control neonatal en el posparto inmediato**

Del mismo modo, la valoración del neonato en el posparto inmediato fue similar a las de cualquier otro parto. Estos recién nacidos fueron examinados por un pediatra durante las primeras horas de vida y en la historia clínica se refleja cualquier anomalía que se pudo detectar.

## **4.2.- Diseño estadístico**

### **4.2.1.- Gestión de datos**

Se ha confeccionado un cuaderno de recogida de datos (CRD) en papel con una estructura que facilitó la cumplimentación y minimizó errores.

Además, se ha creado una base de datos en soporte informático que permite la introducción controlada de los mismos. Dispone de medidas de protección de la confidencialidad (utilización de código de identificación del paciente, uso de contraseña, fichero identificativo aparte para el investigador, etc.).

Antes de proceder al análisis de datos se ha comprobado la existencia de valores ilógicos, fuera de rango, faltantes, etc. Para ello, el monitor ha comparado las fuentes originales con los CRD. Solo tras depurar dicha base de datos se ha realizado el análisis de los mismos.

### **4.2.2.- Análisis estadístico**

El análisis definitivo ha sido por intención de tratar, detallado en un plan estadístico previo completo y no se ha iniciado hasta que la base de datos se ha considerado cerrada.

Para la descripción de variables se han usado frecuencias relativas para las variables cualitativas y media ó mediana, desviación estándar ó rango intercuartílico para las variables continuas, en función de sus características distribucionales.

Se ha comparado la distribución de características basales entre los dos grupos a través de los descriptores ya comentados sin la utilización de contrastes de hipótesis.

El análisis de la variable principal se ha realizado utilizando el test exacto de Fisher. Para las variables secundarias cualitativas se ha usado el test de la Chi cuadrado ó el test exacto de Fisher según el número esperado de eventos por celda. En cuanto a la comparación de variables cuantitativas, se ha usado el test de la T de Student ó U de Mann-Whitney en función del cumplimiento de los supuestos paramétricos de los datos.

Se ha realizado un análisis de la variable principal ajustado por las variables con influencia conocida sobre la probabilidad de éxito de la VCE. El diseño del estudio es secuencial, con dos análisis intermedios y un análisis final planificados a priori. Los valores críticos Z que determinan el rechazo de la hipótesis nula son: 3,71 (análisis intermedio primero), 2,511 (análisis intermedio segundo) y 1,993 (análisis final) respectivamente. Para el resto de pruebas estadísticas no se han aplicado correcciones por multiplicidad de comparaciones. El análisis de los datos de seguridad ha sido descriptivo con tabulaciones, frecuencias y descripción de los sucesos adversos por grupo terapéutico.

Se han usado los programas Stata (versión 12.1; StataCorp. 2011. Stata Statistical Software: Release 12. College Station, TX: StataCorp LP) y SPSS (versión 22.0; IBM, Armonk, NY, USA) para el análisis estadístico por el personal de la Unidad de Epidemiología Clínica y Apoyo a la Investigación (UEC-AI).

### **4.3.- Aspectos éticos**

No se ha iniciado ningún procedimiento del ensayo hasta la obtención del consentimiento informado por escrito por parte de la paciente. Siguiendo los procedimientos establecidos, el ensayo ha sido presentado para evaluación en el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Cruces.

El ensayo se ha llevado a cabo de acuerdo con los principios que emanan de la Declaración de Helsinki, y según la normativa legal vigente (Real Decreto 223/2004) y se ha iniciado una vez obtenida la aprobación del CEIC de referencia, la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, así como la conformidad del Director de la institución.

Todas las participantes han sido debidamente informadas por los investigadores, quienes han obtenido su consentimiento informado por escrito de manera previa a su inclusión en el estudio, garantizándose el cumplimiento de la Ley 41/2002, de 14 de Noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente, la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre, de protección de datos de carácter personal, y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de Diciembre, por el que se aprueba el reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de protección de datos de carácter personal y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

### **4.4.- Seguro**

El ensayo ha estado cubierto por la póliza de seguro para ensayos clínicos contratada por la Administración de la Comunidad Autónoma Vasca, tal y como se establece según el RD 223/2004.

### **4.5.- Fuentes de financiación del medicamento**

Los medicamentos usados han sido suministrados por el promotor, componente del equipo investigador, para lo que se ha solicitado financiación. Al ser un ensayo unicéntrico ha sido el Servicio de Farmacia del centro quien ha re-etiquetado el remifentanilo para el EC.

## V.- RESULTADOS

---

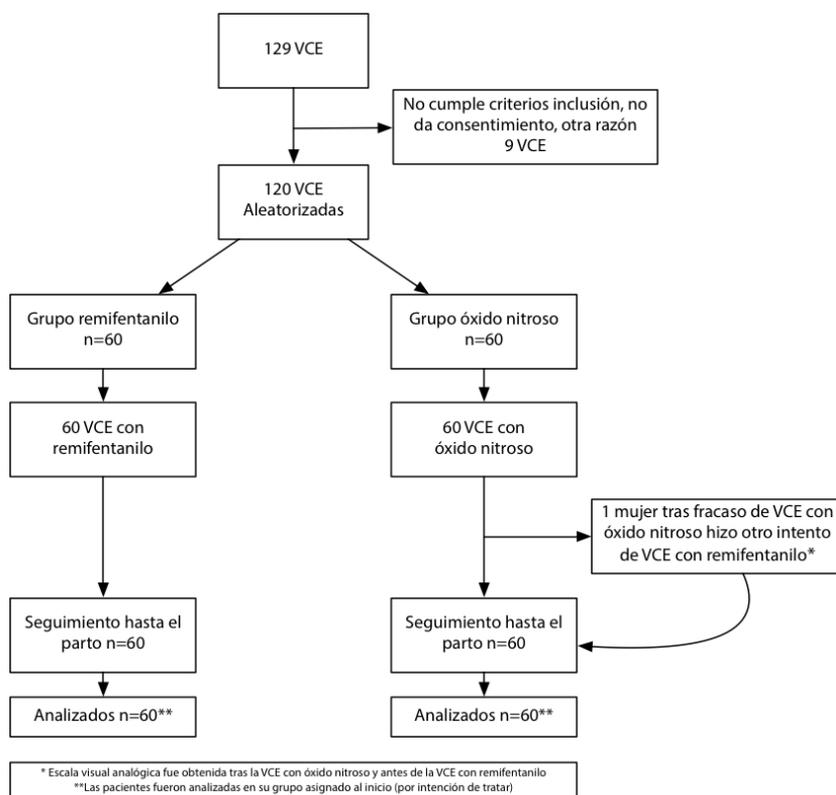


## 5.0.- Descripción de grupos a estudio

### 5.0.1.- Aleatorización

La fecha de inclusión de la primera paciente fue el 4 de Julio del 2012 y la de la última el 20 de Febrero del 2013. El tiempo de reclutamiento ha sido de 9 meses. Se han incluido 120 pacientes, 60 asignadas aleatoriamente al grupo de remifentanilo y 60 al grupo de óxido nitroso (Figura 5.1).

*Figura 5.1.- Aleatorización de los grupos a estudio*



En el grupo del óxido nitroso, una de las pacientes tras recibir el tratamiento asignado y realizar un único intento de VCE fallido, rechazó intentar más veces la técnica a menos que se le administrase otro analgésico más po-

tente. Por ello, se realizaron nuevos intentos de VCE usando remifentanilo, pero sin conseguir el éxito de la técnica. Esta paciente fue analizada (siguiendo el principio de análisis por intención de tratar) en el grupo del óxido nítrico, asignado a la misma por aleatorización. La encuesta del dolor se le realizó tras el intento inicial de VCE con óxido nítrico y previamente a la administración del remifentanilo.

### 5.0.2.- Análisis intermedio de eficiencia

#### 5.0.2.1.- Primer análisis intermedio

---

El primer análisis intermedio se realizó cuando se completaron los datos de las primeras 60 pacientes, 30 en cada grupo de tratamiento. El comité de monitorización de datos externo según los resultados obtenidos en términos de eficacia relativa primaria (13 éxitos en la versión en las 30 pacientes asignadas el remifentanilo vs 15 éxitos en las tratadas con óxido nítrico [ $Z=-0,518$ ]. Probabilidad condicionada de conclusión de superioridad del remifentanilo al final del ensayo 2,08%; probabilidad condicionada de conclusión de superioridad del óxido nítrico al final del ensayo 20,03%) y considerando de forma exploratoria los resultados obtenidos en las variables de eficacia secundaria y seguridad, recomendaron continuar el reclutamiento de pacientes, cumpliendo el protocolo secuencial aprobado, hasta la obtención de 120 pacientes reclutadas (segundo análisis intermedio planificado), deteniendo temporalmente el reclutamiento, hasta que, en base a los nuevos datos obtenidos, el comité de monitorización del ensayo, emitiese el correspondiente informe recomendando los siguientes pasos a dar en el ensayo.

### 5.0.2.2.- Segundo análisis intermedio

---

El segundo análisis intermedio se realizó cuando se completaron los datos de 120 pacientes, 60 en cada grupo de tratamiento. El comité de monitorización tras el reclutamiento de 120 pacientes, y siguiendo el protocolo del estudio, informó de los resultados del segundo análisis intermedio de los datos en términos de la variable principal de eficacia (31 éxitos en las 60 pacientes asignadas el remifentanilo vs 31 éxitos en las 60 pacientes tratadas con óxido nitroso [ $Z=0$ ]). Probabilidad condicionada de conclusión de superioridad del remifentanilo al final del ensayo 0,18%; probabilidad condicionada de conclusión de superioridad del óxido nitroso al final del ensayo 0,16%). Los datos analizados mostraron la mínima probabilidad (0,002%) de que el ensayo pudiera confirmar la hipótesis principal del estudio (superioridad del remifentanilo en la frecuencia de VCE con éxito) si se continuaba el reclutamiento hasta completar el número previsto de pacientes (muestra total de 180 pacientes).

Dado que los resultados fueron iguales entre los dos grupos en cuanto a la tasa de éxito (51,67% en ambos grupos;  $p>0,99$ ) y también muy similares en cuanto a las variables de seguridad, el comité recomendó la suspensión precoz del reclutamiento por criterio de futilidad (implausibilidad de encontrar diferencias significativas) y pasar a la fase de análisis definitivo de todos los datos obtenidos.

## 5.1.- Estudio descriptivo

### 5.1.1.- Descripción del grupo remifentanilo

#### 5.1.1.1.- Aspectos generales

El grupo al que se le administró remifentanilo durante la VCE, estaba formado por 60 pacientes. Sus características generales se reflejan en la tabla 5.1.1.1.

Tabla 5.1.1.1.- Descripción del grupo remifentanilo			
Grupo remifentanilo	Mínimo	Máximo	Media $\pm$ DS
Edad	22	44	34,25 $\pm$ 4,07
Peso materno (kg.)	57	110	74,93 $\pm$ 11,36
Altura materna (cm.)	150	184	162,32 $\pm$ 6,01
IMC materno	20,94	41,91	28,49 $\pm$ 4,38

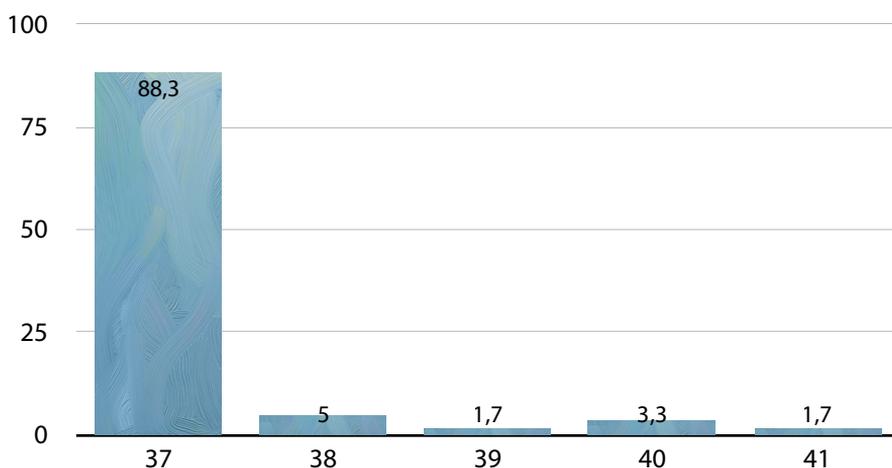
En las tablas 5.1.1.2 y 5.1.1.3 y la gráfica 5.1.1.1 se describe la paridad de las pacientes del grupo remifentanilo, así como la distribución de las semanas de gestación en el momento en el que se realiza la técnica de la VCE.

Tabla 5.1.1.2.- Descripción del grupo remifentanilo. Paridad		
Paridad	N	Porcentaje (%)
Primípara	40	66,7
Secundípara	17	28,3
Tercípara o más	3	5
Total	60	100

Tabla 5.1.1.3.- Descripción del grupo remifentanilo. Semanas de gestación en el momento en el que se realiza la técnica de la VCE

Semanas de gestación en la VCE	N	Porcentaje (%)
37	53	88,3
38	3	5
39	1	1,7
40	2	3,3
41	1	1,7
Total	60	100

Gráfica 5.1.1.1.- Distribución de las semanas de gestación en el momento en el que se realiza la técnica de la VCE (Porcentaje).



De las pacientes del grupo de remifentanilo, 2 de ellas tenían antecedente de una cesárea previa (3,3%). En 2 casos (3,3%) las gestantes habían tenido con anterioridad un embarazo con feto en presentación podálica. Ambas pacientes realizaron un intento de VCE en dicha ocasión, siendo exitosa en una de ellas.

### 5.1.1.2.- Descripción de las variables estudiadas para la VCE

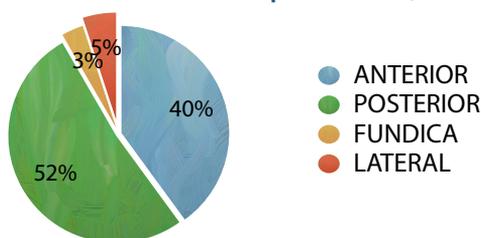
---

A continuación describimos las variables estudiadas para la realización de la versión cefálica externa: localización placentaria, variedad de presentación, cantidad de líquido amniótico y peso fetal estimado por ecografía.

#### a. Localización placentaria

En el 51,7% (n= 31) de los casos la placenta estaba localizada en la cara posterior del útero y en el 40% (n= 24) en la cara anterior. En el 8,3% (n= 5) la posición era otra. Gráfica 5.1.1.2.

Gráfica 5.1.1.2.- Localización placentaria (Porcentaje).



#### b. Variedad de presentación

La variedad de presentación en el momento de realizar la VCE se representa en la tabla 5.1.1.4. En un 70% (n= 42) la variedad de presentación en el grupo a estudio fue nalgas puras, en el 10% completas (n= 6), en el 8,3% incompletas (n= 5) y el 6,7% pies (n= 4). Hubo 3 casos de presentación fetal transversa (5%).

Tabla 5.1.1.4.- Descripción del grupo remifentanilo.

Variedad de presentación		
Tipo de variedad de presentación	N	Porcentaje (%)
Nalgas puras	42	70
Nalgas completas	6	10
Nalgas incompletas	5	8,3
Pies	4	6,7
Transversa	3	5
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>100</b>

### c. Cantidad de líquido amniótico

En tercer lugar hemos analizado la cantidad de líquido amniótico en el momento de realizar la VCE. Su medición se realizó siempre por ecografía antes de llevar a cabo la VCE. Definimos 3 categorías: líquido amniótico abundante, normal y escaso.

Tabla 5.1.1.5.- Descripción del grupo remifentanilo. Cantidad de líquido amniótico

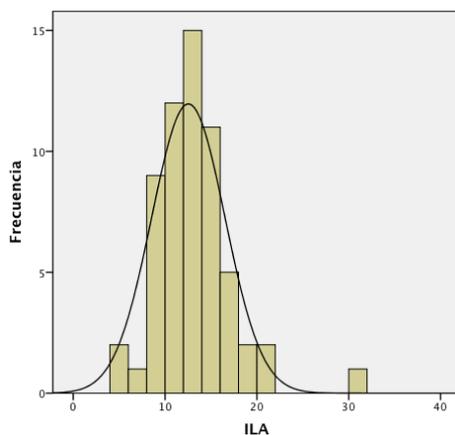
	N	Porcentaje (%)
<b>Normal</b>	55	91,7
<b>Escaso</b>	2	3,3
<b>Abundante</b>	3	5
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>100</b>

Tal y como muestra la tabla 5.1.1.5, en el 91,7% (n= 55) de los casos el líquido fue normal, en el 3,3% (n= 2) escaso y en un 5% abundante (n= 3).

La medición cuantitativa del índice de líquido amniótico (ILA) se reflejan en la gráfica 5.1.1.3 y en la tabla 5.1.1.6.

Tabla 5.1.1.6.- Descripción del grupo remifentanilo. ILA	
Media	12,53 ± 4,00
Mediana	12
Mínimo	5
Máximo	30
Percentil 25	10
Percentil 50	12
Percentil 75	15

Gráfica 5.1.1.3.- Distribución del ILA en el momento en el que se realiza la técnica de la VCE. Grupo remifentanilo



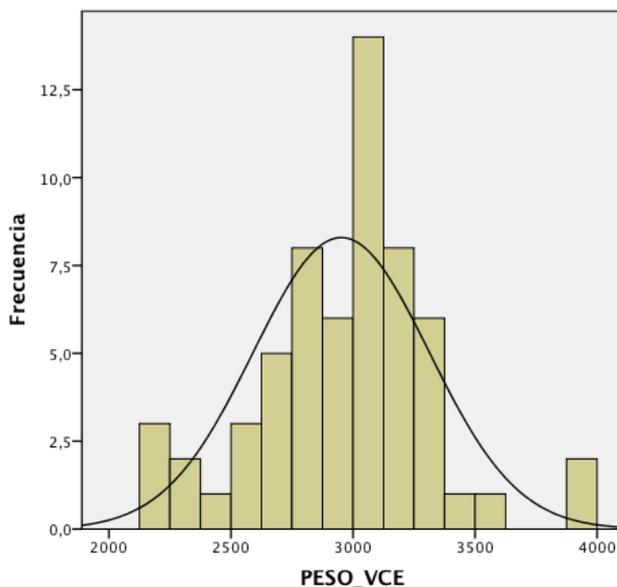
#### d. Peso fetal estimado por ecografía

A continuación se muestra el análisis del peso fetal en gramos, estimado por ecografía previa a la realización de la VCE en el grupo remifentanilo.

En la tabla 5.1.1.7 y el gráfico 5.1.1.4 se puede ver cómo el peso medio fue de  $2.951 \pm 360$  gramos con un peso máximo de 3.920 gramos y mínimo de 2.200 gramos.

Tabla 5.1.1.7.- Peso fetal (g) estimado por ecografía del grupo remifentanilo	
Media	2.951 ± 360
Mediana	3000
Mínimo	2200
Máximo	3920
Percentil 10	2446
Percentil 50	3000
Percentil 90	3300

Gráfica 5.1.1.4.- Distribución del peso fetal en el momento en el que se realiza la técnica de la VCE. Grupo remifentanilo



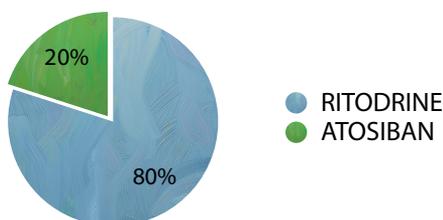
### 5.1.1.3.- Técnica de la VCE

---

#### 5.1.1.3.1.- Aspectos generales

En el 100% de los casos la VCE fue realizada bajo tocolisis. Los fármacos tocolíticos usados fueron el atosiban y el ritodrine, realizándose el 20% (n= 12) con atosiban y el 80% (n= 48) con ritodrine (gráfica 5.1.1.5).

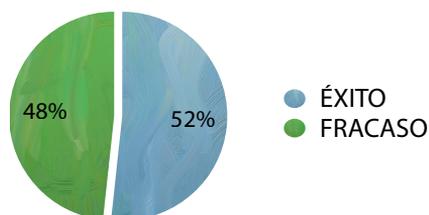
Gráfica 5.1.1.5.- Tocolíticos usados en el grupo remifentanilo



#### 5.1.1.3.2.- Tasa de éxito de la versión cefálica externa

Hablamos de una VCE exitosa cuando se consigue llevar al feto a una presentación cefálica. En el grupo a estudio la tasa de éxito global fue del 51,7% de los casos (n= 31) frente al 48,3% de fracasos (gráfica 5.1.1.6).

Gráfica 5.1.1.6.- Tasa de éxito en el grupo remifentanilo



### 5.1.1.3.3.- Técnica realizada

En el 80% de los casos (n=48) la técnica realizada por el obstetra fue el Forward roll. En el resto de pacientes (20%, n=12) se usaron ambas técnicas (Forward roll + Back flip).

### 5.1.1.3.4.- Motivo de fracaso de la VCE

De las 29 pacientes en las que fracasó la técnica (tabla 5.1.1.8), la causa más frecuente fue el no ascenso de la nalga (48,3%), seguido del no desplazamiento del polo cefálico (27,6%).

Tabla 5.1.1.8.- Causa de fracaso de la VCE en el grupo remifentanilo		
Causa	N	Porcentaje (%)
Feto conduplicado	1	3,4
Hipertono uterino	2	6,9
Imposibilidad de rotación fetal	4	13,8
No ascenso de la nalga	14	48,3
No desplazamiento del polo cefálico	8	27,6
Total	29	100

### 5.1.1.3.5.- Número de intentos de VCE realizados por el obstetra

En el grupo remifentanilo el número de intentos realizados por el obstetra queda reflejado en la tabla 5.1.1.9. Se realizaron una media de  $2,55 \pm 1,22$  intentos por paciente.

Tabla 5.1.1.9.- Número de intentos de VCE realizados por el obstetra en el grupo remifentanilo

Número de intentos	N	Porcentaje (%)
1	19	31,6
2	7	11,7
3	16	26,7
4	18	30,0
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>100</b>

#### 5.1.1.3.6.- Número de intentos de VCE subjetivados por la paciente

En el grupo remifentanilo el número de intentos que las pacientes refieren haber tenido se muestran en la tabla 5.1.1.10. La media fue de  $2,52 \pm 1,22$  intentos por paciente.

Tabla 5.1.1.10.- Número de intentos de VCE subjetivados por la paciente en el grupo remifentanilo

Número de intentos	N	Porcentaje (%)
1	17	28,3
2	13	21,7
3	14	23,3
4	14	23,3
<b>No sabe/no contesta</b>	<b>2</b>	<b>3,4</b>
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>100</b>

#### 5.1.1.3.7.- Complicaciones de la VCE

Se presentaron 3 complicaciones en las 60 VCE realizadas con remifentanilo, lo que representa una tasa de complicaciones del 5%. En todos los casos la complicación fue una hemorragia vaginal.

En ninguna de estas 3 pacientes la VCE tuvo éxito, persistiendo la presentación podálica. En todas ellas el parto fue mediante cesárea, siendo las indicaciones de las mismas las siguientes:

- En un primer caso, la causa de la cesárea fue porque la variedad de presentación fetal era de pies, no cumpliendo criterios por tanto para un intento de parto vía vaginal.
- En un segundo caso, se produjo la rotura espontánea de la bolsa amniótica e inicio espontáneo del parto tras la VCE. La indicación de cesárea fue por distocia de dilatación.
- En el tercer caso, también se inició el parto de forma espontánea tras la realización de la VCE. La paciente llegó hasta dilatación completa, siendo la indicación de cesárea el no descenso de la presentación.

#### 5.1.1.4.- Analgesia en la VCE

La administración de remifentanilo ha sido correcta en todas las pacientes del estudio, ajustándose tanto en dosis como en pauta de administración a lo establecido en el protocolo del estudio.

##### 5.1.1.4.1.- Número de bolos de rescate

El 83,3% de las pacientes requirieron entre 1 y 3 bolos de rescate. En casi la mitad de las pacientes (46,7%) fue necesario la administración de 3 bolos de remifentanilo. Tabla 5.1.1.11.

Número de bolos	N	Porcentaje (%)
1	8	13,3
2	14	23,3
3	28	46,7
4	6	10,0
5	1	1,7
6	3	5,0
<b>Total</b>	60	100

##### 5.1.1.4.2.- Complicaciones de la analgesia

De las 60 pacientes del grupo remifentanilo, en 11 pacientes (18,3%) se registró algún tipo de complicación secundaria al fármaco (tabla 5.1.1.12).

El secundarismo mas frecuente fue el mareo (10% de las pacientes), seguido de las náuseas (6,7%). Todas las pacientes con complicaciones presentaron solo un síntoma, salvo una paciente que presentó tres (picor de nariz, hipotensión y náuseas). En todos los casos, las complicaciones fueron de carácter leve no requiriendo ninguna medida adicional para su resolución,

salvo en un caso de laringoespasma. En este caso se necesitó administrar oxígeno y anestésicos de corta duración durante unos minutos hasta su resolución. La paciente no presentó ningún tipo de secuela.

Tabla 5.1.1.12.- Complicaciones secundarias al remifentanilo		
Tipo	N	Porcentaje (%)
Depresión respiratoria	0	0,0
Náuseas	4	6,7
Vómito	0	0,0
Mareo	6	10,0
Bradycardia	0	0,0
Hipotensión	1	1,7
Laringoespasma	1	1,7
Picor de nariz	1	1,7
Ninguna	47	78,2
Total	60	100

#### 5.1.1.4.3.- Estudio del dolor: escala de evaluación del dolor

*¿Cuánto te ha dolido entre 0 y 10?*

En el grupo a estudio la media de dolor durante la realización de la VCE fue de  $3,18 \pm 2,42$  puntos, con una mediana de 3 puntos. Los valores de las escala de evaluación subjetiva del dolor se reflejan en la gráfica 5.1.1.7 y en la tabla 5.1.1.13.

Gráfica 5.1.1.7.- Escala de evaluación subjetiva del dolor el grupo remifentanilo.

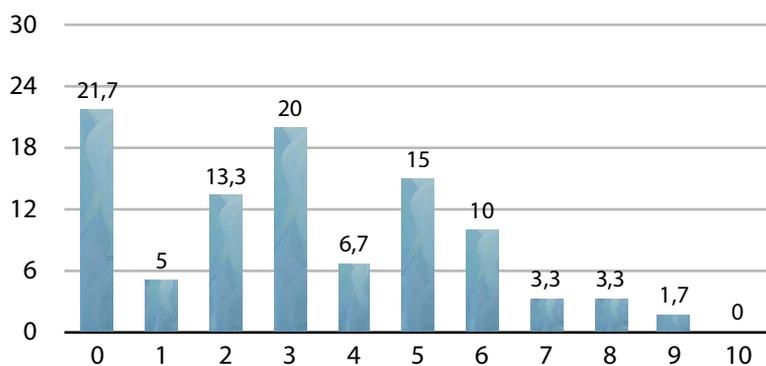


Tabla 5.1.1.13.- Escala de evaluación subjetiva del dolor en el grupo remifentanilo

Puntuación	N	Porcentaje (%)
0	13	21,7
1	3	5,0
2	8	13,3
3	12	20,0
4	4	6,7
5	9	15,0
6	6	10,0
7	2	3,3
8	2	3,3
9	1	1,7
10	0	0,0
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>100</b>

Si observamos los resultados separándolos en función del éxito o fracaso de la VCE, como se muestra en la tabla 5.1.1.14 y en la gráfica 5.1.1.8, obtenemos que la media de dolor en la pacientes con éxito de la VCE fue de

2,87 ± 2,41 (mediana 3) y en las pacientes con fracaso de la VCE de 3,52 ± 2,42 (mediana 3).

Gráfica 5.1.1.8.- Escala de evaluación subjetiva del dolor en función del éxito (azul) o fracaso (verde) de la VCE en el grupo remifentanilo

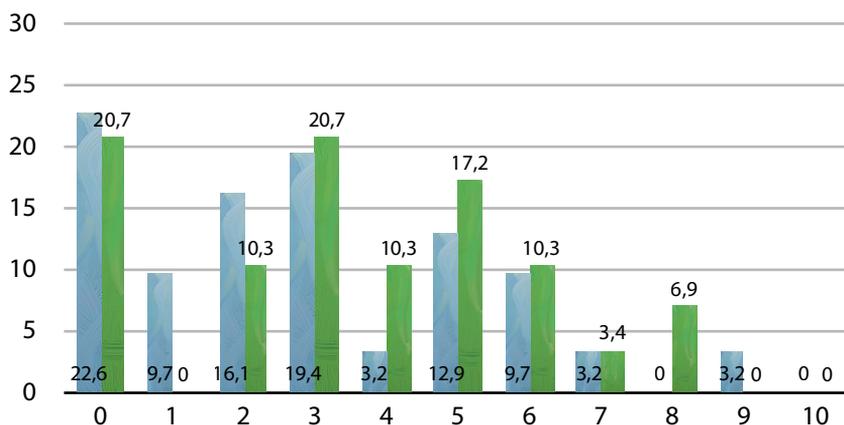


Tabla 5.1.1.14.- Escala de evaluación subjetiva del dolor en función del éxito o fracaso de la VCE en el grupo remifentanilo

Éxito VCE			Fracaso VCE		
Puntuación	N	Porcentaje (%)	Puntuación	N	Porcentaje (%)
0	7	22,6	0	6	20,7
1	3	9,7	1	0	0,0
2	5	16,1	2	3	10,3
3	6	19,4	3	6	20,7
4	1	3,2	4	3	10,3
5	4	12,9	5	5	17,2
6	3	9,7	6	3	10,3
7	1	3,2	7	1	3,4
8	0	0,0	8	2	6,9
9	1	3,2	9	0	0,0
10	0	0,0	10	0	0,0
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>	<b>Total</b>	<b>29</b>	<b>100</b>

#### 5.1.1.4.4.- Experiencia de la mujer durante la VCE

La experiencia de la mujer durante la realización de la VCE es un dato importante de cara a la posterior difusión del procedimiento.

*¿Repetirías el procedimiento?*

A todas las mujeres a las que se les realizó la técnica se les preguntó si volverían a intentar la VCE en futuros embarazos.

De las 60 pacientes del grupo a estudio, el 91,7% de los casos repetirían la VCE, frente al 3,3% que no lo harían (tabla 5.1.1.15).

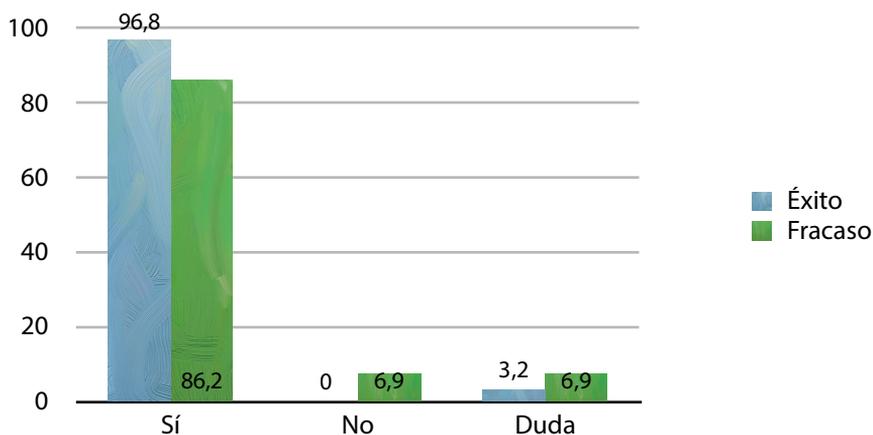
Tabla 5.1.1.15.- Experiencia de la mujer durante la realización de la VCE.		
Porcentaje de mujeres que repetirían el procedimiento		
¿Repetiría la VCE?	N	Porcentaje (%)
Sí	55	91,7
No	2	3,3
Duda	3	5,0
Total	60	100

Si se analiza la respuesta a dicha pregunta dependiendo del fracaso o éxito del procedimiento, repetirían la VCE el 86,2% y el 96,8% respectivamente (tabla 5.1.1.16 y gráfica 5.1.1.9).

**Tabla 5.1.1.16.- Experiencia de la mujer durante la realización de la VCE. Porcentaje de mujeres que repetirían el procedimiento, en base al éxito o fracaso de la VCE**

Éxito de la VCE			Fracaso de la VCE		
¿Repetiría la VCE?	N	Porcentaje (%)	¿Repetiría la VCE?	N	Porcentaje (%)
Sí	30	96,8	Sí	25	86,2
No	0	0,0	No	2	6,9
Duda	1	3,2	Duda	2	6,9
Total	31	100	Total	29	100

**Gráfica 5.1.1.9.- Experiencia de la mujer durante la realización de la VCE. Porcentaje de mujeres que repetirían el procedimiento, en base al éxito o fracaso de la VCE**



De las dos pacientes que contestaron que no repetirían la técnica, en una de ellas la causa fue el dolor y que la VCE había supuesto una mala experiencia que no quería repetir, y en la otra, la causa fue que la técnica había fracasado.

*¿Recomendarías el procedimiento?*

Cuando se les pregunta a las pacientes si recomendarían el procedimiento, el 90% (n=54) sí lo harían, frente al 5% (n=3) que no (tabla 5.1.1.17).

Tabla 5.1.1.17.- Experiencia de la mujer durante la realización de la VCE. Porcentaje de mujeres que recomendarían el procedimiento		
¿Recomendaría la VCE?	N	Porcentaje (%)
Sí	54	90,0
No	3	5,0
Duda	3	5,0
Total	60	100

La causa de recomendar el procedimiento se refleja en la tabla 5.1.1.18. El motivo principal de las pacientes fue el evitar la presentación podálica en el momento del parto y que el procedimiento fue considerado por ellas como una buena experiencia.

Tabla 5.1.1.18.- Experiencia de la mujer durante la realización de la VCE. Respuesta a la pregunta del por qué recomendarían o no el procedimiento		
Motivo	N	Porcentaje (%)
Evitar presentación podálica	21	35,0
Disminuir el riesgo de cesárea	8	13,3
Éxito	3	5,0
Buena experiencia	20	33,3
Dolor	1	1,7
No sabe / no contesta	7	11,7
Total	60	100

*Valoración de la administración del analgésico (0-10)*

Se ha evaluado cómo la paciente valora la administración de la analgesia durante el procedimiento en una escala del 0 al 10. La puntuación media fue de  $8,45 \pm 1,28$ , con un mínimo de 5 puntos y un máximo de 10 (tabla 5.1.1.19).

Tabla 5.1.1.19.- Experiencia de la mujer durante la realización de la VCE. Respuesta a la pregunta de cómo se valora la administración del analgésico	
Media	8,45 ± 1,28
Mediana	8
Percentil 25	8
Percentil 50	8
Percentil 75	10

*¿Crees que la NO administración del analgésico podría modificar tu valoración del procedimiento?*

A la pregunta “¿Crees que la NO administración del analgésico podría modificar tu valoración del procedimiento?”, el 85% de las pacientes respondieron que sí (tabla 5.1.1.20).

Tabla 5.1.1.20.- Experiencia de la mujer durante la realización de la VCE. Respuesta a la pregunta: ¿Crees que la NO administración del analgésico podría modificar tu valoración del procedimiento?		
Respuesta	N	Porcentaje (%)
Sí	51	85,0
No	6	10,0
Duda	3	5,0
Total	60	100

*¿Crees que la NO administración del analgésico podría modificar tu recomendación del procedimiento?*

A la pregunta “¿Crees que la NO administración del analgésico podría modificar tu recomendación del procedimiento?”, el 73,3% de las pacientes respondieron que sí (tabla 5.1.1.21).

**Tabla 5.1.1.21.- Experiencia de la mujer durante la realización de la VCE. Respuesta a la pregunta: ¿Crees que la NO administración del analgésico podría modificar tu recomendación del procedimiento?**

Respuesta	N	Porcentaje (%)
Sí	44	73,3
No	14	23,3
Duda	2	3,4
Total	60	100

*Valoración de la sensación de bienestar en la VCE con analgésico (0-10)*

Se ha valorado también la sensación de bienestar durante la VCE con el analgésico por parte de la paciente. Se les pidió que evaluaran dicha sensación del 0 (sensaciones muy desagradables) al 10 (máximo estado de confort). La sensación media de bienestar de las pacientes estuvo en  $6,75 \pm 2,04$  puntos (tabla 5.1.1.22).

**Tabla 5.1.1.22.- Experiencia de la mujer durante la realización de la VCE. Sensación de bienestar durante la VCE con el analgésico**

Media	$6,75 \pm 2,04$
Mediana	7
Percentil 25	5
Percentil 50	7
Percentil 75	8

*¿Crees que el confort hubiese sido igual sin analgesia?*

Cuando preguntamos si creen que ese confort hubiese sido igual sin analgesia, el 90% responden que no (tabla 5.1.1.23).

Tabla 5.1.1.23.- Experiencia de la mujer durante la realización de la VCE. Respuesta a la pregunta: ¿Cree que su confort hubiese sido igual sin analgesia?		
Respuesta	N	Porcentaje (%)
Sí	6	10,0
No	54	90,0
Duda	0	0,0
Total	60	100

*¿Crees que hubieras tolerado igual el procedimiento sin ningún tipo de analgesia?*

Por ultimo, a la pregunta: “¿Crees que hubieras tolerado igual el procedimiento sin ningún tipo de analgesia?”, el 51,7 % de los pacientes respondieron que sí (tabla 5.1.1.24).

Tabla 5.1.1.24.- Experiencia de la mujer durante la realización de la VCE. Respuesta a la pregunta: ¿Cree que hubiera tolerado igual el procedimiento sin ningún tipo de analgesia?		
Respuesta	N	Porcentaje (%)
Sí	31	51,6
No	22	36,7
Duda	7	11,7
Total	60	100

#### 5.1.1.4.5.- Experiencia del obstetra durante la VCE

*¿Cual es el motivo por el que la VCE no ha tenido éxito?*

Como ya hemos mencionado en el punto 5.1.1.3.4, la causa de fracaso de la VCE considerada por el obstetra como la más frecuente fue el no ascenso de la nalga (48,3%), seguido del no desplazamiento del polo cefálico (27,6%). En ningún caso se hizo referencia al dolor como causa de fracaso de la técnica.

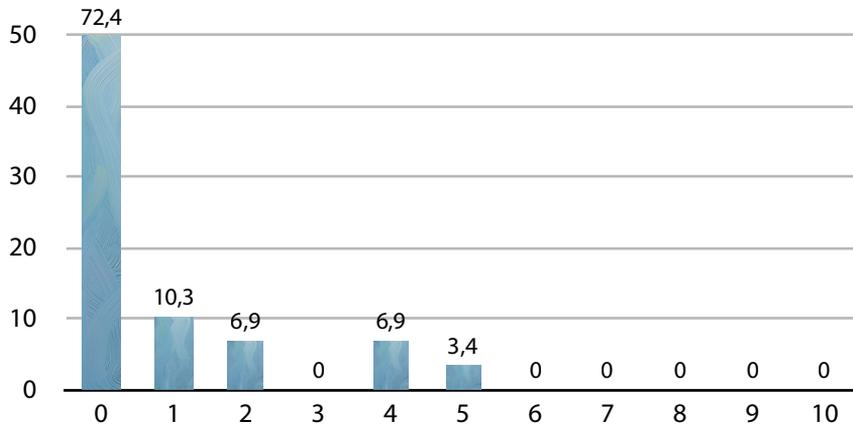
*¿del 0 al 10 cuanto cree que el dolor y la defensa de la paciente ha influido en el resultado de la versión?*

Si preguntamos al obstetra que valore del 0 al 10 cuánto cree que el dolor y la defensa de la paciente ha influido en el resultado de la VCE, la puntuación media que obtenemos es de  $0,69 \pm 1,39$  puntos (tabla 5.1.1.25 y gráfica 5.1.1.10). En el 72,4% de los casos el obstetra consideró que el dolor y la defensa de la paciente no había influido nada en el fracaso de la técnica.

**Tabla 5.1.1.25.- Experiencia del obstetra durante la realización de la VCE. Respuesta a la pregunta: "¿del 0 al 10 cuánto cree que el dolor y la defensa de la paciente ha influido en el resultado de la versión?"**

<b>Media</b>	0,69 ± 1,39
<b>Mediana</b>	0
<b>Mínimo</b>	0
<b>Máximo</b>	5
<b>Percentil 25</b>	0
<b>Percentil 50</b>	0
<b>Percentil 75</b>	1

Gráfica 5.1.1.10.- Respuesta a la pregunta: "¿del 0 al 10 cuánto cree que el dolor y la defensa de la paciente ha influido en el resultado de la versión?"



### 5.1.1.5.- El parto tras la VCE

En la tabla 5.1.1.26 se describen las semanas de gestación de la población de remifentanilo en el momento del parto.

Tabla 5.1.1.26.-Semanas de gestación en el momento del parto en las pacientes del grupo remifentanilo		
Semanas de gestación en el parto	N	Porcentaje
37	6	10
38	9	15
39	16	26,7
40	15	25
41	13	21,6
42	1	1,7
<b>Total</b>	60	100

En la gráfica 5.1.1.11 se reflejan los resultados obstétricos de las 60 pacientes del grupo remifentanilo. La tasa de éxito en este grupo fue del 51,7 % y la de fracaso del 48,3%.

No hubo ningún caso de reversión en el grupo de éxito ni de versión espontánea en el grupo de fracaso de la técnica.

De las pacientes en las que la técnica tuvo éxito (n=31), el 93,5% tuvieron un parto vía vaginal (n=29) y el 6,5% (n=2) vía cesárea. En los casos donde la técnica fracasó se llevó a cabo un parto de nalgas vía vaginal en el 31% de las pacientes (n=9).

De las 22 cesáreas realizadas globalmente en el grupo remifentanilo, el 54,5% de los casos (n=12) fueron de recurso y el resto, electivas.

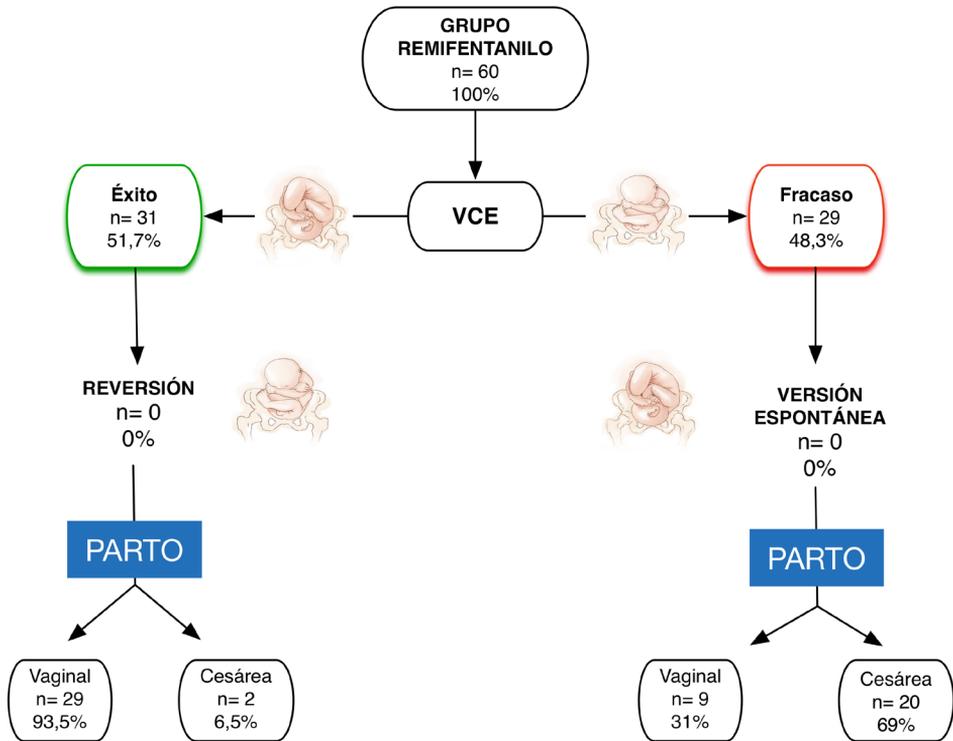
En los partos vaginales realizados en el grupo de éxito de la técnica, la tasa de parto instrumental fue del 34,5%, siendo el resto, 65,5% partos eutócicos (tabla 5.1.1.27).

Tabla 5.1.1.27.- Tocurgia de los partos vaginales del grupo de éxito en el grupo remifentanilo		
	N	Porcentaje (%)
Espátulas	3	10,3
Fórceps	2	6,9
Ventosa	5	17,3
Eutócico	19	65,5
Total	29	100

La tasa de inducciones fue del 35% (n=21). Las causas de inducción se reflejan en la tabla 5.1.1.28. Más de la mitad de los casos se indujeron por RPM. El método de inducción más frecuente fue el uso de prostaglandinas, que se usó en 19 de las 21 pacientes (90,5%). En las dos pacientes restante se empleó la oxitocina (9,5%).

Tabla 5.1.1.28.- Causa de inducción del parto en las pacientes del grupo remifentanilo		
Causa inducción	N	Porcentaje (%)
RPM	13	61,8
Embarazo prolongado	3	14,3
Diabetes	3	14,3
Oligoamnios	1	4,8
Otras	1	4,8
Total	21	100

Gráfica 5.1.1.11.- Resultados obstétricos del grupo remifentanilo



### 5.1.1.6.- Resultados perinatales

De los 60 recién nacidos del grupo a estudio, el 41,7% de los casos fueron varones (n=25) y el 58,7% mujeres (n=35).

El peso medio al nacer fue de  $3.169 \pm 445$  g (rango 2300-4680 g). (tabla 5.1.1.29 y gráfica 5.1.1.12).

Gráfica 5.1.1.12.- Peso medio de los recién nacidos del grupo remifentanilo

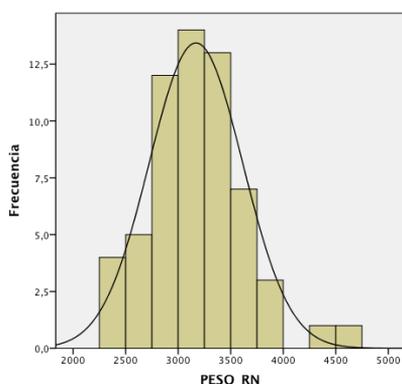


Tabla 5.1.1.29.- Peso de los recién nacidos del grupo remifentanilo	
Media	$3.169 \pm 445$
Mediana	3180
Mínimo	2300
Máximo	4680
Percentil 25	2845
Percentil 50	3180
Percentil 75	3440

## 5.1.1.6.1.- Test de Apgar

En la tabla 5.1.1.30 se hace un análisis de los resultados del test de Apgar al minuto y cinco minutos de vida en el grupo a estudio, clasificándolos en base al tipo de presentación en el momento del parto.

Tabla 5.1.1.30.- Test de Apgar en el grupo remifentanilo			
Presentación en el parto	Test de Apgar 1´	N	Porcentaje (%)
	<7	4	12,9
	≥7	26	83,9
	Pérdidas	1	3,2
	Total	31	100
	<7	2	6,9
	≥7	25	86,2
	Pérdidas	2	6,9
	Total	29	100
Presentación en el parto	Test de Apgar 5´	N	Porcentaje (%)
	<7	0	0,0
	≥7	30	96,8
	Pérdidas	1	3,2
	Total	31	100
	<7	0	0,0
	≥7	27	93,1
	Pérdidas	2	6,9
	Total	29	100

No hubo ningún test de Apgar <7 a los 5 minutos, independientemente de la presentación en el momento del parto.

## 5.1.1.6.2.- Equilibrio ácido-base en cordón umbilical

El valor medio del pH en la arteria umbilical en el grupo remifentanilo es de  $7,18 \pm 0,07$ . La mediana fue de 7,19 y los valores mínimo y máximo de 6,95 y 7,32 respectivamente (tabla 5.1.1.31).

Tabla 5.1.1.31.- Valor medio del pH en la arteria umbilical en el grupo remifentanilo	
Media	$7,18 \pm 0,07$
Mediana	7,19
Mínimo	6,95
Máximo	7,32
Percentil 25	7,14
Percentil 50	7,19
Percentil 75	7,23

Tabla 5.1.1.32.- Valor medio del pH en la arteria umbilical en el grupo remifentanilo según la presentación en el momento del parto		
	Cefálica	Podálica
Media	$7,17 \pm 0,08$	$7,18 \pm 0,07$
Mediana	7,18	7,21
Mínimo	6,95	7,03
Máximo	7,32	7,31
Percentil 25	7,14	7,12
Percentil 50	7,18	7,21
Percentil 75	7,22	7,23

En los casos con presentación cefálica el pH medio en la arterial umbilical en el momento del parto fue de  $7,17 \pm 0,08$ , frente al  $7,18 \pm 0,07$  de los partos en presentación podálica (tabla 5.1.1.32).

Como se refleja en la tabla 5.1.1.33, en un 9,7% de los casos que llegan al parto en presentación cefálica, el pH en la arteria umbilical fue  $<7,10$ . En los que llegan en presentación podálica el porcentaje fue del 17,2%.

**Tabla 5.1.1.33.- Tasa de pH en arteria umbilical  $<7,10$  en el grupo remifentanilo**

Presentación en el parto	pH arteria umbilical	N	Porcentaje
	$<7,10$	3	9,7
	$\geq 7,10$	22	70,9
	Pérdidas	6	19,4
	Total	31	100
	$<7,10$	5	17,2
	$\geq 7,10$	20	69,0
	Pérdidas	4	13,8
	Total	29	100

Solo 2 recién nacidos del grupo remifentanilo ingresaron en la unidad neonatal, lo que supone una tasa global de ingresos del 3,3%. De estos 2 casos, ambos fueron en partos con fetos en presentación cefálica. La media de días de ingreso fue de 3,5, con un máximo de 5 días y un mínimo de 2. Ningún caso requirió medidas de resucitación.

De los 2 niños que ingresaron, la causa de ingreso fue un distress respiratorio en uno de los casos, y en el otro una hiperbilirrubinemia.

En el grupo remifentanilo no hubo ningún caso registrado de traumatismo menor.

#### **5.1.1.6.3.- Morbilidad fetal**

Se ha registrado un caso de ictericia en el grupo remifentanilo.

#### **5.1.1.6.4.- Mortalidad fetal**

El seguimiento de los fetos de las pacientes incluidas en el grupo de tratamiento se ha realizado desde la inclusión en el estudio hasta la cuarta semana de vida. Durante este periodo de seguimiento no se ha registrado ningún caso de mortalidad.

## 5.1.2.- Descripción del grupo óxido nitroso

### 5.1.2.1.- Aspectos generales

El grupo de las pacientes a la que se les administró óxido nitroso como analgésico durante la versión cefálica externa, estaba formado por un total de 60 pacientes. Las características generales de la población se reflejan en la tabla 5.1.2.1.

Tabla 5.1.2.1.- Descripción del grupo óxido nitroso			
Grupo control/óxido Nitroso	Mínimo	Máximo	Media $\pm$ DS
Edad	18	47	34,65 $\pm$ 4,97
Peso materno (kg.)	55	110	77,04 $\pm$ 12,45
Altura materna (cm.)	147	177	163,70 $\pm$ 6,35
IMC materno	20,46	41,40	28,82 $\pm$ 4,84

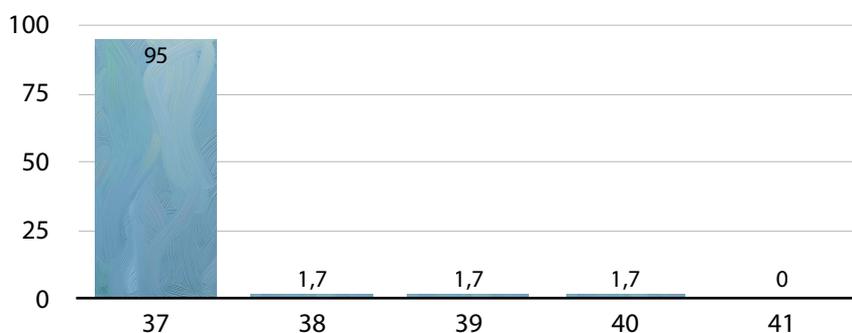
En las tablas 5.1.2.2 y 5.1.2.3 y la gráfica 5.1.2.1 se describe la paridad de las pacientes del grupo óxido nitroso, así como la distribución de las semanas de gestación en el momento en el que se realizó la técnica de la VCE.

Tabla 5.1.2.2.- Descripción del grupo óxido nitroso. Paridad		
Paridad	N	Porcentaje (%)
Primípara	42	70
Secundípara	15	25
Tercípara o más	3	5
Total	60	100

Tabla 5.1.2.3.- Descripción del grupo óxido nitroso. Semanas de gestación en el momento en el que se realiza la técnica de la VCE

Semanas de gestación en la VCE	N	Porcentaje (%)
37	57	94,9
38	1	1,7
39	1	1,7
40	1	1,7
41	0	0
Total	60	100

Gráfica 5.1.2.1.- Distribución de las semanas de gestación en el momento en el que se realiza la técnica de la VCE (Porcentaje)



De las pacientes del grupo de óxido nitroso, dos de ellas tenían antecedente de una cesárea previa (3,3%).

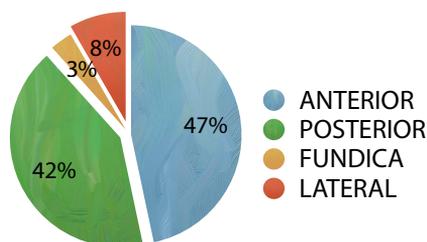
En 3 casos (5%), las pacientes habían tenido con anterioridad una gestación con feto en presentación podálica. Dos de ellas realizaron un intento de VCE, siendo exitosa en uno de los casos.

### 5.1.2.2.- Descripción de las variables estudiadas para la VCE

A continuación se describen las variables estudiadas para la realización de la versión cefálica externa: localización placentaria, variedad de presentación, cantidad de líquido amniótico y peso fetal estimado por ecografía.

#### a) Localización placentaria

Gráfica 5.1.2.2.- Localización placentaria en el grupo óxido nitroso



En cuanto a la localización placentaria, en casi la mitad de los casos, 41,7% (n= 25) la placenta estaba localizada en la cara posterior del útero y en el 46,7% (n=28) en la cara anterior. En el 11,6% la posición era otra (n=7), tal y como refleja la gráfica 5.1.2.2.

#### b) Variedad de presentación

En segundo lugar, se ha analizado la variedad de presentación en el momento de realizar la VCE. Los resultados se representan en tabla 5.1.2.4. Como se puede observar, en un 68,3% de los casos, la variedad de presentación en el momento de realizar la VCE en el grupo óxido nitroso fue nalgas puras.

Tabla 5.1.2.4.- Descripción del grupo óxido nítrico.

Variedad de presentación		
Tipo de variedad de presentación	N	Porcentaje (%)
Nalgas puras	41	68,3
Nalgas completas	10	16,7
Nalgas incompletas	6	10
Pies	2	3,3
Transversa	1	1,7
Total	60	100

### c. Cantidad de líquido amniótico

En tercer lugar hemos analizado la cantidad de líquido amniótico en el momento de realizar la VCE. La medición del líquido amniótico se realizó siempre por ecografía antes de llevar a cabo la VCE.

Definimos 3 categorías: líquido amniótico abundante, normal y escaso. En el 96,6% (n= 58) de los casos el líquido fue normal, en el 1,7% escaso (n= 1) y en el 1,7% abundante (n= 1), como se puede ver en la tabla 5.1.2.5.

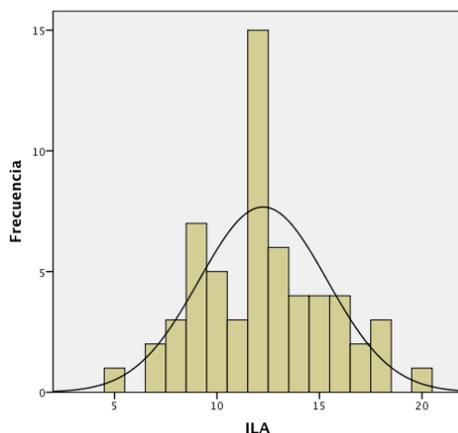
Tabla 5.1.2.5.- Descripción del grupo óxido nítrico.

Cantidad de líquido amniótico		
	N	Porcentaje (%)
Normal	58	96,6
Escaso	1	1,7
Abundante	1	1,7
Total	60	100

Si nos referimos a la medición cuantitativa del índice de líquido amniótico. Los datos se reflejan en la gráfica 5.1.2.3 y tabla 5.1.2.6.

Tabla 5.1.2.6.- Descripción del grupo óxido nitroso. ILA	
Media	12,25 ± 3,11
Mediana	12
Mínimo	5
Máximo	20
Percentil 25	10
Percentil 50	12
Percentil 75	14

Gráfica 5.1.2.3.- Distribución del ILA en el momento en el que se realiza la técnica de la VCE. Grupo óxido nitroso



#### d) Peso fetal estimado por ecografía

Por último, se muestra el análisis del peso fetal en gramos estimado por ecografía previa a la realización de la VCE en el grupo óxido nitroso. En la tabla 5.1.2.7 se puede ver cómo el peso medio fue de  $3.024 \pm 314$  gramos, con un peso máximo de 3.800 gramos y mínimo de 2.415 gramos (gráfica 5.1.2.4).

Gráfica 5.1.2.4.- Distribución del peso fetal en el momento en el que se realiza la técnica de la VCE. Grupo óxido nitroso

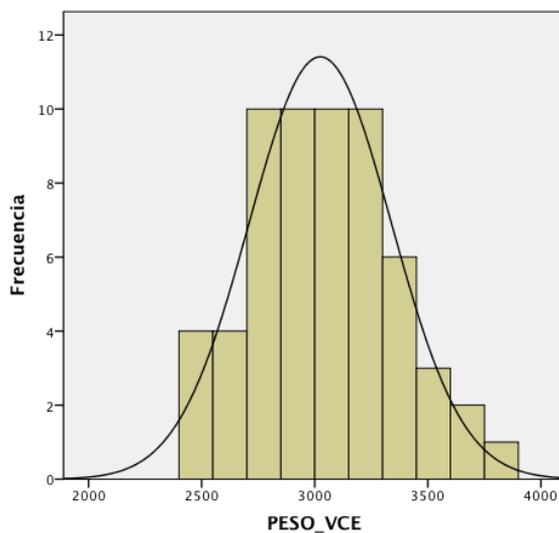


Tabla 5.1.2.7.- Peso fetal (g) estimado por ecografía del grupo óxido nitroso

Media	3.024 ± 314
Mediana	3000
Mínimo	2415
Máximo	3800
Percentil 10	2591
Percentil 50	3000
Percentil 90	3458

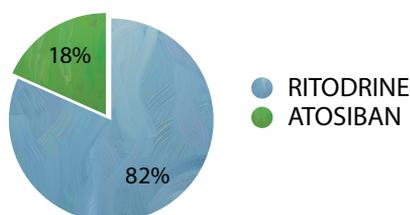
### 5.1.2.3.- Técnica de la versión cefálica externa

---

#### 5.1.2.3.1.- Aspectos generales

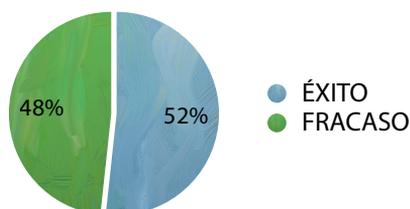
En el 100% de los casos la VCE fue realizada bajo tocolisis. Los fármacos tocolíticos usados fueron el atosiban y el ritodrine, realizándose el 18,3% (n=11) de los casos con atosiban y el 81,7% (n=49) con ritodrine (gráfica 5.1.2.5).

Gráfica 5.1.2.5.- Tocolíticos usados en el grupo óxido nitroso



#### 5.1.2.3.2.- Tasa de éxito de la versión cefálica externa

Gráfica 5.1.2.6.- Tasa de éxito de la versión cefálica externa en el grupo óxido nitroso



En el grupo óxido nitroso la tasa de éxito global fue del 51,7% de los casos (n=31), frente al 48,3% (n=29) de fracasos de la técnica (gráfica 5.1.2.6).

### 5.1.2.3.3.- Técnica realizada

En el 83,3% de los casos (n=50) la técnica realizada por el obstetra fue el Forward roll. En el resto de pacientes (16,7%, n=10) se usaron ambas técnicas (Forward roll + Back flip).

### 5.1.2.3.4.- Motivo de fracaso de la VCE

De las 29 pacientes en las que la técnica fracasó, la causa más frecuente fue el no ascenso de la nalga (58,6%), seguido del no desplazamiento del polo cefálico (27,6%) (tabla 5.1.2.8).

Tabla 5.1.2.8.- Causa de fracaso de la VCE en el grupo óxido nitroso		
Causa	N	Porcentaje (%)
Feto conduplicado	0	0,0
Hipertono uterino	0	0,0
Imposibilidad de rotación fetal	4	13,8
No ascenso de la nalga	17	58,6
No desplazamiento del polo cefálico	8	27,6
Total	29	100

### 5.1.2.3.5.- Número de intentos realizados por el obstetra

Se ha analizado el número de intentos realizados por el obstetra en cada paciente. Estos datos se han plasmado en la tabla 5.1.2.9. Se realizaron una media de  $2,52 \pm 1,22$  intentos por paciente.

Tabla 5.1.2.9.- Número de intentos de VCE realizados en el grupo óxido nitroso

Número de intentos	N	Porcentaje (%)
1	19	31,7
2	9	15,0
3	14	23,3
4	18	30,0
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>100</b>

#### 5.1.2.3.6.- Número de intentos de VCE subjetivados por la paciente

En el grupo de óxido nitroso el número de intentos que las pacientes refieren haber subjetivado se muestran en la tabla 5.1.2.10. La media fue de  $2,33 \pm 1,11$  intentos por paciente.

Tabla 5.1.2.10.- Número de intentos de VCE subjetivados por la paciente realizados en el grupo óxido nitroso

Número de intentos	N	Porcentaje (%)
1	19	31,7
2	13	21,7
3	17	28,3
≥4	11	18,3
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>100</b>

#### 5.1.2.3.7.- Complicaciones de la VCE

No hubo ninguna complicación entre las 60 VCE del grupo óxido nitroso.

#### 5.1.2.4.- Analgesia en la VCE

La administración del óxido nitroso ha sido correcta en todas las pacientes del estudio, ajustándose tanto en dosis como en pauta de administración a lo establecido en el protocolo del estudio.

##### 5.1.2.4.1.- Complicaciones de la analgesia

De las 60 pacientes del grupo control, a todas ellas se les realizó la VCE bajo el efecto del óxido nitroso. Solo en 4 pacientes (6,7%) se registró algún tipo de complicación secundaria al fármaco, todas ellas de carácter leve (tabla 5.1.2.11).

El secundarismo más frecuente fue la sensación de ansiedad por parte de la paciente (3,3% de las pacientes).

Tabla 5.1.2.11.- Complicaciones secundarias al óxido nitroso		
Tipo	N	Porcentaje (%)
Ensoñación	0	0,0
Angustia	1	1,7
Ansiedad	2	3,3
Mareo	1	1,7
Ninguna	56	93,3
Total	60	100

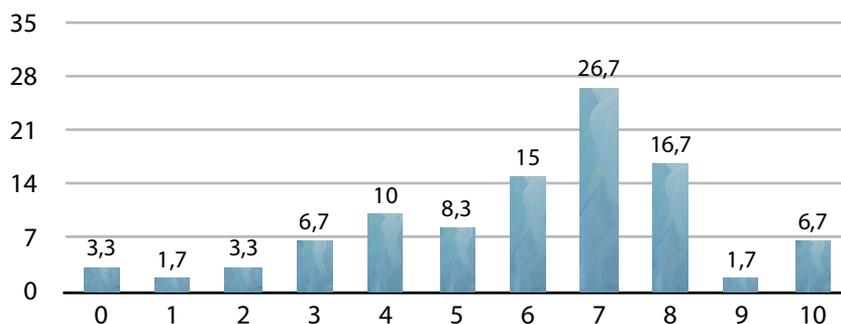
##### 5.1.2.4.2.- Estudio del dolor: escala de evaluación del dolor

*¿Cuánto te ha dolido entre 0 y 10?*

En el grupo óxido nitroso la media de dolor fue de  $6,02 \pm 2,34$  puntos, con una mediana de 7 puntos. Los valores de las escala de evaluación subjetiva del dolor se reflejan en la tabla 5.1.2.12 y la gráfica 5.1.2.7.

Tabla 5.1.2.12.- Escala de evaluación subjetiva del dolor en el grupo óxido nítrico		
Puntuación	N	Porcentaje (%)
0	2	3,3
1	1	1,7
2	2	3,3
3	4	6,7
4	6	10,0
5	5	8,3
6	9	15,0
7	16	26,6
8	10	16,7
9	1	1,7
10	4	6,7
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>100</b>

Gráfica 5.1.2.7.- Escala de evaluación subjetiva del dolor el grupo óxido nítrico

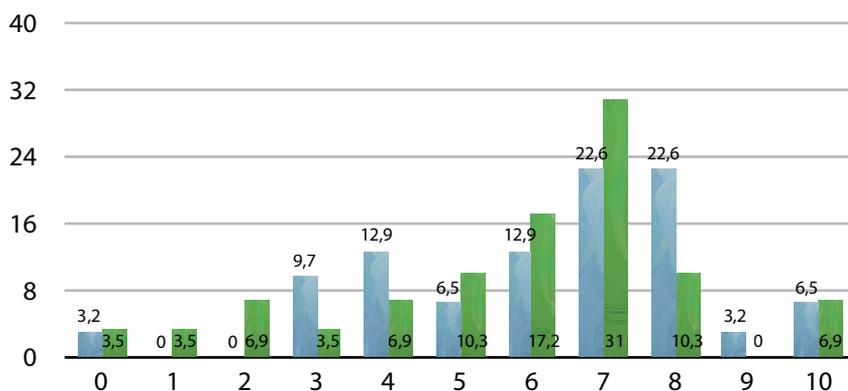


Si observamos los resultados separándolos en función del éxito o fracaso de la VCE, como se muestra en la tabla 5.1.2.13 y en la gráfica 5.1.2.8, podemos ver que la media de dolor en la pacientes con éxito de la VCE fue de  $6,23 \pm 2,27$  (mediana 7) y en las pacientes con fracaso de la VCE fue de  $5,79 \pm 2,42$  (mediana 6).

Tabla 5.1.2.13.- Escala de evaluación subjetiva en base al éxito o fracaso de la VCE. Grupo óxido nítrico

Éxito VCE			Fracaso VCE		
Puntuación	N	Porcentaje (%)	Puntuación	N	Porcentaje (%)
0	1	3,2	0	1	3,5
1	0	0,0	1	1	3,5
2	0	0,0	2	2	6,9
3	3	9,7	3	1	3,5
4	4	12,9	4	2	6,9
5	2	6,5	5	3	10,3
6	4	12,9	6	5	17,2
7	7	22,6	7	9	31,0
8	7	22,6	8	3	10,3
9	1	3,2	9	0	0,0
10	2	6,5	10	2	6,9
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>	<b>Total</b>	<b>29</b>	<b>100</b>

Gráfica 5.1.2.8.- Escala de evaluación subjetiva en base al éxito (azul) o fracaso (verde) de la VCE. Grupo óxido nítrico



## 5.1.2.4.3.- Experiencia de la mujer durante la VCE

*¿Repetirías el procedimiento?*

A todas las mujeres a las que se les realizó la técnica se les preguntó si volverían a intentar la VCE en futuros embarazos.

De las 60 pacientes del grupo del óxido nitroso, el 91,7% de los casos repetirían la VCE, frente al 8,3% que no lo harían (tabla 5.1.2.14).

Si se analiza la respuesta a dicha pregunta, dependiendo del fracaso o éxito del procedimiento, repetirían la VCE el 89,7% y el 93,5% respectivamente (tabla 5.1.2.15 y gráfica 5.1.2.9).

**Tabla 5.1.2.14.- Experiencia de la mujer durante la realización de la VCE.**

**Porcentaje de mujeres que repetirían el procedimiento**

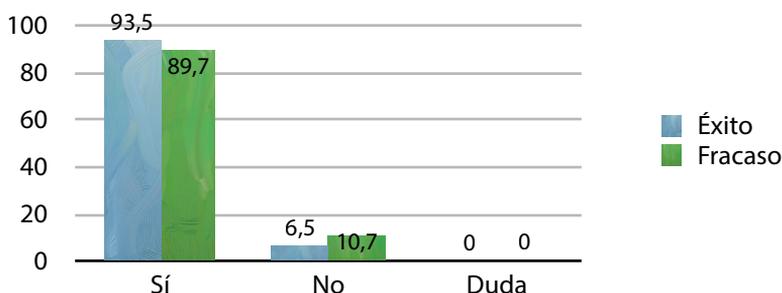
<b>¿Repetiría la VCE?</b>	<b>N</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Sí</b>	55	91,7
<b>No</b>	5	8,3
<b>Duda</b>	0	0,0
<b>Total</b>	60	100

**Tabla 5.1.2.15.- Experiencia de la mujer durante la realización de la VCE.**

**Porcentaje de mujeres que repetirían el procedimiento, en base al éxito o fracaso de la VCE**

<b>Éxito de la VCE</b>			<b>Fracaso de la VCE</b>		
<b>¿Repetiría la VCE?</b>	<b>N</b>	<b>Porcentaje (%)</b>	<b>¿Repetiría la VCE?</b>	<b>N</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Sí</b>	29	93,5	<b>Sí</b>	26	89,7
<b>No</b>	2	6,5	<b>No</b>	3	10,3
<b>Duda</b>	0	0	<b>Duda</b>	0	0,0
<b>Total</b>	31	100	<b>Total</b>	29	100

**Gráfica 5.1.2.9.- Experiencia de la mujer durante la realización de la VCE. Porcentaje de mujeres que repetirían el procedimiento, en base al éxito o fracaso de la VCE**



De las 5 pacientes que contestaron que no repetirían la técnica, en 4 de ellas (80%) la causa fue el dolor y que la VCE había supuesto una mala experiencia que no querrían repetir y en una (20%), la causa fue que la técnica había fracasado.

*¿Recomendarías el procedimiento?*

Cuando se les preguntó a las pacientes si recomendarían el procedimiento, el 95% (n=57) sí lo harían, frente al 5% (n=3) que no (tabla 5.1.2.16).

Tabla 5.1.2.16.- Experiencia de la mujer durante la realización de la VCE.		
Porcentaje de mujeres que recomendarían el procedimiento		
¿Recomendaría la VCE?	N	Porcentaje (%)
Sí	57	95,0
No	3	5,0
Duda	0	0,0
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>100</b>

La causa de recomendar el procedimiento se refleja en la tabla 5.1.2.17. El motivo principal de las pacientes (40%) fue el evitar la presentación podálica en el momento del parto y en segundo lugar (23,4%) disminuir el riesgo de una cesárea.

**Tabla 5.1.2.17.- Experiencia de la mujer durante la realización de la VCE.  
Respuesta a la pregunta de por qué recomendarían o no el procedimiento**

Motivo	N	Porcentaje (%)
Evitar presentación podálica	24	40,0
Disminuir el riesgo de cesárea	14	23,4
Éxito	5	8,3
Buena experiencia	8	13,3
Dolor	3	5,0
No sabe / no contesta	6	10,0
Total	60	100

*Valoración de la administración del analgésico (0-10)*

Se ha evaluado cómo la paciente valora la administración de la analgesia durante el procedimiento en una escala del 0 al 10. La puntuación media de la administración del óxido nitroso fue de  $6,10 \pm 3,25$  (tabla 5.1.2.18).

**Tabla 5.1.2.18.- Experiencia de la mujer durante la realización de la VCE.  
Respuesta a la pregunta de cómo se valora la administración del analgésico**

Media	$6,10 \pm 3,25$
Mediana	7
Percentil 25	4,25
Percentil 50	7
Percentil 75	9

*¿Crees que la NO administración del analgésico podría modificar tu valoración del procedimiento?*

A la pregunta "¿Crees que la NO administración del analgésico podría modificar tu valoración del procedimiento?", el 68,3% de las pacientes respondieron que sí (tabla 5.1.2.19).

**Tabla 5.1.2.19.- Experiencia de la mujer durante la realización de la VCE. Respuesta a la pregunta: ¿Crees que la NO administración del analgésico podría modificar tu valoración del procedimiento?**

Respuesta	N	Porcentaje (%)
Sí	41	68,4
No	17	28,3
Duda	2	3,3
Total	60	100

*¿Crees que la NO administración del analgésico podría modificar tu recomendación del procedimiento?*

A la pregunta “¿Crees que la NO administración del analgésico podría modificar tu recomendación del procedimiento?”, el 50% de las pacientes respondieron que no y la otra mitad que sí (tabla 5.1.2.20).

**Tabla 5.1.2.20.- Experiencia de la mujer durante la realización de la VCE. Respuesta a la pregunta: ¿Crees que la NO administración del analgésico podría modificar tu recomendación del procedimiento?**

Respuesta	N	Porcentaje (%)
Sí	29	48,3
No	30	50,0
Duda	1	1,7
Total	60	100

*Valoración de la sensación de bienestar en la VCE con analgésico (0-10)*

Se ha valorado también la sensación de bienestar durante la VCE con el analgésico por parte de la paciente. Se les pidió que evaluaran dicha sensación del 0 (sensaciones muy desagradables) al 10 (máximo estado de confort). La sensación media de bienestar de las pacientes estuvo en  $5,25 \pm 3,09$  puntos (tabla 5.1.2.21).

Tabla 5.1.2.21.- Experiencia de la mujer durante la realización de la VCE.

## Sensación de bienestar durante la VCE con el analgésico

Media	5,25 ± 3,09
Mediana	5
Mínimo	0
Máximo	10
Percentil 25	3
Percentil 50	5
Percentil 75	8

*¿Crees que ese confort hubiese sido igual sin analgesia?*

Cuando preguntamos si creían que ese confort hubiese sido igual sin analgesia, el 76,7% respondieron que no (tabla 5.1.2.22).

Tabla 5.1.2.22.- Experiencia de la mujer durante la realización de la VCE.

## Respuesta a la pregunta: ¿Cree que su confort hubiese sido igual sin analgesia?

Respuesta	N	Porcentaje (%)
Sí	14	23,3
No	46	76,7
Duda	0	0,0
Total	60	100

*¿Crees que hubieras tolerado igual el procedimiento, sin ningún tipo de analgesia?*

Por ultimo, a la pregunta: "¿Crees que hubieras tolerado igual el procedimiento, sin ningún tipo de analgesia?", el 61,7 % de las pacientes respondieron que sí (tabla 5.1.2.23).

**Tabla 5.1.2.23.- Experiencia de la mujer durante la realización de la VCE. Respuesta a la pregunta: ¿Cree que hubiera tolerado igual el procedimiento sin ningún tipo de analgesia?**

Respuesta	N	Porcentaje (%)
Sí	37	61,6
No	22	36,7
Duda	1	1,7
Total	60	100

#### 5.1.2.4.4.- Experiencia del obstetra durante la VCE

*¿Cual es el motivo por el que la VCE no ha tenido éxito?*

Como ya hemos mencionado en el punto 5.1.2.3.4, la causa de fracaso de la VCE considerada por el obstetra como la más frecuente, fue el no ascenso de la nalga (58,6%), seguido del no desplazamiento del polo cefálico (27,6%). En ningún caso se hizo referencia al dolor como causa del fracaso de la técnica.

*¿del 0 al 10, cuánto cree que el dolor y la defensa de la paciente ha influido en el resultado de la versión?*

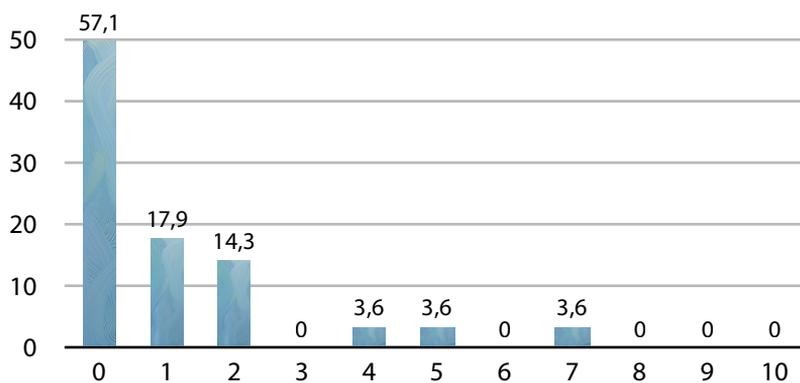
Cuando preguntamos al obstetra que valorara del 0 al 10 cuánto creía que el dolor y la defensa de la paciente había influido en el resultado de la versión, la puntuación media que obtuvimos fue de  $1,04 \pm 1,73$  puntos (tabla 5.1.2.24 y gráfica 5.1.2.10). En el 57,1% de los casos el obstetra consideró que el dolor y la defensa de la paciente no había influido nada en el fracaso de la técnica.

Tabla 5.1.2.24.- Experiencia del obstetra durante la realización de la VCE.

Respuesta a la pregunta: "¿del 0 al 10 cuánto cree que el dolor y la defensa de la paciente ha influido en el resultado de la versión?"

Media	1,04 ± 1,73
Mediana	0
Mínimo	0
Máximo	7
Percentil 25	0
Percentil 50	0
Percentil 75	2

Gráfica 5.1.2.10.- Respuesta a la pregunta: "¿del 0 al 10 cuánto cree que el dolor y la defensa de la paciente ha influido en el resultado de la versión?"



### 5.1.2.5.- El parto tras la VCE

En la tabla 5.1.2.25 se describe las semanas de gestación del grupo del óxido nitroso en el momento del parto.

**Tabla 5.1.2.25.- Descripción del grupo óxido nitroso. Semanas de gestación en el momento del parto**

Semanas de gestación en la VCE	N	Porcentaje (%)
37	2	3,3
38	11	18,3
39	18	30
40	21	35
41	8	13,4
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>100</b>

En la gráfica 5.1.2.11 se reflejan los resultados obstétricos de las 60 pacientes del grupo del óxido nitroso.

En el grupo control la tasa de éxito global fue del 51,7% de los casos (n=31), frente al 48,3% (n=29) de fracasos de la técnica.

Hubo un caso de reversión (3,2%) en el grupo de éxito. Sin embargo, no hubo ningún caso de versión espontánea en el grupo de fracaso de la técnica.

De las pacientes en las que la técnica tuvo éxito (n=31), el 90,3% (n=28) tuvieron un parto vía vaginal y el 9,7% (n=3) cesárea. En los casos en que la técnica fracasó, se llevó a cabo un parto de nalgas por vía vaginal en el 27,6 % de las pacientes (n=8).

De las 24 cesáreas realizadas globalmente en el grupo óxido nitroso, el 50% de los casos (n=12) fueron de recurso y el 50% electivas.

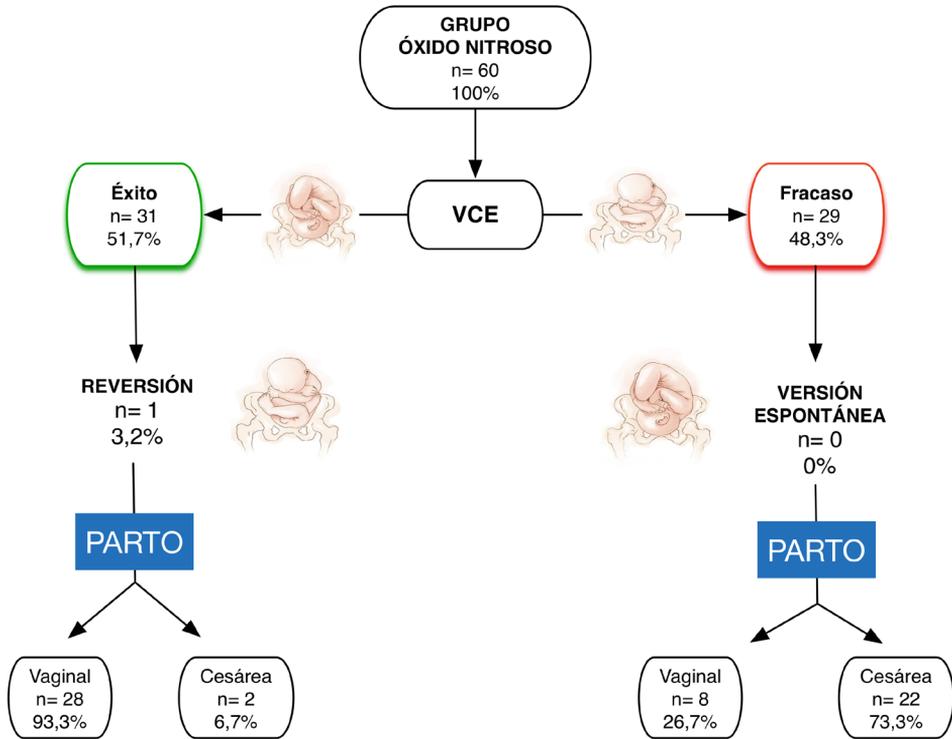
En los partos vaginales realizados en el grupo de éxito de la técnica, la tasa de parto instrumental fue del 35,7%, siendo el resto, 64,3% partos eutócicos (tabla 5.1.2.26).

Tabla 5.1.2.26.- Tocurgia en los partos vaginales del grupo de éxito en el grupo óxido nítrico		
	N	Porcentaje (%)
Espátulas	0	0,0
Forcéps	2	7,1
Ventosa	8	28,6
Eutócico	18	64,3
<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>100</b>

La tasa de inducciones fue del 28,3% (n=17). Las causas de las inducciones se reflejan en la tabla 5.1.2.27. Más de la mitad de los casos (64,7%) se indujeron por RPM. El método de inducción más frecuente fue el uso de prostaglandinas, que se emplearon en 13 de las 17 pacientes (76,5%). En las 4 pacientes restante se indujo el parto mediante el uso de oxitocina (23,5%).

Tabla 5.1.2.27.- Causa de inducción del parto en las pacientes del grupo óxido nítrico		
Causa Inducción	N	Porcentaje (%)
RPM	11	64,7
Embarazo prolongado	3	17,6
Diabetes	1	5,9
Oligoamnios	1	5,9
Colestasis	1	5,9
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>100</b>

Gráfica 5.1.2.11.- Resultados obstétricos del grupo óxido nitroso



### 5.1.2.6.- Resultados perinatales

De los 60 recién nacidos del grupo óxido nítrico, el 43,3% de los casos fueron varones (n=26) y el 56,7% mujeres (n=34). El peso medio al nacer fue de  $3.237 \pm 354$  g, con un máximo de peso de 4.180 g y un mínimo de 2.580 g (tabla 5.1.2.28 y gráfica 5.1.2.12).

Gráfica 5.1.2.12.- Peso medio de los recién nacidos grupo óxido nítrico

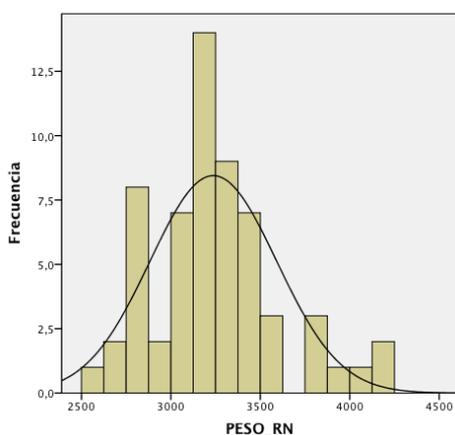


Tabla 5.1.2.28.- Peso de los recién nacidos del grupo óxido nítrico

<b>Media</b>	$3.237 \pm 354$
<b>Mediana</b>	3200
<b>Mínimo</b>	2580
<b>Máximo</b>	4180
<b>Percentil 25</b>	3065
<b>Percentil 50</b>	3200
<b>Percentil 75</b>	3417,0

## 5.1.2.6.1.- Test de Apgar

En la tabla 5.1.2.29 se hace un análisis de los resultados del test de Apgar a los minutos y 5 minutos de vida en el grupo óxido nitroso, clasificándolos en base al tipo de presentación en el momento del parto.

Tabla 5.1.2.29.- Test de Apgar en el grupo óxido nitroso			
Presentación en el parto	Test de Apgar 1´	N	Porcentaje (%)
	<7	4	13,4
	≥7	25	83,3
	Pérdidas	1	3,3
	Total	30	100
	<7	5	16,7
	≥7	25	83,3
	Pérdidas	0	0,0
	Total	30	100
Presentación en el parto	Test de Apgar 5´	N	Porcentaje (%)
	<7	0	0,0
	≥7	29	96,7
	Pérdidas	1	3,3
	Total	30	100
	<7	0	0,0
	≥7	30	100,0
	Pérdidas	0	0,0
	Total	30	100

No hubo ningún test de Apgar <7 a los 5 minutos, independientemente de la presentación en el momento del parto.

### 5.1.2.6.2.- Equilibrio ácido-base en cordón umbilical

El valor medio del pH en la arteria umbilical en el grupo óxido nitroso fue de  $7,19 \pm 0,09$ . La mediana fue de 7,20 y los valores mínimo y máximo de 6,92 y 7,39 respectivamente (tabla 5.1.2.30).

Tabla 5.1.2.30.- Valor medio del pH en la arteria umbilical en el grupo óxido nitroso	
Media	$7,19 \pm 0,09$
Mediana	7,20
Mínimo	6,92
Máximo	7,39
Percentil 25	7,14
Percentil 50	7,20
Percentil 75	7,25

En los casos con presentación cefálica, el pH medio en la arterial umbilical en el momento del parto fue de  $7,19 \pm 0,10$ , similar al  $7,19 \pm 0,09$  de los partos atendidos en presentación podálica (tabla 5.1.2.31).

Tabla 5.1.2.31.- Valor medio del pH en la arteria umbilical en el grupo óxido nitroso según la presentación en el momento del parto		
	Cefálica	Podálica
Media	7,19 ± 0,10	7,19 ± 0,09
Mediana	7,21	7,19
Mínimo	6,92	6,95
Máximo	7,36	7,39
Percentil 25	7,14	7,15
Percentil 50	7,21	7,19
Percentil 75	7,28	7,25

Como se refleja en la tabla 5.1.2.32, en un 16,7% de los casos que llegan al parto en presentación cefálica, el pH en la arteria umbilical fue <7,10. En los que llegan en presentación podálica el porcentaje fue del 10%.

Tabla 5.1.2.32.- Tasa de pH en arteria umbilical <7,10 en el grupo óxido nitroso			
Presentación en el parto	pH arteria umbilical	N	Porcentaje
	<7,10	5	16,7
	≥7,10	22	73,3
	Pérdidas	3	10,0
	Total	30	100
	<7,10	3	10,0
	≥7,10	23	76,7
	Pérdidas	4	13,3
	Total	30	100

Solo un recién nacido del grupo óxido nitroso ingresó en la unidad neonatal, lo que supone una tasa global de ingresos del 1,7%. Fue un parto con feto en presentación cefálica. El tiempo de ingreso fue de 2 días y la causa del mismo un distress respiratorio.

Ningún caso requirió medidas de resucitación.

En el grupo óxido nitroso no hubo ningún caso registrado de traumatismo menor.

### **5.1.2.6.3.- Morbilidad fetal**

Se ha registrado un caso de ictericia en el grupo óxido nitroso.

### **5.1.2.6.4.- Mortalidad fetal**

El seguimiento de los fetos de las pacientes incluidas en el grupo de óxido nitroso se ha realizado desde la inclusión en el estudio hasta la cuarta semana de vida. Durante este periodo de seguimiento no se ha registrado ningún caso de mortalidad.

## 5.2.- Estudio comparativo

### 5.2.1.- Aspectos generales

Se ha realizado un primer análisis comparativo para verificar que el grupo remifentanilo y óxido nitroso son comparables.

Tabla 5.2.1.- Comparación de aspectos generales de ambos grupos. T Student para muestras independientes			
Aspectos generales	Grupos		p
	Remifentanilo	Óxido nitroso	
Edad materna (años)	34,25 ± 4,07	34,65 ± 4,97	0,63
Peso materno (kg)	74,93 ± 11,36	77,04 ± 12,45	0,33
Altura materna (m)	162,32 ± 6,01	163,70 ± 6,35	0,22
IMC	28,49 ± 4,38	28,82 ± 4,84	0,69
Los resultados se presentan como: media ± desviación típica			

En la tabla 5.2.1 se presenta el análisis comparativo de las principales características generales de ambas poblaciones: edad, peso, altura materna e IMC. Como se puede observar, son poblaciones comparables al no existir diferencias significativas en ninguno de los ítems estudiados.

En el caso de la paridad tampoco existen diferencias entre ambas poblaciones (tabla 5.2.2).

Se ha analizado también si existían diferencias en las semanas de gestación a las que se realizó la VCE (tabla 5.2.2). Todas las versiones fueron realizadas a término, sin existir diferencias significativas entre el grupo remifentanilo y el grupo óxido nitroso.

Tabla 5.2.2.- Comparación de la paridad y las semanas de gestación en el momento de la versión de ambos grupos. Prueba $\chi^2$ (ajuste mediante test de Fisher)			
Paridad	Grupos		p
	Remifentanilo	Óxido nítrico	
Primípara	40	42	0,94
Secundípara	17	15	
Tercípara o más	3	3	
Semanas de gestación	Grupos		p
	Remifentanilo	Óxido nítrico	
37	53	57	0,71
38	3	1	
39	1	1	
40	2	1	
41	1	0	
Los resultados se presentan como: número de pacientes			

En ambos grupos hubo dos pacientes con antecedente de cesárea en gestaciones previas. Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a antecedente de embarazos previos con feto en presentación podálica (tabla 5.2.3), ni en intentos previos de VCE.

Tabla 5.2.3.- Comparación de antecedente de presentación podálica de ambos grupos. Prueba $\chi^2$ (ajuste mediante test de Fisher)			
Presentación podálica	Grupos		p
	Remifentanilo	Óxido nitroso	
Sí	2	3	>0,99
No	58	57	
Los resultados se presentan como: número de pacientes			

### 5.2.2.- Variables estudiadas para la VCE

A continuación hemos realizado un análisis comparativo de las principales variables estudiadas para la VCE, como son la localización placentaria, variedad de presentación, cantidad de líquido amniótico y peso fetal estimado por ecografía.

#### 5.2.2.1.- Localización placentaria

Como muestra la tabla 5.2.4 las localizaciones placentarias más frecuentes en ambos grupos fueron las anteriores y las posteriores, sin existir diferencias significativas.

Tabla 5.2.4.- Comparación de localización placentaria en ambos grupos. Prueba $\chi^2$ (ajuste mediante test de Fisher)			
Localización placentaria	Grupos		p
	Remifentanilo	Óxido nitroso	
Anterior	24	28	0,73
Posterior	31	25	
Otros	5	7	
Los resultados se presentan como: número de pacientes			

#### 5.2.2.2.- Variedad de presentación

En cuanto a la variedad de presentación tampoco existían diferencias entre el grupo remifentanilo y el grupo óxido nitroso, siendo más frecuente en ambos casos la variedad de presentación de nalgas puras (tabla 5.2.5).

Tabla 5.2.5.- Comparación de variedad de presentación en ambos grupos. Prueba $\chi^2$ (ajuste mediante test de Fisher)			
Variedad de presentación	Grupos		p
	Remifentanilo	Óxido nitroso	
Puras	42	41	0,62
Completas	6	10	
Incompletas	5	6	
Pies	4	2	
Transversa	3	1	
Los resultados se presentan como: número de pacientes			

### 5.2.2.3.- Cantidad de líquido amniótico

También se ha comparado la cantidad de líquido amniótico en ambos grupos sin encontrar diferencias significativas, como refleja la tabla 5.2.6.

Tabla 5.2.6.- Comparación de cantidad de líquido amniótico en ambos grupos. Prueba $\chi^2$ (ajuste mediante test de Fisher)			
Cantidad de líquido amniótico	Grupos		p
	Remifentanilo	Óxido nitroso	
Normal	55	58	0,51
Escaso	2	1	
Abundante	3	1	
Los resultados se presentan como: número de pacientes			

Lo mismo sucede al comparar el líquido amniótico medido cuantitativamente y expresado mediante el ILA (tabla 5.2.7).

Tabla 5.2.7.- Comparación del ILA en ambos grupos. T Student para muestras independientes			
	Grupos		p
	Remifentanilo	Óxido nitroso	
ILA	12,53 ± 4,00	12,25 ± 3,11	0,66
Los resultados se presentan como: media ± desviación típica			

#### 5.2.2.4.- Peso fetal estimado por ecografía

Tabla 5.2.8.- Comparación de peso fetal estimado por ecografía de ambos grupos. T Student para muestras independientes			
	Grupos		p
	Remifentanilo	Óxido nitroso	
Peso fetal (grs.)	2.951 ± 360	3.024 ± 314	0,24
Los resultados se presentan como: media ± desviación típica			

Al comparar la media de pesos fetales estimados por ecografía, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (tabla 5.2.8).

### 5.2.3.- Técnica de la versión cefálica externa

#### 5.2.3.1.- Tipo de tocolítico utilizado durante la VCE

En cuanto a la técnica de la VCE, el 100% de casos se ha realizado bajo tocolisis. El análisis comparativo no encontró diferencias significativas en cuanto al tipo de tocolítico usado (tabla 5.2.9).

Tabla 5.2.9.- Comparación de tocolítico utilizado en ambos grupos. Prueba $\chi^2$			
Tocolítico	Grupos		p
	Remifentanilo	Óxido nitroso	
Ritodrine	48	49	0,81
Atosiban	12	11	
Los resultados se presentan como: número de pacientes			

#### 5.2.3.2.- Número de intentos

Se ha comparado el número de intentos realizados por el obstetra en cada grupo, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,90$ ), tal y como refleja la tabla 5.2.10.

Tabla 5.2.10.- Comparación del número de intentos realizados por el obstetra. U de Mann-Whitney para muestras independientes			
	Grupos		p
	Remifentanilo	Óxido nitroso	
Número de intentos realizados	3 (rango 3)	3 (rango 3)	0,90
Los resultados se presentan como: mediana y rango			

Al hacer dos grupos,  $\leq 2$  intentos o  $\geq 3$  intentos, los resultados se muestran en la tabla 5.2.11. Tampoco existían diferencias.

Tabla 5.2.11.- Comparación del número de intentos realizados por grupos. Prueba $\chi^2$			
Número de intentos	Grupos		p
	Remifentanilo	Óxido nitroso	
$\leq 2$	26	28	0,71
$\geq 3$	34	32	
Los resultados se presentan como: número de pacientes			

Comparado el número de intentos subjetivados por la paciente en cada grupo, tampoco existían diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,43$ ), tal y como refleja las tablas 5.2.12 y 5.2.13.

Tabla 5.2.12.- Comparación del número de intentos subjetivados por la paciente. U de Mann-Whitney para muestras independientes			
	Grupos		p
	Remifentanilo	Óxido nitroso	
Número de intentos subjetivados	2,50 (rango 4)	2,00 (rango 3)	0,43
Los resultados se presentan como: mediana y rango			

Tabla 5.2.13.- Comparación del número de intentos subjetivados por la paciente. Prueba $\chi^2$			
Número de intentos	Grupos		p
	Remifentanilo	Óxido nitroso	
$\leq 2$	30	32	0,86
$\geq 3$	28	28	
Los resultados se presentan como: número de pacientes			

## 5.2.3.4.- Tasa de éxito de la VCE

La tasa de éxito de ambos grupos fue la misma (51,7%). La causa más frecuente de fracaso en ambos grupos fue el no ascenso de la nalga: 48,3% (n=14) en el grupo de remifentanilo frente al 58,6% (n=17) en el grupo de óxido nitroso (p=0,53). Tampoco hubo diferencias cuando se ajustó por las variables asociadas al éxito en nuestro grupo (tabla 5.2.14).

Tabla 5.2.14.- Análisis de regresión logística multivariable				
	n	OR	IC 95%	p
<b>Paridad</b>				
Nuliparidad	82	1 (referencia)		
Multiparidad	38	2,59	1,09 - 6,18	0,03
<b>Placenta</b>				
Anterior	52	1 (referencia)		
Lateral-fúndica	12	1,81	0,39 - 8,34	0,45
Posterior	56	0,87	0,38 - 1,98	0,74
<b>Líquido amniótico</b>				
Normal	113	1 (referencia)		
Escaso	3	-	-	-
Abundante	4	4,40	0,27 - 71,74	0,30
<b>Variedad de presentación</b>				
Nalgas puras	83	1 (referencia)		
Nalgas completas	16	0,73	0,24 - 2,29	0,53
Nalgas incompletas	11	1,87	0,43 - 8,18	0,41
Pies y transversa	10	0,16	0,03 - 0,90	0,04
<b>Tratamiento analgésico</b>				
Óxido nitroso	60	1 (referencia)		
Remifentanilo	60	1,19	0,54 - 2,61	0,67

### 5.2.3.5.- Complicaciones en la VCE

No se han encontrado diferencias entre ambos grupos en la tasa global de complicaciones así como en la tasa de cesárea urgente (tabla 5.2.15).

**Tabla 5.2.15.- Comparación de las complicaciones secundarias a la VCE. Prueba  $\chi^2$  (ajuste mediante test de Fisher)**

Presencia de complicaciones	Grupos		p
	Remifentanilo	Óxido nitroso	
Sí	3	0	0,24
No	57	60	

Los resultados se presentan como: número de pacientes

### 5.2.4.- Analgesia en la VCE

#### 5.2.4.1.- Complicaciones de la analgesia

No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto al número de pacientes que presentaron complicaciones secundarias a la analgesia, 11 casos en el grupo del remifentanilo (18,3%), frente a 4 en el grupo de óxido nitroso (6,7%) ( $p= 0,10$ ). Sí hubo diferencias en el número absoluto de complicaciones, 13 casos en el grupo del remifentanilo (21,7%) frente a 4 en el grupo de óxido nitroso (6,7%) ( $p= 0,03$ ). En todos los casos, las complicaciones fueron de carácter leve, tales como mareo, náuseas o ansiedad que no requirieron ninguna medida adicional para su resolución, salvo en un caso de laringoespasmó en el grupo del remifentanilo. En este caso se requirió administración de oxígeno y anestésicos de corta duración durante unos minutos hasta su resolución sin secuelas.

## 5.2.4.2.- Estudio del dolor: escala de evaluación del dolor

*¿Cuánto te ha dolido entre 0 y 10?*

Se ha comparado el dolor provocado por la VCE en cada grupo; siendo estadísticamente menor ( $p < 0.01$ ) en el grupo del remifentanilo (tabla 5.2.16).

Tabla 5.2.16.- Comparación del dolor provocado por la VCE. U de Mann-Whitney para muestras independientes			
	Grupos		p
	Remifentanilo	Óxido nitroso	
EVA	3 (rango 9)	7 (rango 10)	<0,01
Los resultados se presentan como: mediana y rango			

Al comparar los grupos dividiendo la EVA en cuatro categorías (<3, 3-5, 6-7,  $\geq 8$ ), obtuvimos los resultados que se muestran en la tabla 5.2.17. Como se puede observar también existían diferencias significativas ( $p < 0.01$ ).

Tabla 5.2.17.- Comparación del dolor provocado por la VCE. Prueba $\chi^2$ (ajuste mediante test de Fisher)					
EVA	Grupos				p
	Remifentanilo		Óxido nitroso		
<3	24	40%	5	8,3%	<0,01
3-5	25	41,7%	15	25%	
6-7	8	13,3%	25	41,7%	
$\geq 8$	3	5%	15	25%	
Los resultados se presentan como: número de pacientes y porcentaje					

## 5.2.4.3.- Valoración del dolor en función del resultado de la técnica

## 5.2.4.3.1.- Éxito

Si se comparaba el dolor provocado por la VCE en cada uno de los grupos, subdividiendo éstos en base a si la técnica tuvo éxito o no, en los casos de éxito de la VCE la media de dolor fue estadísticamente menor en el grupo del remifentanilo ( $p < 0,01$ ) (tabla 5.2.18).

**Tabla 5.2.18.- Comparación del dolor provocado por la VCE en caso de éxito de la técnica. U de Mann-Whitney para muestras independientes**

	Grupos		p
	Remifentanilo	Óxido nitroso	
N	31	31	<0,01
Mediana (rango)	3 (rango 9)	7 (rango 10)	
Los resultados se presentan como: mediana y rango			

Lo mismo ocurre si comparáramos según grupos de intensidad de dolor dividiendo la EVA en cuatro categorías (<3, 3-5, 6-7, ≥8) (Tabla 5.2.19). Como se puede observar también existían diferencias significativas ( $p < 0.01$ ).

**Tabla 5.2.19.- Comparación del dolor provocado por la VCE en caso de éxito de la técnica. Prueba  $\chi^2$  (ajuste mediante test de Fisher)**

EVA	Grupos				p
	Remifentanilo		Óxido nitroso		
<3	15	48,4%	1	3,2%	<0,01
3-5	11	35,5%	9	29%	
6-7	4	12,9%	11	35,5%	
≥8	1	3,2%	10	32,3%	
Los resultados se presentan como: número de pacientes y porcentaje					

**5.2.4.3.2.- Fracaso**

En los casos de fracaso de la VCE, la media de dolor fue también estadísticamente menor en el grupo del remifentanilo ( $p < 0,01$ ) como se observa en la tabla 5.2.20.

Obtuvimos similares resultados si comparáramos según grupos de intensidad de dolor (tabla 5.2.21).

**Tabla 5.2.20.- Comparación del dolor provocado por la VCE en caso de fracaso de la técnica. U de Mann-Whitney para muestras independientes**

	Grupos		p
	Remifentanilo	Óxido nitroso	
N	29	29	<0,01
Mediana (rango)	3 (rango 8)	6 (rango 10)	
Los resultados se presentan como: mediana y rango			

**Tabla 5.2.21.- Comparación del dolor provocado por la VCE en caso de fracaso de la técnica. Prueba  $\chi^2$  (ajuste mediante test de Fisher)**

EVA	Grupos				p
	Remifentanilo		Óxido nitroso		
<3	9	31%	4	13,8%	<0,01
3-5	14	48,3%	6	20,7%	
6-7	4	13,8%	14	48,3%	
≥8	2	6,9%	5	17,2%	
Los resultados se presentan como: número de pacientes y porcentaje					

#### 5.2.4.4.- Experiencia de la mujer durante la VCE

##### *¿Repetirías el procedimiento?*

Se ha comparado la experiencia de la mujer en ambos grupos en base a si repetirían o no la VCE. Los datos que se muestran en la tabla 5.2.22 muestran que no existían diferencias entre ambos grupos ( $p=0,19$ ).

Tabla 5.2.22.- Comparación de la experiencia de la mujer de ambos grupos. Prueba $\chi^2$ (ajuste mediante test de Fisher)			
¿Repetirías la VCE?	Grupos		p
	Remifentanilo	Óxido nitroso	
No	2	5	0,19
Sí	55	55	
Duda	3	0	
Los resultados se presentan como: número de pacientes			

Si se comparaba la respuesta a dicha pregunta, dependiendo del fracaso o éxito del procedimiento, tampoco hemos encontrado diferencias en función del éxito ( $p=0,49$ ) o el fracaso ( $p=0,67$ ) de la VCE.

##### *¿Recomendarías el procedimiento?*

Al comparar las respuestas a la pregunta de si recomendarían el procedimiento, no hubo diferencias entre ambos grupos ( $p=0,40$ ). Además, en ambos la razón principal fue evitar la presentación podálica en el momento del parto (tabla 5.2.22).

Tabla 5.2.22.- Comparación de la experiencia de la mujer de ambos grupos. Porcentaje de mujeres que recomendarían la VCE. Prueba  $\chi^2$  (ajuste mediante test de Fisher)

¿Recomendarías la VCE?	Grupos		p
	Remifentanilo	Óxido nitroso	
No	3	3	0,40
Sí	54	57	
Duda	3	0	
Los resultados se presentan como: número de pacientes			

*Valoración de la administración del analgésico (0-10)*

Se ha comparado en ambos grupos la valoración por parte de la paciente de la administración de la analgesia durante el procedimiento. Ninguna paciente puntuó menos de 5 en el grupo del remifentanilo, frente a una de cada cuatro (25.9%) en el grupo del óxido nitroso (tabla 5.2.24).

Tabla 5.2.24.- Comparación de la experiencia de la mujer: valoración de la administración de analgesia. U de Mann-Whitney para muestras independientes

	Grupos		p
	Remifentanilo	Óxido nitroso	
Mediana (rango)	8 (rango 5)	7 (rango 10)	<0,01
Los resultados se presentan como: mediana y rango			

En cuanto a si "Influiría la no administración de analgésico en modificar tu valoración del procedimiento", sí hubo diferencias entre ambos grupos (tabla 5.2.25) a favor del remifentanilo ( $p < 0.03$ ).

**Tabla 5.2.25.- Comparación de la experiencia de la mujer de ambos grupos. Influencia de la no administración de analgésico en la valoración del procedimiento. Prueba  $\chi^2$  (ajuste mediante test de Fisher)**

	Grupos		p
	Remifentanilo	Óxido nítrico	
<b>No</b>	6	17	0,03
<b>Sí</b>	51	41	
<b>Duda</b>	3	2	
Los resultados se presentan como: número de pacientes			

Del mismo modo, al comparar las respuestas de la pregunta “¿Crees que la no administración del analgésico podría modificar tu recomendación del procedimiento?”, hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (tabla 5.2.26) a favor del remifentanilo ( $p < 0.01$ ).

**Tabla 5.2.26.- Comparación de la experiencia de la mujer de ambos grupos. Influencia de la no administración de analgésico en la recomendación del procedimiento. Prueba  $\chi^2$  (ajuste mediante test de Fisher)**

	Grupos		p
	Remifentanilo	Óxido nítrico	
<b>No</b>	14	30	<0,01
<b>Sí</b>	44	29	
<b>Duda</b>	2	1	
Los resultados se presentan como: número de pacientes			

Al comparar la sensación de bienestar durante la VCE con el analgésico por parte de la paciente, sí que existían diferencias significativas entre ambos grupos (tabla 5.2.27) a favor del remifentanilo ( $p < 0.01$ ).

Tabla 5.2.27.- Comparación de la experiencia de la mujer: valoración de la sensación de bienestar durante la VCE. U de Mann-Whitney para muestras independientes

	Grupos		p
	Remifentanilo	Óxido nitroso	
<b>Mediana (rango)</b>	7 (rango 10)	5 (rango 10)	<0,01
Los resultados se presentan como: mediana y rango			

En cuanto a si la paciente creía que ese confort hubiese sido similar sin analgesia, en el grupo remifentanilo (tabla 5.2.28) la respuesta fue negativa en un porcentaje mayor de casos, rozando la significación estadística entre ambos grupos ( $p=0.05$ ).

Tabla 5.2.28.- Comparación de la experiencia de la mujer de ambos grupos. Influencia de la no administración de analgésico en el confort durante el procedimiento. Prueba  $\chi^2$

	Grupos		p
	Remifentanilo	Óxido nitroso	
<b>No</b>	54	46	0,05
<b>Sí</b>	6	14	
Los resultados se presentan como: número de pacientes			

Al comparar las respuestas de la pregunta "¿Crees que hubieses tolerado igual el procedimiento sin ningún tipo de analgesia?", (tabla 5.2.29), el porcentaje de pacientes que respondió que no, fue similar en ambos grupos, sin existir diferencias ( $p=0,08$ ).

**Tabla 5.2.29.- Comparación de la experiencia de la mujer de ambos grupos. Tolerancia esperada al procedimiento sin ningún tipo de analgesia. Prueba  $\chi^2$  (ajuste mediante test de Fisher)**

	Grupos		p
	Remifentanilo	Óxido nitroso	
No	22	22	0,08
Sí	31	37	
No sabe	7	1	
Los resultados se presentan como: número de pacientes			

#### 5.2.4.5.- Experiencia del obstetra durante la VCE

En ambos grupos la causa de fracaso más frecuente considerada por el obstetra fue el no ascenso de la nalga, seguido del no desplazamiento del polo cefálico, con una incidencia similar en ambos grupos (tabla 5.2.30).

**Tabla 5.2.30.- Comparación del motivo de fracaso de la VCE. Prueba  $\chi^2$**

	Grupos		p
	Remifentanilo	Óxido nitroso	
No ascenso de la nalga	14	17	0,57
No desplazamiento del polo cefálico	8	8	
Otros	7	4	
Los resultados se presentan como: número de pacientes			

En ambos grupos la influencia que el obstetra cree que el dolor ha tenido en el resultado de la versión fue 0 ( $p=0,27$ ).

### 5.2.5.- El parto tras la VCE

Al comparar las semanas de gestación en el momento del parto no hubo diferencias entre ambos grupos (tabla 5.2.31).

**Tabla 5.2.31.- Comparación de las semanas de gestación en el momento del parto en ambos grupos. Prueba  $\chi^2$  (ajuste mediante test de Fisher)**

Semanas de gestación	Grupos		p
	Remifentanilo	Óxido nitroso	
37	6	2	0,36
38	9	11	
39	16	18	
40	15	21	
41	13	8	
42	1	0	
Los resultados se presentan como: número de pacientes			

Tampoco se han encontrado diferencias ni en la tasa de reversión (remifentanilo 0% [n=0] frente al 3,2% [n=1] del óxido nitroso,  $p>0,99$ ), ni en la tasa de versión espontánea (ningún caso en ambos grupos).

Respecto a la tasa de inducciones, fue similar en ambos grupos (remifentanilo 35% (n=21) frente a 28,3% (n=17) del óxido nitroso,  $p=0,43$ ), siendo la causa de inducción más frecuente en los dos grupos la RPM. Tampoco ha habido diferencias en la tasa global de cesáreas [remifentanilo 36,7% (n=22) frente a 40% (n=24) del óxido nitroso,  $p=0,70$ ].

### 5.2.6.- Resultados perinatales

Se han comparado los resultados del test de Apgar al minuto y a los cinco minutos de vida, clasificándolos en base al tipo de presentación en el momento del parto. No se han encontrado diferencias en ninguna de las dos variables (tabla 5.2.32).

Tabla 5.2.32.- Comparación del test de Apgar al minuto 1. Prueba $\chi^2$ (ajuste mediante test de Fisher)			
Test de Apgar <7 al minuto 1. Presentación cefálica	Grupos		p
	Remifentanilo	Óxido nitroso	
Sí	4	4	>0,99
No	26	25	
Pérdidas	1	1	
Test de Apgar <7 al minuto 1. Presentación podálica	Grupos		p
	Remifentanilo	Óxido nitroso	
Sí	2	5	0,55
No	24	25	
Pérdidas	2	0	
Los resultados se presentan como: número de pacientes			

Al comparar el pH medio de la arteria umbilical tampoco se han encontrado diferencias entre los grupos. Sucede lo mismo si se comparaban según la presentación en el momento del parto. Los resultados han sido similares en ambos grupos (tabla 5.2.33).

Tabla 5.2.33.- Comparación del valor medio del pH en la arteria umbilical. T Student para muestras independientes			
	Grupos		p
	Remifentanilo	Óxido nítrico	
Media $\pm$ DS	7,18 $\pm$ 0,07	7,19 $\pm$ 0,09	0,58
Media $\pm$ DS Presentación cefálica	7,17 $\pm$ 0,08	7,19 $\pm$ 0,10	0,59
Media $\pm$ DS Presentación podálica	7,18 $\pm$ 0,07	7,19 $\pm$ 0,09	0,81
Los resultados se presentan como: media $\pm$ desviación típica			

Tampoco hemos encontrado diferencias significativas al comparar la tasa de pH <7,10 en ambos grupos según la presentación en el momento del parto (tabla 5.2.34).

Tabla 5.2.34.- Comparación del pH en artera umbilical <7,10. Prueba $\chi^2$			
pH<7,10. Presentación cefálica	Grupos		p
	Remifentanilo	Óxido nítrico	
Sí	3	5	0,79
No	22	22	
Pérdidas	6	3	
pH<7,10. Presentación podálica	Grupos		p
	Remifentanilo	Óxido nítrico	
Sí	5	3	0,61
No	19	23	
Pérdidas	4	4	
Los resultados se presentan como: número de pacientes			

Tampoco ha habido diferencias en cuanto a la tasa de ingreso en la unidad neonatal (tabla 5.2.35). La mortalidad fetal fue nula en ambos grupos.

Tabla 5.2.35.- Comparación tasa ingreso unidad neonatal. Prueba $\chi^2$ (ajuste mediante test de Fisher)			
Ingreso en la Unidad Neonatal	Grupos		p
	Remifentanilo	Óxido nitroso	
Sí	2	1	>0,99
No	58	59	
Los resultados se presentan como: número de pacientes			

## VI.- DISCUSIÓN

---



## 6.1.- Justificación del estudio

Históricamente la vía de parto de las gestaciones en presentación podálica ha sido un tema controvertido porque la vía vaginal está asociada a un mayor riesgo de morbilidad fetal. Y es a partir del 2001 con la publicación del estudio "Term Breech Trial" (12) donde se produce el cambio más importante en los últimos años. Las conclusiones de este estudio recomendaban la cesárea electiva a término como la vía más segura para la finalización de las gestaciones en podálica y como consecuencia, en casi la totalidad de los centros hospitalarios se descartó la vía vaginal para el parto en esta presentación. A pesar de las múltiples críticas que posteriormente se le hicieron al estudio sobre su metodología y que cuestionaban el valor de sus resultados, en muy pocos centros se realizan partos vaginales en casos de gestaciones únicas en presentación podálica.

Si se tiene en cuenta que del 3-4% de los embarazos llegan a término con fetos en presentación podálica y que la tasa de cesáreas en estos casos es prácticamente del 100%, la presentación podálica supone una de las principales causas de cesárea electiva. Estas cesáreas implican un importante riesgo materno-fetal a corto y largo plazo.

En este contexto, cualquier maniobra que pueda disminuir las presentaciones podálicas antes del parto va a tener una gran relevancia en la estrategia para racionalizar la tasa global de cesáreas. Este objetivo es importante con el fin de disminuir los riesgos y complicaciones de la propia intervención quirúrgica, así como las posibles consecuencias adversas que pueden tener las futuras gestaciones de las embarazadas que tienen una cesárea previa.

Por ello, las principales sociedades científicas como el American College of Obstetrics and Gynecologists en su boletín de 2000 (138), Royal College of Obstetrics and Gynaecologists en su guía del 2006 (139) y la Sociedad Es-

pañola de Ginecología y Obstetricia (140) recomiendan realizar una versión cefálica externa para disminuir el número de presentaciones podálicas en el momento del parto con el fin de reducir la tasa de cesáreas.

Como consecuencia de estas recomendaciones, se está viendo un resurgir de esta antigua técnica que ya se utilizaba en tiempos de Hipócrates. Se está poniendo de manifiesto cómo una técnica con un alto nivel de seguridad, por sus escasas complicaciones materno-fetales, resulta eficaz para reducir la tasa de cesáreas (114).

La versión cefálica externa es una maniobra cuya tasa de éxito es muy variable. Existen multitud de estudios con tasas de éxito que van desde el 34 al 78,7% (20-43). Los factores asociados al éxito de la versión cefálica externa también presentan una amplia variabilidad y no se ha podido establecer de manera exacta cuáles son los que más se asocian a la posibilidad de éxito (21, 24, 27, 41, 42, 44-51, 267). En este sentido, algunos autores han realizado estudios con el fin de intentar predecir la probabilidad de éxito de la versión en cada paciente (41, 46, 101). Así, parece que la multiparidad, la presentación de nalgas incompletas o la presencia de una placenta de localización posterior se asocian a mayor tasa de éxito. Nuestro grupo estudió las variables asociadas al éxito de la VCE y elaboró un índice de predicción (48).

La versión cefálica externa es una maniobra dolorosa aunque en general bien tolerada, porque es un procedimiento de corta duración. Este dolor no solo produce incomodidad a la paciente, sino que además puede dificultar la propia técnica por la mayor "resistencia" de la embarazada durante la maniobra. Otra consecuencia importante del dolor es que la difusión de la técnica es menor y provoca una mala aceptación a la hora de plantearla a una gestante que tiene una presentación no cefálica. Es mucho más difícil que la paciente acepte realizarse la versión si considera que el procedimiento va a ser doloroso.

En los últimos años varios grupos han trabajado en este campo con la hipótesis de que la analgesia durante la VCE puede disminuir el dolor, aumentar la tasa de éxito y mejorar la experiencia de la mujer, facilitando su difusión. Se han empleado diferentes tipos de analgésicos con diferentes resultados. La mayoría de ellos han demostrado disminuir el dolor de la VCE (268) si bien su efecto sobre la tasa de éxito ha sido variable. Uno de los analgésicos más estudiados ha sido la analgesia regional. Este procedimiento analgésico/anestésico ha demostrado disminuir significativamente el dolor de la VCE aunque su efecto sobre el éxito ha sido variable. Según los últimos sub-análisis, a dosis analgésicas no hay influencia en la tasa de éxito, mientras que a dosis anestésicas sí que es capaz de aumentar la tasa de éxito. Si bien este beneficio está probado, es un procedimiento invasivo que no está exento de riesgos (239-245).

Con el mismo objetivo, otros grupos han estudiado analgésicos no invasivos. Nuestro grupo analizó el uso durante la VCE de un analgésico de fácil administración como es el óxido nitroso, demostrando una efectividad moderada para reducir el dolor, aunque sin aumentar la tasa de éxito (263). Otros autores han estudiado analgésicos opiáceos empleados por vía intravenosa (fentanilo) y los han comparado con la analgesia regional sin encontrar diferencias entre ambos tratamientos (257).

El remifentanilo, un derivado del fentanilo, es un opiáceo relativamente moderno con unas características metabólicas que lo hacen idóneo para procedimientos dolorosos cortos como es el caso de la VCE. Es un fármaco que ha demostrado ser eficaz para el alivio del dolor en otras situaciones en obstetricia con un nivel de seguridad adecuado durante el embarazo (222, 224, 228).

Con el objetivo de seguir estudiando analgésicos no invasivos en la VCE nos planteamos la hipótesis de que el remifentanilo, un analgésico opioide,

tendría un mayor efecto que el óxido nitroso (analgésico usado en práctica habitual en nuestro hospital), consiguiendo una mayor tasa de éxito con menor dolor para las pacientes. El principal objetivo de nuestro ensayo es comparar la tasa de éxito de la VCE tras la administración de remifentanilo frente al óxido nitroso. Además, como objetivos secundarios se han comparado el dolor, las complicaciones y efectos secundarios así como el grado de satisfacción de las pacientes y la repercusión de la analgesia en su percepción de la técnica.

### **6.2.- Diseño y realización del ensayo clínico**

El ensayo clínico (EC) se ha realizado en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Cruces (Barakaldo, Vizcaya). En el área de partos de dicho hospital se realiza la VCE desde marzo de 2002 mediante un protocolo clínico plenamente integrado en la actuación diaria, con más de 2.000 VCE realizadas. La tasa de éxito de nuestro equipo se mantiene estable a lo largo de estos años, alrededor del 52%.

Se planteó un ensayo clínico aleatorizado, unicéntrico, prospectivo, no comercial, abierto, controlado, de grupos paralelos y con diseño secuencial. Se optó por un diseño unicéntrico para disminuir el sesgo de las diferentes tasas de éxito, experiencia y empleo de óxido nitroso entre los centros. Además teniendo en cuenta el tamaño muestral necesario, nuestro hospital contaba con las pacientes necesarias para llevar a cabo el estudio en un tiempo adecuado. Para el cálculo del tamaño muestral, se estimó que la administración de un opioide podría incrementar hasta un 80% la tasa de éxito, considerando clínicamente relevante conseguir una tasa de éxito del 70%. Teniendo en cuenta que la tasa de éxito de nuestro centro es del 52%, se necesitan 180 pacientes (90 en cada grupo) para detectar una diferencia absoluta en la tasa

de éxito del 20% (del 52% al 72%). Con el fin de maximizar la eficiencia, se eligió un diseño secuencial utilizando el enfoque de O'Brien-Fleming, con dos análisis intermedios cuando se hubieran reclutado 60 y 120 pacientes, respectivamente.

El estudio ha tenido el apoyo y supervisión de la Unidad de Epidemiología Clínica y Apoyo a la Investigación del Hospital Universitario Cruces (UEC-AI), pero también ha contado con el apoyo externo de una organización de investigación por contrato (CRO) con el fin de realizar una correcta monitorización del ensayo en todos sus pasos, la gestión administrativa del proyecto, así como la creación del cuaderno para la recogida de datos y de la correspondiente base de datos, para finalizar con el análisis estadístico de esa información. Se diseñó una base de datos específica para el ensayo. Se dispuso de una data manager para pasar los datos del documento fuente (historia clínica) a la base de datos y de una monitora que auditó los datos (confirmando que los datos en la base de datos eran fidedignos a lo registrado en la historia clínica). Además se dispuso de un Comité independiente de la Unidad de Epidemiología Clínica que asesoró al equipo investigador, basado en los resultados provisionales. Las pacientes fueron aleatorizadas, sin incidencias, bajo la supervisión de la UEC-AI, con medidas de seguridad adecuadas en la custodia de la documentación con el fin de garantizar la trazabilidad a efectos de auditoría. El análisis de los grupos de nuestro estudio no evidenció diferencias significativas respecto a las principales características como edad materna, peso materno, índice de masa corporal (IMC), semanas de gestación a la que se realizó la VCE, peso fetal estimado, así como antecedentes de presentaciones podálica previas o de cesáreas anteriores. Tampoco hubo diferencias en el análisis de las variables asociadas a la tasa de éxito de la VCE de nuestro grupo, como son la localización de la placenta, cantidad de líquido amniótico, variedad de nalgas y paridad.

Todas las pacientes que aceptaron participar en el estudio firmaron el consentimiento informado y el tratamiento les fue administrado de manera correcta según el protocolo establecido. Únicamente se presentó un caso en el que una de las pacientes asignada al grupo del óxido nitroso, tras un primer intento fallido de VCE, solo aceptó que se le realizaran nuevos intentos de VCE si se le administraba un fármaco más potente. Ante la negativa de la paciente y con el objetivo de no limitar el beneficio del procedimiento, tras finalizar el protocolo de estudio (realización de la VCE con óxido nitroso y encuesta del dolor), se le realizó un nuevo intento de VCE con remifentanilo, que tampoco tuvo éxito. Los datos de esta paciente incluidos en el estudio y análisis corresponden a los obtenidos con el óxido nitroso. Siguiendo el principio de análisis por intención de tratar, la paciente fue incluida en el grupo de óxido nitroso. Consideramos que el manejo de este caso concreto no afecta a la validez del estudio.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones que deben ser consideradas. La naturaleza de un solo centro de estudio podría influir en la generalización de nuestros resultados a otros centros con diferentes organizaciones, estrategias de tratamiento y la experiencia de los médicos. El diseño abierto del ensayo no minimiza, no obvia al máximo la aparición de algún sesgo. El procedimiento de evaluación del dolor fue subjetivo y podría verse afectado por múltiples factores desconocidos. Sin embargo, las maniobras de la VCE de nuestro estudio sólo se llevaron a cabo por un grupo seleccionado de obstetras, todos ellos con alta experiencia en la realización del procedimiento adquirida durante un período de más de diez años y con más de 2.000 procedimientos de VCE realizadas y tasas muy similares de éxito a lo largo de este tiempo (rango de 45-55%).

### **6.3.- Efecto del remifentanilo frente al óxido nitroso en la VCE**

#### **6.3.1.- Tasa de éxito y complicaciones en la VCE**

La tasa de éxito en el grupo al que se administró remifentanilo fue igual al que se administró óxido nitroso. De acuerdo con el diseño secuencial previamente establecido y siguiendo las recomendaciones del comité externo, el ensayo se interrumpió de forma anticipada porque la tasa de éxito fue la misma en ambos grupos tras la inclusión de dos tercios del tamaño muestral total previsto y la probabilidad de detectar diferencias con la totalidad de pacientes era casi nula.

En ambos grupos de nuestro estudio el número de intentos realizados por el obstetra fue similar, así como el número de intentos que percibió la paciente. Según los resultados, con ambos analgésicos se necesitan los mismos intentos de VCE, a pesar de que el remifentanilo produjo mejor analgesia que el óxido nitroso. La causa más frecuente de que la VCE fracasara fue en ambos grupos la imposibilidad de elevación de la nalga. Observamos que la analgesia con un opiáceo no disminuye el número de intentos, ni la principal causa del fracaso de la versión. Es probable que la mayor potencia analgésica del remifentanilo solo alcance una disminución del dolor sin conseguir un nivel superior donde disminuya la defensa voluntaria de la paciente y por tanto influya en la tasa de éxito y en el número de intentos necesarios.

En cuanto a las complicaciones, no se han producido diferencias significativas entre ambos grupos. No obstante es de reseñar que hubo tres pacientes en el grupo del remifentanilo con VCE fallida, en las que se produjo un sangrado vaginal por despegamiento del amnios. Si bien este sangrado no afectó al bienestar materno-fetal, los tres casos finalizaron mediante cesárea.

En un caso por no cumplir los requisitos para el intento del parto vaginal y en los otros por distocia de dilatación intraparto. Aunque sin significación estadística, todos los casos se han dado con el remifentanilo. Se podría plantear la hipótesis de que fueran debidos a una mayor fuerza ejercida por el obstetra al intentar levantar la nalga, permitida por la mayor potencia analgésica del remifentanilo, lo que aumentaría el riesgo de despegar el amnios.

Hemos contrastado nuestros resultados con los de dos ensayos clínicos publicados con opiáceos intravenosos durante la VCE. El ensayo clínico de Muñoz en el que con un tamaño muestral de 60 pacientes, comparó el empleo de remifentanilo con paracetamol frente a placebo con paracetamol (264). La tasa de éxito en este ensayo (48,3%) fue muy similar al nuestro. El otro ensayo clínico de Sullivan (257) comparó la analgesia regional frente al fentanilo intravenoso, con una tasa de éxito del 47% y 31% respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas. En ninguno de estos estudios, incluido el nuestro, se ha demostrado que la analgesia con opiáceos intravenosos sea capaz de aumentar la tasa de éxito.

La analgesia/anestesia regional en la VCE ha sido un tratamiento ampliamente estudiado en la última década. Tres metaanálisis concluyen que el bloqueo neuroaxial mejora significativamente el éxito de la versión cefálica externa (17, 18). Los resultados de una revisión sistemática Cochrane muestran que la analgesia regional aumenta la tasa de éxito de la versión cefálica externa (RR=0,61; IC 95%: 0,43 - 0,86), pero no disminuye la tasa de cesáreas (RR=0,74; IC 95%: 0,40 - 1,37) (79). La controversia todavía existe respecto a qué técnica, qué fármacos y qué dosis deben ser seleccionadas con el fin de aumentar el éxito de la VCE. Uno de los puntos clave podría ser la dosis. Dosis analgésicas probablemente no son suficientes para tener influencia sobre el éxito (RR=1,18, IC 95%: 0,94 - 1,49). Dosis anestésicas presumiblemente mejoran el éxito (RR=1,95; IC 95%: 1,46 - 2,60), probablemente debido a que gene-

ran un mayor grado de bloqueo motor en el músculo abdominal de la madre y evita, de esta manera, la contracción abdominal involuntaria (79, 261, 269, 270). Weiniger et al. realizaron un sub-análisis de cinco estudios basados en la dosis de analgesia/anestesia neuroaxial. No encontraron diferencias en la tasa de éxito de la VCE cuando la dosis era analgésica (45,4% frente a 37,6%;  $p = 0,39$ ), pero sí hubo diferencias significativas cuando se utilizaron dosis anestésicas (68% vs 37,6%;  $p < 0,01$ ). Este sub-análisis no permite sacar conclusiones firmes dado su pequeño tamaño muestral, pero sí refuerza la hipótesis barajada sobre la importancia de la dosis en el bloqueo neuroaxial (270).

### **6.3.2.- Administración y complicaciones farmacológicas**

El ensayo clínico se ha realizado siguiendo el protocolo establecido y los analgésicos se han administrado sin incidencias. Las pacientes asignadas al brazo del óxido nitroso inhalaban el analgésico mediante mascarilla con una mezcla al 50% durante 3 minutos previo a la VCE y hasta la finalización de la misma. Es una administración sencilla que no requiere la presencia de un anestesista. El remifentanilo fue administrado por un anestesista, que estuvo presente durante todo el procedimiento. Se administró mediante bomba de infusión a una perfusión continua de 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , 3 minutos antes de la VCE y durante toda la duración de la maniobra. La analgesia con remifentanilo requiere más control, la paciente debe estar con monitorización continua de la saturación de oxígeno, de la frecuencia cardíaca y con unas gafas nasales de oxígeno a 4 l/m. Por tanto, la principal diferencia en la administración de ambos productos, son los mayores requerimientos del remifentanilo dado que precisa una monitorización más exhaustiva de la gestante por el riesgo de depresión respiratoria que, aunque poco frecuente, puede ser grave. De ahí la presencia física continua durante todo el proceso de un anestesista ex-

perimentado en el uso del fármaco, con un equipamiento adecuado, para atender una posible complicación grave.

Las complicaciones más frecuentes de la administración del remifentanilo fueron leves: mareo, náuseas, picor de nariz y un caso de hipotensión con laringoespasma. En todas ellas la recuperación fue rápida y sin secuelas. Las complicaciones del óxido nitroso fueron también leves: mareo, náuseas y ansiedad. La tasa de efectos secundarios fue baja con ambos tratamientos analgésicos. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el número de pacientes que presentaron algún efecto secundario relacionado con la administración del tratamiento analgésico, pero hay que tener en cuenta que la incidencia de estos efectos no deseados fue casi tres veces mayor en el grupo remifentanilo en comparación con el grupo del óxido nitroso. Si comparamos el número absoluto de los efectos secundarios (una paciente del grupo de remifentanilo experimentó tres eventos adversos diferentes), encontramos diferencias en las tasas de efectos secundarios, siendo más frecuentes en el grupo del remifentanilo. Los efectos secundarios fueron leves y todos ellos desaparecieron de forma espontánea después de suspender la administración del tratamiento analgésico. Esto podría explicarse debido a que el perfil farmacológico de ambos analgésicos es diferente y, por lo tanto, se podrían esperar más efectos secundarios asociados a una mayor potencia analgésica. En el ensayo de Muñoz la tasa de efectos secundarios con el remifentanilo fue del 16,1% (5/31) versus el 21,7% (13/60) de nuestro estudio. El perfil general de seguridad del remifentanilo es alta, y de hecho se ha postulado como uno de los opiáceos sistémicos más adecuados para su uso en obstetricia (223, 227, 229). Tiene una potencia analgésica alta, un inicio y fin de la acción rápida, y además no presenta efecto acumulativo ni en la madre ni en el feto. Sin embargo, se pueden producir efectos secundarios graves si se emplea durante largos periodos de infusión. Entre ellos destacan la desaturación del oxígeno materno, sedación y disminución de la variabilidad latido a latido de la

frecuencia cardíaca fetal. Por lo tanto, el beneficio máximo se podría lograr en procedimientos obstétricos cortos con dolor al menos moderado, como es el caso de la VCE (233, 271). Nuestros resultados apoyan el uso del remifentanilo en este tipo de procedimientos con un perfil de seguridad bastante alto. No obstante, son precisos unos recursos anestésicos adecuados tanto materiales (pulsioxímetro, medidor de presión arterial, toma de oxígeno, material de aspiración y ventilación artificial), como de profesionales para resolver la aparición de una excepcional complicación grave. Aún necesitando estos recursos especiales, la administración del remifentanilo consigue una buena analgesia sin tratarse de una técnica invasiva como la anestesia regional que presenta un mayor riesgo de complicaciones. Las más frecuentes son leves como hipotensión, cefalea, pospunción, retención urinaria o prurito; pero también pueden aparecer otras complicaciones más importantes como meningitis, absceso o hematoma que compriman la médula espinal.

### **6.3.3.- Efecto analgésico en la paciente**

La versión cefálica externa es una técnica en la que se aplica una fuerza externa para intentar movilizar el feto, provocando un dolor que puede hacer del procedimiento una experiencia incómoda y desagradable. Esto puede condicionar la probabilidad de éxito de la VCE y también la aceptación de la misma por parte de la gestante, así como la difusión al resto de embarazadas (237, 238).

En nuestro estudio, las pacientes a las que se les realizó la VCE con remifentanilo presentaron valores significativamente más bajos en la escala de dolor (EVA) que aquellas gestantes a las que se les realizó la VCE con óxido nítrico. Esta reducción fue especialmente importante en cuanto al número de pacientes que informaron de sufrir un dolor severo o moderado, donde las

reducciones relativas fueron del 80% y 68% respectivamente. Esta diferencia se mantiene independientemente del resultado de la VCE.

Hemos contrastado nuestros resultados con los proporcionados por el ensayo aleatorizado de Muñoz (264) con remifentanilo. En el ensayo de Muñoz, la puntuación media del dolor en el grupo estudio (remifentanilo + paracetamol) fue de  $4,7 \pm 2,5$  al final del procedimiento y de  $2,8 \pm 0,5$  diez minutos después de la VCE; mientras que las puntuaciones del grupo control (placebo + paracetamol) fueron  $6,5 \pm 2,4$  y  $2,9 \pm 0,6$  respectivamente. Las diferencias entre ambos analgésicos fueron estadísticamente significativas sólo al final del procedimiento, pero no a los diez minutos después de la VCE. Los autores no comentan esta discrepancia en su discusión. En nuestro estudio la puntuación media del dolor en el grupo que recibió remifentanilo treinta minutos después de la VCE fue de  $3,18 \pm 2,42$ . Estos resultados fueron similares a los reportados en el ensayo de Muñoz et al. ( $2,8 \pm 0,5$ ) diez minutos después de la ECV, pero muy diferentes con la puntuación del dolor reportado al final del procedimiento ( $4,7 \pm 2,5$ ). En otro ensayo aleatorizado de analgesia con opiáceos sistémicos (fentanilo) en la VCE publicado por Sullivan et al., la puntuación media de dolor fue de 3,6 (257). Como era de esperar, el efecto del remifentanilo ha sido igual al del fentanilo debido a que sus efectos analgésicos son similares, pero el remifentanilo tiene una farmacodinamia más adecuada para este procedimiento y un mejor perfil de seguridad.

En nuestro estudio, en el grupo que recibió óxido nítrico, la puntuación del dolor fue de  $6,02 \pm 2,34$  treinta minutos después de la VCE. Este resultado es similar a los resultados presentados previamente por nuestro grupo en un estudio con analgesia con óxido nítrico, donde la mediana de la puntuación del dolor con el óxido nítrico fue de 6 (rango 4-7) (263). En comparación al ensayo de Muñoz, nuestros resultados con el óxido nítrico son similares al de su grupo con tratamiento con paracetamol al final del proce-

dimiento ( $6,5 \pm 2,4$ ), pero muy diferentes a la puntuación del dolor diez minutos después de la VCE ( $2,9 \pm 0,6$ ), donde el alivio del dolor con el paracetamol, a pesar de su diferente potencia analgésica, fue muy similar al efecto logrado con un analgésico opioide. Algunos de estos resultados contradictorios pueden reflejar que el tiempo transcurrido desde la versión y la sistemática de medición del dolor experimentado no están estandarizados y se requiere cierta normalización para hacer comparables los resultados entre los futuros estudios.

### **6.3.4.- Experiencia de la gestante en la VCE con analgesia**

Los resultados de nuestro estudio muestran que la mayoría de las pacientes se repetirían la VCE, siendo el principal motivo para ello, el beneficio del parto en presentación cefálica. El principal motivo por el que las pacientes no se repetirían el procedimiento es el dolor que genera la VCE. Del mismo modo, la mayoría de las pacientes recomendarían el procedimiento a otras embarazadas en su misma situación, sin que hayamos encontrado diferencias entre ambos tratamientos analgésicos. En ambos grupos las gestantes consideran que de no haberse administrado tratamiento analgésico, cambiarían su valoración y recomendación del procedimiento, siendo esta respuesta más frecuente en el grupo de las gestante que recibieron remifentanilo. En cuanto a la valoración de la administración del analgésico, así como en la sensación de bienestar que tuvieron durante la VCE, los resultados fueron mejores en el grupo del remifentanilo, que en el del óxido nitroso.

El principal objetivo de la analgesia en la VCE es disminuir la defensa voluntaria realizada por la mujer durante el procedimiento. De esta forma, las maniobras son más efectivas y la tasa de éxito más elevada. Si bien es cierto que la tasa de éxito es un punto fundamental a la hora de que las pacientes

se realicen el procedimiento, este no es el que más influye en la experiencia de la mujer durante la VCE. En el estudio realizado por Rijnders (272) se evaluaron los factores que influyeron en la experiencia de la mujer durante la VCE. Según sus resultados, el factor que más había influido era el dolor (OR 6; IC 95%: 3,3 a 12,2), seguido del miedo durante la VCE (OR 2,7; IC 95%: 1,1 a 6). Vlemmix realizó un estudio en 47 pacientes para identificar qué factores tenían influencia en la decisión de optar a la VCE (273). Según sus resultados, el dolor fue el factor negativo que más influyó (OR 0,11; IC 95%: 0,05 a 0,23). Por el contrario la alta probabilidad de parto vaginal tras el éxito de la VCE fue el factor positivo más importante (OR 3,42; IC 95%: 2,04 a 5,74). Parece obvio que el aspecto que más determina la experiencia de la mujer durante la versión, es el dolor que producen las maniobras de la VCE. Como cualquier procedimiento en medicina, la experiencia de la mujer es un factor importante a la hora de popularizar la técnica. Así, la analgesia en la VCE, además del objetivo de aumentar la tasa de éxito, también disminuye el dolor, mejora la experiencia de la mujer y por tanto, facilita la implementación del procedimiento.

Según los resultados de nuestro estudio, más del 90% de las pacientes se repetirían y recomendarían el procedimiento a otras embarazadas, independientemente del tipo de analgésico administrado. Comparando los resultados de la misma pregunta realizada en un estudio de VCE sin analgesia, publicado por nuestro grupo (237), la administración de un analgésico mejora este aspecto casi 10 puntos (91,7% vs 83,1%). Cabe destacar que, entre los motivos por los que se repetirían el procedimiento, una de cada tres pacientes en el grupo del remifentanilo lo haría por la buena experiencia y el poco dolor subjetivo durante procedimiento, frente al 13,3% del grupo de óxido nitroso. También, dentro de las pacientes que no se repetirían la VCE, el motivo más frecuente fue el dolor (71,4%), más frecuente en el grupo del óxido nitroso (80%) que en el grupo con remifentanilo (50%). La explicación a estos resultados probablemente sea el mayor poder analgésico del remifentanilo.

Las pacientes valoraron mejor la administración de la analgesia con remifentanilo que el óxido nitroso. Es probable que la administración intravenosa resultase más cómoda para la paciente que la necesidad de mascarilla de óxido nitroso durante el procedimiento. También fue significativamente mejor la sensación de bienestar durante la VCE en el grupo del remifentanilo, probablemente debido al mayor poder analgésico y a la mayor comodidad de la paciente durante su administración.

Por otro lado, la mayoría de las pacientes de ambos grupos asegura que cambiaría su valoración y recomendación del procedimiento si no se les hubiese administrado analgesia. En el grupo del remifentanilo el porcentaje es significativamente mayor. Probablemente el mayor poder analgésico así como su mayor sensación de bienestar durante la VCE condiciona las diferencias significativas entre ambos tipos de tratamiento analgésico.

En conclusión, el empleo de analgesia durante la versión aumenta la proporción de pacientes que se repetirían el procedimiento y se la recomendarían a otras embarazadas. Esta respuesta está directamente relacionada con el empleo de un analgésico durante la VCE. Así, en centros donde existan recursos disponibles sería recomendable realizar la VCE bajo analgesia, no solo para disminuir el dolor de las pacientes sino también para facilitar que la técnica tenga mejor difusión y por tanto, se beneficien más pacientes. El remifentanilo intravenoso durante la VCE produce una buena analgesia, mejor que el óxido nitroso inhalado. Esto, junto con la fácil administración y los pocos efectos adversos, hace que la experiencia de la gestante sea más agradable y más favorable a la hora de repetir y recomendar la VCE a otras embarazadas.

### 6.3.5.- Parto y resultados perinatales

El principal objetivo de nuestro ensayo era estudiar si el uso de un analgésico como el remifentanilo aumentaba la tasa de éxito de la versión externa frente al uso del óxido nitroso sin incrementar la morbimortalidad materno-fetal. Por ello, analizamos la evolución del embarazo desde la VCE hasta el parto y los resultados perinatales de las 120 pacientes incluidas en el estudio, comparando ambos grupos. Como se lleva haciendo desde que se implantó la VCE como rutina clínica en la atención a las gestaciones únicas con presentación podálica, las pacientes que acuden a parir a nuestro centro son atendidas siguiendo los protocolos vigentes en el área de partos en lo que se refiere a la atención al parto en presentación cefálica o podálica, puesto que no se requiere una actuación especial durante el parto de las gestantes en las que se ha intentado una VCE. En aquellas pacientes que dieron a luz en otros centros se obtuvo la información a través de una entrevista telefónica.

En ambos grupos la mayoría de los partos se produjeron entre la semanas 39 y 41, sin diferencias significativas. Tampoco hubo diferencias en el número de inducciones (35% en las pacientes del grupo remifentanilo frente al 28,3% del grupo del óxido nitroso, siendo la causa más frecuente en ambos grupos la rotura prematura de membranas). Estos datos son similares a la tasa de inducciones global que tenemos en nuestro Hospital y que en los últimos años está entre el 30-35%.

Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de cesáreas (36,7% en el grupo del remifentanilo y 40% en el del óxido nitroso). Son tasas más altas que la tasa global de cesáreas de nuestro centro, que fue alrededor del 12% en el año del ensayo, debido a la alta tasa de cesáreas en las pacientes con presentación podálica en el momento del parto. En nuestro

centro, las condiciones que contraindican el intento del parto vaginal son la variedad de nalgas incompletas, la cabeza deflexionada y un peso fetal estimado mayor de 4000 gramos. En las pacientes en las que la versión tuvo éxito, la tasa de parto vaginal fue del 93,5% en el grupo del remifentanilo y del 90,3% en el del óxido nitroso, con una tasa de cesáreas del 6,5 % y del 9,7% respectivamente.

Los resultados perinatales también fueron similares en ambos grupos. El test de Apgar al minuto de vida y a los 5 minutos no presentaron diferencias significativas, independientemente de la presentación fetal. Tampoco en la media de pH de arteria umbilical, ni la tasa de ingreso en la unidad neonatal. No hubo ningún caso de mortalidad fetal.

Como se puede observar, los resultados perinatales de las gestantes a las que se les ha realizado una VCE con remifentanilo son buenos y no empeoran respecto al uso de óxido nitroso, por lo que se puede considerar al remifentanilo como un fármaco seguro para el feto y para el recién nacido cuando se usa como analgésico en la VCE.

### **6.3.6.- La analgesia en la VCE**

El dolor que produce la VCE es bien tolerado porque es de moderada intensidad, corta duración y justifica el beneficio que tiene evitar una presentación no cefálica en el momento del parto (236). Si bien esto es así, el dolor puede dificultar las maniobras por la contracción muscular refleja materna, limitando la tasa de éxito, y dificultar la difusión del procedimiento condicionada por la experiencia de las pacientes. Nuestro grupo en 2013 presentó un estudio comparativo entre analgesia con óxido nitroso y no analgesia. Las pacientes sin analgesia el dolor fue significativamente mayor (mediana 7

[rango 5-8]) frente al óxido nitroso (mediana 6 [rango 4-7]) (263). En relación a la valoración del dolor, la administración de un analgésico como el remifentanilo supone una franca mejoría respecto a esos valores (EVA medio de 3). Sin embargo la tasa de éxito es muy similar, el alivio significativo del dolor por parte del remifentanilo no supone mayor número de éxito. Estos resultados son similares a los publicados por otro grupo sobre analgesia con remifentanilo en la VCE (264). Es probable que para mejorar la tasa de éxito de la VCE sea necesario algo más que una buena analgesia, como la que se consigue con el remifentanilo, en relación a una mejor relajación de la pared abdominal.

En esta línea está la analgesia/anestesia regional. En la última revisión Cochrane el empleo de analgesia/anestesia regional junto a la tocolisis ha demostrado aumentar la tasa de éxitos, si bien no ha conseguido disminuir la tasa de cesáreas (79). Aunque los datos son prometedores y teniendo en cuenta que la analgesia regional es un procedimiento invasivo, con efectos adversos que pueden ser graves, se necesitan más estudios que valoren bien el riesgo/beneficio de la administración de una anestesia regional en la VCE. Los últimos sub-análisis orientan a que un punto clave puede ser la dosis administrada. Así la analgesia regional parece no tener efecto sobre la tasa de éxito frente a dosis anestésicas que sí parece que consiguen un mayor bloqueo abdominal y mayor tasa de éxito en la VCE.

En nuestra opinión, el efecto analgésico de remifentanilo sistémico parece ser similar a la analgesia regional sin efecto en el éxito la VCE. La anestesia regional, por el contrario, parece aumentar el éxito la versión cefálica externa (270). Teniendo en cuenta que la anestesia regional es un procedimiento invasivo no exento de complicaciones, un enfoque podría ser utilizarlo selectivamente tras fracaso de la VCE bajo analgesia con remifentanilo. Esto también ha sido considerado por otros autores como una opción para au-

mentar el éxito, reducir el coste y minimizar las complicaciones y la morbilidad asociadas a tratamientos analgésicos regionales (274). Rozenberg diseñó un estudio prospectivo con un enfoque similar realizando anestesia epidural después del fracaso de la VCE sin analgesia. Se informó de una tasa de éxito del 39,7% para el segundo intento de VCE, con una tasa global de éxito del 72,8% (275). Suen (276) realizó un segundo intento de versión cefálica externa con anestesia espinal después de la VCE fallida (con o sin remifentanilo). La tasa de éxito de la segunda ECV fue del 100%. Además observaron que la anestesia espinal reduce la fuerza requerida para la VCE con éxito en comparación con la primera VCE sin éxito (tanto con como sin remifentanilo) (276). Esto podría explicarse por el mayor grado de bloqueo motor con la anestesia regional y ausencia de contracción abdominal involuntaria, por lo que la fuerza utilizada por el obstetra no debe compensarla.



## VII.- CONCLUSIONES

---



1.- La analgesia con remifentanilo sistémico no se asocia con un aumento en la tasa de éxito de la versión cefálica externa en comparación con el óxido nitroso.

2.- El uso de remifentanilo sistémico empleado durante la versión cefálica externa disminuye significativamente el dolor en comparación con el óxido nitroso, sin que aumente la tasa de complicaciones.

3.- El remifentanilo sistémico empleado durante la versión cefálica externa no produce una mayor incidencia de efectos secundarios, y cuando aparecen son leves y reversibles.

4.- Las pacientes valoran mejor la administración y la sensación de bienestar durante la versión cefálica externa cuando se realiza con remifentanilo, que con óxido nitroso.

5.- La analgesia con remifentanilo durante la versión cefálica externa no influye en la tasa de presentaciones podálicas en el momento del parto, ni en la tasa de cesáreas, ni en los resultados perinatales en comparación con el óxido nitroso.



## VIII.- BIBLIOGRAFÍA

---



1. Díaz-García C, Zapardiel I, Mínguez J. Distocia por presentación anormal. El parto de nalgas: Conducta obstétrica. En: Bajo JM, Melchor JC, Mercé LT, editores. Fundamentos de Obstetricia. Madrid: SEGO; 2007. p. 683-95.
2. Breech Presentation and Delivery. En: Cunningham F, editor. Williams Obstetrics 22nd Ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2005. p. 565-86.
3. Savona-Ventura C. The role of external cephalic version in modern obstetrics. *Obstet Gynecol Surv.* 1986;41(7):393-400.
4. Operative obstetrics. 2nd ed. Gilstrap L, Cunningham F, VanDorsten J, Hankins G, editors. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2002.
5. Bradley-Watson PJ. The decreasing value of external cephalic version in modern obstetric practice. *Am J Obstet Gynecol.* 1975;123(3):237-40.
6. Brosset A. The value of prophylactic external version in cases of breech presentation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1956;35(4):555-62.
7. Ranney B. The gentle art of external cephalic version. *Am J Obstet Gynecol.* 1973;116(2):239-51.
8. Mahomed K, Seeras R, Coulson R. External cephalic version at term. A randomized controlled trial using tocolysis. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991;98(1):8-13.
9. Van Dorsten JP, Schiffrin BS, Wallace RL. Randomized control trial of external cephalic version with tocolysis in late pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;141(4):417-24.
10. Hofmeyr GJ. Effect of external cephalic version in late pregnancy on breech presentation and caesarean section rate: a controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol.* 1983;90(5):392-9.
11. Brocks V, Philipsen T, Secher NJ. A randomized trial of external cephalic version with tocolysis in late pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1984;91(7):653-6.
12. Hannah ME, Hannah WJ, Hewson SA, Hodnett ED, Saigal S, Willan AR. Planned caesarean section versus planned vaginal birth for breech presentation at term: a randomised multicentre trial. Term Breech Trial Collaborative Group. *Lancet.* 2000;356(9239):1375-83.
13. Impey L, Pandit M. Tocolysis for repeat external cephalic version in breech presentation at term: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *BJOG.* 2005;112(5):627-31.
14. Cararach V, Melchor JC, Palacio M. Versión externa e interna. En: Fabre E, editor. Manual de asistencia al parto y puerperio patológicos. Zaragoza: INO Reproducciones; 1999. p. 205-22.
15. Flamm BL, Fried MW, Lonky NM, Giles WS. External cephalic version after previous cesarean section. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(2):370-2.
16. Ferguson JE, 2nd, Dyson DC. Intrapartum external cephalic version. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;152(3):297-8.
17. Kaneti H, Rosen D, Markov S, Beyth Y, Fejgin MD. Intrapartum external cephalic version of footling-breech presentation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79(12):1083-5.
18. Sela HY, Fiegenberg T, Ben-Meir A, Elchalal U, Ezra Y. Safety and efficacy of external cephalic version for women with a previous cesarean delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;142(2):111-4.

19. Burgos J, Cobos P, Rodriguez L, Osuna C, Centeno MM, Martinez-Astorquiza T, et al. Is external cephalic version at term contraindicated in previous caesarean section? A prospective comparative cohort study. *BJOG*. 2014;121(2):230-5; discussion 5.
20. Ben-Arie A, Kogan S, Schachter M, Hagay ZJ, Insler V. The impact of external cephalic version on the rate of vaginal and cesarean breech deliveries: a 3-year cumulative experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1995;63(2):125-9.
21. Laros RK, Jr., Flanagan TA, Kilpatrick SJ. Management of term breech presentation: a protocol of external cephalic version and selective trial of labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(6):1916-23; discussion 23-5.
22. Mashlach R, Hod M, Kaplan B, Friedman S, Ovadia J, Schoenfeld A. External cephalic version at term using broad criteria: effect on mode of delivery. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 1995;22(4):279-84.
23. Marquette GP, Boucher M, Theriault D, Rinfret D. Does the use of a tocolytic agent affect the success rate of external cephalic version? *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(4 Pt 1):859-61.
24. Mauldin JG, Mauldin PD, Feng TI, Adams EK, Durkalski VL. Determining the clinical efficacy and cost savings of successful external cephalic version. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(6):1639-44.
25. Nohe G, Hartmann W, Klapproth CE. Fetal version as ambulatory intervention. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1996;56(6):328-30.
26. Lau TK, Lo KW, Wan D, Rogers MS. The implementation of external cephalic version at term for singleton breech presentation--how can we further increase its impact? *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1997;37(4):393-6.
27. Flock F, Stoz F, Paulus W, Scheurle B, Kreienberg R. External fetal version from breech presentation to cephalic presentation: modifying factors, reliability and risks. *Zentralbl Gynaekol*. 1998;120(2):60-5.
28. Impey L, Lissoni D. Outcome of external cephalic version after 36 weeks' gestation without tocolysis. *J Matern Fetal Med*. 1999;8(5):203-7.
29. Regalia AL, Curiel P, Natale N, Galluzzi A, Spinelli G, Ghezzi GV, et al. Routine use of external cephalic version in three hospitals. *Birth*. 2000;27(1):19-24.
30. Boucher M, Bujold E, Marquette GP, Vezina Y. The relationship between amniotic fluid index and successful external cephalic version: a 14-year experience. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(3):751-4.
31. Le Bret T, Grange G, Goffinet F, Cabrol D. External cephalic version: experience about 237 versions at Port-Royal maternity. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2004;33(4):297-303.
32. Nassar N, Roberts CL, Cameron CA, Peat B. Outcomes of external cephalic version and breech presentation at term, an audit of deliveries at a Sydney tertiary obstetric hospital, 1997-2004. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(10):1231-8.
33. Ben-Meir A, Eiram T, Tsafrir A, Elchalal U, Ezra Y. The incidence of spontaneous version after failed external cephalic version. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(2):157 e1-3.
34. Collins S, Ellaway P, Harrington D, Pandit M, Impey LW. The complications of external cephalic version: results from 805 consecutive attempts. *BJOG*. 2007;114(5):636-8.

35. Faron G, Vokaer A. Determining factors for the success of external cephalic version: a retrospective study of 439 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2008;37(5):493-8.
36. Kuppens SM, Hasaart TH, van der Donk MW, Huibers M, Franssen MJ, de Becker BM, et al. Fewer caesarean sections for breech presentation following external cephalic version according to a protocol in a special office visit. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2008;152(23):1323-8.
37. Rijnders M, Herschderfer K, Prins M, van Baaren R, van Veelen AJ, Schonbeck Y, et al. A retrospective study of the success, safety and effectiveness of external cephalic version without tocolysis in a specialised midwifery centre in the Netherlands. *Midwifery*. 2008;24(1):38-45.
38. Wise MR, Sadler L, Ansell D. Successful but limited use of external cephalic version in Auckland. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2008;48(5):467-72.
39. Burgos J, Cobos P, Melchor JC. Does the external cephalic version reduce the caesarean rate? En: Puertas A, Montoya F, editores. *Advances in perinatal medicine*. Bologna: Monduzzi Editore; 2010. p. 591-4.
40. Hutton EK, Hannah ME, Ross SJ, Delisle MF, Carson GD, Windrim R, et al. The Early External Cephalic Version (ECV) 2 Trial: an international multicentre randomised controlled trial of timing of ECV for breech pregnancies. *BJOG*. 2011;118(5):564-77.
41. Kok M, van der Steeg JW, van der Post JA, Mol BW. Prediction of success of external cephalic version after 36 weeks. *Am J Perinatol*. 2011;28(2):103-10.
42. De Hundt M, Vlemmix F, Kok M, Van Der Steeg JW, Bais JM, Mol BW, et al. External validation of a prediction model for successful external cephalic version. *Am J Perinatol*. 2012;29(3):231-6.
43. Pichon M, Guittier MJ, Irion O, Boulvain M. External cephalic version in case of persisting breech presentation at term: motivations and women's experience of the intervention. *Gynecol Obstet Fertil*. 2013;41(7-8):427-32.
44. Ferguson JE, 2nd, Armstrong MA, Dyson DC. Maternal and fetal factors affecting success of antepartum external cephalic version. *Obstet Gynecol*. 1987;70(5):722-5.
45. Hellstrom AC, Nilsson B, Stange L, Nylund L. When does external cephalic version succeed? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1990;69(4):281-5.
46. Newman RB, Peacock BS, VanDorsten JP, Hunt HH. Predicting success of external cephalic version. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169(2 Pt 1):245-9; discussion 9-50.
47. Ezra Y, Elram T, Plotkin V, Elchalal U. Significance of success rate of external cephalic versions and vaginal breech deliveries in counseling women with breech presentation at term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000;90(1):63-6.
48. Burgos J, Melchor JC, Pijoan JI, Cobos P, Fernandez-Llebreg L, Martinez-Astorquiza T. A prospective study of the factors associated with the success rate of external cephalic version for breech presentation at term. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;112(1):48-51.
49. Obeidat N, Lataifeh I, Al-Khateeb M, Zayed F, Khriesat W, Amarin Z. Factors associated with the success of external cephalic version (ECV) of breech presentation at term. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2011;38(4):386-9.

50. Hussin OA, Mahmoud MA, Abdel-Fattah MM. External cephalic version for breech presentation at term: predictors of success, and impact on the rate of caesarean section. *East Mediterr Health J.* 2013;19(2):162-6.
51. Mowat A, Gardener G. Predictors of successful external cephalic version in an Australian maternity hospital. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2014;54(1):59-63.
52. Salzer L, Nagar R, Melamed N, Wiznitzer A, Peled Y, Yogev Y. Predictors of successful external cephalic version and assessment of success for vaginal delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(1):49-54.
53. Kok M, Cnossen J, Gravendeel L, van der Post J, Opmeer B, Mol BW. Clinical factors to predict the outcome of external cephalic version: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(6):630 e1-7; discussion e1-5.
54. Kok M, Cnossen J, Gravendeel L, Van Der Post JA, Mol BW. Ultrasound factors to predict the outcome of external cephalic version: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(1):76-84.
55. Cluver C, Hofmeyr GJ, Gyte GM, Sinclair M. Interventions for helping to turn term breech babies to head first presentation when using external cephalic version. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD000184.
56. Muller-Holve W, Saling E. Tocolysis for external version of breech presentation close to term. *Z Geburtshilfe Perinatol.* 1975;179(1):24-9.
57. Fall O, Nilsson BA. External cephalic version in breech presentation under tocolysis. *Obstet Gynecol.* 1979;53(6):712-5.
58. Robertson AW, Kopelman JN, Read JA, Duff P, Magelssen DJ, Dashow EE. External cephalic version at term: is a tocolytic necessary? *Obstet Gynecol.* 1987;70(6):896-9.
59. Tan GW, Jen SW, Tan SL, Salmon YM. A prospective randomised controlled trial of external cephalic version comparing two methods of uterine tocolysis with a non-tocolysis group. *Singapore Med J.* 1989;30(2):155-8.
60. Stock A, Chung T, Rogers M, Ming WW. Randomized, double blind, placebo controlled comparison of ritodrine and hexoprenaline for tocolysis prior to external cephalic version at term. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1993;33(3):265-8.
61. Chung T, Neale E, Lau TK, Rogers M. A randomized, double blind, controlled trial of tocolysis to assist external cephalic version in late pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996;75(8):720-4.
62. Fernandez CO, Bloom SL, Smulian JC, Ananth CV, Wendel GD, Jr. A randomized placebo-controlled evaluation of terbutaline for external cephalic version. *Obstet Gynecol.* 1997;90(5):775-9.
63. Bujold E, Boucher M, Rinfret D, Berman S, Ferreira E, Marquette GP. Sublingual nitroglycerin versus placebo as a tocolytic for external cephalic version: a randomized controlled trial in parous women. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(4):1070-3.
64. Bujold E, Marquette GP, Ferreira E, Gauthier RJ, Boucher M. Sublingual nitroglycerin versus intravenous ritodrine as tocolytic for external cephalic version: a double-blinded randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(6):1454-7; discussion 7-9.

65. Bujold E, Sergerie M, Masse A, Verschelden G, Bedard MJ, Dube J. Sublingual nitroglycerine as a tocolytic in external cephalic version: a comparative study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2003;25(3):203-7.
66. Hofmeyr GJ. Interventions to help external cephalic version for breech presentation at term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(1):CD000184.
67. El-Sayed YY, Pullen K, Riley ET, Lyell D, Druzin ML, Cohen SE, et al. Randomized comparison of intravenous nitroglycerin and subcutaneous terbutaline for external cephalic version under tocolysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(6):2051-5.
68. Nor Azlin MI, Haliza H, Mahdy ZA, Anson I, Fahya MN, Jamil MA. Tocolysis in term breech external cephalic version. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;88(1):5-8.
69. Stergiotou I, Talbot F, Yoong W. The use of atosiban and ritodrine in external cephalic version. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(8):927-9.
70. Kok M, Bais JM, van Lith JM, Papatsonis DM, Kleiverda G, Hanny D, et al. Nifedipine as a uterine relaxant for external cephalic version: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008;112(2 Pt 1):271-6.
71. Mohamed Ismail NA, Ibrahim M, Mohd Naim N, Mahdy ZA, Jamil MA, Mohd Razi ZR. Nifedipine versus terbutaline for tocolysis in external cephalic version. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;102(3):263-6.
72. Hilton J, Allan B, Swaby C, Wahba R, Jarrell J, Wood S, et al. Intravenous nitroglycerin for external cephalic version: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2009;114(3):560-7.
73. Collaris R, Tan PC. Oral nifedipine versus subcutaneous terbutaline tocolysis for external cephalic version: a double-blind randomised trial. *BJOG.* 2009;116(1):74-80.
74. Salim R, Zafran N, Nachum Z, Edelstein S, Shalev E. Employing nifedipine as a tocolytic agent prior to external cephalic version. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(4):434-7.
75. Burgos J, Eguiguren N, Quintana E, Cobos P, Centeno Mdel M, Larrieta R, et al. Atosiban vs. ritodrine as a tocolytic in external cephalic version at term: a prospective cohort study. *J Perinat Med.* 2010;38(1):23-8.
76. Wilcox CB, Nassar N, Roberts CL. Effectiveness of nifedipine tocolysis to facilitate external cephalic version: a systematic review. *BJOG.* 2011;118(4):423-8.
77. Tasnim N, Mahmud G, Khurshid M. External cephalic version with salbutamol - success rate and predictors of success. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2009;19(2):91-4.
78. Vani S, Lau SY, Lim BK, Omar SZ, Tan PC. Intravenous salbutamol for external cephalic version. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;104(1):28-31.
79. Cluver C, Gyte GM, Sinclair M, Dowswell T, Hofmeyr GJ. Interventions for helping to turn term breech babies to head first presentation when using external cephalic version. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2:CD000184.
80. Strong TH, Jr., Hetzler G, Paul RH. Amniotic fluid volume increase after amnioinfusion of a fixed volume. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(3):746-8.
81. Nageotte MP, Freeman RK, Garite TJ, Dorchester W. Prophylactic intrapartum amnioinfusion in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;153(5):557-62.

82. Fraser WD, Hofmeyr J, Lede R, Faron G, Alexander S, Goffinet F, et al. Amnioinfusion for the prevention of the meconium aspiration syndrome. *The New England journal of medicine*. 2005;353(9):909-17.
83. Hofmeyr GJ, Sadan O, Myer IG, Galal KC, Simko G. External cephalic version and spontaneous version rates: ethnic and other determinants. *Br J Obstet Gynaecol*. 1986;93(1):13-6.
84. Owen J, Henson BV, Hauth JC. A prospective randomized study of saline solution amnioinfusion. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(5):1146-9.
85. Haas DM, Magann EF. External cephalic version with an amniotic fluid index  $\leq 10$ : a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005;18(4):249-52.
86. Adama van Scheltema PN, Feitsma AH, Middeldorp JM, Vandenbussche FP, Oepkes D. Amnioinfusion to facilitate external cephalic version after initial failure. *Obstet Gynecol*. 2006;108(3 Pt 1):591-2.
87. Kilpatrick SJ, Safford KL. Maternal hydration increases amniotic fluid index in women with normal amniotic fluid. *Obstet Gynecol*. 1993;81(1):49-52.
88. Flack NJ, Sepulveda W, Bower S, Fisk NM. Acute maternal hydration in third-trimester oligohydramnios: effects on amniotic fluid volume, uteroplacental perfusion, and fetal blood flow and urine output. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(4):1186-91.
89. Ghafarnejad M, Tehrani MB, Anaraki FB, Mood NI, Nasehi L. Oral hydration therapy in oligohydramnios. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009;35(5):895-900.
90. Akter MD, Kabir N, Shah MS, Islam F, Tasnim S. Effect of maternal oral hydration therapy in oligohydramnios. *Mymensingh medical journal : MMJ*. 2012;21(4):723-8.
91. Borges VT, Rososchansky J, Abbade JF, Dias A, Peracoli JC, Rudge MV. Effect of maternal hydration on the increase of amniotic fluid index. *Braz J Med Biol Res*. 2011;44(3):263-6.
92. Chelmow D, Baker ER, Jones L. Maternal intravenous hydration and amniotic fluid index in patients with preterm ruptured membranes. *J Soc Gynecol Investig*. 1996;3(3):127-30.
93. Magann EF, Doherty DA, Chauhan SP, Barrilleaux SP, Verity LA, Martin JN, Jr. Effect of maternal hydration on amniotic fluid volume. *Obstet Gynecol*. 2003;101(6):1261-5.
94. Yan-Rosenberg L, Burt B, Bombard AT, Callado-Khoury F, Sharett L, Julliard K, et al. A randomized clinical trial comparing the effect of maternal intravenous hydration and placebo on the amniotic fluid index in oligohydramnios. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2007;20(10):715-8.
95. Lorzadeh N, Kazemirad S, Lorzadeh M, Najafi S. Comparison of the Effect of Oral and Intravenous Fluid Therapy on Women with Oligohydramnios. *Research Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008;1:25-9.
96. Umer A. Intravenous versus oral maternal hydration therapy for increasing amniotic fluid volume. *Annals of King Edward Medical University*. 2010;16:14-6.
97. Burgos J, Quintana E, Cobos P, Osuna C, Centeno MD, Melchor JC. Effect of maternal intravenous fluid therapy on external cephalic version at term: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(6):665 e1-7.

98. Fortunato SJ, Mercer LJ, Guzick DS. External cephalic version with tocolysis: factors associated with success. *Obstet Gynecol.* 1988;72(1):59-62.
99. Wong WM, Lao TT, Liu KL. Predicting the success of external cephalic version with a scoring system. A prospective, two-phase study. *J Reprod Med.* 2000;45(3):201-6.
100. Guyer CH, Heard MJ. A prospective audit of external cephalic version at term: are ultrasound parameters predictive of outcome? *J Obstet Gynaecol.* 2001;21(6):580-2.
101. Burgos J, Cobos P, Rodriguez L, Pijoan JI, Fernandez-Llebrecz L, Martinez-Astorquiza T, et al. Clinical score for the outcome of external cephalic version: a two-phase prospective study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2012;52(1):59-61.
102. Collaris RJ, Oei SG. External cephalic version: a safe procedure? A systematic review of version-related risks. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(6):511-8.
103. Grootscholten K, Kok M, Oei SG, Mol BW, van der Post JA. External cephalic version-related risks: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2008;112(5):1143-51.
104. Shankar M, Gough GW, Chakravarti S, Vellacott ID. Massive fetomaternal haemorrhage with good perinatal outcome following failed external cephalic version. *Fetal Diagn Ther.* 2004;19(1):68-71.
105. Boucher M, Marquette GP, Varin J, Champagne J, Bujold E. Fetomaternal hemorrhage during external cephalic version. *Obstet Gynecol.* 2008;112(1):79-84.
106. Salani R, Theiler RN, Lindsay M. Uterine torsion and fetal bradycardia associated with external cephalic version. *Obstet Gynecol.* 2006;108(3 Pt 2):820-2.
107. Ghidini A, Korke V. Fetal complication after external cephalic version at term: case report and literature review. *J Matern Fetal Med.* 1999;8(4):190-2.
108. Lysack JT, Soboleski D. Classic metaphyseal lesion following external cephalic version and cesarean section. *Pediatr Radiol.* 2003;33(6):422-4.
109. Papp S, Dhaliwal G, Davies G, Borschneck D. Fetal femur fracture and external cephalic version. *Obstet Gynecol.* 2004;104(5 Pt 2):1154-6.
110. Mayank S, Kriplani A. Fetal demise following external cephalic version. *Int J Gynaecol Obstet.* 1997;56(2):177-8.
111. Feyi-Waboso PA, Selo-Ojeme CO, Selo-Ojeme DO. External cephalic version (ECV): experience in a sub-Saharan African hospital. *J Obstet Gynaecol.* 2006;26(4):317-20.
112. Lehmann V, Rodt C, Criegern T. External version from breech to vertex presentation (author's transl). *Z Geburtshilfe Perinatol.* 1977;181(6):390-5.
113. Hofmeyr GJ. External cephalic version facilitation for breech presentation at term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(4):CD000184.
114. Hofmeyr GJ, Kulier R. External cephalic version for breech presentation at term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD000083.
115. Egge T, Schauburger C, Schaper A. Dysfunctional labor after external cephalic version. *Obstet Gynecol.* 1994;83(5 Pt 1):771-3.
116. Wax JR, Sutula K, Lerer T, Steinfeld JD, Ingardia CJ. Labor and delivery following successful external cephalic version. *Am J Perinatol.* 2000;17(4):183-6.

117. Chan LY, Leung TY, Fok WY, Chan LW, Lau TK. High incidence of obstetric interventions after successful external cephalic version. *BJOG*. 2002;109(6):627-31.
118. Ben-Haroush A, Perri T, Bar J, Yogev Y, Bar-Hava I, Hod M, et al. Mode of delivery following successful external cephalic version. *Am J Perinatol*. 2002;19(7):355-60.
119. Chan LY, Tang JL, Tsoi KF, Fok WY, Chan LW, Lau TK. Intrapartum cesarean delivery after successful external cephalic version: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2004;104(1):155-60.
120. Vezina Y, Bujold E, Varin J, Marquette GP, Boucher M. Cesarean delivery after successful external cephalic version of breech presentation at term: a comparative study. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(3):763-8.
121. Nagy J, Nyklova E. Is fear of external cephalic version well-founded? *Ceska Gynekol*. 2008;73(4):254-60.
122. Burgos J. Utilidad de la versión cefálica externa en presentaciones podálicas a término [Tesis Doctoral]. Vizcaya: Universidad del País Vasco; 2008.
123. Clock C, Kurtzman J, White J, Chung JH. Cesarean risk after successful external cephalic version: a matched, retrospective analysis. *J Perinatol*. 2009;29(2):96-100.
124. Jain S, Mulligama C, Tagwira V, Guyer C, Cheong Y. Labour outcome of women with successful external cephalic version: a prospective study. *J Obstet Gynaecol*. 2010;30(1):13-6.
125. Chan LY, Leung TY, Fok WY, Chan LW, Lau TK. Cord blood acid-base status at delivery after successful external cephalic version. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83(5):436-9.
126. Nassar N, Roberts CL, Barratt A, Bell JC, Olive EC, Peat B. Systematic review of adverse outcomes of external cephalic version and persisting breech presentation at term. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2006;20(2):163-71.
127. Schuitemaker N, van Roosmalen J, Dekker G, van Dongen P, van Geijn H, Gravenhorst JB. Maternal mortality after cesarean section in The Netherlands. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1997;76(4):332-4.
128. Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RD. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG*. 2001;108(1):56-60.
129. Sherman SJ, Greenspoon JS, Nelson JM, Paul RH. Obstetric hemorrhage and blood utilization. *J Reprod Med*. 1993;38(12):929-34.
130. Hebert PR, Reed G, Entman SS, Mitchel EF, Jr., Berg C, Griffin MR. Serious maternal morbidity after childbirth: prolonged hospital stays and readmissions. *Obstet Gynecol*. 1999;94(6):942-7.
131. Owen J, Andrews WW. Wound complications after cesarean sections. *Clin Obstet Gynecol*. 1994;37(4):842-55.
132. Selo-Ojeme DO, Bhattacharjee P, Izuwa-Njoku NF, Kadir RA. Emergency peripartum hysterectomy in a tertiary London hospital. *Arch Gynecol Obstet*. 2005;271(2):154-9.
133. Thompson JF, Roberts CL, Currie M, Ellwood DA. Prevalence and persistence of health problems after childbirth: associations with parity and method of birth. *Birth*. 2002;29(2):83-94.
134. Wright RC. Reduction of perinatal mortality and morbidity in breech delivery through routine use of cesarean section. *Obstet Gynecol*. 1959;14:758-63.

135. Collea JV, Chein C, Quilligan EJ. The randomized management of term frank breech presentation: a study of 208 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;137(2):235-44.
136. Gimovsky ML, Wallace RL, Schifrin BS, Paul RH. Randomized management of the nonfrank breech presentation at term: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;146(1):34-40.
137. Cheng M, Hannah M. Breech delivery at term: a critical review of the literature. *Obstet Gynecol.* 1993;82(4 Pt 1):605-18.
138. American College of Obstetricians and Gynecologists. External cephalic version. ACOG Practice Bulletin No. 13. *Obstetrics and Gynecology.* 2000;95(95):1-7.
139. RCOG. External cephalic version RCOG Guideline N° 20a: RCOG Guidelines; 2006. Disponible en: <http://www.rcog.org.uk/>.
140. SEGO. Parto en la presentación de nalgas a término: Protocolos SEGO; 2011. Disponible en: [www.prosego.es](http://www.prosego.es).
141. Parto de Nalgas y versión cefálica externa: Hospital Universitario Cruces; 2003. Disponible en: <http://www.hospitalcruces.com>.
142. Celesia C. Breve historia de la analgesia en obstetricia. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá.* 2004;23:122-5.
143. Carstoniu J, Levytam S, Norman P, Daley D, Katz J, Sandler AN. Nitrous oxide in early labor. Safety and analgesic efficacy assessed by a double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology.* 1994;80(1):30-5.
144. Rosen MA. Nitrous oxide for relief of labor pain: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(5 Suppl Nature):S110-26.
145. Chestnut DH, Bates JN, Choi WW. Continuous infusion epidural analgesia with lidocaine: efficacy and influence during the second stage of labor. *Obstet Gynecol.* 1987;69(3 Pt 1):323-7.
146. Writer WD, Stienstra R, Eddleston JM, Gatt SP, Griffin R, Gutsche BB, 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(5):713-7.
147. Ternov K, Nilsson M, Lofberg L, Algotsson L, Akesson J. Acupuncture for pain relief during childbirth. *Acupuncture & electro-therapeutics research.* 1998;23(1):19-26.
148. Nesheim BI, Kinge R, Berg B, Alfredsson B, Allgot E, Hove G, et al. Acupuncture during labor can reduce the use of meperidine: a controlled clinical study. *The Clinical journal of pain.* 2003;19(3):187-91.
149. Nesheim BI, Kinge R. Performance of acupuncture as labor analgesia in the clinical setting. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(4):441-3.
150. Borup L, Wurlitzer W, Hedegaard M, Kesmodel US, Hvidman L. Acupuncture as pain relief during delivery: a randomized controlled trial. *Birth.* 2009;36(1):5-12.
151. Carroll D, Tramer M, McQuay H, Nye B, Moore A. Transcutaneous electrical nerve stimulation in labour pain: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(2):169-75.
152. Hornbein TF, Eger EI, 2nd, Winter PM, Smith G, Wetstone D, Smith KH. The minimum alveolar concentration of nitrous oxide in man. *Anesth Analg.* 1982;61(7):553-6.

153. Mennerick S, Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM, Shen W, Olney JW, Zorumski CF. Effect of nitrous oxide on excitatory and inhibitory synaptic transmission in hippocampal cultures. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1998;18(23):9716-26.
154. Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM, Mennerick S, Powell S, Dikranian K, Benshoff N, et al. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nature medicine*. 1998;4(4):460-3.
155. Gruss M, Mathie A, Lieb WR, Franks NP. The two-pore-domain K(+) channels TREK-1 and TASK-3 are differentially modulated by copper and zinc. *Molecular pharmacology*. 2004;66(3):530-7.
156. Sawamura S, Kingery WS, Davies MF, Agashe GS, Clark JD, Kobilka BK, et al. Antinociceptive action of nitrous oxide is mediated by stimulation of noradrenergic neurons in the brainstem and activation of [alpha]2B adrenoceptors. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2000;20(24):9242-51.
157. Sawamura S, Obara M, Takeda K, Maze M, Hanaoka K. Corticotropin-releasing factor mediates the antinociceptive action of nitrous oxide in rats. *Anesthesiology*. 2003;99(3):708-15.
158. Schilling RF. Is nitrous oxide a dangerous anesthetic for vitamin B12-deficient subjects? *JAMA*. 1986;255(12):1605-6.
159. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *The Lancet Neurology*. 2006;5(11):949-60.
160. Sanders RD, Weimann J, Maze M. Biologic effects of nitrous oxide: a mechanistic and toxicologic review. *Anesthesiology*. 2008;109(4):707-22.
161. Badner NH, Beattie WS, Freeman D, Spence JD. Nitrous oxide-induced increased homocysteine concentrations are associated with increased postoperative myocardial ischemia in patients undergoing carotid endarterectomy. *Anesth Analg*. 2000;91(5):1073-9.
162. Mazze RI, Wilson AI, Rice SA, Baden JM. Reproduction and fetal development in rats exposed to nitrous oxide. *Teratology*. 1984;30(2):259-65.
163. Hansen DK, Billings RE. Effects of nitrous oxide on maternal and embryonic folate metabolism in rats. *Developmental pharmacology and therapeutics*. 1985;8(1):43-54.
164. Mazze RI, Fujinaga M, Rice SA, Harris SB, Baden JM. Reproductive and teratogenic effects of nitrous oxide, halothane, isoflurane, and enflurane in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology*. 1986;64(3):339-44.
165. Tassinari MS, Mullenix PJ, Moore PA. The effects of nitrous oxide after exposure during middle and late gestation. *Toxicology and industrial health*. 1986;2(3):261-71.
166. Lane GA, Nahrwold ML, Tait AR, Taylor-Busch M, Cohen PJ, Beaudoin AR. Anesthetics as teratogens: nitrous oxide is fetotoxic, xenon is not. *Science*. 1980;210(4472):899-901.
167. Fujinaga M, Maze M. Neurobiology of nitrous oxide-induced antinociceptive effects. *Molecular neurobiology*. 2002;25(2):167-89.
168. Wilkins CJ, Reed PN, Aitkenhead AR. Hypoxaemia after inhalation of 50% nitrous oxide and oxygen. *Br J Anaesth*. 1989;63(3):346-7.

169. Apfel CC, Bacher A, Biedler A, Danner K, Danzeisen O, Eberhart LH, et al. [A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting]. *Der Anaesthesist*. 2005;54(3):201-9.
170. Wattenmaker I, Kasser JR, McGravey A. Self-administered nitrous oxide for fracture reduction in children in an emergency room setting. *Journal of orthopaedic trauma*. 1990;4(1):35-8.
171. Roberts K, Allison KP, Porter KM. A review of emergency equipment carried and procedures performed by UK front line paramedics. *Resuscitation*. 2003;58(2):153-8.
172. Parlow JL, Milne B, Tod DA, Stewart GI, Griffiths JM, Dudgeon DJ. Self-administered nitrous oxide for the management of incident pain in terminally ill patients: a blinded case series. *Palliative medicine*. 2005;19(1):3-8.
173. Tunstall ME. Obstetric analgesia. The use of a fixed nitrous oxide and oxygen mixture from one cylinder. *Lancet*. 1961;2(7209):964.
174. Rosen M, Mushin WW, Jones PL, Jones EV. Field trial of methoxyflurane, nitrous oxide, and trichloroethylene as obstetric analgesics. *Br Med J*. 1969;3(5665):263-7.
175. Arozenius S, Dahlgren BE, Lindwall L, Akerlind I. A comparison of the analgesic effects of methoxyflurane-nitrous oxide and nitrous oxide alone during labour related to the Eysenck personality inventory test. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1980;59(3):203-7.
176. McLeod DD, Ramayya GP, Tunstall ME. Self-administered isoflurane in labour. A comparative study with Entonox. *Anaesthesia*. 1985;40(5):424-6.
177. Harrison RF, Shore M, Woods T, Mathews G, Gardiner J, Unwin A. A comparative study of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS), entonox, pethidine + promazine and lumbar epidural for pain relief in labor. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1987;66(1):9-14.
178. Volmanen P, Akural E, Raudaskoski T, Ohtonen P, Alahuhta S. Comparison of remifentanyl and nitrous oxide in labour analgesia. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2005;49(4):453-8.
179. Soyannwo OA. Self-administered Entonox (50% nitrous oxide in oxygen) in labour: report of the experience in Ibadan. *African journal of medicine and medical sciences*. 1985;14(1-2):95-8.
180. Caton D, Corry MP, Frigoletto FD, Hopkins DP, Lieberman E, Mayberry L, et al. The nature and management of labor pain: executive summary. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(5 Suppl Nature):S1-15.
181. Rooks JP. Nitrous oxide for pain in labor--why not in the United States? *Birth*. 2007;34(1):3-5.
182. Toscano A, Pancaro C, Giovannoni S, Minelli G, Baldi C, Guerrieri G, et al. Sevoflurane analgesia in obstetrics: a pilot study. *Int J Obstet Anesth*. 2003;12(2):79-82.
183. Yeo ST, Holdcroft A, Yentis SM, Stewart A, Bassett P. Analgesia with sevoflurane during labour: ii. Sevoflurane compared with Entonox for labour analgesia. *Br J Anaesth*. 2007;98(1):110-5.
184. Likis FE, Andrews JC, Collins MR, Lewis RM, Seroogy JJ, Starr SA, et al. Nitrous oxide for the management of labor pain: a systematic review. *Anesth Analg*. 2014;118(1):153-67.

185. Burkle H, Dunbar S, Van Aken H. Remifentanil: a novel, short-acting, mu-opioid. *Anesth Analg*. 1996;83(3):646-51.
186. Hoke JF, Cunningham F, James MK, Muir KT, Hoffman WE. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil, its principle metabolite (GR90291) and alfentanil in dogs. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1997;281(1):226-32.
187. Dershwitz M, Rosow CE. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteers with severe hepatic or renal dysfunction. *Journal of clinical anesthesia*. 1996;8(3 Suppl):88S-90S.
188. Hoke JF, Shlugman D, Dershwitz M, Michalowski P, Malthouse-Dufore S, Connors PM, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in persons with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology*. 1997;87(3):533-41.
189. Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, Barr J, Muir KT, Shafer SL. Remifentanil versus alfentanil: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology*. 1996;84(4):821-33.
190. Kapila A, Glass PS, Jacobs JR, Muir KT, Hermann DJ, Shiraishi M, et al. Measured context-sensitive half-times of remifentanil and alfentanil. *Anesthesiology*. 1995;83(5):968-75.
191. Cohen J, Royston D. Remifentanil. *Current opinion in critical care*. 2001;7(4):227-31.
192. Beers R, Camporesi E. Remifentanil update: clinical science and utility. *CNS drugs*. 2004;18(15):1085-104.
193. Egan TD, Huizinga B, Gupta SK, Jaarsma RL, Sperry RJ, Yee JB, et al. Remifentanil pharmacokinetics in obese versus lean patients. *Anesthesiology*. 1998;89(3):562-73.
194. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. *Anesthesiology*. 1997;86(1):10-23.
195. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. II. Model application. *Anesthesiology*. 1997;86(1):24-33.
196. Mertens MJ, Olofsen E, Engbers FH, Burm AG, Bovill JG, Vuyk J. Propofol reduces perioperative remifentanil requirements in a synergistic manner: response surface modeling of perioperative remifentanil-propofol interactions. *Anesthesiology*. 2003;99(2):347-59.
197. Kan RE, Hughes SC, Rosen MA, Kessin C, Preston PG, Lobo EP. Intravenous remifentanil: placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology*. 1998;88(6):1467-74.
198. Crabb I, Thornton C, Konieczko KM, Chan A, Aquilina R, Frazer N, et al. Remifentanil reduces auditory and somatosensory evoked responses during isoflurane anaesthesia in a dose-dependent manner. *Br J Anaesth*. 1996;76(6):795-801.
199. Jhaveri R, Joshi P, Batenhorst R, Baughman V, Glass PS. Dose comparison of remifentanil and alfentanil for loss of consciousness. *Anesthesiology*. 1997;87(2):253-9.
200. Ogilvy AJ. Awareness during total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanil. *Anaesthesia*. 1998;53(3):308.
201. Warner DS, Hindman BJ, Todd MM, Sawin PD, Kirchner J, Roland CL, et al. Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anesth Analg*. 1996;83(2):348-53.

202. Coles JP, Leary TS, Monteiro JN, Brazier P, Summors A, Doyle P, et al. Propofol anesthesia for craniotomy: a double-blind comparison of remifentanil, alfentanil, and fentanyl. *Journal of neurosurgical anesthesiology*. 2000;12(1):15-20.
203. Egan TD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil: an update in the year 2000. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2000;13(4):449-55.
204. James MK, Feldman PL, Schuster SV, Bilotta JM, Brackeen MF, Leighton HJ. Opioid receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1991;259(2):712-8.
205. Sa Rego MM, Inagaki Y, White PF. Remifentanil administration during monitored anesthesia care: are intermittent boluses an effective alternative to a continuous infusion? *Anesth Analg*. 1999;88(3):518-22.
206. Fragen RJ, Fitzgerald PC. Is an infusion pump necessary to safely administer remifentanil? *Anesth Analg*. 2000;90(3):713-6.
207. Jellish WS, Leonetti JP, Avramov A, Fluder E, Murdoch J. Remifentanil-based anesthesia versus a propofol technique for otologic surgical procedures. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2000;122(2):222-7.
208. Albrecht S, Fechner J, Geisslinger G, Maass AB, Upadhyaya B, Moecke H, et al. Postoperative pain control following remifentanil-based anaesthesia for major abdominal surgery. *Anaesthesia*. 2000;55(4):315-22.
209. Davis PJ, Lerman J, Suresh S, McGowan FX, Cote CJ, Landsman I, et al. A randomized multicenter study of remifentanil compared with alfentanil, isoflurane, or propofol in anesthetized pediatric patients undergoing elective strabismus surgery. *Anesth Analg*. 1997;84(5):982-9.
210. Chauvin M. Rémifentanil. *Encycl Méd Chi, Anesthésie-Réanimation. Scientifiques et Médicales Elsevier SAS ed. Paris*2000.
211. Gomar C, Errando CL. Neuroaxial anaesthesia in obstetrical patients with cardiac disease. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2005;18(5):507-12.
212. Tveit TO, Halvorsen A, Rosland JH. Analgesia for labour: a survey of Norwegian practice - with a focus on parenteral opioids. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2009;53(6):794-9.
213. Morley-Forster PK, Reid DW, Vandeberghe H. A comparison of patient-controlled analgesia fentanyl and alfentanil for labour analgesia. *Can J Anaesth*. 2000;47(2):113-9.
214. Jones R, Pegrum A, Stacey RG. Patient-controlled analgesia using remifentanil in the parturient with thrombocytopaenia. *Anaesthesia*. 1999;54(5):461-5.
215. Thurlow JA, Waterhouse P. Patient-controlled analgesia in labour using remifentanil in two parturients with platelet abnormalities. *Br J Anaesth*. 2000;84(3):411-3.
216. Roelants F, De Franceschi E, Veyckemans F, Lavand'homme P. Patient-controlled intravenous analgesia using remifentanil in the parturient. *Can J Anaesth*. 2001;48(2):175-8.
217. Volikas I, Butwick A, Wilkinson C, Pleming A, Nicholson G. Maternal and neonatal side-effects of remifentanil patient-controlled analgesia in labour. *Br J Anaesth*. 2005;95(4):504-9.

218. Owen MD, Poss MJ, Dean LS, Harper MA. Prolonged intravenous remifentanil infusion for labor analgesia. *Anesth Analg*. 2002;94(4):918-9.
219. Evron S, Glezerman M, Sadan O, Boaz M, Ezri T. Remifentanil: a novel systemic analgesic for labor pain. *Anesth Analg*. 2005;100(1):233-8.
220. Waring J, Mahboobi SK, Tyagaraj K, Eddi D. Use of remifentanil for labor analgesia: the good and the bad. *Anesth Analg*. 2007;104(6):1616-7.
221. Volmanen P, Sarvela J, Akural EI, Raudaskoski T, Korttila K, Alahuhta S. Intravenous remifentanil vs. epidural levobupivacaine with fentanyl for pain relief in early labour: a randomised, controlled, double-blinded study. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2008;52(2):249-55.
222. Tveit TO, Seiler S, Halvorsen A, Rosland JH. Labour analgesia: a randomised, controlled trial comparing intravenous remifentanil and epidural analgesia with ropivacaine and fentanyl. *European journal of anaesthesiology*. 2012;29(3):129-36.
223. Schnabel A, Hahn N, Broscheit J, Muellenbach RM, Rieger L, Roewer N, et al. Remifentanil for labour analgesia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *European journal of anaesthesiology*. 2012;29(4):177-85.
224. Shen MK, Wu ZF, Zhu AB, He LL, Shen XF, Yang JJ, et al. Remifentanil for labour analgesia: a double-blinded, randomised controlled trial of maternal and neonatal effects of patient-controlled analgesia versus continuous infusion. *Anaesthesia*. 2013;68(3):236-44.
225. Lavand'homme P, Veyckemans F, Roelants F. Remifentanil is a valuable alternative to contraindicated neuraxial analgesia in the parturients. *Anesth Analg*. 2001;92(5):1355; author reply 8-9.
226. Olufolabi AJ, Booth JV, Wakeling HG, Glass PS, Penning DH, Reynolds JD. A preliminary investigation of remifentanil as a labor analgesic. *Anesth Analg*. 2000;91(3):606-8.
227. Volmanen PV, Akural EI, Raudaskoski T, Ranta P, Tekay A, Ohtonen P, et al. Timing of intravenous patient-controlled remifentanil bolus during early labour. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2011;55(4):486-94.
228. Owen MD, Poss MJ, Dean LS, Harper MA. Prolonged intravenous remifentanil infusion for labor analgesia. *Anesth Analg*. 2002;94(4):918-9, table of contents.
229. Heesen M, Klohr S, Hofmann T, Rossaint R, Devroe S, Straube S, et al. Maternal and foetal effects of remifentanil for general anaesthesia in parturients undergoing caesarean section: a systematic review and meta-analysis. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2013;57(1):29-36.
230. Van de Velde M, Van Schoubroeck D, Lewi LE, Marcus MA, Jani JC, Missant C, et al. Remifentanil for fetal immobilization and maternal sedation during fetoscopic surgery: a randomized, double-blind comparison with diazepam. *Anesth Analg*. 2005;101(1):251-8.
231. Hill D. Remifentanil in obstetrics. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21(3):270-4.
232. Hill D. Remifentanil patient-controlled analgesia should be routinely available for use in labour. *Int J Obstet Anesth*. 2008;17(4):336-9.
233. Hill D. The use of remifentanil in obstetrics. *Anesthesiology clinics*. 2008;26(1):169-82, viii.

234. Leung TY, Sahota DS, Fok WY, Chan LW, Lau TK. Quantification of contact surface pressure exerted during external cephalic version. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82(11):1017-22.
235. Leung TY, Sahota DS, Chan LW, Fok WY, Law LW, Lau TK. Variation of force applied during external cephalic version with different patients' characteristic and outcome of version. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(2):182-7.
236. Fok WY, Chan LW, Leung TY, Lau TK. Maternal experience of pain during external cephalic version at term. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84(8):748-51.
237. Burgos J, Melchor JC, Cobos P, Eguiguren N, del Mar Centeno M, Fernández-Llebrez L, et al. Análisis del dolor en la versión cefálica externa. *Prog Obstet Ginecol.* 2009;52(10):557-61.
238. Truijens SE, van der Zalm M, Pop VJ, Kuppens SM. Determinants of pain perception after external cephalic version in pregnant women. *Midwifery.* 2014;30(3):e102-7.
239. Jaime F, Mandell GL, Vallejo MC, Ramanathan S. Uniport soft-tip, open-ended catheters versus multiport firm-tipped close-ended catheters for epidural labor analgesia: a quality assurance study. *Journal of clinical anesthesia.* 2000;12(2):89-93.
240. Hollmen A, Jouppila R, Pihlajaniemi R, Karvonen P, Sjostedt E. Selective lumbar epidural block in labour. A clinical analysis. *Acta anaesthesiologica Scandinavica.* 1977;21(3):174-81.
241. Lambert DH, Hurley RJ, Hertwig L, Datta S. Role of needle gauge and tip configuration in the production of lumbar puncture headache. *Regional anesthesia.* 1997;22(1):66-72.
242. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology.* 2004;101(4):950-9.
243. Ruppen W, Derry S, McQuay HJ, Moore RA. Incidence of epidural haematoma and neurological injury in cardiovascular patients with epidural analgesia/anaesthesia: systematic review and meta-analysis. *BMC anesthesiology.* 2006;6:10.
244. Nielsen PE, Erickson JR, Abouleish EI, Perriatt S, Sheppard C. Fetal heart rate changes after intrathecal sufentanil or epidural bupivacaine for labor analgesia: incidence and clinical significance. *Anesth Analg.* 1996;83(4):742-6.
245. Kreiser D, Katorza E, Seidman DS, Etchin A, Schiff E. The effect of ephedrine on intrapartum fetal heart rate after epidural analgesia. *Obstet Gynecol.* 2004;104(6):1277-81.
246. Carlan SJ, Dent JM, Huckaby T, Whittington EC, Shaefer D. The effect of epidural anesthesia on safety and success of external cephalic version at term. *Anesth Analg.* 1994;79(3):525-8.
247. Dugoff L, Stamm CA, Jones OW, 3rd, Mohling SI, Hawkins JL. The effect of spinal anesthesia on the success rate of external cephalic version: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 1999;93(3):345-9.
248. Birmbach DJ, Matut J, Stein DJ, Campagnuolo J, Drimbarean C, Grunebaum A, et al. The effect of intrathecal analgesia on the success of external cephalic version. *Anesth Analg.* 2001;93(2):410-3.
249. Neiger R, Hennessy MD, Patel M. Reattempting failed external cephalic version under epidural anesthesia. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(5):1136-9.

250. Cherayil G, Feinberg B, Robinson J, Tsen LC. Central neuraxial blockade promotes external cephalic version success after a failed attempt. *Anesth Analg*. 2002;94(6):1589-92.

251. Schorr SJ, Speights SE, Ross EL, Bofill JA, Rust OA, Norman PF, et al. A randomized trial of epidural anesthesia to improve external cephalic version success. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177(5):1133-7.

252. Mancuso KM, Yancey MK, Murphy JA, Markenson GR. Epidural analgesia for cephalic version: a randomized trial. *Obstet Gynecol*. 2000;95(5):648-51.

253. Delisle MF, Kamani A, Douglas J, Bebbington M. Antepartum external cephalic version under spinal anesthesia: A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185:5115.

254. Hollard A, Lyons C, Rumney P, Hunter M, Reed E, Nageotte M. The effect of intrathecal anesthesia on the success of external cephalic version (ECV). *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2003;189(6S):140.

255. Macarthur AJ, Gagnon S, Tureanu LM, Downey KN. Anesthesia facilitation of external cephalic version: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(4):1219-24.

256. Weiniger CF, Ginosar Y, Elchalal U, Sharon E, Nokrian M, Ezra Y. External cephalic version for breech presentation with or without spinal analgesia in nulliparous women at term: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007;110(6):1343-50.

257. Sullivan JT, Grobman WA, Bauchat JR, Scavone BM, Grouper S, McCarthy RJ, et al. A randomized controlled trial of the effect of combined spinal-epidural analgesia on the success of external cephalic version for breech presentation. *Int J Obstet Anesth*. 2009;18(4):328-34.

258. Bolaji I, Alabi-Isama L. Central neuraxial blockade-assisted external cephalic version in reducing caesarean section rate: systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol Int*. 2009;2009:718981.

259. Weiniger CF, Ginosar Y, Elchalal U, Sela HY, Weissman C, Ezra Y. Randomized controlled trial of external cephalic version in term multiparae with or without spinal analgesia. *Br J Anaesth*. 2010;104(5):613-8.

260. Goetzinger KR, Harper LM, Tuuli MG, Macones GA, Colditz GA. Effect of regional anesthesia on the success rate of external cephalic version: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2011;118(5):1137-44.

261. Sultan P, Carvalho B. Neuraxial blockade for external cephalic version: a systematic review. *Int J Obstet Anesth*. 2011;20(4):299-306.

262. Saling E, Muller-Holve W. External cephalic version under tocolysis. *J Perinat Med*. 1975;3(2):115-22.

263. Burgos J, Cobos P, Osuna C, de Mar Centeno M, Fernandez-Llebraz L, Astorquiza TM, et al. Nitrous oxide for analgesia in external cephalic version at term: prospective comparative study. *J Perinat Med*. 2013;41(6):719-23.

264. Munoz H, Guerra S, Perez-Vaquero P, Valero Martinez C, Aizpuru F, Lopez-Picado A. Remifentanil versus placebo for analgesia during external cephalic version: a randomised clinical trial. *Int J Obstet Anesth*. 2014;23(1):52-7.

265. Reinhard J, Heinrich TM, Reitter A, Herrmann E, Smart W, Louwen F. Clinical hypnosis before external cephalic version. *Am J Clin Hypn*. 2012;55(2):184-92.

266. Guittier MJ, Guillemin F, Farinelli EB, Irion O, Boulvain M, de Tejada BM. Hypnosis for the control of pain associated with external cephalic version: a comparative study. *J Altern Complement Med.* 2013;19(10):820-5.

267. Salzer L, Nagar R, Melamed N, Wiznitzer A, Peled Y, Yogev Y. Predictors of successful external cephalic version and assessment of success for vaginal delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014.

268. Cobos P, Burgos J, Melchor JC, Martínez-Astorquiza T. Papel de la analgesia regional en la versión cefálica externa: Revisión de la evidencia científica. *Toko-Gin Pract.* 2010;69:1-4.

269. Lavoie A, Guay J. Anesthetic dose neuraxial blockade increases the success rate of external fetal version: a meta-analysis. *Can J Anaesth.* 2010;57(5):408-14.

270. Weiniger CF. Analgesia/anesthesia for external cephalic version. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2013;26(3):278-87.

271. Birnbach DJ, Ranasinghe JS. Is remifentanyl a safe and effective alternative to neuraxial labor analgesia? It all depends. *Anesth Analg.* 2014;118(3):491-3.

272. Rijnders M, Offerhaus P, van Dommelen P, Wieggers T, Buitendijk S. Prevalence, outcome, and women's experiences of external cephalic version in a low-risk population. *Birth.* 2010;37(2):124-33.

273. Vlemmix F, Kuitert M, Bais J, Opmeer B, van der Post J, Mol BW, et al. Patient's willingness to opt for external cephalic version. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2013;34(1):15-21.

274. O'Brien JA, Adashi EY. Coming out ahead: the cost effectiveness of external cephalic version using spinal anesthesia. *Isr J Health Policy Res.* 2014;3(1):6.

275. Rozenberg P, Goffinet F, de Spirlet M, Durand-Zaleski I, Blanie P, Fisher C, et al. External cephalic version with epidural anaesthesia after failure of a first trial with beta-mimetics. *BJOG.* 2000;107(3):406-10.

276. Suen SS, Khaw KS, Law LW, Sahota DS, Lee SW, Lau TK, et al. The force applied to successfully turn a foetus during reattempts of external cephalic version is substantially reduced when performed under spinal analgesia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(6):719-22.