

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Vol. 32. No. 2 Abril-Junio 2009

pp 107-113

Tremor y bloqueo peridural en cesárea

Dra. CE Hernández-Bernal,* Dr. A Martínez-Sánchez,** Dra. SA Oriol-López,*
Dr. JA Castelazo-Arredondo***

* Médico Anestesiólogo Hospital Juárez de México.

** Médico residente de 3er grado Anestesiología, Hospital Juárez de México

*** Jefe de Servicio de Anestesiología.

Solicitud de sobretiros:

Dra. Clara E. Hernández Bernal
Av. Instituto Politécnico Nacional Núm. 5162,
Magdalena de las Salinas
07760
57477560-7383

Recibido para publicación: 11-03-08

Aceptado para publicación: 09-06-08

Abreviaturas:

PAM (Presión arterial media)

FC (Frecuencia cardíaca)

RESUMEN

El tremor es una serie de contracciones musculares involuntarias para aumentar la producción metabólica de calor. La hipotermia central se presenta en anestesia peridural. Inicia el tremor para tratar de compensar la pérdida de calor. Complicación potencialmente grave porque aumenta de 200 a 600% el consumo de oxígeno, puede crear hipoxia por incremento en la demanda, y pone en riesgo a diferentes tejidos del organismo. Para disminuirlo se ha propuesto entre otros la administración de fentanyl, como termorregulador estimulando la formación de AMP cíclico que aumenta la termosensibilidad de las neuronas. **Objetivos:** Evaluar la incidencia de tremor en el bloqueo peridural con y sin fentanyl en pacientes sometidas a cesárea. **Metodología:** Se estudiaron 130 pacientes, distribuidas aleatoriamente en 2 grupos con anestesia regional. Grupo A: lidocaína al 2% con epinefrina y fentanyl peridural, grupo B: lidocaína al 2% con epinefrina. Se valoró el tremor, presión arterial media, frecuencia cardíaca, oximetría de pulso, temperatura, y al neonato durante un periodo de 50 minutos. **Resultados:** El grupo A presentó menor incidencia de tremor e hipotermia corporal, con diferencia estadísticamente significativa, $p < 0.05$. El APGAR obtenido sin diferencia estadística. **Conclusiones:** La adición de fentanyl peridural al anestésico local, disminuye el tremor significativamente.

Palabras clave: Tremor, bloqueo epidural, cesárea.

SUMMARY

Tremor consists of a series of unwilling muscular contractions in order to increase heat metabolic production. Central hypothermia is present at peridural anesthesia. Tremor starts so as to compensate heat loss. This is a very serious potential complication because it increases oxygen consumption levels from 200% up to 600%. This last fact may cause hypoxia due to the increase in demand, and it puts several body's tissues at risk. In order to diminish it, it has been proposed (among others) the administration of fentanyl, as a thermo regulator stimulating the generation of cyclic AMP (Adenosine Mono Phosphate) that increases neuron thermo sensibility. **Objectives:** To evaluate tremor incidence in peridural blocking with and without fentanyl in patients subjected to caesarian. **Material and methods:** One hundred and thirty patients, randomly distributed into two groups with local anesthesia, were studied. Group A: 2% lidocaine with peridural ephedrine plus fentanyl. Group B: 2% lidocaine plus epinephrine. Tremor, mean arterial blood pressure, cardiac frequency, pulse oximetry, temperature were evaluated on the newborn baby for a fifty-minute period. **Results:** Group A presented a lower tremor and body hypothermia, with a significant statistical difference ($p < 0.05$). APGAR was obtained without statistical difference. **Conclusions:** Peridural addition of fentanyl to the local anesthetic diminishes tremor in a significant way.

Key words: Tremor, epidural blocking, caesarean.

INTRODUCCIÓN

El tremor se define como una serie de contracciones musculares involuntarias para aumentar la producción metabólica de calor. Éste puede ser tan intenso que por medio de electromiografía se han detectado frecuencias de descarga de hasta 200 Hz, de 4 a 8 ciclos por minuto. Se origina en la región preóptica anterior del hipotálamo, inhibiéndose en la parte posterior del hipotálamo. Además se inducen cambios a nivel del sistema reticular activador ascendente, formación reticular y descendente por medio del cordón espinal que llega a nivel muscular y que aumenta su tono por medio de neuronas alfa motoras.

El centro térmico está formado por el calor producido por las vísceras, el SNC y los vasos sanguíneos, éste está cubierto periféricamente por piel, grasa y músculo; se habla entonces de una temperatura central mantenida por el centro termorregulador en un margen de $\pm 0.4^{\circ}\text{C}$ del valor normal, de una temperatura de la cubierta periférica la cual actúa como regulador térmico, que absorbe o libera calor del medio ambiente, protegiendo el centro térmico y manteniendo la temperatura constante para los órganos vitales. El proceso de información termorreguladora ocurre en diferentes etapas: la detección térmica aferente, a nivel central existen receptores en el hipotálamo, médula espinal, tallo cerebral, órganos abdominales y, en la periferia, en el sistema músculo-esquelético también hay receptores para calor y frío. Las fibras A delta transportan información de frío, las fibras C no mielinizadas transportan calor. La respuesta eferente consiste en aumento de la producción de calor de origen metabólico (termogénesis con y sin escalofríos), disminución de calor hacia el medio ambiente (vasoconstricción). Los mejores sitios para determinar la temperatura central o interna son la sangre arterial, membrana timpánica y la parte distal del esófago, incluso con cambios térmicos rápidos. Los sitios intermedios que se consideran razonables son la zona nasofaríngea, bucal, sublingual y axilar⁽¹⁾.

Existen tres factores que contribuyen a la disminución de la temperatura en la anestesia regional: La hipotermia por redistribución, que resulta del bloqueo simpático para mantener un gradiente de temperatura entre el centro y la periferia. La pérdida de calor por la incisión y la infusión de fluidos endovenosos fríos, supera la producción metabólica así como la inhibición del control termorregulador cuya causa aún no se ha determinado^(1,2).

Existe otro temblor no termogénico que se presenta en pacientes normotérmicos, cuya etiología no se ha identificado todavía. Se produce una simpatectomía y vasodilatación por la anestesia debajo del nivel del bloqueo, esto incrementa la perfusión hacia los tejidos periféricos en las extremidades inferiores, origina una transferencia de calor por convección del centro a la periferia y una hipotermia

central por redistribución. Así como también puede estar implicada la inhibición de la aferencia térmica cutánea y las respuestas eferentes por debajo del nivel del bloqueo.

En condiciones normales la temperatura cutánea es de 33°C y se produce una descarga tónica de receptores al frío, que convergen al sistema central termorregulador. Cuando se instala la anestesia regional estos impulsos son bloqueados y el sistema lo interpreta como un calentamiento relativo con un incremento en la temperatura aparente en los miembros inferiores, también puede estar implicada una alteración en la integración local a nivel lumbar de la médula espinal. La hipotermia central durante la anestesia peridural se desarrolla a pesar de un balance calórico positivo, sin embargo ésta es mayor que la desarrollada con anestesia general. Por la disminución de la temperatura se inicia el tremor, para tratar de compensar la pérdida de calor, el centro termorregulador falla en distinguir que la mitad del cuerpo se encuentra paralizada y se observa solamente en la mitad superior del cuerpo (los escalofríos o temores), también ocurre aumento de la presión intraocular e intracraneal^(2,3).

La aparición de escalofríos es una complicación potencialmente grave ya que aumenta en un 200 a 600% el consumo de oxígeno con respecto al nivel basal, en proporción con la pérdida transoperatoria de calor. Si la demanda inducida por escalofríos excede la capacidad de los sistemas circulatorio y respiratorio para aportar oxígeno a los tejidos, se crea una deuda de oxígeno o hipoxia por demanda que puede poner en riesgo de isquemia a diferentes tejidos. Sin embargo, la presencia de estrés quirúrgico, ocasiona que se incremente la temperatura, se ha visto que en ausencia de infección, el 25% de los pacientes presenta temperatura de hasta 38°C y de éstos, el 50% llega a los 38.5°C sin datos de infección, atelectasias, o presencia de sustancias pirógenas por lesión tisular^(4,5).

Para el tratamiento del tremor se han propuesto la administración de ketanserina, doxapram, dexametasona, dexmedetomidina, clonidina, y opioides, el mecanismo propuesto es que incrementan el umbral de sudoración, disminuyen el de vasoconstricción, y de escalofríos, así quizá el efecto sea reducir el punto de ajuste más que una alteración en el centro termorregulador, además de efectos kappa a nivel de médula espinal y mu en hipotálamo, que se describen a continuación^(4,5).

Los péptidos opioides inducen cambios en la temperatura corporal dependiendo de la especie, dosis y temperatura ambiente. La met-enkefalina y la beta endorfina a dosis bajas inducen hipertermia cuando se encuentran intracerebroventricularmente, a dosis altas, la beta endorfina ocasiona hipotermia probablemente por una reducción de la producción metabólica de calor. Los agonistas de receptores mu que se utilizan como tratamiento del tremor son la morfina, fentanyl, alfentanyl. A nivel epidural se encuentra demos-

trada la efectividad para manejo de tremor del sufentanyl y el fentanyl.

Los posibles sitios de acción de los opioides, como termorreguladores son a nivel del área preóptica anterior de las neuronas hipotalámicas, neuronas del núcleo dorsal del rafe, neuronas del rafe magno y del *locus coeruleus* por medio de efectos de estimulación de señales de transducción y la estimulación de la formación de AMP cíclico que aumenta la termosensibilidad de las neuronas. Los opioides administrados por vía espinal, probablemente actúen por dos mecanismos: sobre fibras sensoriales primarias inhibiendo la transmisión de la información nociceptiva, además de activar el sistema inhibitorio descendente que desde el cerebro medio y el tálamo ejercen un efecto de control inhibitorio sobre el asta posterior de la médula. El fentanyl es un opioide lipofílico, con una baja absorción inicial a nivel plasmático, por lo que su mayor efecto es a nivel de receptores medulares de opioides. Es un opioide sintético agonista relacionado con las fenilpiperidinas, 75 a 125 veces más potente que la morfina⁽⁴⁻⁷⁾.

Existen estudios como el de Paranhos L. donde afirma que con la administración de opioides peridurales a dosis mínimas hay una disminución en la incidencia de tremor. Sin embargo, Wheelahan JM reporta que existe un aumento de la presencia de hipotermia por incremento en la incidencia de tremor al adicionar fentanyl a la lidocaína en un estudio de 14 pacientes sometidos a litotripsia bajo anestesia peridural⁽⁸⁾.

Existe controversia respecto a la adición de fentanyl peridural al anestésico local con el objeto de disminuir la presencia y/o la intensidad de tremor durante el transanestésico.

Breen TW, Porter J y Frölich MA, coinciden que en pacientes sometidas a operación cesárea bajo bloqueo peridural con la adición de fentanyl endovenoso o peridural previo al nacimiento; no se encontró depresión respiratoria en el producto⁽⁹⁻¹¹⁾.

El propósito de este estudio fue el de evaluar y comparar la incidencia de tremor en el bloqueo peridural con y sin fentanyl en pacientes sometidas a operación cesárea.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico, aleatorizado, comparativo, prospectivo, longitudinal en pacientes embarazadas sometidas a intervención quirúrgica cesárea, con bloqueo peridural. En quirófanos de la Unidad Tocoquirúrgica del Hospital Juárez de México, previa autorización del Comité de Investigación y de Ética de este hospital. Bajo consentimiento informado se seleccionaron 130 pacientes obstétricas y se designaron aleatoriamente en dos grupos: grupo A: lidocaína al 2% con epinefrina y fentanyl peridural, grupo B: lidocaína 2% con epinefrina peridural; con los siguientes criterios de inclusión: pacientes que aceptaron ingresar

al estudio, indicación de operación cesárea, ASA II y III, mayores de 18 años, sin contraindicaciones de bloqueo peridural. Criterios de exclusión: con datos de hipovolemia o choque, hipertensión intracraneal, coagulopatías, sepsis, infección en el sitio de punción, tratamiento con anticoagulantes, enfermedad neurológica, alergia a los anestésicos locales, intervención quirúrgica previa en columna, discopatía de columna.

Prevía valoración anestésica, en quirófano se monitorizaron con presión arterial sistémica no invasiva programada cada 5 minutos. Monitoreo electrocardiográfico continuo en la derivación II. Saturación de oxígeno por medio de oximetría de pulso. Medición de temperatura corporal axilar por medio de termómetro de mercurio.

Se aplicó carga de intravenosa solución Ringer lactato a 8 mL/kg previo a la aplicación de bloqueo peridural y se administró oxígeno suplementario al 100% por medio de catéter nasal a 3 litros por minuto.

Para el bloqueo peridural se colocó a la paciente en decúbito lateral izquierdo, previa asepsia y antisepsia de la región se infiltró en espacio intervertebral L1-L2 con lidocaína simple, con aguja Touhy número 17, técnica de pérdida de resistencia (Pitkin), al grupo A se administró el anestésico local lidocaína con epinefrina a 5 mg/kg y fentanyl 100 µg, en el grupo B se administró sólo la lidocaína a la misma dosis, se colocó catéter peridural, fijó y colocó nuevamente en decúbito dorsal.

Para conocer la repercusión hemodinámica, se monitorizó la presión arterial, frecuencia cardíaca, trazo electrocardiográfico cada 5 minutos durante el acto quirúrgico. La temperatura corporal se midió por medio de termómetro de mercurio colocado en región axilar basal, a los 5, 10, 20, 30, 40 y 50 min. Se midió nivel sensitivo del mismo y Bromage.

En caso de necesidad de dosis subsecuentes de anestésico local se administró lidocaína con epinefrina a 2 mg/kg con 50 µg de fentanyl en el grupo A, en el grupo B se administró sólo lidocaína a la misma dosis.

La incidencia de tremor se clasificó por medio de la siguiente escala:

0. no tremor.
1. fasciculación en músculo masetero.
2. fasciculación en cara y extremidades superiores.
3. fasciculación muscular generalizada.

Los resultados que se obtuvieron a partir de los datos obtenidos por observación directa de los pacientes, en un modelo de recolección de datos; se emplearon medidas de tendencia central, utilizando pruebas estadísticas como Xi cuadrada para variables cualitativas y prueba de t de Student para valores cuantitativos.

El valor de $p < 0.05$, fue considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Los grupos de estudio se conformaron por 65 pacientes cada uno de ellos, con un total de 130 pacientes obstétricas.

Características demográficas (Cuadro I).

La principal variable de estudio, el tremor, clasificada de 0 a 3, de acuerdo a la intensidad, se le aplicó la prueba de Xi cuadrada, observándose significancia estadística con una $p < 0.05$ en los tiempos de estudio 5, 10 y 50 minutos posterior al bloqueo peridural en el grupo A (con fentanyl) en comparación con el grupo B (sin fentanyl) (Figura 1).

El grupo A, presentó menor incidencia de tremor en las diferentes categorías que en el grupo B, al minuto 5 y 10, 13 pacientes presentaron tremor, mientras que para el minuto 50, lo presentaron 2 pacientes de un total de 55 que se encuentran en este tiempo. En el grupo B, la incidencia de tremor fue mayor al minuto 5, 43 de 65 pacientes lo presentaron, al minuto 10, 41 también lo presentaron, mientras que para el minuto 50, 15 de 56 pacientes lo tuvieron.

A la variable temperatura, se le aplicó la prueba de t de Student para su análisis, se encontró una t de 3.000 con 128 grados de libertad, $p = 0.003$ en sus valores finales.

Se realizó prueba de t calculada para la temperatura entre los dos grupos de estudio, a los 10 minutos, con un valor estadísticamente significativo, mostrando un valor de t de 3.074, con $p < 0.001$.

El valor promedio de la temperatura en el grupo de A fue de 36.5 °C, mientras que el promedio para el grupo B fue de 36.3 °C (Figura 2).

En el grupo A el rango de PAM encontrada fue de 56.3 a 102 mmHg con promedio de 76.5. El 7.6% de las pacientes con PAM < 60 en los minutos 5, 10.

En el grupo B el rango de la presión arterial media (PAM) fue de 52 a 99 con promedio de 76.3. El 4.6% de las pacientes con PAM < 60 mmHg en los minutos 5, 10. En los dos grupos a las pacientes se administró dosis de 5 mg de efedrina IV cuando la PAM fue menor del 25% de la basal (Figura 3).

Para los valores de frecuencia cardíaca, el grupo con adición de fentanyl fue de 63 a 139 latidos por min, promedio de 90. El grupo sin adición de fentanyl, con rango de 58 a 125 latidos por minuto, promedio de 87 (Figura 4).

Cuadro I. Datos demográficos promedio de cada uno de los grupos. \bar{X} = promedio.

Variable	Mínimo	Máximo	\bar{X}	Mínimo	Máximo	\bar{X}
Edad (años)	16	40	26	16	40	26
Peso (kg)	54	94	70	51	98	70
Talla (cm)	140	167	154	132	166	153
ASA	2	84.6%			93.8%	
	3	15.4%			6.2%	

INCIDENCIA TREMOR

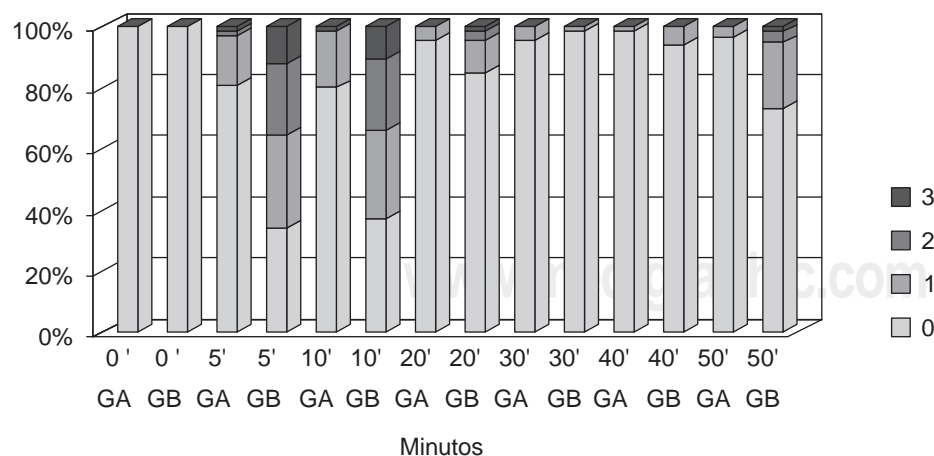


Figura 1. Porcentaje de pacientes con tremor. GA; grupo con fentanyl. Grupo B: sin fentanyl. Escala de tremor: 0 a 3.

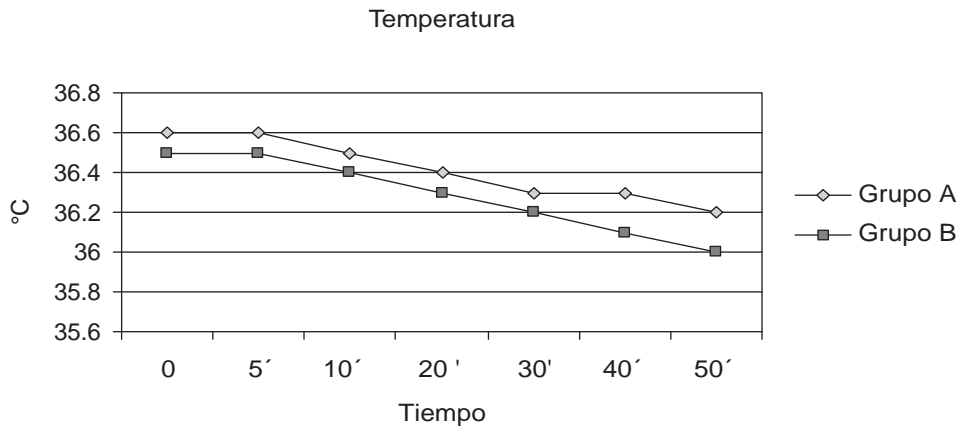


Figura 2. Promedio de temperatura de los 2 grupos de estudio.

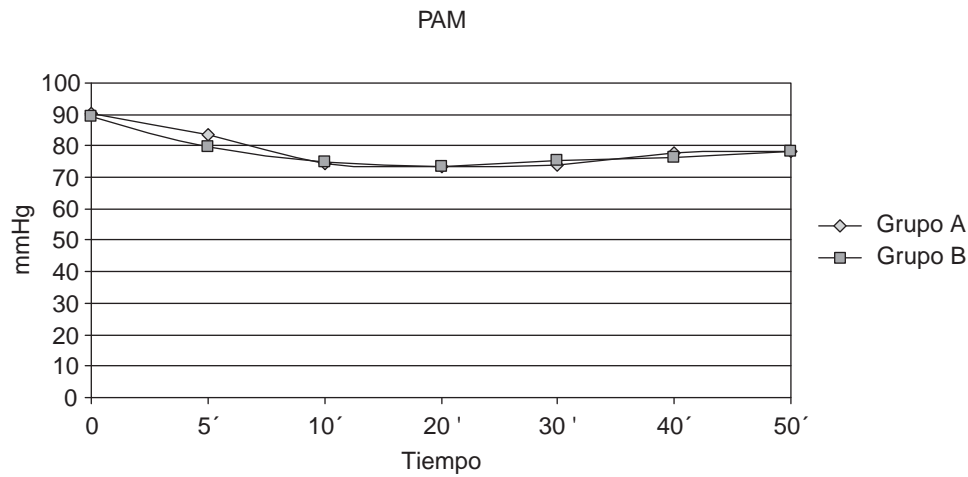


Figura 3. PAM promedio en ambos grupos de acuerdo a tiempo.

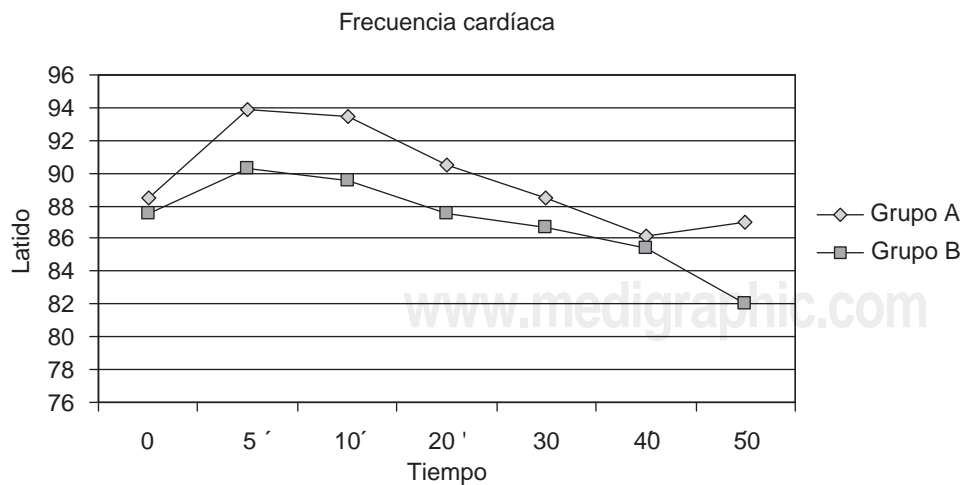


Figura 4. FC promedio de ambos grupos de acuerdo a tiempo.

Otra variable observada durante el estudio, fue la altura de nivel sensitivo del bloqueo peridural logrado durante el estudio, en el grupo A, el valor mínimo obtenido fue de T 8 a los 5' y el máximo T4. En el grupo sin adición de fentanyl el valor mínimo fue de T 10 a los 5' y el nivel máximo fue de T 4; nueve pacientes salieron de quirófano en los dos grupos, antes de los 50' (Cuadro II).

La calificación de APGAR no se vio afectada en ninguno de los dos grupos de estudio, obteniéndose como valor mínimo a los 5 minutos de 7 y un valor máximo de 9 a los 10 minutos en ambos grupos de estudio.

Realizando la prueba de Xi cuadrada para APGAR, se obtiene un valor de 0.208 con dos grados de libertad, una $p = 0.901$ para el minuto 5 de manera comparativa con los dos grupos de estudio, de igual forma no existe diferencia al minuto 10 (Cuadro III).

DISCUSIÓN

La anestesia regional como una técnica apropiada de manejo para la paciente obstétrica, está bien demostrada, ya que como sabemos, los efectos secundarios, complicaciones y mortalidad en el binomio disminuyen de manera importante, en comparación con la anestesia general. Por otra parte juega un papel fundamental en la disminución de la respuesta al estrés quirúrgico, disminuyendo la utilización de analgésicos postoperatorios.

En los últimos años, ha aumentado el número de investigaciones en la utilización de medicamentos opioides a nivel peridural, asociados a un anestésico local para intervención obstétrica.

Se debe tomar en cuenta que la anestesia en la paciente obstétrica lleva una doble responsabilidad para el anestesiólogo, ya que se debe mantener en adecuadas condiciones al binomio materno-fetal.

Con respecto a la presencia de tremor en el grupo de estudio con fentanyl, se demostró una diferencia estadísticamente significativa en comparación con el grupo sin adición de fentanyl, estos resultados concuerdan con lo escrito

por Carvalho en 1989. Las diferencias obtenidas en nuestro estudio se dieron en los minutos 5 y 10 posterior a la aplicación del bloqueo peridural, datos igualmente obtenidos por el autor antes descrito en una población de 14 pacientes por grupo, en nuestro estudio, obtuvimos diferencia significativa también al minuto 50, dato que no concuerda con el autor brasileño y probablemente se debe a que la muestra de Carvalho es pequeña⁽²⁾.

Sin embargo, Mucio Paranhos et al, describen en su estudio diferencias significativas de presencia de tremor al minuto 60 y 90 posterior a la aplicación de bloqueo peridural con fentanyl y sin fentanyl, en pacientes sometidos a cirugía vascular periférica (safenectomía), un diferente grupo de estudio y además la población se compuso de 7 pacientes por grupo. Esta diferencia de resultados con la adición de fentanyl puede deberse a que los medicamentos de tipo opioide ocasionan un aumento del umbral de sudoración, reduce el umbral de vasoconstricción y de los escalofríos, por otro lado, tiene efectos a nivel de centros termorreguladores por medio de receptores kappa a nivel de médula espinal, y por medio de receptores mu a nivel hipotalámico. En estos estudios, no encontraron diferencia estadística significativa en cuanto al rubro de temperatura, mientras que en nuestro estudio es significativa la diferencia entre grupos⁽³⁾.

De White menciona que los péptidos opioides inducen cambios en la temperatura corporal, como el caso de las encefalinas que a dosis bajas ocasionan hipertermia, mientras que a dosis altas tienen el efecto opuesto; hipotermia, sin embargo, nuestro estudio se encontró hipotermia y por lo tanto no se presentó tremor⁽⁵⁾.

De tal manera se confirma que la adición de fentanyl, además de la disminución del tremor, no provocará cambios hemodinámicos sumados a los propios de los anestésicos locales, y sí una profundización en la analgesia obtenida.

El nivel sensitivo de dermatomas tampoco muestra diferencia entre ambos grupos de estudio.

Un apartado importante del estudio, es la calificación de APGAR, la cual no se ve afectada de manera estadísticamente significativa con la adición de fentanyl, condición

Cuadro II. Frecuencias de nivel de dermatomas bloqueados. Grupo A y grupo B.

Nivel sensitivo	Grupo A						Grupo B					
	5'	10'	20'	30'	40'	50'	5'	10'	20'	30'	40'	50'
T8	4	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0
T7	10	0	0	0	0	0	7	1	0	0	0	0
T6	36	1	1	1	1	1	32	7	2	2	2	4
T5	13	20	16	16	16	15	15	22	25	25	26	23
T4	2	44	48	48	48	39	1	35	38	38	37	29

Cuadro III. Frecuencias obtenidas de calificación de APGAR de los neonatos en ambos grupos de estudio.

APGAR	7	8	9	10
Grupo A				
5'	3	61	0	0
10'	0	0	65	0
Grupo B				
5'	2	62	1	0
10'	0	0	65	0

que se encuentra de acuerdo con los estudios previamente analizados^(8,9).

El fentanyl administrado por vía endovenosa ocasiona depresión respiratoria, mediada por receptores μ_2 , mientras que la administración a nivel peridural por ser un medicamento lipofílico, se difunde con facilidad a través de las membranas raquídeas y la médula espinal para iniciar en forma rápida su acción, su mayor afinidad por los receptores medulares opioides, y baja absorción plasmática en un ini-

cio. Sin embargo, posteriormente pasa a circulación plasmática debido también a su liposolubilidad⁽¹²⁾.

CONCLUSIONES

La adición de fentanyl al anestésico local durante el bloqueo peridural en la anestesia de la paciente obstétrica, es segura y eficaz. Disminuye de manera significativa la presencia de tremor, la intensidad del escalofrío es menor en el grupo con fentanyl. No se encontró una correlación bien establecida entre el tremor y la temperatura corporal, posiblemente porque la toma fue axilar.

Para el binomio es segura, ya que no se presentó durante el desarrollo del estudio ningún caso de depresión respiratoria ni por parte de la madre ni en el neonato, reflejada en la calificación de APGAR, condición de primordial importancia para la seguridad de estas pacientes. Sugerimos la utilización de fentanyl peridural en este tipo de procedimientos por los beneficios que representa a nivel clínico, sin efectos deletéreos en el binomio. La utilización de fentanyl por vía peridural para la anestesia obstétrica en este tipo de pacientes demostró ser una alternativa adecuada.

REFERENCIAS

- González C. Termorregulación y anestesia. *Rev Ven Anesthesiol* 2001;6:69-80.
- Carvalho MJ, Carvalho JCA, Castellana MEB y cols.: Tremores durante Anestesia Peridural: Influencia da temperatura do anestésico local e dos líquidos infundidos. *Rev Bras Anesthesiol* 1989;39:187-190.
- Paranhos L. Incidencia de tremor en anestesia peridural con y sin fentanyl: estudio comparativo. *Rev Bras Anesthesiol* 2004;54:62-70.
- Imbelloni L. Meperidina para controle do tremor transoperatorio durante Cesariana sobre anestesia peridural *Rev Bras Anesthesiol* 1989;39:343-347.
- De White J. Perioperative shivering. *Anesthesiology* 2002;96:467-484.
- Cullen BP. Anestesia clínica. 3ª edición, México: McGraw-Hill Interamericana, 1999:630-642.
- Puig R. Analgesia producida por administración subaracnoidea y peridural de opioides. *Rev Española Anest y Rean* 1986;33:587-590.
- Wheelahan JM, Leslie K. Epidural fentanyl reduces the shivering threshold during epidural lidocaine anesthesia. *Anesthesia & Analgesia* 1988;87:587-90.
- Breen TW, Janzen JA. Epidural fentanyl and caesarean section: When should fentanyl be given? *Can J Anaesth* 1992;39:4, 317-322.
- Porter J, Bonello E. Effect of epidural fentanyl on neonatal respiration. *Anesthesiology* 1998;89:79-85.
- Frölich M, Burchfield DJ, Euliano TJ, Daton D. A single dose of fentanyl and midazolam prior to Cesarean section have no adverse neonatal effects. *Can J Anesth* 2006;53:1;79-85.
- Stein C. Opioides contra el dolor; Implicaciones clínicas de las propiedades físico-químicas de los opioides. México, Editorial Masson, 2001:161-182.