

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

ESTUDIO SOBRE LA EFECTIVIDAD DE LA APLICACIÓN POR
VÍA EPIDURAL DE UN SISTEMA ADHESIVO DE FIBRINA
FRENTE A SANGRE AUTÓLOGA PARA EL TRATAMIENTO DE
LA CEFALEA POSTPUNCIÓN DURAL ACCIDENTAL

TESIS DOCTORAL
JOSE MANUEL LOPEZ MILLAN
LICENCIADO EN MEDICINA Y CIRUGÍA
AÑO 2015

Material y Método

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
FACULTAD DE MEDICINA**

**ESTUDIO SOBRE LA EFECTIVIDAD DE LA APLICACIÓN
POR VÍA EPIDURAL DE UN SISTEMA ADHESIVO DE
FIBRINA FRENTE A SANGRE AUTÓLOGA PARA EL
TRATAMIENTO DE LA CEFALEA POSTPUNCIÓN DURAL
ACCIDENTAL**

DOCTORANDO: JOSE MANUEL LOPEZ MILLAN
LICENCIADO EN MEDICINA Y CIRUGÍA

DIRECTOR: PROF. ANTONIO ORDOÑEZ FERNÁNDEZ
CATEDRÁTICO DE CIRUGÍA

**SEVILLA
2015**

TRIBUNAL

Material y Método

AGRADECIMIENTOS

DEDICATORIA

ÍNDICE

1. SUMARIO
 - 1.1. Título del estudio
 - 1.2. Enfermedad en estudio
 - 1.3. Objetivos
 - 1.4. Diseño
 - 1.5. Variable principal de valoración
 - 1.6. Población en estudio y número total de pacientes
2. INTRODUCCIÓN
 - 2.1. Justificación del estudio
 - 2.2. Antecedentes históricos
 - 2.3. Anatomía funcional del bloqueos neuroaxial en obstetricia
 - 2.4. Difusión de las sustancias inyectadas en el espacio epidural
 - 2.5. Composición y características reológicas de la sangre
 - 2.6. La hemostasia
 - 2.7. Cambios fisiológicos del embarazo
 - 2.7.1. Sistema hemodinámico y cardiovascular
 - 2.7.2. Sistema hematológico
 - 2.7.3. Otros datos analíticos
 - 2.7.4. Sistema nervioso
 - 2.8. Sistema Nervioso Central y Líquido Cefalorraquídeo
 - 2.9. Anestesia y analgesia epidural
 - 2.10. Cefalea postpunción dural
 - 2.10.1. Fisiopatología
 - 2.10.2. Factores de riesgo
 - 2.10.3. Clínica
 - 2.10.4. Diagnóstico y diagnóstico diferencial
 - 2.10.5. Tratamiento
 - 2.10.5.1. Preventivo
 - 2.10.5.2. Conservador
 - 2.10.5.3. Intervencionista
 - 2.11. Técnica de Parche Hemático Epidural
 - 2.12. Técnica de Parche Epidural con Compuesto de Fibrina
 - 2.12.1. Compuestos hemostáticos extrínsecos
 - 2.12.2. Compuestos hemostáticos extrínsecos líquidos

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Esquema numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0 cm + Sangría: 0,63 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Esquema numerado + Nivel: 2 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,4 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Esquema numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0 cm + Sangría: 0,63 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Esquema numerado + Nivel: 2 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,4 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Esquema numerado + Nivel: 3 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 1,27 cm + Sangría: 2,16 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato ... [1]

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato ... [2]

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato ... [3]

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato ... [4]

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato ... [5]

- 2.12.3. Tissucol® Duo
- 3. HIPÓTESIS
- 4. OBJETIVOS
- 5. MATERIAL Y MÉTODO
 - 5.1. Fases del estudio: cronograma
 - 5.2. Analgesia epidural en obstetricia
 - 5.3. Pacientes
 - 5.3.1. Selección
 - 5.3.1.1. Criterios de inclusión
 - 5.3.1.2. Criterios de exclusión
 - 5.4. Diseño del estudio
 - 5.4.1. Aleatorización
 - 5.4.2. Período de reclutamiento
 - 5.5. Descripción de los tratamientos
 - 5.5.1. Tratamiento preventivo
 - 5.5.2. Tratamiento analgésico conservador
 - 5.5.3. Técnica del parche epidural
 - 5.5.4. Grupos de tratamiento
 - 5.6. Variables estudiadas
 - 5.6.1. Variable principal de medición
 - 5.6.2. Variables secundarias
 - 5.6.3. Otros datos recogidos
 - 5.7. Protocolo de visitas
 - 5.7.1. Visita de selección
 - 5.7.2. Técnica de parche epidural
 - 5.7.3. Visita de seguimiento
 - 5.7.4. Visita final
 - 5.8. Seguridad
 - 5.8.1. Definiciones
 - 5.8.1.1. Acontecimientos Adverso (AA)
 - 5.8.1.2. Reacción Adversa (RA)
 - 5.8.1.3. Criterios de imputabilidad
 - 5.8.1.4. Efecto Adverso Grave (EAG)
 - 5.8.1.5. Reacción Adversa Grave e Inesperada (RAGI)
 - 5.8.2. Manejo de acontecimientos adversos
 - 5.8.2.1. Notificación expeditiva de RAGIS

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato: Esquema numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0 cm + Sangría: 0,63 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato ... [6]

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato ... [7]

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato ... [8]

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato ... [9]

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato ... [10]

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato ... [11]

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato ... [12]

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato ... [13]

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato ... [14]

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato ... [15]

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato ... [16]

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato ... [17]

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato ... [18]

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato ... [19]

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato ... [20]

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato ... [21]

- 5.8.2.2. Plazos de notificación
- 5.8.2.3. Discontinuación del estudio debido a AA:
 - 5.8.2.3.1. Discontinuación temporal
 - 5.8.2.3.2. Discontinuación permanente
- 5.9. Recogida de datos y análisis
 - 5.9.1. Hoja de recogida de datos
 - 5.9.2. Análisis estadístico
 - 5.9.3. Análisis económico
- 5.10. Aspectos Éticos
 - 5.10.1. El derecho a la información
 - 5.10.2. Información y Consentimiento Informado
 - 5.10.3. Comité Ético de Investigación Clínica
 - 5.10.4. Confidencialidad
 - 5.10.5. Conflicto de intereses
- 6. RESULTADOS
 - 6.1. Estudio descriptivo de la muestra
 - 6.2. Estudio de homogeneidad de la muestra
 - 6.3. Estudio de homogeneidad por grupo de tratamiento
 - 6.4. Análisis de resultados de la primera visita
 - 6.5. Análisis de resultados de la segunda visita
 - 6.6. Análisis de resultados de la visita final
 - 6.7. Análisis de reaparición de la cefalea a partir del segundo día
 - 6.8. Análisis de resultados de pacientes no aleatorizados
 - 6.9. Estudio económico
- 7. DISCUSIÓN
- 8. CONCLUSIONES
- 9. FORTALEZAS Y DEBILIDADES DEL ESTUDIO
- 10. ANEXOS
 - 10.1. Hoja de información y consentimiento informado
 - 10.2. Declaración de Helsinki
 - 10.3. Ficha técnica de Ficha técnica de Tissucol® Duo
 - 10.4. Hoja de recogida de datos
 - 10.5. Confidencialidad
 - 10.6. Informe del Comité Ético de Investigación Clínica
 - 10.7. Datos económicos
- 11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Esquema numerado + Nivel: 5 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 2,54 cm + Sangría: 3,94 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Sangría: Izquierda: 0,63 cm, Sangría francesa: 0,76 cm, Esquema numerado + Nivel: 2 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,4 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Esquema numerado + Nivel: 3 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 1,27 cm + Sangría: 2,16 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Sangría: Izquierda: 0,6 cm, Primera línea: 0 cm, Esquema numerado + Nivel: 2 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,4 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Esquema numerado + Nivel: 3 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 1,27 cm + Sangría: 2,16 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato ... [22]

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato ... [23]

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato ... [24]

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato ... [25]

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato ... [26]

APÉNDICE I

GLOSARIO DE ABREVIATURAS Y TÉRMINOS

AA	Acontecimiento adverso
AEMPS	Agencia española de medicamentos y productos sanitarios.
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
ASA	Asociación americana de anestesiología
cP	Centipoise
C2	Segunda vértebra cervical
CEIC	Comité de ética e investigación clínica
CMBDA	Conjunto mínimo básico de datos de Andalucía
CPPD	Cefalea postpunción dural
CPPDA	Cefalea postpunción dural accidental
DSM-IV	Versión IV del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.
E	Estancia
EA	Efecto adverso
EDTA	Ácido etilen-diaminotriacético
EKG5d	Electrocardiografía de cinco derivaciones
EM	Estancia media
G	Gauge
GRD	Grupo relacionado por el diagnóstico
HDL	Lipoproteína plasmática de alta densidad
IHS	International headache society
IMC	Índice de masa corporal
IUE	Índice de utilización de estancia
L1	Primera vértebra lumbar
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LDL	Lipoproteína plasmática de baja densidad
PANI	Presión arterial no invasiva
PD	Punción dural
PDA	Punción dural accidental
PHE	Parche hemático epidural

Material y Método

PHE	Parche de fibrina epidural
PIC	Presión intracraneal
Pm	Peso medio
RAGI	Reacción adversa grave e inesperada
RNM	Resonancia nuclear magnética
ROTEM	Tromboelastometría rotacional
SHI	Hipotensión intracraneal espontánea
SpO2	Saturación de oxígeno en sangre periférica
TAC	Tomografía axial computarizada
TEG	Tromboelastograma
VIH	Virus de inmunodeficiencia adquirida
VLDL	Lipoproteína plasmática de muy baja densidad
VSG	Velocidad de sedimentación globular

Material y Método

II. SUMARIO

SUMARIO

TÍTULO:

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

PALABRAS CLAVE:

Cefalea postpunción dural accidental. Parche hemático epidural. Adhesivo de fibrina.

La punción dural accidental (PDA) es la complicación mayor más frecuente en analgesia obstétrica, durante la realización de una técnica epidural y se produce del 0,5-3,5 % en hospitales universitarios (1). La cefalea que se produce como consecuencia de dicha complicación (CPPDA) durante un procedimiento anestésico neuroaxial epidural en la paciente obstétrica tiene una incidencia del 16-86% (2). Se trata de un problema de elevado impacto socio-sanitario pues se asocia a la técnica considerada el “gold estándar” para el alivio del dolor de parto, la analgesia epidural, que tiene una elevada demanda en los países desarrollados. Esta complicación genera tensión en las gestantes en el momento del parto pues el temor a padecer cefalea postpunción dural accidental contrasta con el deseo de ver aliviado el dolor de parto de forma satisfactoria.

La cefalea se produce por una pérdida de presión en el líquido cefalorraquídeo (LCR) a través del orificio que deja la aguja epidural al atravesar accidentalmente la duramadre de la paciente. Se trata de una cefalea ortostática típica que se diagnostica clínicamente según los criterios de la International Headache Society (3), en ocasiones con otros signos y síntomas asociados (rigidez de nuca, náuseas, vómitos, fotofobia, mareos, acúfenos) y habitualmente autolimitada, aunque en un plazo de tiempo muy variable que va de 48-72 horas a semanas o meses (4).

Si bien es cierto que el tratamiento inicial de la CPPDA es analgésico conservador, las pacientes que no mejoran significativamente en las primeras 24-48 horas son susceptibles de recibir tratamiento intervencionista en forma de un parche hemático epidural que consiste en una inyección epidural de sangre autóloga para cerrar dicho orificio, detener la pérdida de LCR y facilitar el restablecimiento de la presión en el sistema nervioso central (SNC). El parche hemático es el tratamiento estándar de la CPPDA y tiene una eficacia variable que oscila entre el 76.5-81.3% en analgesia obstétrica, según el calibre de la aguja de punción y en función del volumen de sangre utilizado (5). No exenta de complicaciones, a las asociadas a la técnica de punción epidural hay que añadir las derivadas del uso de sangre autóloga (fiebre) y del volumen utilizado. Se ha demostrado que a mayor volumen de sangre, mayor eficacia del tratamiento pero también mayor incidencia de complicaciones (radiculopatía, lumbalgia, hematoma subdural, alteraciones de pares craneales, etc.) (26).

La utilización de sistemas adhesivos de fibrina en la práctica médica es frecuente en cirugía como hemostático para hemorragias en sábana y como adhesivo de tejidos biológicos. Son muy diversas sus aplicaciones en cada especialidad quirúrgica. Así, en neurocirugía se aplica con éxito con fines hemostáticos, en las reparaciones de la duramadre humana durante la cirugía e incluso por vía percutánea para el cierre de fistulas de LCR en el periodo postoperatorio. Algunas especialidades médicas no han sido ajenas al uso del adhesivo de fibrina. En neurología se ha utilizado con éxito para el tratamiento de la cefalea postpunción lumbar (5) y en la cefalea hipotensiva con o sin pérdida de LCR demostrada (6), como alternativa al parche hemático. En anestesiología se ha utilizado para la prevención (7) y el tratamiento (8) de la cefalea postpunción dural (CPPD) ya sea accidental durante la realización de una punción epidural o como consecuencia de una punción intradural con buenos resultados en cuanto a eficacia y con baja incidencia de complicaciones. Sin embargo su utilización muestra una elevada variabilidad técnica y se

limita a casos aislados y pequeñas series de pacientes, habitualmente como alternativa al parche hemático (9,10).

La aplicación del parche epidural, ya sea con sangre autóloga o con otras sustancias sellantes como el compuesto adhesivo de fibrina presenta numerosas variaciones técnicas en la literatura y tal vez en parte por esto, sus resultados son también muy diferentes en cuanto a eficacia y efectos adversos, no habiendo hasta el momento ningún estudio prospectivo que compare ambos métodos. Se plantean algunas incógnitas como el momento idóneo para su administración, el lugar de punción, el volumen adecuado a administrar, el tiempo de inicio de la acción analgésica, el mecanismo exacto de acción, hasta qué punto las características de la sustancia utilizada son determinantes, etc.

El objetivo del presente estudio es establecer la utilidad del compuesto adhesivo de fibrina en el tratamiento intervencionista de la cefalea postpunción dural accidental tras analgesia epidural en la paciente obstétrica frente al parche hemático epidural. Toda información en este sentido, obtenida a través de un abordaje metodológico correcto y a partir de una exhaustiva revisión de la literatura actualmente disponible podría contribuir a estandarizar la práctica clínica en el tratamiento intervencionista de la cefalea postpunción dural.

El estudio se ha estructurado en las siguientes partes:

- I. Revisión bibliográfica sistemática analizando la evidencia existente sobre el tratamiento de la cefalea postpunción dural tanto desde una vertiente médica analgésica como intervencionista.
- II. Introducción al tema objeto del estudio a partir de la evidencia científica disponible y el análisis del entorno el Hospital U. Virgen Macarena de Sevilla, analizando el impacto sobre la población obstétrica del área. En esta parte del estudio se revisan:
 - a. aspectos anatómicos y fisiológicos del sistema nervioso central neuroaxial,

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: I, II, III, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Derecha + Alineación: 1,95 cm + Sangría: 2,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 2 + Estilo de numeración: a, b, c, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 2,9 cm + Sangría: 3,54 cm

- b. la técnicas de anestesia intradural y epidural,
- c. la fisiopatología de la cefalea postpunción,
- d. aspectos clínicos y diagnósticos,
- e. el diagnóstico diferencial de la cefalea postparto,
- f. los factores de riesgo para desarrollar cefalea postpunción dural,
- g. su tratamiento tanto desde el punto de vista preventivo, como médico analgésico e intervencionista. En este último apartado se analiza:
 - i. la técnica del parche epidural
 - ii. las características diferenciales de las sustancias comparadas, sangre autóloga y compuesto de fibrina.
- III. Objetivo principal y secundarios.
- IV. Hipótesis de trabajo; “tesis de la tesis”
 - V. Diseño del estudio. Método de aleatorización.
- VI. Selección de pacientes: criterios de inclusión y exclusión. Información a pacientes y consentimiento informado.
- VII. Variables de estudio: escalas y cuestionarios de medición.
- VIII. Análisis estadístico.
- IX. Análisis económico.
- X. Resultados.
- XI. Discusión de los resultados obtenidos en relación con la literatura disponible. Implicaciones clínico-asistenciales.
- XII. Fortalezas y Debilidades del estudio.

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 3 +
Estilo de numeración: i, ii, iii, ... + Iniciar
en: 1 + Alineación: Derecha + Alineación:
4,49 cm + Sangría: 4,81 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 +
Estilo de numeración: I, II, III, ... + Iniciar
en: 1 + Alineación: Derecha + Alineación:
1,95 cm + Sangría: 2,27 cm

XIII. Conclusiones.

XIV. Referencias bibliográficas.

Tras una extensa revisión del tema a través de la literatura se estandarizan ambas técnicas para su aplicación en el contexto de un estudio prospectivo, comparativo, paralelo, aleatorizado, abierto (ciego por terceros) que compara la eficacia para el alivio de la cefalea postpunción dural accidental en pacientes obstétricas que no responden al tratamiento médico en las primeras 24 horas. Otras variables a analizar son la necesidad de un segundo parche hemático, la recurrencia de la cefalea después de aliviada, los efectos secundarios y las complicaciones técnicas, el consumo de analgésicos de rescate, el grado de satisfacción de la paciente, la estancia hospitalaria y el coste global del proceso.

El estudio analiza una muestra de 70 pacientes aleatorizados en 2 grupos para recibir un tratamiento epidural con compuesto de fibrina como grupo experimental frente a un grupo control que recibirá un tratamiento de parche epidural con sangre autóloga.

Los resultados se analizaron siguiendo una metodología de análisis descriptivo general de la muestra utilizando los estadísticos habituales, seguido de un análisis de homogeneidad de las variables para cada grupo de estudio y un análisis comparativo entre ambos grupos de tratamiento para variables cualitativas y cuantitativas. Los resultados se presentan en tablas para su mejor comprensión.

La discusión de los resultados en base a la revisión bibliográfica actualizada se centra en destacar las ventajas de la utilización del compuesto de fibrina a la luz de los resultados obtenidos en el estudio, siempre limitados al ámbito del estudio y sus limitaciones. Tanto la superior eficacia analgésica para el tratamiento de la cefalea como la incidencia más baja de efectos adversos obtenidos para el compuesto de fibrina frente al parche de sangre autóloga son destacables. Por último, el análisis del impacto económico que tienen los resultados en base a indicadores habituales de gestión por GRDs aporta una visión adicional al tema.

Analizados los resultados obtenidos, las conclusiones puede quedar resumidas en las siguientes:

1. La eficacia a las 2 horas del parche con compuesto de fibrina para el alivio de la cefalea postpunción dural accidental en la paciente obstétrica es superior a la del parche hemático epidural con sangre autóloga.
2. La eficacia a las 24 horas La eficacia a las 2 horas del parche con compuesto de fibrina para el alivio de la cefalea postpunción dural accidental en la paciente obstétrica es superior a la del parche hemático epidural con sangre autóloga.
3. La eficacia a las 2 horas del parche con compuesto de fibrina para el alivio de la cefalea postpunción dural accidental en la paciente obstétrica es superior a la del parche hemático epidural con sangre autóloga.
4. La incidencia de efectos adversos es menor con el parche de fibrina.
5. La incidencia de complicaciones es menor con el parche de fibrina.
6. La tasa de reaparición de la cefalea es menor para el parche de fibrina.
7. La tasa de reingresos no programados es menor con el parche de fibrina.
8. El grado de satisfacció
9. El coste global de la terapia es menor para el parche de fibrina.

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato: Numerado + Nivel: 1 +
Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar
en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación:
1,63 cm + Sangría: 2,27 cm

Material y Método

II. INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Justificación del Estudio

La punción dural accidental (PDA) durante la realización de una técnica epidural es la complicación mayor más frecuente en analgesia obstétrica, con una incidencia del 0,5-3,5% en hospitales universitarios (1). La cefalea que se produce como consecuencia de dicha complicación (CPPDA) por un procedimiento anestésico neuroaxial epidural para el alivio del dolor de parto, tiene por tanto un carácter iatrogénico.

La incidencia aproximada de la CPPDA es del 16-86% (2). La aparición de la cefalea se produce habitualmente en las primeras 48 horas, prácticamente cuando se establece el alta hospitalaria en el caso de un parto normal eutócico. Su diagnóstico es clínico y, aunque generalmente se resuelve en la primera semana, puede persistir semanas o meses, adquiriendo un carácter crónico (3, 97). De carácter incapacitante, limita la movilidad de la paciente en el periodo puerperal. Tiene por lo tanto consecuencias clínicas, tanto físicas como psicoemocionales, y trasciende en el ámbito económico y social. No podemos obviar el coste personal que, tanto desde el punto de vista físico (discapacidad y dolor) como emocional (el parto es una experiencia emocional única de valor incalculable), la cefalea postpunción dural accidental tiene para la paciente y su familia (180).

La estancia hospitalaria media de un parto normal está en torno a las 48 horas, aunque en ocasiones se puede prolongar hasta 2 semanas a causa de la cefalea no tratada o inadecuadamente tratada. El aumento de la estancia hospitalaria de la madre junto a la incapacidad para atender al recién nacido en sus primeros días de vida, son dos aspectos que convierten la experiencia del parto sin dolor en una verdadera pesadilla para las pacientes (114). En este sentido, debemos mencionar la asociación que establecen las mujeres, gestantes y no gestantes, entre la analgesia epidural y la CPPDA, siendo una

pregunta frecuente en la entrevista preanestésica. El desconocimiento y la incertidumbre generada en este tema, en cierto modo controvertido, genera en las gestantes un cierto rechazo hacia lo que hoy día se considera el método de analgesia por excelencia para el alivio del dolor de parto, autoexcluyéndose en ocasiones de este tipo de atención en el momento del parto a causa de un problema no del todo resuelto en la mayoría de las maternidades de nuestra comunidad autónoma (150, 151).

El riesgo de CPPDA en el parto, la insuficiente información sobre la misma y las posibilidades de tratamiento, genera desconfianza de la mujer hacia la analgesia del parto por vía epidural y del mismo modo condiciona significativamente la satisfacción de la gestante con el proceso del parto (14, 113).

Por último, debemos considerar el nada despreciable impacto económico que la ocasiona CPPDA en el sistema sanitario, al menos desde el punto de vista del incremento de la estancia hospitalaria. El abordaje expectante y conservador de la CPPDA prolonga la estancia hospitalaria y aumenta la frecuentación del servicio de urgencias (178).

Si analizamos nuestro entorno, el Hospital Virgen Macarena atiende a una población de 501.864 habitantes y la media diaria de partos vaginales ha variado de 7,4 a 6,7 entre los años 2010 y 2013. En términos de Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD) el parto complicado (GRD 372) y no complicado (GRD 373) constituyen el GRD más frecuente codificado al alta, no sólo en el Hospital Virgen Macarena sino en toda la comunidad autónoma andaluza (152). Cualquier variación en la estancia hospitalaria de este proceso tiene por tanto un impacto elevado en el total de estancias hospitalarias. Extraídos del Conjunto Mínimo Básico de Datos de Andalucía (CMBDA), la tabla 1 muestra algunos indicadores de gestión que nos pueden ayudar a entender en profundidad la dimensión económica de la CPPDA (153, 154, 155, 156).

Indicadores	2010	2011	2012	2013
Parto NC	1569	1591	1521	1336
EM ¹	2,56	2,64	2,70	2,67
IUE ²	1,04	1,10	1,10	1,09
Parto C	1155	986	983	1077
EM	3,21	3,09	3,1	3,16
IUE	1,08	1,08	1,17	1,07
Partos Totales ³	2724	2599	2504	2413
Estancias (%)	7779 (2,85)	7246 (2,95)	7153 (3,07)	6970 (2,87)
A Epidural (%)	84,27	77,39	76,74	71,81
Total Epidural	2296	2011	1921	1733
2 % PDA	46	40	38	35
85 % CPPDA	39	34	32	29
Incremento E	117	102	96	87

Tabla 1. Indicadores de actividad y estancia en la UGC-Obstetricia y Ginecología durante los años 2010 a 2013.

La exclusión de los partos por cesárea, con una tasa anual del 21-24% en el período analizado, se debe a los siguientes factores:

- su influencia en el problema a estudiar es menor debido a que su estancia media se aproxima a la estancia media hospitalaria.

¹ EME es la estancia media que tendría el hospital, tratando a los pacientes que efectivamente ha tratado, con la estancia media por GRD propia del estándar, en este caso el andaluz. Debe estar por debajo de la media.

² IUE compara el consumo real de estancias del hospital con el esperado para su casuística. Para el IUE se ha utilizado el estándar andaluz como resultante del total de las altas en el conjunto de hospitales. Debe ser igual o menor a 1.

³ Excluidas las cesáreas.

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 1 + Alineación: 1,63 cm + Sangría: 2,27 cm

- el porcentaje de las estancias hospitalarias por cesárea respecto del total de estancias es menor.
- las puérperas suelen guardar reposo durante al menos 24-48 horas antes de levantarse, por lo que la incidencia de cefalea es menor y, cuando se presenta, lo hace de forma atenuada.
- la tasa de analgesia epidural en intervención de cesárea y por tanto el riesgo de PDA no supera el 21-22%; las cesáreas se realizan habitualmente bajo anestesia intradural con agujas de reducido calibre y la incidencia de cefalea postpunción dural (CPPD) es baja y de intensidad leve.

Debido a que no disponemos de datos fiables sobre la incidencia de PDA o de CPPDA en nuestro centro, recreamos una situación hipotética a partir de datos obtenidos de la literatura que nos ayudarán a dimensionar el problema desde un punto de vista económico (filas sombreadas) en nuestro centro.

Aunque la incidencia de la CPPDA es muy variable, según Choi et al. (98) la incidencia de PDA en obstetricia es aproximadamente del 0.5-2,5%, pudiendo llegar al 6%, con desarrollo de CPPDA en más del 85-88% de los casos (35). Si consideramos una incidencia media de PDA en obstetricia del 2%, aplicada al número de analgesias del parto por vía epidural que realizamos en nuestro centro durante el periodo analizado y un desarrollo de CPPDA de intensidad severa del 85% para esos casos tendríamos entre 29 y 39 casos por año. Como hemos comentado al inicio, aunque algunas pacientes evolucionan favorablemente en una semana, el tratamiento médico farmacológico es por lo general poco efectivo. En cualquier caso, dado que el periodo de estancia establecido para un parto vaginal es de 2 días, dicha estancia se vería sensiblemente incrementada de no plantear medidas terapéuticas más resolutivas. De hecho, posiblemente la EM y el IUE que vemos en la tabla 1 pueden estar elevados por estos casos, e incluso podríamos decir que atenuados por los pacientes incluidos en el estudio y tratados según protocolo.

Continuado con el supuesto, si consideramos tan sólo un incremento de 3 días (período en el que el 70% de las cefaleas suelen mejorar) en la hospitalización para tratamiento conservador de la cefalea antes del alta o de someterse a un tratamiento intervencionista en su caso, y sin contar las cesáreas, la estancia se incrementaría en 100 días anuales aproximadamente.

Considerando que en este punto comenzaría el estudio, es decir, con aquellas pacientes que desarrollan cefalea a pesar del tratamiento conservador, considero importante destacar que los datos recogidos del CMBDA se aplican a las pacientes incluidas en el estudio y por tanto sobre las que se ha realizado el tratamiento intervencionista, pero que estas pacientes constituyen sólo una parte de todas aquellas que han experimentado una CPPDA pues no hemos tenido acceso a la totalidad de casos y porque no todas cumplieron los criterios de inclusión en dicho estudio. Desconocemos el tratamiento que han seguido aquellas otras pacientes y por tanto el impacto real que su evolución ha tenido sobre la estancia hospitalaria.

Según Costigan y Sprigge (36), el tiempo medio de estancia de una puérpera con CPPDA que sigue tratamiento conservador es de 7 días antes del alta, con una tasa de recurrencia domiciliar del 47%, lo cual indica que el beneficio de actuar precozmente de forma intervencionista podría ser aún mayor.

Garantizar un diagnóstico precoz e instaurar de forma inmediata y eficaz el tratamiento de la cefalea podría verse traducido en una reducción drástica de las estancias evitables por esta causa.

El abordaje de este problema de salud que tiene su origen en una complicación derivada de una técnica anestésica-analgésica ampliamente demandada es, por tanto, una necesidad.

Dicho abordaje debemos hacerlo desde la prevención, adecuando la técnica y aportando la experiencia necesarias en cada situación clínica, pero también desde el tratamiento, preventivo cuando se detecte o se sospeche que se ha producido una PDA y sintomático precoz y eficaz, cuando la situación clínica lo requiere. De

lo contrario nos encontraremos cada vez más, con casos de cefalea que se prolongan durante meses o con complicaciones derivadas de no tratar la cefalea como déficits de pares craneales o hematomas subdurales entre otros (11, 97, 12, 13).

El 1 de noviembre de 1998 se inicia en el Hospital Virgen Macarena el programa de atención al proceso del parto en el que la atención al dolor se realiza a demanda de la paciente y con carácter voluntario. El alivio del dolor de parto deja de ser una obligación moral para adquirir una condición legal, aun cuando el dolor de parto se trata de una situación fisiológica.

La analgesia epidural en el parto se desarrolla en un entorno en el cual se deben garantizar las mejores condiciones de información, prevención, diagnóstico, tratamiento y satisfacción para la paciente, y en el que nuestra actuación debe ir guiada por los máximos estándares de calidad y la mejor evidencia científica disponibles. Por lo tanto, todo esfuerzo para minimizar la incidencia, intensidad y duración de la CPPDA en obstetricia está plenamente justificado no sólo desde un punto de vista médico sino también legal.

Antecedentes Históricos

Hace más de un siglo, en 1891, Wynter y Quincke realizaron las primeras punciones lumbares con el objetivo de aspirar líquido cefalorraquídeo (LCR) para reducir la presión intracraneal en pacientes con meningitis tuberculosa. En agosto de 1898, el cirujano alemán Augusto Bier decidió evaluar sobre sí mismo la capacidad anestésica local de la cocaína por vía subaracnoidea para abolir la sensación de los nervios espinales. Sus estudios pioneros estaban basados en la experiencia acumulada con este alcaloide que había sido aislado en 1860 de la planta de coca (*Erythroxylum coca*) por Albert Niemann. El efecto anestésico encontrado por Bier y su colega Hildebrandt tras inyectar cocaína por vía espinal subaracnoidea, contrastó con la aparición de una cefalea incapacitante que persistió durante días en todos los individuos incluidos en estas primeras series experimentales (109). Se trataba de una cefalea típicamente descrita como postural porque desaparecía cuando el paciente adoptaba la posición supina mientras que empeoraba en la posición erguida y venía acompañada de náuseas y vómitos. Bier razonaba que tal CPPD no estaba probablemente relacionada con la cocaína sino más bien, de alguna forma, con la herida dural causada por el gran calibre de las agujas utilizadas y la pérdida de LCR, aumentada por la deficiente conexión de las jeringas con las agujas. Sin embargo, es MacRobert, a quien desde 1968 se le reconoce la teoría de que el mecanismo responsable de la CPPD es la fuga continuada de LCR al espacio epidural a través de la lesión dural después de la punción dural (163). Tan contradictoria experiencia no desanimó al residente de primer año de la especialidad de obstetricia en el Hospital Maternal de Basilea, Oskar Kreis, para ensayar en gestantes esta técnica anestésica para el alivio del dolor de parto. Según se recoge en sus informe de seis casos, 10 mg de cocaína administrados por vía espinal lumbar inducen una adecuada analgesia que se extiende hasta un nivel medio-abdominal, permitiendo manipulaciones obstétricas durante el parto e incluso la reparación de desgarros perineales sin dolor alguno.

La primera descripción de la administración de anestésicos locales en el espacio epidural corresponde al neurólogo estadounidense James L. Corning y data de 1885. Numerosas experiencias posteriores, realizadas fundamentalmente con cocaína, tropezaron con las dificultades de alcanzar el espacio epidural con las agujas de que se disponía y la irregular analgesia conseguida. Descrita por Sicard en 1901, la anestesia epidural se utilizó poco y prácticamente siempre en su modalidad caudal.

En 1921, el español Fidel Pagés publicaba en la Revista Española de Cirugía, una perfecta descripción de la técnica epidural a aplicar en la región lumbar, denominándola por primera vez "*anestesia metamérica*" y mostraba a la vez la eficacia de la novocaína al 2%, por lo que se le tiene por el auténtico introductor del método. Sin embargo, no fue hasta 1931 cuando Dogliotti publicó la técnica en revistas internacionales, por lo que la anestesia epidural lumbar se denominó "el método de Dogliotti". La anestesia epidural entró pues como método aceptado en el arsenal anestésico aunque superada durante mucho tiempo por la anestesia intradural, más utilizada, más sencilla técnicamente y muy predecible en cuanto a las dosis, complicaciones, etc.

En 1933, el cirujano argentino Alberto Gutiérrez publicó sus estudios sobre la aspiración de líquidos por el espacio epidural y documentó su método de "gota pendiente" para la localización del espacio epidural.

La evolución del tipo de aguja de punta curvada que permitiera la introducción de un catéter en el espacio epidural se debe a Ralph Huber que diseñó una aguja hipodérmica de punta curvada para evitar que se obstruyera durante la punción. Esta aguja fue utilizada en 1945 por Edward B. Tuohy para introducir un catéter ureteral dentro del espacio epidural; desde entonces este tipo de aguja tomó el nombre de Tuohy (160).

La técnica del parche epidural de sangre autóloga fue descrita por primera vez por Gormley (79) en 1960 para el tratamiento de una CPPD. Gormley se apoyó en observaciones previas que demostraban

que la sangre de la brecha dural contribuía a la proliferación de fibroblastos y a la curación de la misma, sosteniendo que las punciones lumbares hemáticas ocasionaran con menor probabilidad CPPD. Utilizó un volumen de 2-3 mL, con el que refirió una eficacia del 100% en los ocho individuos tratados, incluido él mismo que sufrió una CPPD tras una mielografía. Posteriormente en los años setenta, fue popularizada por sus colegas Crul et al. (7), Di Giovanni y Dunbar (93, 94) utilizando volúmenes de sangre superiores. En los dos primeros estudios realizados por estos autores, obtuvieron una serie de 108 casos con alivio completo del 90% y alivio parcial en el 8% a las 24 horas.

Ya en 1960 se describen hasta 49 tratamientos distintos para la CPPD (127). Desde entonces, el desarrollo tecnológico ha mejorado considerablemente los materiales utilizados y el diseño de las agujas y se ha trabajado en la prevención de la CPPD, sin embargo el tratamiento intervencionista de la CPPD ha permanecido prácticamente invariable y asienta sobre los mismos supuestos fisiopatológicos.

La utilización del compuesto de fibrina en 1987 por Schlenker y Ringelstein (8) supuso una innovación terapéutica. Basándose en el método de Gormley, propusieron utilizar un compuesto comercial de fibrinógeno-trombina (Tissucol®, Immuno GmbH, Heidelberg) para inyectarlo por vía epidural con el objetivo de prevenir la CPPD tan frecuente en estos pacientes tras las punciones lumbares diagnósticas. El compuesto de fibrina se había utilizado en neurocirugía para reparar lesiones vasculares y de duramadre humana, y su uso se había extendido, con los mismo fines a otros campos de la cirugía.

Sin embargo, debido a la detección de un caso de meningitis aséptica en el séptimo paciente de la serie que estaban realizando decidieron interrumpir el estudio y concluir que la inyección en el espacio epidural próximo a una abertura dural, de material externo al organismo y que había que manipular previamente (entonces los compuestos venían por separado), podía tener un elevado riesgo de infección y de irritabilidad química de los tejidos por lo que

desaconsejaron la técnica a pesar de admitir que su uso en neurocirugía con fines similares venía siendo exitoso (8).

Por último, en 2003 Kuczkowski (40) publica un primer trabajo donde propone la cateterización del espacio intradural cuando se produce una PDA con agujas de gran calibre, particularmente en la paciente obstétrica, como método para reducir la probabilidad de que éstas desarrollen una CPPDA y la necesidad por ende de tener que realizar un parche hemático (PH). Apoyándose en los postulados de sus precededores, dejar un catéter intradural a través del orificio de la punción dural accidental realizada conseguía atacar el problema de la pérdida de LCR desde dos vertientes. La primera es que el catéter actuaba taponando casi completamente el caudal de salida por la abertura dural reduciendo la pérdida de LCR. La segunda es que a las 24 horas el catéter contribuía a desencadenar una reacción inflamatoria local con proliferación de fibroblastos a partir de la lesión que permitía la retirada del catéter a las 24-48 horas con el cierre casi completo del orificio dural. Además el catéter era utilizado para proporcionar analgesia a la paciente durante el parto o en el postoperatorio siguiendo una pauta ad hoc. La incidencia de CPPD se veía reducida del 76-85% al 14% y las cefaleas que se producían eran de menor intensidad por lo que el número de PHE también se redujo significativamente en su estudio.

Han sido varios los estudios realizados en este sentido también con buenos resultados aunque dispares entre si (128). Otros estudios en cambio no encontraron tales diferencias con esta técnica (39) respecto al parche hemático.

Por otra parte, la prohibición por parte de la Food and Drug Administration de los EEUU del uso de microcatéteres intradurales y de los anestésicos locales a concentraciones elevadas debido a la elevada incidencia de síndromes de cola de caballo, junto a la dificultad que plantea el manejo de estos catéteres cuando no existe una elevada experiencia y protocolización para su uso, hacen que, cuanto menos, la utilización de macrocatéteres epidurales para su uso intratecal aun por un espacio corto de tiempo, 24-48 horas, y con

anestésicos locales isobáricos a baja concentración, resulta cuanto menos arriesgado. Aunque Cohn (231) sostiene que son extremadamente infrecuentes sus complicaciones, son necesarios nuevos estudios, más amplios y metodológicamente sólidos al respecto antes de recomendar esta práctica clínica.

Anatomía Funcional de los Bloqueos Neuroaxiales en Obstetricia

La duramadre es la más externa de las tres meninges que recubren el sistema nervioso central, es también la de mayor grosor, y está dividida en dos láminas: la más externa de ellas se confunde con el periostio del canal espinal y termina por arriba en el agujero magno. La lámina más interna es la más propiamente llamada duramadre espinal y termina en el adulto aproximadamente en la segunda metámera sacra, donde da salida al extremo terminal de la médula (*filum terminalis*) para posteriormente desaparecer en el propio ligamento sacrococcígeo. El espacio epidural es una cavidad virtual situada entre las dos hojas en que se divide la duramadre. En el espacio epidural posterior, Blomberg (168) describió en su estudio en cadáveres mediante epiduroscopia, la “plica dorsalis medianalis” como una estructura fibrosa longitudinal, pero discontinua en la línea medio-sagital, sobre todo en la región lumbar. La vaina dural está unida a las estructuras adyacentes por medio de los ligamentos meningovertebrales y el ligamento sacro anterior.

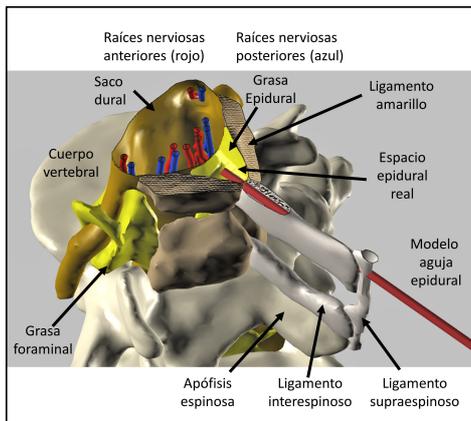


Figura 1. Reconstrucción 3D de la columna vertebral de un paciente. Sección axial que permite ver los componentes internos. Se representa la punción de una aguja epidural por acceso medial. La punta de la aguja se localiza en medio de la grasa epidural posterior que ocupa el espacio epidural posterior. *Con permiso del autor. Publicado en: Reina MA, Prats-Galino A. El saco dural y otras estructuras de interés en la anestesia neuroaxial. En Mejías Terrazas GE, Rivera Flores J, Editores. Anestesia en*

Cirugía Ortopédica. Méjico: El Manual Moderno Editorial; 2016 (en prensa).

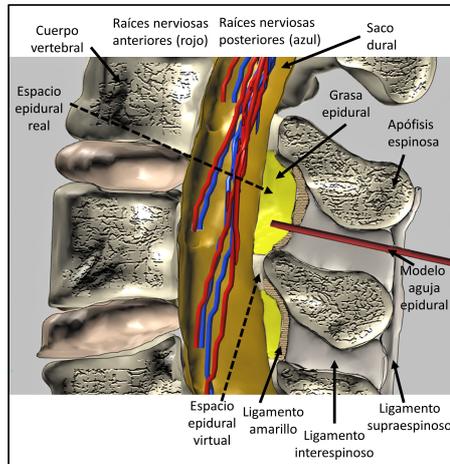


Figura 2. Reconstrucción 3D de la columna vertebral de un paciente. Sección sagital que permite ver los componentes internos y un modelo de una aguja epidural cuya punta se localiza en el espacio epidural posterior. *Con permiso del autor, publicado en Reina MA, Prats-Galino A. El saco dural y otras estructuras de interés en la anestesia neuroaxial. En Mejías Terrazas GE, Rivera Flores J, Editores. Anestesia en Cirugía Ortopédica. Méjico: El Manual Moderno Editorial; 2016.*

Mientras que estos ligamentos anteriores tienen una cierta consistencia, los anclajes posteriores y laterales son laxos y no suponen un obstáculo para la difusión de las sustancias líquidas inyectadas en el espacio peridural.

Por ambos lados, la duramadre envía algunas fibras hacia el periostio que reviste los agujeros de conjunción, que son también bastante poco consistentes, y no llegan a ocluir el orificio. De esta forma, cualquier líquido inyectado en el espacio peridural tiene la posibilidad de ir saliendo por estos orificios hacia el espacio paravertebral.

El espacio epidural está limitado por delante por los cuerpos vertebrales, los discos intervertebrales y el ligamento longitudinal posterior y por detrás, por el ligamento amarillo que une las láminas vertebrales y por las propias láminas. El ligamento amarillo se percibe en el momento de la punción como una estructura más resistente y es

de gran importancia como referencia de la situación de la punta de la aguja. El ligamento amarillo tiene una porción derecha y otra izquierda, que se unen, dejando en algunos casos defectos de fusión, en forma de espacios cerrados en el espesor del ligamento (166). Por los lados, el espacio está limitado por los pedículos vertebrales y finaliza en los orificios intervertebrales, donde la duramadre se continúa, sin solución de continuidad con el epineuro de los nervios medulares. El espacio epidural es bastante irregular, tiene forma de corona circular, no uniforme y sus dimensiones y morfología varían con la zona de la columna que se considere, siendo más ancho en la región lumbar, y disminuyendo en la dorsal y cervical, hasta prácticamente desaparecer a nivel de C2. Esta morfología cambia en función de la presión de LCR que determina el movimiento de la duramadre dentro del espacio (50). El espacio es siempre más ancho en la zona posterior, justo en la línea media, donde puede llegar a medir 5-6 mm. Es por ello que la mayor parte de las técnicas, sea cualquiera el punto de abordaje superficial que utilicen, cruzan el ligamento amarillo justo por esa zona central. Este espacio está lleno de un tejido laxo, con abundancia de plexos venosos, vasos linfáticos, tejido conectivo y sobre todo tejido adiposo. La presencia de las dos primeras estructuras influye en las características de la analgesia obtenida, condicionan la propia técnica y muchas de sus posibles complicaciones. Existe un compartimento no ocupado dentro del espacio epidural, o espacio virtual, próximo a la parte vertebral, que tiene la capacidad de distenderse con la inyección de sustancias. La grasa epidural tiene carácter segmentario, en paquetes de diferente volumen, haciéndose más presente a medida que descendemos en la columna vertebral, siendo máxima a nivel lumbosacro, donde la grasa de los compartimentos epidural anterior y posterior son independientes.

El sistema venoso forma a este nivel una red muy amplia; una punción inadvertida podría ser relativamente fácil, sobre todo en la embarazada a término donde los plexos venosos están particularmente ingurgitados. Se denomina plexo venoso epidural de Batson y consiste en una red de dos plexos venosos avalvulados confluentes de

dirección principalmente longitudinal, uno anterior vertebral interno y otro posterior vertebral externo, de mayor importancia, pero lo suficientemente lateralizado como para que las punciones por vía medial no le afecte. Ambos plexos anterior y posterior están interconectados por ramas laterales. El plexo se sitúa en el espacio epidural entre la grasa epidural a nivel paramedial posterolateral. La punción de una de estas ramas laterales es también relativamente difícil ya que están situadas preferentemente tras las láminas vertebrales y no tras los ligamentos intervertebrales (ligamento amarillo). De esos plexos venosos transversos, salen las venas que acompañan a los nervios raquídeos por los agujeros de conjunción.



Figura 3. Saco dural humano. Sección transversal de la columna lumbar en un cadáver conservado en solución de formaldehído. En la parte superior de la figura, el cuerpo vertebral limita un espacio epidural anterior estrecho; en la inferior, el

espacio epidural posterior, con forma triangular, está limitado por la porción derecha e izquierda del ligamento amarillo. En el centro, se identifican raíces nerviosas de la cola de caballo con una distribución central predominante dentro del saco dural. En la zona antero-lateral derecha e izquierda, ubicada dentro del saco dural, se observa el corte de dos raíces sensitivas y una motora, que corresponde a las raíces nerviosas que se introducirían dentro de los manguitos duros en el siguiente corte anatómico. En los laterales de la imagen, el espacio epidural lateral se encuentra ocupado por grasa. *Con permiso del autor. Publicado en: Reina MA, Pulido P, López A. El saco dural humano. Morfología de la dura-aracnoides espinal. Origen del espacio subdural espinal. Rev Argentina Anestesiología 2007;65:167-84.*

El plexo venoso vertebral de Batson representa la comunicación entre los vasos intercostales posteriores y el plexo vertebral. Al carecer de válvulas, la sangre fluye por presión externa generando un flujo retrógrado de la vena cava hacia este sistema que es máximo en el embarazo a término y durante las maniobras de Valsalva por aumento de la presión intraabdominal pero que, por el contrario disminuye con la inspiración profunda (161). Esta ingurgitación vascular epidural dificulta la localización del espacio epidural, favorece la punción vascular accidental y también la punción dural accidental por disminución del volumen y el aumento de la presión en este espacio. La anatomía condiciona la difusión de las sustancias inyectadas en el espacio epidural, que tiene varias posibles vías de salida. Los agujeros de conjunción, con sus cierres laxos e incompletos, dan paso hacia los espacios paravertebrales. Los vasos sanguíneos y linfáticos pueden absorber las sustancias, transportándolas hacia la circulación general, como sucede con opioides muy liposolubles como fentanilo. La duramadre, que parece también permitir el paso lento de sustancias a su través, puede ser otro punto de salida y el abundante tejido graso puede actuar como fijador de los fármacos liposolubles.

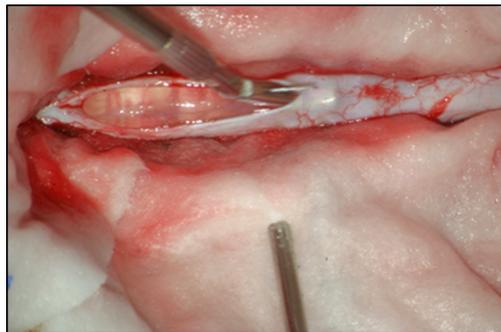


Figura 4. Saco dural humano en un paciente diseccionado durante una cirugía. El neurocirujano intenta disecar la duramadre manteniendo la integridad de la lámina aracnoidea que contiene al líquido cefalorraquídeo.

Con permiso del autor. Publicado en: Reina MA, Pulido P, López A. El saco dural humano. Morfología de la dura-aracnoides espinal. Origen del espacio subdural espinal. Rev Argentina Anestesiología 2007;65:167-84.

Anatómicamente, la dura madre espinal se extiende desde el foramen magno hasta el segundo segmento sacro. Constituye el 90% del saco dural y consiste en una matriz de tejido conectivo compuesta sobre todo por colágeno y en menor proporción por fibras elásticas. La visión clásica de la estructura de la dura madre humana (visión histológica) ha sido la de una distribución longitudinal vertical de dichas fibras. Sin embargo, nuevos estudios realizados con microscopía electrónica han contestado la descripción clásica y muestran una estructura de 80 láminas durales concéntricas, con un espesor de 5 μm cada una, paralelas a la superficie y constituidas por fibras elásticas y de colágeno que no muestran una orientación específica. Cada lámina dural está formada, a su vez, por subunidades de finas láminas de aproximadamente entre 8 y 12 subunidades (49). Estos estudios muestran asimismo que el espesor de la dura madre posterior varía considerablemente entre individuos e incluso en un mismo individuo según la zona (167). La perforación de áreas de dura más gruesas tienen menos probabilidad de desencadenar una CPPD que la perforación en un área delgada, de ahí posiblemente otra fuente de variabilidad interindividual (126).

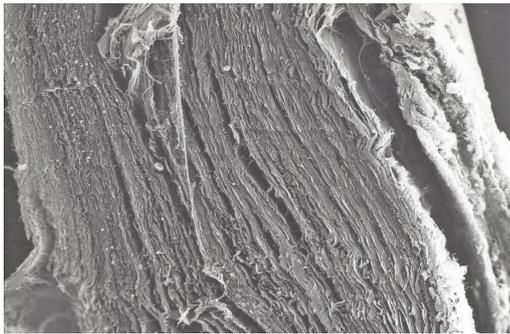


Figura 5. Saco dural humano. El corte sagital permite observar el espesor completo del saco dural. Las líneas longitudinales se corresponden con el corte

de las 80 láminas durales concéntricas. A la derecha de la imagen se separa la lámina aracnoidea. Microscopía electrónica de barrido. Aumento: 300x. *Con permiso del autor. Publicado en: Reina MA, Dittmann M, López A, van Zundert A. New perspectives in the microscopic structure of human dura mater in the dorso-lumbar region. Reg Anesth. 1997;22:161-6.*

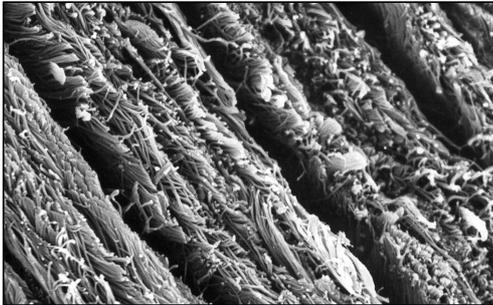


Figura 6. Saco dural humano. Detalle a mayor de la figura 5 con aumento de dos láminas durales. Cada lámina dural está formada por varias subunidades laminares concéntricas. No obstante,

no se entrecruzan fibras de colágeno entre las diferentes láminas durales. Las fibras de colágeno tienen diferente dirección dentro del plano de la lámina. Microscopía electrónica de barrido. Aumento 4.000x. *Con permiso del autor. Publicado en: Reina MA, López A, Dittmann M, De Andrés JA. Análisis estructural del espesor de la duramadre humana por microscopía electrónica de barrido. Rev Esp Anestesiol Reanim. 1996;43:135-7.*

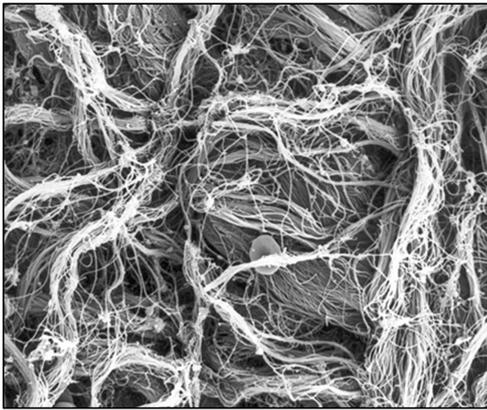


Figura 7. Saco dural humano. Superficie externa de la duramadre. Nótese que las fibras no tienen una distribución longitudinal ni paralela, como clásicamente se describía. Entre ellas se

encuentran algunos eritrocitos que se depositaron durante la preparación de las muestras. Microscopía electrónica de barrido. Aumento: 1.000x. *Con permiso. Publicado en referencia 1. Con permiso del autor. Publicado en: Reina MA, López A, Dittmann M, De Andrés JA. Análisis de la superficie externa e interna de la duramadre humana por microscopía electrónica de barrido. Rev Esp Anestesiol Reanim. 1996;43:130-4.*

La lámina aracnoidea es una fina membrana de 35-40 μm que forma parte del espesor del saco dural. Se comporta como una barrera semipermeable formada por células unidas entre sí por uniones específicas de membrana sin colágeno en su composición. La aracnoides trabecular es una estructura laxa formada por fibras de colágeno y que se extiende desde la aracnoides hasta la piamadre de la médula y de las raíces nerviosas. Esta trabécula envía proyecciones a todas las estructuras que se encuentran en el espacio aracnoideo, vasos y nervios. Las raíces nerviosas están rodeadas por estructuras tubulares procedentes de este espacio aracnoideo denominadas fundas aracnoideas de 10 a 60 μm de espesor.

La piamadre está constituida por un plano celular formado por células piales y un compartimento subpial con fibras de colágeno, sustancia amorfa, fibroblastos, macrófagos, arterias y venas. En la zona del cono medular y de la cola de caballo podemos encontrar perforaciones naturales en la piamadre.

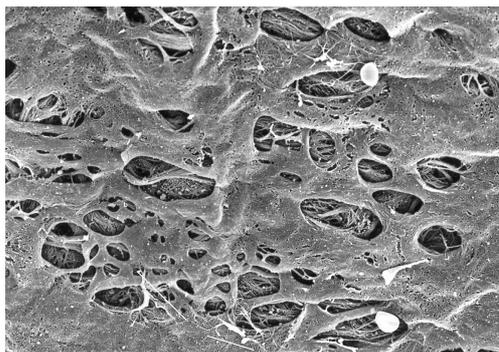


Figura 8. Perforaciones en la piamadre humana del cono medular. Microscopía electrónica de barrido. Aumento: 1.000x. Con permiso del autor.

Publicado en: Reina MA, López A, De Andrés JA. Perforaciones naturales en la piamadre humana. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1998;45:4-7.

La prolongación del saco dural dentro del espacio epidural lateral da lugar a los manguitos duros formados por una

Material y Método

prolongación de la duramadre y un tejido de transición derivado de la prolongación de la lámina aracnoidea y de la piamadre. En los manguitos, la duramadre tiene un espesor de 80 μm a pesar de lo cual mantiene sus condiciones de permeabilidad por el componente aracnoideo.

El espacio subdural no es un espacio real sino un tejido formado por células neuroteliales poco adhesionadas, con extensiones ramificadas y fusiformes, situado entre la duramadre y la lámina aracnoidea. Se trata por tanto de un espacio adquirido mediante la disección o la inyección de un fluido dentro de su espesor (49).

Difusión de las Sustancias Inyectadas en el Espacio Epidural

Todos estos factores anatómicos descritos, junto con el volumen de líquido infundido, serán los principales responsables de la extensión que, desde el punto de punción alcance el producto inyectado. Para una misma cantidad de analgésico, si el espacio peridural es ancho y los sistemas de drenaje eficientes, la extensión del líquido y por tanto su efecto será menor. Durante la infancia, el espacio es relativamente pequeño, aumentando hasta el final de la adolescencia, momento en que alcanza el mayor volumen. A partir de entonces, va disminuyendo lentamente hacia la senectud.

La talla del individuo tiene escasa influencia práctica, excepto en casos extremos, aunque lógicamente, harían falta mayores dosis en sujetos más altos que en sujetos más bajos para alcanzar la misma extensión de analgesia.

Un factor determinante en la difusión de las sustancias inyectadas por vía epidural es la velocidad de inyección. Si esta es elevada, la sustancia se distribuirá en una mayor extensión, aunque con una menor concentración y, por tanto, menor duración también del efecto.

Un aspecto a considerar en la gestante a término es que, como resultado del gradiente de presión entre la región lumbar y la torácica, las soluciones inyectadas en la región lumbar tienden a extenderse cranealmente antes que caudalmente. Esta tendencia es más importante que el efecto posicional y debe tenerse en cuenta sobre todo a la hora de realizar un parche hemático, sobre todo si se utilizan volúmenes de sangre reducidos. Se recomienda realizar el parche en el segmento donde se produjo la punción dural accidental o un segmento por debajo de éste.

En términos generales, pues, la extensión del bloqueo neural alcanzada por el agente empleado, estará determinada por la cantidad de solución inyectada, mientras que la intensidad y duración de la

analgesia vendrían determinadas por su concentración. No obstante, la difusión de las sustancias inyectadas por vía epidural depende de mecanismos más complejos de lo que a priori se pensaba.

La anestesia epidural puede administrarse en cualquier nivel de la columna vertebral, aunque la zona más empleada es la región lumbar, de L2 a L5, fundamentalmente porque a partir de L2 no existe médula espinal y, por tanto, su lesión inadvertida no es posible. Es aconsejable en general, que la punción sea lo más cercana posible a la zona metamérica que se desea analgesiar, especialmente si vamos a utilizar un catéter, pues no suelen progresar más allá de unos 5 cm sin desviarse. La mayor intensidad del efecto se da, como es lógico, en la metámera correspondiente a la zona de inyección, extendiéndose hacia arriba y hacia abajo, aproximadamente en la misma extensión en el enfermo acostado, y algo mayor hacia abajo en el enfermo sentado. Por encima y por debajo de este nivel, la sensibilidad estará intacta y es por esto que se habla de anestesia o analgesia metamérica para referirnos a este efecto.

Sistema Nervioso Central y Líquido Cefalorraquídeo

El sistema nervioso central contiene aproximadamente 150 ml de líquido cefalorraquídeo (LCR), de los cuales 30 ml se encuentran en el espacio subaracnoideo espinal. El 90% del LCR es producido por los plexos coroides situados en los ventrículos laterales y un 10% por el tejido cerebral, a razón de 0,35 ml/min, 21 ml/hora o lo que es lo mismo 0,3ml/kg/h, unos 500 ml al día por término medio. Mientras que la producción de LCR se mantiene constante ante un amplio rango de variaciones de la presión intracraneal (PIC), la reabsorción aumenta ante incrementos de la PIC. Dicha reabsorción tiene lugar en las vellosidades aracnoideas o granulaciones de Pachioni que son herniaciones de la aracnoides en la duramadre, fundamentalmente en el seno longitudinal superior pero también a nivel de las venas radiculares en toda la columna. El primer mecanismo implicado en la producción de LCR es la presión capilar hidrostática. La producción de LCR es proporcional al transporte de sodio y a la actividad de la enzima anhidrasa carbónica. De otra parte, la absorción es directamente proporcional a la diferencia de presiones entre el LCR y los senos venosos durales, siendo el flujo líquido-seno unidireccional. La presión de apertura de las vellosidades comienza a 5 mm Hg y se eleva linealmente hasta 20-50 mm Hg (1,5 ml/min). Cuando el gradiente de presión aumenta, también lo hace el volumen de LCR reabsorbido, al menos en un rango de presiones que varía de 7,35-22,06 mm Hg (10 a 30 cm de H₂O). El LCR fluye desde el espacio subaracnoideo cerebral a través de las vellosidades o granulaciones aracnoideas "proyección de las células de la aracnoides" hacia los senos venosos que alberga la duramadre. Estos senos desembocan directamente en el torrente sanguíneo.

El LCR tiene una función de soporte físico del encéfalo. Este pesa en condiciones normales 1500 g sin LCR y tiene un contenido en agua del 80%, siendo su peso cuando flota en LCR de 50 g. La importancia de este hecho queda de manifiesto por la cefalea que

genera el estiramiento de vasos y meninges cuando se realiza una neumoencefalografía. El volumen de LCR fluctúa recíprocamente con las variaciones de volumen del encéfalo y de la sangre cuando el cráneo está intacto, siendo esta función de “amortiguación” también importante en los cambios de presión registrados con el paso del decúbito al ortostatismo, el ejercicio físico, las variaciones de presión arterial y de la frecuencia cardíaca.

De acuerdo con la hipótesis de Monro-Kellie (94), enunciada hace más de dos siglos, el volumen de LCR y el de sangre intracraneal se relacionan inversamente como pone de manifiesto la vasodilatación que ocurre en estados de depleción de LCR (99, 120). Es decir, que la suma de todos los volúmenes del cerebro, LCR y vasos intracraneales es constante. Por lo tanto, el incremento de uno debería causar el descenso en uno o en los otros dos restantes. Esta hipótesis tiene importantes implicaciones en el aumento de la PIC y en el descenso del volumen de LCR. Muchos de los hallazgos que se obtienen mediante resonancia nuclear magnética (RNM) en casos de hipotensión intracraneal con o sin pérdida de LCR pueden ser explicados mediante esta hipótesis.

Después de la perforación de la duramadre, se producirá salida de LCR. Desde un punto de vista neuroquirúrgico, cualquier perforación, por pequeña que sea debe ser cerrada directamente o mediante material de injerto biológico o sintético, pues de lo contrario se producirán adherencias, fistulas de LCR y riesgo de infección.

Si la pérdida excede la producción y los mecanismos fisiológicos de compensación no logran satisfacer la demanda de LCR, el volumen se reduce, la presión desciende hasta ser clínicamente significativa en forma de cefalea. La variación del volumen de LCR puede objetivarse mediante RNM (100, 208).

Tradicionalmente se pensaba que el cierre espontáneo de la brecha dural se producía gracias a la proliferación de fibroblastos en los bordes de la lesión, sin embargo a partir del trabajo de Keener (96) se demostró que la reparación dural era favorecida por la proliferación de fibroblastos desde el tejido circundante y a partir de la sangre

coagulada en la herida. Asimismo se observó que la reparación dural era promovida por la lesión de la piamadre y aracnoides, del tejido nervioso subyacente en presencia de sangre coagulada. Así, se pensó que la sangre podía contribuir a la cicatrización dural, de acuerdo con las observaciones realizadas posteriormente por Gormley (79) que sostenían que las punciones dures hemáticas era menos probable que condujeran a una CPPD por persistencia de la salida de LCR.

La cefalea se produce pues, por una pérdida de presión en el líquido cefalorraquídeo (LCR) al fluir a través del orificio que deja la aguja epidural cuando atraviesa accidentalmente la duramadre de la paciente. Sin embargo, se ha observado que la relación entre la presión de apertura de LCR y la presencia de CPPD es incierta, pues hay pacientes que no desarrollan cefalea a pesar de haber perdido gran volumen de LCR y otros con pequeñas pérdidas de LCR desarrollan cefaleas intensas (204).

La presión normal de LCR medida a nivel lumbar en posición de decúbito lateral oscila entre 5,1 y 13,9 mm Hg (6,93-17,9 cm H₂O) pero en posición erguida o en sedestación puede llegar a ascender hasta los 40 cm H₂O en el mismo punto (205). Cuando se produce una perforación en la duramadre, el LCR fluye pues desde el espacio intradural subaracnoideo, que tiene presión positiva, hacia el espacio extradural epidural que tiene una presión subatmosférica o negativa, provocando un descenso abrupto de la presión que puede llegar a caer por debajo de los 4 cm H₂O. El caudal de salida dependerá entre otros factores del diámetro de la aguja de punción, el tipo de rotura dural y la presión de LCR. Esta depresión dentro del espacio epidural es de gran importancia para la localización del espacio epidural mediante los métodos de “la gota pendiente” o la pérdida de resistencia con solución salina o aire. Ernst Janzen en 1926 explicaba esta depresión como generada por el avance de la duramadre empujada por la aguja de punción a modo de tienda de campaña. Al aumentar la capacidad del espacio epidural, disminuye su presión y en consecuencia menor es el espacio intradural y mayor su presión. A este efecto podía contribuir, según Gutiérrez, el retroceso del ligamento amarillo una

vez perforado por la aguja de Tuohy inmediatamente después de haber estado soportando la presión de la aguja durante la punción. Odom encontró que el descenso de presión es a su vez más pronunciado cuanto más arqueado está el raquis del individuo para intentar facilitar la penetración de la aguja entre los espacios intervertebrales pues la tracción de los ligamentos meningovertebrales ensanchan el espacio epidural en su diámetro anteroposterior. Este efecto es máximo en la región torácica y sobre todo en inspiración (162).

La hipotensión intracraneal se puede medir mediante una sonda de presión conectada a la aguja o el catéter, pero también se puede demostrar de forma indirecta por medio de la RNM: colecciones subdurales, engrosamiento meníngeo, ingurgitación de senos venosos cerebrales, prominencia de plexo venoso epidural y aumento de tamaño de la hipófisis, son signos indirectos de hipotensión intracraneal, incluso en pacientes asintomáticos (235). En ocasiones, incluso se puede llegar a identificar el punto de la fuga por medio de la mielografía con Tomografía Axial Computarizada (TAC) (236).

La observación de que la administración de sustancias en el espacio epidural conseguía el restablecimiento de la presión intracraneal y suprimía la cefalea había venido soportada por el cierre del orificio dural dejado tras la punción y por el efecto que el volumen inyectado producía sobre la presión intracraneal. Así, se comprobó que la solución salina fisiológica o los coloides tenían un efecto más leve y transitorio que la sangre o el compuesto de fibrina. Y que éstos a su vez, tenían un menor efecto cuando se administraban alejados del lugar de punción o en el animal previamente laminectomizado (205).

El síndrome de hipotensión intracraneal espontánea (SHI), descrito por Schaltenbrand en 1938, es precisamente un cuadro clínico que se caracteriza por síntomas y signos clínicos típicos de CPPD y un patrón neuroradiológico concreto pero, a diferencia de la CPPD, no tiene por qué haber punción dural previa y este hecho puede resultar interesante para entender algunos de los mecanismos que subyacen a la CPPD (179).

En el SHI la constante que se observa es la reducción del volumen de LCR y por tanto la depresión intracraneal. La etiología del síndrome no se conoce pero se atribuye la pérdida de LCR por pequeñas roturas espontáneas de duramadre a nivel torácico y cervical, a quistes aracnoideos que aumentan la reabsorción de LCR o, en ausencia de estos hallazgos, a una debilidad congénita del saco dural que lo hace más permeable al LCR. La aspiración y pérdida de LCR del espacio subaracnoideo al espacio epidural y de éste a la circulación venosa del sistema cava inferior debido a una presión epidural subatmosférica en presencia de un sistema colector venoso unidireccional en individuos constitucionalmente predispuestos con excesiva permeabilidad dural o con microdivertículos subaracnoideos.

El tratamiento es idéntico que el de la CPPD. Si se localizan roturas dures espontáneas puede intentarse su cierre pero, lo curioso de este síndrome es que la aplicación de un parche hemático a nivel epidural lumbar, consigue revertir la sintomatología y también los signos radiológicos de forma estable en el tiempo (179). Es decir, que el efecto de un parche epidural lumbar con independencia de no cerrar ninguna rotura dural, contribuye a elevar la presión intracraneal, con traducción neuroradiológica, y este efecto se mantiene en el tiempo más allá de la reabsorción del parche.

Franzini et al. sostienen que la restauración aguda del gradiente fisiológico de presión entre el espacio epidural y el subaracnoideo elimina las causas de la difusión externa del LCR y permite la recuperación estable de igual forma que en algunos pacientes tiene lugar simplemente con medidas conservadoras. Y más aún, el cese súbito de la difusión transdural de LCR permitiría la remodelación tisular hacia su normal funcionamiento (179).

Parece claro que en pacientes con SHI, la fuga de LCR a través del orificio dural provocado por la punción no sería el factor más determinante a la hora de desencadenar la cefalea según Takahashi et al. (237), sobre todo cuando esta es pequeña. Estos autores demuestran que la pérdida de LCR a través de punciones realizadas con agujas de 22 G a 25 G es similar en todos los casos e insuficiente

para causar cefalea en estos pacientes. La incidencia de CPPD en pacientes con hipotensión cerebral no depende tanto del calibre de la aguja utilizada para la punción lumbar como de la pérdida adicional de LCR (201). Una vez más, el gradiente de presiones parece jugar un papel más importante que el volumen de LCR perdido que, a su vez, depende del gradiente de presiones, sobre todo en pacientes con SIH. Esto no se corresponde con el intento infructuoso de aliviar la cefalea en un paciente con fuga espontánea de LCR a diferentes niveles en el espacio epidural torácico (207).

Una expresión, más intrincada si cabe de este fenómeno, sería la mejoría de la CPPD tras la administración de un parche hemático epidural lumbar, en un paciente sin antecedentes de SHI que sufre una punción dural accidental a nivel cervical en el transcurso de una epidural para el tratamiento de una radiculopatía braquial de origen discogénico con una aguja 25 G de punta cónica (203). Los autores refuerzan la teoría del aumento de volumen en el espacio epidural y el consiguiente aumento de presión de LCR espinal que es transmitido a nivel encefálico como el mecanismo que subyace al alivio de la cefalea.

Composición y Características Reológicas de la Sangre Humana

La sangre humana es un fluido corporal complejo, un tejido conectivo especializado con una matriz coloidal líquida. Tiene una fase dispersa que es una suspensión de elementos formes (eritrocitos, leucocitos y plaquetas) y una fase continua representada por el plasma sanguíneo (sales, agua, proteínas y metabolitos). La sangre desarrolla las funciones básicas de transporte (gases respiratorios, nutrientes y detritus), homeostasis (pH, temperatura, volumen hídrico, electrolitos), comunicación y defensa (neuroendocrina, inmunológica) y hemostasia.

La sangre suele tener un pH entre 7,36 y 7,44 en sangre arterial. Su densidad es ligeramente mayor a la del agua (1,05-1,06 g/ml), pero su viscosidad es bastante mayor que la del agua ($3,5-5 \times 10^3 \text{ N}\cdot\text{s}/\text{m}^2$) debido a la presencia de elementos celulares y a los solutos macromoleculares.

El volumen de sangre que hay en un individuo se conoce con el nombre de volemia, siendo los valores normales aproximadamente un 7-8% del peso corporal (lo que equivale a 75 ml/kg) y es la suma del volumen plasmático y el volumen eritrocitario.

De forma sencilla, podemos decir que la composición de la sangre es la siguiente:

a) Células: elementos formes que están en suspensión y ocupan alrededor del 46% del volumen.

b) Plasma o solución plasmática: solución acuosa que ocupa alrededor del 54% del volumen sanguíneo.

La celularidad de la sangre y su distribución se denomina fórmula sanguínea y los principales valores normales en el hombre (H) y la mujer (M) adultos son:

• Hematíes	H 4,8-6,2	M 4,2-5,6 millones/mm ³
• Hemoglobina	H 13,5-16,0	M 11,5-14,5 g/dL
• Hematocrito	H 49-54	M 37-47 %
• Leucocitos	H 4,8-10,5	M 4,8-10,5 mil/mm ³
• Plaquetas	H 150-400	M 150-400 mil/mm ³

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 1 + Alineación: 1,63 cm + Sangría: 2,27 cm

La proporción en volumen que ocupan los **elementos celulares** respecto al plasma es una determinación que se conoce con el término de hematocrito. Los valores normales aproximados serían $45 \pm 7\%$ para los hombres y $42 \pm 15\%$ para las mujeres. Esta medida proporciona de forma aproximada la cantidad de células sanguíneas que hay en sangre. Otra medida que presenta interés desde el punto de vista clínico es la velocidad de sedimentación de la sangre (VSG). La sedimentación de las células sanguíneas puede verse aumentada en algunos procesos patológicos. Los valores normales son para el varón, 3/5 mm medidos a la 1ª y 2ª hora, y para la mujer 8/10 mm.

El **plasma** está formado en su mayor parte por agua (92-93%) y en menor proporción por solutos (7-8%). Representa unos 40-50 ml/kg de peso en el adulto y el 20% de su peso corporal. Los solutos pueden clasificarse de la manera siguiente:

- a) Proteínas plasmáticas (70%), son el componente más importante, aproximadamente:
 - Albúminas: 59,2% del total de proteínas.
 - Inmunoglobulinas: 40,5% del total de proteínas.
 - Fibrinógeno: 0,3% del contenido proteico plasmático; cuando es eliminado del plasma junto con los factores de la coagulación la solución recibe el nombre de suero.
 - Otras proteínas (1%): VLDL, LDL, HDL, protrombina, trna ferrina, factores de la coagulación...

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: a, b, c, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 1 + Alineación: 1,25 cm + Sangría: 1,88 cm

Las proteínas se encargan del mantenimiento de la presión osmótica, que es la presión hidroestática generada por el efecto osmótico de las proteínas dentro de los vasos sanguíneos delimitado por una membrana semipermeable y es de 20 mmHg. El hecho de que generen un menor potencial hídrico que el del líquido intersticial, hace que se mantenga el volumen plasmático y la volemia. Pero en función

de su carga eléctrica, las proteínas ejercen una presión desde dentro del torrente vascular de 6-7 mmHg (equilibrio Gibbs-Donnan) que atrae y repele partículas iónicas. La suma de ambas presiones es la presión oncótica del plasma.

Las proteínas ejercen una función tampón para mantener constante el pH combinándose con ácidos y bases, siendo la hemoglobina la más importante.

Por último, las proteínas también contribuyen a la función reológica de la sangre determinando en parte la viscosidad, o resistencia que ofrece la sangre a la deformación.

- b) Solutos orgánicos (no electrolitos) y sustancias de desecho (20%): fosfolípidos (280 mg/dL), colesterol (150 mg/dL), triglicéridos (125 mg/dL), glucosa (120 mg/dL), urea (15 mg/dL), ácido láctico (10 ml/dL), ácido úrico (3 ml/dL), creatinina (1.5 mg/dL), bilirrubina (0,5 mg/dL) y sales biliares (trazas).
- c) Solutos inorgánicos o electrolitos. Constituyen el 0,9% de los solutos y son los responsables de la osmolaridad del plasma (290 ± 10 mOsm/l). Se localizan en el líquido extracelular: ión Na^+ (el más importante), Ca^{++} , K^+ , Mg^{++} , Cl^- , PO_4 , HCO_3^- , CO_2 , N_2 , O_2 , etc.
- d) Otros solutos 1,5%: sales minerales, nutrientes, gases disueltos, hormonas y vitaminas.

La reología es la ciencia que estudia la respuesta de los fluidos complejos en términos de dos parámetros fundamentales: esfuerzo y deformación (flujo). La sangre es un fluido no newtoniano (miel, geles) es decir, que su viscosidad varía con la temperatura y la tensión de corte que se le aplica. Por lo tanto carece de un valor de viscosidad definido y constante, a diferencia de un fluido newtoniano como el agua (85) en el que el esfuerzo de corte es proporcional al gradiente de velocidad o velocidad de corte que se le aplica. La constante de proporcionalidad se denomina viscosidad y se mide en centipoise (cP) que equivale a $1 \text{ g}/(\text{cm}\cdot\text{s})$. Aunque el concepto de viscosidad se usa habitualmente para caracterizar un material, puede resultar inadecuado

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 +
Estilo de numeración: a, b, c, ... + Iniciar
en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación:
0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

para describir el comportamiento de algunas sustancias como los fluidos no newtonianos. Estos fluidos se caracterizan mejor mediante otras propiedades reológicas, que tiene que ver con la relación entre el esfuerzo y los tensores de tensiones bajo diferentes condiciones de flujo, tales como condiciones de esfuerzo cortante oscilatorio, como son los cambios del calibre vascular.

La sangre posee un movimiento perpetuo y pulsátil y circula unidireccionalmente contenida en el espacio vascular. Las características de flujo, laminar o turbulento, dependerá de la velocidad, del calibre del vaso y la viscosidad de la sangre. La viscosidad puede amortiguar cualquier tendencia turbulenta que pueda ocurrir en el flujo laminar. Por tanto, en la sangre, cuanto mayor es el esfuerzo aplicado, menor es su viscosidad y por tanto el flujo laminar se mantiene. Esto se debe a la formación de estructuras transitorias (que se destruyen por el flujo) de muy corta duración, cuyo tamaño e intensidad dependen, entre otros factores, de la concentración de colesterol total. La resistencia al flujo sanguíneo se determina por el radio de los vasos sanguíneos y por la viscosidad de la sangre:

- Viscosidad del plasma: 1,8 veces la del agua
- Viscosidad de la sangre entera: 304 veces la del agua

La viscosidad de la sangre depende directamente de la relación entre la cantidad de células y el contenido de proteínas y metabolitos del plasma. En los vasos grandes, los incrementos en el hematocrito causan aumentos apreciables de viscosidad, mientras que en los vasos pequeños, el cambio de viscosidad por unidad de hematocrito es mucho menor, debido a un cambio en la naturaleza del flujo entre los vasos grandes y los pequeños.

El colesterol total junto con los triglicéridos son las sustancias que más afectan la reología de la sangre humana. La sangre con concentraciones aumentadas de colesterol total presenta características bioquímicas y mecánicas diferentes de las de la sangre con concentraciones normales; la diferencia de viscosidad entre ambas es del orden de 10 veces (86). La sangre con alto contenido de colesterol tiende a formar estructuras transitorias más complejas y difíciles de

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 1 +
Alineación: 1,63 cm + Sangría: 2,27 cm

desagregar, además de que aumenta el carácter pseudoplástico de este fluido.

La sangre humana se consideró erróneamente durante mucho tiempo un fluido newtoniano y se le aplicaban las leyes de los líquidos perfectos (sin viscosidad). De ser así, el flujo en cualquier parte del árbol vascular sería igual a la presión de perfusión en dicho tramo, dividida por la resistencia. Pero para que esto fuera así, la sangre tendría que estar muy diluida. La sangre está compuesta como hemos visto por células suspendidas en un medio líquido y la interacción entre células depende de la velocidad a la cual se mueve el fluido. Cuando dicho fluido se encuentra estático, la repulsión entre las células debida a la carga negativa de sus membranas, y el contenido de colesterol total y triglicéridos interactúan en un balance tal que los eritrocitos no coalescen en estructuras estables; esto ocurre sólo cuando la sangre está en presencia de un anticoagulante como el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y no existe una patología asociada.

La sangre es un fluido de reología compleja cuyas propiedades de flujo resultan afectada por la orientación y deformabilidad de las células sanguíneas. Analizando las curvas de flujo para diversos tipos de sangre con diferente contenido de colesterol, por ejemplo, en todas las curvas puede observarse el fenómeno de la pseudoplasticidad, a mayor velocidad de deformación (y por ende mayor esfuerzo), la viscosidad disminuye. En una estructura en donde todos los cuerpos están orientados al azar (fase dispersa) la viscosidad inicial para todas las curvas es más alta al inicio (bajas velocidades de deformación) y por lo tanto oponen mayor resistencia al flujo. Conforme aumentan los esfuerzos, los constituyentes de la sangre (eritrocitos, fase dispersa) se orientan cada vez más en la dirección del flujo creando una estructura que cada vez se opone menos al flujo y por lo tanto la viscosidad disminuye. Estas estructuras no son pues, estables y, al dejar de fluir, el sistema recobra su estructura original y la viscosidad se eleva.

De manera natural, los eritrocitos tienden a interactuar formando estructuras estabilizadas por proteínas al presentarse el fenómeno de coagulación. En ausencia de este fenómeno, debido a la acción del

Material y Método

EDTA los complejos proteicos de la cascada de coagulación no se activan y por ende la sangre no coagula.

La Hemostasia

La hemostasia es un proceso fisiológico fundamental en la paciente obstétrica, pero lo es más si cabe cuando ésta es tributaria de técnicas de analgesia y/o anestesia regional neuroaxial. La comprensión de este proceso natural nos ayudará a entender el mecanismo de acción del parche hemático y sus diferencias con el compuesto de fibrina.

El mecanismo fisiológico de la hemostasia consta de 4 etapas: vasoconstricción, formación de trombo sobre la superficie vascular lesionada, producción de fibrina que estabiliza el trombo y eliminación del depósito de fibrina.

1. Vasoconstricción.

El inicio de la respuesta hemostática en el organismo se desencadena con la lesión vascular que estimula los receptores del sistema nervioso simpático de la musculatura lisa provocando la vasoconstricción. Este fenómeno, que puede durar unos 30 segundos, permite el estasis de la circulación sanguínea favoreciendo la formación del trombo. En la técnica del parche hemático veremos que la activación de la cascada de la coagulación se produce por la propia lesión dural, el tejido fibroblástico y el contacto de la sangre con el LCR en el espacio epidural.

2. Formación del trombo.

El formación del trombo plaquetario constituye la hemostasia primaria o convencional y consta de dos fases:

a. Adhesión plaquetaria

La lesión vascular genera la exposición de estructuras subendoteliales. Los eritrocitos, enlentecidos por la vasoconstricción, ocupan el centro de la luz vascular, desplazando las plaquetas al margen vascular, favoreciendo el contacto de éstas con las estructuras subendoteliales. Con la colaboración de algunas glicoproteínas de la membrana plaquetaria y del factor

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 +
Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar
en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación:
0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 +
Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar
en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación:
0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 2 +
Estilo de numeración: a, b, c, ... + Iniciar
en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación:
1,9 cm + Sangría: 2,54 cm

de Von Willebrand, las plaquetas se adhieren al subendotelio vascular.

b. Agregación plaquetaria

El paso de calcio al citoplasma genera una contracción plaquetaria que favorece el enlace de las glicoproteínas de la membrana plaquetaria GPIIb-IIIa con el fibrinógeno, permitiendo la formación de puentes plaquetarios. El tromboxano y la trombina son factores que favorecen la contracción plaquetaria. La trombina actúa a su vez estimulando la síntesis de tromboxano y favoreciendo la liberación de difosfato de adenosina (ADP) de los gránulos intracitoplasmáticos que aumentan el calcio intracelular.

3. Estabilización del trombo.

El objetivo final de esta fase es la formación de fibrina. Es propiamente la coagulación plasmática y consiste en la transformación de fibrinógeno (soluble) en fibrina (insoluble) gracias a la trombina, que se forma por la activación de la protrombina a través de la activación en cascada de los factores de la coagulación. Existen tres tipos de factores:

- a. Dependientes de la vitamina K: protrombina, VII, IX, X; todos se sintetizan en el hígado. Con excepción de la trombina, estos factores no se consumen en el proceso de la coagulación y se hallan en el suero.
- b. Sensibles a trombina: fibrinógeno, V, VII, XIII.
- c. Factores de contacto: XII, XI, precalicreína y cininógeno.

Esta fase tiene dos secuencias en cascada:

- I. Transformación de protrombina en trombina
- II. Transformación de fibrinógeno en fibrina

La transformación de protrombina en trombina se puede completar a través de dos sistemas bien diferenciados:

- Sistema intrínseco: se inicia con la activación del factor XII gracias a los fosfolípidos plaquetarios. El factor XIIa en

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 2 + Estilo de numeración: a, b, c, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 1,9 cm + Sangría: 2,54 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 2 + Estilo de numeración: a, b, c, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 1,9 cm + Sangría: 2,54 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: I, II, III, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Derecha + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 1 + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

presencia de cininógeno y precalicreína (que pasa a calicreína) favorece la transformación del factor XI en factor XIa. Este último, junto con la presencia de calcio, permite la activación del factor IX a IXa, que ante la presencia de calcio, fosfolípidos y el factor VII permiten la transformación del factor X a Xa.

- Sistema extrínseco: activado por fosfolípidos tisulares, la tromboplastina producida por la lesión tisular provoca la activación del factor VII a VIIa. Este a su vez activa el factor X en presencia de calcio activa el factor IX a IXa.

Bien sea por la vía intrínseca o por la vía extrínseca, el objetivo de esta primera fase es la activación del factor Xa.

El objetivo final de esta fase es como decíamos la transformación del fibrinógeno en fibrina y así dar estabilidad al trombo. Para ello se necesitaba en una primera secuencia activar la trombina gracias al factor Xa en presencia de calcio y del factor V.

En una segunda secuencia, la trombina será la encargada de liberar 4 péptidos de bajo peso molecular de la cadenas de alfa y beta de fibrinógeno (fibrinopéptidos A y B). Una vez liberados, se produce la polimerización del fibrinógeno, que determina la unión de monómeros en polímeros de fibrina. Inicialmente estos polímeros son solubles pero posteriormente el factor XIII activado por la trombina en presencia de calcio le dará estabilidad a la fibrina.

Así pues el fibrinógeno activado por la trombina se transforma en fibrina polímero II, con gran acción anticoagulante y cicatricial al unirse al colágeno a través de la fibronectina, vibronectina, trombospondina y factor de von Willebrand.

Por último, cabe mencionar en esta fase plasmática de la coagulación, los inhibidores naturales de la coagulación, que son de dos tipos:

- Inhibidores serinoproteasas: los más importantes son la antitrombina III, inhibidor principal de la trombina formando con esta un complejo irreversible, y que per se constituye el

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 1 +
Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

75% del poder antitrombínico del plasma y la alfa-2-macroglobulina, que forma el 25% del poder antitrombínico plasmático restante. Otros inhibidores menos importantes son la alfa-1-antitripsina, el C1-inhibidor, la alfa-2-antiplasmina y el cofactor II heparina.

- Inhibidores de los factores V, VIIa: proteína C, proteína S y el inhibidor de la actividad de la proteína C.

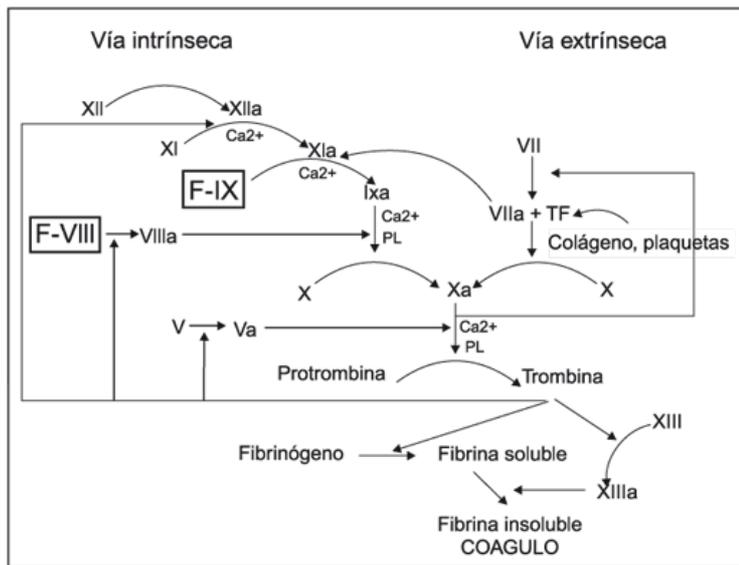


Figura 9. Estabilización del trombo. Cascada de la coagulación de dos vías alternativas, extrínseca e intrínseca, que conduce de forma secuencial a la formación de trombina y de fibrina en dos fases. Los factores aparecen en números romanos y la letra “a” indica activado. *Esquema clásico propuesto por Davie y Ratnoff en 1964. Modificado de www.biología.org/revista/fotos/numero22/Image6.*

4. Lisis del trombo o fibrinólisis.

Es la última fase de la coagulación plasmática y consiste en la destrucción de la fibrina en productos de degradación gracias a la acción de la plasmina que a su vez se forma a partir del plasminógeno por la acción del activador tisular y la uroquinasa. Existen algunos inhibidores del proceso de fibrinólisis tales como la alfa-2-antiplasmina, la alfa-2-macroglobulina y el inhibidor del activador que cataliza la conversión del plasminógeno en plasmina.

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 +
Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar
en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación:
0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

Cambios Fisiológicos del Embarazo

Durante el embarazo se producen cambios fisiológicos algunos de los cuales debemos mencionar pues tienen relación directa con el tema objeto de estudio. Estos cambios, principalmente los de tipo hemodinámico, hematológico y neurológico, sin duda condicionan, aunque de un modo muy diverso, el manejo anestésico y analgésico de la paciente obstétrica.

1. Desde el punto de vista **hemodinámico y cardiovascular**, durante el embarazo se produce un incremento en el volumen sanguíneo de un 25-40%. Debido a que el consumo de oxígeno aumenta, el sistema cardiovascular se adapta para satisfacer las nuevas necesidades metabólicas con un aumento en el gasto cardíaco (tanto el volumen sistólico como la frecuencia cardíaca) del 30-50%. El aumento de la actividad mineralocorticoide provoca la retención de sodio y aumenta el contenido de agua corporal total y el volumen plasmático. Todo ello unido al descenso de las resistencias vasculares sistémicas por el efecto de la progesterona y las prostaglandinas, hace que el gasto cardíaco se eleve significativamente (87). Debido a que el gasto cardíaco aumenta menos de lo que disminuyen las resistencias vasculares sistémicas, la presión arterial desciende ligeramente. Este descenso es más acentuado en el tercer trimestre del embarazo sobre todo en decúbito supino pues es cuando más se reduce el gasto cardíaco por efecto de la compresión aorto-cava por el útero grávido. La disminución del retorno venoso a través de la vena cava, su principal vía de flujo, deriva la sangre venosa a través de la vena ácigos y del plexo intervertebral epidural. La respuesta de la gestante a la hipotensión es el aumento de las resistencias vasculares sistémicas que suele tener consecuencias negativas para el flujo útero-placentario. El síndrome de hipotensión supina (hipotensión, taquicardia, presíncope, palidez, sudoración) que

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 +
Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar
en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación:
0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

ocurre aproximadamente en el 10% de las gestantes a término se complementa con la compresión de la aorta por el útero grávido que condiciona una reducción del flujo sanguíneo materno-fetal. A las 24-72 horas postparto el gasto cardíaco se normaliza por el efecto de los 500-600 ml de sangre que procedentes del útero al contraerse pasan a la circulación sistémica.

2. **La fórmula sanguínea** se modifica a lo largo del embarazo (88), siendo la anemia gestacional el proceso fisiológico más significativo que podemos observar. Se trata de una anemia de tipo dilucional, debida más a un aumento del volumen plasmático (hasta un 50%) que al de la serie roja, que se modifica poco. Este efecto ocasiona un descenso en las cifras de hemoglobina y hematocrito de hasta un 35%. Las principales diferencias entre la mujer no embarazada y en el trimestre del embarazo son:

	Normal	3 ^{er} Trimestre
• Hematíes	4,2-5,6	2,7-4,4 mil/mm ³
• Hemoglobina	11,5-14,5	9,5-13,5 g/dL
• Hematocrito	37-47	28-40 %
• Leucocitos	4,8-10,5	5,6-16,9 mil/mm ³
• Plaquetas	150-400	no cambia; mil/mm ³

A las 2-3 semanas del parto, el volumen plasmático disminuye y el hematocrito aumenta a valores previos al embarazo.

La serie blanca aumenta progresivamente durante el embarazo y sobre todo lo hace durante el parto activo hasta en un 20% respecto a valores previos.

Se produce un descenso de la viscosidad sanguínea desde el primer trimestre de gestación que contribuye a aumentar el gasto cardíaco, con un mínimo en el tercer trimestre para aumentar ligeramente cuatro semanas antes del parto. Este repunte se debe sobre todo al aumento del fibrinógeno e

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 1 +
Alineación: 1,63 cm + Sangría: 2,27 cm

inmunoglobulinas que compensan el descenso de las proteínas totales y la albúmina a lo largo de la gestación.

En cuanto a la **hemostasia**, durante la gestación la paciente evoluciona hacia un estado procoagulante con aumento de los factores de la coagulación tanto en la vía intrínseca como extrínseca. Aumentan los niveles absolutos y relativos de fibrinógeno un 50%, y también lo hacen los factores V, VII, VIII, IX, X y XII y un descenso de factor XI y en los niveles de proteína S al 30-70% de su valor. Las cifras de antitrombina III, de factor II y la de plaquetas se mantienen estables.

Desde el punto de vista tromboelastométrico, se ha valorado objetivamente no sólo los factores de la coagulación y la actividad plaquetaria sino también las propiedades viscoelásticas de la coagulación de la sangre de la gestante (129). Esta información es útil para la toma de decisiones en situaciones de hemorragias obstétricas o sobre la indicación de técnicas regionales neuroaxiales y la necesidad de terapia hemostática correctora. Existen dos métodos para obtener esta visión de la hemostasia, el tromboelastograma TEG® (r, k, MA, amplitud, ángulo alfa) o mediante el sistema ROTEM® (CT, CFT, MCF, A), cada uno con parámetros distintos pero que se correlacionan aceptablemente. La tromboelastometría mide tanto la fase intrínseca, como la extrínseca, la actividad plaquetaria y la contribución del fibrinógeno a la coagulación mediante parámetros como:

- Tiempo de coagulación en segundos (r),
- Tiempo de formación del coágulo en segundos (k),
- Máxima firmeza del coágulo en mm (MA) que mide la contribución del fibrinógeno y las plaquetas a la formación del coágulo,
- Tasa de formación del coágulo en mm (Amplitud),
- Relación de la tasa de formación del coágulo y su firmeza en mm (ángulo alfa).

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 1 +
Alineación: 2,02 cm + Sangría: 2,65 cm

En la gestante a término, el tiempo r está disminuido en 2,4 min, el tiempo k está disminuido en 0,6 min, el ángulo alfa está aumentado en $7,3^\circ$ y la MA aumenta significativamente también lo que confirma un estado hipercoagulante durante la gestación que es máximo próximo al parto.

3. **Otros datos analíticos** de interés son el aumento de los niveles de colesterol en el primer trimestre de embarazo (219-349 mg/dL) y el descenso en un 25-30% de los niveles de proteínas totales y albúmina. Con las proteínas sucede algo parecido a lo que sucedía con los eritrocitos y el hematocrito, mientras la cantidad de proteínas circulantes aumenta, la concentración de proteínas totales desciende. Este efecto en proteínas totales afecta también a la albúmina, que desciende y hace que la fracción de fármaco libre en plasma aumente. La consecuencia clínica es la disminución de la presión oncótica, la tendencia al edema por aumento de líquido intersticial y la reducción de la viscosidad sanguínea. El edema generalizado y la laxitud musculoesquelética por efecto hormonal dificulta la técnica anestésica regional neuroaxial y aumenta la probabilidad de punción dural accidental en el transcurso de una punción epidural.
4. En el aspecto **neurológico**, los cambios se producen en el sistema nervioso central y periférico fundamentalmente condicionados por los cambios hormonales que tienen lugar durante la gestación (aumento de la progesterona, prolactina, etc.).

En líneas generales durante la gestación puede constatar una disminución del nivel cognitivo, de la capacidad de memoria y una cierta labilidad emocional. A nivel de la circulación cerebral se producen cambios funcionales y estructurales en estado basal y también como respuesta a subidas en la presión arterial que pudieran producirse. La resistencia vascular cerebral está disminuida y el flujo sanguíneo cerebral aumenta. Todo ello unido a un aumento en la permeabilidad capilar

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 +
Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar
en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación:
0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

predispone a un ascenso de la presión intracraneal y tendencia al edema cerebral. La permeabilidad de la barrera hematoencefálica se encuentra aumentada y es por tanto más vulnerable al paso de fármacos y otras sustancias. A nivel estructural, se detectan niveles elevados del activador del receptor del proliferador del peroxisoma que determina un aumento del remodelamiento vascular cerebral durante el embarazo y que se eleva aún más en respuesta a estados hipertensivos.

Durante el embarazo disminuye el volumen y aumenta la presión del LCR a causa de que tanto el espacio subaracnoideo como el espacio epidural se ven reducidos por el aumento de tamaño del plexo vascular intervertebral (Plexo de Batson) que es utilizado como vía de retorno venoso alternativo cuando el sistema de la vena cava reduce su eficiencia ante el aumento de la presión intraabdominal. La presión en LCR entre contracciones se puede situar en valores de 28 mm Hg pero alcanza picos de 70 mm Hg durante las contracciones dolorosas o las maniobras de Valsalva (90). Este incremento de presión es suficiente para provocar la apertura de las vellosidades aracnoideas y favorecer la reabsorción de LCR, amortiguando de esta manera el efecto. Asimismo, la presión negativa del espacio virtual epidural se hace menos negativa como consecuencia de la ingurgitación venosa del plexo intervertebral. El ligamento amarillo adquiere al final del embarazo una consistencia más blanda. Por todo ello, es recomendable no avanzar la aguja en el espacio epidural durante la contracción y hacerlo siempre que sea posible con la paciente en decúbito lateral.

La composición del LCR presenta un aumento de neurotransmisores excitadores como glutamato y serotonina pero descenso de otros inhibidores como ácido gamma-aminobutírico (GABA), dopamina y noradrenalina. Se detectan asimismo incrementos de progesterona y prolactina.

Los incrementos de ésta última parecen depender del aumento de la prolactina circulante. Estos cambios neuroendocrinos podrían tener un papel en la vulnerabilidad de la gestante a la ansiedad, la depresión durante la gestación y en el postparto (89). Aunque las cifras de glucemia en LCR descienden durante el embarazo, no suelen hacerlo por debajo de 40 mg/dL. La celularidad y composición de proteínas del LCR no parece sufrir cambios a lo largo del embarazo.

Estos cambios son más significativos al final del embarazo siendo tanto la composición del LCR como su presión, muy similares a los valores normales al principio de la gestación.

La sensibilidad al dolor se encuentra disminuida en la gestante durante los días previos al parto (102). Diversos estudios han demostrado un aumento del umbral al dolor mediado por progesterona a través del receptor para el GABA (103) y por un mecanismo de acción central del sistema opioide endógeno (104). Tanto los niveles de progesterona las beta-endorfinas se encuentran elevados durante el embarazo.

Asimismo, también existe una sensibilidad aumentada a fármacos opioides, anestésicos generales inhalatorios, anestésicos locales y sedantes. La fracción libre de los fármacos que se unen a proteínas está aumentada en el embarazo hasta un 30%. La concentración alveolar mínima de los anestésicos inhalatorios se reduce entre un 35-50%. La extensión dermatómica del bloqueo inducido por anestésicos locales por vía intra y epidural aumenta hasta un 30% a igualdad de dosis administrada respecto de la mujer no embarazada. Por estas razones se recomienda reducir la dosis de este tipo de fármacos en la gestante hasta un 30%.

Aunque no ha sido suficientemente estudiado más allá de las 36 horas postparto, se considera que estos cambios se mantienen al menos hasta ese momento.

Analgesia Epidural en Obstetricia

Se denomina analgesia epidural (extradural o peridural), al bloqueo de la conducción de la información nociceptiva obtenido mediante el empleo de sustancias analgésicas de distintos tipos, introducidas, por medio de agujas o catéteres, cuyo extremo proximal al paciente, se aloja en el llamado espacio epidural (164). Como tal, es una técnica regional de efecto segmentario metamérico, de acción central neuroaxial, que puede extenderse más o menos en función del tipo de fármaco y el volumen administrado del mismo.

Existen otras técnicas neuroaxiales con indicación en obstetricia, como la técnica intradural (subaracnoidea, espinal, raquianestesia) en la que la aguja atraviesa las tres capas meníngeas para inyectar el fármaco analgésico o anestésico en el LCR (191). En la técnica epidural combinada (intradural-epidural) se realiza una punción dural con aguja de pequeño calibre (25-27 G de punta cónica) y a continuación con otra aguja se realiza una punción epidural (18-20 G de punta Tuohy) para dejar un catéter y prolongar la anestesia cuando el efecto de la intradural haya finalizado (181). En la técnica combinada se pueden utilizar dos agujas distintas o la combinación de ambas en sistema de una aguja doble en el que la aguja epidural puede contener la aguja intradural en su interior (técnica de la aguja a través de la aguja representada en la figura 12), o bien estar ambas adosadas en vertical siendo la epidural superior y la intradural inferior.

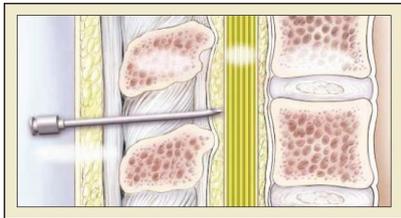


Figura 10. Aguja epidural en el espacio epidural. Tomado de Eltzhig HK, Lieberman ES, Camann WR. *Regional anesthesia*

and analgesia for labor and delivery. N Engl J Med. 2003;348:319-332. Copyright © Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

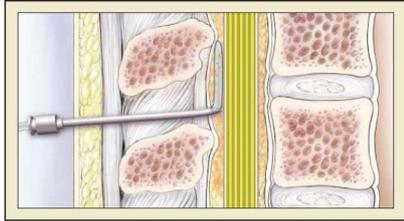


Figura 11. Catéter situado en el espacio epidural. Tomado de Eltzschig HK, Lieberman ES, Camann WR. Regional anesthesia and analgesia for labor and delivery.

N Engl J Med. 2003;348:319–332. Copyright © 2003 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

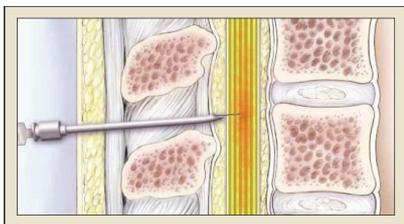


Figura 12. Técnica de anestesia combinada espinal-epidural. Tomado de Eltzschig HK, Lieberman ES, Camann WR. Regional anesthesia and analgesia for labor and delivery.

N Engl J Med. 2003;348:319–332. Copyright © 2003 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

La preservación o no de la integridad del tejido dural y en este último, atravesarlo con el material adecuado resulta un aspecto crucial a la hora de realizar las distintas modalidades anestésicas o analgésicas. Pero además, en ambos casos tiene distinta repercusión en el desarrollo o no de CPPD (29).

Frente a estas dos modalidades, intradural o epidural-intradural, la técnica de analgesia epidural continua con catéter se ha impuesto en obstetricia para el alivio del dolor de parto como la técnica de referencia por características que comentaremos a continuación.

La barrera que representa el espacio epidural y todo su contenido al paso de sustancias anestésicas hace que la instauración del efecto sea lento, progresivo y modulable. Esto posibilita un mayor control del efecto desde el principio y que los efectos adversos sean menos frecuentes y más atenuados:

- Bloqueo simpático suave y progresivo con menor incidencia de hipotensión arterial, que es vital en el parto.
- Efecto analgésico y anestésico suave por la semipermeabilidad de la duramadre a los anestésicos locales a través de las vellosidades aracnoideas. Bloqueo radicular segmentario al difundir el fármaco sobre los recessos duros laterales.
- Facilidad para obtener una anestesia diferencial, con analgesia completa y prácticamente nulo bloqueo motor, que permite la deambulación de la embarazada de parto.
- Escasa migración rostral con poca influencia de la posición sobre la anestesia, lo que permite cambios de posición sin repercusión anestésica: efecto de la fijación medular del anestésico sin efecto central encefálico.
- Facilita la motilidad gastrointestinal y ayuda a contrarrestar la gastroparesia que padece la gestante a término.
- Aumenta el flujo útero-placentario por aumento del gasto cardíaco y porque disminuyen las resistencias vasculares sistémicas.
- Reducen el incremento de cortisol y en general de catecolaminas al estrés quirúrgico aunque no lo hace tanto como la anestesia general.
- Mejora las condiciones reológicas de la sangre pues modifica el equilibrio de la coagulación y la fibrinólisis en respuesta al estrés quirúrgico, reduciendo la incidencia de complicaciones tromboembólicas.
- Mejora el flujo sanguíneo en miembros inferiores y reduce el sangrado en el campo quirúrgico.

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 1 +
Alineación: 1,74 cm + Sangría: 2,37 cm

- Si el parto no evoluciona favorablemente, puede obtenerse la anestesia quirúrgica para una eventual intervención de cesárea y finalmente continuar con analgesia postoperatoria por vía epidural con el mismo catéter reduciendo la dosis de anestésico local.

Como inconvenientes de la técnica epidural podríamos señalar la lentitud del inicio de acción, sobre todo para una anestesia quirúrgica pues requiere aproximadamente 15-20 minutos frente al efecto instantáneo de la anestesia intradural. Esto sin embargo no es un inconveniente en analgesia obstétrica sino más bien una ventaja pues la técnica está pensada para iniciarse con el parto y acompañar a éste en su evolución de menor a mayor actividad nociceptiva y adaptarse al mismo de forma individualizada paciente a paciente. Este concepto de analgesia continua modulable no es posible con la técnica intradural donde se administra la dosis estimada al principio sin posibilidad de prolongar o variar el resultado de la técnica. Otro inconveniente es que la técnica epidural requiere de una mayor experiencia por parte del anestesiólogo; se trata de una técnica que consume tiempo de realización y también de aprendizaje. Por último, el índice de falsos positivos es más elevado que para la técnica intradural, donde la salida de LCR a través de la aguja asegura el resultado mientras que la localización del espacio epidural y el posicionamiento del catéter son técnicas ciegas con una tasa de fallos del 12% para proporcionar analgesia. Aunque se considera que la tasa de éxitos se aproxima al 98,8%, hasta en el 7,1% de los casos hay que sustituir el catéter en al menos una ocasión (222).

La técnica de punción se realiza bajo anestesia local infiltrativa de la piel. Para la punción epidural se utilizan agujas de tipo Tuohy con punta curvada tipo Huber de calibre 16-20 G (Fig. 14), siendo la más habitual la del 18 G, que permiten introducir un catéter en el espacio epidural para la analgesia o anestesia continua. La posición de la paciente puede ser sedestación o decúbito lateral izquierdo y si bien es más recomendable esta última, suele utilizarse la primera por comodidad para la paciente y para el operador. La posición lateral

podría influir en la distribución asimétrica del anestésico, más extensa en la zona declive. En sedestación la distribución suele ser craneal más que caudal, aunque el factor que más influye en la extensión del bloqueo es la velocidad de inyección que debe ser lenta para evitar que alcance metámeras cervicales.

Para la punción se suele emplear un abordaje medial interespinoso atravesando secuencialmente la piel, el tejido celular subcutáneo, la musculatura interespinosa y el ligamento amarillo antes de alcanzar el espacio epidural.



Figura 13. Saco dural humano. Disección en un cadáver. Aguja epidural tipo Tuohy simulando la posición de su punta durante una punción epidural. *Con permiso del autor. Publicado en: Reina MA, Colman E. Nerve root cuff lesions "In vitro" needle puncture and Model of "in vitro" nerve stimuli caused by epidural catheters. En: Reina MA. Atlas of Functional Anatomy of Regional Anesthesia and Pain Medicine. New York: Springer; 2015.p.607-632.*

La localización del espacio epidural es la parte más compleja de la técnica y su importancia es crucial para asegurar el resultado. A pesar de que se han desarrollado diversas técnicas para ello, es un proceso que tiene falsos negativos como falsos positivos y es donde la experiencia del operador juega un papel fundamental. Todas las técnicas están basadas en dos características: la presión negativa o subatmosférica del espacio epidural y la pérdida de resistencia que se percibe en el émbolo de la jeringa cuando la aguja alcanza el espacio epidural mientras se ejerce una presión positiva sobre el mismo durante el avance de la aguja. La técnica más recomendada es la

pérdida de resistencia con suero salino fisiológico conteniendo una burbuja de aire en su interior. La burbuja será comprimida durante la punción y recuperará su esfericidad en el momento que la punta de la aguja alcance el espacio epidural (160). Una vez introducida la aguja hasta las proximidades del ligamento amarillo, se retira el fiador de la aguja y se conecta la jeringa con solución salina y una burbuja de aire en su interior. Se ejerce presión continua sobre el émbolo mientras se avanza el complejo aguja-jeringa. Al atravesar el ligamento amarillo se percibirá una pérdida de resistencia al avance del émbolo, de 689 cm de H₂O a 22 cm de H₂O y se inyectará algo de la solución contenida en la jeringa, nunca de aire (165).

Antes de introducir un catéter o administrar una dosis elevada de anestésico local, se recomienda realizar una dosis test para confirmar que no se trata del espacio subdural, subaracnoideo o vascular. El test consiste en administrar una dosis baja de anestésico local, como para una anestesia subaracnoidea, con adrenalina. Si la localización es intravascular se advertirá una taquicardia autolimitada, si es subaracnoidea se producirá un bloqueo anestésico metamérico completo en 2-3 minutos y si es subdural se observará un bloqueo simpático y sensitivo extenso con un bloqueo motor parcheado. En cualquiera de estas situaciones está indicado retirar la aguja y repetir la punción.

Es importante comentar que en el caso de punción dural accidental no siempre es evidente la salida de LCR por la aguja o por el catéter, cuando la perforación se produce al introducir éste último; hasta un 26% de las punciones dures accidentales pueden pasar inadvertidas (36). Cuando la salida de líquido es evidente, habrá que confirmar que se trata de LCR. El método de la temperatura o el análisis de glucosa y proteínas son los más frecuentes aunque ninguno de ellos es completamente fiable.

La adición de adrenalina a la solución de anestésico local como vasoconstrictor local para reducir la absorción de éste y prolongar su efecto, resulta controvertida sobre todo en analgesia epidural continua donde el efecto es prolongado *per se* por el mantenimiento de la

infusión. La adrenalina podría tener interés únicamente en la inyección epidural única o en la dosis test.

La técnica epidural es una técnica anestésica segura. Entre las complicaciones más frecuentes de la analgesia epidural podemos mencionar las parestesias durante la introducción del catéter, el temblor, que es transitorio, y la cefalea postpunción dural accidental (CPPDA) cuando se punciona la duramadre de forma involuntaria en el intento de localizar el espacio epidural. En la técnica intradural, aunque se atraviesa la duramadre, la probabilidad de desarrollar una CPPD es baja debido a que se utilizan para ello agujas de calibre reducido 22 G en ancianos y 25-27 G en jóvenes. Es la punción dural accidental la que mayor atención requiere por el riesgo elevado de desarrollar cefalea sobre todo en la paciente obstétrica. Como complicaciones graves aunque excepcionales podemos citar: toxicidad sistémica por inyección intravascular inadvertida de anestésico local, hematoma epidural y absceso epidural.

Las contraindicaciones de la analgesia epidural son los trastornos de la hemostasia, la infección local o sistémica, la hipovolemia severa y el rechazo por parte de la paciente.

La Cefalea Postpunción Dural

Fisiopatología

Se denomina punción dural (PD) al acto de atravesar de manera intencionada la duramadre humana con fines de diagnóstico (punción lumbar) o terapéutico (anestesia subaracnoidea, administración de quimioterapia, etc.). Habitualmente con agujas de calibre 24 G a 27 G y punta de lápiz. La probabilidad de desarrollar una cefalea postpunción dural intencional (CPPD) es baja. Punción dural accidental (PDA) es la punción dural no intencionada que se produce en el transcurso de una punción epidural que generalmente se realiza con agujas de gran calibre (18 G) y punta biselada curvada tipo Tuohy. La probabilidad de desarrollar cefalea postpunción dural accidental (CPPDA) en estas condiciones es elevada y puede alcanzar el 85-88% (98).

Así pues, la CPPD por definición es aquella que se produce tras la punción de la duramadre bien sea intencionadamente, en el transcurso de una punción lumbar, o una anestesia intradural. La CPPDA se produce como consecuencia de la punción accidental de la duramadre en el transcurso de una punción epidural.

Se ha demostrado que pequeños pero bruscos descensos de presión de LCR pueden desencadenar la cefalea de diversa severidad en función del volumen de LCR perdido, la velocidad del flujo de salida y factores individuales del paciente.

Experimentalmente Klunkle y Wolff (204) indujeron CPPD en sujetos sanos. Calcularon que esta aparecía aproximadamente con una pérdida del 10% del volumen del LCR (15 ml) y concluyeron que la reducción de la presión del LCR como consecuencia de su pérdida por la solución de continuidad en la aracnoides y duramadre provocaba el dolor por tracción de estructuras intracraneales con propiedades sensitivas cuando el paciente se sitúa en posición erguida. También observaron que la compresión de la yugular motivaba un aumento del dolor a pesar de que esta maniobra se asocia a un aumento de la

presión en el LCR. Además observaron que el drenaje del LCR tenía como resultado una venodilatación en cráneos intactos (la pérdida de LCR disminuía su presión sin una disminución de la presión de perfusión cerebral y esta diferencia de presión motivaba una dilatación venosa) (15). Estas observaciones llevaron a modificar la explicación dada hasta ese momento y postularon una doble teoría que explicaba la relación de la cefalea con la pérdida de LCR: de un lado la dilatación venosa, el aumento del flujo sanguíneo cerebral y la tracción de estructuras sensitivas intracraneales dependientes del nervio trigémino para explicar la cefalea y otros síntomas dependientes de la afectación de pares craneales y, por otro lado, la tracción de los nervios espinales C1, C2 y C3 para el dolor cervical y de los hombros.

Hace medio siglo que se observó por epiduroscopia cómo algunos pacientes acumulaban grandes cantidades de LCR en el espacio epidural 3-4 días después de haberseles practicado una punción lumbar, mientras permanecían completamente asintomáticos (105). Esta observación está en consonancia con la ausencia de correlación entre el volumen LCR perdido y la manifestación clínica de CPPD. Sin embargo, como hemos comentado, la extracción de 20 ml de LCR en voluntarios reproduce una cefalea intensa que se alivia inmediatamente con la inyección de solución salina fisiológica, lo que demuestra la relación clara entre la pérdida de volumen de LCR y el mecanismo de producción de la CPPD (15). Pero además, se han documentado casos de CPPD de intensidad elevada e inicio precoz, antes de media hora, utilizando agujas de punta cónica de calibre 27 G, lo que sin duda apunta a una sensibilidad individual ante pequeñas pérdidas de LCR (193).

Todo cambio de volumen del LCR puede originar un cambio concomitante en la presión intracraneal, subaracnoidea y epidural así como gradientes de presión que serán más relevantes clínicamente en la posición erguida respecto de la posición en supina. De pie o sentado, aparece un marcado cambio en la diferencia de presión entre la base cerebral, con presión intracraneal próxima a la atmosférica, y

la presión del espacio subaracnoideo a nivel lumbar, cuyo valor excede los 40 cm H₂O, mientras la presión negativa o subatmosférica en el espacio epidural lumbar se mantiene. Estas condiciones de presión favorecen la pérdida de LCR, provocando eventualmente el descenso del cerebro a nivel de la cisterna magna, ejerciendo una tracción sobre estructuras intracraneales dotadas de nociceptores tales como vasos cerebrales, senos venosos, el tentorio y la hoz del cerebelo (106). Esto puede explicar la variabilidad de presentación de la CPPD que, por una parte es transmitida a la región frontal vía la primera rama del nervio trigémino que proporciona sensibilidad a las estructuras supratentoriales, y por otra es transmitida hacia la región occipital, cervical y hombros, vía nervio glosofaríngeo, nervio vago y las tres primeras raíces cervicales que inervan la fosa posterior. Por tanto, cambios en el volumen intracraneal de LCR pueden tener diferentes consecuencias sobre estas estructuras nerviosas, de ahí los diferentes patrones clínicos que puede adoptar la CPPD. Conviene destacar que, tanto el SHI primario que ocasiona una cefalea ortostática, como la hipertensión intracraneal benigna, pueden asociarse con síntomas similares de cefalea y déficits visuales, aunque de etiología completamente distinta y que, como en el caso del SHI no siendo necesario que haya una rotura dural para que se desencadene la cefalea, el tratamiento mediante un parche hemático epidural logra el alivio de la misma. Con estos hallazgos podríamos presumir que el mecanismo desencadenante de la CPPD muy posiblemente tenga una base multifactorial.

Desde que en 1918 MacRobert (163) postulara la relación entre la pérdida de LCR y la cefalea, ésta ha sido aceptada ampliamente por la comunidad médica como mecanismo de producción. Sin embargo, hay evidencia posterior suficiente para pensar en aspectos más complejos que explicarían por qué hay casos de pérdida de LCR asintomáticos y si no obstante éstos deben ser tratados de forma intervencionista. Como se ha comentado anteriormente, existe una elevación del umbral sensitivo en la embarazada próxima al momento del parto. Sin embargo, en un modelo experimental Göbel (188) demostró que los pacientes que presentaban una sensibilidad al dolor

umentada presentaban una mayor tendencia a desarrollar CPPD y a hacerlo de forma más florida que aquellos con umbral al dolor más elevado. Es posible que ambos factores, aunque contrapuestos y los mecanismos de compensación que tienen lugar en el momento de una PDA jueguen un papel relevante en el desarrollo de la cefalea.

Factores de Riesgo

La incidencia de la CPPD varía del 1-40% en función del calibre y tipo de aguja, la experiencia del operador y la presencia de ciertos factores de riesgo como la edad, la historia de CPPD, etc. La población obstétrica es una población de alto riesgo para desarrollar CPPD y la principal fuente de pacientes con CPPD (214). Otros factores de riesgo relacionados con la CPPD se muestran en la tabla 2 (16,18,19,20).

Los antecedentes de migraña no parecen ser un factor de riesgo para el desarrollo de CPPDA (17). Aunque el tabaquismo parece tener un papel protector, no es habitual encontrar este antecedente entre las pacientes obstétricas.

El principal factor que contribuye al desarrollo de CPPD es la edad. Estudios aleatorizados sugieren que en comparación con individuos más jóvenes, los sujetos de mayor edad tienen una incidencia más baja para desarrollar cefalea (44). Aunque el motivo no está muy claro, podría deberse a una menor percepción de la intensidad de dolor debido al descenso en la función de las fibras A-delta y C asociado a la edad que atenuaría la sensibilización central, produciría una elevación del umbral de dolor y un descenso en la sensibilidad a estímulos de baja intensidad. Por otra parte, en pacientes ancianos se ha señalado una teórica disminución de la elasticidad del tejido dural o una disminución de la reactividad de los vasos cerebrales, aunque nada de esto ha sido hasta ahora validado. Otros estudios si han puesto de manifiesto una menor incidencia de pérdida de audición en pacientes de mayor edad respecto a pacientes

jóvenes, asociada a una menor pérdida de LCR tras punción dural en aquellos (45).

1. Sexo femenino: <ul style="list-style-type: none">• < 11 años: no hay diferencias con respecto al sexo.• De adolescencia hasta 50 años: más frecuente en mujeres 2:1.• > 50 años: la incidencia tiende a igualarse.
2. Edad joven: <ul style="list-style-type: none">• < 13 años: incidencia muy baja, si aguja 25 G o menor.• Desde la adolescencia a los 50 años: incidencia máxima.• > 50 años: incidencia baja.
3. Tipo de agujas (calibre, tipo de punta) (11): <ul style="list-style-type: none">• 16-18 G: 70-80%.• 20-22 G: 16-17%.• 25-26 G: 3.5%.• 29 G: 1-1.5%.
4. Historia previa de CPPD: aumenta el riesgo 4.3 veces.
5. Múltiples punciones durales.
6. Posición de sedestación.
7. Tabaquismo: parece ser un factor protector con un riesgo tres veces inferior frente a las pacientes no fumadoras (21).

Tabla 2. Factores de riesgo para desarrollar CPPD.

Tradicionalmente se pensó que las mujeres tenían una mayor incidencia de CPPD, sin embargo esto se debió a un factor de confusión pues para el mismo grupo de edad, las mujeres embarazadas recibían más punciones durales que los hombres. Datos más recientes sugieren que no existe diferencia significativa entre ambos sexos para el desarrollo de CPPD (46).

La relación entre el índice de masa corporal (IMC) y la incidencia de CPPD no está clara pues si bien se pensaba que era un factor de riesgo (21), Peralta et al. (238) sostiene que mantienen una relación inversa.

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato: Con viñetas + Nivel: 1 + Alineación: 1,63 cm + Sangría: 2,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato: Con viñetas + Nivel: 1 + Alineación: 1,63 cm + Sangría: 2,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato: Con viñetas + Nivel: 2 + Alineación: 1,63 cm + Sangría: 2,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

Aunque los factores dependientes del paciente quedan fuera del alcance del anestesiólogo, éste puede ejercer un papel crucial para minimizar la incidencia de CPPD con la elección de la aguja (calibre y tipo de punta) y la destreza durante la técnica de punción epidural. En un meta-análisis de 51 artículos que evalúan la presencia de CPPD en parturientas se demostró una mayor incidencia de CPPD cuando se utilizaba una aguja del calibre 18 G (41,3%) frente a cuando la aguja es del 25 G (6,3%) (47). Sin duda, el calibre de la aguja es el factor controlable más determinante en el desarrollo de CPPD.

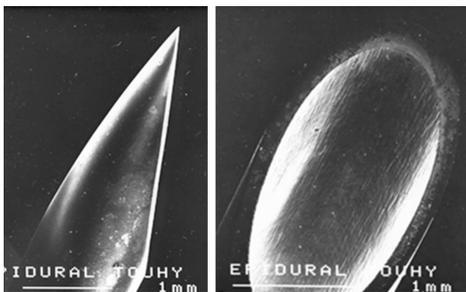
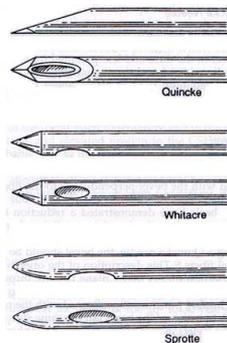


Figura 14. Punta de una aguja tipo Tuohy. Con permiso del Dr. Miguel Angel Reina.

El diseño de la punta es también un factor importante pues las agujas de punta cortante tipo Quincke® (Becton-Dickinson and Company) presentan una mayor incidencia de cefalea que las agujas con punta roma o “punta de lápiz” tipo Whitacre® (Becton-Dickinson and Company) y son muchos los meta-análisis que han demostrado esta relación (47, 54).

El motivo podría estar en relación con la forma de atravesar la duramadre cada tipo de punta y la lesión dural que ocasiona que permitiría un mayor flujo de LCR (215). La punta roma o conica separaría las fibras en lugar de cortarlas y dejarían un colgajo irregular de tejido alrededor del orificio dural. Además el trauma que provoca la punta roma genera una respuesta inflamatoria, que puede facilitar el cierre del orificio dural más precozmente que cuando es ocasionado por una aguja con punta cortante (48).

Figura 15. Diferentes tipos de punta de agujas para anestesia intradural. Tomado de Medscape®. <http://www.medscape.com>.



La distribución en capas concéntricas de la mayor parte de las fibras en la duramadre humana y sus propiedades biomecánicas han sido estudiadas por diferentes autores para explicar su respuesta a la punción con diferentes tipos de aguja (49, 50, 51, 52). En base al concepto clásico de que la duramadre está compuesta por fibras longitudinales, se consideró que tanto la dirección del bisel de la aguja como el ángulo de incidencia sobre el plano dural podían tener un papel relevante en la reducción de la incidencia de CPPD. La inserción del bisel paralelamente a la dirección de las fibras de la duramadre, es decir, longitudinalmente en sentido vertical, frente a un bisel transversal, produciría una menor lesión dural al seccionar menos número de fibras, reduciría la pérdida de LCR y por tanto ocasionaría una menor incidencia de CPPD (124, 169).

Estudios posteriores de Reina et al. (49) han demostrado que la posición del bisel no es relevante y que la lesión que produce una aguja tipo Quincke es la misma. En este sentido, un estudio desarrollado por Lewis et al. (53), pone de manifiesto que la presión que debe ejercer la aguja sobre la dura para perforarla es mayor si el bisel se enfrenta a las fibras perpendicularmente. El estudio de Westbrook et al. (50), demuestra que hay que emplear más fuerza para puncionar la duramadre con una aguja de punta cónica que con otra de

punta biselada y que la pérdida de LCR es mayor con esta última; la duramadre puede llegar a recorrer una distancia de 2-6 mm empujada por una aguja tipo cortante antes de ser perforada.

Respecto al ángulo de abordaje del espacio epidural, el abordaje paramedial presenta un menor flujo de LCR y por tanto una menor incidencia de CPPD, frente al abordaje medial (el más utilizado) (54). Parece ser que el abordaje paramedial genera una serie de colgajos duros superpuestos que podrían reducir el flujo de salida del LCR mientras que el abordaje medial crearía un “efecto puerta reversible” que permitiría un flujo libre y sin obstáculos del LCR (55).

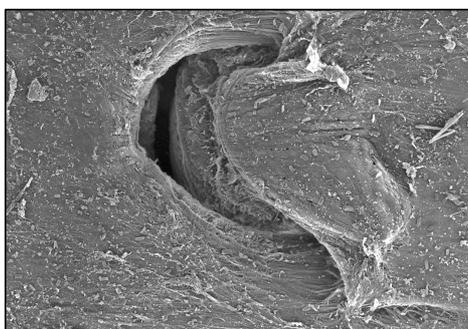


Figura 16. Lesión dura-aracnoidea producida con aguja tipo Tuohy 17G. Superficie dural. Microscopía electrónica de barrido.

Aumento: 50x. Con permiso del autor. Publicado en: Reina MA, Castedo J, López A. Cefalea postpunción dural. Ultraestructura de las lesiones dures y agujas espinales usadas en las punciones lumbares. *Rev Argentina Anestesiología* 2008;66:6-26.

No obstante, para la punción dural realizada con una aguja de Tuohy, Angle et al. (98) demostró que la pérdida de LCR es mayor en relación con el mayor calibre de la aguja y que esta variable es más determinante que la orientación del bisel durante la punción. Van Zundert et al. (206) sostiene que la lesión provocada en la duramadre cuando una aguja de Tuohy la atraviesa accidentalmente tiene forma de “U” y se parece a la que deja una aguja de punta cónica o “punta de lápiz”. Es una lesión que atraviesa todas las capas meníngeas. La

forma de tapadera que adquiere el colgajo dural facilita el cierre dural, es independiente de la dirección que tenga el bisel de la aguja en el momento de la punción y depende principalmente del calibre de ésta.

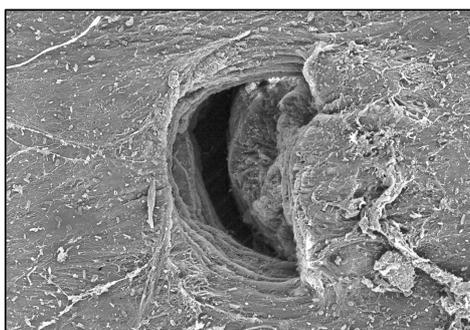


Figura 17. Lesión dura-aracnoidea producida con aguja tipo Tuohy 17G diferente a la figura 16. Superficie dural. Microscopía

electrónica de barrido. Aumento: 50x. Con permiso del autor. Publicado en: Reina MA, Castedo J, López A. Cefalea postpunción dural. Ultraestructura de las lesiones durales y agujas espinales usadas en las punciones lumbares. *Rev Argentina Anestesiología* 2008;66:6-26.

Clinica

La CPPD se trata de una cefalea ortostática típica de localización fronto-occipital en la que el paciente refiere “como si le traccionaran de los globos oculares hacia la nuca”. Se inicia en el 70-90% de los casos dentro de las primeras 48 horas tras la punción dural, con un 40-65% de pacientes que manifiestan síntomas de cefalea en las primeras 24 horas (4). La característica patognomónica de la CPPD es su naturaleza postural. En concordancia con su supuesta etiología postpunción dural (la pérdida de LCR), la severidad de la CPPD aumenta cuando el paciente se sitúa en posición vertical, sentado o en bipedestación, y disminuye hasta el punto de desaparecer cuando el paciente está en decúbito supino a 0° (3). Pequeñas elevaciones del cabecero de la cama pueden poner de manifiesto la cefalea, que mejora cuando éste es devuelto a la posición neutra. El paciente puede experimentar además síntomas musculoesqueléticos

(rigidez cervical o lumbar), vestibulares (náuseas, vómitos, mareos, vértigo), cocleares (tinnitus, hipoacusia, cofosis), u oculares (diplopía, fotofobia, visión borrosa, defectos de campo visual, obscurecimiento visual transitorio, nistagmo) (4). Los síntomas auditivos pueden estar presentes en un 3.5-12% de los casos y los oculares en el 3.4-13% de los pacientes con CPPD (4, 31). La tracción sobre los pares craneales III, IV y VI debido al descenso de la presión del LCR, puede ser responsable de la diplopía y dificultad en la acomodación visual. Aunque habitualmente es una complicación no grave de la anestesia regional neuroaxial, en ocasiones puede asociarse a hematoma subdural (32, 33).

La severidad de la sintomatología varía y es en parte influenciada por otros factores, como el calibre y el tipo de aguja utilizada para la punción lumbar. Por su intensidad, la CPPD se puede categorizar clásicamente en (4):

- Leve: apenas interfiere con las actividades básicas de la vida diaria, no lleva al paciente a la cama, no presenta síntomas asociados.
- Moderada: interfiere parcialmente con las actividades básicas de la vida diaria, relega al paciente a la cama parte del día, pueden aparecer síntomas asociados.
- Severa: limita al paciente a la cama en decúbito supino a 0°, le imposibilita para sentarse y siempre se acompaña de sintomatología asociada.

La duración media de la CPPD en pacientes que experimentan una recuperación espontánea es de aproximadamente 5 días, con un 70% de recuperaciones espontáneas en la primera semana (34) y en seis semanas el 85% de los casos (16). No obstante, algunos pacientes pueden experimentar cefalea durante meses (97) (Tabla 3).

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 1 +
Alineación: 1,63 cm + Sangría: 2,27 cm

Duración	% de recuperación
1-2 días	24
3-4 días	29
5-7 días	19
8-14 días	8
3-6 semanas	5
3-6 meses	2
7-12 meses	4

Tabla 3. Duración de la CPPD y % de resolución.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

La CPPD está incluida en la clasificación de las cefaleas de la International Headache Society (IHS), y se diagnostica según los criterios específicos que recogidos en la tabla 4 (3).

- | | |
|---|--|
| <p>A. Cefalea que empeora a los 15 minutos después de sentarse o levantarse y que mejora 15 minutos después de acostarse, por lo menos con uno de los siguientes síntomas + criterios C y D.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rigidez de nuca • Tinnitus • Hiperacusia • Fotofobia • Náuseas | <p>jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
 Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: A, B, C, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 1 cm + Sangría: 1,63 cm</p> <p>jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
 Con formato: Sangría: Izquierda: 1,63 cm, Sangría francesa: 0,63 cm, Con viñetas + Nivel: 1 + Alineación: 1,63 cm + Sangría: 2,27 cm</p> |
| <p>B. Realización previa de punción lumbar epi o intradural.</p> | <p>jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
 Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: A, B, C, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 1 cm + Sangría: 1,63 cm</p> |
| <p>C. El dolor se presenta dentro de los cinco días siguientes a la punción lumbar</p> | <p>jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
 Con formato: Sangría: Izquierda: 1,63 cm, Sangría francesa: 0,63 cm, Con viñetas + Nivel: 1 + Alineación: 1,63 cm + Sangría: 2,27 cm</p> |
| <p>D. La cefalea mejora ya sea:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Espontáneamente en una semana. • A las 48 h posteriores al tratamiento de la fuga de LCR.. | <p>jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
 Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: A, B, C, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 1 cm + Sangría: 1,63 cm</p> |

Tabla 4. Criterios diagnósticos de CPPD de la IHS.

Hemos de mencionar respecto a los criterios diagnósticos, que no siempre hay evidencia (salida de LCR por la aguja o por el catéter), sospecha (instauración de un bloqueo anestésico desproporcionado en relación con la dosis de anestésico administrada) o constancia (no registrada en la historia clínica por quien la realizó) de punción accidental en el transcurso de una punción epidural (35). Cuando el diagnóstico de CPPD se descarta por ausencia de este antecedente, un número elevado de casos no son diagnosticados; la punción dural inadvertida y la falta de declaración de la punción dural accidental en el transcurso de una punción epidural son dos factores que dificultan el diagnóstico de CPPD y condiciona que su incidencia sea falsamente minimizada hasta en un 26% en el postparto inmediato (36). En el extremo de este paradigma podemos situar el cuadro de cefalea hipotensiva por rotura espontánea de duramadre, generalmente a nivel torácico y que puede coincidir con una punción epidural sin punción dural accidental, en cuyo caso la sintomatología podría atribuirse erróneamente a una punción dural accidental no advertida (37). Otro cuadro clínico que puede ocurrir, en este caso sin rotura espontánea ni accidental de duramadre es la cefalea hipotensiva por hiperreabsorción de LCR, cuando no se evidencia la pérdida de líquido, aunque sí los signos indirectos de la hipopresión del mismo, en los estudios de imagen (38).

Aunque el diagnóstico de la CPPD puede resultar fácil y directo para el clínico experimentado, sobre todo por el antecedente de punción neuroaxial y el carácter postural de la cefalea, es importante considerar otras patologías en el diagnóstico diferencial (Tabla 5). Son numerosos y complejos los cuadros clínicos que pueden imitar una CPPD. Un error de diagnóstico podría retrasar el tratamiento de cualquiera de estas patologías, algunas de ellas potencialmente fatales para el paciente. Se recomienda, por tanto, que dependiendo de la presentación clínica, se realice la consulta con un neurólogo (172).

Las cefaleas en general constituyen un extenso capítulo en obstetricia. Dentro del apartado de la cefalea posparto tan sólo una parte puede ser atribuida a las técnicas anestésicas. Por ello algunos

autores preconizan el manejo interdisciplinar de las mismas (22). La incidencia de cefalea en la puérpera oscila entre un 11% y un 80% (23, 24, 186).

Supresión de cafeína, consumo de cocaína o anfetamina
Neumoencéfalo
Cefalea primaria, cefalea tensional, cefalea en racimos, migraña
Cefalea por hipopresión de LCR con/sin rotura dural espontánea
Trombosis venosa cortical, trombosis del seno cavernoso
Meningitis, encefalitis
Hematoma subdural
Hemorragia subaracnoidea, hemorragia intraparenquimatosa
Accidente cerebral isquémico o hemorrágico
Encefalopatía hipertensiva o hemorrágica del embarazo
Preeclampsia/eclampsia
Pseudotumor cerebral, tumor intracraneal
Apoplejía hipofisaria
Angiopatía cerebral postparto
Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

Tabla 5. Diagnostico diferencial de la CPPD.

Stella et al. (25) realizó un estudio retrospectivo de la etiología de la cefalea en mujeres a las 24 horas del parto. Para ello tomó una muestra de 95 mujeres con cefalea. La causa más frecuente fue la cefalea tensional y la migraña con el 47% de los casos. En orden de frecuencia aparecía en primer lugar la relacionada con la preeclampsia/eclampsia con un 24% y tras ella la CPPD con un 16%. Se sometió a técnicas de imagen al 22% de los casos por ausencia de

respuesta al tratamiento o por focalidad neurológica mostrando 15 de estas mujeres anomalías (hemorragia, trombosis o vasculopatías).

Respecto a las pruebas complementarias, aunque los estudios de imagen no forman parte de la rutina de diagnóstico de la CPPD, la información que aporta la RNM puede ser definitiva. Muchas de las anomalías provocadas por la pérdida de LCR vistas en la RNM concuerdan con la hipótesis de Monro-Kellie: resalte meníngeo, colecciones subdurales de líquido, ingurgitación de los senos venosos cerebrales, prominencia del plexo venoso epidural y aumento de tamaño de la hipófisis (43). Los principales hallazgos destacables mediante RNM incluyen pues el “realce meníngeo” por engrosamiento difuso de las paquimeninges (100%), colecciones subdurales de líquido (69%) y evidencia de descenso del cerebro (62%) que se puede asemejar a una malformación de Chiari tipo I (43).

Se recomienda realizar una RNM a toda paciente diagnosticada de CPPD ante la sospecha de patología intracraneal, cuando cambien las características de la cefalea y cuando la realización de un parche hemático no mejore la sintomatología. Frente a la TAC, la RNM tiene mayor sensibilidad cuando se sospecha patología intracraneal, sobre todo lesiones vasculares o afectaciones de fosa posterior, aunque tiene el problema de una menor accesibilidad y necesita del criterio de un neurorradiólogo con experiencia.

Tratamiento

Ya en 1964 Tourtellote (127) describe hasta 49 tratamientos distintos para la CPPD que van desde la faja abdominal a la aplicación de Rx sobre el cráneo del paciente, de manera que es este un tema controvertido y no del todo aclarado.

El tratamiento inicial de la CPPDA es sintomático pues con frecuencia se trata de un cuadro clínico autolimitado. No obstante, puesto que puede tratarse de un cuadro de diversa severidad y duración, el tratamiento es secuencial en su instauración y se puede

estratificar en tres etapas habitualmente en función de la evolución clínica del paciente:

- I. Tratamiento preventivo, que se instaura de forma precoz ante la evidencia o sospecha de punción dural accidental.
- II. Tratamiento conservador, de base farmacológica, para aliviar los síntomas mientras la lesión dural cierra espontáneamente.
- III. Tratamiento intervencionista o invasivo, que consiste en la realización de un parche hemático por vía epidural para facilitar el cierre de la pérdida de LCR.

No existen guías sobre el momento exacto en el cual se deban instaurar dichas medidas (112, 149). No obstante, la mayoría de los protocolos locales coinciden en señalar que se recomiendan al menos 24-48 horas de tratamiento conservador antes de indicar una opción invasiva (56). Además, el clínico deberá tener en consideración la preferencia y circunstancias individuales del paciente.

I. Tratamiento Preventivo

La primera medida que hay que tomar cuando al menos hay sospecha de punción dural accidental es informar de ello al paciente y dejar constancia del suceso en la historia clínica. En ese momento, si es preciso, hay que proponer otras medidas de analgesia o anestesia en cada caso y prescribir las medidas básicas de prevención de la CPPD para minimizar en lo posible su aparición (68).

De las dos revisiones sistemáticas realizadas hasta el momento sobre prevención, una mediante terapia intervencionista y otra farmacológica, se han extraído las siguientes medidas de prevención, actualmente disponibles y de aplicación en nuestro entorno (26, 175):

1. Reponer con 10 cc de solución salina fisiológica la potencial pérdida de LCR antes de retirar la aguja del espacio intradural.

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 +
Estilo de numeración: I, II, III, ... + Iniciar
en: 1 + Alineación: Derecha + Alineación:
1,95 cm + Sangría: 2,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 +
Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar
en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación:
0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

2. Reintentar la inserción de un catéter epidural en el mismo espacio intervertebral o en uno superior si la técnica ha sido dificultosa.

- a. Reducir la dosis de anestésico local 30%.
- b. Considerar bloqueo subdural o migración intradural del catéter epidural.

3. Introducir catéter en el espacio intradural o si la punción dural se produce al introducir el catéter, no retirarlo (126):

- a. Mantener analgesia intradural mientras esté indicado, por ejemplo con bupivacaina 2,5 mg+10 microg de fentanilo, en bolo inicial y seguir con una infusión de bupivacaina 0,0625%+fentanilo 1 microg/ml a 2 ml/h.
- b. Continuar 24-48 horas con solución salina fisiológica 5-10 ml/hora y 3 mg de cloruro morfíco en 10 ml de solución salina fisiológica cada 24 horas, hasta retirarlo (107).

4. Medidas generales:

- Reposo relativo (58, 114, 196), evitando maniobras de Valsalva.
- Dieta adecuada para prevenir el estreñimiento.
- Hidratación por vía oral para satisfacer los requerimientos basales (125).
- Hidrocortisona 100 mg iv en bolo único (salvo contraindicación).
- Pautar un analgésico menor o un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) a demanda “si dolor”.

Si se adoptan conjuntamente estas medidas de prevención, la incidencia de CPPD, según los autores se puede ver reducida significativamente desde un 76-85% al 14% (40, 108). No obstante, dada la elevada variabilidad de la práctica clínica que existe en este

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 2 + Estilo de numeración: a, b, c, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 1,9 cm + Sangría: 2,54 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 2 + Estilo de numeración: a, b, c, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 1,9 cm + Sangría: 2,54 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 2 + Alineación: 1,9 cm + Sangría: 2,54 cm

aspecto, el número de PDA inadvertidas, unido a un bajo nivel de declaración de este tipo de eventos adversos cuando se producen, los resultados más allá de los estudios controlados, son claramente inferiores a los que aporta la literatura (199, 230).

Otros fármacos como morfina por vía epidural, cosintropina y aminofilina intravenosa han demostrado tener un papel preventivo de la CPPD tras punción lumbar, mientras que dexametasona se ha asociado con incrementos en la incidencia de esta patología (175). La administración de ACTH o su análogo sintético cosintropina después de una PDA en parturientas, ha demostrado tener un papel significativo en la reducción de la incidencia de CPPD y la necesidad de parche hemático epidural (PHE), así como en el aumento significativo del espacio de tiempo entre la PDA y la aparición de la cefalea. En el mismo estudio, no se encuentra diferencia en cuanto a la severidad de la cefalea cuando aparece ni en la necesidad de PHE para su tratamiento (223).

Una medida que se ha venido proponiendo desde hace décadas es la administración de un parche hemático epidural con carácter preventivo una vez advertimos que se ha producido una punción dural accidental. El parche puede administrarse directamente por la aguja de punción o si se ha realizado una epidural con catéter, a través del catéter antes de su retirada (177). Hay autores que defienden esta práctica aduciendo una reducción en la incidencia de CPPDA y una atenuación en la sintomatología en aquellos casos en que aparece (84, 176). Aunque no existe un elevado nivel de evidencia científica que avale su recomendación, según una revisión sistemática de 2010, un ensayo clínico reciente parece demostrar un efecto beneficioso del parche epidural preventivo (26, 78).

II. Tratamiento conservador

1. Reposo absoluto: ha sido recomendado durante muchos años pero se desaconseja actualmente, según varios meta-análisis pues parece que incluso podría producir un aumento de la

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 +
Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar
en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación:
0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

cefalea (57, 58). La recomendación actual es de reposo relativo invitando al paciente a levantarse y deambular hasta que aparezca el dolor para entonces volver a la posición de decúbito supino a 0°, evitar esfuerzos como maniobras de Valsalva y prevenir el estreñimiento.

2. Hidratación: no hay evidencia de que una sobrehidratación por vía oral o intravenosa reduzca la incidencia y severidad de la CPPD (58). La recomendación es mantener una adecuada hidratación por vía oral.
3. Posición: aunque la experiencia apoya la práctica común de mantener al paciente con CPPD en decúbito prono y posición de Trendelenburg (tratamiento clásico de la fistula de LCR), no existe ningún estudio que apoye esta afirmación. Queda por tanto a criterio del clínico y de la comodidad del paciente que adoptará una posición antiálgica a demanda.
4. Faja abdominal: existe un estudio que avala la tesis de que la compresión abdominal previene la CPPD en paciente obstétricas aunque es una medida difícil de mantener por los pacientes sobre todo por aquellas en el postparto inmediato (59)
5. Analgésicos: aunque cualquiera de los analgésicos disponibles ofrecen un cierto alivio sintomático del dolor en pacientes con CPPD, no existe evidencia que apoye la preferencia de uno en concreto sobre los demás. En la paciente obstétrica la limitación viene dada por su interferencia con la lactancia materna y sobre el recién nacido lactante.
 - a. Cafeína: por vía intravenosa, a dosis de 500 mg se ha comprobado su utilidad en un estudio con tamaño muestral inadecuado aunque su disponibilidad a nivel hospitalario es baja (60). Por vía oral, a dosis de 300 mg cada 12 horas se ha demostrado útil en un estudio controlado con placebo y es el estándar de tratamiento actualmente (61). La cafeína parece actuar con un 75-

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 2 +
Estilo de numeración: a, b, c, ... + Iniciar
en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación:
1,9 cm + Sangría: 2,54 cm

80% de eficacia en el inicio del tratamiento pero pierde eficacia tras 48-72 horas ocasionando la recaída del paciente. Su mecanismo de acción vasoconstrictor cerebral puede contrarrestar la vasodilatación provocada por la hipopresión de LCR pero también podría estar asociado un mecanismo inhibitor de la adenosina a nivel periférico. Provoca insomnio e irritabilidad en el recién nacido con lactancia materna por lo que se recomienda reducir dosis y alejarlas de las tomas. Está contraindicada en pacientes con preeclampsia, epilepsia, hipertensión y taquiarritmias.

- b. Teofilina oral y otras metilxantinas, con un mecanismo vasoconstrictor cerebral, ha mostrado cierta utilidad en el tratamiento de la CPPD (62).
- c. Sumatriptan y otros agonistas del receptor específico 5HT 1b/1d para la serotonina a nivel núcleo del rafe del tronco cerebral o a nivel del núcleo caudal del trigémino, han mostrado cierta evidencia mediante un mecanismo de normalización de la dilatación vascular y en la reducción de la inflamación estéril perivascular (63). Sin embargo debe ser utilizado con precaución sobre todo en pacientes con antecedentes de hipertensión y cardiopatía isquémica.
- d. Pregabalina y otros gabapentanoides han aliviado la cefalea en algunos casos comunicados aunque aún no se han realizados ensayos clínicos al respecto (216).
- e. Esteroides: su utilización pautada para el tratamiento de la CPPD no está sólidamente soportada por estudios controlados aleatorizados por lo que queda actualmente limitada a un uso preventivo con hidrocortisona o con ACTH en dosis única (64, 224).
- f. AINEs: el fármaco recomendado es ibuprofeno 400 mg, tres veces al día por vía oral pues es el que menos

se elimina por la leche y menos interfiere con el retraso del cierre del conducto arterioso del recién nacido en lactancia materna. Puede complementarse con Paracetamol 1 g oral cada 6 horas.

- g. Opioides: el más utilizado en casos de dolor severo es Tramadol por vía oral o intravenosa a dosis máxima de 400 mg y 150 mg al día respectivamente.

III. Tratamiento intervencionista

Debido a que la eficacia del tratamiento conservador es en general baja en la población obstétrica y en el 80% de las pacientes la cefalea persiste a los 7 días, el tratamiento intervencionista ha ganado terreno en los últimos años. Todas las técnicas tienen en común la administración de diversas sustancias en el espacio epidural con un doble objetivo. Por un lado aumentar la presión en dicho espacio, invertir el gradiente presiones respecto al espacio intradural y poder aumentar la presión intracraneal. Por otra parte, sellar el orificio creado en la duramadre para detener definitivamente la pérdida de LCR. Han sido muchas las sustancias utilizadas con este fin aunque con muy diferentes resultados:

1. Solución salina fisiológica, dextranos y sustancias coloides: han sido utilizados con un éxito limitado (197) en pacientes no candidatos a PHE por presentar fiebre, enfermedades hematológicas (121) o rechazo por motivos religiosos y carecen de evidencia científica suficiente para avalar su uso. Pueden proporcionar un cierto alivio sintomático mientras el orificio dural cicatriza espontáneamente por su contribución a elevar la presión en el espacio epidural de forma transitoria reduciendo la fuga de LCR. Pueden ser responsables de cuadros de anafilaxia. No se recomienda su uso (67).
2. Sangre autóloga: es el denominado PHE y se considera el gold estándar del tratamiento de la CPPD aguda y crónica desde

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 +
Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar
en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación:
0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

hace décadas (69). La técnica consiste en extraer sangre de una vena periférica a la paciente, generalmente antecubital, e inyectarla en el espacio epidural lo más próximo posible a la zona de la punción dural. Aunque se le concedió en los primeros estudios una eficacia analgésica de hasta el 95% en algunas series, una revisión sistemática reciente afirma que su eficacia puede ser del 61-75% (58, 65, 123). El porcentaje de fallos para resolver la cefalea se cifra aproximadamente en un 40%, aunque es muy variable (193). Se trata de una técnica simple aunque presenta una gran variabilidad clínica en su forma de aplicación y por ende en los resultados publicados. Más adelante se explica con detalle la técnica del parche hemático.

3. Compuesto de fibrina (Tissucol Duo®, Baxter S.L.): la utilización de sistemas adhesivos de fibrina en la práctica médica es frecuente en cirugía, como hemostático para hemorragias en sábana y como adhesivo de tejidos biológicos. Son diversas sus aplicaciones para cada especialidad quirúrgica en función de territorio de actuación (140, 141, 142). En cirugía torácica y cardiovascular se utiliza como hemostático y para el cierre de fugas aéreas (116). En neurocirugía se aplica con éxito con fines hemostáticos, en las reparaciones de la duramadre humana durante la cirugía e incluso por vía percutánea para el cierre de fistulas de LCR en el período postoperatorio (143, 144, 146, 242). Algunas especialidades médicas también están familiarizadas con el uso del adhesivo de fibrina. En neurología se ha utilizado con éxito para el tratamiento de la cefalea postpunción lumbar, por rotura espontánea de duramadre o incluso en la cefalea hipotensiva sin evidencia de pérdida de LCR como alternativa al parche hemático (5, 6, 101). En anestesiología se ha utilizado para la prevención y el tratamiento de la CPPDA como para el tratamiento de la cefalea postpunción espinal con buenos resultados en cuanto a eficacia y con escasas complicaciones (7, 8). Freeman et al. (243) defienden la

Material y Método

utilización del parche de fibrina para tratar las fugas de LCR a nivel epidural tras el implante de dispositivos para la administración intratecal de fármacos en el tratamiento del dolor o la espasticidad.

Sin embargo, a pesar de su extensa utilización en medicina, sobre todo en neurocirugía y neurología, su indicación para el tratamiento de la CPPDA en obstetricia se limita a casos aislados y series muy pequeñas de pacientes, como alternativa al parche hemático (9,10, 117), por lo que no se dispone de ensayos clínicos ni estudios con la solidez metodológica suficiente para avalar su utilización sistemática en la práctica clínica. Las características del compuesto de fibrina y los aspectos diferenciales de la técnica de aplicación se analizan específicamente a continuación.

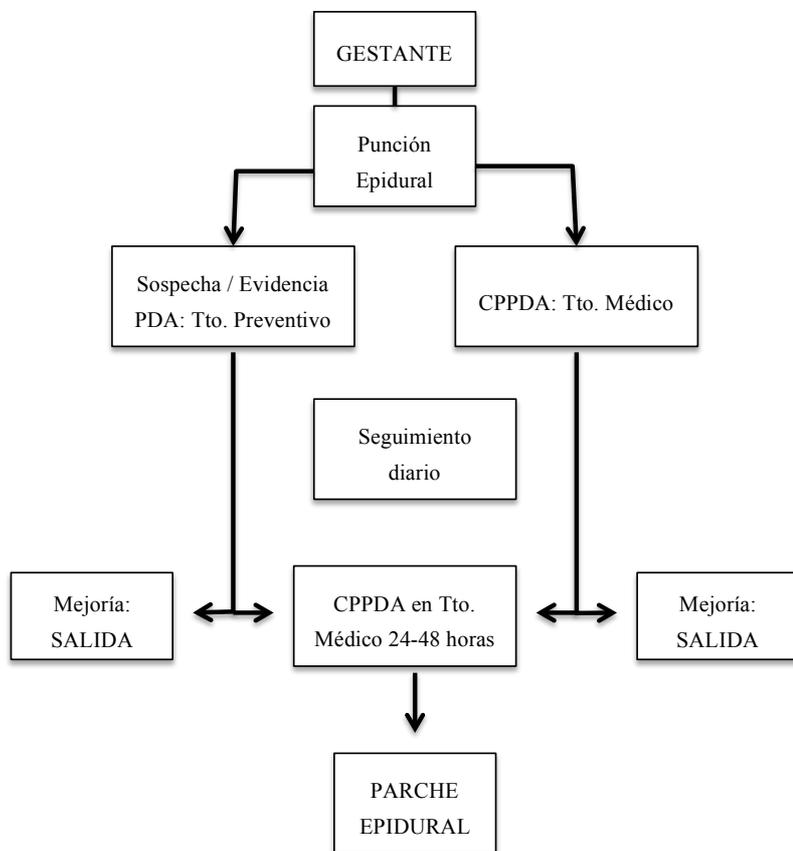


Figura 18. Diagrama de tratamiento de la CPPDA.

En resumen, con los datos expuestos, son numerosos algoritmos desarrollados en la literatura para facilitar el manejo correcto de la cefalea en el postparto inmediato (170). En la figura 18 se muestra de forma esquemática el protocolo de actuación que se aplica en el

Hospital Virgen Macarena, si bien, las diferentes opciones de tratamiento en cada fase, prevención o tratamiento, quedan a criterio del anestesiólogo responsable.

Desde un punto de vista preventivo se puede optar por dejar un catéter intratecal en el caso de producirse una punción dural accidental (25, 40). Este método permitiría tratar el dolor de parto o continuar con analgesia postoperatoria si fuera preciso, para seguir al menos 24 horas con una infusión de solución salina fisiológica antes de la retirada del catéter y prevenir así el desarrollo de CPPDA (39, 40). O bien realizar una nueva punción epidural para analgesia y mantener en postparto inmediato una infusión de solución salina fisiológica de 35-40 ml/hora hasta la mejoría de la cefalea (41). En última instancia, siempre se puede realizar al menos, un tratamiento médico preventivo con hidrocortisona, hidratación oral, reposo relativo, prevención del estreñimiento y analgésicos menores o AINEs a demanda.

Si la paciente desarrolla CPPDA, se instaurarán medidas conservadoras de tratamiento durante 24-48 horas como reposo relativo, reposición hídrica adecuada, cafeína oral y AINEs. Estas medidas se acompañarán de un seguimiento clínico diario hasta la resolución del cuadro. Si la cefalea persiste a pesar del tratamiento conservador, se propone la realización de un parche hemático epidural siguiendo el estándar de tratamiento establecido para estos casos(42).

Con todo, en la práctica clínica cotidiana, el procedimiento de tratamiento intervencionista de la CPPD mediante parche epidural con sangre autóloga u otra sustancia alternativa, no está aún estandarizado ni ampliamente implantado en nuestros centros (149).

Técnica de Parche Hemático Epidural

Consiste en la inyección de sangre del propio paciente en el espacio epidural para sellar la lesión dural y evitar o reducir la pérdida de LCR, aliviando así la cefalea según la hipótesis de Monro-Kellie (94), aunque el mecanismo por el cual alivia la cefalea no está del todo aclarado. Tras la realización del parche hemático, el alivio es casi inmediato (30-60 minutos) posiblemente relacionado con una elevación de la presión intratecal de LCR por el efecto masa de la sangre epidural. Dicho aumento de presión es transmitido cranealmente y alivia la tensión de las estructuras intracraneales (73). Según estudios, el aumento de presión en los espacios subaracnoideo y epidural se mantiene tan sólo por espacio de 20 minutos. En RNM se ha comprobado que se produce un efecto masa tras la inyección de sangre epidural, con resolución gradual en aproximadamente 7 horas (95). Como respuesta al aumento de presión del LCR se produce una vasoconstricción cerebral que puede contribuir también a una reducción en la intensidad de la cefalea (74). Este alivio inicial de la cefalea viene seguido de un periodo de alivio más prolongado derivado del efecto sellante de la sangre sobre la lesión dural, que permite la recuperación y normalización del volumen y la presión del LCR (77) en circunstancias normales.

La técnica de punción epidural se realiza con el paciente en decúbito lateral, en sedestación o en prono (cuando se hace guiada por fluoroscopia), en función sobre todo de la intensidad de la cefalea y la comodidad del paciente, pero también de la experiencia del clínico que la realiza (92). En caso de dificultad para localizar el espacio epidural, la utilización de fluoroscopia o ecografía pueden facilitar la técnica (190, 202).

Se recomienda utilizar la técnica de pérdida de resistencia con solución salina fisiológica en vez de aire en la jeringa, y en el espacio epidural más próximo al lugar de la punción dural. Si no fuera posible o en caso de duda, se recomienda el segmento espinal inferior (81, 111). Se utiliza un abordaje medial interlaminar utilizando una aguja

de Tuohy convencional del calibre 18-20 G. Tan sólo en el 16% de los pacientes de un estudio realizado por Shah se obtuvo LCR del espacio epidural al realizar el parche hemático, aunque si se introduce un catéter y se aspira, se podrían obtener LCR en todas las pacientes con una fuga. Si bien no es necesaria realizar esta comprobación, sí hay que tener en cuenta al realizar la punción, que encontraremos la presión del espacio epidural disminuida y la complianza de la duramadre también, como consecuencia de la pérdida de LCR (171).

Una vez localizado el espacio epidural por el clínico, un ayudante debe extraer sangre venosa periférica de la paciente mediante técnica estéril para inmediatamente administrarla por vía epidural con una velocidad de inyección de aproximadamente 0.3 ml/segundo (65). La inyección se detendrá si el paciente experimenta dolor lumbar, radicular, cefalea o cualquier otro signo o síntoma neurológico. Una vez realizado el parche hemático, el paciente debe permanecer en decúbito supino un intervalo de tiempo mínimo de 2 horas (91). La velocidad como hemos comentado al inicio, condiciona la difusión de sustancias inyectadas en el espacio epidural y por tanto la extensión del parche.

Un factor importante a tener en cuenta es que el LCR acelera la coagulación de la sangre en el espacio epidural (203). La combinación de LCR y sangre puede facilitar el inicio de la coagulación mediante la activación de la vía extrínseca y mejora la estabilidad del coágulo como puede deducirse por la actividad fibroblástica y los depósitos de colágeno que se pueden observar en el lugar de la punción dural entre 48 horas y 2 semanas respectivamente tras la realización del parche (75). Se ha demostrado *in vitro* que la mezcla de sangre de mujer embarazada con LCR tiene un efecto procoagulante superior a cuando se mezcla sangre con solución de Hartmann medido mediante tromboelastograma (TEG). Este efecto procoagulante y estabilizador del coágulo del LCR sobre la sangre aumenta hasta que la hemodilución alcanza un valor del 30%. El LCR reduce el tiempo r en 2.4 minutos, el tiempo k en 0.6 minutos y produjo un incremento en el ángulo alfa de 7.3° con un descenso en la amplitud máxima de 2.0 mm

en TEG como se comentó en el apartado que aborda los cambios hematológicos de la gestante (76). Estos hallazgos *in vitro*, corroboran el hecho de que los parches realizados muy precozmente tras realizada la punción puedan necesitar un mayor volumen de sangre para ser efectivos por tener que contrarrestar el efecto de dilución que tiene un mayor flujo de LCR inmediatamente después de la punción dural. Asimismo los autores recomiendan realizar el parche hemático en el mismo nivel donde se produjo la punción dural para asegurar que el máximo volumen de sangre contacta con el LCR y contrarrestar el efecto de hemodilución. Esto contrasta con la recomendación de realizar la punción un nivel por debajo de la punción dural accidental que reiteradamente aparece en la literatura justificado por la migración craneal de la sangre cuando se inyecta en el espacio epidural lumbar por efecto de la mayor presión negativa existente en el espacio epidural torácico (73, 77).

Respecto al volumen de sangre a administrar, existe una gran variabilidad según las fuentes consultadas y es objeto de gran controversia (185). En el primer reporte realizado se utilizó 2-3 ml de sangre, con sucesivos incrementos posteriores en el volumen inyectado, según la literatura (79). Dado que los primeros estudios utilizaron cantidades más pequeñas (<10 ml) y se asociaron a una elevada tasa de fallos, estudios más recientes recomiendan el uso de entre 15 y 20 ml de sangre autóloga (65). Un volumen inyectado superior próximo al lugar de la punción dural suele extenderse cranealmente cubriendo hasta 9-10 segmentos espinales, con la mayor parte del coágulo limitado a 3-5 segmentos en torno al punto de inyección (80).

La eficacia del parche hemático es variable a lo largo de la literatura revisada. Una revisión sistemática reciente la sitúa entre el 65-71%, que es inferior aún para la población obstétrica (58). El PHE no es igualmente efectivo en cefaleas severas y persistentes como las que accidentalmente ocurren en obstetricia debido al uso de agujas de Tuohy del 18 G siendo parcial el alivio del dolor tras el primer parche (6). Un segundo PHE pueda ser necesario en el 37-50% de los casos

por ineficacia del primero o por recurrencia de la cefalea tras el alta hospitalaria, que se produce hasta en un 71% de los casos en la serie de Costigan y Sprigge (71). El fallo o la repetición del PHE debería hacernos pensar en otras posibles causas de cefalea.

Otros factores clave para el tratamiento eficaz de la CPPDA mediante PHE y que cobrarían especial relevancia en el caso de la paciente obstétrica son el calibre y el tipo de punta de la aguja utilizada durante la punción dural accidental, como se ha demostrado en un estudio sobre punciones lumbares (183). La menor eficacia del parche hemático en el caso de CPPD con pérdidas de LCR de alto débito podría estar relacionado con el elevado gradiente de presión que se produce en estos casos y que el parche hemático podría no contrarrestar eficazmente (131). Se ha demostrado que los parches hemáticos resisten presiones inferiores a 54,38 cm de H₂O producidas por agujas de 25G, pero no cuando se utilizan agujas de Tuohy de 19G y la presión generada es superior (147). Este aspecto puede estar relacionado con el elevado índice de fallos de el PHE en algunas series de casos comunicadas.

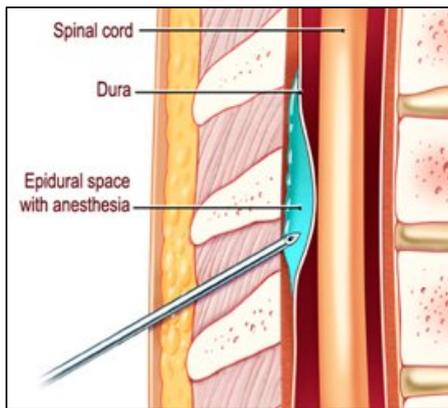


Figura 19. Técnica de parche epidural sobre un esquema de inyección de sustancia mediante punción única epidural lumbar. La imagen representa la distribución y morfología que adopta el líquido dentro del espacio epidural, entre el ligamento amarillo (externo) y la duramadre (interna) abombada en sentido proximal.

Tomado de RCH Dept of Anaesthesia and Pain Management in consultation with the Children's Pain Management Service First published January 2009. Updated August 2015. Con permiso del autor.

El parche se indica habitualmente a las 48-72 horas de presentación de la cefalea, cuando el paciente ha realizado al menos 24-48 horas de tratamiento conservador. Se ha demostrado que la eficacia es inferior si la administración se realiza en las primeras 24 horas (182), con un índice de recaídas para la CPPD superior en estos pacientes frente a los que fueron tratados después de las primeras 48 horas de la punción (83). Sobre el período máximo de aplicación no hay límite y se recomienda administrarlo siempre que se sospeche una CPPD, aunque se ha comunicado que su eficacia decrece en casos de cefalea crónica. No obstante, se han descrito casos de éxito hasta dos años después de la punción dural accidental (195); parece ser que la fuga puede convertirse en una fistula de LCR y el cierre de la misma resolvería el cuadro clínico.

La indicación del PHE con fines profilácticos es un tema controvertido pues si bien los primeros estudios demostraban una disminución en la incidencia y severidad de la CPPD, estudios posteriores criticaron una sobreestimación en el potencial beneficio del PHE con fines preventivos (26, 66). Sin embargo, un ensayo clínico más reciente ha demostrado que el PHE profiláctico reduce la incidencia y severidad de la CPPD (78, 84).

El parche hemático se ha utilizado con éxito en neurocirugía para el cierre de fistulas de LCR, neurología y en anestesia para el cierre de lesiones durales accidentales o espontáneas, para síndromes de hipotensión intracraneal idiopática e incluso para el tratamiento de hematomas subdurales de pequeño tamaño (72, 101, 122, 198).

Pero la administración de sangre por vía epidural no está exenta de complicaciones. A las asociadas a la técnica de punción epidural hay que añadir las derivadas del uso de sangre autóloga y del volumen de la misma necesario para tratar eficazmente la cefalea pues si bien es cierto que el grado de eficacia aumenta con el volumen entre 15 y 30 ml, también lo hace la incidencia de complicaciones:

- Molestias (78%)
- Dolor lumbar (35-54%)

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 1 +
Alineación: 1,74 cm + Sangría: 2,38 cm

- Dolor en las piernas o glúteos (12%)
- Fiebre (5%)
- Trastornos sensitivos y debilidad en las piernas (18%)
- Molestias cervicales
- Dolor radicular en territorio del nervio ciático

Estos síntomas suelen ser pasajeros y se resuelven espontáneamente en 2-3 días. Otras complicaciones menos frecuentes asociadas con el procedimiento incluyen hemorragia intraocular asociada a inyecciones epidurales rápidas, parálisis de pares craneales (déficit auditivo crónico), meningitis, aracnoiditis adhesiva crónica, absceso epidural, hematoma epidural, hematoma subdural, trombosis de seno venoso, pneumoencéfalo, dolor lumbar radicular, paraparesia permanente y síndrome de cola de caballo (70, 115, 118, 171, 189, 192, 194, 239, 241). La inyección de sangre intradural puede producir hematoma a dicho nivel o subdural, aracnoiditis, convulsiones e incluso aumentar la cefalea (82, 174, 211).

Ong et al. (184) estudió la repercusión que la punción dural accidental tratada o no con un parche hemático epidural planteaba para la ulterior analgesia epidural en la paciente obstétrica y sostiene que la PDA dificulta la analgesia epidural posterior. Hebl et al. (187), analiza el resultado de la analgesia obtenida en pacientes que han recibido un PHE y observan que el PHE no constituye ningún obstáculo para obtener una buena analgesia epidural en técnicas posteriores (240).

Además de las contraindicaciones de las técnicas neuroaxiales, sobre todo los problemas de la hemostasia, los estados sépticos y la infección local en el punto de punción, la utilización de sangre autóloga puede estar contraindicada o resultar controvertida en determinadas situaciones como leucemia, infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), enfermedades oncológicas, estados sépticos y fiebre (119). Pero tal vez sea el rechazo por parte del paciente por creencias religiosas (Testigos de Jehová), culturales o

antropológicos, el factor que con más frecuencia limita la utilización del parche hemático epidural. Esta circunstancia facilita que se oferten como alternativa a la sangre autóloga otras sustancias, como los compuestos de fibrina (9).

Técnica del Parche Epidural con Compuesto de Fibrina

El parche de fibrina se indica habitualmente de forma aislada como alternativa al parche hemático o cuando éste ha fracasado en el alivio de la CPPD (200, 209, 210). El compuesto de fibrina imita las últimas etapas de la cascada de la coagulación que conducen a la formación de un coágulo de fibrina de gran firmeza y estable en el tiempo (219).

Existen actualmente diferentes compuestos de fibrina con una formulación muy variada y con características diferenciales para cada indicación. Para la administración por vía epidural en el tratamiento de la CPPD, se prefieren compuestos con elevada proporción de trombina (500 UI/mL) que provocan una polimerización instantánea del fibrinógeno a fibrina, frente a compuestos con dosis más bajas (4 UI/mL) que pueden tardar un minuto en completar esta reacción (138, 139).

La técnica de administración en el espacio epidural está referida a Tissucol Duo® (Baxter S.L.) por ser la sustancia con mayor experiencia acumulada y que posiblemente más ventajas aporta en esta indicación (145). La técnica es similar a la del parche hemático, no en vano está basada en una modificación realizada por Schlenker y Ringelstein en 1987 sobre la técnica descrita por Gormley (8).

La técnica de localización del espacio epidural y la posición del paciente es la misma que para el parche hemático epidural sin embargo, el segmento espinal seleccionado debe ser el mismo donde tuvo lugar la punción dural, debido a que la distribución del compuesto de fibrina no es tan extensa como la sangre total, quedando aquel próximo a la zona de inyección como se ha podido ver en los estudios de inyección guiada por TAC (146).

La punción epidural y la administración del parche puede ser guiada mediante ecografía o fluoroscopia, especialmente cuando hay

dudas sobre la localización de la lesión dural, para asegurar la administración de la sustancia en el lugar deseado (201).

El volumen necesario a inyectar de compuesto sellante de fibrina es, como sucede para la sangre autóloga, muy variable, pero oscila en un rango significativamente inferior, de 1 a 18 ml de compuesto total (8, 143, 144). La composición del mismo se hace a partes iguales entre fibrinógeno, plasmafibronectina, factor XIII, plasminógeno, aprotinina por un lado y solución de trombina y calcio por el otro. Si se desconoce la localización exacta de la punción dural, la cantidad de compuesto deberá ser mayor.

Es importante comentar que el compuesto de fibrina debe ser descongelado a temperatura ambiente o como máximo a 37 grados antes de su utilización, según recomienda la ficha técnica del producto recogida en el Anexo IV, lo que requiere aproximadamente 20-30 minutos de preparación.

Después de la técnica la paciente permanecerá en decúbito supino durante al menos 1-2 horas antes de valorar el resultado clínico.

La eficacia del parche de fibrina no ha sido estudiada en un ensayo clínico controlado, en estudios con series extensas de pacientes obstétricas o no obstétricas, ni en estudios comparativos frente a otras terapias, pero se ha utilizado con éxito en numerosos casos de fugas de LCR de gradiente alto por fístulas postoperatorias o en casos refractarios al intento de cierre con parche hemático.

Diversos modelos in vivo en animales han demostrado la capacidad del compuesto de fibrina para soportar elevadas presiones (270 cm de H₂O) provocadas por fugas de LCR de alto débito provocadas por punciones con agujas de grueso calibre (147). García-Aguado (208) demuestra, en un modelo porcino de experimentación, que un parche de fibrina de 1,4 ml puede detener el flujo continuo de LCR a través del orificio dural capaz de generar una presión de 24,5 cm de H₂O, en el 87,5% de los casos. El estudio recrea un escenario similar al que se produce en la paciente obstétrica en sedestación

(208). Debido a que utilizan volúmenes de fibrina reducidos, la presión intracraneal no se ve incrementada en el momento de la inyección, por lo que los autores sugieren que el efecto de cierre de la fuga de LCR no es debido a la presión sino a la adhesividad del producto para taponar el orificio dural. Esto explicaría que para el parche de fibrina se utilicen volúmenes inferiores a los utilizados para el parche hemático, cuya eficacia sí parece claramente relacionada con el volumen inyectado, como se ha comentado anteriormente.

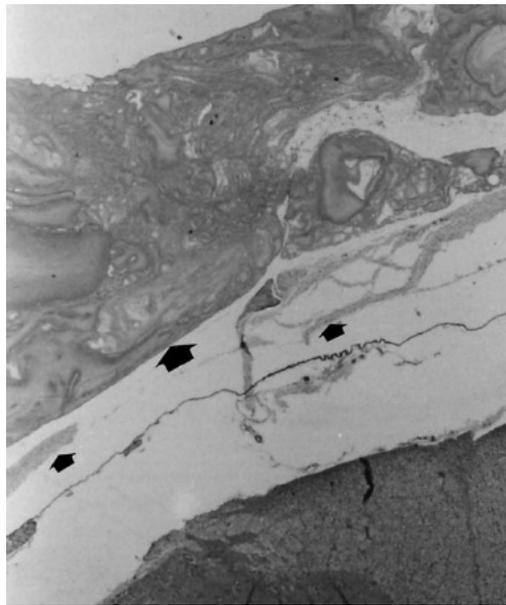


Figura 20. Microscopía electrónica de un corte axial de la médula espinal y sus cubiertas meníngeas en el punto del orificio dural sellado con compuesto de fibrina (flecha pequeña) en un animal del grupo experimental, con un material amorfo cubriendo el colgajo dural en el lado epidural (flecha grande), que se corresponde con el compuesto de fibrina. (Hematoxilina-eosina, 40x). Tomada de *Prophylactic Percutaneous Sealing of Lumbar Postdural Puncture Hole with Fibrin Glue to Prevent Cerebrospinal Fluid Leakage in Swine*. Garcia-Aguado, Roberto; MD, PhD; Gil, Francisco; MD, PhD; Barcia, Juan; MD, PhD; Aznar, Jose; Hostalet, Francisco; Barbera, Jose; MD, PhD; Grau, Francisco. *Anesthesia & Analgesia* 90(4):894-898, April 2000. Con autorización del Dr. García Aguado.

El modelo experimental animal no permite valorar aspectos clínicos como la intensidad de la cefalea, el alivio de la misma y el tiempo de inicio del efecto. No permite dilucidar el rol que desempeña el aumento de presión generado por el compuesto de fibrina en el espacio epidural y su repercusión sobre el alivio de la cefalea. Estos efectos no han podido ser demostrados en el humano y se desconoce la traducción clínica que podrían tener en un escenario como el de la CPPDA en la paciente obstétrica.

El efecto sellante se produciría tras apenas 1 minuto tras su aplicación sin desencadenar respuesta inflamatoria en la duramadre como se ha visto en estudios experimentales, donde se puede observar el compuesto de fibrina adherido a la cara externa y a veces interna de la duramadre taponando el orificio dural (148, 208).

El compuesto de fibrina presenta la característica de que no se retrae pues carece de células sanguíneas y tiene especial afinidad por las fibras de colágeno, lo cual aumentaría su adherencia y estabilidad en el tiempo (9).

Estudios histológicos han demostrado su seguridad cuando se aplica al tejido del sistema nervioso central, encéfalo, médula y nervios periféricos donde no ocasiona ningún daño ni genera la formación de tejido cicatricial (217). Se trata de un compuesto totalmente biocompatible y biodegradable.

Como inconvenientes podemos citar el riesgo de reacciones de hipersensibilidad a algunas de las sustancias que lo componen, como la aprotinina bovina (213). Además, a pesar de los controles, existe un potencial riesgo de infección viral, si bien ningún caso ha sido comunicado hasta el momento. Sí se han comunicado casos de meningitis aséptica que podían estar relacionados con el componente de fibrina pero que no han podido ser demostrados pues la meningitis aséptica puede producirse en punciones epidurales y espinales dentro de una práctica clínica adecuada, sin relación con el uso de componente de fibrina. Esta complicación no requiere tratamiento antibiótico, sólo reposo, analgesia e hidratación durante 48-72 horas evolucionando favorablemente hacia la curación sin secuelas.

Por último, aunque no es un aspecto menos importante, hemos de considerar el precio del producto, que es de 327,60 euros para el kit de Tissucol® Duo (Baxter S.L.) de 5+5 ml y de 134,89 euros para el de 2+2 ml, lo cual es a priori una desventaja frente al coste de la sangre autóloga que es cero. Es por esto que autores como Gentili abogan por utilizarlos por vía epidural y con este fin, sólo en casos donde se aprecie una fuga persistente de LCR después de haber realizado un PHE o cuando se detecta una fistula de LCR alrededor de un catéter intratecal (218). Frente a este uso alternativo, en muchas especialidades quirúrgicas el uso de los compuestos de fibrina está ampliamente implantados como práctica clínica habitual en combinación con otras medidas. Los pacientes se benefician de sus efectos positivos como hemostático y reparador tisular en el marco de una estrategia de seguridad, calidad y eficiencia de la práctica quirúrgica (219).

Existen diferentes compuestos disponibles en la actualidad, todos desarrollados con el mismo objetivo, hemostático y sellante de tejidos biológicos.

Compuestos Hemostáticos Biológicos

Existen en la actualidad diferentes compuestos o “pegamentos” biológicos que se utilizan en un amplio espectro de especialidades médicas, pero sobre todo quirúrgicas, con fines hemostáticos y de reparación tisular.

I. Compuestos hemostáticos extrínsecos

Estos materiales pueden ser de varios tipos:

- Materiales esponjosos: formados por el colágeno, factores activadores de los trombocitos y celulosa. Actúan como barrera física facilitando la coagulación de la sangre. Presentan el inconveniente de que requieren presión digital local para su ejercer su función por lo que no es efectivo en áreas anatómicas de difícil acceso.
- Materiales líquidos: entre ellos se incluyen las colas de fibrina.
 - Homólogas: Tissucol® Duo (Baxter International Inc.), Tisseel® (Baxter, Hyland Inmuno), Quixil® (Omrix Biopharmaceuticals SA, Nes Ziona, Israel).
 - Autólogas: Vivostat® (Thermogenesis, Rancho Cordova, CA), CryoSeal® (ConvaTec, Uxbridge, UK).
- Materiales mixtos: Floseal® (Baxter, Fremont, California, USA), Tachosil® (Nycomed, Linz, Austria): compuestos por colágeno o gelatina sobre el que se aplica un material líquido. Constituyen una nueva generación de agentes hemostáticos externos que tienen el inconveniente de su difícil aplicación en lugares poco accesibles e imposible aplicación a través de aguja.

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 1 + Alineación: 1,63 cm + Sangría: 2,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 2 + Alineación: 2,9 cm + Sangría: 3,54 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 1 + Alineación: 1,63 cm + Sangría: 2,27 cm

II. Compuestos hemostáticos extrínsecos líquidos

Los compuestos hemostáticos extrínsecos líquidos, están formados a partir de los siguientes componentes del plasma: fibrinógeno, trombina, factor XIII y en ocasiones antifibrinolíticos (plasminógeno, aprotinina), en diferentes proporciones según el producto en cuestión. Estos materiales se administran mediante dos dispositivos separados, cuyos respectivos contenidos se mezclarán justo en el momento de su administración. Uno contiene fibrinógeno y factor XIII y el otro contiene trombina, calcio y agente antifibrinolítico para prevenir una rápida fibrinólisis. Cuando se aplican y se mezclan todos los componentes, se desencadena la última fase de la cascada de la coagulación generando una sustancia parecida a un coágulo pero sin el plasma ni los elementos formes de la sangre.

El fibrinógeno, al entrar en contacto con la trombina, se transforma en monómeros de fibrina solubles, que se unen inicialmente mediante puentes de hidrógeno. Posteriormente en presencia de factor XIII y calcio, se crearán uniones covalentes más fuertes que proporcionarán mayor consistencia al polímero de fibrina. La trombina es también la encargada de activar el factor XIII en presencia de calcio. La diferente proporción de trombina es un factor clave para la rápida polimerización del compuesto y el inicio de acción (27).

Aún de consistencia semirrígida el polímero de fibrina, no alcanzará una estabilidad total hasta que se produzcan las uniones entre cadenas de fibrina alfa y gamma por acción de la aprotinina.

El compuesto de fibrina es absorbido por los macrófagos y fibroblastos en aproximadamente dos semanas. El mecanismo de acción descrito es común a todas las colas de fibrina, la diferencia entre éstas radica en la velocidad de formación del coágulo, su adherencia y durabilidad. Esto viene determinado por la concentración de fibrinógeno y trombina, la procedencia

de los elementos, la presencia de otras proteínas adicionales, la concentración de calcio y la temperatura necesaria para que tengan lugar dichas reacciones. Algunos de estos factores tiene una importancia fundamental para cada indicación en la que se utiliza el producto.

Todos los compuestos de fibrina líquidos tienen en común una gran eficacia y su rápida reabsorción o eliminación.

Respecto a la presencia de antifibrinolíticos, no todos los compuestos de fibrina formulan este componente y, cuando lo hacen, su origen puede ser muy diverso. En los EEUU el más utilizado es el ácido épsilon aminocaproico pero en la UE es la aprotinina (130). Este es un aspecto controvertido pues hay diferentes autores que defienden el uso de inhibidores de la fibrinólisis con los compuestos de fibrina para aumentar su acción hemostática al retrasar la fibrinólisis fisiológica. En cambio otros autores señalan que la aprotinina podría retrasar la cicatrización y formación del tejido de granulación, al retrasar la fibrinólisis, por lo que no aportaría ningún beneficio durante el periodo de reparación tisular (131). También se ha publicado sobre el uso de factor XIII y su eficacia en la reducción del sangrado durante las suturas vasculares, contribuyendo de forma eficaz a la disminución del tiempo de hemostasia cuando se incorpora a los compuestos de fibrina (132).

En función de la procedencia de las sustancias empleadas en la formulación del compuesto de fibrina, éstas se pueden clasificar en homólogas y autólogas.

A. Compuestos de fibrina homólogos.

En estos materiales, sus componentes se obtienen de plasma de sujetos donantes o de proteínas de origen bovino. No obstante estos elementos han sido tratados para descartar la transmisión de virus y otras enfermedades transmisibles conocidas. Entre

estos compuestos se encuentra Tissucol® Duo (Baxter International Inc.) y Tisseel® (Baxter, Hyland Inmuno), que contienen aprotinina como inhibidor de las proteasas plasmáticas y factor XIII, y Quixil® (Omrix Biopharmaceuticals SA, Nes Ziona, Israel) que contiene ácido tranexámico.

B. Compuestos de fibrina autólogos.

El uso de estos materiales ha ido en aumento al disminuir el riesgo de transmisión viral o de priones, y por su coste económico inferior.

Existen dos tipos de compuestos en función de su mecanismo de preparación:

- Crioprecipitación: CryoSeal® (ConvaTec, Uxbridge, UK) se crea utilizando material crioprecipitado que contiene fibrinógeno y otros factores de la coagulación. Al mezclar éste con la trombina y el calcio, se transforma en monómeros de fibrina no covalentes, que en presencia de factor XIIIa forman una estructura tridimensional que da origen a un coágulo. Además, contiene fibronectina, un importante factor remodelador durante la cicatrización.
- Utilizando veneno de serpiente (batroxobina): Vivostat® (Thermogenesis, Rancho Cordova, CA) provoca una conversión no fisiológica de fibrinógeno a fibrina. Esta proteasa cataliza el fibrinopéptido A en fibrinógeno, el cual se transforma en monómeros de fibrina-I solubles. Éstos a su vez, en un pH alrededor de 10, se asocian de forma no covalente formando un coágulo.

Si realizamos un ejercicio comparativo entre los distintos compuestos de fibrina líquidos disponibles, tendríamos que hacerlo analizando las siguientes propiedades:

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 1 +
Alineación: 1,88 cm + Sangría: 2,52 cm

- a. Estabilidad del coágulo: tanto Cryoseal® como Vivostat® (fórmula sin ac. tranexámico) muestran in vitro una disolución completa en 24 horas, mientras que Tissucol® Duo, que contiene aprotinina y Vivostat® con ac. tranexámico se disuelven al sexto día (133). In vivo el modelo es reproducible.
- b. Capacidad de adhesión: los compuestos con menor concentración de fibrinógeno y factor XIII como Quixil® tienen una mayor adhesividad frente a otros como Tissucol/Tisseel® que presentan una adhesividad menor.
- c. Hemostasia precoz: en un modelo experimental con hígado de conejo se comprobó que en los primeros 5 minutos tras su aplicación, los compuestos con capacidad hemostática del 100% fueron Tissucol/Tisseel®, posiblemente debido a su elevada proporción de trombina, frente a Quixil® que tuvo una capacidad hemostática de tan solo un 30% en la primera aplicación.
- d. Hemostasia tardía: que valora la hemostasia a los 7 días de aplicación. Tissucol® presentó una mayor capacidad hemostática tardía frente a Quixil®. Este aspecto depende sobre todo de la presencia de factor XIII en la fórmula del compuesto pues retrasa la lisis del coágulo (134).
- e. Seguridad: aunque la selección de donantes y los medios para evitar enfermedades transmisibles es exhaustiva, el uso de componentes humanos como el fibrinógeno o la trombina no están exentos de riesgos. Estos compuestos son tratados a elevadas temperaturas para evitar la posible transmisión de virus. No obstante el parvovirus B19 es resistente a elevadas temperaturas y otros medios convencionales de purificación (134, 135, 136). Existen resultados de seguridad a largo

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 2 +
Estilo de numeración: a, b, c, ... + Iniciar
en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación:
1,9 cm + Sangría: 2,54 cm

plazo, que varían en función del tipo de compuesto. Por ejemplo, está absolutamente contraindicada la utilización en el sistema nervioso central de fórmulas que contienen ácido tranexámico por riesgo de convulsión (136).

- f. Factor XIII y aprotinina: los compuestos que contienen factor XIII y aprotinina como Tissucol® presentan una mayor capacidad hemostática, dando mayor estabilidad al coágulo. El papel de aprotinina para mejorar la capacidad hemostática es dudoso según los estudios (136).
- g. Rapidez de aplicación: Algunas colas de fibrina como Tissucol® precisan de una elaboración mayor para su aplicación pues precisa congelación para su conservación y es preciso descongelarlo antes de su aplicación a temperatura ambiente, aproximadamente durante 30 minutos.

III. Tissucol® Duo (Baxter International Inc.)

Tissucol Duo® es un compuesto adhesivo de fibrina líquido para aplicación local que imita la última fase de la coagulación sanguínea y que se utiliza como tratamiento coadyuvante para conseguir la hemostasia en hemorragias en sábana y sellado y/o adhesión de tejidos en intervenciones quirúrgicas. En le Anexo IV se incluye la ficha técnica de Tissucol Duo® (Baxter S.L.) actualizada en 2013.

El sistema adhesivo Tissucol está constituido por dos componentes de origen humano, el concentrado proteico adhesivo liofilizado, para reconstituir con solución de aprotinina, y la trombina liofilizada, para reconstituir con solución de cloruro cálcico.



Figura 21. Jeringa Duplo-Jet de Tissucol Duo® (Baxter S.L.) precargada. Fotografía del autor con permiso de Baxter S.L.

A. Propiedades farmacológicas:

El mecanismo de acción de Tissucol Duo® corresponde a la última fase de la coagulación sanguínea. La molécula de fibrinógeno humana es una glicoproteína compuesta de tres pares de cadenas polipeptídicas ($A\alpha$, $B\beta$, γ) que forman una molécula con dos mitades simétricas. El fibrinógeno bajo la acción de la trombina se transforma en fibrina (α , β , γ) con liberación de dos moléculas de fibrinopéptido A y B. Los monómeros de fibrina formados, polimerizan en dímeros y posteriormente se unen entre sí mediante enlaces covalentes, por acción del factor XIII, previamente activado por la trombina, y en presencia de iones de calcio.

La fibrina producida, se adhiere a los tejidos que resultan expuestos tras la lesión tisular, con especial afinidad hacia las fibras de colágeno. La malla de fibrina formada, sirve de soporte para la proliferación de fibroblastos y capilares que se producen en el proceso de cicatrización. El proceso depende de muchos factores y entre ellos, la trombina, fibrina y factor XIII estimulan la proliferación de fibroblastos. La etapa siguiente del proceso de curación de heridas es la degradación por proteólisis y fagocitosis de la malla de fibrina. La fibrinólisis entre otros factores depende de la presencia de los activadores tisulares del plasminógeno, cuya concentración puede variar de un tejido a otro. Así la etapa final es la sustitución de la malla de fibrina por tejido conjuntivo y después la formación de un

tejido de cicatrización. En este proceso intervienen el plasminógeno y la plasmafibrinectina. Ésta proteína plasmática de amplia presencia en nuestra economía interacciona con diversos componentes de la coagulación y fibrinólisis. Es capaz de unirse a colágeno, fibrinógeno, fibrina, heparina, factor XIII y plaquetas, entre otros, regulando procesos de importancia en la hemostasia como: adhesión y agregación plaquetaria, remodelación de tejidos durante la cicatrización de la lesión, y activación de la fibrinólisis mediada por los activadores del plasminógeno. En el proceso de curación de la herida, se absorbe completamente el adhesivo de fibrina solidificado.

B. Seguridad:

Los componentes principales del producto se elaboran a partir de una mezcla de plasma humano. Las unidades de plasma proceden exclusivamente de centros de plasmaféresis autorizados y bajo control de las autoridades sanitarias en ausencia de antígeno HBs, anticuerpos anti VIH 1 y 2 y anti VHC, a las que se somete a una PCR para detectar secuencias de genoma de VIH-1, VHB y VHC. Para reducir el riesgo potencial de transmisión de virus, el concentrado proteico Tissucol y la trombina humana se someten a un tratamiento específico de inactivación de virus por vapor.

Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de los donantes, la realización de pruebas de detección para las donaciones individuales y los bancos de plasma para marcadores específicos de infección, y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, si se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto es aplicable también a los virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos. Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el VIH, VHB y VHC, y para los virus no encapsulados de la hepatitis A. Las medidas adoptadas pueden tener un valor limitado para virus no envueltos tales como el parvovirus

B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para una mujer embarazada (infección fetal) y para sujetos con inmunodeficiencia o con una producción aumentada de hematíes.

C. Composición cualitativa y cuantitativa:

1. Solución de Tissucol, 1 ml de solución contiene:

Proteína total: 100-130 mg. Proteína coagulable: 75-115 mg, compuesta de:

- Fibrinógeno 70-110 mg
- Plasmafibrinectina 2-9 mg
- Factor XIII 10-50 U⁴
- Plasminógeno 40-120 µg
- Aprotinina bovina 3000 UIK⁵

2. Solución de Trombina, 1 ml de solución contiene:

- Trombina humana 500 UI⁶
- Cloruro cálcico 40 µmol

3. Lista de excipientes:

• Excipientes de la solución Tissucol: Albúmina humana, Glicina, Cloruro sódico, Citrato sódico, Polisorbato 80, Creatinina, Agua para preparaciones inyectables.

• Excipientes de la solución Trombina: Albúmina humana, Cloruro sódico, Glicina, Agua para preparaciones inyectables.

C. Dosificación:

La dosis requerida del adhesivo de fibrina, Tissucol Duo, depende del tamaño de la superficie a sellar o recubrir o del tamaño del defecto que se vaya a rellenar y del método de aplicación.

⁴ Una unidad de Factor XIII corresponde a la cantidad de Factor XIII contenida en 1 ml de plasma normal fresco.

⁵ 1 UFE (Unidad de Farmacopea Europea) corresponde a 1800 UIK (Unidades Inactivador Kalidinogenasa)

⁶ Una Unidad Internacional (UI) de Trombina está definida como la actividad contenida en 0,0853 mg del Primer Estándar Internacional de Trombina Humana.

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Sangría: Izquierda: 0 cm, Primera línea: 1 cm, Con viñetas + Nivel: 1 + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Sangría: Izquierda: 0 cm, Primera línea: 1 cm, Con viñetas + Nivel: 1 + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Sangría: Izquierda: 0 cm, Primera línea: 1 cm, Con viñetas + Nivel: 1 + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

Como guía un Tissucol Duo 2,0 ml (2 ml de solución de Tissucol más 2 ml de solución de Trombina) será suficiente como mínimo para el sellado de superficies de un área de 20 cm².

Cuando el adhesivo se aplica con equipo pulverizador, la misma cantidad será suficiente para cubrir un área de 25 cm² a 200 cm², dependiendo de la indicación y del caso concreto.

Para evitar la excesiva formación de tejido de granulación y para asegurar la gradual absorción del adhesivo de Fibrina, debe aplicarse una capa delgada de solución Tissucol-Trombina.

D. Preparación:

El kit consta de dos jeringas precargadas con un solo émbolo (Duplojet) empaquetadas en dos bolsas selladas de plástico; la bolsa interior es estéril por dentro y por fuera, de dos clics para unificar la salida de las dos jeringas y de diversas agujas de inyección. La descongelación a temperatura ambiente de los dos componentes tarda de 20 a 30 min. Calentando (a no más de 37°C) se reduce el tiempo de descongelación a unos pocos segundos. Principalmente se recomienda calentar a 37°C (pero no excederlos), dado que esto conduce a la mezcla de las dos soluciones así como a la solidificación de la solución Tissucol-Trombina.

Justo antes de la aplicación se debe extraer el Duplojet con las dos jeringas precargadas de su cubierta de plástico y se deben retirar las cubiertas protectoras de las jeringas.

Tissucol Duo sólo debe utilizarse, después de descongelar cuando la solución de Tissucol, tenga una consistencia viscosa parecida a la miel. Las burbujas de aire de la jeringa que contiene la solución Tissucol, se dirigirán lentamente a la parte superior de la jeringa, cuando el Duplojet se incline o se gire de arriba a abajo.

Si la solución Tissucol tiene la consistencia de un gel se debe asumir, que se ha desnaturalizado, como consecuencia de la interrupción de la cadena de conservación en frío. En este caso no debe utilizarse el adhesivo de fibrina.

Los componentes adhesivos deben utilizarse en las 48 horas siguientes a la descongelación.

Tissucol puede inactivarse en contacto con soluciones yodadas o alcohólicas por lo que la superficie de aplicación debe estar libre de dichas sustancias; se recomienda lavar con solución salina fisiológica si es preciso.

E. Administración:

Una vez preparado el compuesto, puede aplicarse siguiendo los siguientes pasos:

I. Aplicación simultánea utilizando Duploject para inyección local o el Catéter Aplicador Duplocath para pulverización de grandes superficies.

La aplicación simultánea local, está indicada en zonas de intervención de difícil acceso (el espacio epidural), en cirugía mínimamente invasiva con trocar ó cuando se utiliza un endoscopio. Para ello se utiliza el sistema Duploject y la boquilla de unión. La aguja de inyección que proporciona el pack es sustituida por la aguja epidural de Tuohy 18-20 G.

El sistema Duploject consta de dos jeringas desechables idénticas y tiene un émbolo común que garantiza la aplicación simultánea de volúmenes iguales de cada uno de los dos componentes mediante una boquilla de unión común, antes de su mezclado en la aguja de aplicación para su administración. Este sistema permite la mezcla rápida y total de los componentes, lo cual es esencial para que el adhesivo adquiera la consistencia óptima.

La técnica de inyección es la siguiente:

1. Colocar las dos jeringas con solución de Tissucol y Trombina en el clip. Asegurarse de que ambas jeringas contienen cantidades iguales. Eliminar las burbujas de aire.

2. Conectar firmemente la boquilla de unión a las boquillas de las jeringas. Asegurar la conexión tirando de las bandas y fijándolas al

punto de conexión del Duploject. Si la banda retrocede, utilizar la boquilla de unión que sobra. Si no hay ninguna disponible, todavía es posible su utilización asegurándose que la conexión está ajustada para prevenir cualquier riesgo de fugas.

3. Ajustar una aguja de aplicación, que en el caso de administración epidural será la aguja de Tuohy, a la boquilla de unión. No expulsar el aire que quede dentro de la boquilla de unión o de la aguja de aplicación, a menos que se inicie la aplicación real.

4. Aplicar la solución Tissucol-Trombina sobre la superficie o superficies receptoras de las partes a sellar. Si la aplicación de los componentes del adhesivo de fibrina se interrumpe, inmediatamente se producirán coágulos en la aguja. Si la aguja de inyección se obtura durante la inyección, se puede introducir el fiador de la aguja y a continuación lavar con 1-2 ml de solución salina fisiológica antes de proceder a sustituir la aguja, que implicaría una nueva punción epidural. Sólo se sustituye la aguja de aplicación inmediatamente antes de volver a iniciar el sellado. Si la luz de la boquilla de unión se obtura, utilizar la boquilla de unión que se proporciona de más.

II. Aplicación secuencial del contenido de ambas jeringas para evitar que el compuesto solidifique durante la inyección dentro de la aguja de infiltración en el caso del parche epidural de fibrina, o para poder controlar mejor el sellado de tejidos biológicos. Para este método de aplicación se tienen que retirar las dos jeringas del Duploject y utilizarlas de forma separada. Aplicar la solución Tissucol a una de las superficies a sellar y una cantidad igual de solución de Trombina a la otra; a continuación unir las dos superficies. Dado que la alta concentración de Trombina produce una rápida solidificación del adhesivo de fibrina, queda poco tiempo para la aproximación y adaptación de las superficies.

Para evitar que el adhesivo de fibrina se adhiera a los guantes y al instrumental, antes de que contacten con el adhesivo, se deben humedecer con solución salina.

F. Precauciones:

- No está indicado el tratamiento de hemorragias arteriales o venosas masivas e intensas únicamente con Tissucol.

- No se ha descrito ninguna interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. El adhesivo se puede aplicar en pacientes totalmente heparinizados.

- No se conocen efectos indeseables durante el embarazo y la lactancia. Ninguna de las proteínas contenidas en Tissucol Duo, ni la solución de cloruro cálcico tienen efectos mutagénicos. Estudios animales en ratas mostraron que Tissucol Duo es seguro respecto a la toxicidad local. Dosis elevadas de aprotinina inyectadas intravenosamente a ratas embarazadas no tuvieron efecto embriotóxico ni teratogénico. Sin embargo, de acuerdo con las recomendaciones generalmente reconocidas en la actualidad, su uso durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, y la lactancia, se evitará cuando no sea estrictamente necesario.

- Dada la naturaleza del producto y su especial método de aplicación y mecanismo de acción (normalmente aplicación única, en casos excepcionales aplicación repetida de unos pocos ml, eficacia local), no se dispone de datos preclínicos sobre seguridad para Tissucol Duo en carcinogenicidad o simulación inmunológica.

G. Reacciones adversas:

- No se debe aplicar por vía intravascular ya que puede dar lugar a reacciones anafilácticas y/o complicaciones tromboembólicas, que pueden suponer un riesgo vital.

- La hipersensibilidad frente a proteínas bovinas (aprotinina) o la aplicación repetida de Tissucol podrían producir en casos muy excepcionales reacciones alérgicas o anafilácticas (213).

- No se dispone de datos preclínicos sobre la toxicidad aguda, subaguda o crónica, local o sistémica, del producto, sin embargo se han documentado casos de meningitis aséptica que podrían estar relacionados con el producto (137).

- Durante un ensayo clínico en cirugía cardiovascular donde se trataron 157 pacientes con Tissucol Duo (presentación congelada), se observaron dos casos de incremento de los niveles del dímero-D de fibrina, pero no excedieron los niveles que ocurrían después de este tipo de cirugía descritos en la literatura. El incremento de los niveles del dímero-D postoperatorio puede ser debido, al menos en parte, a la degradación del adhesivo de fibrina.

H. Forma farmacéutica:

Se presenta en forma de dos soluciones congeladas a -18° en jeringas de polipropileno precargadas dentro de cada kit, para un solo uso. El equipo de dispositivos es estéril y apirógeno si el envase está sin abrir y sin dañar, con una validez de dos años.

La cadena de conservación en frío no debe interrumpirse hasta la utilización del producto. Para protegerlo de la luz, mantener el envase en su caja exterior. La solución descongelada puede utilizarse en las 48 horas siguientes, si se conserva en el envase estéril sin abrir y sin dañar. La solución descongelada no debe volverse a congelar o refrigerar. No se debe reesterilizar.

Está disponible en las siguientes presentaciones:

- Tissucol Duo 1,0 ml (conteniendo 1,0 ml de solución Tissucol y 1,0 ml de solución)
- Tissucol Duo 2,0 ml (conteniendo 2,0 ml de solución Tissucol y 2,0 ml de solución Trombina)
- Tissucol Duo 5,0 ml (conteniendo 5,0 ml de solución Tissucol y 5,0 ml de solución Trombina)

Cada kit incluye un equipo de dispositivos de aplicación compuesto por un equipo doble estéril de dispositivos de aplicación que contiene dos boquillas de unión (incluyendo una de más) y cuatro agujas de aplicación (incluyendo tres de más). Estos dispositivos se utilizan en la aplicación simultánea de los componentes del adhesivo de fibrina.

I. Experiencia clínica:

Desde la introducción de Tissucol Duo® en clínica se han realizado numerosos ensayos clínicos que demuestran su eficacia como tratamiento coadyuvante para obtener la hemostasia y sellado de tejidos biológicos en intervenciones quirúrgicas y en otras diversas situaciones clínicas para las que se ha ido utilizando inicialmente “off label” como en gastroenterología, neurología, dermatología o anestesia. Más de 30 años de aplicación clínica y de 3000 artículos científicos avalan la eficacia y seguridad de este compuesto de fibrina líquido en medicina.

Material y Método

II. INTRODUCCIÓN

III. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

Fundamento

La punción dural accidental en la paciente obstétrica es una complicación de la anestesia-analgésia epidural. Su incidencia varía entre el 0,5-6%. En el 85% de los casos de punción dural accidental, ésta desencadena una cefalea que tiene, un evidente carácter iatrogénico (36). Por sus características fisiológicas, la paciente obstétrica presenta un elevado riesgo para desarrollar cefalea como consecuencia de una punción dural, ya sea para la anestesia intradural o cuando la punción dural es accidental en el transcurso de una anestesia-analgésia epidural (214). Es precisamente en esta última situación cuando la incidencia de cefalea es más elevada debido al mayor calibre de la aguja utilizada (11).

Evitar esta complicación totalmente significaría privar a las mujeres del método más eficaz y seguro de analgesia del dolor de parto que existe actualmente, la analgesia epidural continua con catéter (84) y denegarles un derecho regulado por decreto en nuestro país (159).

Es por ello que desde hace décadas, se vienen desarrollando estrategias para la prevención (26, 175) y el tratamiento (112) de dicha complicación con el objetivo de reducir tanto su incidencia como su severidad y complicaciones cuando inevitablemente se presenta.

La cefalea es debida a la pérdida de LCR desde el espacio intradural hacia el espacio epidural por el orificio que la aguja deja en la duramadre tras la punción, lo cual provoca un descenso en la presión intracraneal de la paciente. La aparición de la cefalea tiene lugar generalmente en las primeras 48 horas, coincidiendo con el momento en que, en condiciones normales, tiene lugar el alta hospitalaria de la paciente cuando se trata de un parto no complicado.

Atendiendo a sus características, la cefalea suele ser típicamente ortostática, puede ir acompañada de focalidad neurológica y su diagnóstico es clínico. La cefalea tiene un carácter incapacitante que limita significativamente la movilidad de la paciente en el periodo puerperal reduciendo su calidad de vida en el puerperio inmediato. Tiene por lo tanto consecuencias no sólo físicas sino también psicoemocionales, y trasciende tanto en el ámbito económico como sociofamiliar de la mujer. La cefalea postpunción dural accidental constituye un motivo de preocupación para las gestantes antes del parto y generan gran insatisfacción en las púerperas en relación con la atención sanitaria recibida (14, 113).

Aunque el tratamiento médico conservador resuelve o atenúa la cefalea en la primera semana en más del 70% de los casos, la estancia hospitalaria de la paciente y del recién nacido se prolonga significativamente (3, 97). Una vez dadas de alta, la tasa de recaídas se aproxima al 50% y en ocasiones, se producen casos en los que la cefalea cronifica (36, 178). Así pues, aun en aquellos casos que evolucionan favorablemente con tratamiento analgésico no intervencionista, la CPPDA tiene un impacto económico negativo.

Garantizar el diagnóstico precoz de la cefalea postpunción dural accidental e instaurar de forma inmediata un tratamiento eficaz de la misma, aportaría un gran beneficio a las pacientes y su familia, así como al propio sistema sanitario tanto en términos de estancias evitables como de calidad percibida por los usuarios en las encuestas de satisfacción.

Aproximadamente el 85% de las cefaleas postpunción dural accidental no responde favorablemente a un tratamiento analgésico conservador instaurado y mantenido durante 24-48 horas. En estos casos, el tratamiento de elección es el parche hemático epidural con sangre autóloga (69). El objetivo de esta técnica es doble:

1. Aumentar la presión en el espacio epidural y por ende en el espacio subaracnoideo situado al otro lado de la duramadre, lo cual redundará finalmente en un aumento de la presión intracraneal,

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 +
Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar
en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación:
1,63 cm + Sangría: 2,27 cm

2. Cerrar el orificio creado en la duramadre de la paciente para detener la fuga de líquido cefalorraquídeo desde el espacio subaracnoideo al epidural, y potenciar así el mecanismo anterior de elevación la presión subaracnoidea y por tanto aumentar la presión intracraneal.

Como mencionamos en la introducción, el mecanismo por el cual el aumento de presión alivia la sintomatología neurológica, se explica de acuerdo con la hipótesis de Monro-Kellie (95, 99, 120). No obstante, la observación de que la administración de sustancias en el espacio epidural conseguía el restablecimiento de la presión intracraneal y suprimía la cefalea había venido soportada tanto por el cierre del orificio dural dejado tras la punción, como por el efecto que el volumen inyectado producía sobre la presión intracraneal (205). Así, se comprobó que, tanto la solución salina fisiológica como los coloides tenían un efecto más leve y transitorio que la sangre o el compuesto de fibrina. Y que éstos a su vez, tenían un menor efecto cuando se administraban alejados del lugar de punción o en el animal previamente laminectomizado (205) donde la transmisión de la presión hacia la columna de líquido cefalorraquídeo, y por tanto su repercusión sobre la presión intracraneal es menor. Si el aumento de presión sigue una relación lineal con el volumen inyectado en el espacio epidural o más bien depende del tipo de sustancia empleada, si el cierre del agujero dural es un aspecto clave en la recuperación de la presión de líquido cefalorraquídeo o si la simple inversión del gradiente de presiones subaracnoidea-epidural inducida de forma aguda por la administración del parche epidural es el factor fundamental que contribuye a la desaparición de la cefalea son aspectos cuya relevancia se desconoce (179, 201, 205) actualmente.

El parche epidural con sangre autóloga tiene una eficacia que oscila entre el 61-75% (58, 65, 123), con una tasa de fallos en torno al 40% (193). En concreto para la paciente obstétrica, el porcentaje de fracasos de la terapia para conseguir un alivio completo del dolor puede llegar a ser del 65-75%, persistiendo en estos casos una cierta

cefalea residual. El índice de recaídas tras haber obtenido un resultado de éxito puede alcanzar el 71% en algunas series analizadas (36).

La eficacia puede valorarse a las 2 horas y depende principalmente de los siguientes factores: el calibre de la aguja, el tiempo de evolución desde la punción (no antes de las 24 horas) y el volumen de sangre inyectada, entre 15-20 ml. En caso de fallo de la técnica, se puede administrar un segundo parche transcurridas 24 horas del primero.

El parche hemático epidural no es una técnica exenta de efectos adversos. Desde simples molestias lumbares (78%) hasta dolor lumbar (35-54%), dolor en las piernas o glúteos (12%), fiebre (5%), trastornos sensitivos y debilidad en las piernas (18%), dolor radicular en territorio del nervio ciático, etc., generalmente tienen una resolución espontánea. Otras complicaciones menos frecuentes incluyen la hemorragia intraocular asociada a inyecciones epidurales rápidas, parálisis de pares craneales (192), meningitis (194), aracnoiditis adhesiva, absceso epidural, hematoma epidural, hematoma subdural (189), trombosis de seno venoso (171) pneumoencéfalo, dolor lumbar radicular, paraparesia permanente (118) y síndrome de cola de caballo (70, 115). La inyección involuntaria de sangre intradural puede producir un hematoma tanto subaracnoideo como subdural, pero también puede ser fuente de aracnoiditis (82), convulsiones (211) e incluso de aumento de la cefalea (174).

El parche hemático epidural está contraindicado en casos de trastorno de la hemostasia, infección sistémica, fiebre o enfermedad oncológica y puede ser rechazado por los pacientes por motivos culturales o religiosos.

A pesar de ser el estándar para el tratamiento intervencionista de la CPPDA refractaria a tratamiento conservador, lo expuesto anteriormente, pone de manifiesto el amplio margen de mejora que aún existe para esta técnica en cuanto a resultados en eficacia y seguridad derivados de su aplicación clínica.

Formulación de la hipótesis

Como alternativa a la sangre autóloga por vía epidural, se ha planteado en ocasiones la utilización de un compuesto de fibrina que es ampliamente utilizado en medicina por sus propiedades hemostáticas y de reparación tisular (5, 6, 7, 8) para el control de hemorragias en sábana, mejorar el sellado de suturas y facilitar la cicatrización de heridas. El compuesto de fibrina actúa reproduciendo localmente las últimas etapas de la cascada de la coagulación que conducen a la formación de un coágulo de fibrina (219).

El proceso tiene lugar en apenas un minuto en función del contenido del producto en trombina (138, 139). La velocidad de formación de un trombo de elevada firmeza determina la escasa distribución del producto en el espacio epidural por lo que hay que administrarlo a ser posible sobre el orificio dural. Aun cuando la velocidad de formación del trombo pudiera parecer un inconveniente, podría jugar un papel fundamental en el desarrollo de un aumento de presión sin necesidad de incremento de volumen sobre un área localizada del espacio epidural. Tendría lugar, por tanto, el mismo fenómeno de inversión del gradiente de presiones que se produce cuando se utiliza sangre autóloga, pero en un espacio de tiempo más corto y posiblemente utilizando un volumen de sustancia menor.

Otro aspecto a destacar en lo que se refiere al compuesto de fibrina es que, por carecer de células, el coágulo de fibrina no se retrae, presenta mayor firmeza y es más estable en el tiempo (9).

Debido a la elevada adhesividad que presenta el coágulo de fibrina, éste soporta presiones de flujo de LCR de hasta 60 cm de H₂O; muy superiores a las que se producen en la mujer puérpera incluso realizando maniobras de Valsalva (147). Esta propiedad del compuesto de fibrina favorecería su utilización precoz, incluso inmediatamente después de la punción dural en aquellos casos en los que la cefalea debuta de forma instantánea como propugnan algunos autores. Se sabe que en las primeras 24 horas tras la punción, la

eficacia del parche hemático es inferior al 20% en la paciente obstétrica debido a un factor diluyente del LCR sobre la sangre (182).

En cuanto al volumen de compuesto de fibrina administrado, se ha observado que es muy variable, siempre inferior al de sangre, y sin una influencia determinante en la eficacia (208). Aunque no se ha establecido aún un volumen estándar para el compuesto de fibrina, esta característica de un volumen reducido respecto a la sangre, constituiría una ventaja en cuanto a seguridad pues la mayoría de los efectos adversos y complicaciones relacionados con la técnica del parche hemático se relacionan con el volumen de sangre utilizado.

La técnica de administración del parche con compuesto de fibrina es muy similar a la técnica con sangre autóloga. No se han comunicado hasta el momento efectos adversos de interés, posiblemente por el reducido volumen administrado. Son excepcionales las comunicaciones de reacciones graves (213) a pesar de que es un compuesto ampliamente utilizado en cirugía desde hace décadas y sobre el que hay una amplia evidencia científica disponible (219).

El compuesto de fibrina se utiliza de forma habitual para el tratamiento de fistulas de LCR de alto débito (218), como alternativa al parche hemático o cuando éste falla, siendo muy escasas las comunicaciones en las que el compuesto de fibrina ha proporcionado un resultado parcial o nulo (207). Sin embargo, la eficacia del compuesto de fibrina para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental se desconoce actualmente más allá de su utilización en casos aislados y series de casos, pues no ha sido testada en ningún estudio comparativo ni ensayo clínico hasta el momento.

La aplicación del parche epidural para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental, ya sea con sangre autóloga o con compuesto adhesivo de fibrina se menciona en la literatura con numerosas variaciones técnicas, como muy distintos son también los resultados obtenidos en cuanto a eficacia (28) y seguridad, no habiéndose publicado hasta el momento ningún estudio prospectivo

aleatorizado que compare la eficacia de ambos métodos en esta indicación.

Intentar documentar si aspectos tan relevantes como la eficacia del parche epidural (remisión de la cefalea, alivio parcial, rapidez de efecto, recurrencia a medio o largo plazo), la seguridad (efectos adversis) o el grado de satisfacción de la paciente con el tratamiento, dependen del volumen o del tipo de sustancia utilizados (29), constituyen el eje central de este estudio. Para ello, se compara un volumen de compuesto de fibrina un 60% inferior a otro de sangre autóloga de 15 ml, siguiendo una técnica estándar de administración de parche epidural para ambos tratamientos en una muestra de pacientes puérperas con cefalea postpunción dural accidental que no han respondido al tratamiento analgésico conservador.

La hipótesis de investigación plantea que la administración de 6 ml de compuesto de fibrina por vía epidural tiene una eficacia superior a la administración de 15 ml de sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea post-punción dural accidental producida durante la analgesia epidural obstétrica en virtud de las propiedades reológicas de la sustancia administrada.

Material y Método

**IV.
MATERIAL Y MÉTODO**

MATERIAL Y MÉTODO

Fases del estudio y cronograma

El estudio se ha estructurado en las siguientes fases para su desarrollo a lo largo de los últimos 5 años:

A. Revisión bibliográfica.

Primera revisión bibliográfica, utilizando los siguientes buscadores:

- Medline y Embase
- Índice Médico Español
- PubMed

Los criterios de búsqueda fueron los siguientes:

- Revisiones sistemáticas, Ensayos clínicos, Artículos originales, Casos y series de casos clínicos, Cartas, capítulos de libro.
- Artículos con texto completo y referencias con resumen.
- Trabajos realizados en humanos y animales.
- En inglés, francés y español.
- Sin límite de fecha.

Las palabras clave y los operadores booleanos utilizados en las sucesivas búsquedas se recogen en la tabla 8.

B. Diseño metodológico siguiendo las recomendaciones del CEIC local.

C. Estandarización de la técnica y adecuación del protocolo de trabajo a la práctica clínica y al entorno.

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: A, B, C, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 1,63 cm + Sangría: 2,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 1 + Alineación: 1,63 cm + Sangría: 2,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 1 + Alineación: 1,63 cm + Sangría: 2,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: A, B, C, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 1,63 cm + Sangría: 2,27 cm

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

Cefalea postpunción dural	And	Parche hemático epidural
Postdural puncture headache		Epidural blood patch
Or		
Cefalea postpunción espinal		Compuesto de fibrina
Or		
Unintentional dural puncture		Glue
Or		
Obstetric analgesia		Sealant compound
Or		
Cerebrospinal fluid		Headache
Or		
Biomechanical properties		Human duramater

Tabla 6. Palabras clave y operadores booleanos.

- D. Segunda búsqueda bibliográfica siguiendo los mismos criterios excepto para el período de búsqueda que se limitó a los dos años anteriores.
- E. Trabajo de campo y recogida de datos. Años 2010-2014.
- F. Análisis de los datos y obtención de resultados. Enero a mayo de 2015.
- G. Tercera búsqueda bibliográfica siguiendo los mismos criterios excepto para el período de búsqueda que se limitó a los 5 años anteriores. Julio de 2015.
- H. Discusión y conclusiones. Junio a Agosto 2015.

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato: Numerado + Nivel: 1 +
 Estilo de numeración: A, B, C, ... + Iniciar
 en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación:
 1,63 cm + Sangría: 2,27 cm

La anestesia epidural en obstetricia

Se denomina analgesia epidural (extradural o peridural), al bloqueo de la conducción de la información dolorosa obtenido mediante el empleo de sustancias analgésicas de distintos tipos, introducidas, por medio de agujas o catéteres, cuyo extremo proximal al paciente, se aloja en el llamado espacio epidural (164). Como tal es una técnica regional, de acción segmentaria, metamérica, de acción central neuroaxial, que puede extenderse más o menos en función del tipo de fármaco y el volumen administrado.

La técnica de analgesia epidural continua con catéter es la técnica de elección en obstetricia para el alivio del dolor de parto. La preservación o no de la integridad del tejido dural y en caso de atravesarlo, hacerlo con el material adecuado resulta un aspecto crucial a la hora de realizar las distintas modalidades anestésicas o analgésicas y tiene obviamente distinta repercusión en el desarrollo o no de CPPD (29).

Tanto la localización del espacio epidural como el posicionamiento del catéter son técnicas ciegas, con una tasa de fallos del 12% para proporcionar analgesia. Aunque se considera que la tasa de éxitos se aproxima al 98,8%, hasta en el 7,1% de los casos hay que sustituir el catéter en al menos una ocasión (222).

La técnica de punción se realiza bajo anestesia local infiltrativa de la piel. Para la punción epidural se utilizan agujas de tipo Tuohy con punta curvada tipo Huber de calibre 16-20 G, siendo la más habitual la del 18 G, que permiten introducir un catéter en el espacio epidural para la analgesia o anestesia continua.

La posición de la paciente puede ser sedestación o decúbito lateral izquierdo y si bien es más recomendable esta última, suele utilizarse la primera por comodidad para la paciente y para el operador. La posición lateral podría influir en la distribución asimétrica del anestésico, más extensa en la zona declive. En sedestación la distribución suele ser craneal más que caudal, aunque el factor que más influye en la extensión del bloqueo es la velocidad de

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

inyección que debe ser lenta para evitar que alcance metámeras cervicales.

La punción suele emplear un abordaje medial interespinoso atravesando secuencialmente la piel, el tejido celular subcutáneo, la musculatura interespinosa y el ligamento amarillo antes de alcanzar el espacio epidural.

La localización del espacio epidural es la parte más compleja de la técnica y su importancia es crucial para asegurar el resultado. A pesar de que se han desarrollado diversas técnicas para ello, es un proceso que tiene tanto falsos negativos como falsos positivos y es donde la experiencia del operador juega un papel fundamental. Todas las técnicas están basadas en dos características: la presión negativa o subatmosférica del espacio epidural y la pérdida de resistencia que se percibe en el émbolo de la jeringa cuando la aguja alcanza el espacio epidural mientras se ejerce una presión positiva sobre el mismo. La técnica más recomendada es la pérdida de resistencia con suero salino fisiológico conteniendo una burbuja de aire en su interior que será comprimida durante la punción y recuperará su esfericidad en el momento que la punta de la aguja alcance el espacio epidural (160). Una vez introducida la aguja hasta las proximidades del ligamento amarillo, se retira el fiador de la aguja y se conecta la jeringa con solución salina y una burbuja de aire en su interior. Se ejerce presión continua sobre el émbolo mientras se avanza el complejo aguja-jeringa. Al atravesar el ligamento amarillo se percibirá una pérdida de resistencia al avance del émbolo, de 689 cm de H₂O a 22 cm de H₂O (165) y se inyectará algo de solución, nunca aire.

Antes de introducir un catéter o administrar una dosis elevada de anestésico local, se recomienda realizar una dosis test para asegurarnos de que no estamos en el espacio subdural, subaracnoideo o vascular. Consiste en administrar una dosis baja de anestésico local, como para una anestesia subaracnoidea, con adrenalina. Si la localización es intravascular se advertirá una taquicardia autolimitada, si es subaracnoidea se producirá un bloqueo anestésico metamérico completo en 2-3 minutos y si es subdural se observará un bloqueo

simpático y sensitivo extenso con un bloqueo motor parchado. En cualquiera de estas situaciones está indicado retirar la aguja y repetir la punción.

En el caso de producirse una PDA, no siempre es evidente la salida de LCR por la aguja o por el catéter cuando la perforación se produce al introducir éste. Hasta un 26% de las punciones dures accidentales pueden pasar inadvertidas (36). Cuando la salida de líquido es evidente, debe confirmarse que se trate de LCR por la temperatura o el análisis de glucosa y proteínas entre otros métodos aunque ninguno de ellos es completamente fiable.

La técnica epidural es una técnica anestésica segura. Entre las complicaciones más frecuentes de la analgesia epidural podemos mencionar las parestesias durante la introducción del catéter, el temblor, que es transitorio, y la cefalea postpunción dural accidental (CPPDA) cuando se punciona la duramadre de forma involuntaria en el intento de localizar el espacio epidural. Como complicaciones graves aunque excepcionales podemos citar: toxicidad sistémica por inyección intravascular inadvertida de anestésico local, hematoma epidural y absceso epidural.

Las contraindicaciones de la analgesia epidural son los trastornos de la hemostasia, la infección local o sistémica, la hipovolemia severa y el rechazo por parte de la paciente.

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

Pacientes

El estudio analiza una muestra de 70 mujeres en el período postparto inmediato atendidas en la UGC-Ginecología y Obstetricia del Hospital U. Virgen Macarena de Sevilla que han recibido analgesia epidural para el alivio del dolor de parto, que recibieron una punción dural accidental durante la aplicación de dicho procedimiento de analgesia y que posteriormente desarrollaron una cefalea como consecuencia de dicha complicación técnica, siendo ésta refractaria al tratamiento médico analgésico conservador.

Selección

Los criterios en base a los cuales se realizó la selección de pacientes son los siguientes:

Criterios de Inclusión:

- Mujer
- Edad entre 18 y 40 años.
- Peso entre 40 y 100 Kg.
- Parto vaginal
- Período de puerperio inmediato que ha recibido una punción dural accidental en el transcurso de la analgesia epidural para el trabajo de parto.
- Punción dural accidental con aguja Tuohy 18 G o con su catéter correspondiente 19 G.
- Punciones durales accidentales advertidas y declaradas.
- El diagnóstico de punción dural accidental se realizado visualmente mediante la salida de LCR a través de la aguja o del catéter, comprobado mediante la temperatura y la determinación de glucosa.
- Identificado el segmento espinal donde se produjo la punción dural accidental.
- Instaurado un tratamiento preventivo⁷.

⁷ Según protocolo del centro hospitalario.

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 1 +
Alineación: 1,27 cm + Sangría: 1,9 cm

- Que cumple los criterios de CPPDA de la IHS (3).
- Que no responde al tratamiento analgésico conservador
- Comprende la información que se le proporciona por escrito y expresa su consentimiento por escrito.

Criterios de Exclusión:

- Punciones dures múltiples o a distintos niveles.
- Anestesia epidural combinada.
- Cesáreas.
- Analgesia complementaria por vía iv con opioides para el dolor de parto.
- Alergia a alguno de los compuestos utilizados en el estudio.
- Fiebre > 38°.
- Alteraciones de la coagulación.
- Infección local al nivel del punto de punción
- Infección sistémica.
- Enfermedad neurológica o sintomatología previa.
- Patología psiquiátrica mayor (DSM-IV).

Diseño del estudio

Se trata de un estudio prospectivo comparativo paralelo abierto (ciego por terceros) y aleatorizado (220).

No hemos establecido un grupo control de tratamiento con placebo o de no tratamiento, por motivos éticos dado el tipo de patología. Es cierto que si bien ambos tratamientos han demostrado su eficacia en diferentes estudios clínicos prospectivos, ninguno lo ha hecho frente a placebo. Sólo el parche hemático ha sido comparado en un ensayo clínico aleatorizado controlado frente a la terapia

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 1 +
Alineación: 1,27 cm + Sangría: 1,9 cm

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

convencional para la cefalea postpunción dural accidental en obstetricia (6). En cefalea postpunción lumbar en neurología se han realizado varios ensayos clínicos, uno aleatorizado controlado frente a terapia convencional (198) y otro controlado con placebo (5).

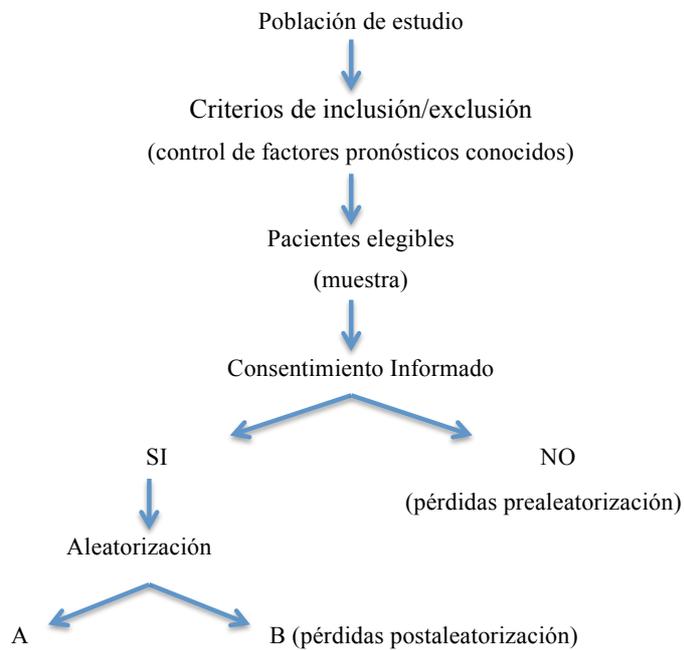
En cuanto a la seguridad, ambos tratamientos se han mostrado seguros en esta indicación siendo ampliamente aceptado su uso actualmente (9, 11, 26).

La intervención se realiza en un momento de la evolución de la enfermedad en que el tratamiento conservador a fracasado y aun cuando desconocemos el desenlace de la misma dejada a su libre evolución con o sin tratamiento conservador.

Aunque el estudio no se ha enmascarado para el paciente ni para el operador, es importante destacar que éste siempre ha sido el mismo en todos los casos. El evaluador de las pacientes a partir de su inclusión en el estudio, es decir, en las visitas de valoración de la respuesta al tratamiento siempre ha sido enmascarado para el tratamiento administrado, al igual que la persona que ha realizado el tratamiento de los datos y el análisis estadístico.

Aleatorización

Se seleccionaron un total de 87 pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión, de las que sólo 70 aceptaron el tratamiento intervencionista de la cefalea y su participación en el estudio. Con el objetivo de que ambos grupos fueran comparables u homogéneos, evitar el sesgo del investigador en la asignación de casos a los grupos y garantizar que los tests estadísticos tuvieran valores de significación válidos se procedió a la aleatorización previa de la muestra en dos grupos de 35 pacientes cada uno (220).



Las pacientes que aceptaron participar en el estudio fueron asignadas para ser tratadas en uno de los dos grupos mediante un sistema de aleatorización restrictiva por bloques (30). Este sistema persigue obtener una mayor igualdad entre los grupos para que sean del mismo tamaño.

Se establecieron bloques de 4 pacientes, en cada bloque el 50% de los pacientes fueron al Grupo A y el 50% al Grupo B siguiendo un orden de asignación dentro de cada bloque que varía aleatoriamente como sigue: AABB, BBAA, ABAB, BABA, ABBA, BAAB, creando sucesivamente bloques de este tipo de 4 individuos cada uno hasta completar la muestra.

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

Periodo de reclutamiento

El período de reclutamiento comprende los años 2009 a 2013.

Tratamiento preventivo de la CPPDA

Una vez que las pacientes fueron informadas de que habían sufrido una punción dural accidental, siguiendo el protocolo establecido en el centro hospitalario⁷ para este tipo de complicaciones, se dejó constancia del suceso en la historia clínica y se instauró en todos los casos el siguiente tratamiento preventivo:

- Aliviar los pujos durante el período expulsivo y acortar dicho período dentro de lo posible.
- Reposo relativo, evitando las maniobras de Valsalva.
- Prevención del estreñimiento mediante dieta.
- Hidratación oral y endovenosa 3000 ml/día.
- Hidrocortisona 100 mg iv, en dosis única.
- Dexketoprofeno 50 mg/8 horas iv, si dolor como tratamiento de rescate.

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 1 +
Alineación: 1,63 cm + Sangría: 2,27 cm

Tratamiento analgésico conservador de la CPPDA

En aquellas pacientes que desarrollaron cefalea ortostática típica cumpliendo los criterios de la IHS (3) a pesar del tratamiento preventivo, se instauró tratamiento analgésico conservador durante al menos 24 horas y fueron revisadas cada día. El tratamiento estándar administrado es el siguiente:

- Reposo relativo, evitando las maniobras de Valsalva.
- Prevención del estreñimiento mediante dieta.
- Hidratación oral y endovenosa 3000 ml/día.
- Cafeína 300 mg oral/8 horas, salvo si lactancia materna.

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 1 +
Alineación: 1,63 cm + Sangría: 2,27 cm

- Dexketoprofeno 50 mg iv/8 horas pautado.
- Paracetamol 1 gr iv/6 horas si dolor, como medicación de rescate.

Si a las 24 horas de haber iniciado el tratamiento analgésico la cefalea persiste y el alivio del dolor no es significativo, se activa el protocolo de estudio, se informa a la paciente y se le ofrece participar en el mismo mediante la obtención del consentimiento informado por escrito.

Técnica del parche epidural

Con el objetivo de reducir la variabilidad en la técnica de la aplicación del parche epidural se siguió un procedimiento normalizado de administración.

La técnica se realiza en quirófano, en condiciones habituales de esterilidad, bajo monitorización estándar (PANI, SpO₂, EKG5d), con canalización de vena periférica antecubital para quimioprofilaxis por protocolo⁸, y en posición de sedestación. La punción se realiza con una aguja de Tuohy 18 G (Braun Perifix, B. Braun Ltd; Melsungen, Alemania), previa anestesia local infiltrativa de piel y tejido celular subcutáneo con lidocaína 2% y utilizando la técnica de pérdida de resistencia son 3 ml de solución salina fisiológica, en el mismo espacio intervertebral donde se produjo a punción dural accidental y utilizando un abordaje medial interespinoso.

Las únicas diferencias técnicas entre ambos grupos son el tipo de sustancia utilizada y el volumen administrado:

GRUPO PHE: SANGRE AUTÓLOGA. Se administran por vía epidural 15 ml de sangre recién extraída de una vena antecubital de la

⁸ Recomendación de la Comisión de Infecciones: Cefazolina 2 g o Ciprofloxacino 400 mg por vía endovenosa, si alergia a betalactámicos, 30 min antes de la técnica.

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

paciente por un ayudante, empleando una técnica estéril, una vez el anestesiólogo ha localizado el espacio epidural.

GRUPO PFE (Parche de Fibrina Epidural): COMPUESTO DE FIBRINA (TISSUCOL® DUO). Se administran por vía epidural 6 ml de un compuesto de fibrina con la siguiente fórmula: por trombina 500 UI/ml, proteína total 100-130 mg, proteína coagulable 75-115 mg, factor XIII 10-50 UI, plasminógeno 40-120 mg, fibrinógeno 70-130, aprotinina 3000 UIK/ml (Anexo IV).

Para obtener un volumen de 6 ml utilizamos la presentación de 5 + 5 ml que nos permitiría cubrir una superficie teórica de 31 cm cuadrados.

En ambos grupos, la administración se realizará a una velocidad constante de 0.3 ml/s en el caso de la sangre y de 1 ml/s para el compuesto de fibrina, con el objetivo de impedir que la sustancia se solidifique en la aguja impidiendo su completa administración. La inyección se detendrá ante la aparición de aumento de la cefalea, dolor lumbar, radiculopatía o cualquier otra sintomatología neurológica.

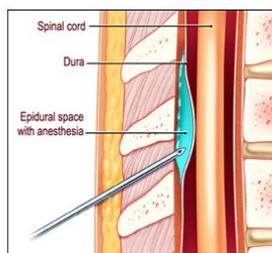


Figura 22. Parche epidural. Esquema de inyección epidural de fibrina o sangre y la depresión de la duramadre sobre el canal medular.

Una vez realizada la técnica, la paciente pasará a su habitación donde permanecerá en decúbito supino con cama a 0°, para valoración y seguimiento, manteniendo únicamente la medicación analgésica de rescate con Paracetamol 1 g iv/6 horas. Toda la medicación adicional

se suspende al menos 4 horas antes de la aplicación del tratamiento epidural, salvo la hidratación endovenosa.

Variables estudiadas

La variable principal es la intensidad de la cefalea en una escala verbal simple de 4 puntos: sin cefalea, cefalea leve, cefalea moderada y cefalea severa, viniendo definidas cada una de estas categorías como sigue:

- Cefalea leve es una cefalea postural ortostática que limita ligeramente las actividades básicas de la vida diaria, no confina la paciente a la cama y no se asocia a otros síntomas.
- Cefalea moderada es una cefalea postural ortostática que confina la paciente a la cama gran parte del día, aunque no siempre están presente síntomas asociados.
- Cefalea severa es una cefalea postural ortostática que confina a la paciente la cama todo el día y se asocia a otros síntomas.

Los síntomas asociados pueden ser: náuseas, vómitos, mareos, tinnitus, pérdida auditiva, hiperacusia, fotofobia, fotopsias, diplopía, rigidez de nuca o dolor cervical.

La eficacia se evalúa mediante la tasa de alivio completo, incompleto o nulo respecto al tratamiento administrado en cada grupo, a saber:

- El alivio completo se define como la desaparición de la cefalea y los síntomas asociados si los hubiere.
- El alivio incompleto se define como una cefalea leve recurrente tras el parche epidural que puede ser tolerada y no precisa de un segundo parche epidural.

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 1 +
Alineación: 1,63 cm + Sangría: 2,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 1 +
Alineación: 1,74 cm + Sangría: 2,37 cm

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

- El alivio nulo o fallo del tratamiento quiere decir que la cefalea persiste en su intensidad y la paciente requiere un segundo parche epidural.
- La recurrencia de la cefalea o recaída, se define como la reaparición de la cefalea, después de haber mejorado completamente, o el aumento de su intensidad después de haber experimentado un alivio parcial.

Las variables secundarias son:

- Recurrencia de la cefalea durante el seguimiento domiciliario.
- Repetición del parche por ineficacia.
- Presencia de lumbalgia.
- Presencia de radiculopatía.
- Focalidad neurológica.
- Estancia hospitalaria en días.
- Frecuentación al Servicio de Urgencias.
- Reingreso por cefalea o síntomas relacionados.
- Satisfacción de la paciente con el tratamiento utilizando una escala tipo Likert. Se pide a la paciente que marque la opción que mejor expresa su grado de satisfacción con el tratamiento recibido:
 - Nada satisfecha
 - Poco satisfecha
 - Moderadamente satisfecha
 - Muy satisfecha
 - Extremadamente satisfecha
- Coste por proceso: GRD 372 y GRD 372.

Otros datos recogidos:

- Datos antropométricos y demográficos:
 - Edad: variable cuantitativa continua, medida en años cumplidos.

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 1 + Alineación: 1,63 cm + Sangría: 2,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 2 + Alineación: 2,9 cm + Sangría: 3,54 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 1 + Alineación: 1,63 cm + Sangría: 2,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 1 + Alineación: 1,63 cm + Sangría: 2,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 2 + Alineación: 2,9 cm + Sangría: 3,54 cm

- Peso: variable cuantitativa, continua, medida en kg utilizando un peso.
- Talla: variable cuantitativa continua, medida en cm utilizando un tallímetro incorporado al peso.
- Índice de Masa Corporal (IMC): variable cuantitativa continua que relaciona la masa y la talla de la paciente según la fórmula: peso (kg)/talla (m²).
- Alergias:
- Hábitos:
 - Se define como fumador cuando el consumo diario de cigarrillos es igual o superior a 10.
 - Se define como bebedor cuando el consumo diario de alcohol es igual o superior a 12,5 g.
- Estado físico: en la clasificación de la Asociación Americana de Anestesiología (ASA) y antecedentes anestésicos.
- Antecedentes personales: neurológicos, obstétricos, de dolor agudo y crónico, psiquiátricos, colon irritable, etc. recogidos de la historia clínica.
- Datos obstétricos:
 - Paridad: variable cuantitativa discreta medida por el número de partos recogida en la historia clínica.
 - Tipo de parto: variable cualitativa que identifica si el parto fue espontáneo, con ventosa o fórceps, recogido en la historia clínica.

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 1 + Alineación: 1,63 cm + Sangría: 2,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 2 + Alineación: 2,9 cm + Sangría: 3,54 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 1 + Alineación: 1,63 cm + Sangría: 2,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 2 + Alineación: 2,9 cm + Sangría: 3,54 cm

Protocolo de visitas.

1. Visita de selección:
Se informa a la paciente, se obtiene el consentimiento informado por escrito y se realiza la recogida completa de datos. Se aleatoriza y se asigna a un grupo de tratamiento.

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 1,63 cm + Sangría: 2,27 cm

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

2. Técnica de parche epidural.
Recogida de datos de efectos adversos y complicaciones inmediatas relacionadas con el procedimiento.

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato: Numerado + Nivel: 1 +
Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar
en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación:
1,63 cm + Sangría: 2,27 cm

3. Visita de seguimiento:
La valoración de la paciente en sala de hospitalización la realiza una enfermera que desconoce el tipo de tratamiento administrado a la paciente, para recoger datos de eficacia, efectos adversos y medicación de rescate. Se realizan controles con la siguiente periodicidad tras el procedimiento:

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato: Numerado + Nivel: 1 +
Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar
en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación:
1,63 cm + Sangría: 2,27 cm

- A las 2 horas
- Cada 24 horas durante la hospitalización

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato: Con viñetas + Nivel: 1 +
Alineación: 3,75 cm + Sangría: 4,38 cm

4. Visita final:
Se realizará mediante control telefónico a los 30 días de la administración del parche epidural. Incluye fundamentalmente tres aspectos a valorar: eficacia (presencia de cefalea, medicación de rescate, consultas médicas no programadas, reingreso por cefalea), efectos adversos y complicaciones, y satisfacción.

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato: Numerado + Nivel: 1 +
Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar
en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación:
1,63 cm + Sangría: 2,27 cm

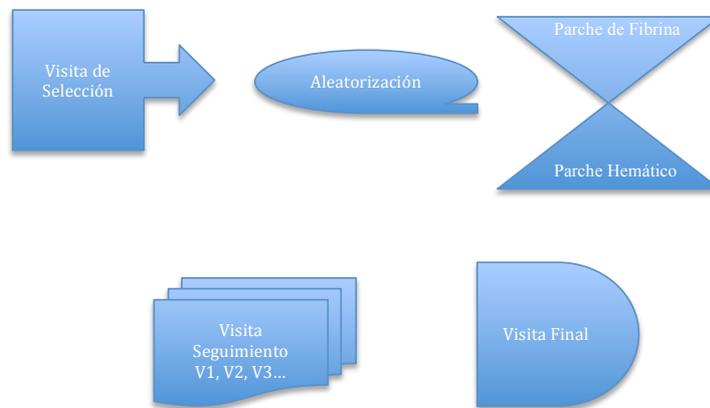


Figura 23. Esquema de Visitas: Visita de Selección, Aleatorización, Técnica de Parche Epidural, Visitas de Seguimiento presenciales durante el ingreso hasta el alta hospitalaria, Visita Final telefónica a los 30 días de la técnica.

Pérdidas Prealeatorización.

Son aquellas pacientes seleccionadas que no fueron aleatorizadas y que siguieron un tratamiento médico conservador. Se les realizó un seguimiento prospectivo paralelo al estudio. A estas pacientes no se realizó otra intervención que la prescripción de tratamiento médico conservador, de igual forma que a los pacientes incluidos en el estudio. Se realizaron únicamente dos visitas:

1. Visita de selección.
2. Visita final en la que se recogieron los siguientes datos:
 - Presencia de cefalea.
 - Intensidad de la cefalea.
 - Tratamiento analgésico de rescate.
 - Duración de la cefalea en días.

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 1,63 cm + Sangría: 2,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 1,63 cm + Sangría: 2,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato: Con viñetas + Nivel: 1 + Alineación: 3,54 cm + Sangría: 4,17 cm

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

- Días de estancia hospitalaria.
 - Consultas médicas no programadas por cefalea.
 - Reingreso, si lo hubo.
 - Tratamiento intervencionista, si lo hubo.
- Resultados.
- Grado de satisfacción con el tratamiento prescrito inicialmente.

Seguridad

Acontecimiento adverso (AA)

Es cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o sujeto de un estudio clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente una relación causal con dicho tratamiento.

Un AA puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un medicamento en investigación, esté o no relacionado con el medicamento en investigación.

Reacción adversa (RA)

Se considera RA cualquier reacción nociva y no intencionada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada.

A diferencia de un AA, en el caso de una RA existe una sospecha de relación causal entre el medicamento en investigación y el acontecimiento adverso.

Criterios de Imputabilidad

Los AA se clasifican, en base a su relación de causalidad con el fármaco, como:

- Definitiva: existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del AA. Dicho

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Sangría: Izquierda: 0 cm, Primera línea: 1 cm, Con viñetas + Nivel: 1 + Alineación: 1,26 cm + Tabulación después de: 0 cm + Sangría: 1,9 cm

acontecimiento coincide con las RA descritas para el fármaco, mejora con la supresión del mismo, reaparece tras su readministración y no puede ser explicado por causas alternativas.

- Probable: existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del AA. Dicho acontecimiento coincide con las RA descritas para el fármaco, mejora tras la interrupción del tratamiento y no puede ser explicado por otras alternativas.

- Posible: existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del AA. Dicho acontecimiento coincide con las RA descritas para el fármaco pero puede ser explicado por causas alternativas.

- Condicional o Improbable: existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del AA. Dicho acontecimiento no coincide con las RA descritas para el fármaco y puede ser explicado por causas alternativas.

- No Relacionada: no existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del AA. Dicho acontecimiento no coincide con las RA descritas para el fármaco y puede ser explicado por causas alternativas.

A efectos de notificación expeditiva se considerarán como relacionado las categorías: definitiva, probable y posible; y como no relacionado la categoría condicional o improbable.

La determinación de la posible relación con el tratamiento del estudio es responsabilidad del investigador principal o de la persona designada por éste.

Efecto Adverso Grave

Se considera grave cualquier acontecimiento adverso o reacción adversa que, a cualquier dosis:

- Provoque la muerte del paciente.
- Amenace la vida del paciente.

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Sangría: Izquierda: 0 cm, Primera línea: 1 cm, Con viñetas + Nivel: 1 + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

- Requiera hospitalización o prolongar de la hospitalización del paciente.

- Provoque invalidez o incapacidad permanente o importante.

- De lugar a una anomalía o malformación congénita.

A efectos de notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de AA o RA que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores, incluyendo los acontecimientos médicos importantes que requieran una intervención para evitar que se produzca alguna de las consecuencias anteriormente descritas. Así mismo, se notificarán como graves todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento.

Reacción Adversa Grave e Inesperada (RAGI)

Cualquier RA grave cuya naturaleza, intensidad o consecuencias no se corresponde con la información de referencia para el medicamento. El carácter inesperado de una RA se basa en el hecho de no haber sido observado previamente y no se basará en lo que pudiera ser anticipado en función de las propiedades farmacológicas del medicamento.

Manejo de los acontecimientos adversos

Se recogerán todos los AA notificados, bien de forma espontánea por parte del paciente o durante las entrevistas mantenidas con éste en las visitas del estudio. Se recogerán los AA desde que el paciente firma el Consentimiento Informado (CI) hasta 28 días después de la administración de la última dosis del medicamento en investigación y/o la última visita.

Debe realizarse un seguimiento de todos los AA hasta su resolución, o al menos durante los 30 días posteriores a la discontinuación de los fármacos del estudio, (según lo que ocurra primero), hasta que la toxicidad retorne a un grado ≤ 1 , o hasta que la toxicidad desaparezca.

La falta de eficacia y la sobredosis deben considerarse como AA y recogerse como tal en la hoja de recogida de datos y en la historia clínica de la paciente.

Cualquier exacerbación de una enfermedad preexistente que se produzca con posterioridad al inicio del tratamiento del estudio se considera también como un AA.

Cualquier resultado anormal en las pruebas analíticas que el investigador considere clínicamente significativo y que requiera un ajuste de la dosis del tratamiento del estudio, la interrupción transitoria o permanente de dicho tratamiento, o cualquier tipo de intervención o evaluación diagnóstica para valorar el riesgo asociado para el paciente, se recogerá como AA, debiendo investigarse y monitorizarse adecuadamente.

Deberá notificarse cualquier AA grave que se produzca más de 30 días después de la finalización del tratamiento (sin límite temporal), si el investigador considera que el AA grave está relacionado con el tratamiento del estudio (es decir, si es una reacción adversa grave) o si es médicamente importante.

Notificación expeditiva de RAGIS a autoridades sanitarias/CEICs

El investigador será responsable de notificar a la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), área de ensayos clínicos de la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano, a los CEICs y a las autoridades sanitarias, todas las RAGI que se recojan en el estudio, siguiendo el procedimiento indicado en la legislación vigente.

Plazos de notificación

El plazo máximo de notificación de un caso individual de sospecha de RAGI será de 15 días naturales a partir del momento en el que el investigador haya tenido conocimiento de la misma. Cuando la sospecha de RAGI haya ocasionado la muerte del paciente, o puesto en peligro su vida, el promotor enviará la información en un plazo de

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

7 días naturales a partir del momento en el que tenga conocimiento de la misma. Completará dicha información, en lo posible, en los 8 días siguientes.

Discontinuación de los fármacos del estudio debido a acontecimientos adversos

Ciertos eventos o condiciones pueden hacer necesaria la interrupción temporal o permanente de la medicación del estudio. Los pacientes que presentan tales eventos o condiciones permanecerán “en el estudio” y serán seguidos hasta la finalización del mismo. Las pautas del estudio se interrumpirán y serán sustituidas por pautas fuera del estudio con un seguimiento continuado en los pacientes. Si el fármaco administrado se interrumpe de forma permanente, la terapia subsiguiente queda a criterio del investigador. Estos pacientes serán seguidos en el estudio según a las guías y al esquema temporal establecido en el protocolo.

Discontinuación temporal

Criterio para la interrupción temporal de los fármacos del estudio: El desarrollo de una toxicidad que, dependiendo de su naturaleza y gravedad, requiere una interrupción temporal de la medicación del estudio hasta que la toxicidad se resuelve como se indica en la sección precedente de manejo de la toxicidad, así como el desarrollo de otra condición médica que desaconseje la administración del fármaco del estudio. La decisión de interrumpir temporalmente la medicación del estudio en esta situación se dejará a criterio del investigador.

Discontinuación permanente

Criterio para la interrupción permanente de los fármacos del estudio. Desarrollo de toxicidad que obliga a interrumpir permanente cualquier fármaco del estudio, negativa del paciente a continuar tratamiento, cuando a juicio del investigador continuar la terapia del

estudio no sea la mejor opción para el paciente y finalización del estudio.

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

Recogida de los datos y análisis.

La recogida de datos y el procesamiento de los mismos ha sido realizados por personas ajenas al estudio.

Para la recogida de la información se ha elaborado una hoja de recogida de datos (Anexo VI). Los datos fueron obtenidos a partir de la historia clínica por observación directa del paciente o directamente mediante entrevista personal y telefónica.

Posteriormente se elaboró una base de datos en formato Access® (Microsoft 2007), donde fueron incluidos y desde donde fueron exportados a un formato de hoja de Excel para la explotación de los mismos desde un punto de vista estadístico mediante el paquete informático SPSS® (Microsoft versión 15).

El tamaño muestral recogido es de 70 pacientes, 35 en cada grupo, nos proporciona una significación estadística (α) del 80% para detectar una reducción relativa en el número de pacientes con CPPDA a las 2 horas del 50% y una significación estadística del 95% para detectar una reducción del riesgo relativo del 80%.

Para el estudio descriptivo, en las variables cuantitativas se han calculado los estadísticos más habituales: media, mediana, moda y desviación típica. Para las variables cualitativas, las frecuencias absolutas y las frecuencias relativas expresadas en porcentajes sobre el total de individuos.

En el estudio estadístico entre las distintas variables por grupos, el contraste de hipótesis planteado es el siguiente:

1. H_0 = “las variables se distribuyen de la misma manera en los dos tratamientos”, es decir, son independientes del mismo.

2. H_1 = “la variable se distribuyen de distinta manera en los dos tratamientos”, es decir, son dependientes del mismo.

Cuando se acepta la H_0 , será que el tratamiento no influye en la variable estudiada, y si se rechaza H_0 es que el tratamiento influye en la variable estudiada.

En el estudio estadístico entre las distintas variables por grupos:

- Para las variables cuantitativas, se ha realizado una tabla de estadísticos por grupos (tomando en todos los casos los grupos formados por los dos tipos diferentes de técnicas), incluyéndose en cada grupo la frecuencia total, la media, la desviación típica y el error de la desviación típica. La posible relación entre las variables cuantitativas se ha estudiado aplicando un test t de student para igualdad de medias.

- Para las variables cualitativas, se ha realizado una tabla de contingencia por grupos, (tomando en todos los casos los grupos formados por los dos tipos diferentes de técnicas), incluyéndose en cada grupo la frecuencia absoluta y la frecuencia relativa expresada en porcentajes relativos a cada uno de los grupos. La relación entre las variables cualitativas se ha estudiado aplicado un test Chi cuadrado para igualdad de proporciones de las diferentes modalidades.

Un valor de $p(1-\alpha) < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo con un intervalo de confianza del 95%.

Los resultados se presentan en tablas para su mejor comprensión y posterior análisis.

De forma paralela al estudio, se ha realizado un seguimiento tanto de las pérdidas prealeatorización que, cumpliendo los criterios de selección no aceptaron el tratamiento intervencionista de la cefalea y optaron por continuar un tratamiento médico conservador, como de las pérdidas postaleatorización que se hayan producido, para llevar a cabo un análisis por intención de tratar. Así pues, el análisis de los datos se ha realizado tanto desde un punto de vista explicativo como pragmático, de todos los pacientes aleatorizados.

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Sangría: Izquierda: 0 cm, Primera línea: 1 cm, Con viñetas + Nivel: 1 + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

Análisis económico.

El objetivo del análisis económico es valorar el impacto que tiene la introducción de el tratamiento de estudio sobre el tratamiento estándar. Para ello no solo tendremos en cuenta el coste diferencial de la terapia en sí misma, sino que lo analizaremos en relación con el coste total del proceso del parto en la Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología para el año 2014 (GRD 372 y GRD 373) y en función de la estancia hospitalaria en días.

Para el cálculo del coste por punto de GRD partiremos del coste total de hospitalización en el año 2014, por tratarse de los datos más recientes, según datos de contabilidad analítica (INFOCOAN) y de las estancias totales de dicha Unidad. El coste para nuestro GRD concreto lo hallaremos teniendo en cuenta su peso medio (Pm) y el coste por punto de GRD hallado. El coste final del proceso se derivará del coste del GRD por la Estancia Media (EM) y su desviación en días de estancia y en euros de coste se ajustará por la Estancia Media Estándar.

El análisis del coste del tratamiento para cada paciente será función del coste directo de la terapia, compuesto de fibrina versus sangre autóloga, y de la corrección que ésta provoca sobre la desviación de la EM estándar de los pacientes tratados con sangre autóloga.

Aspectos éticos

Derecho a la información

La Ley General de Sanidad del 25 de Abril 14/1986, apostó decididamente por impulsar un modelo asistencial centrado en la humanización de los servicios sanitarios, que mantuviera el máximo respeto por la dignidad de la persona y la libertad individual. En este modelo, el mayor grado de participación de las personas se fundamenta en la necesaria información previa, de cara a reflexionar y

valorar la conveniencia de someterse a las intervenciones asistenciales que se les proponen.

Según el procedimiento general del consentimiento informado de la Consejería de Salud de Andalucía (110):

- Toda actividad sanitaria debe ir precedida de un proceso de información y consentimiento, en el que es necesario obtener el consentimiento libre, voluntario e informado del paciente con carácter previo a cualquier actuación o intervención. La obligación de informar alcanza a todo el personal del sistema sanitario, aunque limitada a su ámbito de competencia y grado de cualificación y participación, siendo responsable de la corrección del proceso del consentimiento informado quien lleve efectivamente a cabo la intervención o actuación.

- El titular del derecho a la información es el paciente que recibe la atención sanitaria, siendo éste el único que puede otorgar el consentimiento para la intervención propuesta.

El primer objetivo de este protocolo es que, todo paciente que se vaya a someter a una técnica de parche epidural, esté correctamente informado del tipo de técnica que se le va realizar, de sus beneficios, de los riesgos y posibles complicaciones, así como de las posibles alternativas a la misma. De este modo el paciente podrá preguntar las dudas que le surjan en relación con aquel y podrá decidir libremente su participación o no.

Información y Consentimiento Informado (Anexos I y II)

Todos los pacientes recibieron una hoja de información sobre la terapia a estudiar y otra de consentimiento informado por escrito antes de iniciar su participación en el estudio.

Durante el estudio se siguieron en todo momento las normas establecidas por la Declaración de Helsinki (Anexo III) que estipula que *“En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la*

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Sangría: Izquierda: 0 cm, Primera línea: 1 cm, Con viñetas + Nivel: 1 + Alineación: 0 cm + Tabulación después de: 0,7 cm + Sangría: 0,7 cm

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses”.

Conflicto de Intereses

El autor declara haber llevado a cabo el estudio con rigor científico y respetando los principios éticos, no habiendo percibido ningún tipo de beneficio económico directo o indirecto por la realización del mismo.

**V.
OBJETIVOS**

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

OBJETIVOS

El objetivo principal del estudio es analizar la eficacia clínica del parche epidural con compuesto de fibrina para el tratamiento de la cefalea post-punción dural accidental que se produce durante la analgesia epidural para el alivio del dolor de parto en la paciente obstetricia en relación con la del parche epidural con sangre autóloga que es considerado actualmente el “gold standard” del tratamiento intervencionista en este cuadro clínico.

La seguridad de ambos métodos ha sido ampliamente valorada en la literatura revisada sin embargo, no se ha hecho comparando ambos tratamientos de forma estandarizada y en las condiciones habituales de la práctica clínica, concretamente en el ámbito de la paciente obstétrica.

Así pues, en el estudio se han definido los siguientes objetivos:

1. Objetivo principal:

Evaluar la eficacia analgésica para la CPPDA del parche epidural con compuesto de fibrina frente a sangre autóloga.

2. Objetivos secundarios:

- a. Analizar la necesidad de medicación de rescate.
- b. Analizar la recurrencia de la cefalea.
- c. Analizar las complicaciones.
- d. Analizar los efectos secundarios.
- e. Analizar la estancia hospitalaria.
- f. Analizar la satisfacción de la paciente.
- g. Analizar el coste global del proceso.

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Sangría: Izquierda: 0 cm, Primera línea: 1 cm, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Sangría: Izquierda: 0 cm, Primera línea: 1 cm, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

Resultados

**VI.
RESULTADOS**

RESULTADOS

Los resultados se presentan agrupados de la siguiente forma:

- Estudio descriptivo general de la muestra.
- Estudio de homogeneidad de la muestra.
- Estudio de homogeneidad por grupo de tratamiento.
- Análisis de resultados de la primera visita (2 horas).
- Análisis de resultados de la segunda visita (24 horas).
- Análisis de resultados de la visita final (30 días)
- Análisis de reaparición de la cefalea a partir del segundo día.
- Análisis de resultados de la visita final a pacientes no aleatorizados.

Estudio Descriptivo General de la Muestra

En una primera fase de estudio descriptivo general de la muestra para variables cuantitativas vemos que se trata de pacientes jóvenes, generalmente primíparas, con un peso medio de 75,93 kg, que para una estatura media de 164,30 cm hacen un IMC medio de 28,01%.

El tiempo de evolución de la cefalea hasta instaurado el tratamiento fue de 2,57 días de media, siendo de 2 días en la mayoría de las pacientes. El 100% de las pacientes manifestaron una cefalea de intensidad moderada (30%) a severa (70%).

En cuanto a los síntomas asociados, la media de síntomas por paciente es de 1,86, siendo lo más habitual la presencia de al menos un síntoma acompañando a la cefalea.

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 1 +
Alineación: 1,63 cm + Sangría: 2,27 cm

Discusión

	N	Media	Mediana	Moda	Desviación típica
	Válidos	Válidos		Válidos	
Edad	70	28,33	28,00	27	5,202
Peso	70	75,93	74,00	80	14,647
Talla	70	164,30	165,00	165	6,226
IMC	70	28,01	27,00	27	5,521
Paridad	70	1,54	1,00	1	,793
Evolución cefalea	70	2,57	3,00	2	,604
Nº síntomas por paciente	70	1,86	2,00	1	1,081

Tabla 7. Estadísticos de las variables cuantitativas de la muestra.

En el aspecto cualitativo, el estudio descriptivo general de la muestra refleja que se trata de pacientes ASA I en el 78,6% de los casos y por lo tanto sanas, sin antecedente de cefalea postpunción dural, no fumadoras en el 90% de los casos y que recibieron analgesia epidural para el alivio del dolor de parto, siendo el nivel de punción epidural más frecuente L3-L4 en un 68,6% de los casos, seguido de L2-L3 en el 30% de las ocasiones.

El modo de finalización del parto ha sido espontáneo en el 77,1 de los casos, siendo aliviado el expulsivo mediante ventosa o fórceps en el 22,8% de las ocasiones.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	No	63	90,0	90,0
	Sí	7	10,0	10,0
Total		70	100,0	100,0

Tabla 8. Tabaquismo.

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos N	70	100,0	100,0

Tabla 9. Cefalea postpunción dural previa.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos I	55	78,6	78,6
II	14	20,0	20,0
III	1	1,4	1,4
Total	70	100,0	100,0

Tabla 10. Estado físico (ASA).

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos L2-L3	21	30,0	30,0
L3-L4	48	68,6	68,6
L4-L5	1	1,4	1,4
Total	70	100,0	100,0

Tabla 11. Nivel de punción epidural.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos Espontáneo	54	77,1	77,1
Fórceps	4	5,7	5,7
Ventosa	12	17,1	17,1
Total	70	100,0	100,0

Tabla 12. Tipo de parto.

Discusión

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Moderada	21	30,0	30,0
	Severa	49	70,0	70,0
	Total	70	100,0	100,0

Tabla 13. Intensidad de la cefalea.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	No	35	50,0	50,0
	Tinnitus/hipo/hiperacusia	35	50,0	50,0
	Total	70	100,0	100,0

Tabla 14. Síntomas auditivos.

Entre los síntomas asociados, los más frecuentes fueron los auditivos (tinnitus, hipoacusia, acufenos, hiperacusia) en un 50% de los pacientes, seguido de la sintomatología vegetativa (51,4%), rigidez y/o dolor cervical (48,6%) y por último la sintomatología visual (fotopsias, fotofobia, hemianopsias, diplopía) en el 35,7% de los casos.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	No	45	64,3	64,3
	Fotofobia/fotopsias/hemianopsias/diplopía	25	35,7	35,7
	Total	70	100,0	100,0

Tabla 15. Síntomas visuales.

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	No	36	51,4	51,4
	Rigidez de nuca/cervicálgia	34	48,6	48,6
	Total	70	100,0	100,0

Tabla 16. Signos y síntomas cervicales.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	No	34	48,6	48,6
	Náuseas/vómitos/mareos	36	51,4	51,4
	Total	70	100,0	100,0

Tabla 17. Síntomas vegetativos.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	PFE	35	50,0	50,0
	PHE	35	50,0	50,0
	Total	70	100,0	100,0

Tabla 18. Técnica de parche epidural por grupos de pacientes.

El 50% de las pacientes recibieron un tratamiento de parche epidural con sangre autóloga (PHE) y las consideramos grupo control y el otro 50% recibió un tratamiento de parche epidural con compuesto de fibrina (PFE) y las denominamos grupo experimental.

Los efectos adversos y las complicaciones relacionadas con la técnica de parche epidural se recogen en las tablas 19 y 20 respectivamente.

Discusión

Como puede observarse, en el 30% de los casos se registró algún efecto adverso, siendo el más frecuente la molestia o el dolor lumbar en el 90,5%

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos			
Mareos	1	1,4	4,7
Náuseas/vómitos	1	1,4	4,7
Molestias/dolor lumbar	19	27,1	90,5
Total	21	30,0	100,0
Perdidos			
Sistema	49	70,0	
Total	70	100,0	

Tabla 19. Efectos adversos relacionados con el procedimiento de parche epidural.

Se trata de episodios de carácter menor, ocurridos durante la técnica de parche epidural. El porcentaje de cada complicación se refiere al total de pacientes. El porcentaje válido para cada complicación refleja la incidencia de ésta respecto al total de complicaciones ocurridas.

Respecto a las complicaciones relacionadas con la técnica, las más frecuentes fueron las radiculopatías, sobre todo la lumbar, que se presentó en el 8,6% de los casos, constituyendo el 50% de las complicaciones que se registraron. Si consideramos todas las radiculopatías, suman el 64,2% de todas las complicaciones, que fueron en total del 20%.

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

		Frecuencia	Porcentaje (%)	Porcentaje válido (%)
Válidos	Cefalea	1	1,4	7,1
	Fiebre	1	1,4	7,1
	Molestias/dolor cervical	2	2,8	14,2
	Radiculopatía cervical	2	2,8	14,2
	Radiculopatía lumbar	7	8,6	50,0
	Monoparesia	1	1,4	7,1
	Total	14	20,0	100,0
Perdidos	Sistema	56	80,0	
Total		70	100,0	

Tabla 20. Complicaciones relacionadas con el procedimiento de parche epidural.

Se trata de episodios de carácter mayor, ocurridos durante la técnica de parche epidural. El porcentaje de cada complicación se refiere al total de pacientes. El porcentaje válido para cada complicación refleja la incidencia de ésta respecto al total de complicaciones ocurridas.

Estudio de Homogeneidad de la Muestra

Aunque la asignación de pacientes a cada grupo de estudio se ha realizado siguiendo un sistema de aleatorización restrictiva por bloques, antes de proceder al estudio comparativo de ambos grupos, se ha realizado un estudio de homogeneidad de cada grupo para cada variable analizada.

Discusión

Técnica	N	Media	Desviación típica	Error típica de la media
Edad PHE	35	28,57	4,978	,841
PFE	35	28,09	5,479	,926

Tabla 21. Homogeneidad para la Edad. Estadísticos de grupo.

Edad	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias				
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior
Varianzas iguales	,695	,407	,388	68	,699	-2,011	2,983
No Varianzas iguales			,388	67,384	,699	-2,012	2,983

Tabla 22. Homogeneidad para la Edad. Test t de student.

Se acepta homogeneidad de **Edad** para los dos grupos.

Técnica	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
Peso PHE	35	75,40	11,783	1,992
PFE	35	76,46	17,204	2,908

Tabla 23. Homogeneidad para el Peso. Estadísticos de grupo.

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

Peso	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias				
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilat.)	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
						Superior	Inferior
Varianzas iguales	,226	,636	-,300	68	,765	-8,090	5,976
No Varianzas iguales			-,300	60,145	,765	-8,107	5,993

Tabla 24. Homogeneidad para el peso. Test t de student.

Se acepta homogeneidad de **Peso** en los dos grupos.

Técnica	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
Talla PHE	35	163,46	6,256	1,057
PFE	35	165,14	6,170	1,043

Tabla 25. Homogeneidad para la Talla. Estadísticos de grupo.

Se acepta homogeneidad de **Talla** en los dos grupos.

Discusión

Talla	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias				
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilat.)	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
						Superior	Inferior
Varianzas iguales	,185	,668	-1,135	68	,260	-4,649	1,278
No varianzas iguales			-1,135	67,987	,260	-4,649	1,278

Tabla 26. Homogeneidad para la Talla. Test t de student.

Técnica	N	Media	Desviación típica	Error típica de la media
IMC PHE	35	28,09	4,068	,688
PFE	35	27,94	6,730	1,138

Tabla 27. Homogeneidad para el IMC. Estadísticos de grupo.

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias				
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilat.)	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
							Superior	Inferior
IMC	Varianzas iguales	,288	,593	,107	68	,915	-2,510	2,795
	No Varianzas iguales			,107	55,922	,915	-2,520	2,806

Tabla 28. Homogeneidad para el IMC. Test t de student.

Se acepta homogeneidad para el **IMC** en los dos grupos.

	Técnica	N	Media	Desviación típica	Error típica de la media
Paridad	PHE	35	1,34	,539	,091
	PFE	35	1,74	,950	,161

Tabla 29. Homogeneidad para la Paridad. Estadísticos de grupo.

Discusión

Paridad	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias				
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
						Superior	Inferior
Varianzas iguales	1,770	,188	-2,166	68	,034	-,768	-,032
No Varianzas iguales			-2,166	53,847	,035	-,770	-,030

Tabla 30. Homogeneidad para la Paridad. Test t de student.

Los dos grupos no son homogéneos en cuanto a la **Paridad**.

			Tabaquismo		Total
			No	Sí	No
Técnica	PFE	Recuento	31	4	35
		% de Técnica	88,6%	11,4%	100,0%
	PHE	Recuento	32	3	35
		% de Técnica	91,4%	8,6%	100,0%
Total		Recuento	63	7	70
		% de Técnica	90,0%	10,0%	100,0%

Tabla 31. Tabla de contingencia técnica Tabaquismo.

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,159(b)	1	,690		
Corrección por continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,159	1	,690		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,500
N de casos válidos	70				

Tabla 32. Homogeneidad para tabaquismo. Test de Chi cuadrado.

Se acepta homogeneidad de **Tabaquismo** en los dos grupos.

			Estado Físico (ASA)			Total
			I	II	III	I
Técnica PFE	Recuento		30	4	1	35
	% de Técnica		85,7%	11,4%	2,9%	100,0%
PHE	Recuento		25	10	0	35
	% de Técnica		71,4%	28,6%	,0%	100,0%
Total	Recuento		55	14	1	70
	% de Técnica		78,6%	20,0%	1,4%	100,0%

Tabla 33. Tabla de contingencia técnica **Estado Físico** (ASA).

Discusión

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,026	2	,134
Razón de verosimilitudes	4,498	2	,106
N de casos válidos	70		

Tabla 34. Homogeneidad para **Estado Físico** (ASA). Test de Chi cuadrado.

Se acepta homogeneidad para **Estado Físico** (ASA) en los dos grupos.

			Nivel de Punción			Total
			L2	L3	L4	L2
Técnica	PFE	Recuento	13	22	0	35
		% de Técnica	37,1%	62,9%	,0%	100,0%
	PHE	Recuento	8	26	1	35
		% de Técnica	22,9%	74,3%	2,9%	100,0%
Total	Recuento		21	48	1	70
	% de Técnica		30,0%	68,6%	1,4%	100,0%

Tabla 35. Tabla de contingencia Nivel de Punción.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,524	2	,283
Razón de verosimilitudes	2,922	2	,232
N de casos válidos	70		

Tabla 36. Homogeneidad para Nivel de Punción. Test de Chi cuadrado.

Se acepta homogeneidad de **Nivel de Punción** en los dos grupos.

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

			Tipo de Parto			Total
			Espontáneo	Fórceps	Ventosa	Espontáneo
Técnica PFE	Recuento		27	3	5	35
	% de Técnica		77,1%	8,6%	14,3%	100,0%
PHE	Recuento		27	1	7	35
	% de Técnica		77,1%	2,9%	20,0%	100,0%
Total	Recuento		54	4	12	70
	% de Técnica		77,1%	5,7%	17,1%	100,0%

Tabla 37. Tabla de contingencia técnica Tipo de Parto.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,333	2	,513
Razón de verosimilitudes	1,381	2	,501
N de casos válidos	70		

Tabla 38. Homogeneidad para Tipo de Parto. Test de Chi cuadrado.

Se acepta homogeneidad de **Tipo de Parto** en los dos grupos.

Técnica	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Días cefalea hasta consulta PH	35	2,77	,598	,101
PF	35	2,37	,547	,092

Discusión

Tabla 39. Homogeneidad para Días de Evolución de la Cefalea. Estadísticos de grupo.

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias				
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilat.)	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
							Superior	Inferior
Días cefalea hasta consulta	Varianzas iguales	,002	,963	2,919	68	,005	,127	,673
	No Varianzas iguales			2,919	67,459	,005	,127	,673

Tabla 40. Homogeneidad para Días de Evolución de la Cefalea. Test de t de student.

Los grupos no son homogéneos respecto a los **Días de Evolución de la Cefalea** hasta el tratamiento.

A la vista del análisis realizado, se acepta homogeneidad de todas las variables en los dos grupos excepto para la paridad y para el tiempo de evolución de la cefalea hasta el tratamiento.

El estudio de homogeneidad para la variable antecedente de cefalea postpunción previa carece de sentido pues todas las pacientes presentan como resultado N, es decir, “no antecedentes”, por tanto los grupos son iguales respecto a esta variable.

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

Estudio de Homogeneidad por Grupos de Tratamiento

Este apartado del estudio estadístico investiga si la distribución de las siguientes variables se distribuyen de forma homogénea en el grupo control y en el grupo experimental. De todas las variables analizadas bajo este epígrafe, sólo Efectos Adversos y Complicaciones son posteriores al tratamiento, y por lo tanto, sobre las que se aplica el estudio de distribución entre grupos propiamente dicho. Las anteriores se incluyen en un estudio de homogeneidad de la muestra.

1. Homogeneidad de días de evolución.

Los grupos no son homogéneos en cuanto a los días de cefalea previa. La variable días de cefalea no se distribuye de la misma forma en ambos tratamientos. La media de días de evolución es superior en el grupo control, 2,77 días, que en el grupo experimental, 2,37 días.

Técnica	N	Media	Desviación típica	Error típ. de la media
Días cefalea PH hasta consulta	35	2,77	,598	,101
PF	35	2,37	,547	,092

Tabla 41. Estadísticos de grupo para Días de Evolución de la Cefalea.

Discusión

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias				
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilat.)	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
		Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Sup.	Inf.
Días cefalea hasta consulta	Varianzas iguales	,002	,963	2,919	68	,005	,127	,673
	No Varianzas iguales			2,919	67,45	,005	,127	,673

Tabla 42. Homogeneidad de Días de Evolución de la Cefalea. Test de t de student.

2. Homogeneidad de intensidad de la cefalea.

Ambos grupos son homogéneos en base a la intensidad de la cefalea.

			Intensidad Cefalea		Total
			Moderada	Severa	Moderada
Técnica	PF	Recuento	8	27	35
		% de Técnica	22,9%	77,1%	100,0%
	PH	Recuento	13	22	35
		% de Técnica	37,1%	62,9%	100,0%
Total		Recuento	21	49	70

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

% de Técnica	30,0%	70,0%	100,0%
--------------	-------	-------	--------

Tabla 43. Tabla de contingencia Intensidad de la Cefalea.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilat.)
Chi-cuadrado de Pearson	1,701	1	,192		
Corrección por continuidad	1,088	1	,297		
Razón de verosimilitudes	1,713	1	,191		
Estadístico exacto de Fisher				,297	,148
N de casos válidos	70				

Tabla 44. Homogeneidad de Intensidad de la Cefalea. Test de Chi-cuadrado.

3. Homogeneidad de síntomas auditivos.

Los grupos no son homogéneos respecto a los síntomas auditivos. Éstos están presentes en el 71,4% de los pacientes del grupo experimental frente al 28,6% de los pacientes en el grupo control.

			Síntoma 1		Total
			No	Tinnitus/hipo/ hiperacusia	No
Técnica	PF	Recuento	10	25	35
		% de Técnica	28,6%	71,4%	100,0%
	PH	Recuento	25	10	35
		% de Técnica	71,4%	28,6%	100,0%
Total		Recuento	35	35	70

Discusión

% de Técnica	50,0%	50,0%	100,0%
--------------	-------	-------	--------

Tabla 45. Tabla de contingencia Síntomas Auditivos.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilatera l)
Chi-cuadrado de Pearson	12,857	1	,000		
Corrección por continuidad(a)	11,200	1	,001		
Razón de verosimilitudes	13,283	1	,000		
Estadístico exacto de Fisher				,001	,000
N de casos válidos	70				

Tabla 46. Homogeneidad de Síntomas Auditivos. Test de Chi-cuadrado.

4. Homogeneidad de síntomas visuales.

Los grupos son homogéneos en cuanto a los síntomas visuales, que se distribuyen de la misma forma en ambos.

			Síntoma 2		Total
			No	Fotofobia/fotopsias/hemianopsias/diplopia	No
Técnica	PF	Recuento	21	14	35
		% de Técnica	60,0%	40,0%	100,0%
	PH	Recuento	24	11	35
		% de Técnica	68,6%	31,4%	100,0%
Total		Recuento	45	25	70

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

% de Técnica	64,3%	35,7%	100,0%
--------------	-------	-------	--------

Tabla 47. Tabla de contingencia Síntomas Visuales.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,560	1	,454		
Corrección por continuidad	,249	1	,618		
Razón de verosimilitudes	,561	1	,454		
Estadístico exacto de Fisher				,618	,309
N de casos válidos	70				

Tabla 48. Homogeneidad de Síntomas Visuales. Test de Chi-cuadrado.

5. Homogeneidad de signos y síntomas cervicales.

Los grupos son homogéneos respecto a los signos y síntomas cervicales, que se distribuyen de la misma forma en ambos.

	Síntoma 3		Total	
	No	Rigidez de nuca/cervicálgia	No	
Técnica PF	Recuento	19	16	35
	% de Técnica	54,3%	45,7%	100,0%
PH	Recuento	17	18	35
	% de Técnica	48,6%	51,4%	100,0%
Total	Recuento	36	34	70

Discusión

	% de Técnica	51,4%	48,6%	100,0%
--	--------------	-------	-------	--------

Tabla 49. Tabla de contingencia Signos y Síntomas Cervicales.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilat.)
Chi-cuadrado de Pearson	,229	1	,632		
Corrección por continuidad	,057	1	,811		
Razón de verosimilitudes	,229	1	,632		
Estadístico exacto de Fisher				,811	,406
N de casos válidos	70				

Tabla 50. Homogeneidad de Signos y Síntomas Cervicales. Test de Chi-cuadrado.

6. Homogeneidad de síntomas vegetativos.

Los grupos son homogéneos para los síntomas vegetativos, que se distribuyen de la misma forma en ambos.

			Síntoma 4		Total
			No	Náuseas/Vómitos /Mareos	No
Técnica	PF	Recuento	13	22	35
		% de Técnica	37,1%	62,9%	100,0%
	PH	Recuento	21	14	35
		% de Técnica	60,0%	40,0%	100,0%
Total		Recuento	34	36	70

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

% de Técnica	48,6%	51,4%	100,0%
--------------	-------	-------	--------

Tabla 51. Tabla de contingencia Síntomas Vegetativos.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilat.)
Chi-cuadrado de Pearson	3,660	1	,056		
Corrección por continuidad	2,802	1	,094		
Razón de verosimilitudes	3,693	1	,055		
Estadístico exacto de Fisher				,093	,047
N de casos válidos	70				

Tabla 53. Homogeneidad de Síntomas Vegetativos. Test de Chi-cuadrado.

6. Homogeneidad de número de síntomas asociados presentados por cada paciente.

Se trata de una variable construida a partir de los datos de la tabla para analizar el número de pacientes que tienen más de un síntoma asociado a la cefalea en el momento de la visita de selección y su distribución en ambos grupos de tratamiento.

Los grupos no son homogéneos en cuanto al número de síntomas asociados que presenta cada paciente, éstos no se distribuyen de igual manera en ambos grupos.

Técnica	N	Media	Desviación típica	Error típ. de la media
---------	---	-------	-------------------	------------------------

Discusión

N° de síntomas PH asociados	35	1,51	,887	,150
PF	35	2,20	1,158	,196

Tabla 54. Estadísticos de grupo para Número de Síntomas Asociados por Paciente.

Los pacientes en el grupo experimental presentan una media de síntomas asociados de 2,20, frente a los del grupo control que es de 1,51 síntomas por paciente.

N° de síntomas	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias				
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilat.)	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
						Sup.	Inf.
Varianzas iguales	2,201	,143	-2,781	68	,007	-1,178	-,194
No Varianzas iguales			-2,781	63,674	,007	-1,178	-,193

Tabla 55. Prueba de muestras independientes para Número de Síntomas Asociados por Paciente.

7. Las variables Tratamiento Preventivo y Tratamiento Médico Analgésico no se analizan pues todos los pacientes realizaron ambos tratamientos antes de realizarles la técnica de parche epidural.

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

8. Homogeneidad de efectos adversos relacionados con la técnica epidural.

Los grupos son homogéneos en cuanto a los efectos adversos relacionados con la técnica, que se distribuyen de la misma manera en ambos grupos, si bien la frecuencia con la que aparece el efecto “molestias/dolor lumbar” es menor en el grupo experimental respecto al grupo control.

Técnica		Mareos	Náuseas/ vómitos	Molestias/ dolor lumb.	Total
PF	Recuento	1	0	4	5
	% de Técnica	20,0%	,0%	80,0%	100,0%
PH	Recuento	0	1	15	16
	% de Técnica	,0%	5,9%	88,2%	100,0%
Total	Recuento	1	1	19	21
	% de Técnica	4,5%	4,5%	86,4%	100,0%

Tabla 56. Tabla de contingencia Efectos Adversos de la técnica epidural.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,019	3	,259
Razón de verosimilitudes	4,025	3	,259
N de casos válidos	22		

Tabla 57. Homogeneidad de Efectos Adversos. Test de Chi-cuadrado.

Discusión

9. Homogeneidad de los complicaciones relacionadas con la técnica epidural.

Los grupos son homogéneos en cuanto a las complicaciones relacionadas con la técnica epidural, que se distribuyen de la misma manera en ambos grupos, si bien la frecuencia con la que aparece el efecto “radiculopatía lumbar” es menor en el grupo experimental respecto al grupo control y hay 6 veces mayor presencia de complicaciones en el grupo control que en el grupo experimental.

Técnica		Complicaciones						Total
		Cefal.	Fieb.	Molestia/ dolor cervical	Radiculo patía cervical	Radiculo patía lumbar	Monop aresia	
PF	Recuento	0	0	0	0	1	0	1
	% de Técnica	,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%	,0%	100,0%
PH	Recuento	1	1	2	2	6	1	13
	% de Técnica	7,6%	7,6%	15,2%	15,2%	46,1%	7,6%	100,0%
Total	Recuento	1	1	2	2	7	1	14
	% de Técnica	7,1%	7,1%	14,2%	14,2%	50,0%	7,1%	100,0%

Tabla 58. Tabla de contingencia Complicaciones de la técnica epidural.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,264	5	,939

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

Razón de verosimilitudes	1,644	5	,896
N de casos válidos	13		

Tabla 59. Homogeneidad de Complicaciones. Test de Chi-cuadrado.

Análisis de los Resultados de la Primera Visita

1. Alivio de la Cefalea.

Se rechaza la igualdad de distribuciones. El alivio de la cefalea no se distribuye de la misma manera en ambos tratamientos.

Las pacientes tratadas con el PFE presentan un porcentaje de alivio completo a las 2 horas del 97,1%, frente al 54,3% de las tratadas con PHE. El alivio incompleto se produce en el PHE en 15 pacientes (42,9%) frente a 1 paciente (2,9%) de las tratadas con PFE.

Alivio de la Cefalea		Técnica		Total
		PFE	PHE	
Completo	Recuento	34	19	53
	% de Técnica	97,1%	54,3%	75,7%
Incompleto	Recuento	1	15	16
	% de Técnica	2,9%	42,9%	22,9%
Nulo	Recuento	0	1	1
	% de Técnica	,0%	2,9%	1,4%
Total	Recuento	35	35	70
	% de Técnica	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 60. Tabla de contingencia Alivio de la Cefalea.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
--	-------	----	--------------------------------

Discusión

Chi-cuadrado de Pearson	17,495	2	,000
Razón de verosimilitudes	20,390	2	,000
N de casos válidos	70		

Tabla 61. Test de Chi-cuadrado para Alivio de la Cefalea.

2. Efectos adversos.

Sólo se observan efectos adversos relacionados con la técnica en el grupo de PHE a las 2 horas, por lo que no se realiza el contraste de hipótesis.

			Técnica		Total
			PFE	PHE	
Efectos Adversos	Cefalea	Recuento	0	1	1
		% de Técnica	,0%	6,3%	5,0%
	Fiebre	Recuento	0	1	1
		% de Técnica	,0%	6,3%	5,0%
	Molestias/dolor lumbar	Recuento	0	1	1
		% de Técnica	,0%	6,3%	5,0%
	Persistencia sintoma previo	Recuento	4	13	17
		% de Técnica	100,0%	81,3%	85,0%
Total		Recuento	4	16	20
		% de Técnica	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 62. Tabla de contingencia de Efectos Adversos.

3. Reparición de la cefalea.

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

No es necesario estudiar la relación entre grupos pues a las 2 horas de la técnica no ha habido reaparición de la cefalea.

		Técnica		Total
		PFE	PHE	PF
Reaparición de No la Cefalea	Recuento	35	35	70
	% de Técnica	100,0%	100,0%	100,0%
Total	Recuento	35	35	70
	% de Técnica	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 63. Tabla de contingencia de Reparación de la Cefalea.

4. Intensidad de la cefalea.

Se rechaza la igualdad de las distribuciones. La intensidad de la cefalea no se distribuye de la misma manera en ambos tratamientos. En el grupo PFE la intensidad de la cefalea es nula en el 97,1% de las pacientes frente al 65,7% de las pacientes tratadas con PHE. Sólo una paciente del grupo experimental tenía cefalea y ésta era de intensidad leve. En tan sólo la mitad de las pacientes del grupo control (54,2%) la cefalea ha desaparecido, frente al 97,1% de las pacientes del grupo experimental.

			Técnica		Total
			PFE	PHE	PF
Intensidad Cefalea	Leve	Recuento	1	7	8
		% de Técnica	2,9%	20,0%	11,4%
	Moderada	Recuento	0	9	9

Discusión

	% de Técnica	,0%	25,7%	12,8%
Nula	Recuento	34	19	53
	% de Técnica	97,1%	54,2%	75,7%
Total	Recuento	35	35	70
	% de Técnica	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 64. Tabla de contingencia de Intensidad de la Cefalea.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	14,483	2	,001
Razón de verosimilitudes	19,136	2	,000
N de casos válidos	70		

Tabla 65. Test de Chi-cuadrado para la Intensidad de la Cefalea.

5. Analgesia de rescate.

Se rechaza la igualdad de las distribuciones. La necesidad de analgesia de rescate no se distribuye de la misma manera en ambos grupos a las 2 horas de realizada la técnica. El grupo PHE precisa analgesia de rescate en un 48,6% de los pacientes frente al 2,9% del grupo PFE.

			Técnica		Total
			PFE	PHE	PF
Analgesia de rescate	No	Recuento	34	18	52
		% de Técnica	97,1%	51,4%	74,3%
	Si	Recuento	1	17	18
		% de Técnica	2,9%	48,6%	25,7%
Total		Recuento	35	35	70

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

%	de	100,0%	100,0%	100,0%
Técnica				

Tabla 66. Tabla de contingencia para la Analgesia de Rescate.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	19,145	1	,000		
Corrección por continuidad	16,827	1	,000		
Razón de verosimilitudes	22,233	1	,000		
Estadístico exacto de Fisher				,000	,000
Nº casos válidos	70				

Tabla 67. Test de Chi-cuadrado para la Analgesia de Rescate.

6. Tipo de analgesia de rescate y número de dosis.

Se rechaza la igualdad de las distribuciones. El tipo de analgesia de rescate y el número de dosis no se distribuyen de la misma manera en ambos grupos a las 2 horas de realizada la técnica.

El consumo de AINES en el grupo de PHE es del 37,1% frente al 2,9% en el grupo PFE.

El porcentaje de pacientes que han tomado 4 dosis de analgesia de rescate a las 2 horas de la técnica en el grupo PHE es del 25,7%.

Discusión

Tipo Analgesia Rescate		Técnica		Total
		PFE	PHE	
Ninguna	Recuento	34	15	49
	% de Técnica	97,1%	42,9%	70,0%
AINE	Recuento	1	13	14
	% de Técnica	2,9%	37,1%	20,0%
ESTEROIDE	Recuento	0	1	1
	% de Técnica	,0%	2,9%	1,4%
PCM	Recuento	0	6	6
	% de Técnica	,0%	17,1%	8,6%
Total	Recuento	35	35	70
	% de Técnica	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 68. Tabla de contingencia para el Tipo de Analgesia de Rescate.

Número de dosis		Técnica		Total
		PFE	PHE	
0	Recuento	34	15	49
	% de Técnica	97,1%	42,8%	70,0%
1	Recuento	0	15	15
	% de Técnica	,0%	42,8%	21,4%
2	Recuento	1	3	3
	% de Técnica	2,9%	8,6%	4,3%

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

3	Recuento	0	2	2
	% de Técnica	,0%	5,7%	2,9%
4	Recuento	0	0	0
	% de Técnica	,0%	,0%	,0%
Total	Recuento	35	35	70
	% de Técnica	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 69. Tabla de contingencia para el Número de Dosis de Analgesia de Rescate.

Análisis de los Resultados de la Segunda Visita

1. Alivio de la cefalea.

Se rechaza la igualdad de las distribuciones. El alivio de la cefalea no se distribuye de la misma manera en ambos grupos. El alivio de la cefalea es completo en el 100% de las pacientes del grupo PFE respecto al 65,7% de las tratadas con el PHE, que por otra parte presenta un alivio incompleto en el 31,4% de los casos, y un alivio nulo en el 2,9%.

Alivio de la Cefalea		Técnica		Total
		PFE	PHE	PF
Completo	Recuento	35	23	58
	% de Técnica	100,0%	65,7%	82,9%
Incompleto	Recuento	0	11	11
	% de Técnica	,0%	31,4%	15,7%
Nulo	Recuento	0	1	1
	% de Técnica	,0%	2,9%	1,4%
Total	Recuento	35	35	70
	% de Técnica	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 70. Tabla de contingencia para el Alivio de la Cefalea.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	14,483	2	,001
Razón de verosimilitudes	19,136	2	,000
N de casos válidos	70		

Tabla 71. Test de Chi-cuadrado para Alivio de la Cefalea.

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

2. Efectos adversos.

Se rechaza la igualdad de las distribuciones, aunque no tiene sentido estudiar la relación dado que sólo aparecen efectos adversos en un grupo de pacientes, concretamente en el PHE.

3. Reparación de la cefalea.

Se acepta la igualdad de las distribuciones, debido a que sólo hay un caso de reparación de la cefalea a las 24 horas de la técnica, pero éste es en el grupo PHE. Las distribuciones se comportan de un modo muy similar en ambos grupos; no tiene sentido estudiar la relación entre ambos.

Reparación de la Cefalea		Técnica		Total
		PFE	PHE	PF
No	Recuento	35	34	69
	% de Técnica	100,0%	97,1%	98,6%
Si	Recuento	0	1	1
	% de Técnica	,0%	2,9%	1,4%
Total	Recuento	35	35	70
	% de Técnica	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 72. Tabla de contingencia para Reparación de la Cefalea.

4. Intensidad de la cefalea.

Se rechaza la igualdad de las distribuciones. La intensidad de la cefalea no se distribuye de la misma manera en ambos grupos.

Discusión

Intensidad de Cefalea		Técnica		Total
		PFE	PHE	PF
Leve	Recuento	0	3	3
	% de Técnica	,0%	8,6%	4,3%
Moderada	Recuento	0	6	6
	% de Técnica	,0%	17,1%	8,6%
Nula	Recuento	35	26	61
	% de Técnica	100,0%	74,3%	87,1%
Total	Recuento	35	35	70
	% de Técnica	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 73. Tabla de contingencia para Intensidad de la Cefalea.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	10,328	2	,006
Razón de verosimilitudes	13,809	2	,001
N de casos válidos	70		

Tabla 74. Test de Chi-cuadrado para Intensidad de la Cefalea.

5. Necesidad de un segundo parche y alivio sintomático.

Se acepta la igualdad de las distribuciones, debido a que sólo hay un caso de necesidad de un segundo parche epidural a las 24 horas de la técnica. Se trata de una paciente del grupo PHE que sufrió la reaparición de la cefalea a las 24 horas. El alivio de la cefalea con el segundo parche fue completo.

Por tratarse de un solo caso, las distribuciones se comportan de un modo muy similar en ambos grupos tanto para la necesidad de un segundo parche como para el alivio sintomático con éste; no tiene sentido estudiar la relación entre ambos.

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

Necesidad de 2º parche		Técnica		Total
		PFE	PHE	PF
No	Recuento	35	34	69
	% de	100,0%	97,1%	98,6%
	Técnica			
Si	Recuento	0	1	1
	% de	,0%	2,9%	1,4%
	Técnica			
Total	Recuento	35	35	70
	% de	100,0%	100,0%	100,0%
	Técnica			

Tabla 75. Tabla de contingencia para la Necesidad de un Segundo Parche.

		Técnica		Total
		PFE	PHE	PF
Alivio	Recuento	0	1	1
Cefalea	% de	,0%	2,9%	1,4%
al	Técnica			
Completo	Recuento	35	34	69
segundo	% de	100,0%	97,1%	98,6%
parche	Técnica			
	Recuento	35	35	70
	% de	100,0%	100,0%	100,0%
	Técnica			
Total	Recuento	35	35	70
	% de	100,0%	100,0%	100,0%
	Técnica			

Tabla 76. Tabla de contingencia para el Alivio con el Segundo Parche.

6. Efectos adversos relacionados con el segundo parche.

Efectos Adversos del 2° Parche		Técnica	Total
		PHE	PH
Molestias/dolor lumbar	Recuento	1	1
	% de Técnica	100,0%	100,0%
Total	Recuento	1	1
	% de Técnica	100,0%	100,0%

Tabla 77. Tabla de contingencia para los Efectos Adversos con el Segundo Parche.

7. Analgesia de rescate.

Se rechaza la igualdad de las distribuciones. La necesidad de analgesia de rescate no se distribuye de la misma manera en ambos tratamientos.

Analgesia de Rescate		Técnica		Total
		PFE	PHE	PF
No	Recuento	35	22	57
	% de Técnica	100,0%	62,9%	81,4%
Si	Recuento	0	13	13
	% de Técnica	,0%	37,1%	18,6%
Total	Recuento	35	35	70
	% de Técnica	100,0%	100,0%	100,0%

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

Tabla 78. Tabla de contingencia para la Analgesia de Rescate.

El 37,1% de las pacientes del grupo PHE precisan analgesia de rescate frente al 0% en el grupo PFE.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilat.)
Chi-cuadrado de Pearson	15,965	1	,000		
Corrección por continuidad	13,603	1	,000		
Razón de verosimilitudes	21,013	1	,000		
Estadístico exacto de Fisher				,000	,000
N de casos válidos	70				

Tabla 79. Test de Chi-cuadrado para Analgesia de Rescate.

8. Tipo de analgesia de rescate y número de dosis.

Se rechaza la igualdad de las distribuciones. El tipo de analgesia de rescate y el número de dosis no se distribuyen de la misma manera en ambos grupos a las 24 horas de realizada la técnica.

Tipo de Analgesia de Rescate		Técnica		Total
		PFE	PHE	
Ninguno	Recuento	35	22	57
	% de Técnica	100,0%	62,9%	81,4%
AINE	Recuento	0	8	8
	% de Técnica	,0%	22,9%	11,4%
PCM	Recuento	0	5	5
	% de Técnica	,0%	14,3%	7,1%
Total	Recuento	35	35	70

Discusión

% de Técnica	100,0%	100,0%	100,0%
--------------	--------	--------	--------

Tabla 80. Tabla de contingencia para el Tipo de Analgesia de Rescate.

El consumo de AINES en el grupo de PHE es del 22,9% y el de paracetamol del 14,3% frente al 0% en el grupo PFE.

El porcentaje de pacientes que han tomado 4 dosis de analgesia de rescate a las 2 horas de la técnica en el grupo PHE es del 25,7%.

N° Dosis Analgesia de Rescate		Técnica		Total
		PFE	PHE	PF
0	Recuento	35	22	57
	% de Técnica	100,0%	62,9%	81,4%
1	Recuento	0	2	2
	% de Técnica	,0%	5,7%	2,9%
3	Recuento	0	2	2
	% de Técnica	,0%	5,7%	2,9%
4	Recuento	0	9	9
	% de Técnica	,0%	25,7%	12,9%
Total	Recuento	35	35	70
	% de Técnica	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 81. Tabla de contingencia para el Número de Dosis de Analgesia de Rescate.

Análisis de los Resultados de la Visita Final

1. Intensidad de la cefalea.

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

Se rechaza la igualdad de las distribuciones. La intensidad de la cefalea a los 30 días del parche epidural no se distribuye de la misma manera en ambos grupos.

La intensidad de la cefalea es nula en el 100% de las pacientes del grupo PFE, frente al 22,8% en el grupo PHE. En este grupo, el 17,1% presentan cefalea de intensidad leve, un 2,9% presentan cefalea de intensidad moderada y un 2,9% severa.

El alivio de la cefalea es completo en el 100% de las pacientes del grupo PFE a los 30 días del parche epidural.

Intensidad Cefalea		Técnica		Total
		PFE	PHE	PF
Leve	Recuento	0	6	6
	% de Técnica	,0%	17,1%	8,6%
Moderada	Recuento	0	1	1
	% de Técnica	,0%	2,9%	1,4%
Nula	Recuento	35	27	62
	% de Técnica	100,0%	77,1%	88,6%
Severa	Recuento	0	1	1
	% de Técnica	,0%	2,9%	1,4%
Total	Recuento	35	35	70
	% de Técnica	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 82. Tabla de contingencia para la Intensidad de la Cefalea.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9,032	3	,029

Discusión

Razón de verosimilitudes	12,125	3	,007
N de casos válidos	70		

Tabla 83. Test de Chi-cuadrado para la Intensidad de la Cefalea.

2. Efectos adversos.

Carece de sentido analizar la relación de los efectos adversos en cada grupo, dado que sólo aparecen en un grupo de pacientes, las tratadas con PHE.

3. Días de estancia hospitalaria.

Se rechaza la igualdad de las distribuciones. El número de días de estancia hospitalaria no se distribuye de la misma manera en ambos grupos.

La media de días de estancia en el grupo PFE es de 5,86 días, frente a los 3,89 días de media de las pacientes del grupo PHE, contados desde la realización de la técnica de parche epidural.

Técnica	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
Días de estancia hospitalaria PHE	35	5,86	2,568	,434
PFE	35	3,89	,718	,121

Tabla 84. Estadísticos de grupo para los Días de Estancia Hospitalaria.

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

Días Estancia	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias				
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilat.)	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior
Varianzas iguales	14,180	,000	4,373	68	,000	1,072	2,871
No Varianzas iguales			4,373	39,286	,000	1,060	2,883

Tabla 85. Prueba de muestras independientes para los Días de Estancia Hospitalaria.

4. Consultas médicas no previstas.

Se rechaza la igualdad de las distribuciones. El número de consultas médicas no previstas no se distribuye de la misma manera en ambos grupos. Tan sólo se producen consultas médicas no previstas en el grupo PHE con una media de 0,43.

Carece de sentido realizar el contraste entre grupos.

Técnica	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
---------	---	-------	-------------------	--------------------------

Discusión

Consultas médicas PHE no previstas	35	,43	,778	,131
PFE	35	,00	,000	,000

Tabla 86. Estadísticos de grupo para las Consultas Médicas No Previstas.

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

5. Reingresos.

Se acepta la igualdad de distribución de reingresos en ambos grupos. El número de reingresos fue de 3 desde el momento del alta hospitalaria hasta la visita final y se produjeron todos en el grupo PHE, constituyendo el 8,6%.

Reingreso		Técnica		Total
		PFE	PHE	PF
No	Recuento	35	32	67
	% de Técnica	100,0%	91,4%	95,7%
Sí	Recuento	0	3	3
	% de Técnica	,0%	8,6%	4,3%
Total	Recuento	35	35	70
	% de Técnica	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 87. Tabla de contingencia para Reingreso.

6. Analgesia de rescate, tipo de analgesia y número de dosis.

Se rechaza la igualdad de las distribuciones. La necesidad de analgesia de rescate y el número de dosis requeridas, no se distribuyen de la misma manera en ambos grupos.

A los 30 días del parche epidural, el 25,7% de las mujeres en el grupo PHE necesita analgesia de rescate, frente al 5,7% en el grupo PFE.

Respecto al tipo de analgesia, el 28,6% de pacientes en el grupo PHE consumió AINEs frente al 5,7% del grupo PFE.

El número de dosis de analgésicos de rescate es superior en el grupo de PHE frente al grupo de PFE cuyas pacientes tan solo en el 2,9% de los casos requieren analgesia de rescate y sólo en una ocasión

Discusión

desde el alta hospitalaria. El análisis cuantitativo de esta variable nos ofrece un consumo medio de rescates de 0,60 en el grupo PHE frente a 0,31 en el grupo PFE (tabla 75).

Analgesia de Rescate			Técnica		Total
			PFE	PHE	PF
No	Recuento	33	26	59	
	% de Técnica	94,3%	74,3%	84,3%	
Si	Recuento	2	9	11	
	% de Técnica	5,7%	25,7%	15,7%	
Total	Recuento	35	35	70	
	% de Técnica	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 88. Tabla de contingencia para Analgesia de Rescate.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilat.)
Chi-cuadrado de Pearson	5,285	1	,022		
Corrección por continuidad	3,883	1	,049		
Razón de verosimilitudes	5,651	1	,017		
Estadístico exacto de Fisher				,045	,023
N de casos válidos	70				

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

Tabla 89. Test de Chi-cuadrado para Analgesia de Rescate.

Nº Dosis Analgesia de Rescate		Técnica		Total
		PFE	PHE	PF
0	Recuento	33	25	58
	% de Técnica	94,3%	71,4%	82,9%
1	Recuento	1	3	4
	% de Técnica	2,9%	8,6%	5,7%
2	Recuento	0	5	5
	% de Técnica	,0%	14,3%	7,1%
4	Recuento	0	2	2
	% de Técnica	,0%	5,7%	2,9%
10	Recuento	1	0	1
	% de Técnica	,0%	2,9%	1,4%
Total	Recuento	35	35	70
	% de Técnica	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 90. Tabla de contingencia para el Número de Dosis de Analgesia de Rescate.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	10,103(a)	4	,039
Razón de verosimilitudes	13,244	4	,010
N de casos válidos	70		

Tabla 91. Test de Chi-cuadrado para el Número de Dosis de Analgesia de Rescate.

Discusión

Técnica	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
Dosis de analgesia de rescate PHE	35	,60	1,117	,189
PFE	35	,31	1,694	,286

Tabla 92. Estadísticos de grupo para el Número de Dosis de Analgesia de Rescate.

7. Grado de satisfacción de las pacientes.

El análisis de la satisfacción tanto si se considera una variable cuantitativa y se aplica una t de student, como si se considera una variable cualitativa ordinal y se aplica una Chi-cuadrado, rechaza la igualdad de las distribuciones. La satisfacción de las pacientes no se distribuye de la misma manera en ambos grupos.

Desde un punto de vista cuantitativo, el grado de satisfacción medio trasladado a una escala de 0 a 5 puntos, expresado como valor medio es de 2,97 en el grupo de pacientes PHE y del 4,66 en el grupo de PFE.

Grado de satisfacción de la paciente	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias				
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilat.)	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
						Superior	Inferior
Varianzas iguales	2,001	,162	-10,145	68	,000	-2,017	-1,354

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

No iguales	Varianzas			-10,145	58,691	,000	-2,018	-1,353
---------------	-----------	--	--	---------	--------	------	--------	--------

Tabla 93. Estadísticos de grupo para el Grado de Satisfacción de la Paciente.

Las pacientes del grupo PFE están muy satisfechas en un 28,6% de los casos y extremadamente satisfechas en el 68,6%. Solamente en el grupo PHE hay pacientes nada satisfechas, un 2,9% que es el mismo porcentaje de satisfechos que existe en el grupo PFE

Grado satisfacción de la paciente		Técnica		Total
		PFE	PHE	PF
1,00	Recuento	0	1	1
	% de Técnica	,0%	2,9%	1,4%
2,00	Recuento	0	9	9
	% de Técnica	,0%	25,7%	12,9%
3,00	Recuento	1	15	16
	% de Técnica	2,9%	42,9%	22,9%
4,00	Recuento	10	10	20
	% de Técnica	28,6%	28,6%	28,6%
5,00	Recuento	24	0	24
	% de Técnica	68,6%	,0%	34,3%
Total	Recuento	35	35	70
	% de Técnica	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 94. Tabla de contingencia para el Grado de Satisfacción de la Paciente.

	Valor	G1	Sig. asintótica (bilateral)
--	-------	----	--------------------------------

Discusión

Chi-cuadrado de Pearson	46,250	4	,000
Razón de verosimilitudes	61,833	4	,000
N de casos válidos	70		

Tabla 95. Test de Chi-cuadrado para el Grado de Satisfacción de la Paciente.

Grado satisfacción de la paciente	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
PHE	35	2,97	,822	,139
Técnica PFE	35	4,66	,539	,091

Tabla 96. Estadísticos de grupo para el Grado de Satisfacción de la Paciente.

Análisis de reaparición de la cefalea a partir del segundo día.

La frecuencia de reaparición de la cefalea en cada grupo de pacientes en las sucesivas visitas desde la segunda visita hasta la visita final a los 30 días de realizado el parche epidural se recoge en la tabla 98. Esta tabla muestra también el momento de la reaparición, con un 66,6% en la tercera visita, a las 48 horas de la técnica en el grupo PHE como dato más significativo, sin registrarse reapariciones en el grupo PFE.

En las sucesivas visitas se producen 6 reapariciones en el grupo PHE, en total un 17,2%, a los que habría que sumar la reaparición que se produce en la primera visita y que precisa un segundo parche, en total hacen un porcentaje de recaídas en este grupo del 20% a los 30 días.

Las recaídas en la visita 2 a las 24 horas están recogidas en el apartado correspondiente al análisis de los resultados correspondientes a dicha visita (tabla 72).

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

Reparación	Técnica		Total	
	PFE	PHE	PF	
No	Recuento	35	29	64
	% de Técnica	100,0%	82,8%	91,4%
Sí	Recuento	0	6	6
	% de Técnica	,0%	17,2%	8,6%
Total	Recuento	35	35	70
	% de Técnica	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 97. Tabla de contingencia para Reparación de la Cefalea.

Visita 2	Recuento	1
	% de Reparaciones	16,7%
Visita 3	Recuento	4
	% de Reparaciones	66,6%
Visita 9	Recuento	1
	% de Reparaciones	16,7%
Total	Recuento	6
	% de Técnica	100,0%

Tabla 98. Tabla de contingencia de Momento de la Reparación.

Análisis de Resultados de la Visita Final de los Pacientes No Aleatorizados.

De forma paralela al estudio comparativo, se realizó el seguimiento prospectivo de un grupo de pacientes que fueron seleccionados pero no aleatorizados cuando decidieron no participar en el estudio.

Se trata de 17 pacientes con características comparables a la muestra de pacientes aleatorizados para las variables estudiadas a los que se ha aplicado un análisis descriptivo de las variables utilizadas.

A estas pacientes no se realizó otra intervención que la prescripción de tratamiento médico conservador, de igual forma que a los pacientes incluidos en el estudio.

Después de la visita de selección, se realizó la visita final y los resultados son los siguientes:

1. Intensidad de la cefalea.

El porcentaje de pacientes con cefalea residual leve es del 58,8% y de intensidad moderada-severa del 41,1%, frente al 17,1% y 5,8% en el grupo control respectivamente ó del 0% del grupo experimental.

Válidos	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Leve	10	58,8	58,8
Moderada	3	17,6	17,6
Nula	4	23,5	23,5
Total	17	100,0	100,0

Tabla 99. Tabla de frecuencias de Intensidad de la Cefalea.

2. Días de estancia hospitalaria.

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

El 47% de los pacientes, dejados evolucionar con tratamiento médico analgésico presenta una estancia hospitalaria de 8-10 días. La EM de este grupo de pacientes es de 8,76 días, frente a los 5,86 días del grupo control y los 3,89 días del grupo experimental. Con un valor modal de 8 días de estancia en este grupo, la EM es más del doble de la EM para los grupos de tratamiento intervencionista.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	5	1	5,9	5,9
	6	3	17,6	17,6
	7	2	11,8	11,8
	8	4	23,5	23,5
	10	4	23,5	23,5
	12	1	5,9	5,9
	14	2	11,8	11,8
	Total	17	100,0	100,0

Tabla 100. Tabla de frecuencias Días de Estancia Hospitalaria.

	N	Mín.	Máx.	Media	Mediana	Moda	Desv. típica
Días Estancia	17	5	14	8,76	8	8	2,705
N válido (según lista)	17						

Tabla 101. Estadísticos descriptivos de Días de Estancia Hospitalaria.

3. Consultas médicas no previstas.

Todos los pacientes consultaron al menos una vez de forma no prevista por cefalea, siendo la media de 1,65, lo cual contrasta con las

Discusión

0,43 veces de media en el grupo control, uno de cada dos pacientes prácticamente, o la ausencia de consultas en el grupo experimental. El número de consultas no previstas se cuadruplica en este grupo respecto al grupo estándar.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	0	1	5,9
	1	8	47,1
	2	6	35,3
	4	2	11,8
Total	17	100,0	100,0

Tabla 102 . Tabla de frecuencias Consultas Médicas No Previstas.

	N	Mín.	Máx.	Media	Mediana	Moda	Desv. típica
Consultas no previstas	17	0	4	1,65	1	1	1,057
N válido (según lista)	17						

Tabla 103 . Estadísticos descriptivos de Estancias Médicas No Previstas.

4. Reingresos.

El porcentaje de reingresos en este grupo de pacientes es del 11,8%, frente a 8,6% en el grupo control y 0% en el grupo experimental.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
--	------------	------------	-------------------

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

Válidos	No	15	88,2	88,2
	Sí	2	11,8	11,8
	Total	17	100,0	100,0

Tabla 104. Tabla de frecuencias Reingreso.

5. Necesidad de analgesia de rescate, tipo y número de dosis.

Todas las pacientes de este grupo han necesitado analgesia de rescate, siendo en el 88,2% de tipo AINEs y el consumo elevado. La analgesia era consumida cada 8 horas hasta el 17,65 de las pacientes y cada 6 horas en el 23,5%. El consumo medio de rescates en los 30 días siguientes a la visita de selección fue de 87,24 dosis, prácticamente cada 8 horas y contrasta con el uso ocasional, inferior a uno al día en los grupos de estudio, tanto el grupo control 0,60 dosis como el grupo experimental con 0,31 dosis.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	AINE	15	88,2	88,2
	TRAM/PCM	1	5,9	5,9
	AINE, TRIPTAN	1	5,9	5,9
	Total	17	100,0	100,0

Tabla 105. Tabla de frecuencias Tipo de Analgesia de Rescate.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	25	1	5,9	5,9
	30	2	11,8	11,8
	40	1	5,9	5,9
	60	1	5,9	5,9
	80	1	5,9	5,9

Discusión

90	2	11,8	11,8
100	3	17,6	17,6
108	1	5,9	5,9
120	4	23,5	23,5
150	1	5,9	5,9
Total	17	100,0	100,0

Tabla 106. Tabla de frecuencias Dosis de Analgesia de Rescate.

	N	Mín.	Máx.	Media	Mediana	Moda	Desv. típica
Dosis de rescate	17	25	150	87,24	100	120	37,599
N válido (según lista)	17						

Tabla 107. Estadísticos descriptivos de Dosis de Analgesia de Rescate.

6. Grado de satisfacción.

El grado medio de satisfacción en este grupo de pacientes es de 1,94 siendo el máximo de 5, siendo 2 el valor modal, es decir, poco satisfecho. El porcentaje de pacientes Poco satisfechos es del 58,8%, Nada satisfechos el 23,5% y Algo satisfechos del 17,6%.

No hay pacientes Satisfechos o Extremadamente satisfechos en este grupo, lo cual contrasta con los grupos de estudio, que recibieron tratamiento intervencionista de la cefalea, pero sobre todo con el grupo experimental que registró un grado de satisfacción medio de 4,66 y un 68,6% de pacientes Extremadamente satisfechos con el tratamiento recibido.

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	1	4	23,5	23,5
	2	10	58,8	58,8
	3	3	17,6	17,6
	Total	17	100,0	100,0

Tabla 108. Tabla de frecuencias Grado de Satisfacción de las pacientes.

	N	Mín.	Máx.	Media	Mediana	Moda	Desv. típica
Grado de Satisfacción	17	1	3	1,94	2	2	,659
N válido (según lista)	17						

Tabla 109. Estadísticos descriptivos de Grado de Satisfacción de las pacientes.

No se produjeron pérdidas de pacientes postaleatorización.

Análisis económico.

El objetivo del análisis económico es valorar el impacto que tiene la introducción del tratamiento de estudio respecto al tratamiento estándar. Por una parte realizaremos una valoración del coste diferencial de ambas terapias y por otra analizaremos el impacto que sobre el coste global del proceso parto (GRD 372 y GRD 373) tendría la introducción del compuesto de fibrina para el tratamiento intervencionista de la CPPDA, en la Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología para el año 2014 en base principalmente a la estancia hospitalaria en días.

Coste diferencial

El compuesto de fibrina utilizado para el estudio es la presentación de 5 ml (2 jeringas precargadas de 5 ml cada una) de Tissucol Duo® (Baxter S.L.) que tiene un precio según la UGC-Farmacia Hospitalaria del centro de 327,60 euros. Aunque se utilizan solamente 6 ml de producto, de los 10 que componen el kit, por tratarse de viales unidos, se utiliza un kit por tratamiento con parche de fibrina y paciente.

Puesto que el coste de la sangre autóloga es cero, el coste diferencial de la terapia alternativa es de 327,60 euros por cada tratamiento y paciente.

Coste global

El Anexo VII contiene la información extraída del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) y de la Contabilidad Analítica Hospitalaria (INFOCOAN) para el año 2014 de la UGC-Ginecología y Obstetricia. Para el cálculo del coste por punto de GRD partiremos del coste total de hospitalización en el año 2014, que fue de 10.595.303 euros, y de las estancias totales de dicha Unidad para el

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

mismo periodo que fue de 4.191. Esto hace un coste por punto de GRD en Ginecología-Obstetricia de 2.528 euros.

Consideramos estos dos GRDs por ser los que afectan a la población de puérperas que hemos estudiado, toda vez que hemos excluido de la muestra las pacientes intervenidas de cesárea. **El parto complicado** (GRD 372) es un grupo relacionado por el diagnóstico que agrupa a pacientes ingresadas por parto y/o condiciones relacionadas en las que el parto se produce por vía vaginal incluyendo los partos instrumentales. El motivo del ingreso fue un diagnóstico clasificado como complicado tal como rotura prematura de membranas, eclampsia o placenta previa, o bien un diagnóstico como prematuridad, cesárea previa o embarazo prolongado que además tenían otro diagnóstico de los comentados como complicados. Tiene un peso medio de 0.71. **El parto no complicado** (GRD 373) es un grupo relacionado por el diagnóstico que agrupa a pacientes ingresadas por parto y/o condiciones relacionadas en las que el parto se produce por vía vaginal incluyendo los partos instrumentales. Los motivos de ingreso más frecuentes son el parto absolutamente normal, parto instrumental que no especifica el motivo o alteraciones del pH y, además, no tienen ningún otro diagnóstico clasificado como complicado. Tiene un peso medio de 0.60 (Tabla 6).

El coste para estos GRDs lo hallaremos teniendo en cuenta el peso medio (Pm) de cada uno y el coste por punto de GRD obtenido, esto es, para el GRD 373 que tiene un peso medio de 0,6 el coste es de 1516,86 euros y para el GRD 372 cuyo peso medio es de 0.7, el coste es de 1769,67 euros.

La estancia media (EM) refleja el tiempo desde que un paciente ingresa en el hospital hasta que recupera su salud lo suficiente como para recibir cuidados en su entorno habitual. Es por lo tanto un indicador principalmente de resolutivez que evalúa la celeridad con la que el hospital efectúa el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades y condiciones que presentan las personas que son ingresadas en un hospital. La EM también da una visión sobre la

Discusión

efectividad clínica ya que complicaciones y efectos adversos de la práctica clínica prolongan la estancia. Una baja estancia media estará, en general, vinculada al desarrollo de una práctica clínica resolutoria sustentada en la adecuación del uso de los recursos sanitarios y una provisión efectiva de cuidados al paciente. En resumen, una baja estancia media es un potencial indicador de:

- Una baja tasa de complicaciones y efectos adversos
- Una práctica clínica adecuada y resolutoria
- Una mayor continuidad en los cuidados, respecto a otros niveles asistenciales

El indicador se calcula hallando el promedio de la duración de la estancia desde la fecha de ingreso en el hospital hasta la fecha de alta del hospital; se excluyen altas a domicilio de 0 días excepto en los casos de alta voluntaria, fallecimiento o traslados a otro hospital.

GRD-OBSTETRICIA-	Altas	Estancia Media	Estancias Evitables	Est Evitables Outliers	IUE	Peso Medio
373 - PARTO VAGINAL SIN COMPLICACIONES	1475	2,68	356,78	141,72	1,11	0,6
372 - PARTO VAGINAL CON COMPLICACIONES	930	3,18	236,64	384,41	1,11	0,7
371 - CESAREA, SIN COMPLICACIONES	289	4,17	-80,56	115,55	0,93	0,88
370 - CESAREA, CON COMPLICACIONES	193	4,33	-61,12	75,49	0,92	1,11
886 - OTROS DIAGNÓSTICOS ANTEPARTO SIN PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO	150	4,17	69,93	137,57	1,19	0,55
650 - CESAREA DE ALTO RIESGO CON CC	73	5,92	-22,77	76,26	0,94	1,54
651 - CESAREA DE ALTO RIESGO SIN CC	72	4,94	-18,47	43,2	0,94	1,09
379 - AMENAZA DE ABORTO	55	3,64	13	36,3	1,09	0,46
381 - ABORTO CON DILATACION Y LEGRADO, ASPIRACION O HISTEROTOMIA	27	1,81	-1,41	16,2	0,95	0,77
382 - FALSO TRABAJO DE PARTO	26	1,77	1,48	9,29	1,05	0,27
376 - DIAGNOSTICOS POST-PARTO Y POST-ABORTO SIN PROCEDIMIENTO QUIRURGICO	26	3,42	-16,03	13,48	0,82	0,57
377 - DIAGNOSTICOS POST-PARTO Y POST-ABORTO CON PROCEDIMIENTO QUIRURGICO	13	2,54	0,06	0	1	1,51
380 - ABORTO SIN DILATACION Y LEGRADO	9	3,22	3,61	13,32	1,38	0,48
885 - OTROS DIAGNÓSTICOS ANTEPARTO CON PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO	9	2,89	5,48	0	1,27	0,89
467 - OTROS FACTORES QUE INFLUYEN EN EL ESTADO DE SALUD	7	1,86	-0,76	0	0,95	0,3
375 - PARTO VAGINAL CON PROCEDIMIENTO QUIRURGICO EXCEPTO ESTERILIZACION Y/O D Y L	6	3,67	3,68	0	1,2	0,63
652 - PARTO VAGINAL DE ALTO RIESGO CON ESTERILIZACION Y/O D+L	6	3	-0,37	0	0,98	0,94
369 - TRASTORNOS MENSTRUALES Y OTROS PROBLEMAS DE APARATO GENITAL FEMENINO	5	3,4	-2,42	6,4	0,77	0,64
374 - PARTO VAGINAL CON ESTERILIZACION Y/O DILATACION Y LEGRADO	5	4,8	2,98	4,75	1,23	0,89
378 - EMBARAZO ECTOPICO	3	2	-2,02	0	0,75	1,11
276 - TRASTORNOS NO MALIGNOS DE MAMA	3	1,33	-2,46	0	0,82	0,64
359 - PROC. SOBRE UTERO Y ANEJOS POR CAIN SITU Y PROCESO NO MALIGNO SIN CC	2	3	-1,1	0	0,84	1,01
461 - PROC. QUIRURGICO CON DIAG. DE OTRO CONTACTO CON SERVICIOS SANITARIOS	2	3,5	0,66	0	1,1	1,91
368 - INFECCIONES, APARATO GENITAL FEMENINO	2	2,5	-3,35	0	0,6	0,78

Tabla 110. Datos de actividad por GRD de la UGC Obstetricia-Ginecología en 2014.

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 1 +
Alineación: 1,63 cm + Sangría: 2,27 cm

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

En 2014, la EM para el parto no complicado fue de 2,68 días y para el parto complicado de 3,18 días. El ajuste de los costes de cada proceso por la EM real respecto de la Estancia Media Estándar (EM estándar) o esperada, representa el margen de ineficiencia en días de estancia y en euros que existe. En nuestro caso, la EM estándar es de 2,41 días para el parto no complicado y 2,86 días para el parto complicado, estando desviada la EM de la EM estándar en 0,26 días para el GRD 372 y 0,31 días para el GRD 373.

El coste real del proceso está por tanto ligeramente incrementado debido a esta desviación que es de 0,26 días y 167,16 euros para el parto no complicado y de 0,31 días y 191,81 euros para el parto complicado, siendo el índice de utilización de estancia para estos procesos es de 1.1. Uno de los factores que contribuyen a generar este margen de ineficiencia y por tanto de mejora, es la CPPDA.

COSTE PUNTO GRD OBSTETRICIA-GINECOLOGÍA	(€)	2.528
COSTE PARTO SIN COMPLICACIONES GRD 373	(€)	1516,9
COSTE PARTO CON COMPLICACIONES GRD 372	(€)	1769,7
EM ESPERADA PARTO SIN COMPLICACIONES		2,4144
EM ESPERADA PARTO CON COMPLICACIONES		2,8649
Margen ineficiencia GRD 373 en días		0,2656
Margen ineficiencia GRD 372 en días		0,3151
Margen ineficiencia GRD 373 en € por alta		167,16
Margen ineficiencia GRD 372 en € por alta		191,82

Tabla 111. Costes por proceso y márgenes de ineficiencia en base a la EM estándar.

Hasta aquí, se observa cómo una desviación pequeña de la EM respecto de la EM estándar, tiene una traducción sustancial y directa en euros sobre el coste del proceso, pero además, por tratarse de procesos muy frecuentes, tiene una gran repercusión en el número de estancias evitables (Tabla 110).

Aunque la estancia media es ampliamente utilizada como indicador del consumo de recursos, en ocasiones aparecen casos que se distancian de una manera muy importante de la media y hace que se

Discusión

distorsione. Estos casos atípicos se consideran *outliers* o extremos y su análisis tiene un interés especial. Si excluimos estos casos extremos, el indicador que nos queda es la estancia media depurada. Según los datos de estancia que tienen las pacientes con CPPDA ya estén codificadas como parto eutócico complicado o no, podríamos considerarlas como parte de los *outliers*, y su contribución a este grupo marginal vendría determinada por la incidencia de CPPDA en nuestro centro y su tratamiento.

Continuando con nuestro análisis, y puesto que conocemos el coste por proceso y los días de estancia media, si aplicamos estos datos a nuestra muestra de “*outliers*”, gestantes con CPPDA y por tanto con incremento de la estancia hospitalaria muy alejados de la media, podremos saber cuánto se incrementa el coste por proceso en estas pacientes en función de la terapia que se le asigna para el tratamiento de la cefalea.

Cálculo del coste por tratamiento.

Para analizar la diferencia en la estancia media de cada grupo de tratamiento consideraremos la estancia media de las pacientes como los días de estancia desde que se realiza la técnica hasta que son dadas de alta.

Nos interesa conocer el coste neto que tiene el grupo tratado con parche de fibrina respecto al grupo tratado con parche hemático. El análisis tomará como referencia la estancia media de cada grupo, la EM estándar para un GRD global “parto” y su coste, y el coste del producto utilizado para el parche epidural.

Los resultados de la estancia media de las pacientes incluidas en el estudio contados a partir de la realización del tratamiento epidural se analizan en las tablas 65 y 66. Son los siguientes:

- PHE: $5,86 \pm 2,50$ días
- PFE: $3,89 \pm 0,71$ días

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 1 +
Alineación: 1,63 cm + Sangría: 2,27 cm

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

Dado que se trata de averiguar el impacto diferencial que tiene cada técnica sobre la estancia hospitalaria en días y en coste, vamos a referir estos datos a las EM estándar como si realizáramos la técnica a las pacientes el día en que en condiciones ideales serían dadas de alta. Además, pues desconocemos qué pacientes de la muestra fueron codificadas como partos complicados o partos no complicados, y tanto la EM estándar como el coste en euros, son distintos para cada GRD, asumiremos una EM estándar fruto de la media de ambas EM estándar, que será de 2,63 días y un coste medio para el GRD “parto” de 1642 euros.

La diferencia de las estancias medias para las pacientes del estudio, respecto de la EM estándar, es distinta según el grupo de tratamiento al que pertenecen, siendo para el grupo PHE de 3,23 días y para el grupo PFE de 1,26 días.

Esta diferencia aplicada sobre el coste por GRD “parto” estimado nos da un coste añadido de 1642 euros para cada paciente del grupo PHE y de 786 euros para cada paciente del grupo PFE.

El análisis del coste global del tratamiento para cada paciente será función del coste directo de la terapia, compuesto de fibrina versus sangre autóloga, y de la corrección que ésta provoca sobre la desviación de la EM estándar de los pacientes tratados con sangre autóloga, es decir, el ahorro en el diferencial de días de estancia.

Al margen de ineficiencia que generan las pacientes incluidas en el grupo PFE tenemos que añadir el coste de Tissucol® Duo (Baxter S.L.) en la presentación utilizada en el estudio, 5 ml de solución de Tissucol + 5 ml de solución de Trombina, cuyo precio es de 367,60 euros, lo que hace un total de 1153,60 euros.

Finalmente tenemos que, un coste global de 1153,60 euros para el tratamiento con compuesto de fibrina, frente a los 1642 euros de coste que tienen los pacientes tratados con sangre autóloga, hacen que la terapia alternativa para el tratamiento de la CPPDA sea coste-efectiva.

Discusión

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

VII.

231

Discusión

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

La presión normal del LCR en humanos varía entre 5,1 y 13,2 mm Hg (6,9-17,9 cm H₂O) a nivel lumbar en la posición de decúbito lateral. La producción de LCR es de 0,35 ml/min, 21 ml/h, ó 0,3 ml/kg/h y se reabsorbe a un ritmo de hasta 1,5 ml/min ante aumentos bruscos de PIC pues las vesículas aracnoideas se abren entre presiones de 7,35-22,06 mm Hg o lo que es lo mismo 10-30 cm H₂O. Durante el embarazo, en particular durante los pujos en el momento del parto, esta presión puede llegar a ser de 28-70 mm Hg.

De acuerdo con la hipótesis de Monro-Kellie (94), el volumen de LCR y el de sangre intracraneal se relacionan inversamente como pone de manifiesto la vasodilatación que ocurre en estados de depleción de LCR (99, 120). La cefalea se produce pues, por una pérdida de presión en el líquido cefalorraquídeo (LCR) al fluir a través del orificio que deja la aguja epidural después de atravesar accidentalmente la duramadre.

Según Klunkle y Woolf (204) la CPPDA puede desencadenarse con la pérdida de 15 ml de LCR. Sin embargo, la relación entre la presión de apertura de LCR y la presencia de CPPD es incierta; hay pacientes que no desarrollan cefalea a pesar de haber perdido gran volumen de LCR mientras que otros, ante pequeñas pérdidas de LCR desarrollan cefaleas intensas (204).

La administración de sustancias en el espacio epidural consigue el restablecimiento de la PIC y suprime la cefalea por el cierre del orificio dural y por el efecto que el volumen inyectado produce sobre la presión subaracnoidea. Kroin et al. (205) ha demostrado en un modelo animal que la solución salina fisiológica o los coloides tienen un efecto más leve y transitorio que la sangre o el compuesto de fibrina. Y que éstos a su vez, tienen un menor efecto cuando se administran alejados del lugar de punción o en el animal previamente laminectomizado.

Conclusiones

Hasta el momento, la eficacia del parche de fibrina no ha sido estudiada en un ensayo clínico controlado, en estudios controlados en obstetricia ni se ha comparado con el parche hemático pero se demostrado su eficacia en casos de fistulas de LCR de alto flujo y en situaciones refractarias el parche de sangre autóloga (7, 9, 242).

El parche epidural con sangre autóloga tiene una eficacia según los estudios que oscila entre el 61-75% (58, 65, 123), con una tasa de fallos en torno al 40% (193). En concreto para la paciente obstétrica, el porcentaje de fracasos de la terapia para conseguir un alivio completo del dolor puede llegar a ser del 65-75%, persistiendo en estos casos una cierta cefalea residual. El índice de recaídas tras haber obtenido un resultado de éxito puede alcanzar el 71% en algunas series (36).

El presente estudio compara la eficacia analgésica de la administración de un parche epidural con 6 ml de compuesto de fibrina (grupo experimental) frente a un parche epidural de 15 ml de sangre autóloga (grupo control), en una población obstétrica que presenta CPPDA refractaria al tratamiento analgésico conservador. La hipótesis fisiopatológica que subyace a la hipótesis clínica del estudio es que el factor volumen es menos relevante en la mejoría sintomática de la cefalea que las propiedades reológicas de la sustancia empleada.

Los pacientes del grupo experimental, es decir, tratadas con compuesto de fibrina epidural, presentan un porcentaje de alivio completo de la cefalea a las 2 horas del 97,1% frente al 54,3% de las tratadas con parche de sangre autóloga, que muestra un alivio parcial del 42,9%. La intensidad de la cefalea en el este grupo es moderada en el 25,7% de las pacientes.

A las 24 horas del parche epidural, el alivio es ya completo en todos los casos del grupo experimental, y mejora en el caso del grupo control situándose en el 65,7% de las pacientes, siendo la cefalea residual de intensidad moderada en el 17,1%.

El consumo de medicación de rescate es mayor en el grupo control 17 a 1 respecto al grupo experimental; casi la mitad de los

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

pacientes tratados con sangre autóloga precisan analgesia de rescate a las 2 horas, siendo ésta a base de AINEs en el 37,1% de los casos y paracetamol en el 17,1% de los casos. Tan solo una paciente en el grupo experimental necesitó analgesia de rescate y fue con AINEs.

A las 24 horas el alivio de la cefalea es completo en el 100% de las pacientes del grupo experimental y del 65,7% en el grupo control, permaneciendo un tercio de las pacientes con cefalea residual de intensidad moderada en el 17,1% de los casos (tabla 73). La necesidad de medicación de rescate a las 24 horas se mantiene en aproximadamente un tercio de las pacientes del grupo control (tabla 78) fundamentalmente con AINEs cada 6 horas en el 25,7% de los casos.

El índice de fallos del parche epidural para reducir por completo la cefalea a las 2 horas es del 2,9% en el grupo experimental, que presentó sólo un caso, con cefalea residual de intensidad leve. El grupo control acumuló un índice de fallos del 42,9% con 15 pacientes, de las cuales presentaron cefalea de intensidad moderada en el 25,7% y dolor residual leve en el 20,0%. Como hemos visto, las pacientes del grupo control experimentan una mejoría sintomática a las 24 horas, respecto de la primera visita, 31,4% de alivio parcial, aunque no supera los resultados obtenidos en el grupo experimental.

En cuanto a la reaparición de la cefalea, solo se produce en pacientes del grupo control, registrándose el primer caso a las 24 horas (tabla 72) y los 6 posteriores en visitas sucesivas (tabla 98) totalizando un 20% de reapariciones a los 30 días. El porcentaje mayor de reapariciones tiene lugar en la tercera visita (66,6%), a las 48 horas de la técnica de parche hemático epidural (tabla 98).

Respecto a la necesidad de un segundo parche epidural, ésta circunstancia se produjo solamente en el grupo de sangre autóloga en la visita 2 a las 24 horas del primer parche. El alivio de la cefalea con el segundo parche fue completo a las 2 horas (tablas 75 a 78). Costigan y Sprigge (71) estiman la necesidad de un segundo parche en el 37-50% de los casos de CPPDA en pacientes obstétricas con agujas de Tuohy del 18 G, por ineficacia del primero o por recurrencia de la

Conclusiones

cefalea tras el alta, que llega hasta el 71%. Según Van de Velde et al. (29), en un 15% de los casos de su estudio fue necesario repetir el parche, si bien de las 55 mujeres, las punciones durales fueron con diferentes tipos de aguja y técnica anestésica epidural, intradural y combinada, o incluso al introducir el catéter epidural, sin variación según los autores en la incidencia de CPPDA.

En nuestro estudio, en el grupo control se observa una tasa de fallos similar a la literatura aunque la necesidad de un segundo parche es claramente más baja. En el grupo experimental el porcentaje de alivio completo de la cefalea es casi del 97,8% inicial y del 100% a las 24 horas, sin necesidad de un segundo parche epidural.

Se constata la persistencia de la cefalea a los 30 días es del 22,8% en el grupo control frente al 0% en el grupo experimental, teniendo un marcado carácter leve en el 17,1% de los casos. El 8,6% de las pacientes en este grupo ha requerido ingreso no previsto por cefalea.

La necesidad de un segundo parche puede no ser un indicador fiable del fallo del primero pues se pueden producir alivios parciales, no satisfactorios, pero cuando se oferta un segundo parche hemático las pacientes optan por tratamiento conservador ante la experiencia del primero. Este hecho puede explicar lo ocurrido en el grupo control, pues solo se realizó un segundo parche en una reaparición de la cefalea que tuvo lugar a las 24 horas del primer parche durante la hospitalización a pesar de que un elevado porcentaje de pacientes continuaba con cefalea residual y medicación de rescate a los 30 días.

Safa-Tisseront (65) reporta un alivio completo en el 75% de los casos, con la limitación de que en su serie solo el 13% de los casos fueron punciones durales con aguja de Tuohy. El autor recoge 527 pacientes hombres y mujeres en 12 años para administrar 20 ml de sangre autóloga. La media de volumen administrado fue de 23 ml de sangre autóloga, en función de la altura de los pacientes pues parece ser que los más bajos soportan menos volumen sin que aparezca dolor lumbar.

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

Banks et al. (227) estudia una serie de 100 mujeres con PDA, 81% con CPPDA, 72% reciben PHE con 7 a 25 ml de sangre. Obtiene un alivio completo en el 67% y parcial del 95%, con un índice de recaídas del 31%. Se indicó un segundo parche en un 28% de éstos para finalmente obtener una incidencia de alivio completo 58%, parcial 38% y nulo 12%, con independencia del volumen de sangre. La respuesta inicial que obtiene es igual en parches precoces, antes de 48 horas o después de 48 horas, pero la reaparición de la cefalea es más frecuente en los más precoces 59% frente a 11%. En nuestra serie, los porcentajes de alivio del dolor son muy similares al estudio de Banks aunque tan solo es preciso repetir un parche y el resultado obtenido es del 100%. Por otra parte, todos los parches fueron administrados a partir del segundo día de evolución, lo cual posiblemente haya contribuido a una menor tasa de recaídas, como comentaremos más adelante.

Analizando en primer lugar la muestra de pacientes desde un punto de vista cualitativo (tablas 7 a 20), el estudio descriptivo general refleja que se trata de pacientes con una media de edad en torno a los 28 años, sanas, no fumadoras en el 90% de los casos, sin antecedentes de migraña o de CPPD previa, en su mayoría primíparas, con una talla media de 165 cm, un IMC medio de 27 kg/m² y que recibieron una PDA única durante la analgesia epidural para el alivio del dolor de parto, siendo el nivel de punción epidural más frecuente L3-L4 en un 68,6% de los casos.

La intensidad de la cefalea fue moderada en el 30% y severa en el 70%, y sigue una distribución homogénea en ambos grupos de estudio. Se acompaña de al menos un síntoma asociado, vegetativos en el 51,4%, auditivos 50%, cervicales 48,6% y visuales 35,7% (tablas 14-18). La presencia de más de un síntoma asociado y los síntomas auditivos están más presentes en el grupo experimental (71,4%) frente al grupo control (28,6%), no siendo ambos grupos homogéneos para este síntoma. Aunque según MacArthur et al. (123), los síntomas auditivos se consideran de mal pronóstico para el desarrollo de CPPD

Conclusiones

crónica, los mejores resultados de alivio de la cefalea se obtienen en dicho grupo.

La muestra es homogénea para todas las variables estudiadas excepto para Paridad y Días de Evolución de la Cefalea (tablas 21 a 40). El análisis de homogeneidad de las variables por grupos muestra que ambas siguen un patrón de distribución diferente en cada grupo.

El tiempo de evolución de la cefalea hasta que se administra el parche epidural es una variable que, aunque previa al tratamiento, puede condicionar el resultado del mismo. En un estudio controlado retrospectivo, Loeser et al. (182) comunicó peores resultados cuando el parche hemático epidural se administraba antes de 24 horas y recomienda demorarlo al menos hasta el segundo día. Kokki et al. (83) de forma semejante, reporta mejores resultados si éste se administra después de 24 horas de instaurada la cefalea. Este aspecto podría estar relacionado con el mayor flujo de LCR que produce en las primeras horas, sobre todo cuando la punción se produce con agujas de gran calibre como la Tuohy 18 G (6), de ahí que en la población obstétrica el alivio de la cefalea con el parche hemático se sitúe en torno al 65-71% en la revisión sistemática de Sudlow et al. (58).

En el grupo control del estudio, el valor medio de días de evolución de la cefalea hasta el parche epidural es de 2,77 días en el grupo control y de 2,37 días en el grupo experimental. En el estudio no se administraron parches epidurales en las primeras 24 horas de evolución de la cefalea, entre otras cosas por el diagnóstico tardío de los casos y porque el protocolo exige un tratamiento médico analgésico al menos durante 24 horas. Al no ser los grupos homogéneos para esta variable, pudiera ser que un resultado favorable al grupo control pudiera deberse al azar y no al tratamiento. Sin embargo, los mejores resultados de alivio de la cefalea se obtienen en el grupo experimental a pesar de la administración del parche fue más precoz que en el grupo control.

Aunque no de un modo tan llamativo como en el grupo experimental, donde los resultados de eficacia y recaída son absolutamente espectaculares, los del grupo control están en

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

consonancia con lo publicado hasta ahora en cuanto a eficacia inicial, si bien mejora el índice de recaída tras el alta y la necesidad de un segundo parche (58), posiblemente debido a la administración del parche epidural después de 48 horas de inicio de la cefalea y a las características de la muestra: punción dural única, tratamiento preventivo y analgésico al menos 24 horas, no factores de riesgo adicionales, IMC elevado, estatura media baja, etc. Un aspecto no desdeñable es el hecho de que no se registró ningún caso de PDA durante la técnica de parche epidural que puede producirse entre el 0,45% a un 12% según Cornwall et al. (226). Otra circunstancia favorable en este estudio es que no hubo que limitar las cantidades de sustancia a inyectar en el parche epidural a causa de los efectos adversos durante la técnica lo cual suele suceder, en particular grandes volúmenes de sangre autóloga. En nuestras pacientes, la inyección epidural se completó aun en presencia de efectos adversos y complicaciones debido al carácter leve de las mismas o bien porque éstas aparecieron cuando la inyección estaba próxima a completarse. Esta característica contribuye a que el volumen administrado de PHE sea muy variable en las series publicadas y por tanto los resultados de eficacia también pues son generalmente dependientes de volumen.

Del análisis descriptivo de la muestra completa vemos que los efectos adversos y complicaciones de la técnica se presentan en aproximadamente el 30% y 20% respectivamente. El efecto adverso que aparece con mayor frecuencia es la molestia o dolor lumbar en el 27,1% de los casos y la complicación más frecuente es la radiculopatía lumbar con un 50%. Prácticamente el 100% se resolvieron espontáneamente a las 24 horas.

Efectos adversos asociados a la técnica sigue una distribución homogénea en ambos grupos, siendo probable que la aparición de éstos no se deba al azar. El de aparición más frecuente es molestias/dolor lumbar, con un 88,2% en el grupo experimental, el cual desaparece a las 2 horas y un 80,0% en el grupo control que se mantiene en el 10% a las 24 horas. En cuanto a las complicaciones asociadas a la técnica, la más frecuente es la radiculopatía lumbar, que

Conclusiones

sigue una distribución homogénea en ambos grupos pero que se presenta con una frecuencia de 6 a 1 en el grupo control respecto al grupo experimental. Tan solo hay efectos adversos persistentes, y de carácter leve en el grupo control a las 24 horas.

El parche hemático epidural no es una técnica exenta de efectos adversos. La literatura recoge desde simples molestias lumbares (78%) hasta dolor lumbar (35-54%), dolor en las piernas o glúteos (12%), fiebre (5%), trastornos sensitivos y debilidad en las piernas (18%), dolor radicular en territorio del nervio ciático, etc., todos pueden presentarse, aunque generalmente tienen una resolución espontánea.

La estancia hospitalaria es una variable directamente ligada a la persistencia de la cefalea aunque también influyen otros factores. El valor medio en días de estancia contados a partir del momento de administración del parche epidural es de 5,86 para el grupo control y de 3,89 para el grupo experimental, y no sigue una distribución homogénea en ambos grupos. Esta variable se considera de gran importancia para valorar el impacto económico que tiene el tratamiento experimental pues a partir de la EM se establece el grado de eficiencia en la gestión de un proceso asistencial.

Una vez en el domicilio, algunas pacientes del grupo control realizaron consultas médicas no previstas o no programadas, con un valor medio de 0,43, es decir, uno de cada dos pacientes consultó a su médico por cefalea. De éstos pacientes, 3 requirieron ingreso hospitalario no programado, el 8,6% de los casos del grupo control. En el domicilio, a los 30 días del tratamiento con parche epidural de sangre autóloga, el 25,7% de las pacientes continuaban precisando alguna analgesia de rescate, que hacían con AINEs en el 28,6%. MacArthur (229) realizó un seguimiento de 4700 mujeres que habían dado a luz con epidural, 74 de las cuales sufrieron una PDA y las encuestó entre 13 meses y 9 años tras el parto para evaluar la frecuencia de nuevas cefaleas, cervicálgias o migrañas después de 3 meses del parto y que duren al menos 6 semanas. La diferencia fue de 23% en las pacientes que tuvieron una PDA y 7,1% de las que no la

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

sufrieron. La duración de la cefalea fue entre 9 semanas a 8 años. Algunas no resueltas aun. Establece como signos de mal pronóstico: el inicio precoz antes de las 24 horas, pares craneales positivos, no respuesta a AINEs, antecedente de migraña, paciente obstétrica.

La valoración del grado de satisfacción medida en una escala tipo Likert de 5 puntos es cualitativa, totalmente subjetiva y no se distribuye de forma homogénea en ambos grupos. Esta variable podría ir vinculada al grado de alivio de la cefalea así como a la aparición de efectos adversos relacionados con la técnica. Las pacientes del grupo experimental presentaron un porcentaje de satisfechas del 28,6%, similar al grupo control. Sin embargo, el porcentaje de extremadamente satisfechas en el grupo experimental es del 68,6% frente a ninguna en el grupo control, que cuenta en cambio con un porcentaje de pacientes poco o nada satisfechas del 28,6%, posiblemente asociado al índice de fallos del parche con sangre autóloga. Si realizamos un análisis cuantitativo del grado de satisfacción, vemos en el valor medio para esta variable es de 4,66 en el grupo experimental frente a 2,97 en el grupo control.

El grupo de paciente no aleatorizados, y por tanto no incluido en el análisis comparativo, puede no obstante aportar información de control respecto a la posibilidad de no administración de parche epidural transcurridas 24 horas de analgesia estándar. El análisis de los resultados obtenidos (tablas 99-109), nos presenta unos porcentajes de cefalea residual del 75% siendo de intensidad moderada en el 17,6% de los casos, con cifras de estancia media de 8,76 días, que duplican la del grupo experimental. Costigan y Sprigge (36) reportan una EM en CPPDA con tratamiento conservador de 7 días, con una recurrencia del 47% en el domicilio. En el grupo de paciente no aleatorizadas, desconocemos la tasa de reaparición pero el hecho de que presentaban porcentajes de cefalea de intensidad severa los 30 días de la visita de selección, el consumo de analgesia de rescate fue la norma con un AINE cada 4-6 horas en el 23,5% de los casos. generaron cuatro veces más consultas médicas no previstas por cefalea que el grupo control durante el periodo domiciliario y tuvieron

Conclusiones

un porcentaje de reingresos no previstos del 11,8%, nos dibujan un escenario muy similar al descrito por estos autores.

El uso de compuesto de fibrina ha sido un método exitoso para producir un aumento de presión de LCR en diversas situaciones clínicas que cursan con cefalea ortostática aunque siempre ha sido considerado una alternativa a la sangre autóloga para el tratamiento de la CPPDA en obstetricia y nunca una terapia intervencionista de primera línea.

El compuesto de fibrina se ha utilizado también con éxito para sellar fugas de LCR en pacientes con catéteres intratecales y por punción dural accidental (143, 148). Podemos considerar que determinadas indicaciones del parche de fibrina, sobre todo en los casos refractarios a sangre autóloga, pueden encontrarse con el efecto colaborativo del parche hemático previo, y en el cierre de fístulas pericatéter, el propio catéter podría contribuir al cierre de la misma como sostiene Kuczkowsky (40) con su método de cateterizar el espacio intradural para tapar y crear reacción inflamatoria local que redujera la incidencia de CPPDA a las 24-48 h.

La menor eficacia inicial del parche hemático en CPPDA obstétrica, aún menor si cabe cuanto se administra precozmente, la tasa elevada de recaídas y los efectos adversos asociados al aumento de volumen utilizado, son factores que demandan la optimización del tratamiento intervencionista de la CPPDA en obstetricia.

Estas limitaciones del PEH para el tratamiento de la CPPEA en obstetricia cuando éstas se deben a punciones durales accidentales con agujas de Tuohy 18 G, parecen estar relacionadas con el elevado gradiente de presión que se produce en estos casos y que el parche hemático no podría compensar eficazmente (131). El estudio de Rosenberg (147) in vitro demuestra que el parche hemático aguanta presiones inferiores a 54,38 cm H₂O equivalente a la generada por la punción con una aguja de calibre 25 G, pero no cuando la presión generada es superior, como la que se produce con una aguja de Tuohy 25 G.

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

Por el contrario, y también en un modelo animal, García-Aguado et al (208) demuestra que un parche de fibrina de 1,4 ml puede detener un flujo continuo de LCR a través del orificio dural capaz de generar una presión de 24,5 cm H₂O, en el 87,5% de los casos, sin producir un incremento de la PIC medida en cisterna magna, lo que sugiere que el efecto de cierre se debe a la adhesividad del producto y no al efecto taponamiento. Esto explicaría que para el parche de fibrina se utilicen volúmenes inferiores a los utilizados para el parche hemático, cuya eficacia sí parece claramente relacionada con el volumen inyectado necesario para producir el taponamiento de la brecha dural. En estudios de RNM, Beard et al. (73) demostró que el efecto masa del PHE en pacientes se mantiene durante 3-7 horas, e iría en consonancia con la necesidad de una lámina vertebral intacta que permita generar este efecto local como sostiene Kroin (205).

El estudio de García-Aguado et al. (208), posiblemente debido al reducido volumen de fibrina utilizado, no evidencia un aumento de PIC. Por otra parte, resulta obvio que el modelo animal impide valorar la mejoría sintomática de la cefalea y por tanto las consecuencias clínicas de la técnica. Los autores sostienen que el cierre de la brecha dural de forma estable permitiría recuperar en pocas horas el volumen y por tanto la presión normal de LCR en condiciones normales de formación y reabsorción del mismo. Partiendo de la premisa de que la recuperación de la presión de LCR es fundamental para la mejoría de la cefalea (163) este efecto no sería inmediato si tenemos en cuenta únicamente el cierre estable del orificio dural, que posiblemente sería responsable de la mejoría a las 24 horas, incluso de la no reaparición de la cefalea. Estudios de RNM demuestran que un volumen más reducido de sangre autóloga en espacio epidural lumbar puede alcanzar cranealmente 9-10 segmentos espinales, con la mayor parte del coágulo limitado a 3-5 segmentos en torno al punto de inyección (80), sin embargo, parece no ser suficiente para elevar la PIC en todos los casos.

Conseguir elevaciones de la PIC en cisterna magna a través de la presión extrínseca sobre la duramadre generada desde el espacio

Conclusiones

epidural dependería del volumen de sustancia inyectada, lo cual está en consonancia con los estudios clínicos que respaldan la necesidad de un volumen no inferior de sangre autóloga de 15-20 ml para lograr el alivio de la cefalea (79, 185). Abouleish et al. (70) obtuvo un aumento en la incidencia de fallos para aliviar la cefalea cuando utilizó volúmenes inferiores a 10 ml. Paech et al. (185) realizó un ensayo clínico con 121 pacientes para valorar la eficacia del parche epidural con 15, 20 o 30 ml de sangre autóloga y concluyó que la eficacia es la misma, aunque los resultados parecen mejores con 20 y 30 ml que con 15 aunque los intervalos de confianza se solapan. En el estudio de Villalpando-Bravo (225), el autor atribuye la elevada tasa de éxito a pesar de los bajos volúmenes de sangre inyectado a la baja estatura de sus pacientes, de media 154 cm (146-165). No obstante, aunque el volumen de sangre aumente en pacientes más altos, no parece aportar ventajas respecto a eficacia o efectos adversos (71).

Kroin et al. (205), se apoyó en los trabajos iniciales de Gormley (79) sobre el tratamiento exitoso de la CPPD con PHE, Coombs y Hooper (234) quienes observaron cómo 15 ml de sangre autóloga por vía epidural producía un incremento de 1,7 mm Hg hasta 6,8 mm Hg, en la zona de punción dural y se mantenía en 4,8 mm Hg a los 15 minutos de la inyección y de Usubiaga et al. (233) quien hizo lo mismo pero con 20 ml de solución salina fisiológica por vía epidural en pacientes con CPPD y midió la presión en el espacio subaracnoideo, obteniendo un gran incremento de presión inicialmente, pero que en 3-10 minutos retornó a la línea basal. En el modelo de la rata de Kroin, la inyección epidural de 100 μ l es el equivalente a los 15 ml de volumen, ya que basado en un peso de 60 kg en humano y 0,4 kg en la rata o en la tasa de renovación de LCR, tanto en uno como en otro, la escala es de 150. En este modelo se demuestra como se produce un incremento de PIC en cisterna magna de 7,2 mm Hg tras la inyección epidural, que es ligeramente superior a los 5,1 mm Hg de presión de LCR alcanzada en el espacio subaracnoideo de los pacientes. En este estudio, se demostró cómo la inyección epidural de SSF o hidroxietilalmidón generaban un aumento transitorio de la presión de LCR en cisterna magna. Cuando

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

se administran en infusión continua, el efecto se mantiene durante 180 minutos y luego decae. Sin embargo, cuando se inyecta sangre o compuesto de fibrina, el aumento de presión se mantiene 240 minutos tras la inyección. Esto no sucede cuando la sangre se inyecta alejada rostralmente de la zona de punción o mezclada con anticoagulantes orales. Igualmente, cuando se realiza laminectomía a nivel de la punción, el efecto no se obtiene ni para sangre ni para fibrina. Según este estudio, tanto la coagulabilidad de la sangre como el efecto taponamiento son importantes para generar un aumento de presión en cisterna magna.

Volviendo a la relevancia del volumen de la sustancia administrada, Pratt et al. (232) sostiene en un estudio observacional que existe correlación entre diferentes volúmenes de sangre inyectada por vía epidural y la presión epidural alcanzada, aunque no entre la presión alcanzada y el alivio de la cefalea. La relación volumen/presión depende del volumen inyectado para ser lineal o no lineal y establece dos modelos matemáticos de relación entre ambas variables. Sin embargo, encuentran una amplia variabilidad que imposibilita correlacionar el efecto observado con el alivio de la cefalea. Consiguen inyectar hasta 38 ml de sangre y logran hasta 56 mm Hg de presión epidural pero la relación es lineal o no lineal entre ambas variables en función del volumen administrado: aumento de la elastancia y reducción de la complianza (su inverso) hasta que se hace rígido con volúmenes altos. Los autores apuntan la posibilidad de que dicha variabilidad pueda deberse al comportamiento de la propia sustancia inyectada y no creen que sea debido al volumen utilizado ni al efecto de taponar el orificio dural, lo cual se entiende que ocurre de manera eficaz. Aun con algunos problemas metodológicos, se obtiene un 83% de alivio de la cefalea, aunque posiblemente lo más interesante sea la conclusión de que con pequeños aumentos de presión epidural se obtuvieron buenos resultados en el alivio de la cefalea. Este hallazgo, a pesar de la variabilidad comunicada, refuerza nuestra tesis de que la inversión del gradiente de presiones intra-extra dural podría jugar un papel relevante, siendo por tanto la presión

Conclusiones

alcanzada a nivel epidural mejor indicador que el volumen administrado.

En la línea que apunta al restablecimiento de presiones anteponiéndolo incluso al cierre del orificio dural se encuentran los resultados que proporciona el parche epidural, con sangre autóloga o compuesto de fibrina en el paciente con cefalea ortostática por hipotensión intracraneal espontánea. La SHI puede producirse en presencia de rotura espontánea de dura, sobre todo a nivel torácico o cervical, en situaciones de hiperfiltración de LCR a nivel de cono medular o en ausencia de ambas de forma idiopática (201). El tratamiento es idéntico que el de la CPPD. Si se localizan roturas durales espontáneas puede intentarse su cierre pero, lo llamativo de este síndrome es que la aplicación de un parche hemático a nivel epidural lumbar, consigue revertir la sintomatología y también los signos radiológicos de forma estable en el tiempo (101). Es decir, que el efecto de un parche epidural lumbar con independencia de no cerrar ninguna rotura dural, contribuye a elevar la presión intracraneal, con traducción neurorradiológica, y este efecto se mantiene en el tiempo más allá de la reabsorción del parche. Esto va a favor de que la inversión de gradiente podría ser suficiente, más incluso que detener la fuga de LCR si la hubiera cuando esta es pequeña. Franzini et al. (179) sostienen que la restauración aguda del gradiente fisiológico de presión entre el espacio epidural y el subaracnoideo elimina las causas de la difusión externa del LCR y permite la recuperación estable de igual forma que en algunos pacientes tiene lugar simplemente con medidas conservadoras. Y más aún, el cese súbito de la difusión transdural de LCR permitiría la remodelación tisular hacia su normal funcionamiento.

Otro hallazgo clínico en este sentido es la mejoría de la CPPD tras la administración de un parche hemático epidural lumbar, en un paciente sin antecedentes de SHI que sufre una punción dural accidental a nivel cervical en el transcurso de una epidural para el tratamiento de una radiculopatía braquial de origen discogénico con una aguja 25 G de punta cónica (203).

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

De esta forma llegamos al análisis de las características reológicas de la sustancia administrada, sea sangre autóloga o compuesto de fibrina, ambos considerados fluidos no newtonianos, y que por tanto tienen un comportamiento que no sigue la Ley de Newton, que dice que “el esfuerzo de corte es proporcional al gradiente de velocidad o velocidad de corte”. La constante de proporcionalidad se denomina viscosidad y se mide en centipoise (cP). La viscosidad de estos fluidos no es constante y varía en función de la presión y la temperatura. Pero también, en el caso de la sangre, tiene una variabilidad interindividual en función de su composición, del momento de la gestación, etc.

Resulta paradigmático el hecho de que para cerrar la brecha dural dejada por una aguja de Tuohy sean necesarios 15-20 ml de sangre ó 6 ml de compuesto de fibrina, que difunden generalmente varias metámeras más allá del lugar de administración epidural. Una vez asegurado el cierre del orificio dural, garantizada la estabilidad del cierre permitirá la recuperación de la presión de LCR y esto lo hace de manera más eficaz el compuesto de fibrina por su mayor adhesividad a la dura. El otro aspecto a considerar es la rapidez del alivio de la cefalea en función del incremento de presión de LCR a nivel subaracnoideo que, como hemos dicho, en el caso de la sangre tendría una relación dependiente de volumen pero que en el caso del compuesto de fibrina podría relacionarse con su viscosidad y la velocidad de polimerización del producto siempre que se garantice un volumen mínimo de sustancia (205).

Viscosidad y velocidad de polimerización podrían desempeñar un papel clave en el aumento de presión con una menor dependencia de volumen.

Diferencias reológicas entre sangre y fibrina:

- La sangre materna, al mezclarse con LCR en el espacio epidural aumenta su velocidad de polimerización hasta un punto en el que el efecto es dilucional. El LCR mezclado con sangre aumenta por cuatro la velocidad de la coagulación generando un coágulo más firme. Sin embargo, cuando la

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 1 +
Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

Conclusiones

mezcla supera el 30% se produce el efecto contrario por un efecto dilucional. La estabilidad de la fibrina está garantizada en estas condiciones.

- Su reología varía entre pacientes y en momento del embarazo: disminuye al acercarse el parto para aumentar algo próximo al mismo. El compuesto de fibrina es estable siempre, incluso se puede elegir una formulación diferente según la situación requiera una velocidad de polimerización u otra.
- Por tratarse de sangre total, la mayor parte del volumen administrado se pierde y no contribuye al aumento de presión, aunque podría contribuir a efectos adversos. El volumen se diluye desde el lugar de administración a la periferia con un comportamiento errático.
- El coágulo que forma la sangre se retrae cuando comienza la lisis y podría perder adhesividad frente al coágulo de fibrina que presenta una adhesividad y firmeza elevadas.
- La velocidad de polimerización es importante para determinar el aumento de presión y conseguir la inversión de gradiente de presión entre intra y epi. Este efecto es independiente del volumen y depende del tiempo: $h(t)$ siguiendo una curva que es siempre la misma para fibrina pero no para la sangre.

Las condiciones de administración de un parche epidural son de una gran variabilidad local y general:

- gradiente de flujo de LCR
- tamaño y forma de la lesión dural
- cambios de presión local
- sensibilidad individual al cambio de presión, etc.
- volumen de sustancia a administrar
- pericia del anestesiólogo

En el caso de la sangre, es cierto que el volumen de la sustancia inyectada es importante, pero posiblemente no para la eficacia del tratamiento sino en el desarrollo de efectos adversos. Las complicaciones derivadas del PHE se relacionan directamente con el

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 1 +
Alineación: 0,75 cm + Sangría: 1,39 cm

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

volumen administrado, lo que ha motivado que éste se haya ido reduciendo hasta el óptimo. La plica dorsalis medianalis puede compartimentar el espacio epidural posterior de manera que todo el volumen se distribuya a un lado de la misma difundiendo verticalmente y hacia los agujeros de conjunción ipsolaterales. De este modo aumentos de volumen tendrán menos repercusión sobre la presión subaracnoidea a través de la duramadre y serán causantes de dolor lumbar y radiculopatía al nivel de la infiltración pero también en áreas alejadas. A este efecto hay que añadir la posibilidad de lateralización de la punción, que está presente en un 15-20% de las punciones epidurales ciegas no guiadas por imagen (REF).

Villalpando-Bravo et a. (225) sostiene que 6 ml es el volumen ideal para el tratamiento de la CPPDA en una serie de 10 mujeres en las que obtuvo el 100% de éxitos a pesar de usar agujas de 16 G. El autor comunica escasos efectos adversos relacionados con la técnica y lo relaciona con emplear pequeños volúmenes y una velocidad de inyección de 1 ml cada 2-3 segundos en vez de la clásica 1 ml/segundo con lo cual la polimerización tiene lugar in situ, la difusión de la sustancia es menor, el efecto de dilución con LCR también menor y la posibilidad de complicaciones también. Tal vez por esto no obtiene alivio inicial inmediato, porque el aumento de volumen de sangre no lleva aparejado un aumento de presión epidural inmediato: poco volumen y baja consistencia; el alivio es tardío. Sostiene Villalpando-Bravo (225) que el parche hemático no corrige la hipotensión de LCR de forma inmediata, pudiendo persistir la cefalea hasta que se produzca un equilibrio entre los volúmenes de producción y reabsorción. Y que es por esto que el alivio no suele ser antes de las 2 horas y recomienda a las pacientes 12 horas en reposo. Igualmente, Di Giovanni (95) distingue una primera fase de taponamiento y una segunda de estimulación de fibroblastos para la cicatrización tardía de la duramadre.

Como hemos comentado, otro factor directamente relacionado con el volumen administrado es la velocidad de la inyección, que en el estudio se ha estimado de 1 ml/s para el PFE y 0,3 ml/s para el PHE.

Conclusiones

La inyección debe ser lo suficientemente lenta como para evitar la polimerización de la sustancia inyectada en la jeringa o la aguja. Usubiaga (233) demostró que la rápida inyección de 20 ml de SSF en el espacio epidural elevaba la presión subaracnoidea y la epidural hasta 65 mmHg. Coombs y Hooper (234) midieron la presión subaracnoidea tras inyectar 15 ml de sangre epidural para un PHE y mediante inyección lenta y consiguieron elevar la presión hasta 11,2 mmHg en el espacio subaracnoideo. Aunque el efecto derivado de la velocidad de inyección es pasajero y se relaciona con complicaciones neurológicas como la hemorragia intraocular o parálisis de pares craneales (192), esta observación apunta a que la difusión de la sustancia inyectada o su polimerización y acción local podría tener un rol en el aumento de presión local generada.

En estas circunstancias adversas se ha venido planteando hasta ahora utilizar el compuesto de fibrina con buenos resultados, posiblemente debido a que posee ventajas adicionales a la sangre derivadas de sus características reológicas:

- Menor volumen a inyectar y por tanto menos efectos adversos.
- Administración precoz al inicio de la cefalea o tardío en casos de cefalea crónica.

En cuanto al volumen de compuesto de fibrina administrado, se ha observado que es también muy variable, siempre inferior al de sangre, y sin una influencia determinante en la eficacia (208). Aunque no se ha establecido aún un volumen estándar para el compuesto de fibrina, esta característica de un volumen reducido respecto a la sangre, constituiría una ventaja en cuanto a seguridad pues la mayoría de los efectos adversos y complicaciones relacionados con la técnica del parche hemático se relacionan con el volumen de sangre utilizado. El factor limitante para la administración del parche de sangre es el dolor a la inyección no pudiendo alcanzar en ocasiones los 15 ml recomendados y no garantizando el alivio de la cefalea con un volumen inferior.

Choi et al. (98) estiman la incidencia de PDA en obstetricia del 0.5-2,5%, pudiendo llegar al 6%. La probabilidad de provocar una

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Con viñetas + Nivel: 1 +
Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

CPPDA con una aguja de Tuohy del calibre 18 G es elevada y puede alcanzar el 85-88% (35). Dada la incidencia de esta complicación y su repercusión sobre la estancia hospitalaria, es tan importante un diagnóstico precoz como un tratamiento eficaz de la misma.

En el aspecto económico del estudio, considerar el coste directo del producto utilizado en el grupo experimental, Tissucol[®] Duo (Baxter S.L.), 5 ml de solución de Tissucol + 5 ml de solución de Trombina, cuyo precio es de 367,60 euros, frente al coste cero de la sangre autóloga utilizada en el grupo control, proporciona una diferencia claramente favorable al segundo. Pero si efectuamos un análisis global del proceso, en el cual se contemple la ineficiencia derivada de la prolongación de la estancia media por proceso y el beneficio que el tratamiento experimental puede aportar en el alta precoz de la paciente al tratar eficazmente la CPPDA, el resultado final es que la utilización del compuesto de fibrina es coste-efectivo.

Los resultados del análisis económico parten de una EM de 5,86 y 3,89 días para el grupo control y el grupo experimental respectivamente. La desviación supone esta EM sobre la EM estándar (2,63 días) genera un margen de ineficiencia sobre el que el tratamiento con compuesto de fibrina con una demuestra una clara diferencia sobre la sangre autóloga. La diferencia de las estancias medias para las pacientes del estudio, respecto de la EM estándar, es distinta según el grupo de tratamiento al que pertenecen, siendo para el grupo PHE de 3,23 días y para el grupo PFE de 1,26 días.

Esta diferencia aplicada sobre el coste por GRD “parto” estimado nos da un coste añadido de 1642 euros para cada paciente del grupo PHE y de 786 euros para cada paciente del grupo PFE.

Al margen de ineficiencia que generan las pacientes incluidas en el grupo PFE tenemos que añadir el coste de Tissucol[®] Duo (Baxter S.L.) en la presentación utilizada en el estudio, 5 ml de solución de Tissucol + 5 ml de solución de Trombina, cuyo precio es de 367,60 euros, lo que hace un total de 1153,60 euros.

Conclusiones

Finalmente tenemos que, un coste global de 1153,60 euros para el tratamiento con compuesto de fibrina, frente a los 1642 euros de coste que tienen los pacientes tratados con sangre autóloga, hacen que la terapia alternativa para el tratamiento de la CPPDA sea coste-efectiva.

Apoyándonos en los resultados obtenidos en este estudio con la administración epidural de 6 ml de compuesto de fibrina nos planteamos la posibilidad de optimizar la técnica reduciendo un 33% la dosis de compuesto para poder utilizar la presentación de Tissucol® Duo (Baxter S.L.) 2+2 ml, cuyo coste actual es de 134,89 euros. Esto nos permitiría aplicar una reducción del coste diferencial del 58,82%. De esta forma, el coste del producto pasaría del 31,8% al 11,69% del coste total del proceso haciéndolo aún más eficiente.

Si consideramos que, para el caso del compuesto de fibrina, el volumen es menos importante que la viscosidad y la velocidad de polimerización, y por tanto que el cierre del orificio de la duramadre es menos relevante que la presión ejercida sobre la columna de LCR para obtener la mejoría clínica de los pacientes, un volumen de 4 ml podría que ser a priori suficiente. Atendiendo exclusivamente al concepto del cierre del orificio dural, con 4 ml aplicados en el lugar de la punción anterior, sería suficiente para lograr el sellado del mismo.

No obstante, serán necesarios nuevos estudios para analizar si dicha modificación permitiría mantener los excelentes resultados obtenidos en cuanto al eficaz alivio de la cefalea a las 2 horas, su estabilidad en el tiempo y la escasa incidencia de efectos adversos.

Por último, es importante destacar que el estudio se centra en una parte de las pacientes afectadas, aquellas que fueron diagnosticadas y tratadas durante su estancia. Según datos estimativos recogidos en la tabla 1, en los cuatro años que dura el estudio el número de pacientes potenciales es de 134, siendo nuestra muestra de 70 pacientes representativa de la misma, concretamente el 52,23%.

Muchas pacientes no recibieron tratamiento o lo recibieron pero desconocemos sus resultados. Por ello, a modo de control hemos

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

analizado los resultados del tratamiento conservador en los paciente que no fueron aleatorizados. Estos pacientes presentan una estancia hospitalaria media de 8,76 días, frente a los 3,89 días del grupo experimental.

Aunque el coste del producto constituye el 31,8% del margen de ineficiencia del proceso, en cambio hace que este se comporte de manera eficiente respecto al tratamiento tradicional por lo que debiera contemplarse su uso más allá de una alternativa terapéutica.

En comparación con el uso rutinario que se hace del compuesto de fibrina en otras indicaciones cuya eficacia no se cuestiona aunque su eficiencia esté en entredicho, la relación coste-efectividad del compuesto de fibrina en el tratamiento intervencionista de la CPPDA en la paciente obstétrica es favorable cuando consideramos la estancia hospitalaria, las complicaciones potenciales, número de consultas y ingresos no previstos.

Pero sin duda, es la satisfacción de la paciente con el tratamiento posiblemente el elemento más valioso a considerar por la riqueza de elementos relacionados con la calidad que integra. Frente al tratamiento conservador de la CPPDA, cuyo grado de satisfacción medido en una escala de 1 a 5 es de 1,94, con un 82,3% de pacientes poco o nada satisfechos en el análisis cualitativo (tabla 108), el tratamiento con compuesto de fibrina epidural presenta un 28,6% de pacientes satisfechas y un 68,6% de pacientes extremadamente satisfechas.

El grado de satisfacción es una variable que va unida al concepto de calidad percibida por el usuario, es decir, a la calidad total. En este sentido es importante, en especial en un proceso asistencial como es el parto, que el nivel de satisfacción de la madre respecto a la atención recibida, tanto desde el punto de vista técnico como del servicio, no se resienta.

A la vista del estudio, el tratamiento de la CPPDA con parche de compuesto de fibrina ofrece mejores resultados que el parche epidural con sangre autóloga.

Conclusiones

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

VIII. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

El objetivo principal del estudio es analizar la eficacia clínica del parche epidural con compuesto de fibrina para el tratamiento de la cefalea post-punción dural accidental que se produce durante la analgesia epidural para el alivio del dolor de parto en la paciente obstetricia en relación con la del parche epidural con sangre autóloga que es considerado actualmente el “gold standard” del tratamiento intervencionista para este cuadro clínico.

De la presente investigación se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. La muestra de pacientes obtenida es homogénea para todas las variables analizadas excepto para la paridad y los días de evolución de la cefalea hasta la técnica de tratamiento.
2. El 97,1% de las pacientes del grupo experimental, tratadas con compuesto de fibrina epidural, presentan un alivio completo de la cefalea a las 2 horas frente al 54,3% de las pacientes del grupo control, tratadas con parche de sangre autóloga.
3. El 2,9% de las pacientes del grupo experimental, tratadas con compuesto de fibrina epidural, presenta un alivio incompleto de la cefalea a las 2 horas, que tiene una intensidad leve en el 100% de los pacientes.
4. El 42,9% de las pacientes del grupo control, tratadas con parche de sangre autóloga, muestra un alivio parcial de la cefalea a las 2 horas, que tiene una intensidad moderada en el 25,7% de las pacientes.
5. El 100% de las pacientes del grupo experimental, tratadas con compuesto de fibrina epidural, presentan un alivio completo de la cefalea a las 24 horas de la administración.

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

Conclusiones

6. El alivio de la cefalea de las pacientes tratadas con compuesto de fibrina epidural, se mantiene a los 30 días de realizada la técnica.
7. El efecto adverso relacionado con la técnica de tratamiento más frecuente es la molestia/dolor lumbar que se presenta en el 88% de los pacientes del grupo experimental, tratado con parche epidural de fibrina, siendo del 80,0% en el grupo control, tratado con parche epidural de sangre autóloga.
8. La complicación más frecuente relacionada con la técnica de tratamiento es la radiculopatía lumbar que se presenta una distribución homogénea en ambos grupos de estudio, pero con una frecuencia 6:1 en el grupo control, tratado con parche epidural de sangre autóloga, respecto al grupo experimental, tratado con parche epidural de compuesto de fibrina.
9. No se comunicaron efectos adversos ni complicaciones relacionadas con la técnica en el grupo experimental, tratado con parche epidural de compuesto de fibrina a las 24 horas del tratamiento.
10. A las 24 horas del tratamiento, sólo hay efectos adversos persistentes, y de carácter leve en el grupo control, tratado con parche epidural de sangre autóloga.
11. No se ha producido reaparición de la cefalea en las pacientes tratadas en el grupo experimental, tratadas con compuesto de fibrina durante el periodo de seguimiento.
12. La necesidad de medicación analgésica de rescate es mayor en el grupo control, tratado con parche epidural de sangre autóloga, respecto al grupo experimental, tratado con compuesto epidural de fibrina.

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

13. La presencia de cefalea a los 30 días en el grupo experimental, tratados con compuesto de fibrina, es del 22,8%, siendo nula en el grupo experimental tratado con compuesto epidural de fibrina.
14. La necesidad de un segundo parche epidural se produjo solamente en una ocasión, a las 48 horas del primero y fue en el grupo control de pacientes, tratadas con parche epidural de sangre autóloga.
15. La estancia hospitalaria de los pacientes del grupo experimental, tratados con parche epidural de compuesto de fibrina es más corta que la de los pacientes del grupo experimental, tratados con parche epidural de sangre autóloga.
16. El número de reingresos por cefalea no previstos es mayor en el grupo control, tratado con parche epidural de sangre autóloga frente a ningún reingreso en el grupo experimental, tratado con parche epidural de fibrina.
17. El coste global por proceso es superior para los pacientes del grupo control, tratados con parche epidural de sangre autóloga.
18. El nivel de satisfacción de las pacientes del grupo experimental, tratadas con parche epidural con compuesto de fibrina es superior a las pacientes del grupo control, tratadas con parche epidural de sangre autóloga.
19. El parche epidural con compuesto de fibrina es eficaz para el alivio de la cefalea postpunción dural accidental en la paciente obstétrica.

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

Conclusiones

- | 20. En las condiciones del estudio y para las variables analizadas, el parche epidural con compuesto de fibrina presenta mejores resultados que el parche epidural con sangre autóloga.
- | 21. La administración de un parche epidural con un volumen de 6 ml de compuesto de fibrina para el alivio de la cefalea postpunción dural accidental en la paciente obstétrica tiene, en las condiciones estudiadas, mejores resultados en las variables analizadas que un parche epidural con un volumen de sangre autóloga de 15 ml.
- | 22. Se necesitarán ulteriores investigacions para dilucidar si este efecto es debido a las propiedades reológicas de la sustancias utilizadas.

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 +
Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar
en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación:
0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 +
Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar
en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación:
0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

IMPLICACIONES CLINICO-ASISTENCIALES

Los resultados obtenidos nos ayudarán a aclarar la utilidad del compuesto de fibrina más allá de un uso anecdótico en el tratamiento de la CPPDA frente a la sangre autóloga de manera que podamos optimizar su utilización en el manejo de la CPPDA en obstétrica.

El estudio nos invita a profundizar en el conocimiento de la cefalea postpunción dural accidental para comprender toda su complejidad y facilitarnos un abordaje más eficiente.

Mejorar las opciones de diagnóstico y tratamiento de una complicación yatrogénica debe ser una máxima que guie toda buena práctica clínica para mayor bienestar y satisfacción de nuestras gestantes, que tendrán de este modo una información precisa de los resultados de nuestra actuación como anestesiólogos en esta área, permitiéndoles participar en la toma de decisiones como parte fundamental del proceso.

Por último, el estudio nos permitirá desarrollar y completar a implantación de los protocolos para la prevención y tratamiento de la CPPDA en nuestro centro así como mejorar aspectos de cohesión de los equipos multidisciplinares que atienden a la gestante en el momento del parto.

Conclusiones

**VIII.
CONCLUSIONES**

CONCLUSIONES

El objetivo principal del estudio es analizar la eficacia clínica del parche epidural con compuesto de fibrina para el tratamiento de la cefalea post-punción dural accidental que se produce durante la analgesia epidural para el alivio del dolor de parto en la paciente obstetricia en relación con la del parche epidural con sangre autóloga que es considerado actualmente el “gold standard” del tratamiento intervencionista para este cuadro clínico.

De la presente investigación se pueden extraer las siguientes conclusiones:

23. La muestra de pacientes obtenida es homogénea para todas las variables analizadas excepto para la paridad y los días de evolución de la cefalea hasta la técnica de tratamiento.
24. El 97,1% de las pacientes del grupo experimental, tratadas con compuesto de fibrina epidural, presentan un alivio completo de la cefalea a las 2 horas frente al 54,3% de las pacientes del grupo control, tratadas con parche de sangre autóloga.
25. El 2,9% de las pacientes del grupo experimental, tratadas con compuesto de fibrina epidural, presenta un alivio incompleto de la cefalea a las 2 horas, que tiene una intensidad leve en el 100% de los pacientes.
26. El 42,9% de las pacientes del grupo control, tratadas con parche de sangre autóloga, muestra un alivio parcial de la cefalea a las 2 horas, que tiene una intensidad moderada en el 25,7% de las pacientes.
27. El 100% de las pacientes del grupo experimental, tratadas con compuesto de fibrina epidural, presentan un alivio completo de la cefalea a las 24 horas de la administración.

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

Fortalezas y Debilidades

- | 28. El alivio de la cefalea de las pacientes tratadas con compuesto de fibrina epidural, se mantiene a los 30 días de realizada la técnica.
- | 29. El efecto adverso relacionado con la técnica de tratamiento más frecuente es la molestia/dolor lumbar que se presenta en el 88% de los pacientes del grupo experimental, tratado con parche epidural de fibrina, siendo del 80,0% en el grupo control, tratado con parche epidural de sangre autóloga.
- | 30. La complicación más frecuente relacionada con la técnica de tratamiento es la radiculopatía lumbar que se presenta una distribución homogénea en ambos grupos de estudio, pero con una frecuencia 6:1 en el grupo control, tratado con parche epidural de sangre autóloga, respecto al grupo experimental, tratado con parche epidural de compuesto de fibrina.
- | 31. No se comunicaron efectos adversos ni complicaciones relacionadas con la técnica en el grupo experimental, tratado con parche epidural de compuesto de fibrina a las 24 horas del tratamiento.
- | 32. A las 24 horas del tratamiento, sólo hay efectos adversos persistentes, y de carácter leve en el grupo control, tratado con parche epidural de sangre autóloga.
- | 33. No se ha producido reaparición de la cefalea en las pacientes tratadas en el grupo experimental, tratadas con compuesto de fibrina durante el periodo de seguimiento.
- | 34. La necesidad de medicación analgésica de rescate es mayor en el grupo control, tratado con parche epidural de sangre autóloga, respecto al grupo experimental, tratado con compuesto epidural de fibrina.

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

35. La presencia de cefalea a los 30 días en el grupo experimental, tratados con compuesto de fibrina, es del 22,8%, siendo nula en el grupo experimental tratado con compuesto epidural de fibrina.
36. La necesidad de un segundo parche epidural se produjo solamente en una ocasión, a las 48 horas del primero y fue en el grupo control de pacientes, tratadas con parche epidural de sangre autóloga.
37. La estancia hospitalaria de los pacientes del grupo experimental, tratados con parche epidural de compuesto de fibrina es más corta que la de los pacientes del grupo experimental, tratados con parche epidural de sangre autóloga.
38. El número de reingresos por cefalea no previstos es mayor en el grupo control, tratado con parche epidural de sangre autóloga frente a ningún reingreso en el grupo experimental, tratado con parche epidural de fibrina.
39. El coste global por proceso es superior para los pacientes del grupo control, tratados con parche epidural de sangre autóloga.
40. El nivel de satisfacción de las pacientes del grupo experimental, tratadas con parche epidural con compuesto de fibrina es superior a las pacientes del grupo control, tratadas con parche epidural de sangre autóloga.
41. El parche epidural con compuesto de fibrina es eficaz para el alivio de la cefalea postpunción dural accidental en la paciente obstétrica.
42. En las condiciones del estudio y para las variables analizadas, el parche epidural con compuesto de fibrina presenta mejores resultados que el parche epidural con sangre autóloga.

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato: Numerado + Nivel: 1 +
Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar
en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación:
0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato: Numerado + Nivel: 1 +
Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar
en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación:
0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato: Numerado + Nivel: 1 +
Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar
en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación:
0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato: Numerado + Nivel: 1 +
Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar
en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación:
0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato: Numerado + Nivel: 1 +
Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar
en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación:
0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato: Numerado + Nivel: 1 +
Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar
en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación:
0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17
Con formato: Numerado + Nivel: 1 +
Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar
en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación:
0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

Fortalezas y Debilidades

- | 43. La administración de un parche epidural con un volumen de 6 ml de compuesto de fibrina para el alivio de la cefalea postpunción dural accidental en la paciente obstétrica tiene, en las condiciones estudiadas, mejores resultados en las variables analizadas que un parche epidural con un volumen de sangre autóloga de 15 ml.
- | 44. Se necesitarán ulteriores investigacions para dilucidar si este efecto es debido a las propiedades reológicas de la sustancias utilizadas.

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 +
Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar
en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación:
0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

Fortalezas y Debilidades

IX.
FORTALEZAS Y DEBILIDADES

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

FORTALEZAS Y DEBILIDADES DEL ESTUDIO

Fortalezas

1. El tema objeto de estudio tiene un gran impacto socio-sanitario.
2. Es relevante desde el punto de vista científico, con numerosas publicaciones en revistas de impacto de la especialidad.
3. El planteamiento es novedoso en cuanto a que aporta una visión distinta al la cuestión del volumen y el tipo de sustancia a administrar en el parche epidural para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental en obstetricia: la reología.
4. El abordaje metodológico, sin tratarse de un ensayo clínico controlado, plantea un estudio comparativo aleatorizado, abierto, ciego por terceros, con un número de pacientes significativo, pues recoge casi un 50% de la potencial población de pacientes en los cuatro años en los que transcurre la recogida de datos.
5. La muestra recogida es homogénea para las variables estudiadas.
- 6.
7. No se han producido pérdidas de pacientes postaleatorización.
8. Todos los tratamientos los ha realizado el mismo operador lo que reduce la variabilidad inducida por el mismo.

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Sangría: Izquierda: 1 cm, Sangría francesa: 1 cm, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 1 cm + Sangría: 1,63 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Sangría: Izquierda: 1 cm, Sangría francesa: 1 cm, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 1 cm + Sangría: 1,63 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Sangría: Izquierda: 1 cm, Sangría francesa: 1 cm, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 1 cm + Sangría: 1,63 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Sangría: Izquierda: 1 cm, Sangría francesa: 1 cm, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 1 cm + Sangría: 1,63 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Sangría: Izquierda: 1 cm, Sangría francesa: 1 cm, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 1 cm + Sangría: 1,63 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Sangría: Izquierda: 1 cm, Sangría francesa: 1 cm, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 1 cm + Sangría: 1,63 cm

9. Del estudio parte una línea de investigación para futuros proyectos que tienen el objetivo de dilucidar la fisiopatología del parche epidural para el tratamiento de la cefalea ortostática.

Debilidades

1. No se trata de un ensayo clínico controlado.
2. No incluye grupo control con placebo.
3. No controlado con placebo o con un grupo de no tratamiento.
4. No existen evidencia científica de disponible sobre el tema en estudio por lo que la literatura consultada adolece de debilidad metodológica.
5. Se ha perdido información debido a problemas de registro en la historia clínica.
6. Dada la ausencia de datos reales de incidencia de la patología estudiada no se pueden extrapolar las conclusiones.
7. Puede presentar el sesgo del observador. El investigador es el realiza la selección de pacientes y quien realiza la técnica de tratamiento.

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Sangría: Izquierda: 1 cm, Sangría francesa: 1 cm, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 1 cm + Sangría: 1,63 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 1 cm + Sangría: 1,63 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 1 cm + Sangría: 1,63 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 1 cm + Sangría: 1,63 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 1 cm + Sangría: 1,63 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 1 cm + Sangría: 1,63 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 1 cm + Sangría: 1,63 cm

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 1 cm + Sangría: 1,63 cm

Fortalezas y Debilidades

X.
ANEXOS

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

XI.
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Liu S, Carpenter, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia: their role in postoperative outcome. *Anesthesiology*. 1995; 82;6:1474-1506.
2. Gaiser R. Postdural puncture headache. *Curr Opin Anesthesiol*. 2006;19:249-53.
3. Olesen J. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalgia*. 2004;24(1):1-150.
4. Lybecker H, Djerne M, Schmidt J. Postdural puncture headache (PDPH): onset, duration, severity, and associated symptoms. An analysis of 75 consecutive patients with PDPH. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995;36:605-12.
5. Seebacher J, Ribeiro V, LeGuillou JL, Lacomblez L, Henry M, Thorman F, et al. Epidural blood patch in the treatment of post dural puncture headache: a double blind study. *Headache*. 1989;29(10):630-2.
6. Van Kooten F, Oedit R, Bakker SLM, Dippel DWJ. Epidural blood patch in post dural puncture headache: a randomised, observer-blind, controlled clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:553-558.
7. Schievnik WI, Maya MM, Moser FM. Treatment of spontaneous intracranial hypotension with percutaneous placement of a fibrin sealant. Report of four cases. *J Neurosurg*. 2004 Jun;100(6):1098-110.
8. Schlenker M, Ringelstein EB. Epidural fibrin clot for the prevention of post-dural puncture headache: a new method with risks. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987 Dec;50(12):1715.
9. Crul BJ, Gerritse BM and Van Dongen RT, Schoonderwarldt HC. Epidural fibrin glue injection stops persistent postdural puncture headache. *Anesthesiology*. 1999;92(2):576-7.
10. Duffy PJ, Crosby ET. The epidural blood patch. Resolving the controversies. *Canadian J Anaesth* 1999;46(9):878-886.
11. Gerritse BM, Gielen MJ. Seven months delay for epidural blood patch in PDPH. *Eur J Anaesthesiol*. 1999;16:650-51.

jose manuel lopez-mi..., 15/10/2015 15:17

Con formato: Sangría: Izquierda: 0 cm, Primera línea: 1 cm, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

12. Vial F, Bouaziz H, Adam A, Buisset L, Laxenaire MC, Battaglia A. Oculomotor paralysis and spinal anesthesia. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2001;20:32-35.

13. Zeidan A, Farhat O, Maaliki H, Baraka A. Does PDPH left untreated lead to subdural hematoma? Case report and review of the literatura. *Int J Obstet Anesth.* 2006 Jan;15(1):50-58.

14. Moschini V, Marra G, Dabrowska D. Complications of epidural and combined spinal-epidural analgesia in labour. *Minerva Anesthesiol.* 2006;72:47-58.

15. Kunkle EB, Wolff RH. Experimental studies on headache; analysis of the headache associated with changes in intracranial pressure. *Arch Neurol Psych.* 1943 Vol. 49, pp. 323-358.

16. Vandam LD, Dripps RD. Long-term follow-up of patients who received 10,098 spinal anesthetics. Syndrome of decreased intracranial pressure (headache and ocular and auditory difficulties). *JAMA.* 1956;161(7):586-91.

17. Oosterhout WPJ, van der Plas AA, van Zwet EW, Zielman R, Ferrari MD, Terwindt GM. Postdural puncture headache in migraineurs and nonheadache subjects. A prospective study. *Neurology.* 2013;80:941-948.

18. Kuntz KM, Kokmen E, Stevens JC, Offord KP, Ho MM. Post-lumbar puncture headaches: experience in 501 consecutive procedures. *Neurology.* 1992;42:1884.

19. Weeks SK. Spinal headache—prevention and treatment. *Can J Anaesth* 1990;37: Sliii-Slviii.

20. Reid JA, Thorburn J. Headache after spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 1991;67:674-7.

21. Dodge HS, Nosakhare NE, Jefferson-Wilson L, Fischer M, Jansen I, Horn PS, et al. Cigarette smokers have reduced risk for postdural puncture headache. *Pain Physician.* 2013;16:E25-E30.

22. Melanie and Paech, Michael J. Management of postdural puncture headache in the obstetric patient. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008;21:288-292.

23. Scharff L, Marcus DA, Turk DS. Headache during pregnancy in the postpartum: a prospective study. *Headache.* 1997;37:203-10.

24. Goldszmidt E, Kern R, Chaput A, MacArthur A. The incidence and etiology of postpartum headaches. *Obstet Pediatr Anesth.* 2005;52:971-7.
25. Stella CL, Jodicke CD, How HY, Harkness UF, Sibai BM. Postpartum headache: is your work-up complete? *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:318e1-318e7.
26. Boonmak P, Boonmak S. Epidural blood patching for preventing and treating post-dural puncture headache (Review). *The Cochrane Collaboration.* 2010;1:1-34.
27. Grabosh A, Bogush G, Plogmeier K, Öllinger R. In vivo studies of fibrin sealant untrastructure. In: Schlag G, Redl H, eds. *Fibrin sealing in surgical and nonsurgical fields: wound healing.* Berlin: Springer-Verlag, 1994:67-74.
28. Chen LK, Huang CH, Jean WH, Lu CW, Lin CJ, Sun WZ, et al. Effective epidural blood patch volumes for postdural puncture headache in Taiwanese women. *J Formos Med Assoc.* 2007;106(2):134-40.
29. Van de Velde M, Schepers R, Berends N, Vandermeersch E, De Buck F. Ten years of experience with accidental dural puncture and postdural puncture headache in a tertiary obstetric anesthesia department. *Int J Obst Anest.* 2008;17(4):329-335.
30. Martínez M, Ruiz M, De Irala J. Ensayos clínicos: diseño y métodos. En: Martínez M, Seguí M, Carlos S. *Compendio de Salud Pública.* 2ª Edición. España: Editorial Autor-Editor; 2011. Páginas 63-88.
31. Wang LP, Fog J, Bove M. Transient hearing loss after spinal anesthesia. *Anaesthesia.* 1987;42:1258-63.
32. Gaucher DJ Jr, Perez JA Jr. Subdural hematoma following lumbar puncture. *Arch Intern Med.* 2002;162:1904-5.
33. Kelsaka E, Sarihasan B, Baris S, Ayla T. Subdural hematoma as a late complication of spinal anesthesia. *J neurosurg Anesthesiol.* 2003;15:47-9.

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

34. Vandam LD, Dripps RD. Long-term follow-up of patients who received 10.908 spinal anesthetics. *JAMA* 1956;161:586-91.
35. Sprigge JS, Harper SJ. Accidental dural puncture and postdural puncture headache in obstetric anaesthesia: presentation and management: a 23-year survey in a district general hospital. *Anaesthesia*. 2008;63:36-43.
36. Costigan SN, Sprigge JS. Dural puncture: the patient's perspective. A patient survey of cases at a DGH maternity unit 1983-1993. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1996 Jul;40(6):710-4.
37. Rando TA, Fishman RA. Spontaneous intracranial hypotension. *Neurology*. 1992;42(3):481-7.
38. Marcelis J, Silverstein SD. Spontaneous low cerebrospinal fluid pressure headache. *Headache*. 1990;30:192-6.
39. Norris MC, Leighton BL. Continuous spinal anesthesia after unintentional dural puncture in parturients. *Reg Anesth* 1990;15:285-7.
40. Kuczkowski KM, Benumof JL. Decrease in the incidence of post-dural puncture headache: maintaining CSF volumen. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47:98-100.
41. Trivedi NS, Eddi D, Shevde K. Headache prevention following accidental dural puncture in obstetric patients. *J Clin Anesth*. 1993;5(1):42-5.
42. Thew M, Paech MJ. Management of postdural puncture headache in the obstetric patient. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21:288-92.
43. Bakshi R, Mechtler LL, Kamran S, Gosy E, Bates VE, Kinkel PR, et al. MRI findings in lumbar puncture headache syndrome. *Clin Imaging*. 1999;23:73-6.
44. Rasmussen BS, Blom L, Hansen P, Mikkelsen SS. Postspinal headache in young and elderly patients. Two randomised, double-blind studies that compare 20- and 25-gauge needles. *Anaesthesia*. 1989;44:571-3.

45. Gultekin S, Ozcan S. Does hearing loss after spinal anesthesia differ between young and elderly patients? *Anesth Analg.* 2002;94:1318-20.
46. Dittmann M, Schaeffer HG, Renke R, Greve I. Spinal anaesthesia with 29 gauge Quincke point needles and post dural puncture headache in 2378 patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1994;38:691-3.
47. Choi PT, Galinski SE, Takeuchi L, Lucas S, Tamayo C, Jadad AR. PDPH is a common complication of neuraxial blockade in parturients: A meta-analysis of obstetrical studies. *Can J Anesth.* 2003;50:460-9.
48. Reina MA, De Leon-Casasola OA, Lopez A, De Andrés JA, Martin S, Mora M. An in vitro study of dural lesions produced by 25-gauge Quincke and Whitacre needles evaluated by scanning electron microscopy. *Reg Anesth Pain Med.* 2000;25:393-402.
49. Reina MA, Dittmann M, Garcia AL, Van Zundert A. New perspectives in the microscopic structure of human dura mater in the dorsolumbar region. *Reg Anesth.* 1997;22(2):161-66.
50. Zarzur E, Gonçalves JJ. The resistance of the human dura mater to needle penetration. *Reg Anesth.* 1992;17:216-18.
51. Patin DJ, Eckstein EC, Harum K, Pallares VS. Anatomy and biomechanical properties of human lumbar dura matter. *Anesth Analg.* 1993;76:5535-540.
52. Westbrook JL, Uncles DR, Sitzman BT, Carrie LES. Comparison of the force required for dural puncture with different spinal needles and subsequent leakage of cerebrospinal fluid. *Anesth Analg.* 1994;79:769-72.
53. Lewis MC, Lafferty JP, Sacks MS, Pallares VS, TerRiet M. How much work is required to puncture dura with Tuohy needles? *Br J Anaesth.* 2000; 85(2):238-41.
54. Ready LB, Cupling S, Haschke RH, Nessly M. Spinal needle determinants of rate of transdural fluid leak. *Anesth Analg.* 1989 Oct;69:457-60.

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

55. Kempen PM, Mocek CK. Bevel direction, dura geometry, and hole size in membrane puncture. *Reg Anesth.* 1997;22:267-72.
56. Somri M, Teszler CB, Vaida SJ, Yanovski B, Gaitini D, Tome R, et al. Postdural puncture headache: An imaging-guided management protocol. *Anesth Analg.* 2003 Jun;96:18909-12.
57. Thoennissen J, Kerkner H, Lang W, Domanovits H, Laggner AN, Müllner M. Does ver rest after cervical or lumbar puncture prevent headache? A systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2001;165(10):1311-16.
58. Sudlow C, Warlow C. Posture and fluids for preventing PDPH (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library, Issue I, Oxford, UK, Update Software 2003.*
59. Mosavy SH, Shaefi M. Prevention of headache consequent upon dural puncture in obstetric patients. *Anaesthesia.* 1975;30:807-09.
60. Sechzer PH, Abel H. Post spinal anesthesia headache treated with caffeine. Evaluation with demand method. Part I. *Curr Ther Res.* 1978;24:307-12.
61. Cammann WR, Murray RS, Mushlin PS, Lambert SH. Effect of oral caffeine on PDPH: A double-blind, placebo controlled trial. *Anesth Analg.* 1990;70:180-81.
62. Schwalbe SS, Schifmiller MW, Mars GF. Theophylline for PDPH. *Anesthesiology.* 1991;75:A1082.
63. Connely NR, Parker RK, Rahimi A, Gibson CS. Sumatriptan in patients with PDPH. *Headache.* 2000;40:316-19.
64. Kotur PF. Evidence Based Management of post dural puncture headache. *Indian J Anaesth.* 2006;50(4):307-8.
65. Safa-TisserontV, Thormann F, Malassine P, Henry M, Riou B, Coriat P, et al. Effectiveness of EBP in the management of PDPH. *Anesthesiology.* 2001 Aug; 95:334-49.
66. Vasdev GM, Southern PA. PDPH. The role of prophylactic EBP. *Curr Pain Headache Rep.* 2001;5:281-83.

67. Barrios AJ, Aldrete JA, Paragas TD. Relief of PDPH with epidural Dexran40: A preliminary report. *Reg Anesth.* 1989;14:78-80.
68. Gunaydin B, Karaca G. Prevention strategy for post dural puncture headache. *Acta Anaesthesiol Bel.* 2006;57(2):163-65.
69. Candido KD, Stevens RA. Post-dural puncture headache: pathophysiology, prevention and treatment. *Best Pract Res Clin Anesthesiol.* 2003;17:451-69.
70. Abouleish E, De la Vega S, Blendinger I, Tio TO. Long term follow up of epidural blood patch. *Anesth Analg.* 1975;54(4):459-63.
71. Taivainen T, Pitkanen M, Tuominen M, Rosenber PH. Efficacy of epidural blood patch for postdural puncture headache. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1993;37(7):702-05.
72. Dardik A, Perler BA, Roseborough GS, Williams GM. Subdural hematoma after thoracoabdominal aortic aneurysm repair: An underreported complication of spinal fluid drainage? *J Vasc Surg.* 2002 Jul;36(1):47-50.
73. Beards SC, Jackson A, Griffiths AG, Horsman EL. Magnetic resonance imaging of extradural blood patches: appearances from 30 min to 18 h. *Br J Anaesth.* 1993 Aug;71(2):182-8.
74. Boezaart AP. Effects of cerebrospinal fluid loss and epidural blood patch on cerebral blood flow in swine. *Reg Anesth Pain Med.* 2001;26:401-6.
75. Cook MA, Watkins-Pitchford JM. Epidural blood patch: A rapid coagulation response. *Anesth Analg.* 1990;70:567-72.
76. Armstrong S, Fernando R, Tamilselvan P, Stewart A, Columb M. The effect of serial in vitro haemodilution with maternal cerebrospinal fluid and crystalloid on thromboelastographic (TEG) blood coagulation parameters, and the implication for epidural blood patching. *Anesthesiology.* 2015. Feb;70(2):135-141.
77. Szeinfeld M, Ihmeidan IH, Moser MM, Machado R, Klose KJ, Serafini AN. Epidural blood patch: evaluation of the volumen and spread of blood injected into the epidural space. *Anesthesiology.* 1986 Jun;64(6):820-2.

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

78. Stein MH, Cohen S, Mohiuddin AM, Dombrovskiy V, Lowenwirt I. Prophylactic vs therapeutic blood patch for obstetric patients with accidental dural puncture: a randomised controlled trial. *Anaesthesia*. 2014;69:320-326.

79. Gormley JB. Treatment of post-spinal headache. *Anesthesiology*. 1960;21:565-6.

80. Nesbitt C, Amukotuwa S, Chapman C, Batchelor P. Lumbar blood patching for proximal CSF leaks: where does the blood go? *BMJ Case Rep*. 2015 Feb 26. pii:bcr2014206933.

81. Saberski LR, Kondamuri S, Osinubi OY. Identification of the epidural space: is loss of resistance to air a safe technique? A review of the complications related to the use of air. *Reg Anesth*. 1997 Jan-Feb;22(1):3-15.

82. Aldrete JA, Brown TL. Intrathecal hematoma and arachnoiditis after prophylactic blood patch through a catheter. *Anesth Analg*. 1997;84:233-4.

83. Kokki M, Sjövall S, Keinänen M, Kokki H. The influence of timing on the effectiveness of epidural blood patches in parturients. *Int J Obstet Anesth*. 2013 Nov;22(4):303-9.

84. Scavone B. Timing of epidural blood patch: clearing up the confusion. *Anaesthesia*. 2015;70:119-134.

85. Moreno L, Calderas F. La sangre humana desde el punto de vista de la reología. *Materiales Avanzados*. 2013;20:33-37.

86. Moreno L. Experimentos reológicos y modelado estructural de un fluido biológico (sangre humana). México, Facultad de Química-UNAM. 2010.

87. Blackburn S. Maternal, fetal, and neonatal physiology: a clinical perspective (4th ed.) Maryland Heights, MO: Elsevier Saunders, 2013.

88. Abbassi-Ghanavati M, Geer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol*. 2009 Dec;114(6):1326-31.

89. Altemus M, Fong J, Yang R, Damast S, Luine V, Ferguson D. Changes in CSF neurochemistry during pregnancy. *Biol Psychiatry*. 2004 Sep15;56(6):386-92.

90. Hopkins EL, Hendricks CH, Cibils LA. Cerebrospinal fluid pressure in labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1965;93:907-916.
91. Martin R, Jourdain S, Clairoux M, Tetrault P. Duration of decubitus position after epidural blood patch. *Can J Anaesth.* 1994;41:23-25.
92. Grundy EM, Rao LN, Winnie AP. Epidural anesthesia and the lateral position. *Anesth Analg.* 1978 Jan-Feb;57(1):95-7.
93. DiGiovanni AJ, Dunbar BS. Epidural injections of autologous blood for postlumbal-puncture headache. *Anesth Analg.* 1970;49(2):268-271.
94. Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volumen depletion. *Neurology* 2001 Jun 26;56(12):1746-8.
95. DiGiovanni AJ, Galbert MW, Wahle WM. Epidural injections of autologous blood for postlumbal-puncture headache. II. Additional clinical experiences and laboratory investigation. *Anesth Analg.* 1972;51(2):226-232.
96. Keener EB. An experimental study of reactions of the dura mater to wounding and loss of substance. *J Neurosurgery* 1959;16(4):424-447.
97. Webb CAJ, Weyker PD, Zhang L, Stantley S, Coyle DT, Tang T, et al. Unintentional dural puncture with a Tuohy needle increases risk of chronic headache. *Anesth Analg.* 2012;115(1):124-32.
98. Angle PJ, Kronberg JE, Thompson DE, Ackerley C, Szalai JP, Duffin J, et al. Dural tissue trauma and cerebrospinal fluid leak after epidural needle puncture. *Anesthesiology.* 2005;99:1376-82.
99. Schezer PH: post-spinal anesthesia headache treated with caffeine. Part II: Intracranial vascular distensión, a key factor. *Curr Ther Res.* 1979;26:440.
100. Grant R, Condon B, Lawrence A, Hadley DM, Patterson J, Bone I, et al. Human cranial CSF volumes measured by MRI: sex and age influences. *Magn Reson Imaging.* 1987;5(6):465-8.
101. Mea E, Franzini A, D'Amico D, Leone M, Proietti Cecchini A, Tullo V, et al. Treatment of alterations in CSF dynamics. *Neurol Sci.* 2011 32(Suppl 1):S117-S120.

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

102. Cogan R, Spinnato JA. Pain and discomfort thresholds in late pregnancy. *Pain*. 1986; 27(1):63-68.
103. Frye CA, Duncan JE. Progesterone metabolites, effective at the GABA_A receptor complex, attenuate pain sensitivity in rats. *Brain Research*. 1994;643(1-2):194-203.
104. Gintzler AR. Endorphin-mediated increases in pain threshold during pregnancy. *Science*. 1980 Oct 10;210:193-5.
105. Raskin NH. Lumbar puncture headache: A review. *Headache*. 1990;30:197.
106. Feindel W, Penfield W, McNaughton F. The tentorial nerves and localization of intracranial pain in man. *Neurology*. 1960;10:555.
107. Bradbury L, Singh SI, Badder SR, Wakely LJ, Jones PM. Prevention of postdural puncture headache in parturients: a systematic review and meta-analysis. *Review Article Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57:417-430.
108. Heesen M, Klöhr S, Rossaint R, Walters M, Straube S, Van de Velde M. Insertion of an intrathecal catheter following accidental dural puncture: a meta-analysis. *Int J of Obstet Anesth*. 2013;22(1):26-30.
109. Schneider MC, Schmid M. Post-Dural Puncture Headache. En: David J. Birnbach, Stephen P. Gatt, Sanjay Datta, ed. *Textbook of Obstetric Anesthesia*. First ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 487-503.
110. Orden de 8 de julio de 2009. BOJA núm. 152. Sevilla, 6 de agosto de 2009.
111. Mateo E, Lopez D, Moliner S, Calabuig E, Vivo M, De Andrés JA. Epidural and subarachnoidal pneumoencefalus after epidural technique. *Eur J Anaesthesiol*. 1999;16:413-7.
112. American Society of Anesthesiologist. Practice guidelines for obstetric anesthesia. *Anesthesiology*. 2007;106:843-63.
113. Geary M, Fanagan M, Boylan P. Maternal satisfaction with management in labour and preference for mode of delivery. *J Perinat Med*. 1997;25:433-439.

114. Thornberry EA, Thomas TA. Posture and post-spinal headache. A controlled trial in 80 obstetric patients. *Br J Anaesth.* 1980;60:195-197.
115. Mehta SP, Keogh BA, Lam AM. En epidural blood patch causing acute neurologic dysfunction necessitating a decompressive laminectomy. *Reg Anesth Pain Med.* 2014;39(1):78-80.
116. Miyamoto H Futagawa T, Wang A, Yamazaki A, Morio Atsuo, et al. Fibrin glue and bioabsorbible felt patch for intraoperative intractable air leaks. *Jpn Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Jun;51(6):232-6.
117. Decramer I, Fuzier V, Franchitto N, Samii K. Is use of epidural fibrin glue patch in patients with metastatic cancer appropriate? *Eur J Anaesthesiol.* 2005 Sep;22(9):724-725.
118. Diaz JH. Permanent paraparesis and cauda equina síndrome after epidural blood patch for postdural puncture headache. *Anesthesiology.* 2002 Jun;96(6):1515-1517.
119. Tom DJ, Gulevich SJ, Shapiro HM, Heaton RK, Grant I. Epidural blood patch in the HIV-positive patient review of clinical experience. *Anesthesiology.* 1992;76(6):943-7.
120. Boezaart AP. Effects of cerebrospinal fluid loss and epidural blood patch on cerebral blood flow in swine. *Reg Anaesth Pain Med.* 2001;26(5):401-406.
121. Chiron B, Laffon M, Ferrandiere M, Pittet JF. Postdural puncture headache in a parturient with sickle cell disease: use of an epidural colloid patch. *Can J Anaesth.* 2003 Oct;50(8):812-814.
122. Barberá M, Pallares VS. Treatment using an epidural blood patch for cerebrospinal fluid fistulas. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 1988 May-Jun;35(3):161-4.
123. MacArthur C, Lewis M, Knox EG. Investigation of long term problems after obstetric epidural anesthesia. *BMJ.* 1992 May;16:304(6837):1279-82.
124. Richman JM, Joe EM, Cohen SR, Rowlingson AJ, Michaels RK, Jeffries MA, et al. Bevel direction and postural

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

puncture headache: a meta-analysis. *Neurologist*. 2006 Jul;12(4):224-8.

125. Ghaleb A, Khorasani A, Mangar D. Postdural puncture headache. *Int J Gen Med*. 2012;5:45-51.

126. Kuczkowski KM. Post-dural puncture headache in the obstetric patient: an old problem. New solutions. *Minerva Anesthesiol*. 2004;70:8223-30.

127. Tourtellote WW, Haerer AF, Heller GL, Somers JE. Postlumbar puncture headaches. Springfield: Charles C Thomas. 1964.

128. Cohen S, Amar D, Pantuck EJ, Singer N, Divon M. Decreased incidence of headache after accidental dural puncture in Cesarean delivery patients receiving continuous postoperative intrathecal anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1994;38:716-8.

129. Armstrong S, Fernando R, Ashpole K, Simons R, Columb M. Assessment of coagulation in the obstetric population using ROTEM® thromboelastometry. *Int J Obstet Anesth*. 2011;20:293-298.

130. Carless PA, Anthony M. Systemic review of the use of fibrin sealant to minimize preoperative allogenic blood transfusion. *Br J Surg*. 2002;89:695-703.

131. Marx G, Mou X. Characterizing fibrin glue performance as modulated by heparin, aprotinin and factor XIII. *J Lab Clin Med*. 2002;140:152-160.

132. Dickneite G, Metzner H, Nicolay U. Prevention of suture hole bleeding using fibrin sealant: benefits of factor XIII. *J Surg Res*. 2000;93:201-205.

133. Buchta C, Hedrich HC, Macher M, Höcker P, Redl H. Biochemical characterization of autologous fibrin sealants produced by CrioSeal® and Vivostat® in comparison to the homologous fibrin sealant product Tissucol®/Tisseel®. *Biomaterials*. 2005;26:6233-6241.

134. Dickneite G, Metzner H, Pfeifer T, Kroez M, Witzke G. A comparison of fibrin sealants in relation to their in vitro and in vivo properties. *Thrombosis Research*. 2003;112:73-82.

135. Schwartz M, Madariga J, Hirose R, Shaver, TR, Sher L, Chari R, et al. Comparison of a new fibrin sealant with standard topical hemostatic agents. *Arch Surg.* 2004;139:1148-1154.
136. Kheirabadi BS, Pearson R, Tuthill D, Rudnicka K, Holcomb J, Drohan W, MacPhee MJ. Comparative study of the hemostatic efficacy of a new human fibrin sealant: is an antifibrinolytic agent necessary? *J Trauma.* 2002;52:1107-1115.
137. Schaller B, Baumann A. Headache after removal of vestibular schwannoma via the retrosigmoid approach: a long-term follow-up-study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003 Mar;128(3):387-95.
138. Grabosch A, Bogusch G, Plogmeier K, Ölinger R. In vivo studies of fibrin sealant ultrastructure. In: Schlag G, Redl H, eds. *Fibrin sealing in surgical and nonsurgical fields: wound healing.* Berlin: Springer-Verlag. 1994:67-74.
139. Cain JE, Rosenthal HG, Broom MJ, Jauch EC, Borek DA, Jacobs RR. Quantifications of leakage pressures after durotomy repairs in the canine. *Spine.* 1990;15:969-70.
140. Eiras J. Prevention and treatment of cerebrospinal fluid rhinorrhea following transsphenoidal surgery on pituitary gland adenomas. In: Schlag G, Ascher PW, Steinkogler FJ, Stammberger H, eds. *Fibrin sealant in surgical and nonsurgical fields: neurosurgery, ophthalmic surgery, ENT.* Erlin: Springer-Verlag. 1994:26-31.
141. Wax MK, Ramadan HH, Ostiz O, Wetmore SJ. Contemporary management of cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;116:442-9.
142. Vaquero J, Arias A, Oya S, Martinez R, Zurita M. Effect of fibrin glue on post-laminectomy scar formation. *Acta Neurochir (Wien).* 1993;120:159-163.
143. Gerritse BM, Van Dongen RT, Crul BJ. Epidural fibrin glue injection stops persistent cerebrospinal fluid leak during long-term intratecal catheterization. *Anesth Analg.* 1997;84:1140-1.
144. Patel MR, Louie W, Rachlin J. Postoperative cerebrospinal fluid leaks of the lumbosacral spine: management with percutaneous fibrin glue. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996;17:495-500.

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

145. Sierra DH. Fibrin sealant adhesive systems: a review of their chemistry, material properties and clinical applications. *J Biomat Appl.* 1993;7:309-52.

146. Patel MR, Caruso PA, Yousuf N, Rachlin J. CT-guided percutaneous fibrin glue therapy of cerebrospinal fluid leaks in the spine after surgery. *AJR.* 2000 Aug;175:443-446.

147. Rosenberg PH, Heavner JE. In vitro study of the effect of epidural blood patch on leakage through a dural puncture. *Anesth Analg* 1985;64:501-4.

148. Gil F, García-Aguado R, Barcia JA, Guijarro E, Hostalet F, Tommasi-Rosso M, et al. The effect of fibrin glue patch in an in vivo model of postdural puncture leakage. *Anesth Analg.* 1998;87(5):1125-1128.

149. Harrington BE, Schmitt AM. Meningeal (postdural) puncture headache, unintentional dural puncture, and the epidural blood patch: a national survey of United States Practice. *Reg Anesth Pain Med.* 2009;34(5):430-437.

150. Capogna G, Alahutat S, Celleno D, De Vlieger H, Moreira J, Morgan B, et al. Maternal expectations and experiences of labour pain and analgesia: a multicentre study of nulliparus women. *Int J Obstet Anesth.* 1996;5(4):229-35.

151. Howell C, Chalmers I. A review of prospectively controlled comparisons of epidural with no epidural forms of pain relief during labour. *Int J Obstet Anesth.* 1992;1(2):93-110.

152. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª Revisión, Modificación Clínica, (CIE-9-MC), 8ª edición. Madrid; 2010.

153. Servicio Andaluz de Salud. Conjunto Mínimo Básico de Datos al alta hospitalaria de 2010. Grupos Relacionados por el Diagnóstico. Andalucía: Consejería Salud de la Junta de Andalucía; 2011.

154. Servicio Andaluz de Salud. Conjunto Mínimo Básico de Datos al alta hospitalaria de 2011. Grupos Relacionados por el Diagnóstico. Andalucía: Consejería de Salud de la Junta de Andalucía; 2012.

155. Servicio Andaluz de Salud. Conjunto Mínimo Básico de Datos al alta hospitalaria de 2012. Grupos Relacionados por el Diagnóstico. Andalucía: Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales; 2013.
156. Servicio Andaluz de Salud. Conjunto Mínimo Básico de Datos al alta hospitalaria de 2013. Grupos Relacionados por el Diagnóstico. Andalucía: Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales; 2014.
157. Proceso Asistencial Integrado: Embarazo, Parto y Puerperio. Consejería de Salud. 2ª edición. Andalucía: Consejería de Salud. Junta de Andalucía; 2005.
158. II Plan de Calidad del Servicio Público Andaluz de Salud. 2005-2008. Consejería de Salud. Junta de Andalucía 2005.
159. España. Decreto 101/1995, de 18 de abril, por el que se determinan los derechos de los padres y de los niños en el ámbito sanitario durante el proceso de nacimiento. BO. Junta de Andalucía 17 de mayo 1995, núm. 72/1995, pág. 4553.
160. Figueredo E. Técnicas de identificación del espacio epidural. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2005;52:401-412.
161. Moore KL, Dalley AF. Anatomía con orientación clínica. 5ª edición, México: Editorial Panamericana; 2005, páginas 516-517.
162. Todorov L, VadeBoncouver T. Etiology and use of the “hanging drop” technique: A review. *Pain Res Treat.* 2014; Article ID 146750, 10 pages.
163. Sakurai K, Matsukawa N, Okita K, Nishio M, Shimohira M, Ozawa Y, et al. Lumbar puncture-related cerebrospinal fluid leakage on magnetic resonance myelography: is it a clinically significant finding?. *BMC Anesthesiology.* 2013;13:35.
164. Paull J. Epidural Analgesia for Labor. En: David J. Birnbach, Stephen P. Gatt, Sanjay Datta, ed. *Textbook of Obstetric Anesthesia.* First ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 487-503.

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

165. Rodiera J, Calabuig R, Aliaga L, Esinosa W, Hobeich F, Oferil F, et al. Mathematical analysis of epidural space location. *Int J Clin Monit Comput.* 1995;12(4):213-217.

166. Lirk P, Moriggl B, Colvin J, Keller C, Kirchmair L, Riedder J, et al. The incidence of lumbar ligamentum flavum midline gaps. *Anesth Analg.* 2004;98:1178-1180.

167. Reina MA, Lopez A, De Andrés JA. Variación del espesor de la duramadre humana. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 1999;46:344-349.

168. Blomberg R. The dorsomedian connective tissue band in the lumbar epidural space of humans: an anatomical study using epiduroscopy in autopsy cases. *Anesth Analg.* 1986;65:747-752.

169. Norris MC, Leighton BL, DeSimone CA. Needle bevel direction and headache after inadvertent dural puncture. *Anesthesiology.* 1989;70:729-731.

170. Nguyen DT, Walters RR. Standardizing management of post-dural puncture headache in obstetric patients: A literature review. *Open J Anesthesiol.* 2014;4:244-253.

171. Shah JL. Postdural puncture headache and epidural blood patch. *Anesthesiology.* 1997;87(4):1017-8.

172. Bleeker CP, Hendriks IM, Booij LHDJ. Postpartum postdural puncture headache: is your differential diagnosis complete?. *Br J Anaesth.* 2004;93(3):461-4.

173. Lomax S, Qureshi A. Unusually early onset of postdural puncture headache after spinal anaesthesia using a 27G Whittacre needle. *BJA.* 2008;100(5):707-8.

174. Woodward WM, Levy DM, Dixon AM. Exacerbation of post-dural puncture headache after epidural blood patch. *Can J Anaesth.* 1994;41(7):628-31.

175. Basurto X, Uriona SM, Martinez L, Sola I, Bonfill X. Drug therapy for preventing post-dural puncture headache (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013, Issue 2. Art. No.: CD001792. DOI: 10.1002/14651858.CD001792.pub3.

176. Agerson AN, Scavone BM. Prophylactic epidural blood patch after unintentional dural puncture for the prevention of postdural

puncture headache in parturients. *Anesth Analg*. 2012 Jul;115(1):133-6.

177. Ackerman WE, Juneja MM, Kaczorowski DM. Prophylactic epidural blood patch for the prevention of postdural puncture headache in the parturient. *Anesthesiol Rev*. 1990;17:45-9.

178. Angle P, Tang SL, Thompson D, Szalai JP. Expectant management of postdural puncture headache increases hospital length of stay and emergency room visits. *Can J Anaesth*. 2005;52:397-402.

179. Franzini A, Messina G, Nazzi V, Mea E, Leone M, Chiapparini L, et al. Spontaneous intracranial hypotension syndrome: a novel speculative physiopathological hypothesis and a novel patch method in a series of 28 consecutive patients. *J Neurosurg*. 2010;112:300-306.

180. Weir EC. The sharp end of a dural puncture. *BMJ*. 2000;320(8):127.

181. Moschini V, Marra G, Dabrowska D. Complications of epidural and combined spinal-epidural analgesia in labour. *Minerva Anesthesiol*. 2006;72:47-58.

182. Loeser EA, Hill GE, Bennett GM, Sederberg JH. Time vs. Success rate for epidural blood patch. *Anesthesiology*. 1978;49(2):147-9.

183. Hatfield MK, Handrich SJ, Willis JA, Beres RA, Zaleski GX. Blood patch rates after lumbar puncture with Whitacre versus Quincke 22- and 20-Gauge spinal needles. *AJR*. 2008;190:1686-1689.

184. Ong BY, Graham CR, Ringaert KRA, Cohen MM, Palahniuk RJ. Impaired epidural analgesia after dural puncture with and without subsequent blood patch. *Anesth Analg*. 1990;70:76-9.

185. Paech MJ, Doherty DA, Christmas T, Wong CA and epidural blood patch trial group. The volumen of blood for epidural blood patch in obstetrics: A randomized, blinded clinical trial. *Anesth Analg*. 2011;113(1):126-133.

186. Chan TML, Ahmed E, Yentis SM, Holdcroft A. Postpartum headaches: summary report of the National Obstetric

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

Anesthetic Database (NOAD) 1999. *Int J Obstet Gyn.* 2003;12:107-112.

187. Hebl JR, Horlocker TT, Chantigian RC, Schroeder DR. Epidural anesthesia and analgesia are not impaired after dural puncture with or without epidural blood patch. *Anesth Analg.* 1999;89:390-4.

188. Göbel H, Schenkl S. Post-lumbar puncture headache: the relación between experimental suprathreshold pain sensitivity and a quasi-experimental clinical pain síndrome. *Pain.* 1990;40:267-278.

189. Takeuchi S, Takasato Y, Masaoka H, Hayakawa T, Otani N, Yoshino Y, et al. Progressive subdural hematomas after epidural blood patch for spontaneous intracranial hypotension. *J Anesth.* 2010;24:315-316.

190. Kawaguichi M, Hashizume K, Watanabe K, Inoue S, Furuya H. Fluoroscopically guided epidural blood patch in patients with postdural puncture headache after spinal and epidural anesthesia. *J Anesth.* 2011;25:450-453.

191. Whiteside JB, Wildsmith JAW. Spinal anesthesia: an update. *Cont Educ Anaesth Crit Care Pain.* 2005;5(2):37-40.

192. Shahien R, Bowirrat A. Facial nerve paralysis and partial brachial plexopathy after epidural blood patch: a case report and review of the literatura. *J Pain Res.* 2011;4:39-45.

193. Ho K-Y, Jan TJ. Management of persistent post-dural puncture headache after repeated epidural blood patch. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51:633-6.

194. Oh J, Camann W. Severe acute meningeal irritative reaction after epidural blood patch. *Anesth Analg.* 1998;87:1139-40.

195. Klepstad P. Relief of postural post dural puncture headache by an epidural blood patch 12 months after dural puncture. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999;43:964-966.

196. Kim SR, Chae HS, Yoon MJ, Han JH, Cho KJ, Chung SJ. No effect of recumbency duration on the occurrence of post-lumbar puncture headache with a 22G curring needle. *BMC Neurology.* 2012;12:1

197. Abdulla S, Abdulla W, Eckhardt R. Caudal normal saline injections for the treatment of post-dural puncture headache. *Pain Physician*. 2011;14:271-279.
198. Oedit R, van Kooten F, Bakker SLM, Dippel DWJ. Efficacy of the epidural blood patch for the treatment of post lumbar puncture headache BLOPP: A randomised, observer-blind, controlled clinical trial [ISRCTN 71598245]. *BMC Neurology*. 2005;5:12.
199. Apfel CC, Saxena A, Cakmakkaya OS, Gaiser R, George E, Radke O. Prevention of postdural puncture headache after accidental dural puncture: a quantitative systematic review. *BJA*. 2010;105(3):255-63.
200. Bezov D, Ashina S, Lipton R. Post-dural puncture headache: Part II – Prevention, management, and prognosis. *Headache*. 2010;50:1482-1498.
201. Takahashi K, Mima T. Cerebrospinal fluid leakage after radioisotope cisternography is not influenced by needle size at lumbar puncture in patients with intracranial hypotension. *Cerebrospinal Fluid Research*. 2009;6:5.
202. Khayata I, Lichtor JL, Amelin P. Ultrasound-guided epidural blood patch. *Anesthesiology*. 2011;114(6):1453.
203. Colonna-Romano P, Linton P. Cervical dural puncture and lumbar extradural blood patch. *Can J Anaesth*. 1995;42(12):1143-4.
204. Bezov D, Lipton R, Ashina S. Post-dural puncture headache: Part I – Diagnosis, epidemiology, etiology and pathophysiology. Prevention, management, and prognosis. *Headache*. 2010;50:1144-1152.
205. Kroin JS, Nagalla SN, Buvanendran A, McCarthy RJ, Tuman KJ, Ivankovich AD. The mechanisms of intracranial pressure modulation by epidural and other injectates in a postural puncture rat model. *Anesth Analg*. 2002;95:423-9.
206. van Zundert AAJ, Reina MA, Lee RA. Prevention of post-dural puncture headache (PDPH) in parturients. Contributions from experimental research. *Acta Anesthesiol Scand*. 2013 Aug;57(7):947-9.

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

207. Trentman TL, Chiwai EC, Naresh PP, Dodick DW, Nelson KD, Schwedt TJ, Seamans DP. Refractory headaches due to multilevel thoracic cerebrospinal fluid leaks. *Pain Practice*. 2008;8(5):394-398.

208. Noble VSt. Intractable headache after lumbar puncture. *BMJ* 2011;343:d4529 doi: 10.1136/bmj.d4529.

209. Decramer I, Fuzier V, Franchitto N, Samii K. Is use of epidural fibrin glue patch in patients with metastatic cancer appropriate?. *Eur J Anaesth*. 2005;22:723-732.

210. Lasboo AA, Hurley MC, Walker MT, Surdell D, Song JK, Rosenow JM, et al. Emergent image-guided treatment of a large CSF leak to reverse "In-Extremis" signs of intracranial hypotension. *Am J Neuroradiol*. 2008 Oct;29:1627-29.

211. Marfurt D, Lyrer P, Rüttimann U, Strebel S, Schenider MC. Recurrent post-partum seizures after epidural blood patch. *Br J Anaesth* 2002;90(2):247-50.

212. Garcia-Aguado R, Gil F, Barcia J, Aznar J, Hostalet F, Barberá J, et al. Prophylactic percutaneous sealing of lumbar postdural puncture hole with fibrin glue to prevent cerebrospinal fluid leakage in swine. *Anesth Analg*. 2000;90(4):894-898.

213. Mitsuhashi H, Horiguchi Y, Saitoh J, Saitoh K, Fukuda H, Hisabayashi Y, et al. An anaphylactic reaction to topical fibrin glue. *Anesthesiology*. 1994;81:1074-1077.

214. Turnbull DK, Shepherd DB. Post-dural puncture headache: pathogenesis, prevention and treatment. *Br J Anaesth*. 2003;91(5):718-29.

215. Cruickshank RH, Hopkinson JM. Fluid flow through dural puncture sites: An *in vitro* comparison of needle point types. *Anesthesia*. 1989;44:415-418.

216. Zencirci B. Postdural puncture headache and pregabalin. *Journal of Pain Research*. 2010;3:11-14.

217. De Vries J, Menovsky T, van Gulik S, Wesseling P. Histological effects of fibrin glue on nervous tissue: a safety study in rats. *Surg Neurol*. 2002 Jun;57(6):415-22.

218. Gentili ME. Seven months delay for epidural blood patch in post-dural puncture headache: Reply. *Eur J Anesth.* 1999;9:650-651.
219. Jackson MR. Fibrin sealants in surgical practice: An overview. *Am J Surg.* 2001 Aug;182(2 Suppl):1S-7S.
220. Rubio C. Diseño estadístico de ensayos clínicos. *Medicina Clínica.* 1996;107(8):303-309.
221. Ware JE, Snyder MK, Wright WR, Davies AR. Defining and measuring patient satisfaction with medical care. *Evaluation and Progress Planning.* 1983;6(3-4):247-263.
222. Arendt K, Segal S. Why epidurals do not always work. *Rev Obstet Gynecol.* 2008;1(2):49-55.
223. Hakim SM. Cosyntropin for prophylaxis against postdural puncture headache after accidental dural puncture. *Anesthesiology.* 2010;113:413-20.
224. Rucklidge MWM, Yentis SM, Paech MJ. Synacthen Depot® for the treatment of postdural puncture headache. *Anaesthesia.* 2004;59:138-141.
225. Villalpando-Bravo J, Salmón Villalobos M, Garibay-Sosa J, Muñoz-Sánchez E, Méndez-López M. Volumen mínimo de sangre autóloga en el parche hemático para el tratamiento de la cefalea postpunción de duramadre. *Rev Mex Anest.* 1993;16:15-19.
226. Cornwall RD, Dolan WM. Radicular back pain following lumbar epidural blood patch. *Anesthesiology.* 1975 Dec;43(6):692-3.
227. Banks, Paech M, Gurrin L. An audit of epidural blood patch after accidental dural puncture with a Tuohy needle in obstetric patients. *Int J Obstet Anesth.* 2001 Jul;10(3):172-6.
228. Williamson RM. Aseptic precautions for epidural blood patch. *Anaesthesia.* 2014;69:785-798.
229. MacArthur C, Lewis M, Knox EG. Accidental dural puncture in obstetric patients and long term symptoms. *BMJ.* 1993 Apr 3;306:883-5.
230. Baysinger CL, Pope JE, Lockhart EM, Mercaldo ND. The management of accidental dural puncture and postdural puncture

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

headache: a North American survey. *J Clin Anesth.* 2011 Aug;23(5):349-60.

231. Cohn J, Moaveni D, Sznol J, Ranasinghe J. Complications of 761 short-term intrathecal macrocatheters in obstetric patients: a retrospective review of cases over a 12-year period. *Int J Obstet Anesth.* 2015 Aug 14. pii:S0959-289X(15)00117-X. doi: 10.1016/j.ijoa.2015.08.006. [Epub ahead of print].

232. Pratt SD, Kaczka DW, Hess PE. Observational study of changes in epidural pressure and elastance during epidural blood patch in obstetric patients. *Int J Obstet Anesth.* 2014 May;23(2):144-150.

233. Usubiaga JE, Usubiaga LE, Brea LM, Goyena R. Effect of saline injections on epidural and subaracnoid space pressures and relation to postspinal anesthesia headache. *Anesth Analg.* 1967;46:293-296.

234. Coombs DW, Hooper D. Subarachnoid pressure with epidural blood "patch". *Reg Anesth.* 1979;4:3-6.

235. Luijckx GJ. Magnetic resonance imaging findings before and after treatment of spontaneous intracranial hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71:411

236. Luetmer PH, Mokri B. Dynamic CT myelography: a technique for localizing high-flow spinal cerebrospinal fluid leaks. *Am J Neuroradiol.* 2003 Sept;24:1711-1714.

237. Takahashi K, Mima T. Cerebrospinal fluid leakage after radioisotope cisternography is not influenced by needle size at lumbar puncture in patients with intracranial hypotension. *Cerebrospinal Fluid Research.* 2009;6:5.

238. Peralta F, Higgins N, Lange E, Wong CA, McCarthy RJ. The relationship of body mass index with the incidence of postdural puncture headache in parturients. *Anesth Analg.* 2015 Aug;121(2):451-6.

239. Carlswärd C, Darvish B, Tunelli J, Irestedt L. Chronic adhesive arachnoiditis after repeat epidural blood patch. *Int J Obstet Anesth.* 2015 Aug;24(3):280-3.

- | 240. Whitnell TA, Li D, Le V, Gonzalez-Fiol AJ. Successful neuraxial analgesia after recent epidural blood patch. *A A Case Rep.* 2015 Aug 15;5(4):51-3.
- | 241. Darvish B, Dahlgren G, Irestedt L, Magnuson A, Möller C, Gupta A. Auditory function following post-dural puncture headache treated with epidural blood patch. A long-term follow-up. *Acta Anesthesiol Scand.* 2015 Nov;59(10):1340-54.
- | 242. Chu JK, Brandon AM, Bazylewicz MP, Holbrook JF, Chern JJ. Repair of a traumatic subarachnoid-pleural fistula with the percutaneous injection of fibrin glue in a 2-year-old. *J Neurosurg Pediatr.* 2015 Oct 2;1-6.
- | 243. Freeman ED, Hoelzer BC, Eldrige JS, Moeschler SM. Fibrin glue to treat spinal fluid leaks associated with intrathecal drug systems. *Pain Pract.* 2014 Jul;14(6):570-6.

Estudio sobre la efectividad de la aplicación por vía epidural de un sistema adhesivo de fibrina frente a sangre autóloga para el tratamiento de la cefalea postpunción dural accidental.

Fortalezas y Debilidades