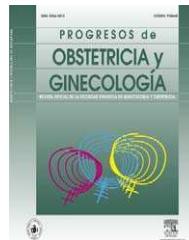


PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



ORIGINAL

Eficacia y seguridad de la utilización del óxido nitroso al 50% como analgesia en el parto

Jesús Ruiz-Aragón*, Rocío Rodríguez-López y Antonio Romero Tabares

Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria de Andalucía (AETSA), Consejería de Salud, Junta de Andalucía, Sevilla, España

Recibido el 20 de octubre de 2010; aceptado el 17 de noviembre de 2010

Accesible en línea el 22 de febrero de 2011

PALABRAS CLAVE

Revisión sistemática;
Óxido nitroso;
Analgesia obstétrica;
Embarazo;
Parto

Resumen

Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad del óxido nitroso mezclado al 50% con oxígeno en la utilización como analgésico inhalado durante el parto.

Material y métodos: Revisión sistemática de la literatura científica. Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica (2010) en bases de datos electrónicas. Como criterios de inclusión se seleccionaron estudios que comparasen la administración del óxido nitroso inhalado al 50% frente a otra intervención, en mujeres adultas durante la fase de parto, y que mostraran resultados de seguridad y eficacia.

Resultados: Se obtuvieron un total de 230 referencias, seleccionándose 24 trabajos que podían cumplir los criterios de inclusión. Tras el análisis a texto completo, se seleccionaron una revisión sistemática y 3 ensayos clínicos. La calidad de los ensayos incluidos ha sido moderada-alta. El óxido nitroso como técnica analgésica frente a placebo presenta resultados aceptables, pero frente a otros analgésicos sus resultados son menos satisfactorios. Los resultados de seguridad son similares a los que ocurren con otros tratamientos analgésicos.

Conclusiones: La administración inhalada de óxido nitroso al 50% a mujeres durante el parto podría ser una alternativa frente a las intervenciones utilizadas habitualmente para este fin.
© 2010 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Systematic review;
Nitrous oxide;
Obstetric analgesia;
Pregnancy;
Labor

Efficacy and safety of 50% nitrous oxide as analgesia during delivery

Abstract

Objectives: To evaluate the safety and efficacy of 50% nitrous oxide with oxygen as an inhaled analgesic during delivery.

Material and methods: We performed a systematic review of the literature through a literature search (2010) of electronic databases. Studies comparing administration of inhaled nitrous oxide at 50% with another intervention in adult women during labor and reporting results on efficacy and safety were included.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jesusm.ruiz.ext@juntadeandalucia.es (J. Ruiz-Aragón).

Results: A total of 230 references were obtained and 24 studies that met the inclusion criteria were selected. After analysis of the texts, one systematic review and three clinical trials were selected. The quality of the trials included was moderate-high. Nitrous oxide as an analgesic technique produced acceptable results when compared with placebo but the results were less satisfactory when nitrous oxide was compared with other analgesics. Safety results were similar to those found with other analgesic treatments.

Conclusions: Administration of inhaled 50% nitrous oxide in women during labor could be an alternative to routinely used techniques.

© 2010 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La utilización de óxido nitroso se considera una alternativa eficaz en analgesia del parto. Su administración, al 50% junto con oxígeno, se realiza de manera habitual en países como Canadá, Inglaterra, Finlandia, Suecia y Australia, que describen la utilización de esta técnica analgésica en el 40-60% de los partos¹.

El óxido nitroso no es un analgésico muy potente para el parto, pero según la literatura científica, aparentemente es seguro para la mujer y para el recién nacido²⁻⁴. Aunque una de las potenciales ventajas de la utilización del óxido nitroso es no requerir anestesistas durante el parto, implica seguir una serie de pautas y precauciones: en primer lugar se debe instruir a la parturienta en la técnica de inhalación y alivio del dolor, e informar sobre los posibles efectos secundarios como mareos y náuseas. En segundo lugar, la inhalación debe empezar justo antes de que comiencen las contracciones uterinas y debe ser intermitente⁵. La mascarilla de inhalación debe ser retirada entre contracciones y respirar normalmente. Hay que tener en cuenta que para aquellas mujeres que reciban óxido nitroso se deberá contar con oximetría del pulso, y administración adicional de anestésicos locales en caso de necesitar realizar episiotomía²⁻⁵. Existen algunas situaciones especiales a la hora de la administración de la analgesia. En la autoadministración con concentraciones mayores (70-80%) los riesgos pueden superar los beneficios y también la utilización conjunta de analgésicos opioides por vía intravenosa aumenta este riesgo^{6,7}. Existen situaciones en las que el óxido nitroso estaría contraindicado o hay que tomar precauciones especiales, como en personas con hiper-sensibilidad, lesiones máxilo-faciales, neumotórax, embolia gaseosa e infecciones del oído medio^{8,9}.

La administración de otros agentes inhalatorios, como anestésicos halogenados (isoflurano, metoxiflurano, sevoflurano), ha demostrado tener mayor potencia analgésica y menos efectos sedativos comparada con el óxido nitroso, pero requiere disponer de un equipamiento más complejo y personal sanitario especializado^{6,7,10}.

El objetivo de esta revisión ha sido evaluar la eficacia y seguridad del óxido nitroso mezclado al 50% con oxígeno en la utilización como analgésico inhalado durante el parto.

Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura científica, siguiendo los criterios QUOROM (*Quality of Reporting of Meta-analysis*).

Búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática (enero 2000-mayo 2010) en la bases de datos Medline, Embase, Cochrane Library, *Center for Reviews and Dissemination* (CRD), ECRI, Hayes y bases de datos de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. También se realizó una búsqueda manual en revistas especializadas de ginecología y anestesia. La estrategia de búsqueda se ha elaborado mediante la utilización y combinación de los descriptores Mesh: *Analgesia, Obstetrical, Labor, Obstetric, Labor Pain, Parturition, Nitrous Oxide* y los términos de búsqueda libre *obstetric, labor, pregnan, deliver, Nitrous Oxide* (tabla 1).

Criterios de inclusión

Como criterios de inclusión se seleccionaron ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y otros estudios que comparasen la administración del óxido nitroso inhalado al 50% frente a otra intervención, en mujeres adultas durante la fase de parto, y que mostrasen resultados de seguridad y eficacia. No se realizó ninguna restricción de idioma.

Lectura crítica

La selección de referencias, inclusión de artículos y extracción de la información en cada uno de ellos la ha realizado una sola persona. Se ha realizado la evaluación crítica de la calidad metodológica de cada uno de los trabajos incluidos. Para la evaluación de los estudios de revisión sistemática y ensayos clínicos seleccionados a partir de las búsquedas citadas anteriormente, se han empleado las recomendaciones del *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP), adaptadas por el grupo de trabajo CASP España¹¹.

Síntesis de resultados

Debido a la heterogeneidad de los estudios incluidos, tanto en el tipo de fármacos analgésicos/anestésicos que se comparaban, como en los diseños utilizados, tipo de pacientes y medidas de resultados, los estudios no pudieron agregarse entre sí para obtener resultados globales. Se ha realizado una síntesis cualitativa de los resultados más relevantes, utilizando la valoración crítica de la calidad de los estudios para matizar las conclusiones de los mismos.

Resultados de la búsqueda

Se obtuvieron un total de 230 referencias, de las cuales 68 eran duplicados. Tras la lectura de los títulos y resúmenes de los 162 artículos incluidos inicialmente, se realizaron 138 exclusiones, seleccionándose 24 trabajos que podían cumplir los criterios de inclusión para realizar la lectura a texto completo. Tras el análisis a texto completo finalmente se seleccionaron 4 artículos para su inclusión definitiva (fig. 1).

Características de los estudios incluidos y calidad metodológica

Los artículos finalmente incluidos fueron una revisión sistemática de la literatura científica¹² y 3 estudios¹³⁻¹⁵ en los que se comparaba el óxido nitroso inhalado frente a otra intervención.

Tabla 1 Estrategias de búsqueda.

Medline (interfaz Ovid)

```

1 Analgesia, Obstetrical/ or Labor, Obstetric/ or Labor
Pain/ or Parturition/
2 ((obstetric* or labor or labour or midwifery* or pregnan* or
parturient* or deliver*) and (pain* or analges* or anesthes* or
anaesthes*)).ti.
3 or/1-2
4 Nitrous Oxide/
5 ("Nitrous Oxide" or entonox or nitronox or equanox).af.
6 or/4-5
7 (Randomized Controlled Trial.pt. or Randomized
Controlled Trial as topic.sh. or Controlled Clinical Trial.pt. or
Randomized.ti,ab. or Placebo.ab. or Clinical Trials as
Topic.sh. or Randomly.ti,ab. or Trial*.ti.) not (Animals/ not
(Animals/ and Humans/))
8 and/3,6-7
9 from 8 keep 1-55 55

```

Embase (interfaz Embase)

```

#1 'nitrous oxide':mj
#2 'nitrous oxide':ab,ti
#3 'obstetric analgesia'/de OR 'childbirth'/exp OR 'labor
pain'/de
#4 obstetric*:ab,ti OR labor:ab,ti OR labour:ab,ti OR
midwifery*:ab,ti OR pregnan*:ab,ti OR parturient*:ab,ti OR
deliver*:ab,ti
#5 #1 OR #2 AND (#3 OR #4)
#6 'meta analysis'/de OR 'systematic review'/de OR
'meta' NEAR/2 'analysis' OR metaanalys* OR 'systematic'
NEAR/2 'review' OR 'systematic' NEAR/2 'overview' OR
cancerlit:ab OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR
psyclit:ab OR psychinfo:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR
cinhal:ab OR 'science citation index':ab OR bids:ab OR
'reference lists' OR bibliography OR 'hand search' OR 'hand-
searches' OR 'manual search' OR 'relevant journals' OR 'data
extraction':ab OR 'selection criteria':ab OR 'study
selection':ab OR 'data synthesis':ab NOT (letter:it OR
editorial:it OR note:it OR ('animal'/de NOT ('human'/de AND
'animal'/de)))
#7 #5 AND #6

```

La calidad de los ensayos incluidos ha sido moderada-alta: la ocultación de la aleatorización no siempre se describía, así como tampoco el cegamiento. Las pérdidas tampoco están siempre justificadas y el seguimiento no siempre fue completo. La homogeneidad y el tratamiento diferente de los grupos no está clara, y las intervenciones no se recogen de similar manera, por lo que los resultados no siempre pueden tener validez externa (tabla 2).

Revisión sistemática de Rosen (2002)

La calidad presentada por esta revisión, según las 5 preguntas seleccionadas de la escala CASPe ha sido moderada-alta. Para la evaluación de la eficacia se incluyeron 11 ensayos clínicos^{2,3,6,7,16-22}. La calidad de ellos se describía como

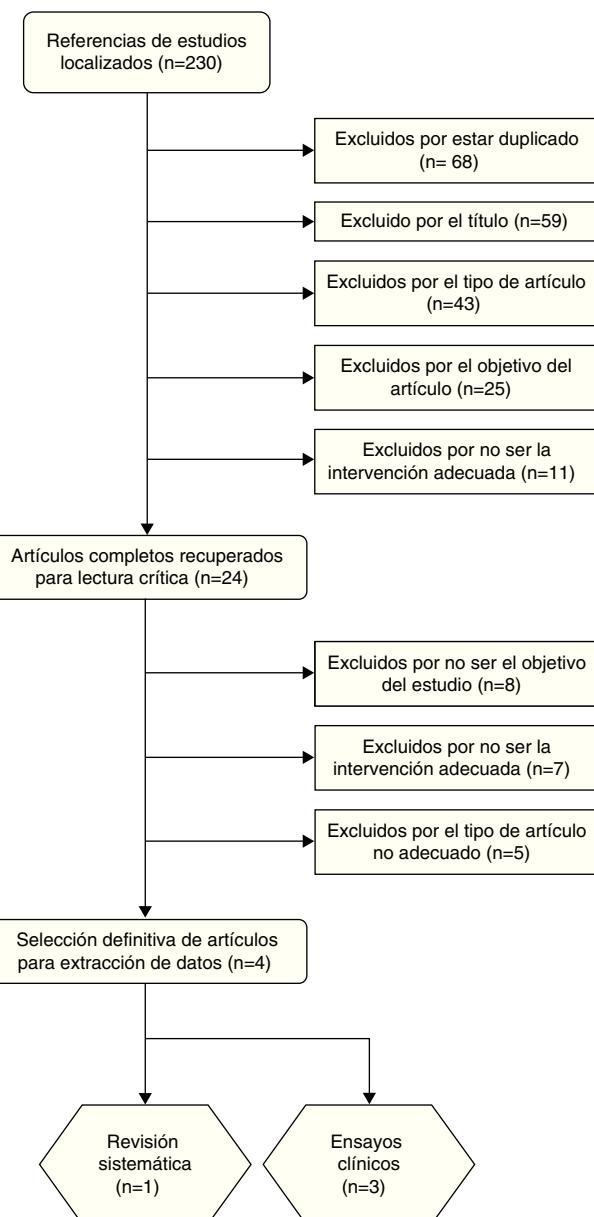


Figura 1 Esquema general de la selección de estudios. Diagrama de flujo: estudios recuperados, valorados, excluidos y motivos de exclusión.

Tabla 2 Valoración de la calidad metodológica de los ensayos clínicos incluidos (CASPe).

Artículo	Validez de la intervención					Resultados			Aplicación		
	Definición clara pregunta	Aleatorización asignación pacientes	Seguimiento completo pacientes	Hubo enmascaramiento	Grupos similares al comienzo	Tratamiento igual de los grupos	Magnitud de la intervención	Precisión estimación efecto	Aplicación práctica resultados	Importancia clínica	Beneficio costes
Talebi et al ¹³	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Volmanen et al ¹⁴	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Yeo et al ¹⁵	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No

moderada. Los resultados de analgesia se evaluaban mediante escalas de dolor en la mayoría de los casos.

En relación con la evaluación de la eficacia, la revisión no presentaba resultados claros que sintetizan de manera cuantitativa la evidencia sobre la analgesia del óxido nitroso durante el parto. Así, aunque en muchos estudios se describía el efecto de la analgesia durante el parto en mujeres, los resultados expuestos han sido dispares. Para la evaluación de la seguridad de la tecnología mediante el registro de los efectos adversos, la revisión incluía 8 ensayos clínicos y 8 estudios observacionales.

En 9 de los estudios se registraron náuseas y vómitos del 5 al 36%. En 6 estudios se describía somnolencia de las pacientes en un porcentaje de hasta el 24%. También recuerdos borrosos y amnesia tanto del parto como del nacimiento. Con menor incidencia se describieron mareos y entumecimiento.

Finalmente, las principales conclusiones de la revisión de Rosen fueron la aceptación del óxido nitroso como un buen analgésico en el parto. Aunque no es muy potente, los autores sugieren un efecto beneficioso en muchas mujeres parturientas. Exponen su fácil administración, a pesar de algunos informes iniciales de la inconsciencia, sobre todo al usarlo al 75%. La técnica es potencialmente segura siempre que sea supervisada por personal sanitario, sin la necesidad de la presencia de anestesistas. Por último, describen que la administración concomitante con analgésicos opioides requiere especial vigilancia y monitorización del paciente, ya que se puede producir así mayor efecto analgésico.

Ensayos clínicos incluidos

Los 3 ensayos clínicos¹³⁻¹⁵ seleccionados englobaron a un total de 565 mujeres con edades comprendidas entre 25 y 32 años (**tabla 3**).

El ensayo de Talebi et al¹³ fue realizado con 523 parturientas que fueron aleatorizadas a recibir óxido nitroso al 50% u oxígeno al 50% como grupo control. Durante el parto a todas ellas se les medía el dolor mediante la escala VAS (*visual analog scale*), la saturación de oxígeno, presión arterial y latido fetal. Se registraron también los posibles efectos adversos. Los valores VAS fueron significativamente más bajos en el grupo del óxido nitroso que en el grupo control. La saturación de oxígeno fue mayor en el grupo control, y la presión arterial media también fue superior en el grupo control. Los efectos adversos solo acontecieron en el grupo del óxido nitroso y fueron: náuseas 8,4%, vómitos 2,3%, mareos 22,6%, sequedad de boca 8,3%, somnolencia 15,4% y en menor proporción agujetas o entumecimiento de miembros.

Volmanen et al¹⁴ describían un estudio aleatorizado doble ciego con 20 mujeres parturientas. En un grupo ($n = 10$) durante un primer periodo se administró remifentanilo intravenoso más placebo inhalado, y seguidamente, en un segundo periodo, placebo intravenoso más óxido nitroso inhalado. En el otro grupo ($n = 10$) se cambió el orden de los periodos. Se evaluaron los resultados de dolor y efectos adversos, mediante escalas numéricas PID (*pain intensity difference*). Un total de 15 mujeres completaron el estudio. La sedación fue mejor con remifentanilo que con óxido nitroso. La mayoría de las mujeres (14 vs 1) prefirieron el remifentanilo. El descenso de la escala de dolor fue mayor con remifentanilo

Tabla 3 Principales características y extracción de datos de los 3 ensayos clínicos incluidos.

Estudio	N.º pacientes	Pérdidas	Edad media	Intervención	Comparador	Puntuación sedación	Puntuación dolor	Presión arterial	Efectos adversos	Saturación arterial de oxígeno
Talebi et al ¹³	513 I: 260 C:249	4	25,5 ± 4,3	ON 50% y oxígeno	Oxígeno	No descrito Desde min 1 a 5 I: 3,5-4,5 C: 8,0-9,5	VAS (0-10) I: 0,5 (0-1,5) C: 2 (1,5-2,5)	Sin diferencias entre ambos grupos I: 0,5 (0-1,5) C: 2,5 (2-3,5)	I: mareos/ vértigos 22,6% náuseas 8,4% sequedad boca 8,3% hormigueos 4,1% somnolencia 15,4% C: sin efectos adversos	I menor que C
Volmanen et al ¹⁴	20 I: 10 C: 10	5	26	1.º remifentanilo + placebo 2.º ON + placebo	1.º ON + placebo 2.º remifentanilo + placebo	I: 0,5 (0-1,5) C: 2 (1,5-2,5)	I: 0,5 (0-1,5) C:2,5 (2-3,5)	I: 96 (88-110) C: 96 (91-107)	Calambres I: 0; C: 2 Náuseas I: 5; C: 6	I: 98,8% C: 98%
Yeo et al ¹⁵	32 I:16 C:16	10	32	1.º ON 2.º sevofluorano 3.º ON	1.º sevofluorano 2.º ON 3.º sevofluorano	I: 51(41–69,5) C:74(66,5-81)	Alivio dolor I: 67 mm (55-74) C: 51 mm (32-65)	No descrito	Náuseas I: 8; C: 1 Vómitos I: 4; C: 0	Todos más del 98%

I: intervención; C: comparación; ON: óxido nitroso; VAS: visual analog scale.

(1,5) que con óxido nitroso (0,5). En relación con los efectos adversos, 2 pacientes presentaron ligeros picores con remifentanilo. Las náuseas se presentaron en 5 pacientes con óxido nitroso y 6 con remifentanilo. La sedación fue mayor con remifentanilo.

El estudio realizado por Yeo et al¹⁵ es un ensayo cruzado en el que comparaba la administración de sevoflurano al 0,8% frente al óxido nitroso al 50% durante el parto. Participaron 29 mujeres a las que, en 3 partes diferentes del ensayo, de manera aleatoria se les administraba sevoflurano u óxido nitroso. En la primera parte se utilizó óxido nitroso vs sevoflurano, en la segunda sevoflurano frente a óxido nitroso y en la última nuevamente óxido nitroso frente a sevoflurano. El sevoflurano se asoció a una disminución estadísticamente significativa en la escala de dolor, comparado con el óxido nitroso, tanto en el primer periodo como en el segundo. El alivio del dolor fue significativamente mayor con sevoflurano (descenso de 67) que con la utilización de óxido nitroso (descenso de 51), y la sedación también fue significativamente mayor con sevoflurano que con óxido nitroso. Los efectos adversos fueron escasos y sin diferencias apreciables entre los grupos.

Discusión

La analgesia epidural es el método para el alivio del dolor más estudiado y difundido, sin embargo en algunos países se está utilizando como alternativa la administración inhalada de óxido nitroso al 50%.

Los resultados de este trabajo reflejan que esta técnica de analgesia presenta resultados aceptables cuando se compara frente a placebo o bien si no se utiliza ningún otro procedimiento analgésico durante el parto; sin embargo, en estudios en los que se evalúa frente a otra intervención analgésica, se obtienen resultados menos satisfactorios, ya que siempre la potencia analgésica del comparador ha sido superior.

Los datos de seguridad registrados que presenta el uso analgésico del óxido nitroso difieren notablemente según sea la dosis administrada. La analgesia más utilizada es la administración al 50% mezclada con oxígeno al 50%. A esta dosis podemos considerar la técnica como segura, si bien no exenta de efectos secundarios usuales y leves como náuseas, mareos o vómitos. Se han descrito otros efectos secundarios poco frecuentes y que revisten mayor gravedad como pueden ser el estado de inconsciencia, la depresión respiratoria, la desaturación de oxígeno e incluso la apnea^{9,23,24}.

Los resultados obtenidos de los artículos analizados están limitados por una serie de factores y presentan algunos problemas metodológicos tanto de validez interna como externa, que pueden ser causa de las diferencias entre las distintas intervenciones evaluadas y que hacen que presenten una calidad moderada.

Nuestros resultados coinciden con otros trabajos de revisión que ponen de manifiesto la baja potencia analgésica del óxido nitroso al 50%, aunque justifican su uso debido a la relativa facilidad de su administración y control, siempre por personal sanitario, y su seguridad^{5,25,26}. Así un informe del Ministerio de Sanidad y Política Social¹⁰ describía un ensayo que evaluaba la efectividad de la analgesia epidural y espinal

combinada con la inhalación del óxido nitroso durante el parto. Los resultados en relación con el efecto analgésico en el grupo con analgesia epidural fueron mucho mayores que en el grupo que utilizó óxido nitroso ($p < 0,01$).

Esta revisión ha presentado una serie de limitaciones: en primer lugar, se ha visto influida por el amplio número de estudios que versan sobre el óxido nitroso y analgésicos utilizados en el parto y la gran heterogeneidad que han presentado éstos. Otra limitación es el potencial sesgo de publicación, ya que se excluyeron trabajos aún no publicados, literatura gris e informes de empresas comerciales. Este sesgo se ha tratado de evitar al extender la búsqueda en varias bases de datos y realizarla sin restricción de idiomas. Con el fin de evitar un posible sesgo en la aplicación de los criterios de selección, éstos se definieron *a priori*.

La aplicación en la práctica clínica de los resultados permitirían, en la práctica diaria, ofrecer tanto al clínico como al paciente una serie de ventajas en relación con otros analgésicos o anestésicos utilizados en el parto, como su fácil administración, poseer un periodo de latencia y término de actividad corto, no deprimir la contractilidad uterina y no afectar al feto o al recién nacido, ni tampoco a la lactancia^{24,26}. Sin embargo no ejerce un efecto analgésico potente en el parto activo. Además se requiere administración adicional de anestésicos locales en caso de necesitar realizar episiotomía.

La evidencia disponible indica que la utilización del óxido nitroso al 50% es una alternativa segura de anestesia en el parto con efectos adversos leves y con un tiempo de recuperación menor, aunque de menor poder analgésico. Es una técnica de fácil administración y control por el personal sanitario, que puede ser utilizada sin la participación de equipos de anestesistas.

Conflictivo de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ministerio de salud de Chile (Minsal). Guía clínica analgesia del parto. Santiago de Chile: Minsal; 2007.
- Westling F, Milsom I, Zetterstrom H, Ekstrom-Jodal B, Westling F, Milsom I, et al. Effects of nitrous oxide/oxygen inhalation on the maternal circulation during vaginal delivery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1992;36:175–81.
- Stefani SJ, Hughes SC, Schnider SM, Levinson G, Abboud TK, Henriksen EH, et al. Neonatal neurobehavioral effects of inhalation analgesia for vaginal delivery. *Anesthesiology.* 1982; 56:351–5.
- Arthurs GJ, Rosen M, Arthurs GJ, Rosen M. Acceptability of continuous nasal nitrous oxide during labour-a field trial in six maternity hospitals. *Anaesthesia.* 1981;36:384–8.
- Afolabi BB, Lesi FEA, Merah NA. Anestesia regional versus general para la cesárea. Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas 2006, No.:CD004350.
- Jones PL, Rosen M, Mushin WW, Jones EV, Jones PL, Rosen M, et al. Methoxyflurane and nitrous oxide as obstetric analgesics. I. A comparison by continuous administration. *Br Med J.* 1969;3:255–9.

7. Carstomiu J, Levytam S, Norman P, Daley D, Katz J, Sandler AN, et al. Nitrous oxide in early labor. Safety and analgesic efficacy assessed by a double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology*. 1994;80:30–5.
8. Chessor E, Verhoeven M, Hon CY, Teschke K. Evaluation of a modified scavenging system to reduce occupational exposure to nitrous oxide in labor and delivery rooms. *J Occup Environ Hyg*. 2005;2:314–22.
9. Clyburn P. The use of Entonox for labour pain should be abandoned. *Int J Obstet Anesth*. 2001;10:27–9.
10. Observatorio de Salud de la Mujer y del Sistema Nacional de Salud. Estrategia de atención al parto normal en el sistema nacional de salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. 2008 .
11. CASPe: Critical Appraisal Skills Programme español. Once preguntas para entender un ensayo clínico. Alicante: CASPe; 2010 [consultado 06/2010]. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/descargas/fichero/474>.
12. Rosen MA, Rosen MA. Nitrous oxide for relief of labor pain:a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186:S110–26.
13. Talebi H, Nourozi A, Jamilian M, Baharfar N, Eghtesadi-Araghi P, Talebi H, et al. Entonox for labor pain: a randomized placebo controlled trial. *Pak J Biol Sci*. 2009;12:1217–21.
14. Volmanen P, Akural E, Raudaskoski T, Ohtonen P, Alahuhta S, Volmanen P, et al. Comparison of remifentanil and nitrous oxide in labour analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49:453–8.
15. Yeo ST, Holdcroft A, Yentis SM, Stewart A, Bassett P, Yeo ST, et al. Analgesia with sevoflurane during labour:II. Sevoflurane compared with Entonox for labour analgesia. *Br J Anaesth*. 2007;98:110–5.
16. Bergsjø P, Lindbaek E. Comparison between nitrous oxide and methoxyflurane for obstetrical analgesia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1971;50:285–90.
17. Abboud TK, Shnider SM, Wright RG, Rolbin SH, Craft JB, Henrikson EH, et al. Enflurane analgesia in obstetrics. *Anesth Analg*. 1981;60:133–7.
18. McGuinness C, Rosen M. Enflurane as an analgesic in labour. *Anaesthesia*. 1984;39:24–6.
19. McLeod D, Ramayya G, Tunstall M. Self-administered isoflurane in labour. A comparative study with Entonox. *Anaesthesia*. 1985;40:424–6.
20. Wee M, Hasan M, Thomas T. Isoflurane in labour. *Anaesthesia*. 1993;48:369–72.
21. Abboud TK, Swart F, Zhu J, Donovan MM, Peres Da Silva E, Yakal K. Desflurane analgesia for vaginal delivery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995;39:259–61.
22. Jones P, Rosen M, Mushin W, Jones E. Methoxyflurane and nitrous oxide as obstetric analgesics. II. A comparison by selfadministered intermittent inhalation. *Br Med J*. 1969;3:259–62.
23. Wilkins CJ, Reed PN, Aitkenhead AR. Hypoxemia after inhalation of 50% nitrous oxide and oxygen. *Br J Anaesth*. 1989;63:346–7.
24. Onody P, Gil P, Hennequin M, Onody P, Gil P, Hennequin M. Safety of inhalation of a 50% nitrous oxide/oxygen premix:a prospective survey of 35 828 administrations. *Drug Saf*. 2006;29:633–40.
25. Health Care Health, Safety Association of Ontario (HCHSAO). Nitrous oxide-Nothing to laugh at. Ontario: HCHSAO. 2005.
26. Faddy SC, Garlick SR, Faddy SC, Garlick SR. A systematic review of the safety of analgesia with 50% nitrous oxide:can lay responders use analgesic gases in the prehospital setting? *Emerg Med J*. 2005;22:901–8.