

Paula Peña Calvo

Modificaciones de los parámetros  
de gasometría cordonal con el uso  
de fenilefrina como profilaxis de  
hipotensión arterial materna tras  
anestesia intradural en cesáreas  
electivas

Departamento  
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es  
Borque Martín, José Luis  
Castán Mateo, Sergio

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>





**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

**MODIFICACIONES DE LOS  
PARÁMETROS DE GASOMETRÍA  
CORDONAL CON EL USO DE  
FENILEFRINA COMO PROFILAXIS DE  
HIPOTENSIÓN ARTERIAL MATERNA  
TRAS ANESTESIA INTRADURAL EN  
CESÁREAS ELECTIVAS**

Autor

Paula Peña Calvo

Director/es

Borque Martín, José Luis

Castán Mateo, Sergio

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2015



# UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Facultad de Medicina  
Departamento de Cirugía, Ginecología y  
Obstetricia



## TESIS DOCTORAL

**“MODIFICACIONES DE LOS PARÁMETROS DE GASOMETRÍA CORDONAL CON EL USO DE FENILEFRINA COMO PROFILAXIS DE LA HIPOTENSIÓN MATERNA TRAS ANESTESIA INTRADURAL EN CESÁREAS ELECTIVAS”**

**Paula Peña Calvo**

Zaragoza, Octubre, 2015

El Dr. D. José Luis Borque Martín, Facultativo Especialista de Área del Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y Profesor Asociado del Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

**CERTIFICA:**

Que el presente trabajo, titulado: "*Modificaciones de los parámetros de gasometría cordonal con el uso de fenilefrina en cesáreas electivas como profilaxis de la hipotensión materna tras anestesia intradural en cesáreas electivas*" de Dña. Paula Peña Calvo, se ha realizado bajo mi dirección en el Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, planteando unos objetivos adecuados e innovadores, desarrollando una metodología científica correcta y que concluye con resultados de indudable interés. Por todo ello, considero que se encuentra en condición óptima para su presentación y defensa pública ante un Tribunal para optar al Grado de Doctor, cumpliendo todos los requisitos y criterios de calidad científica.

Y para que así conste y obre los efectos oportunos, firmo la presente en Zaragoza a veintiséis de Octubre de dos mil quince.

Fdo. Dr. D. José Luis Borque Martín  
Director de la Tesis Doctoral

El Dr. D. Sergio Castán Mateo, Jefe del Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y Profesor Asociado del Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

**CERTIFICA:**

Que el presente trabajo, titulado: "*Modificaciones de los parámetros de gasometría cordonal con el uso de fenilefrina en cesáreas electivas como profilaxis de la hipotensión materna tras anestesia intradural en cesáreas electivas* " de Dña. Paula Peña Calvo, se ha realizado bajo mi dirección en el Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, planteando unos objetivos adecuados e innovadores, desarrollando una metodología científica correcta y que concluye con resultados de indudable interés. Por todo ello, considero que se encuentra en condición óptima para su presentación y defensa pública ante un Tribunal para optar al Grado de Doctor, cumpliendo todos los requisitos y criterios de calidad científica.

Y para que así conste y obre los efectos oportunos, firmo la presente en Zaragoza a veintiséis de Octubre de dos mil quince.

Fdo. Prof. Dr. D. Sergio Castán Mateo  
Director de la Tesis Doctoral

*A Alejo y Acher*

## **AGRADECIMIENTOS**

Finalizado este trabajo, quiero dar las gracias a todas las personas que de una u otra forma me han ayudado y han contribuido a su realización.

A mis padres, Juan Pablo y Carmina, por lo bien que lo han hecho con nosotras como padres y por su compromiso con la sociedad. Por la educación recibida, por el sacrificio realizado, por su cariño sin fin. Sin duda un ejemplo a seguir

A mi hermana María, por las vivencias compartidas, por su apoyo incondicional, siempre pendiente de todos. Nuestra vida sería mucho más complicada sin ti.

A Floren, por su amor y su apoyo. Por lo vivido durante todo este tiempo y el venidero. A nuestros hijos, Alejo y Acher, sin duda nuestro proyecto más importante.

A Yago, Julia y Jorge, mis otros tesoros.

A Carmen, por su inestimable ayuda en el cuidado de mis hijos.

A toda mi familia y amigos, por vuestra confianza y por todos los grandes momentos vividos en vuestra compañía. Que sean muchos más.

Al Dr. D. Augusto Navarro Hernando, quien desde el principio apostó con fuerza por este proyecto, sin su apoyo no hubiera sido posible desarrollarlo. Por su colaboración y por el esfuerzo realizado en todo momento. Por elegirme para este proyecto, su proyecto.

A la Dra. Dña. Eva María Rovira Flores. Ella es quien me aproximó a este proyecto. Sin tu apoyo, no habría sido posible.

A mis directores de tesis, el Dr. D. José Luis Borque Martín y el Dr. D. Sergio Castán Mateo, por ofrecerme la oportunidad de trabajar con ellos y transmitirme su interés y compromiso con la investigación.

A la Dra. Dña. Ana Colás Rodríguez, a la Dra. Dña. Luisa Lacosta Torrijos y al Dr. D. Jorge Vallés Torres, fuisteis y seguís siendo los mejores compañeros que alguien puede tener. Ahora también amigos.

Al Dr. D. Salvador Laglera Trébol, Jefe de Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

A todos mis compañeros del Servicio de Anestesiología del Hospital Universitario Miguel Servet, por todo el conocimiento transmitido, por su apoyo incondicional y su gran dedicación al trabajo, que desde el inicio de mi trayectoria en esta profesión han supuesto un ejemplo a seguir. En él he encontrado a grandes amigos.

Al personal del Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario Miguel Servet, por su colaboración en el desarrollo del proyecto y a todas las pacientes incluidas en él.

A Dña. Berta Ibáñez Beroiz. Gracias a ella la estadística ha resultado un mundo apasionante y más sencillo. Al servicio del investigador y no a la inversa.

A todos, mi más sincero y sentido agradecimiento.

# ÍNDICE

<b>I.- <u>INTRODUCCIÓN</u></b> .....	<b>13</b>
<b>I.1.- Consideraciones anestésicas</b> .....	22
<b>I.2.- Valoración neonatal</b> .....	23
<b>I.3.- Definición de hipotensión arterial</b> .....	27
<b>I.4.- Fisiopatología de la hipotensión materna</b> .....	28
<b>I.5.- Profilaxis y tratamiento de la hipotensión materna</b> .....	30
I.5.1. Medidas mecánicas .....	31
I.5.2. Medidas anestésicas .....	31
I.5.3. Fluidoterapia .....	33
I.5.4. Fármacos vasopresores .....	35
<b>I.6.- Aspectos genéticos</b> .....	44
<b>I.7.- Cesáreas no electivas o de alto riesgo</b> .....	44
<b>I.8.- Dosificación y modo de administración</b> .....	46
<b>I.9.- Resultados neonatales</b> .....	52
<b>I.10.- Valoración perfusión uteroplacentaria</b> .....	56
<b>II.- <u>JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</u></b> .....	<b>58</b>
<b>III.- <u>HIPÓTESIS</u></b> .....	<b>61</b>
<b>IV.- <u>MATERIAL Y MÉTODOS</u></b> .....	<b>63</b>
<b>IV.1.- Metodología clínica</b> .....	64
IV.1.1. Diseño del estudio .....	64
IV.1.2. Ámbito .....	64
IV.1.3. Población y periodo de estudio .....	64
IV.1.4. Tamaño muestral .....	65
IV.1.5. Criterios de inclusión y exclusión .....	66
IV.1.6. Asignación a los grupos .....	66
IV.1.7. Protocolo asistencial .....	67
IV.1.8. Variables: registros, datos y determinaciones .....	69
<b>IV.2.- Metodología estadística</b> .....	73

<b>V.- RESULTADOS</b> .....	<b>76</b>
<b>V.1.- Resultados basales, hemodinámica y parámetros</b>	
<b>intra-operación. Comparación entre grupos</b> .....	77
<b>V.2.- Riesgo de hipotensión y factores relacionados</b> .....	83
<b>V.3.- Resultados de los parámetros de gasometría cordonal.</b>	
<b>Comparación entre grupos</b> .....	86
<b>V.4.- Identificación de factores asociados a la modificación de los</b>	
<b>parámetros de gasometría cordonal para cada grupo</b> ..	90
<b>V.5.- Relación funcional entre los parámetros de gasometría</b>	
<b>cordonal y las variables demográficas y clínicas para las</b>	
<b>que se ha encontrado asociación</b> .....	97
V.5.1.- Parámetros arteriales en el grupo Profilaxis .....	97
V.5.2.- Parámetros venosos en el grupo Profilaxis .....	100
V.5.3.- Parámetros arteriales en el grupo Control .....	102
V.5.4.- Parámetros venosos en el grupo Control .....	104
<b>V.6.- Regresiones lineales robustas entre los parámetros de</b>	
<b>gasometría cordonal y las variables demográficas y clínicas</b>	
<b>para las que se ha encontrado correlación significativa</b> ...	107
V.6.1.- Variables arteriales en el grupo Profilaxis .....	107
V.6.2.- Variables venosas en el grupo Profilaxis .....	109
V.6.3.- Variables arteriales en el grupo Control .....	111
V.6.4.- Variables venosas en el grupo Control .....	113
<b>VI.- DISCUSIÓN</b> .....	<b>117</b>
<b>VI.1.- Características de las pacientes</b> .....	119
<b>VI.2.- Valores hemodinámicos</b> .....	120
<b>VI.3.- Factores asociados o predictores de hipotensión</b> .....	127
<b>VI.4.- Náuseas y vómitos</b> .....	128
<b>VI.5.- Valoración neonatal</b> .....	130
<b>VI.6.- Factores asociados a los resultados neonatales</b> .....	134
VI.6.1.- Grupo control .....	135
VI.6.2.- Grupo profilaxis .....	137
<b>VI.7.- Limitaciones del estudio</b> .....	146

VII.- <u>CONCLUSIONES</u> .....	147
VIII.- <u>BIBLIOGRAFÍA</u> .....	150
IX.- <u>ANEXOS</u> .....	163

## **ABREVIATURAS**

**AcLact\_A:** Ácido láctico arterial  
**AcLact\_V:** Ácido láctico venoso  
**AG:** Anestesia general  
**CO<sub>3</sub>H<sup>-</sup>:** Bicarbonato  
**CO<sub>3</sub>H<sup>-</sup>\_A:** Bicarbonato arterial  
**CO<sub>3</sub>H<sup>-</sup>\_V:** Bicarbonato venoso  
**CO<sub>3</sub>H<sup>-</sup>std\_A:** Bicarbonato estandarizado arterial  
**CO<sub>3</sub>H<sup>-</sup>std\_V:** Bicarbonato estandarizado venoso  
**Dif A\_V\_CO<sub>2</sub>:** Diferencia arterio-venosa de la pCO<sub>2</sub>  
**Dif V\_A\_O<sub>2</sub>:** Diferencia arterio-venosa de la SO<sub>2</sub>  
**DL:** Decúbito lateral  
**DS:** Decúbito supino  
**E\_Gest\_S:** Edad gestacional en semanas  
**EB:** Exceso de bases  
**EB\_A:** Exceso de base arterial  
**EB\_V:** Exceso de base venoso  
**EBecf\_A:** Exceso de base líquidos extracelulares arterial  
**EBecf\_V:** Exceso de base líquidos extracelulares venoso  
**ED90:** Dosis efectiva en el 90% de los casos  
**ED95:** Dosis efectiva en el 95 % de los casos  
**EtCO<sub>2</sub> :** Dióxido de carbono espirado  
**FC<sub>DS-DL</sub>:** Variación de FC con el cambio de posición DL-DS  
**FC:** Frecuencia cardiaca  
**FC\_20:** Frecuencia cardiaca a los veinte minutos  
**FC\_5:** Frecuencia cardiaca a los cinco minutos  
**FC\_DL:** Frecuencia cardiaca basal  
**FC\_DS:** Frecuencia cardiaca decúbito supino  
**FC\_menor:** Frecuencia cardiaca menor  
**GC:** Gasto cardiaco  
**Gluc\_A:** Glucosa arterial  
**Gluc\_V:** Glucosa venosa  
**HRV:** Variabilidad del ritmo cardiaco  
**HS:** Heparán sulfato  
**HTA:** Hipertensión arterial  
**IC:** Intervalo de confianza  
**IMC:** Índice de masa corporal  
**lpm:** Latidos por minuto  
**mg:** Milígramo  
**NAD:** Noradrenalina  
**OMS :** Organización Mundial de la Salud  
**OR:** Odds ratio  
**PAD:** Presión arterial diastólica  
**PAM:** Presión arterial media

**PAS:** Presión arterial sistólica  
**pCO<sub>2</sub>:** Presión parcial de dióxido de carbono  
**pCO<sub>2</sub>\_A:** Presión de dióxido de carbono arterial  
**pCO<sub>2</sub>\_V:** Presión de dióxido de carbono venosa  
**pH\_Art:** pH arterial  
**pH\_Ven:** pH venoso  
**PNA:** Péptido natriurético atrial  
**pO<sub>2</sub>:** Presión parcial de oxígeno  
**RR:** Riesgo relativo  
**RVS:** Resistencias vasculares sistémicas  
**Sat O2%:** Saturación de oxígeno de la hemoglobina  
**SO<sub>2</sub>\_A:** Saturación de oxígeno arterial  
**SO<sub>2</sub>\_V:** Saturación de oxígeno venoso  
**Sy-1:** Syndecan 1  
**T\_Extra\_F:** Tiempo de extracción fetal desde incisión uterina  
**T\_Inc\_U:** Tiempo de anestesia  
**TA:** Tensión arterial  
**TD<sub>DS-DL</sub>:** Variación de tensión arterial diastólica con el cambio de posición DL-DS  
**TD\_20:** Tensión arterial diastólica a los veinte minutos  
**TD\_5:** Tensión arterial diastólica a los cinco minutos  
**TD\_DL:** Tensión arterial diastólica basal  
**TD\_DS:** Tensión arterial diastólica decúbito supino  
**TD\_menor:** Tensión arterial diastólica menor  
**TES:** Test de estrés supino  
**TM\_20:** Tensión arterial media a los veinte minutos  
**TM\_5:** Tensión arterial media a los cinco minutos  
**TM\_DL:** Tensión arterial media basal  
**TM\_DS:** Tensión arterial media decúbito supino  
**TM\_menor:** Tensión arterial media menor  
**TM<sub>DS-DL</sub>:** Variación de tensión arterial media con el cambio de posición DL-DS  
**TS<sub>DS-DL</sub>:** Variación de tensión arterial sistólica con el cambio de posición DL-DS  
**TS\_20:** Tensión arterial sistólica a los veinte minutos  
**TS\_5:** Tensión arterial sistólica a los cinco minutos  
**TS\_DL:** Tensión arterial sistólica basal  
**TS\_DS:** Tensión arterial sistólica decúbito supino  
**TS\_menor:** Tensión arterial sistólica menor  
**VS:** Volumen sistólico  
**WMD:** Diferencia de medias ponderada  
**µg:** microgramo

# **I. INTRODUCCIÓN**

La cesárea es la cirugía realizada más frecuentemente a nivel mundial,<sup>1</sup> llegando en muchos lugares a superar las cifras recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Desde 1985, la comunidad sanitaria internacional ha considerado que la tasa “ideal” de cesáreas se encuentra entre el 10% y el 15% de los nacimientos.<sup>2</sup> Nuevos estudios revelan que el número de muertes maternas y neonatales disminuye cuando dicha tasa se acerca al 10%, pero no hay pruebas de que las tasas de mortalidad mejoren cuando se supera esa cifra del 10%.<sup>3</sup>

Son pocos los países que han logrado conseguir dicho objetivo, con incidencias en algunos casos de tres a seis veces mayores de las recomendadas para cesáreas electivas en centros asistenciales privados.<sup>4,5</sup>

La inexistencia de un sistema de clasificación normalizado e internacionalmente aceptado para monitorizar y comparar las tasas de cesáreas de forma homogénea y orientada hacia la acción, es uno de los factores que ha dificultado una mejor comprensión de esta tendencia. La OMS propone la adopción de la clasificación de Robson como sistema de clasificación de las cesáreas aplicable a nivel internacional. Dicha clasificación, organiza a las mujeres embarazadas en diez grupos de acuerdo con los siguientes cuatro parámetros:

1. Antecedentes obstétricos previos: partos y cesáreas anteriores.
2. Categoría del embarazo: embarazo múltiple y embarazo único con presentación cefálica, pélvica o transversa.
3. Curso del trabajo de parto: inicio de trabajo de parto espontáneo, inducido o cesárea electiva.
4. Edad gestacional en el momento del trabajo de parto.

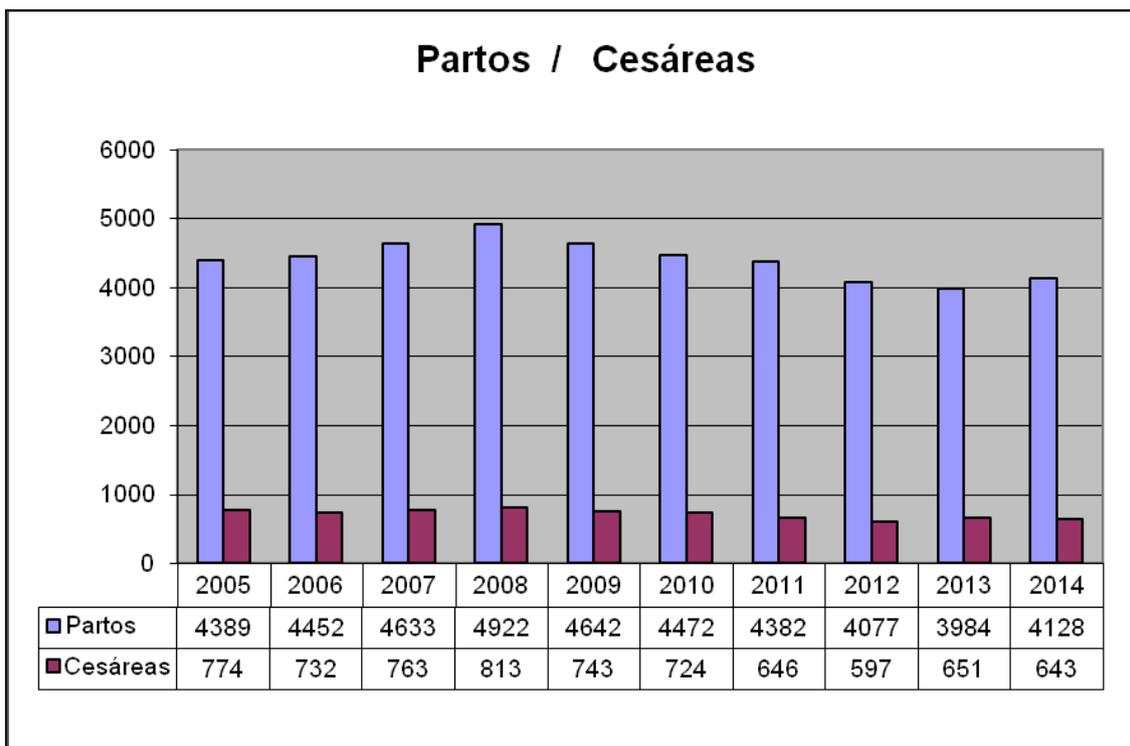
Los grupos de la clasificación de Robson son los siguientes:<sup>6</sup>

1. Mujer nulípara con embarazo único de presentación cefálica, mayor o igual a 37 semanas con inicio de trabajo de parto espontáneo.
2. Mujer nulípara con embarazo único, presentación cefálica, mayor o igual a 37 semanas que termina con inducción del trabajo de parto o cesárea.

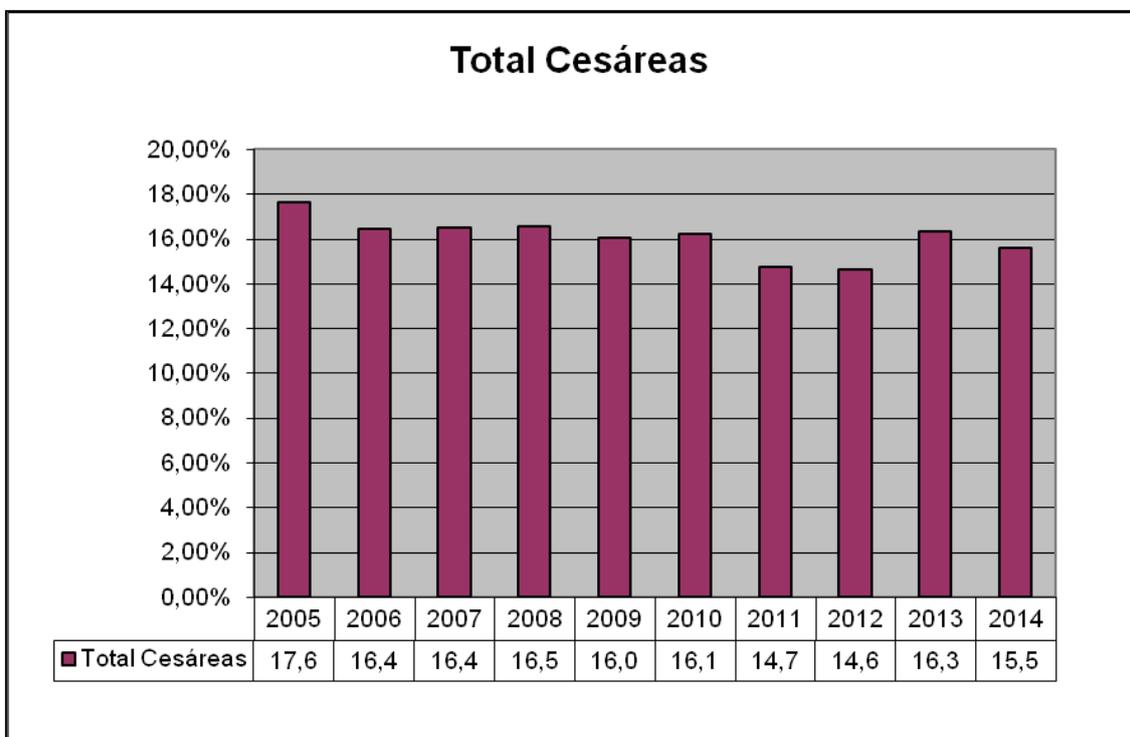
3. Mujer múltipara sin cesárea anterior, con embarazo único en presentación cefálica, mayor o igual a 37 semanas con inicio de trabajo de parto espontáneo.
4. Mujer múltipara, sin cesárea anterior, con embarazo único en presentación cefálica, mayor o igual a 37 semanas que termina con inducción del trabajo de parto o cesárea.
5. Todas las mujeres múltiparas, con por lo menos una cesárea anterior con embarazo único en presentación cefálica, mayor o igual a 37 semanas.
6. Todas las mujeres nulíparas con embarazo único en presentación pélvica.
7. Todas las mujeres múltiparas con embarazo único en presentación pélvica, incluidas las mujeres con cesárea anterior.
8. Todas las mujeres con embarazos múltiples, incluidas las mujeres con cesárea anterior.
9. Todas las mujeres con presentación transversa y oblicua incluidas las mujeres con cesárea anterior.
10. Todas las mujeres con embarazo único, con presentación cefálica menor o igual a 37 semanas, incluidas las que tenían cesárea previa.

La utilización de este sistema de clasificación permite determinar si la diferencia en la tasa de cesáreas se debe a una composición diferente de la población, o a un uso distinto de la cesárea entre grupos homogéneos de pacientes. Debería facilitar las comparaciones y el análisis de las tasas de cesáreas en un mismo centro y entre diferentes centros, países y regiones.<sup>7,8</sup>

En nuestro medio, un hospital de tercer nivel en el que se atienden más de cuatro mil nacimientos al año, en los últimos diez años ha habido una incidencia de cesáreas en torno a ese recomendado 15 % del total de nacimientos. De 44.801 nacimientos que se produjeron en ese periodo de tiempo, 7.086 fueron mediante cesárea, situándose la incidencia de cesárea en un 16.07%, con una tendencia a la baja estabilizada en los últimos años tal y como puede apreciarse en las Figuras 1 y 2.



**Figura 1: Nacimientos por año en Hospital Universitario Miguel Servet**



**Figura 2: Cesáreas (%) por año en Hospital Universitario Miguel Servet**

Las indicaciones clásicas para la práctica de una cesárea no han variado sustancialmente en los últimos años, lo que sí ha aumentado es la frecuencia de algunas indicaciones, propiciado por un mayor control médico durante el embarazo, el uso sistemático de la ecografía y la monitorización cardiotocográfica continua durante el parto.

Una de las indicaciones para la práctica de una cesárea sería la prematuridad, aunque hay gran controversia sobre si existe beneficio o no de la práctica de cesárea cuando se trata de grandes prematuros. Existen reseñas en las que no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a complicaciones neonatales en niños muy prematuros, independientemente de la vía de parto.<sup>9</sup>

La cirugía como medio para finalizar la gestación, no sólo repercute en una mayor estancia hospitalaria y morbilidad perinatal y materna,<sup>10,11</sup> sino que aumenta la mortalidad perinatal,<sup>12</sup> hasta 3.6 veces mayor en cesárea electiva versus parto vaginal. Odds ratio (OR): 3.64; Intervalo de confianza (IC) 95%:2.15-6.19).<sup>13</sup>

Lilford et al.,<sup>14</sup> realizaron un estudio en 1990 para comparar la mortalidad materna según la vía del parto, y observó que, descartando las embarazadas con patología previa, la incidencia de muerte materna tras la cesárea era 5 veces superior que tras el parto vaginal; y que la cesárea intraparto tenía un riesgo de mortalidad materna 1.4 veces superior que la cesárea electiva.

La mortalidad materna es una complicación poco frecuente pero muy temida durante la anestesia de la cesárea. Las causas más frecuentes de mortalidad relacionadas con la anestesia general son la broncoaspiración del contenido gástrico y las dificultades en la intubación traqueal en el transcurso de la anestesia general.

La valoración de la vía aérea debe de ser exhaustiva y metódica, ya que la incidencia de intubación traqueal difícil en la embarazada es superior al resto de la población y constituye la principal causa de morbimortalidad materna relacionada con la anestesia.

La clasificación de Mallampati-Samsoon se basa en la visión disminuida de las estructuras faríngeas en la cual se valora en cuatro grados la dificultad de la intubación traqueal según la visión de los pilares, úvula y/o paladar blando, al colocar a la paciente con la cabeza en posición neutra, la boca abierta y la lengua protruida al máximo.<sup>15,16</sup>

- Grado I: visión completa de los pilares, úvula y paladar blando.
- Grado II: no se ven los pilares, pero sí la úvula y el paladar blando.
- Grado III: no se ven ni pilares ni úvula, pero sí el paladar blando.
- Grado IV: no se ve ni el paladar blando.

Según estos autores, existe una correlación clara entre el grado de Mallampati-Samsoon y los cuatro grados de dificultad de intubación traqueal, basados en la visión de la glotis tras la laringoscopia directa, que son los grados de Cormack-Lehane.

- Grado I: Se visualizan glotis, cuerdas vocales y la comisura anterior y posterior.
- Grado II: Se visualiza la epiglotis y la glotis parcialmente.
- Grado III: Se visualiza exclusivamente la epiglotis.
- Grado IV: No se visualiza ni epiglotis.

Cormack y Lehane ya observaron que la embarazada se correspondía con mayor frecuencia con el grado tres de su clasificación, es decir, una intubación traqueal difícil en la cual se observa la epiglotis pero no las cuerdas vocales.<sup>17</sup>

El embarazo se acompaña de un aumento de peso, y la obesidad de por sí ya es un factor de riesgo de intubación difícil. En algunos casos se acompaña de aumento de tejido graso de forma generalizada, lo que a nivel de cabeza y cuello supone una dificultad en la flexión y extensión cervical. Además debido a la fisiología del embarazo, todas las pacientes obstétricas tienen un aumento en la retención de líquidos, por lo tanto una edematización principalmente de partes blandas como es el caso de la zona orofaríngea.<sup>18</sup>

En un estudio llevado a cabo mediante controles fotográficos del grado de Mallampati-Samsoon en embarazadas a las doce semanas de gestación y posteriormente a las treinta y ocho semanas, observaron como el grado de Mallampati-Samsoon IV había aumentado un 34%.<sup>19</sup> Rocke y Murray,<sup>20</sup> en un estudio realizado con más de 1.500 pacientes embarazadas intervenidas de cesárea bajo anestesia general, obtienen unos valores de riesgo relativo de intubación difícil donde el grado de Mallampati-Samsoon IV presenta un riesgo de 11:1 respecto al grado de Mallampati-Samsoon I, y que el grado de Mallampati-Samsoon III tiene un riesgo relativo de 7:1.

En una reciente revisión de la literatura respecto a intubación fallida en anestesia obstétrica desde 1970 a la actualidad,<sup>21</sup> describen una incidencia de intubación fallida en anestesia obstétrica de 2.6 (IC95% 2.0-3.2) por cada 1.000 anestésias y de 2.3 (IC 95% 1.7-2.9) por cada 1.000 anestésias generales si incluimos sólo los casos de cesáreas. La mortalidad materna por fallo de intubación es de 2.3 (IC 95% 0.3-8.2) por cada 100.000 casos de cesárea (una muerte por cada 90 intubaciones fallidas) y las causas de la misma suelen ser por broncoaspiración o hipoxemia secundaria a obstrucción de la vía aérea o a intubación esofágica. También se describe un aumento en la continuidad de la anestesia general después de una intubación fallida, para realizar la intervención, otorgando un especial protagonismo a los nuevos y más avanzados dispositivos supraglóticos para el mantenimiento de la permeabilidad de la vía aérea durante la anestesia general.

La clara disminución de la mortalidad materna en cesáreas relacionada con la anestesia general, es atribuible a la mejoría de la destreza en el manejo de la vía aérea por los anesthesiólogos, así como al progreso de la monitorización de las pacientes. La introducción en la práctica clínica habitual de la medición del dióxido de carbono espirado (EtCO<sub>2</sub>),<sup>22</sup> de la oximetría de pulso que permite el diagnóstico precoz de eventos hipoxémicos<sup>23</sup> y de la implementación masiva del algoritmo de manejo de vía aérea difícil de la Asociación Americana de Anesthesiólogos<sup>24</sup> (última actualización en 2013),<sup>25</sup> han sido determinantes para ello.

Pese a ello, la anestesia neuroaxial sigue siendo la técnica anestésica de elección para la realización de cesáreas. Además de la menor morbi-mortalidad, permite a la madre disfrutar de la grata experiencia emocional de compartir el nacimiento de su bebe y poder establecer un contacto precoz con él.<sup>26</sup>

El bloqueo subaracnoideo o anestesia intradural, es la principal técnica neuroaxial utilizada para este tipo de cirugía de forma programada, hasta el 87% en el Reino Unido y el 90% en Estados Unidos.<sup>27</sup>

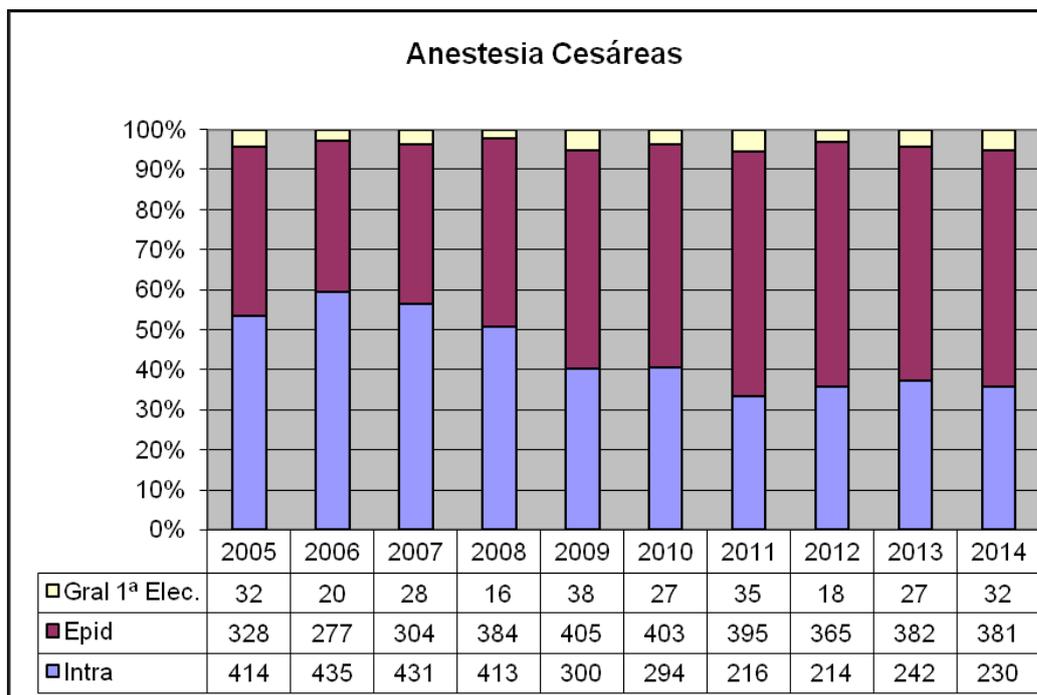
En nuestro medio, un hospital de tercer nivel, en el último año se ha preferido la anestesia intradural como primera opción para la realización de la cesárea en un 35.77% de las mismas, la epidural en un 59.25% y la anestesia general como primera opción en un 4.98%, computando tanto cesáreas urgentes como programadas. Si se calcula en relación con el total de nacimientos, la incidencia de anestesia general sería de un 0.77%, y la anestesia intradural en las cesáreas programadas alcanza el 99% (Ver Tabla 1).

Tabla 1: Nacimientos Hospital Universitario Miguel Servet por años

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
<b>PARTOS</b>	4.389	4.452	4.633	4.922	4.642	4.472	4.382	4.077	3.984	4.128
<b>CESÁREAS</b>	774 (17'63%)	732 (16'44%)	763 (16'47%)	813 (16'52%)	743 (16'01%)	724 (16'19%)	646 (14'74%)	597 (14'64%)	651 (16'34%)	643 (15'58%)
<b>INTRADURAL</b>	414 (53'49%)	435 (59'43%)	431 (56'49%)	413 (50'80%)	300 (40'38%)	294 (40'61%)	216 (33'44%)	214 (35'85%)	242 (37'17%)	230 (35'77%)
<b>EPIDURAL</b>	328 (42'38%)	277 (37'84%)	304 (39'84%)	384 (47'23%)	405 (54'51%)	403 (55'66%)	395 (61'15%)	365 (61'14%)	382 (58'68%)	381 (59'25%)
<b>A.GENERAL</b>	32 (4'13%)	20 (2'73%)	28 (3'67%)	16 (1'97%)	38 (5'11%)	27 (3'73%)	35 (5'42%)	18 (3'02%)	27 (4'15%)	32 (4'98%)

En la serie de los últimos diez años, se ha producido una disminución de la tasa de intradurales e incremento de las epidurales, que han pasado de 53.49% al 35.77% y del 42.38% al 59.25% respectivamente. Esta modificación es atribuible a la disminución del porcentaje de cesáreas programadas al permitirse progresivamente la evolución por vía vaginal de las gestaciones con cesárea anterior, presentaciones de nalgas puras y gemelares con primer gemelo en cefálica, así como a la práctica de versiones intraútero en gestaciones en posición transversa.

A priori, los casos de anestesia general corresponden a cesáreas emergentes, los de anestesia intradural corresponden a cesáreas electivas y a alguna cesárea urgente sin trabajo de parto, y las que se realizan con anestesia epidural corresponden a cesáreas realizadas en el proceso de un parto en curso en el que se ha iniciado analgesia obstétrica mediante catéter epidural.



**Figura 3: Técnicas anestésicas en cesáreas por años**

La predilección del bloqueo subaracnoideo sobre el bloqueo epidural para las cesáreas programadas, se debe fundamentalmente a la rapidez y sencillez de la técnica, al corto periodo de latencia, a la anestesia más efectiva y excelente relajación muscular que se consigue y que facilita la intervención, a las altas tasas de fiabilidad y reproductibilidad que alcanza, al uso de bajas dosis de anestésicos locales que requiere, y por tanto con nulo riesgo de toxicidad sistémica que conlleva.<sup>28</sup>

Evidentemente, como todo acto anestésico, no está exento de riesgos. Aparte del riesgo de mortalidad materna, otras potenciales complicaciones serían: cefalea pospunción dural, aracnoiditis, anestesia raquídea total, hematoma espinal, síndrome neurológico transitorio, náuseas y/o vómitos, infección del sitio de punción e hipotensión arterial, entre otras. Esta última es la más frecuente complicación de la técnica, con incidencias que oscilan entre el 40% y el 100% de los casos.<sup>29,30,31</sup>

## **I.1.- CONSIDERACIONES ANESTÉSICAS**

La visita preoperatoria en la mujer embarazada debe incluir una anamnesis rigurosa acerca de edad, posibles alergias medicamentosas o alimentarias, datos antropométricos, enfermedades previas, tratamientos habituales, enfermedades relacionadas con el embarazo y antecedentes quirúrgicos. Se ha de realizar una exploración física encaminada a obtener constantes hemodinámicas, auscultación cardiorespiratoria, valoración de la vía aérea y de la columna lumbar. Y se evaluarán las pruebas complementarias pertinentes.

En la anestesia regional, las complicaciones que pueden surgir como consecuencia de un bloqueo excesivamente alto o de una reacción tóxica a los anestésicos locales utilizados, pueden tener consecuencias muy graves pero son muy poco frecuentes.

Los bloqueos regionales realizados con una técnica rigurosa pueden ser seguros y fiables en obstetricia. Para ello es fundamental conocer el tratamiento de las posibles situaciones que puedan derivar de su aplicación y evitar las concentraciones tóxicas de anestésicos locales.

Antes de realizar cualquier tipo de anestesia regional, habrá que hacer una valoración preoperatoria que incluya historia obstétrica, antecedentes médico quirúrgicos, tratamiento habituales, exploración física materna, estado fetal y pruebas complementarias.

Serían contraindicaciones absolutas para la realización de una técnica regional en una paciente obstétrica la hemorragia activa, la hipovolemia franca, la eclampsia, el prolapso de cordón, una afectación aguda del SNC o lesiones cerebrales ocupantes de espacio, infección local o sistémica y alteraciones de la coagulación o tratamiento con fármacos que alteren la coagulación y/o agregación plaquetaria cuando la urgencia no permita esperar el intervalo de tiempo recomendado desde su suspensión.

Podemos afirmar, que la anestesia espinal es la técnica de elección para la intervención de cesárea programada en ausencia de contraindicaciones. Para garantizar el control de los estímulos nociceptivos se precisa de un bloqueo por encima del dermatoma D5, requiriendo en la práctica habitual de 9 a 12 miligramos (mg) de bupivacaina y adición de mórnicos.<sup>32</sup>

Tradicionalmente se acepta que el bloqueo simpático acompañante, junto a la disminución del retorno venoso por compresión aorto-cava del útero grávido, hace que la incidencia de la hipotensión en la anestesia espinal de la gestante, en ocasiones acompañada de bradicardia, sea muy superior a la paciente no gestante con una prevalencia que varía entre 50 y 80% según dosis anestésica y definición de hipotensión empleada.<sup>30</sup> Esta hipotensión es una exacerbación de la hipotensión supina por la anestesia espinal.<sup>33</sup>

La hipotensión materna severa no corregida, se acompaña como síntomas más frecuentes, de náuseas y vómitos, signos de hipoperfusión cerebral (que puede llegar a la pérdida de conciencia), disnea y colapso cardio-circulatorio extremo pudiéndose desencadenar paro cardíaco.<sup>34</sup>

En el feto, la consecuencia de la hipotensión prolongada es, por hipoperfusión placentaria, distrés fetal por hipoxia que se traduce en bradicardia y acidosis.<sup>35</sup> En este escenario es obligada una corrección rápida de la hipotensión con medidas físicas (desplazamiento uterino), infusión de fluidos y administración de simpaticomiméticos.

Ha quedado demostrado, que es la duración del episodio hipotensivo, no la magnitud del mismo, lo que realmente altera los parámetros en los recién nacidos, ya que los fetos sanos parecen poder tolerar una disminución de 22%-50% del flujo sanguíneo placentario, siempre que ésta sea de corta duración.<sup>31,36,37</sup>

## **I.2.- VALORACIÓN NEONATAL**

El test de Apgar es un examen clínico de neonatología, empleado en la recepción pediátrica, donde el médico pediatra o neonatólogo realiza una prueba medida en 5 estándares sobre el recién nacido para obtener una primera valoración simple (macroscópica) y clínica del estado general del neonato después del parto. Este test debe su nombre a Virginia Apgar, anesthesióloga, especializada en obstetricia, quien ideó el examen en 1952 en el Columbia University's Babies Hospital.<sup>38</sup>

El recién nacido es evaluado de acuerdo a cinco parámetros fisiológicos simples, que son color de la piel, frecuencia cardíaca (FC), reflejos, tono muscular y respiración. A cada parámetro se le asigna una puntuación entre 0 y 2, y sumando las cinco puntuaciones se obtiene el resultado del test.

El test se realiza al minuto, a los cinco minutos y, en ocasiones, a los diez minutos de nacer. La puntuación al primer minuto evalúa el nivel de tolerancia del recién nacido al proceso del nacimiento y su posible sufrimiento, mientras que la puntuación obtenida a los 5 minutos evalúa el nivel de adaptabilidad del recién nacido al medio ambiente y su capacidad de recuperación. Un recién nacido con una puntuación baja al minuto que a los cinco minutos obtiene unos resultados normales no implica anormalidad en su evolución. La palabra APGAR, puede usarse como acrónimo o regla mnemotécnica recordando los criterios evaluados: Apariencia, Pulso, Gesticulación, Actividad y Respiración.

**Tabla 2: Test de APGAR**

	0	1	2
<b>FRECUENCIA CARDIACA</b>	<b>AUSENTE</b>	<b>&lt;100</b>	<b>≥100</b>
<b>ESFUERZO RESPIRATORIO</b>	<b>AUSENTE</b>	<b>IRREGULAR/DÉBIL</b>	<b>REGULAR/LLANTO</b>
<b>TONO MUSCULAR</b>	<b>FLACIDEZ</b>	<b>FLEXIÓN MODERADA DE EXTREMIDADES</b>	<b>MOVIMIENTOS ACTIVOS</b>
<b>IRRITABILIDAD REFLEJA</b>	<b>SIN RESPUESTA</b>	<b>MUECAS</b>	<b>LLANTO O TOS</b>
<b>COLOR PIEL Y MUCOSAS</b>	<b>PALIDEZ/CIANOSIS GENERALIZADA</b>	<b>CIANOSIS DISTAL</b>	<b>ROSADO</b>

Según la puntuación obtenida:

- 0 – 3 puntos: Recién nacido severamente deprimido.
- 4 – 6 puntos: Recién nacido moderadamente deprimido.
- 7 – 10 puntos: Recién nacido en excelentes condiciones.

La escala de valoración de Apgar es ampliamente utilizada en la práctica clínica y nos aporta una útil información para la valoración de las condiciones del recién nacido durante los primeros minutos tras el nacimiento, pero pese a ello su utilidad como predictor de resultados neonatales continua siendo debatida.<sup>39</sup>

Por otra parte, el pH y la gasometría de cordón umbilical proveen información de las condiciones fetales inmediatamente antes del nacimiento y por lo tanto son indicadores más útiles que la escala de Apgar cuando se pretende evaluar el impacto sobre el feto de la técnica anestésica y de los distintos vasopresores administrados a la madre.

Staikou et al.<sup>40</sup> diseñaron un estudio con el objetivo de comparar la oxigenación y valores gasométricos maternos y neonatales después de cesáreas electivas realizadas con diferentes técnicas anestésicas. Para ello aleatorizaron a 380 mujeres programadas para cesárea electiva, a recibir anestesia general (AG), epidural o intradural y compararon los resultados obtenidos.

Encontraron valores de pH, bicarbonato ( $\text{CO}_3\text{H}^-$ ) y exceso de bases (EB) en arteria umbilical significativamente más altos en el grupo de AG comparado con el de intradural ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$  y  $p < 0.05$  respectivamente). Los valores de EB en gasometría venosa umbilical, eran más bajos en el grupo de intradural comparado con los otros dos grupos. ( $p < 0.05$ ).

La oxigenación materna era mejor en los grupos de AG y epidural, comparados con el de intradural ( $p < 0.05$ ) y la presión de oxígeno ( $\text{pO}_2$ ) tanto arterial como venosa umbilical también era más elevada en el grupo de AG comparada con los otros dos grupos ( $p < 0.05$ ). No encontraron diferencias en cuanto contenido  $\text{O}_2$ , valoración Apgar y diferencia arterio-venosa de  $\text{O}_2$ .

Concluyeron que la AG se asociaba a una mejor oxigenación maternal y fetal y a unos valores de equilibrio ácido-base favorables, y que los resultados neonatales y valoraciones Apgar no se veían afectados por la técnica anestésica utilizada.

Strouch et al.<sup>41</sup> realizaron una revisión retrospectiva de casos de mujeres sometidas a cesárea durante diez años (2002-2012), tanto urgente como programadas, en la que existieran datos disponibles de la gasometría arterial de cordón umbilical, para intentar establecer predictores de riesgo de pH bajo relacionados fundamentalmente con la técnica anestésica.

Incluyeron 647 casos urgentes y 417 no urgentes. En los casos urgentes, el uso de AG estaba relacionado con valores más bajos de pH arterial, 7.16 (IC 95%:7.13-7.19), comparado con anestesia intradural 7.24 (IC95%:7.22-7.25) y con anestesia epidural 7.23 (IC95%:7.21-7.24), ( $p < 0.0001$ ). Sin encontrar diferencias significativas entre los dos tipos de anestesia neuroaxial.

Hay que señalar, que cuando excluían los casos de cesáreas urgentes que se realizaban con AG por falta de tiempo para obtener un bloqueo adecuado con técnica neuroaxial, la técnica anestésica no era un predictor de riesgo para pH arterial bajo. El tipo de anestesia tampoco resultó ser predictor de riesgo de pH\_Art bajo en los casos de cesáreas no urgentes, en contraposición con hallazgos descritos en estudios previos.<sup>42</sup>

Concluyeron que la anestesia espinal no estaba asociada a resultados más bajos de pH arterial comparada con otros tipos de anestesia, y puntualizaron que esto puede ser debido al uso de fenilefrina en la práctica clínica. Durante los años que incluye la revisión, la fenilefrina ya se consideraba el vasopresor de elección para la profilaxis de la hipotensión y se utilizaba de forma sistemática variando el modo de administración (bolos, perfusión ó perfusión más bolos añadidos) de unos pacientes a otros.

En las cesáreas no urgentes, la fenilefrina se utilizó en un 82% de los casos de anestesia intradural (22% en forma de bolos, 42% en forma de infusión y 19% perfusión más bolos), en 53% de los casos de anestesia epidural (39%, 11% y 3% respectivamente) y en un 41% de los casos de AG (23%, 10% y 8% respectivamente). En los casos urgentes, se utilizó en un 74% de los casos con anestesia intradural (29%, 30% y 15% respectivamente para las distintas pautas de administración descritas), en un 50% de los casos de anestesia epidural (42%, 2% y 6% respectivamente) y en los de AG en un 39% (35%, 0'8% y 3%).

Las limitaciones de este estudio estarían determinadas por su naturaleza retrospectiva y por la no disponibilidad de gasometrías cordonales en todos los casos, ya que su realización se solía reservar sólo para casos de alto riesgo y ello podría determinar los hallazgos descritos.

Un valor de Apgar bajo tras el nacimiento, por sí solo, no es indicativo de hipoxia que pueda significar futuros problemas neurológicos para el bebé. Así pues, la correlación que se ha observado entre la escala de Apgar y los valores de gasometría cordonal es muy pobre.<sup>43</sup>

Los estudios en pacientes de bajo riesgo para cesárea electiva, que han evaluado tanto la escala de Apgar como el estado ácido-base en la sangre de cordón umbilical, no han reportado diferencias en el primero, pero si mayores valores de pH y de exceso de base cuando se utiliza fenilefrina comparada con efedrina, utilizadas para la prevención o corrección de la hipotensión.

Esto ha sido atribuido a una menor transferencia placentaria de la fenilefrina. La efedrina a nivel fetal estimula los receptores  $\beta$ -adrenérgicos incrementando la actividad metabólica, lo que produce un aumento en la presión de dióxido de carbono ( $p\text{CO}_2$ ), mayores concentraciones de lactato, glucosa, adrenalina y noradrenalina en arteria y vena umbilical.<sup>44</sup>

### **I.3.- DEFINICIÓN DE HIPOTENSIÓN ARTERIAL**

Existe en la literatura gran discordancia en cuanto a la definición de hipotensión arterial, ya que no se relaciona con un valor absoluto, sino que se asocia a un contexto clínico y fisiológico individual. Esta variabilidad en cuanto a la definición, determina un amplio rango en cuanto a la incidencia de dicha situación en los distintos estudios.

Klörh et al.<sup>30</sup> realizaron una revisión sistemática que incluyó a más de 7.000 pacientes en estudios realizados entre 1999 y 2009, hallando un total de 15 definiciones de hipotensión arterial diferentes. En ellas, el descenso del 20% del valor basal, y la combinación de PAS <100 mmHg y el descenso del 20% de la cifra basal eran los de mayor predominio en dichos estudios (25% y 20% respectivamente). Posteriormente aplicaron dichos criterios a un estudio de cohortes prospectivo con 107 pacientes, hallando una incidencia de hipotensión desde un 7% hasta un 74%, dependiendo de la definición utilizada.

Esta situación determina una falta de unanimidad en la definición y como consecuencia de ello, una falta de unanimidad en la forma y rapidez con que se emplean las medidas correctivas de la hipotensión.

Por otro lado, existe también discordancia en cuanto a lo que se considera la toma basal de la tensión arterial. Algunos autores se rigen por aquella tomada al entrar la paciente al quirófano, y otros utilizan una media de tres tomas realizadas previamente a la anestesia subaracnoidea.

Además, no sólo se ha de controlar la variación de la presión arterial basal o de un valor absoluto, sino que se debe tener en cuenta el tiempo que dura el episodio hipotensivo posterior al bloqueo espinal, ya que es el principal causante de la disminución del pH arterial fetal y del exceso de bases.<sup>31,36</sup>

El consenso actual acerca de la definición de hipotensión arterial es un valor de PAS<100 mmHg o un descenso >20% de los valores basales en reposo, asociados a síntomas clínicos como náuseas, vómitos, mareo o malestar torácico. Hipotensión arterial grave se define como PAS< 80 mmHg.<sup>45</sup>

#### **I.4.- FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPOTENSIÓN MATERNA**

En la aproximación al tratamiento farmacológico, es preciso considerar previamente los cambios fisiológicos maternos y el impacto del bloqueo espinal sobre los mecanismos reguladores de la homeóstasis en la gestante. En este objetivo los abundantes estudios hemodinámicos de los últimos años sobre gestantes normales, sin patología, y en distintas situaciones de relleno vascular, nos han aportado una mejor comprensión de elementos importantes para afrontar la elección terapéutica.

Múltiples son los cambios fisiológicos que se desarrollan durante el embarazo. Entre ellos cabe destacar el aumento del gasto cardíaco (GC) en un 30-40%, con un máximo a las 32 semanas y un descenso posterior al final del embarazo. Este hecho, ligado a una disminución de las resistencias vasculares periféricas por vasodilatación generalizada, se correlaciona con el descenso de la presión arterial media (PAM) que se produce de forma generalizada a la mitad y final del embarazo.<sup>46</sup>

Además, el crecimiento del tamaño uterino, puede provocar una disminución del retorno venoso al comprimirse aorta y cava por el útero grávido, provocando el síndrome de hipotensión supina desde un 2.5% hasta un 20% de las gestantes a término.<sup>33,47</sup>

Por otro lado, en compensación a la disminución del llenado ventricular, se produce un aumento del tono simpático con el consiguiente aumento de las resistencias vasculares sistémicas (RVS), el cual será abolido en el momento de la anestesia intradural generando una simpaticoplejia que podrá incluso comprometer a las fibras cardioaceleradoras, al ser el bloqueo simpático al menos dos dermatomas superior al bloqueo sensitivo.<sup>48,49</sup>

Tras la anestesia espinal, en la gestante con buen relleno vascular, descensos de hasta el 20% de la tensión arterial (TA) son atribuibles al descenso de las resistencias vasculares, conservando, e incluso aumentando, el GC<sup>50</sup> y manteniendo el retorno venoso valorado por el tiempo de eyección corregido.<sup>51</sup> El aumento observado del gasto cardiaco es dependiente del incremento de la FC compensatoria refleja,<sup>52</sup> lo que hace de la FC un indicador y objetivo primario en la elección terapéutica.

Por otro lado, el concepto clásico de que la disminución del retorno venoso es un factor fundamental en la génesis de la hipotensión, y que sigue siendo sostenido por algunos autores,<sup>53</sup> se ha empezado a cuestionar a la luz de estudios que no encuentran un efecto preventivo suficiente pese a incrementos de GC por sobrecarga volémica previa al bloqueo.<sup>54,55</sup> En este sentido, el concepto de “exceso venoso” y de la capacitancia venosa como reguladores hemodinámicos introducido por Reddi y Carpenter,<sup>56</sup> y su papel en la gestante, es un elemento clave en la comprensión de la respuesta hemodinámica durante la cesárea.

Así pues, se ha empezado a centrar la atención en la disminución del tono simpático que aparece tras la anestesia intradural como principal determinante de la hipotensión arterial en la embarazada. Además este hecho, podría ayudarnos a explicar porqué la infusión de cristaloides y coloides ha mostrado ser insuficiente para el mantenimiento del GC y de la TA, y porqué la administración de vasopresores ha demostrado ser la medida más efectiva para el mantenimiento de la tensión arterial materna tras la anestesia intradural.<sup>57,58</sup>

Otra aportación importante en la comprensión de los fenómenos hemodinámicos es el trabajo de Stewart et al.<sup>59</sup> Encuentran descensos de hasta 1litro/minuto en el GC sin repercusiones fetales ni maternas, lo que sugiere que en las cesáreas electivas, sin compromisos previos, el flujo útero-placentario y el aporte de oxígeno probablemente excede ampliamente la demanda fetal y el descenso del flujo materno es bien tolerado, como ya se puso de manifiesto anteriormente en experimentación animal.<sup>60</sup> El descenso del GC observado en el estudio de Stewart es paralelo al de la FC, reforzando a la FC en su papel de guía terapéutica.

## **I.5.- PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA HIPOTENSIÓN**

Actualmente, en la clínica, conviven dos corrientes, la prevención de la hipotensión tras la anestesia intradural y la actitud expectante y tratamiento una vez establecida.

La hipotensión, que tiene una rápida y eficaz corrección una vez detectada, cuando es de corta duración no parece tener efectos en el desarrollo posterior del recién nacido, pero pueden provocar náuseas y/o vómitos en la madre y alteración de los valores del equilibrio ácido-base en la madre y en el neonato.<sup>61</sup>

Las conclusiones de la última revisión Cochrane en 2006,<sup>28</sup> sobre técnicas para la prevención de la hipotensión durante la anestesia espinal para la cesárea, que incluye 75 ensayos y 4.624 pacientes, son:

- Los cristaloides fueron más efectivos que ninguna terapia con líquidos endovenosos (riesgo relativo (RR) 0.78; IC95%:0.60-1.00) y los coloides fueron más efectivos que los cristaloides (RR 0.68; IC95%: 0.52-0.89; 11 ensayos; 698 mujeres) para prevenir la hipotensión posterior a la anestesia espinal para la cesárea. No se detectaron diferencias para las diferentes dosis, velocidades de infusión o métodos de administración de coloides o cristaloides.
- La efedrina fue significativamente más efectiva para prevenir la hipotensión que el control pasivo (RR 0.51; IC95%:0.33-0.78; siete ensayos; 470 mujeres) o el cristaloides (RR 0.70; IC95%:0.50-0.96; cuatro ensayos; 293 mujeres). No se observaron diferencias significativas entre la efedrina y la fenilefrina en cuanto a la hipotensión (RR 0.95; IC95%:0.37-2.44; tres ensayos; 97 mujeres) y la fenilefrina fue más efectiva que los controles (RR 0.27; IC95%:0.16-0.45; dos ensayos; 110 mujeres). Las velocidades de infusión o las dosis de efedrina altas pueden aumentar la incidencia de hipertensión y taquicardia.
- La compresión de los miembros inferiores fue más efectiva que ninguna compresión (RR 0.69; IC95%:0.53-0.90; siete ensayos; 399 mujeres) para prevenir la hipotensión, aunque la efectividad de los diferentes métodos de compresión pareció ser variable. Tampoco mostraron ser efectivas otras comparaciones entre métodos físicos diferentes como la posición, pero con frecuencia estos ensayos fueron pequeños y tuvieron poco poder para detectar efectos verdaderos, en caso de que existieran.

No es difícil pensar que al evitar o abolir la hipotensión van a disminuir las complicaciones inherentes a la misma, por lo tanto son múltiples las medidas encaminadas a dicho fin. Las distribuimos en tres grupos: mecánicas, anestésicas y por último, fluidoterapia y vasopresores.

### **I.5.1) MEDIDAS MECÁNICAS**

Dada la disposición de la vena cava inferior y de la aorta, cuando la paciente adopta la posición supina, se puede producir la compresión de dichos vasos por el útero grávido.

Por ello, Rees et al.<sup>62</sup> realizaron un estudio con 60 pacientes en el que evidenciaron que no había diferencias clínicas al inclinar a la paciente hacia el lateral izquierdo en 15° o en decúbito lateral total, tras la realización del bloqueo subaracnoideo, pero al parecer atenuaba la aparición de hipotensión cuando se comparaba con el decúbito supino. Por lo tanto, se estableció como una maniobra obligatoria para disminuir la incidencia de hipotensión. Sin embargo, Cluver et al.<sup>63</sup> en un reciente metaanálisis no encontraron diferencias con dicha práctica, al igual que Calvache et al.,<sup>64</sup> aunque si demostraron una menor incidencias de náuseas y necesidad de uso de vasopresores en el grupo de estudio, pero sin diferencias en la incidencia de hipotensión, por lo que es probable, que dicha maniobra si bien es útil, podría estar sobrevalorada en la práctica clínica habitual.

Otra medida que se ha utilizado es la compresión de las extremidades inferiores mediante vendajes elásticos<sup>65</sup> o mediante dispositivos neumáticos,<sup>66</sup> logrando mejorar el retorno venosos al corazón y disminuir la incidencia de hipotensión, aunque el tiempo requerido para su colocación lo hace poco práctico y su uso está poco extendido.

### **I.5.2) MEDIDAS ANESTÉSICAS**

Existen múltiples combinaciones de dosis, volúmenes anestésicos y tiempos de administración que determinan una mayor o menor intensidad de bloqueo y de efectos adversos relacionados con la técnica. Disminuir la dosis del anestésico local utilizado en anestesia espinal puede disminuir la incidencia y severidad de la hipotensión materna por anestesia subaracnoidea.

En este sentido, se han publicado experimentos clínicos que comparan dosis espinales fijas vs ajustadas por peso y se ha encontrado menor frecuencia de hipotensión al ajustar la dosis por peso y altura de forma clínica (diferencia de 20% entre grupos) y estadísticamente significativa ( $p=0.022$ ).<sup>67</sup>

Van de Velde et al.<sup>68</sup> demostraron que no había diferencias en las condiciones quirúrgicas con dosis estándar de bupivacaína (9.5 mg) frente al uso de dosis bajas de bupivacaina (6.5 mg) asociada a 2.5 microgramos ( $\mu\text{g}$ ) de sulfentanilo intratecal, pero si menor incidencia de hipotensión y menor duración del bloqueo, en las pacientes del segundo grupo.

A la disminución de la dosis de anestésico utilizado se le suma la combinación de diferentes técnicas anestésicas. Ko et al.<sup>69</sup> utilizan una dosis de 6 mg de bupivacaina asociada a 20  $\mu\text{g}$  de fentanilo intrarraquídeo y 25 mg de bupivacaina epidural y la comparan con la dosis habitual (9 mg bupivacaina asociada a 20  $\mu\text{g}$  de fentanilo intrarraquídea), observando una disminución de náuseas e hipotensión en el grupo de bajas dosis.

Langesaeter et al.<sup>50</sup> realizaban co-carga con 750 mililitros (ml) de suero salino fisiológico 0.9% en las 80 pacientes y luego las distribuían en cuatro grupos según recibieran 7 o 10 mg bupivacaina intradural con perfusión de fenilefrina a 0.25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (equivalente a 20  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) o placebo. Analizaron la TAS y el GC tras la anestesia intradural y describieron una mayor estabilidad hemodinámica en el grupo de baja dosis de bupivacaina con perfusión de fenilefrina.

Recientemente Arzola et al.<sup>70</sup> realizaron una revisión sistemática sobre la efectividad del uso de dosis bajas de bupivacaina (<8mg) frente a dosis habituales (>8 mg) para anestesia intradural en cesáreas, confirmando una menor incidencia de hipotensión arterial, náuseas y vómitos. Pero todo ello, a expensas de un mayor riesgo de dolor intraoperatorio y de anestesia insuficiente con necesidad de anestesia general. Por lo que la técnica de dosis bajas sólo se recomienda en los casos de anestesia combinada intradural-epidural en los que se dispone de un catéter epidural normofuncionante que nos permita administrar el rescate necesario para solventar esta situación evitando la anestesia general.

### I.5.3) FLUIDOTERAPIA

En cuanto a la administración de fluidoterapia, se deben tener en cuenta diferentes variables entre las que están: volumen a administrar, velocidad de infusión, tipo de fluido (coloide vs cristaloides) y momento de su administración. Consideramos PRECARGA, cuando se administra previamente al inicio de la anestesia y CO-CARGA cuando se administra coincidiendo con el inicio de la anestesia.

El manejo perioperatorio de fluidos tiene un impacto profundo en la integridad del glicocálix. La hipervolemia lo daña y desencadena la liberación de Péptido Natriurético Atrial (PNA) lo que en última instancia deriva en edema y aumento de la excreción del líquido infundido, además de provocar denudación de la superficie endotelial.

El glicocálix es un gel complejo, formado por glicoproteínas y proteoglicanos, ubicado entre la pared endotelial y el plasma, que interactúa con las proteínas y los lípidos contenidos en él. Su composición y dimensiones cambian continuamente al intercambiar sus componentes con el plasma circulante. A lo largo de los vasos su grosor varía entre 0,1 y 1 mm. Las glicoproteínas actúan como moléculas de adhesión y contribuyen a los sistemas de coagulación, fibrinólisis e inflamación.<sup>71</sup>

Hasta el momento, sólo se ha realizado un estudio en embarazadas que evalúe los efectos de la sobrecarga hídrica aguda sobre la barrera endotelial.<sup>72</sup> Sus autores, plantean que la pérdida de fluido intravascular secundaria a la disrupción del glicocálix, podría explicar la ineffectividad de la precarga con cristaloides para prevenir la hipotensión materna asociada a anestesia intradural.

Después de la precarga de las pacientes con 750 ml de Ringer Lactato en un período de 15 minutos, midieron los niveles de heparán sulfato (HS) que es el glucosaminoglicano más abundante y de Syndecan-1 (Sy-1) un proteoglicano anclado a la membrana de las células endoteliales. El incremento de sus valores a nivel sanguíneo se correlaciona con la destrucción de la barrera endotelial.

La determinación de los niveles séricos de estas dos moléculas, se ha validado como método de medición de su disrupción. Los niveles de HS y de Sy-1 aumentaron significativamente, no así los de PNA. Estos autores sugieren que el volumen utilizado fue insuficiente para causar una elongación significativa de las paredes auriculares en corazones sanos con complianza normal.

En este caso se administraron en promedio 9 ml/kg, muy por debajo de los volúmenes de cristaloides que resultan efectivos para contrarrestar la hipotensión materna (15-20 ml/kg). Llegaron a la conclusión de que debido a la importancia de la barrera endotelial en la modulación del intercambio de fluidos con el espacio intersticial, la infusión endovenosa de líquidos a manera de bolus puede ser contraproducente, dada la potencial disrupción del glicocálix. Por lo que serán necesarias futuras investigaciones en el área de fluidoterapia para determinar el volumen y velocidad óptimos que minimicen su daño.

Durante décadas se utilizó la precarga con cristaloides y volúmenes de 10-20 ml/kg. La nula o mínima efectividad de la precarga con cristaloides fue claramente confirmada durante la década de los 90, por lo que esta técnica ya no está recomendada.<sup>73,74</sup>

Se ha comprobado que la precarga con coloides reduce la incidencia y severidad de la hipotensión.<sup>28</sup> Las revisiones más recientes confirman que la precarga con hidroxietilalmidones es claramente más efectiva para mantener el control hemodinámico que la precarga con cristaloides.

Dyer et al.,<sup>75</sup> en un estudio aleatorizado con 50 pacientes, administraban 20 ml/kg de Ringer Lactato intravenoso en infusión rápida durante 10 minutos después de la aplicación de la anestesia (co-carga) o 20 minutos antes de la inducción anestésica (precarga). Describieron una incidencia de hipotensión de 36% en el grupo de cocarga y 60% en el grupo de precarga. La co-carga con cristaloides también disminuyó los requerimientos de efedrina (0 vs 10 mg). Estos resultados no fueron reproducibles con la mitad de la dosis (10 ml/kg).<sup>76</sup>

Mac Donald et al.<sup>77</sup> compararon los cambios hemodinámicos (GC) después de la co-carga con 1.000 ml de solución de Hartman vs 1.000 ml de hidroxietilalmidón 6% (130/0.4) en solución salina, inmediatamente después de la administración de anestesia intratecal, que se completaban dentro de los 3-5 minutos posteriores a la inducción anestésica. No encontró diferencia en el GC ni en los requerimientos de vasopresores entre los grupos.

Respecto a precarga con coloides ó co-carga con coloides, los estudios no muestran diferencia en la incidencia de hipotensión materna entre esta dos modalidades. Estos resultados son congruentes con la farmacocinética de redistribución de las soluciones coloides, ya que permanecen mucho más tiempo en el espacio intravascular.<sup>55,78,79</sup>

Actualmente es aceptado que la fluidoterapia “*per se*” es ineficaz para prevenir la hipotensión,<sup>34</sup> sin embargo, Kee et al.<sup>80</sup> realizaron un trabajo en el que aleatorizaban a 112 mujeres en dos grupos.

En el grupo intervención, además de la perfusión de fenilefrina a 100 µg/min realizaban una cohidratación rápida con 2.000 ml de cristaloides y en el grupo control administraban la misma perfusión más una fluidoterapia de mantenimiento habitual. Analizaron los episodios de hipotensión, hipertensión y necesidad de bolos de fenilefrina adicionales.

No hubo episodios de hipotensión (TAS<80% basal) en el grupo intervención, frente al 28% de incidencia que describieron en el grupo control, con un consumo total de fenilefrina menor en el grupo intervención 1160µg (753-1568) vs 1400µg (1145-1818), (p=0.008). Además, reportaron un 47% de casos de hipertensión arterial (HTA) (TAS>120% basal) en cada grupo.

#### **I.5.4) FÁRMACOS VASOPRESORES**

Los vasopresores deberían tener unas características determinadas para ser utilizados en embarazadas, como ser de rápido inicio y finalización de su acción, no afectar negativamente al flujo útero-placentario, no alterar la frecuencia cardíaca ni el estado ácido-base fetal y tener un bajo costo, que permita su disponibilidad en todos los escenarios en los que se realice obstetricia.

En nuestro entorno los fármacos vasopresores utilizados son efedrina y fenilefrina, ambos son simpaticomiméticos sintéticos. Tienen una potencia relativa de 1:80 con dosis equivalentes de 5 mg de efedrina y 62 µg de fenilefrina.<sup>81</sup>

La mepentermina, el metaraminol, la metoxamina y la angiotensina II son otros vasopresores que se usan en la práctica clínica con menos pruebas clínicas y sin ventajas en su efectividad o seguridad, comparados con la efedrina o la fenilefrina.<sup>82,83,84,85,86</sup>

## EFEDRINA

Es un derivado de la planta *Ephedra Dystachia*. Tiene efectos indirectos mixtos  $\alpha$  y  $\beta$ 1 por liberación de noradrenalina y acción directa sobre receptores  $\beta$ 2.

La efedrina fue el vasopresor de elección en anestesia obstétrica por muchos años debido a su perfil farmacodinámico favorable y múltiples modelos animales que demostraban el importante aumento en el flujo sanguíneo uteroplacentario.<sup>53,87</sup> Este fármaco tiene un efecto dual (directo e indirecto). Es agonista para los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgicos y estimula la liberación de norepinefrina de la unión adrenérgica. Actúa, principalmente, de forma indirecta (liberación de norepinefrina).<sup>81</sup>

Los efectos favorables sobre la circulación útero-placentaria se explican por el aumento de la síntesis de óxido nítrico y la disminución de la inervación simpática del lecho vascular uterino.

Además, la efedrina presenta acción adrenérgica  $\beta$ 1, lo cual explica el cronotropismo, el inotropismo y el dromotropismo positivo, que aumenta la FC y el GC de forma sustancial, y ejerce un efecto modesto sobre los receptores  $\beta$ 2 adrenérgicos, que podría explicar en parte la dilatación de la vasculatura útero-placentaria. Su acción vasopresora (arterial y venosa) es mediada por acción  $\alpha$ 1.<sup>88</sup>

La efedrina se excreta por la orina sin ser metabolizada y su fin de acción se debe a la recaptación presináptica en la unión adrenérgica, lo cual hace que tenga un perfil farmacocinético poco favorable (inicio de acción y duración prolongados), que puede explicar, en parte, sus fallas terapéuticas, porque presenta su acción vasopresora y simpaticomimética en momentos diferentes a los episodios de hipotensión.<sup>53,87</sup> Dyer et al.<sup>52</sup> describieron un efecto máximo de acción de la efedrina tras su administración a los 89.5 segundos y de la fenilefrina a los 61.8 segundos.

La efedrina aumenta la demanda y el consumo miocárdico de oxígeno; además, aumenta la cantidad de catecolaminas circulantes, lo que hace que el sistema de conducción y el miocardio ventricular sean más susceptibles a arritmias cardíacas.<sup>89</sup>

Se han realizado estudios para determinar la dosis ideal que presenta adecuada efectividad para tratar la hipotensión y pocos efectos adversos. Se determinó que la dosis ideal está por encima de 12 mg, diferente a la aconsejada por la mayoría de textos (10 mg).<sup>53</sup>

Múltiples estudios han relacionado el uso de efedrina con la acidosis fetal. El mecanismo de acción implicado es el aumento en las catecolaminas fetales, que incrementan el metabolismo, principalmente, en la grasa parda fetal y aumentan la producción de dióxido de carbono fetal. A pesar de ello, no se han demostrado efectos adversos clínicos fetales por la disminución del pH fetal.

Lee et al.<sup>87</sup> ya en 2002, en una revisión sistemática de estudios randomizados y controlados que comparaban la efedrina con la fenilefrina para el manejo de la hipotensión tras anestesia intradural en la embarazada, concluyeron que si bien en el grupo de fenilefrina los valores de pH arteriales de la sangre de cordón eran más altos WMD (diferencia de medias ponderada) 0.03; (IC 95%:0.02-0.04), no se encontraban diferencias en cuanto a la incidencia de acidosis definida como un valor de pH < 7.20 unidades (RR 0.78; IC 95%:0.16-3.92) o de Apgar <7 al minuto o a los cinco minutos .

## FENILEFRINA

Es un simpaticomimético sintético no catecolamínico agonista  $\alpha$ -adrenérgico tipo 1 selectivo, que actúa como vasopresor de corta latencia y duración de acción debido a que se metaboliza por la catecol-O-metiltransferasa y la monoaminoxidasa. Actúa sobre los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$ , mediando la vasoconstricción.<sup>53,87</sup>

La hipotensión mediada por simpatectomía, se debe principalmente a vasodilatación con disminución en la resistencia vascular periférica, efecto claramente antagonizado por la fenilefrina. Aumenta el retorno venoso y la precarga, lo que media un cronotropismo negativo; además, hay aumento de la presión arterial sistólica (PAS), de la presión arterial diastólica (PAD) y de la PAM, lo que explica la bradicardia refleja y su perfil protector contra arritmias en comparación con la efedrina. Así pues, la fenilefrina ha sido durante años el fármaco alternativo para evitar los efectos cronotrópicos e inotrópicos positivos de la efedrina potencialmente deletéreos en algunas cardiopatías.<sup>90</sup>

En un comienzo, se empezaron a investigar otros agonistas  $\alpha_1$  para el manejo de la hipotensión mediada por simpatectomía farmacológica,<sup>81,91</sup> pero en los modelos animales se presentaba vasoconstricción del lecho vascular útero-placentario, lo que impidió su desarrollo temprano dentro del arsenal terapéutico para la indicación en discusión.

La fenilefrina ha demostrado que tiene efecto vasoconstrictor del lecho útero-placentario, pero este efecto no se traduce en complicaciones clínicas fetales o desequilibrios en el estado ácido-base en sangre de la arteria umbilical. Por el contrario, brinda mejor seguridad al mantener el pH fisiológico fetal.<sup>53</sup>

## USO DE VASOPRESORES

Así pues, inicialmente se usaba la efedrina para el tratamiento de la hipotensión tras anestesia intradural como fármaco de primera elección, gracias a su nulo descenso e incluso aumento del flujo uteroplacentario.<sup>92</sup> Debido a que esta circulación carece de inervación simpática directa, se hace resistente al efecto vasoconstrictor de la norepinefrina liberada, lo que sumado al aumento de la óxido nítrico sintetasa, contribuye a una mayor vasodilatación uteroplacentaria, cumpliendo así algunas de las características necesarias para ser un vasopresor apropiado en obstetricia.<sup>93,94</sup>

Su acción se traduce en un aumento del GC gracias al inotropismo y cronotropismo positivo mediante la estimulación de los receptores  $\beta_1$  adrenérgicos. Posee escaso efecto  $\beta_2$  adrenérgico, el cual induciría un mayor y beneficioso efecto dilatador del lecho uterino. Su escaso efecto  $\alpha_1$  adrenérgico, produce leve constricción arteriolar, con lo que causa redistribución central de la sangre, mejora el retorno venoso, aumenta el GC y restituye la perfusión.<sup>95</sup> Se observa un aumento de la tensión arteriolar como consecuencia de su efecto  $\beta$  y  $\alpha$  adrenérgicos, pero fundamentalmente el primero.

Con el propósito de realizar profilaxis de hipotensión arterial tras anestesia intradural, se ha planteado el uso de perfusiones continuas intravenosas de efedrina previas a la anestesia. Sin embargo, no se han logrado los resultados esperados y sólo funciona con las dosis mencionadas como tratamiento.

Shearer et al.<sup>96</sup> observaron que en el grupo de infusión profiláctica de efedrina se producía una disminución del pH de arteria umbilical  $7.24 \pm 0.07$  vs  $7.28 \pm 0.05$  ( $p=0.001$ ), y que, si bien no hubo diferencias en el test de Apgar de los recién nacidos, bioquímicamente había un deterioro por aumento del metabolismo neonatal por probable paso placentario del fármaco, lo cual puede repercutir negativamente en neonatos con riesgo de acidosis neonatal.

Así pues, la utilización de la efedrina para profilaxis ha sido escasa dada su limitada eficacia en la prevención como muestran dos revisiones cuantitativas <sup>28,97</sup> en administración intramuscular e intravenosa. Ambos estudios revisan trabajos frente a placebo y/o infusión de líquidos, encontrando una escasa prevención relativa del 30%, con una incidencia de hipotensión entre el 33% y el 55% de las pacientes de los grupos efedrina. Lee et al.<sup>97</sup> concluyen que la efedrina previene la hipotensión materna en cesáreas realizadas con anestesia intradural, pero no mejora los resultados fetales.

Por otro lado, el mecanismo fisiopatológico implicado en la hipotensión (secundario a vasoplejia) no es contrarrestado por la efedrina, ya que ésta presenta un aumento del GC como principal efecto farmacológico gracias a su mayor efecto beta adrenérgico en vez de mejorar el tono vascular afectado por la simpaticólisis del bloqueo neuroaxial.

Por lo tanto, debido a los fallos terapéuticos de la efedrina (muchas veces explicados por inadecuada titulación y tiempo de administración), se introdujo la fenilefrina como fármaco vasopresor durante el parto.

En un principio, se había restringido el uso de fenilefrina en obstetricia por su efecto en la disminución del flujo sanguíneo uteroplacentario, derivado de estudios realizados en animales.<sup>98</sup> Uno de los principales problemas al usar un agonista de los receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos, es que si bien corrigen la hipotensión materna, no necesariamente mejoran el GC y por lo tanto el flujo uteroplacentario. Thiele et al.<sup>99</sup> han denominado a esta situación “*sesgo tangible*”, que se corresponde con la tendencia a favorecer lo que podemos ver y entender, sobre aquello que no, lográndose un falso sentido de seguridad al asumir que la normalización de la TA materna también normaliza el flujo uterino.

Pero la creencia de que los efectos  $\alpha$  de la fenilefrina comprometería más la perfusión útero-placentaria en comparación a la efedrina, se ha visto contradicha por los resultados <sup>87,100,101</sup> que muestran una mayor acidosis en los grupos efedrina frente a fenilefrina, cuando son utilizados a dosis equipotentes y para el mismo objetivo (profilaxis o terapia). Un resultado importante es la constatación, junto a la acidosis, de descenso del exceso de bases y saturación de  $O_2$ , de un incremento de la  $pCO_2_A$  y de su diferencial arterio-venoso observado en el grupo efedrina.<sup>44</sup> Este resultado es atribuido a un efecto de estimulación  $\beta$ -adrenérgico fetal de la efedrina con aumento del metabolismo, producción de  $CO_2$  y consumo de  $O_2$ .

Además, Kee et al.<sup>102</sup> demostraron también un aumento de los niveles de ácido láctico, glucosa y noradrenalina en la sangre de cordón de los niños del grupo efedrina. Y más recientemente, estos autores,<sup>103</sup> han identificado el determinante genético responsable del incremento de ácido láctico y menores pH en los niños expuestos a efedrina, situándolo en un genotipo de los que codifican el adrenoreceptor  $\beta_2$ . En este trabajo, sobre madres sometidas a profilaxis con efedrina o fenilefrina a dosis equipotentes, los niños homocigotos p.16Gly/Gly o heterocigotos p.16Arg/Gly expuestos a efedrina muestran aumento del ácido láctico y disminución del pH frente a los homocigotos p.16Arg/Arg expuestos a efedrina o los expuestos a fenilefrina independientemente de su genotipo. Este factor protector del genotipo homocigoto Arginina en el codon 16 se atribuye a una desensibilización aguda y rápida de los receptores  $\beta_2$  a la acción de la efedrina.<sup>104</sup>

Desde el punto de vista materno, la fenilefrina, además de ser efectiva en la recuperación inmediata de la hipotensión, reduce la incidencia de náuseas y vómitos mejor que la efedrina,<sup>105</sup> con una reducción del 80% entre ambos estudios a favor de los  $\alpha$  agonistas.<sup>106</sup>

Por otro lado, la administración de fenilefrina puede provocar episodios de hipertensión que parecen ser proporcionales a la dosis de infusión.<sup>107</sup> Esta hipertensión puede acompañarse de bradicardia refleja y disminución del gasto cardiaco. Para minimizar este riesgo se ha sugerido titular la dosificación estrechamente o disminuir la dosis y tratar la bradicardia con anticolinérgicos, recurriendo a la efedrina si coexiste bradicardia e hipotensión.

Desde el punto de vista fetal, si bien la fenilefrina carece de efectos directos como la estimulación metabólica de la efedrina, de forma indirecta puede disminuir el flujo placentario por vasoconstricción y/o bajo gasto, lo que acortaría el margen de seguridad en el aporte de O<sub>2</sub>, el cual cobra importancia cuando existen signos previos de distrés fetal. Sin embargo, estudios en pacientes sometidas a cesárea por compromiso fetal,<sup>108,109</sup> han mostrado que la fenilefrina a bolos para el tratamiento de la hipotensión es igual de segura que la efedrina en cuanto al mantenimiento del equilibrio acido-base y los resultados fetales.

Un reciente metaanálisis<sup>110</sup> de actualización y extensión de la revisión sistemática de estudios comparativos de efedrina vs fenilefrina publicado por Lee et al. en 2002,<sup>87</sup> incluye los estudios posteriores y analiza, conjuntamente y por separado, la administración intramuscular e intravenosa.

Concluyen que, en la prevención, ambos fármacos son igual de efectivos para ambas vías de administración, sin diferencias en los resultados de pH arteriales y venosos de cordón. Sin embargo, en el tratamiento de la hipotensión, la fenilefrina muestra unos resultados mejores, significativos en pH arteriales y muy significativos ( $p < 0.001$ ) en pH venosos de cordón fetal. Esta diferencia de comportamiento de la efedrina entre profilaxis y tratamiento se atribuye a la adaptación fetal a la exposición prolongada y al uso de altas dosis de efedrina.

También se han realizado varios estudios utilizando mezclas de efedrina y fenilefrina en perfusión continua para mantener la tensión arterial durante cesáreas programadas realizadas bajo anestesia intradural, sin encontrarse ventajas a la administración de una mezcla de efedrina y fenilefrina respecto a la administración de fenilefrina sola.

Cooper et al.<sup>105</sup> comparan la infusión de efedrina, fenilefrina y una mezcla de ambas, encontrando una tensión arterial sistólica similar en los tres grupos, pero una incidencia de acidosis fetal ( $pH < 7.20$  unidades) mayor en el grupo de efedrina (21%), comparado con el grupo de fenilefrina (2%) ( $p = 0.004$ ) y con el grupo de perfusión combinada de ambos fármacos (2.1%) ( $p = 0.005$ ). Además en el grupo de fenilefrina describieron una menor incidencia de náuseas (17%) y vómitos (0%), respecto a los otros dos grupos. En el grupo de efedrina, aparecieron náuseas en el 66% de los pacientes y vómitos en el 36% ( $p < 0.0001$ ) y en el grupo de tratamiento combinado náuseas en un 55% y vómitos en un 18% ( $p < 0.0001$ ).

Ngan Kee et al.<sup>101</sup> estudiaron perfusiones con combinaciones de ambos fármacos en distintas proporciones, describiendo que conforme aumenta la concentración de fenilefrina en dicha perfusión, disminuye la incidencia de hipotensión, de náuseas y/o vómitos y mejoran los pH cordonales. Concluyen que el uso de una combinación de efedrina y fenilefrina en perfusión no parece ser mejor que el uso de fenilefrina sola en perfusión, para profilaxis de hipotensión materna en cesáreas.

En el estado actual de conocimientos, y con las evidencias acumuladas, las reservas sobre la fenilefrina y su aceptación en la práctica clínica diaria como fármaco de primera línea, deberían haber sido superadas. Como dice Richard Smiley,<sup>57</sup> aceptando el principio de que la “*carga de la prueba*” recae sobre la nueva propuesta terapéutica, en el caso de fenilefrina vs efedrina, la evidencia actual supera ya la “*carga de la prueba*” y es tiempo de incorporar la evidencia a nuestra práctica clínica.

Allen et al.<sup>111</sup> publicaron en 2009 una encuesta realizada electrónicamente entre febrero y marzo de 2007 a anestesiólogos especializados en obstetricia, sobre el manejo de la hipotensión tras anestesia intradural en cesáreas programadas. Describen una participación del 39%. Encuentran que para profilaxis, un 35% de los profesionales seguían utilizando precarga con fluidoterapia, un 30% precarga más vasopresores y un 12% cocarga más vasopresores. De los que administraban vasopresores, 32% utilizaban efedrina, 26% fenilefrina y 33% basaban su decisión en la FC de la paciente. Para el tratamiento de la hipotensión, 32% usaban efedrina, 23% usaban fenilefrina y 41% basaban su decisión en la FC. Describen además una mayor tendencia en el personal en formación al uso de co-carga y vasopresores para la profilaxis ( $p=0.003$ ).

El redescubrimiento de la fenilefrina abrió nuevas líneas de estudio para los simpaticomiméticos  $\alpha$ -adrenérgicos. En este sentido, una muy buena alternativa para el tratamiento de la hipotensión tras anestesia regional en la paciente embarazada podría ser la norepinefrina.

### **NOREPINEFRINA (NORADRENALINA)**

Catecolamina simpaticomimética  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgica, con potente efecto vasoconstrictor, que aumenta las resistencias periféricas, aumenta la presión arterial y puede provocar bradicardia refleja. El GC no cambia o disminuye, aunque el volumen sistólico aumenta,<sup>112</sup> lo que traduce un efecto a nivel del volumen sanguíneo acumulado, que incluye al territorio esplácnico.

Las venas que drenan la zona más distensible de la circulación tienen receptores  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgicos. Por ello, la norepinefrina (NAD) puede contraer los vasos de capacitancia sin afectar la resistencia de las venas que drenen esta zona,<sup>113</sup> mejorando el retorno venoso al corazón, y por tanto, también el gasto cardíaco.

De esta manera, podría ser una excelente alternativa para la profilaxis y tratamiento de la hipotensión tras anestesia intradural. Sin embargo, no hay información de si se requerirá cohidratación y de los volúmenes a utilizar, de las dosis de fármaco que se requerirán, del efecto sobre la circulación uteroplacentaria y sobre la bioquímica fetal, ni de los desenlaces maternos y fetales.

Ngan Kee et al. publicaron en 2014 el estudio RESPOND.<sup>114</sup> Es un estudio randomizado doble ciego, cuya hipótesis de trabajo es que la noradrenalina podría ser efectiva para el mantenimiento de la tensión arterial con menos tendencia a disminuir la FC y por tanto el GC que fenilefrina, en cesáreas programadas bajo anestesia intradural.

En dicho estudio, 104 pacientes son randomizadas para recibir una perfusión continua de fenilefrina 100 µg/ml o NAD 5 µg/ml, además de cohidratación con cristaloides similar en ambos grupos. Tanto la incidencia de hipotensión e hipertensión arterial como de náuseas y/o vómitos, fue baja y similar en ambos grupos. Los análisis hemodinámicos mostraron que la FC ( $p=0.002$ ) y GC ( $p<0.001$ ) fueron mayores en el grupo de noradrenalina pero TAS ( $p=0.005$ ) y RVS ( $p<0.001$ ) fueron menores. El contenido de oxígeno y el pH de sangre venosa de cordón umbilical fueron más altos ( $p<0.05$ ) en el grupo de NAD. Así, los autores concluyen que NAD podría ser un mejor fármaco vasoconstrictor en obstetricia por su efecto beta agonista intrínseco y sugieren la necesidad de nuevos estudios para confirmarlo.

En esta línea, Kee et al.<sup>115</sup> diseñaron un estudio, publicado en abril 2015, para comparar la perfusión de fenilefrina con la perfusión de noradrenalina como profilaxis de hipotensión materna tras anestesia intradural en cesáreas programadas. Concluyen que la NAD utilizada como profilaxis es eficaz para el mantenimiento de la TAS en estos casos y además se asocia con FC y GC más elevados que cuando se utiliza fenilefrina. Estos hallazgos son muy interesantes, pero se plantean múltiples cuestiones aun por responder, por lo que son necesarios más estudios que confirmen la seguridad y eficacia de la NAD como vasopresor en obstetricia.<sup>116</sup>

Así pues, son muchas las interrogantes que quedan para ser dilucidadas en un futuro con respecto a la hipotensión arterial en las cesáreas, como son el uso de otros vasopresores  $\alpha$  adrenérgicos y el rol de la susceptibilidad individual a la hipotensión que pudiera explicarse por polimorfismos genéticos de receptores adrenérgicos, entre otros.

## **I.6.- ASPECTOS GENÉTICOS**

La genética permite determinar los genotipos o haplotipos que condicionan la variabilidad fisiológica y de respuesta farmacológica. En el terreno de la gestante debe aportar datos que permitan completar nuestros conocimientos sobre: los cambios fisiológicos de la gestación, la variabilidad en la respuesta hemodinámica al bloqueo espinal, las distintas necesidades maternas para la corrección de la hipotensión y la respuesta farmacológica fetal por la exposición a efedrina.

Existen cuatro trabajos publicados sobre determinaciones genéticas y su relación con la respuesta materno-fetal al bloqueo espinal y su tratamiento.<sup>103,117,118,119</sup> Los cuatro se centran en genotipos del adrenoreceptor  $\beta_2$ , mediante los polimorfismos de la región codificante situada en el cromosoma 5q31-q32 y correspondientes a las variantes de los codon 16 y 27, 16Arg/Gly y 27Glu/Gln.

Estos genotipos han mostrado condicionar la funcionalidad del adrenoreceptor con relevancia clínica en: riesgo de obesidad e hipertensión,<sup>120</sup> mortalidad en patología coronaria<sup>121</sup> o trauma,<sup>122</sup> mayor duración del parto,<sup>123</sup> y respuesta de hipertensión a la laringoscopia.<sup>120</sup>

Los resultados de estos estudios, implican a los genotipos del AR $\beta_2$  tanto en la modulación de la respuesta hemodinámica de la gestante tras el bloqueo espinal, como en la respuesta acidótica y de producción de ácido láctico en los fetos expuestos a efedrina. En este sentido, será importante el estudio simultáneo de otros factores asociados a la hipotensión ya conocidos relacionados con el sistema autónomo. La determinación de las RVS y los parámetros de variabilidad del ritmo cardiaco (HRV), tanto lineales como no lineales, parecen como posibles primeros objetivos.<sup>124,125,126,127</sup>

## **I.7.- CESÁREAS NO ELECTIVAS O DE ALTO RIESGO**

Existen varios estudios clínicos que respaldan el uso de fenilefrina en anestesia obstétrica, pero hay que resaltar que no hay tantas pruebas clínicas en situaciones de urgencia o en casos de alto riesgo, tales como cuando existe un flujo útero placentario comprometido, sufrimiento fetal con acidosis, feto prematuro o en madres con preeclampsia.

Algunos estudios han intentado demostrar la idoneidad del uso de fenilefrina en cesáreas de alto riesgo.

Kee et al.<sup>108</sup> publicaron en 2008 un estudio randomizado doble ciego, en el que comparaban el uso de efedrina en bolo (10 mg) con el uso de fenilefrina en bolo (100 µg) para el tratamiento de los episodios de hipotensión arterial (TAS <100 mmHg) en cesáreas no programadas con anestesia intradural. Encontraron resultados similares en ambos grupos en cuanto a valores de pH arterial y venoso y EB de sangre cordonal. La pO<sub>2</sub> era ligeramente más baja en el grupo fenilefrina pero sin ser estadísticamente significativa la diferencia. Los niveles de ácido láctico arterial y venoso eran más bajos en el grupo fenilefrina. Clínicamente no había diferencias en el estado de los neonatos. Señalar que los criterios de inclusión en el estudio eran muy amplios, ya que eran casos de cesáreas no programadas pero no necesariamente de alto riesgo, por lo que tan sólo en el 24% de los casos incluidos había un verdadero compromiso fetal.

Cooper et al.<sup>109</sup> llevaron a cabo una revisión retrospectiva en 2010, de casos de mujeres de alto riesgo sometidas a cesárea bajo anestesia intradural. Concluían que los valores de pH arterial en sangre de cordón eran similares independientemente de si se había usado efedrina, fenilefrina o ningún vasopresor durante la intervención. Dada la naturaleza del estudio presenta muchas limitaciones que nos impiden sacar conclusiones del mismo, pero podemos reseñar que no se describió ningún problema significativo en los casos en los que se usó fenilefrina.

Erkinaro et al.<sup>128,129</sup> publicaron en 2006 y 2007 dos estudios realizados en ovejas en los que simulaban situaciones de insuficiencia placentaria. Encontraron una asociación entre la administración de fenilefrina y el aumento de valores de ácido láctico en los fetos, comparado con el uso de efedrina. Resultados que contrastarían con los hallazgos de Kee et al.<sup>108</sup>

La extrapolación de estos hallazgos a la clínica con humanos podría favorecer la creencia de que el uso de fenilefrina estaría contraindicado en situaciones de insuficiencia placentaria. Es conveniente ser cautos en esta interpretación, sobre todo teniendo en cuenta que fueron esos estudios en animales los que durante años mantuvieron a la efedrina como fármaco de elección en obstetricia y que posteriormente se ha cuestionado por los hallazgos de estudios in vivo de los últimos años. Serán necesarios más estudios en humanos para poder seguir trabajando en esta hipótesis.

## **I.8.- DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

La profilaxis de hipotensión durante cesáreas con anestesia intradural con perfusión de fenilefrina, minimiza los episodios de hipotensión, disminuye la incidencia de náuseas y vómitos y está asociada a unos mejores resultados en gasometría cordonal (pH ligeramente más alto y déficit de base más bajos, aunque sin diferencias ni clínica ni estadísticamente significativas). Queda por establecer cuáles son las dosis más adecuadas a utilizar que permitan minimizar los episodios hipotensivos y la necesidad de bolos de vasopresor de rescate, a la vez que se minimiza también la incidencia de hipertensión y bradicardia consecuencia del tratamiento.

A pesar de la evidencia existente a favor de la fenilefrina como mejor elección, no existe consenso en cuanto a la elección del vasopresor, la dosis y el modo de administración.<sup>130</sup> El “*United Kingdom National Institute for Health and Care Excellence Guidelines*”, establece que efedrina y fenilefrina son igualmente eficaces como vasopresores en anestesia obstétrica.<sup>131</sup> La “*American Society of Anesthesiologist Task Force on Obstetric Anesthesia*” establece que aunque tanto efedrina como fenilefrina son aceptables en anestesia obstétrica, la fenilefrina podría ser preferible ya que reporta mejores resultados en el equilibrio acido-base fetal en embarazos de bajo riesgo.<sup>132</sup> En las guías canadienses hay una clara predilección de los expertos en recomendar el uso de fenilefrina como fármaco de primera línea en anestesia obstétrica.<sup>34</sup> Las guías belgas para anestesia obstétrica, recomiendan también la fenilefrina como vasopresor de elección en ausencia de bradicardia materna.<sup>133</sup>

Hay que conseguir establecer un régimen de profilaxis de hipotensión con fenilefrina que sea seguro y fiable, de manera que nos permita disminuir la frecuencia en la toma de TA de forma no invasiva.<sup>134</sup> La frecuencia utilizada en algunos estudios cada minuto resulta muy incómoda para la paciente. Podría ser útil la monitorización continua del electrocardiograma para monitorizar su posología, reservando los casos de monitorización invasiva de TA y GC para las gestantes de alto riesgo.

Así pues, las dosis óptimas de administración de fenilefrina no han sido establecidas. Tratar la hipotensión ya establecida con bolus es más simple pero está asociada a mayor incidencia de hipotensión, náuseas y vómitos. Diferentes autores,<sup>135,136</sup> han estimado la ED90 (dosis efectiva en el 90% de los casos) para bolus de fenilefrina alrededor de los 150 µg.

En cuanto a las dosis más adecuadas para perfusión continua de fenilefrina, 50 µg/minuto está asociado a un menor número de bolus de rescate y no tiene las complicaciones de hipertensión reactiva y bradicardia asociada a la dosis de 100 µg/minuto.<sup>34</sup>

Tanaka et al.<sup>135</sup> establecieron la ED95 del bolo de fenilefrina para la prevención de la hipotensión inducida por anestesia intradural en 159 µg (IC95%:122-371 µg) y para la prevención de náuseas y vómitos ED95 136 µg (IC95%:106-257 µg). Un 28% de las pacientes presentaron hipertensión reactiva tras la profilaxis, por lo que los autores recomendaban retrasar la profilaxis hasta tener al menos una toma de TA. La seguridad de estas dosis no está clara y la interpretación de los resultados limitada debido a unos IC demasiado amplios.

George et al.<sup>136</sup> establecían ED90 en 147µg (IC95%:98-222 µg) y un tiempo medio desde el inicio de la anestesia espinal a la aparición de hipotensión de 5.8±3.6 minutos.

Parece difícil que se pueda conseguir dicho objetivo con una única dosis de fenilefrina sin que se produzcan efectos indeseables, sobre todo si tenemos en cuenta la farmacodinámica y farmacocinética de la fenilefrina. Dado que su inicio y finalización de acción es rápido, asumimos que es preferible la administración de una perfusión continua del fármaco para la profilaxis de la hipotensión tras anestesia intradural en cesáreas programadas.<sup>50,59,80,105,107,137</sup>

En múltiples estudios, se han establecido concentraciones de fenilefrina desde 25 a 120 µg/min como efectivas para el mantenimiento de la tensión arterial en cesáreas con anestesia intradural.

Allen et al.<sup>107</sup> analizaron 101 pacientes divididas en cuatro grupos. Comparaban placebo (bolos de 100 µg si TAS<80%) con perfusión de fenilefrina a 25, 50, 75 y 100 µg/min más co-carga con 2.000 ml Ringer Lactato en todas las pacientes. Su objetivo era determinar qué grupo necesitaba menos intervenciones adicionales con bolos de fenilefrina de rescate por parte del anestesiólogo. Concluyeron que el grupo que menos intervenciones requirió fue el de 50 µg/min y que la mayor estabilidad hemodinámica se consiguió con las perfusiones de 25 y 50 µg/min de fenilefrina.

Kee et al.<sup>138</sup> en un estudio publicado en 2004 en el que incluían 50 pacientes, describieron similares resultados en pH arterial neonatal y una menor incidencia (23% vs 88%) de episodios de hipotensión en las pacientes que recibían perfusiones de 100 µg/min como profilaxis respecto a la que recibían tratamiento con bolo de fenilefrina de 100 µg si TAS <80% de la basal. No realizaban prehidratación.

El mismo grupo ese mismo año refería otro estudio,<sup>139</sup> en el que se aleatorizaba a 75 pacientes en tres grupos. Utilizaban una perfusión de fenilefrina 100 µg/min más los bolos de 100 µg del mismo fármaco necesarios para mantener la TAS en torno al 80%, 90% o 100% de la basal. Concluyeron que en el grupo en el que se mantenía la TA en torno al 100% de las cifras basales, el pH arterial umbilical era ligeramente más alto, había menos hipotensión y menos episodios de náuseas y vómitos que en los otros dos grupos.

Doerty et al.<sup>137</sup> en un trabajo publicado en 2012, analizaban las variaciones del GC en 60 pacientes, en las que realizaban co-carga con Ringer Lactato a 10ml/kg y aleatorizaban en dos grupos, perfusión de fenilefrina a 120 µg/min vs bolos de 120 µg si TAS ≤ 100% basal. No encontraron diferencias en las variaciones del GC entre ambos grupos. Describieron un mejor control hemodinámico al inicio del procedimiento en el grupo de los bolos pero sin beneficios clínicos significativos y una dosis total de fármaco más alta en el grupo de perfusión.

Stewart et al.<sup>59</sup> también analizaron las variaciones en el GC utilizando un doppler supraesternal LiDCO plus (técnica de dilución de litio, mínimamente invasiva). En un estudio publicado en 2010, realizaban precarga con 500 ml de cristaloides en 75 pacientes y luego aleatorizaban en tres grupos según recibieran perfusión de fenilefrina a 25, 50 o 100 µg/min y bolos del mismo fármaco de 100 µg si TAS <80% basal.

Describieron una disminución del GC y de la FC dosis dependiente. A los veinte minutos, la reducción del GC era de 0.3, 0.4 y 1.1 litros/min respectivamente (p<0.001) en los grupos de perfusión a 25, 50 y 100 µg/min con resultados fetales similares y un control hemodinámico satisfactorio para todos los grupos. La dosis total precisada era mayor en el grupo de 100 µg/min. Además consideran a la FC como responsable de la disminución del GC, ya que el volumen sistólico (VS) permanecía estable dentro de cada grupo.

En un intento de minimizar esta disminución del GC utilizando dosis fijas de fenilefrina en perfusión, Kee et al.<sup>140</sup> propusieron un algoritmo cerrado para conseguir un control más ajustado y preciso de la TA materna sin encontrar efectos adversos materno-fetales.

En este sentido, el mismo grupo de Kee et al.,<sup>141</sup> publicaron un estudio en 2013 en el que comparan la aplicación de un algoritmo de control de TA de forma computerizada con infusión de fenilefrina de 0-100 µg/min según TAS, con una perfusión fija de fenilefrina de 100 µg/min que era iniciada manualmente cuando la TAS bajaba de los valores basales y parada cuando los superaba, mediante la intervención de un anestesiólogo. No encontraron diferencias entre ambos grupos en cuanto a episodios de hipotensión arterial, hipertensión arterial o incidencia de náuseas y/o vómitos. Sólo el número de intervenciones requeridas por parte del anestesiólogo fue diferente entre ambos grupos (media de 2 en el grupo automatizado vs 10 en el grupo manual).

Existen otras referencias que también consideran a la FC un buen indicador de las modificaciones del GC.<sup>142</sup> La medición de la FC puede ser un excelente y precoz reflejo de los cambios que se producen y constituir un muy buen parámetro hemodinámico que guíe el manejo clínico.

Inicialmente, tras la anestesia intradural, la principal modificación hemodinámica es un aumento del GC, el VS y la FC para contrarrestar la caída en las resistencias vasculares. La administración de fenilefrina hace que aumente el tono vascular rápidamente, lo que puede provocar una disminución de la FC mediada por baroreceptores y por consiguiente una caída en el GC.<sup>52</sup> La relevancia clínica de este hecho es incierta. No se han encontrado diferencias en el volumen sistólico entre las pacientes que recibían infusiones entre 25 y 100 µg/min.<sup>59</sup> El efecto "Anrep" podría estar implicado en este hecho, ya que es un fenómeno por el cual, el miocardio, cuando se produce un aumento brusco en la postcarga, responde con un aumento compensatorio de la contractilidad.<sup>137,142</sup>

Así pues, no se han descrito efectos adversos en los fetos incluso en los casos en los que se han usado dosis muy altas de fenilefrina. Dicho margen de seguridad podría deberse a la escasa respuesta de la arteria uterina a las drogas simpaticomiméticas durante el embarazo y a que el aporte de oxígeno que brinda el flujo uteroplacentario es superior a las necesidades del feto. En los casos en los que existe un compromiso de dicho flujo, podría no existir este margen de seguridad.<sup>143</sup>

No se han descrito efectos adversos en los recién nacidos (basándonos en la valoración Apgar y el análisis de la gasometría cordonal) en los estudios en los que se utilizaban altas dosis de fenilefrina en perfusión para la prevención de la hipotensión tras la anestesia intradural en cesáreas programadas en mujeres sanas, sin embargo sí que se ha encontrado una alta incidencia de HTA materna cuando se utilizan grandes dosis de fenilefrina. <sup>108,137,144,145</sup>

Kee et al.<sup>80</sup> describieron un 47% de incidencia de al menos un episodio de HTA (TAS>120% TAS basal) reactiva al tratamiento con perfusión de 100 µg/min de fenilefrina con o sin cohidratación con cristaloides.

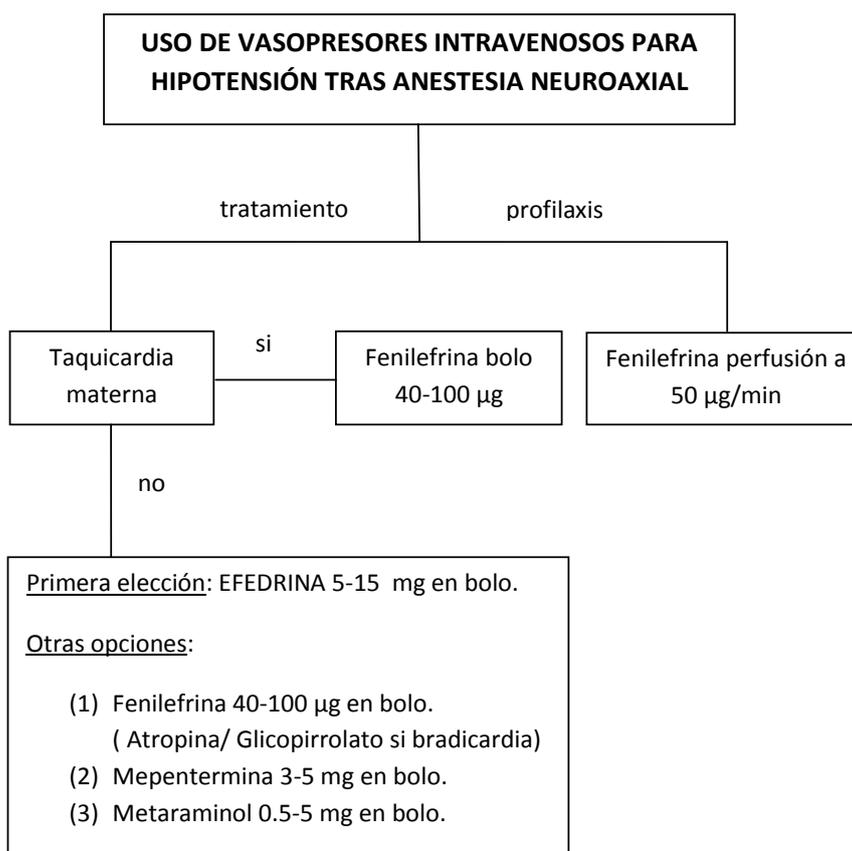
Allen et al.<sup>107</sup> describieron un aumento dosis dependiente de la incidencia de casos de HTA previos al nacimiento. Tuvieron que parar la perfusión en 68% de los casos con perfusión a 100 µg/min vs 15% en el grupo de 50 µg/min. No hubo diferencias entre los grupos después del nacimiento. En algunos casos se había utilizado glicopirrolato para controlar la bradicardia refleja, lo que se puede considerar factor de confusión en la etiología de esos episodios hipertensivos.

Durante el embarazo, frecuentemente, se requieren dosis más altas de vasopresores, debido a una disminución en la respuesta a estos fármacos probablemente por una mayor sensibilidad de los baroreceptores y un aumento en la actividad de la óxido nítrico sintetasa durante el embarazo. <sup>143,146</sup>

La incidencia de bradicardia (FC<50 lpm (latidos por minuto)) asociada al uso de altas dosis de fenilefrina se describió en un estudio en torno al 20% de un total de 75 mujeres. En dos de los casos, la bradicardia se acompañó de hipotensión arterial y requirió de la administración de atropina. <sup>139</sup>

Existen estudios que recomiendan como mejor vasopresor la efedrina en los casos en los que coexistan hipotensión y bradicardia, aunque en la práctica clínica la actitud más extendida es el uso de fármacos vagolíticos (atropina y glicopirrolato). <sup>34,142</sup>

Hay algunos protocolos clínicos que recomiendan el uso de fenilefrina cuando la FC materna es alta (FC>110 lpm) y de efedrina cuando la FC es baja (FC<80 lpm). Un ejemplo de dichos protocolos para el uso de vasopresores en el manejo de la hipotensión tras anestesia neuroaxial en obstetricia sería el siguiente: Figura 4 <sup>147</sup>



**Figura 4. Uso de vasopresores intravenosos para hipotensión tras anestesia intradural**<sup>147</sup>

Trabajos recientes investigan sobre profilaxis mediante bolos de fenilefrina e intentan establecer la dosis ideal de los mismos. Así Lee et al.<sup>148</sup> en un trabajo pendiente de publicación, evalúan cuatro regímenes de administración de dichos bolos (1.0 µg/kg vs 1.5 µg/kg vs 2.0 µg/kg vs placebo), inmediatamente tras la inducción de una técnica combinada epidural-intradural con dosis bajas de anestésico local (7mg bupivacaina hipérbola). Concluyen que bajo las condiciones de este estudio, un bolo profiláctico de fenilefrina de 1.5 µg/kg seguido de bolos adicionales si son necesarios, puede ser una alternativa para reducir la incidencia de hipotensión en cesáreas realizadas con anestesia espinal a bajas dosis.

Así pues, a día hoy, se aconseja la profilaxis de la hipotensión tras anestesia intradural en cesáreas programadas, con fenilefrina en perfusión a una dosis que prevenga dicha hipotensión pero no provoque una disminución significativa en FC ni en GC materno. La literatura defiende una dosis de 25-50 µg/min, titulada para mantener una TAS > 80% TAS basal y evitar la HTA refleja.<sup>59,74,107,149</sup>

## **I.9.- RESULTADOS NEONATALES**

La acidosis fetal puede estar relacionada con peores resultados fetales pero existe gran variabilidad en la literatura en cuanto a su significancia en la clínica y relación con secuelas a largo plazo.

La arteria umbilical transporta sangre desoxigenada desde la circulación fetal a la circulación placentaria y materna. Por tanto, su análisis es el que nos aporta información más exacta sobre el estado del feto. Además las muestras de gasometría venosa no siempre están disponibles.<sup>150</sup>

Un metaanálisis publicado en 2010, sugiere una fuerte asociación entre pH arterial bajo y morbimortalidad neonatal y resultados a largo plazo.<sup>151</sup>

Históricamente un pH=7.2 unidades se había considerado como el límite inferior de normalidad,<sup>152</sup> pero actualmente este límite ha sido modificado, considerando un valor de pH arterial= 7.02-7.18 como límite inferior de la normalidad.<sup>153</sup>

Heller et al.<sup>154</sup> compararon tres valores de pH (7.0, 7.1 y 7.2) y concluyeron que la asociación más fuerte con mortalidad fue para  $\text{pH} \leq 7.0$  unidades.

Armstrong et al.<sup>155</sup> también ratificaron un  $\text{pH} < 7.0$  unidades como un límite más adecuado, e incluso llegaron a afirmar que con valores de pH arterial umbilical  $> 7.0$  o  $\text{EB} > -12$  mmol/L, los efectos adversos en neonatos eran infrecuentes.

Otro estudio de Roemer et al.<sup>156</sup> identificaron una cifra de  $\text{EB} < -20$  mmol/L como el valor relacionado con peores resultados.

En otro estudio más reciente de Yeh et al.<sup>157</sup> sugieren un nivel de  $\text{pH} = 7.10$  para efectos adversos neurológicos, con un pH de cordón ideal entre 7.26-7.30 unidades. Sin embargo, en este estudio hubo una débil asociación entre resultados adversos y  $\text{pH} > 7.0$  unidades, y la mayoría de los neonatos con problemas neurológicos tuvieron valores de pH en valores considerados normales.

Dentro de los parámetros gasométricos, el valor del pH neonatal es un cálculo logarítmico que refleja el estado metabólico y respiratorio de la madre, siendo el EB un valor más independiente del estado materno.

El EB, ajustado por  $p\text{CO}_2$ , nos da una valoración más exacta del estado metabólico del feto, ya que puede ser un signo de déficit de oxígeno prolongado y por tanto de inicio de metabolismo anaerobio, sin embargo su utilidad práctica como medida para comparar el uso de dos vasopresores es dudosa.<sup>158</sup>

Mientras algunos autores sugieren que el EB es un mejor indicador del estado neonatal mediado por el metabolismo anaerobio que el pH arterial umbilical,<sup>159</sup> otros siguen defendiendo el pH arterial umbilical como el mejor predictor de resultados neonatales.<sup>160</sup> Además hay autores que consideran que el valor del EB puede verse influido por la edad gestacional, por la elección de distintos compartimentos de fluidos y por el algoritmo utilizado para su cálculo.<sup>161</sup>

En estudios en cesáreas programadas bajo anestesia intradural cuando se administraba fenilefrina intravenosa comparada con efedrina intravenosa y que valoran la puntuación de Apgar y de la gasometría cordonal, no se han encontrado diferencias en los valores del Apgar pero sí en los valores de la gasometría fetal, resultando un pH de arteria umbilical y un EB más elevados en el grupo fenilefrina. Dichos resultados se han encontrado tanto cuando la fenilefrina se administraba en bolo para tratamiento de episodios hipotensivos ya establecidos, como cuando se administraba en perfusión para profilaxis de los mismos.<sup>162</sup> En este metaanálisis describen un  $\text{RR}=5.29$  ( $\text{IC}_{95\%}:1.62-17.25$ ) para acidosis fetal ( $\text{pH}<7.20$ ) de efedrina respecto a fenilefrina ( $p=0.006$ ).

Los valores más altos de pH arterial, se atribuyen a una mayor transferencia placentaria de la efedrina comparada con la fenilefrina (ratio de concentración en vena umbilical/arteria materna de 1.13 vs 0.17 respectivamente) y a un metabolismo y redistribución más tardío de la efedrina en el feto. Además, la efedrina a nivel fetal estimula receptores  $\beta$  adrenérgicos, aumentando la actividad metabólica y provocando un aumento de la  $p\text{CO}_2$  arterial y venosa, y un aumento de las concentraciones fetales de lactato, glucosa, epinefrina y norepinefrina.<sup>102</sup>

Las diferencias en el pH están normalmente en un rango de 0.01-0.08 unidades. Lo que no está claro es cuál es la relevancia y repercusión clínica de estas variaciones, en gestantes de bajo riesgo.<sup>36,43,102,105</sup> Algunos estudios del grupo de Kee et al. han descrito valores de  $p\text{O}_2$  de arteria y vena umbilical más bajos en el grupo donde se usaba fenilefrina que en el grupo en el que se usaba efedrina.

Estos hallazgos podrían estar relacionados con una mayor vasoconstricción provocada por la fenilefrina, que podría disminuir el flujo uteroplacentario y aumentar por tanto la extracción de oxígeno.<sup>101,102,108</sup>

En situaciones de embarazos de alto riesgo, Kee et al.<sup>108</sup> no objetivaron diferencias en el equilibrio ácido-base con el uso de efedrina o fenilefrina en bolos para el tratamiento de la hipotensión, aunque si había un mayor acúmulo de ácido láctico en el grupo de efedrina.

Cooper et al.<sup>109</sup> en un estudio retrospectivo, tampoco hallaron diferencias en pH arterial umbilical cuando se usaba efedrina o fenilefrina para el control de la tensión arterial en cesáreas de alto riesgo.

Si comparamos distintos regímenes de administración de la fenilefrina, tampoco se encontraron diferencias en el estado gasométrico fetal si se usaban bolos del fármaco para el tratamiento del episodio hipotensivo o perfusión para profilaxis, pese a describirse una menor incidencia de hipotensión en el grupo de profilaxis.<sup>59,138</sup> Probablemente debido al tratamiento precoz del episodio que conlleva una corta duración del mismo.

En los primeros estudios sobre fenilefrina, ésta se iniciaba cuando la TA materna disminuía tras el bloqueo subaracnoideo, por lo que había periodos hipotensivos que podían provocar hipoperfusión placentaria, con peores resultados fetales (pH más bajos) y maternos (más náuseas y/o vómitos), con necesidad de mayores cantidades totales de vasopresor que también podían determinar mayor incidencia de efectos secundarios derivados de su uso.

Sin embargo, en los casos en los que la fenilefrina se titula para mantener la tensión arterial próxima a la basal, se describe un pequeño, pero estadísticamente significativo, aumento en el valor del pH arterial (0.02 unidades), comparado con los grupos en los que la tensión arterial se mantiene en torno a un 80% - 90% de los valores basales.<sup>139</sup>

En este sentido, Bhardwaj et al.,<sup>83</sup> aportaron en 2013 un estudio cuya hipótesis planteaba que independientemente del vasopresor utilizado, lo que determinaba los mejores resultados tanto para la madre como para el feto era el mantener la TA al 100% de los valores basales.

Para ello comparaban el uso de efedrina, fenilefrina y metaraminol. Aleatorizaban a 90 mujeres sanas que iban a ser sometidas a cesárea programada bajo anestesia intradural, en tres grupos. No realizaban precarga.

Las pacientes recibían una fluidoterapia de 7ml/kg/h con SSF 0.9% durante el tiempo que duraba el procedimiento. Inmediatamente tras el bloqueo subaracnoideo recibían un bolo de vasopresor (Efedrina 5mg; Fenilefrina 30 µg; Metaraminol 0.5 mg) seguido de una perfusión continua (Efedrina 2.5 mg/min; Fenilefrina 15 µg/min; Metaraminol 0.25 mg/min) con el objetivo de mantener la TAS al 100% del valor basal (media de tres tomas previas al bloqueo subaracnoideo). Luego analizaron la gasometría umbilical, los parámetros hemodinámicos maternos y la aparición de complicaciones.

Los valores gasométricos arteriales y venosos fueron similares en los tres grupos ( $p > 0.05$ ), no hubo diferencias ni en el número de casos de hipotensión ( $TAS < 80\% TAS$  basal) ni en el número de episodios hipotensivos entre los tres grupos, la incidencia de náuseas y/o vómitos fue similar entre los grupos y la hipertensión reactiva fue más alta en el grupo metaraminol ( $p < 0.05$ ). El consumo total de fármaco fue de  $39.3 \pm 14.6$  mg para la efedrina;  $1.7 \pm 0.9$  mg para el metaraminol;  $283.6 \pm 99.8$  µg para la fenilefrina.

Con estos resultados, los autores concluyen que los tres vasopresores son igual de efectivos para mantener la TA, con buenos resultados tanto fetales como maternos. Hallazgos que están en concordancia con lo protocolizado por otros estudios que establecen el tratamiento para mantener TAS al 100% de la basal.<sup>137</sup>

Kee et al.<sup>36</sup> en 2003, en un análisis multivariante de factores asociados con los resultados en gasometrías arteriales cordonales (pH y EB), aconsejaban el uso de  $\alpha$ -agonistas (fenilefrina o metaraminol) como vasopresores y además destacaban la importancia de la duración del periodo comprendido entre la uterotomía y el nacimiento (tiempo de extracción fetal) como factor predictivo significativo de modificaciones de pH arterial umbilical.

## **I.10.- VALORACIÓN DE LA PERFUSIÓN UTEROPLACENTARIA**

Stewart et al.<sup>59</sup> realizan un estudio en el que encuentran que existe una disminución del GC materno dosis dependiente cuando se utiliza fenilefrina, aunque este hecho no provoca efectos adversos ni maternos ni fetales. Ponen en duda la importancia del GC y la TA para la perfusión útero-placentaria, estableciendo así una nueva línea de investigación.

Escasos estudios han comparado los efectos de efedrina y fenilefrina u otros alfa-agonistas en la circulación uteroplacentaria, utilizando eco-doppler.<sup>163</sup>

Alahuhta et al.<sup>164</sup> analizaban el índice pulsátil en vasos maternos y fetales, calculándolo como la diferencia entre pico sistólico (o máxima velocidad durante la sístole) y la velocidad al final de la diástole, dividido por la velocidad media durante el ciclo cardíaco.

Administraban un bolo de efedrina de 5 mg o de fenilefrina de 100 µg seguido de una perfusión de 50 mg/h para la efedrina y 100 µg/min para la fenilefrina cuando el bloqueo espinal alcanzaba un nivel de dermatoma T<sub>5</sub>.

Comunicaron que en los pacientes que recibieron fenilefrina, se producía un aumento en el índice pulsátil de arteria uterina y arterias arcuatas placentarias, lo que podría determinar un aumento de resistencias vasculares en estos vasos, fenómeno que no ocurría cuando utilizaban efedrina. Sin embargo, paradójicamente, las mediciones en las arterias renales fetales indicaban una disminución en el índice pulsátil en el grupo de fenilefrina. No se determinaron modificaciones en el índice pulsátil de arteria umbilical fetal en ninguno de los dos grupos.

Otro grupo de investigadores,<sup>100</sup> tratando la hipotensión con bolos de 5 mg de efedrina o de 100 µg de fenilefrina, valoran el índice pulsátil de arteria umbilical basal y no encuentran diferencias en ambos grupos entre el basal y el medido a los quince minutos del inicio de la anestesia espinal.

Kee et al.<sup>165</sup> tampoco encontraron diferencias en el índice pulsátil de arteria umbilical entre un grupo de pacientes que recibían profilaxis con perfusión de efedrina o de metaraminol, iniciada inmediatamente tras la anestesia intradural.

Así pues, hoy en día, el escenario del manejo de la hipotensión de la anestesia espinal en la cesárea en base a: precarga con coloides, estrategias de co-carga y la fenilefrina como fármaco de primera línea, parece más seguro y confortable que hace unos años.

Como líneas a explorar y de mejora, están las estrategias farmacológicas combinadas y automatizadas, en simple o doble bucle cerrado en función de la TA y la FC,<sup>166</sup> y que en un futuro no muy lejano serán una realidad.

Como líneas de futuro, la predicción de la hipotensión y de la bradicardia, junto al conocimiento de los determinantes genéticos en la diferente respuesta observada a la anestesia espinal de las gestantes, permitirán adoptar estrategias individualizadas de prevención más eficaz y de menor riesgo.

## **II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

## **II.1. JUSTIFICACIÓN**

La anestesia intradural es la técnica anestésica de elección para la realización de cesáreas programadas. La hipotensión arterial materna es la complicación más frecuente asociada a dicha técnica, con incidencias que oscilan desde el 40 al 100% de los casos según la definición de hipotensión empleada.

En la actualidad, en la práctica, no existe un consenso definitivo sobre el mejor abordaje farmacológico de dicha hipotensión (profilaxis vs tratamiento), régimen de administración (infusión vs bolos a demanda), y fármaco de elección aislado o combinado (Efedrina vs Fenilefrina), coexistiendo en la práctica clínica junto a la precarga con coloides o cocarga de fluidos intravenosos, dos actitudes farmacológicas: la profilaxis con fenilefrina y la actitud expectante con tratamiento de los episodios de hipotensión con fenilefrina o efedrina ( es nuestro entorno efedrina).

Si bien se han estudiado ampliamente las diferencias entre fenilefrina y efedrina usadas a dosis equipotentes como profilaxis o como tratamiento, no existen estudios diseñados para comparar las dos corrientes actualmente en uso: profilaxis con fenilefrina y actitud expectante con tratamiento de rescate con efedrina.

Estudios que analicen pormenorizadamente los efectos de estas dos opciones farmacológicas sobre el equilibrio ácido-base fetal y sus factores relacionados, pueden aportar datos sobre la repercusión en los flujos útero-placentarios de los simpaticomiméticos y su mecanismo.

## II.2. OBJETIVOS

El **objetivo principal** de este estudio es analizar y comparar, en cesáreas electivas bajo anestesia intradural, los parámetros de la gasometría y equilibrio ácido-base arteriales y venosos de cordón umbilical obtenidos tras el uso de fenilefrina como profilaxis de la hipotensión arterial materna, con los obtenidos en la actitud expectante y tratamiento de la hipotensión con efedrina.

### **Objetivos Secundarios:**

- Estudiar el riesgo de hipotensión arterial y los factores clínico-demográficos asociados o predictores.
- Objetivar las modificaciones que se producen en los parámetros hemodinámicos maternos y otros parámetros tales como aparición de náuseas y/o vómitos, necesidad de uso de efedrina como tratamiento de rescate, severidad del cuadro hipotensivo, etc. cuando se realiza profilaxis con fenilefrina vs tratamiento con efedrina.
- Analizar los factores clínico-demográficos maternos y de la intervención (tiempo de extracción fetal y tiempo de anestesia) relacionados con los resultados de gasometría y equilibrio ácido-base cordonal en cada uno de los dos grupos (profilaxis con fenilefrina y actitud expectante y tratamiento con efedrina).

# III. HIPÓTESIS

### **III.1. HIPÓTESIS CONCEPTUAL**

Por todo lo referido se plantea la siguiente Hipótesis Conceptual:

Existen diferencias en los parámetros de gasometría y equilibrio ácido-base cordonales neonatales, en cesáreas programadas que se realizan bajo anestesia intradural, según si se realiza profilaxis o no de la hipotensión materna.

### **III.2. HIPÓTESIS OPERATIVA**

Existen diversas menciones en las publicaciones que han identificado distintos resultados en los parámetros de gasometría y equilibrio ácido-base cordonales neonatales, según si se realiza profilaxis o tratamiento de la hipotensión materna, pero comparando el mismo fármaco para las dos actitudes (profilaxis con fenilefrina vs tratamiento con fenilefrina o profilaxis con efedrina vs tratamiento con efedrina).

En nuestro trabajo, proponemos la comparativa entre profilaxis de hipotensión materna, en cesáreas programadas realizadas bajo anestesia intradural, con fenilefrina en perfusión a dosis de 100 µg/minuto vs actitud expectante y tratamiento de la hipotensión materna con efedrina en bolos.

Para establecer las diferencias en los parámetros de equilibrio ácido-base y gasometrías cordonales fetales y determinar su magnitud entre ambos grupos se establecieron las siguientes hipótesis:

- La **Hipótesis nula (H0)** establece que no existen diferencias estadísticamente significativas o si existen, estas pueden ser atribuidas al azar o a la variabilidad inherente a los fenómenos biológicos, entre el grupo de profilaxis de la hipotensión materna asociada a anestesia intradural en cesáreas programadas, y el grupo de actitud expectante.
- La **Hipótesis alternativa (H1)** establece que sí existen diferencias estadísticamente significativas, que no pueden ser atribuidas al azar o a la variabilidad inherente a los fenómenos biológicos, entre el grupo de profilaxis de la hipotensión materna asociada a anestesia intradural en cesáreas programadas, y el grupo de actitud expectante.

Estas dos hipótesis son mutuamente excluyentes. Sólo existen dos decisiones posibles: rechazar la hipótesis nula (H0), aceptando la hipótesis alternativa (H1); o bien no rechazar la hipótesis nula (H0) y sí rehusar la hipótesis alternativa (H1).

# **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

## **IV.1.- METODOLOGÍA CLÍNICA**

### **IV.1.1) DISEÑO DEL ESTUDIO**

Ensayo controlado prospectivo doble ciego, para analizar la repercusión de la profilaxis farmacológica con fenilefrina de la hipotensión materna en cesáreas programadas realizadas con anestesia intradural, sobre la gasometría de sangre arterial y venosa de cordón fetal.

El proyecto fue elaborado siguiendo la normativa promulgada por la Declaración de Helsinki sobre principios éticos para investigación médica en seres humanos. Valorado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) (Anexo 1), visado y autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios e inscrito en la base de datos de la Agencia Europea del Medicamento (Nº EudraCT “2010-023866-29”). (Anexo 2)

Las pacientes incluidas en el estudio recibieron información por un miembro del equipo de investigación acerca del proyecto, que solicitó su consentimiento informado de forma voluntaria. (Anexo 3)

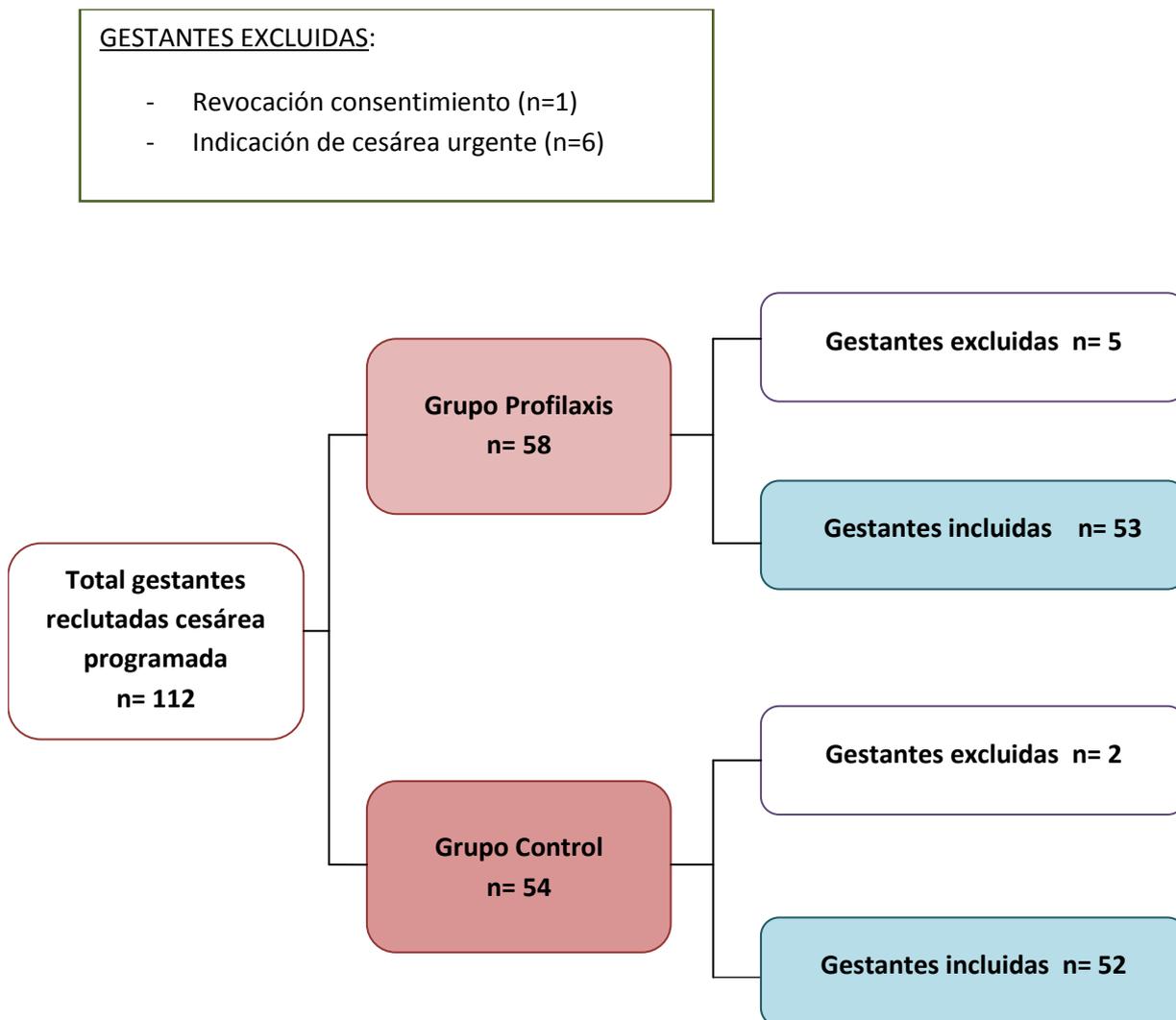
Ninguno de los componentes del equipo de investigación presentaba conflictos de intereses.

### **IV.1.2) ÁMBITO**

Se realizó en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Centro hospitalario de referencia de tercer nivel, que cubre las Áreas de Salud de Aragón I, II, IV y V. Atiende de forma directa a una población aproximada de 530.500 personas.

### **IV.1.3) POBLACIÓN Y PERIODO DE ESTUDIO**

Se incluyeron en el estudio todas las gestantes adultas programadas para intervenir de cesárea electiva en el Servicio de Obstetricia de nuestro hospital y que cumplieran con los criterios de inclusión y dieran su consentimiento desde Noviembre 2011 a Marzo 2014.



**Figura 5: Flujo de gestantes programadas para cesárea atendidas en el HUMS en el periodo de estudio**

#### IV.1.4) TAMAÑO MUESTRAL

Para calcular el tamaño muestral del estudio de comparación de los valores de los parámetros de gasometría cordonal entre el grupo intervención y el grupo control, se consideró como variable principal el pH de cordón umbilical. Se asume un nivel de confianza del 95% y una desviación típica esperada para dicha variable de 0.04. El tamaño de la muestra necesario para detectar diferencias significativas, con una potencia del 80%, entre los grupos de 0.025 puntos, es de 45 gestantes por grupo. Estimando un 10% de pérdidas, se consideró incluir 50 gestantes por grupo.

Este tamaño muestral garantiza además que se identificarán como estadísticamente significativas variables que tengan una correlación  $r=0.4$  o superior con los parámetros de gasometría cordonal en alguno de los dos grupos.

Cálculos realizados con las librerías 'stats' y 'powerMediation' de R, 3.1.0.

#### **IV.1.5) CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN**

##### **IV.1.5.1 Criterios de inclusión**

- Gestaciones únicas.
- Gestaciones a término. (Entre 36 y 40 semanas de gestación)
- Cesárea electiva.
- Ausencia de patología materno-fetal.

##### **IV.1.5.2 Criterios de exclusión**

- No aceptación por parte de la paciente o rechazo de técnica anestésica.
- Presencia de dinámica uterina.
- Sospecha de patología fetal.

##### **IV.1.5.3 Pérdidas**

- Revocación del consentimiento por parte de la paciente.
- Fracaso de la técnica anestésica (bloqueo espinal) o complicaciones anestésicas inesperadas.

#### **IV.1.6) ASIGNACIÓN A LOS GRUPOS**

La asignación de las pacientes en dos grupos, Grupo Intervención con profilaxis farmacológica con fenilefrina y Grupo Control sin profilaxis, se efectuó por listado opaco randomizado, desvelado en el momento de la intervención por el miembro del equipo que prepara la bomba de infusión con o sin fenilefrina y no participa en el seguimiento clínico posterior del caso.

#### **IV.1.7) PROTOCOLO ASISTENCIAL**

En todas las pacientes incluidas en el estudio se siguió el protocolo asistencial diseñado para que las actuaciones y los procedimientos aplicados a cada paciente fueran lo más uniformes posible.

##### **IV.1.7.1 Tratamiento de las pacientes, técnica y manejo anestésico.**

A su llegada a la sala de acogida previa al quirófano, se realizaban tres tomas de TA y FC, estando la paciente en su cama en el decúbito lateral preferido por la misma, antes de la canalización de la vía periférica. La media de las tres tomas se considerará parámetros basales de Tensión Arterial Sistólica (TS\_DL), Tensión Arterial Diastólica (TD\_DL), Tensión Arterial Media (TM\_DL) y Frecuencia Cardiaca (FC\_DL).

Se procedió a la monitorización convencional de la paciente, que incluye registro electrocardiográfico y pulsioximetría continuos, y presión arterial no invasiva tomada cada dos minutos desde el inicio de procedimiento hasta la extracción fetal.

Tras canalización de vía venosa periférica (18G) en antebrazo izquierdo se realizó punción lumbar medial L2-L3 o L3-L4 con aguja Whitacre 25G o 27G en posición sentada y administración de bupivacaina 0.5% hipérbola según altura de la paciente con adición de 0.15 mg de cloruro mórfico libre de conservantes :

- 10 mg. bupivacaina hipérbara si talla <155 centímetros.
- 11 mg. bupivacaina hipérbara si talla 155-165 centímetros.
- 12 mg. bupivacaina hipérbara si talla >165 centímetros.

Posteriormente, inmediatamente tras la administración de la anestesia, se coloca a la paciente en decúbito supino con tilt izquierdo de 15°.

La pauta de fluidoterapia fue similar en todos los casos, 0.5 ml/kg/min de Ringer Lactado desde el inicio de la técnica de anestesia espinal hasta la extracción fetal, seguido de una infusión de 15 ml/kg/hora.

Los registros finalizan con la extracción fetal y el clampaje del cordón umbilical.

Se realizan tomas de muestra de sangre arterial y venosa de un segmento de cordón umbilical clampado, para determinación de gasometría. El análisis se realiza en un analizador de gases y electrolitos, GEM premier 3000, modelo 5700 (número de serie: 20528) disponible en el mismo bloque quirúrgico.

#### IV.1.7.2 Profilaxis hipotensión

Se administra una infusión en paralelo mediante bomba de infusión a 60 ml/h de suero fisiológico 100 mililitros limpio o con adición de 10 mg de **Fenilefrina (100 µg/ml)**, según pertenezcan al grupo control o al grupo intervención. La infusión se inicia a la vez que se administra el bloqueo subaracnoideo.

#### IV.1.7.3 Tratamiento de hipotensión

Si en el transcurso de la intervención aparece hipotensión, definida como un descenso > 20% de la TAS basal y/o aparición de clínica, se procede a su corrección con bolos intravenosos de efedrina, iniciando a dosis de 5 miligramos por bolo.

Si no cede la hipotensión, se administran bolos adicionales cada 2 minutos hasta su corrección y otras medidas necesaria a criterio del anestesiólogo encargado, registrándose número de bolos, dosis total de efedrina administrada y medidas adicionales que hayan sido aplicadas.

#### Definiciones:

TAS basal: Media de tres tomas consecutivas con la paciente en reposo y decúbito lateral habitual o preferido por la paciente, tomada en brazo proclive.

Hipotensión: Todo descenso de la TAS por debajo del 80% de la TAS Basal, así como los descensos que sin llegar a alcanzar el 20% se acompañaron de síntomas de hipoperfusión cerebral (mareo y/o sensación nauseosa).

#### Grados de hipotensión:

- **Leve**: Aparición de sintomatología con descenso tensional > 80% de la TAS basal o TAS < 80% de la TAS basal con síntomas que corrigen con la administración de un único bolo de 5 mg de efedrina.
- **Moderada**: TAS < 80% de la TAS basal que requiere más de 5 y un máximo de 10 mg de efedrina.
- **Severa**: Descenso de TAS < 80% de la TAS basal que requiere varios bolos y más de 10 mg de efedrina o presenta más de un episodio de hipotensión.

#### IV.1.8) VARIABLES: REGISTROS, DATOS Y DETERMINACIONES

Las variables recogidas en el estudio son:

- Datos antropométricos y demográficos :
  - Peso (kilogramos).
  - Peso ganado en el embarazo (kilogramos).
  - Talla (centímetros).
  - Edad (años).
  - Edad gestacional (semanas).
- Paridad.
- Causa de indicación de cesárea:
  - Presentación de nalgas.
  - Presentación podálica.
  - Presentación transversa.
  - Cesárea iterativa.
  - Placenta previa.
  - Uterotomía previa.
  - Otras.
- Relacionadas con la técnica anestésica:
  - Nivel de punción (L2-L3; L3-L4; L4-L5).
  - Grado de dificultad (1; 2; 3).
  - Medicación administrada.
- Variables hemodinámicas maternas basales, antes del inicio del procedimiento (media de tres tomas consecutivas en decúbito lateral).
  - TAS (TS\_DL): Tensión arterial sistólica basal.
  - TAM (TM\_DL): Tensión arterial media basal.
  - TAD (TD\_DL): Tensión arterial diastólica basal.

- FC (FC\_DL): Frecuencia cardíaca basal.
- SatO<sub>2</sub> %: Saturación arterial basal.
- Variables hemodinámicas maternas tras permanecer la paciente dos minutos en decúbito supino.
  - TAS (TS\_DS): Tensión arterial sistólica en decúbito supino.
  - TAM (TM\_DS): Tensión arterial media en decúbito supino.
  - TAD (TD\_DS): Tensión arterial diastólica en decúbito supino.
  - FC (FC\_DS): Frecuencia cardíaca en decúbito supino.
- Diferencias de variables hemodinámicas al cambio de posición de DL a DS.
  - TAS (TS<sub>DS-DL</sub>): Tensión arterial sistólica en DS menos tensión arterial sistólica en DL.
  - TAM (TM<sub>DS-DL</sub>): Tensión arterial diastólica en DS menos tensión arterial diastólica en DL.
  - TAD (TD<sub>DS-DL</sub>): Tensión arterial media en DS menos tensión arterial media en DL.
  - FC (FC<sub>DS-DL</sub>): Frecuencia cardíaca en DS menos frecuencia cardíaca en DL.
- Variables hemodinámicas maternas a los cinco minutos de inicio del bloqueo espinal.
  - TAS (TS\_5): Tensión arterial sistólica a los cinco minutos.
  - TAM (TM\_5): Tensión arterial media a los cinco minutos.
  - TAD (TD\_5): Tensión arterial diastólica a los cinco minutos.
  - FC (FC\_5): Frecuencia cardíaca a los cinco minutos.
- Variables hemodinámicas a los veinte minutos de inicio del bloqueo espinal.
  - TAS (TS\_20): Tensión arterial sistólica a los veinte minutos.
  - TAM (TM\_20): Tensión arterial media a los veinte minutos.
  - TAD (TD\_20): Tensión arterial diastólica a los veinte minutos.
  - FC (FC\_20): Frecuencia cardíaca a los veinte minutos.

- Menores cifras registradas durante el periodo de estudio.
  - o TAS (TS\_Menor): Tensión arterial sistólica menor.
  - o TAM (TM\_Menor): Tensión arterial media menor.
  - o TAD (TD\_Menor): Tensión arterial diastólica menor.
  - o FC (FC\_Menor): Frecuencia cardiaca menor.
- Aparición de náuseas :
  - o No: 0
  - o Si: 1
- Aparición de vómitos:
  - o No: 0
  - o Si: 1
- Número de episodios de náuseas y/o vómitos.
- Aparición de hipotensión:
  - o No: 0
  - o Si: 1
  - o Número de episodios de hipotensión.
- Uso de efedrina:
  - o No: 0.
  - o Si: 1
  - o Número de bolos
  - o Dosis total en mg.
- Tiempo de inicio de bloqueo espinal (hora y minutos).
- Tiempo de anestesia, considerado como el tiempo transcurrido desde el bloqueo anestésico hasta la incisión uterina en minutos. (T\_Inc\_U)
- Tiempo de extracción fetal, considerado como el tiempo transcurrido desde la incisión uterina hasta el clampaje del cordón umbilical en segundos. (T\_Extr\_F)

- Valoración del test de Apgar tras el nacimiento, realizada por el neonatólogo.
  - Apgar1: Test de Apgar al minuto de vida.
  - Apgar5: Test de Apgar a los cinco minutos de vida.
- Tomas de muestra de sangre arterial y venosa de un segmento de cordón umbilical clampado, para determinación de gasometría.
  - pH arterial (pH\_Art) y venoso (pH\_Ven)
  - pCO<sub>2</sub> arterial (pCO<sub>2</sub>\_A) y venoso (pCO<sub>2</sub>\_V)
  - Ácido láctico arterial (AcLac\_A) y venoso (AcLac\_V)
  - Glucosa arterial (Gluc\_A) y venoso (Gluc\_V)
  - CO<sub>3</sub>H<sup>-</sup> arterial (CO<sub>3</sub>H\_A) y venoso (CH<sub>3</sub>O\_V)
  - CO<sub>3</sub>H<sup>-</sup>std arterial (CO<sub>3</sub>HStd\_A) y venoso (CO<sub>3</sub>HStd\_V)
  - Exceso de Base arterial (EB\_A) y venoso (EB\_V)
  - EB ecf. arterial (EBecf\_A) y venoso (EBecf\_V)
  - Saturación de O<sub>2</sub> arterial (SO<sub>2</sub>\_A) y venoso (SO<sub>2</sub>\_V)
- Efectos adversos:
  - Intranestésicos.
  - A las 48 horas.
  - A los 28 días (control telefónico).

La recogida de datos se realizó en el cuaderno diseñado para tal efecto (Anexo 3). Todas las variables previamente detalladas fueron registradas en una base de datos diseñada mediante el programa Microsoft Excel 2010.

## IV.2 METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Las características demográficas y clínicas de las madres se han descrito para cada grupo mediante medias y desviaciones típicas, medianas y rangos intercuartílicos, o frecuencias y porcentajes, según la naturaleza de las variables.

La comparación de las variables cuantitativas entre grupos se ha realizado mediante el test de la T-Student para muestras independientes o el test U-Mann-Whitney, según la normalidad y la naturaleza de las mismas, y la comparación de variables categóricas mediante el test  $X^2$ , el test de Fisher, o el test de tendencias en las proporciones, según correspondiera.

La misma metodología se ha utilizado para describir y comparar los parámetros de gasometría cordonal de los recién nacidos. Adicionalmente, la hemodinámica materna basal y durante la anestesia se ha representado gráficamente por grupo mediante diagramas de error contruidos a partir de los valores medios y los Intervalos de Confianza al 95%.

Para conocer qué factores clínico-demográficos y de la intervención están asociados a un mayor riesgo de hipotensión, en el grupo de profilaxis se describieron los datos, y en el grupo control -para los que había más casuística- se realizaron comparaciones de dichos factores entre las que habían tenido y no habían tenido hipotensión mediante los test paramétricos y no paramétricos descritos anteriormente, y se ajustó un modelo de regresión logística multivariante con las variables que habían resultado significativas, con el fin de cuantificar el grado de asociación mediante Odds Ratios ajustados, que se proporcionaron con sus Intervalos de Confianza al 95%.

Para conocer qué factores clínico-demográficos y de la intervención están relacionados con los parámetros de gasometría cordonal en cada uno de los grupos control e intervención, se ha realizado un estudio estadístico en cuatro fases:

- En la primera fase, se han estimado correlaciones de Spearman, y su significación, entre los parámetros neonatales y las características clínico-demográficas y de la intervención, salvo para el estudio de los parámetros neonatales y la variable hipotensión, para la cual se han empleado las mismas técnicas paramétricas mencionadas anteriormente (U-Mann-Whitney y test T-Student).

- En la segunda fase, se han seleccionado aquellas relaciones significativas y se ha estudiado la relación funcional entre los parámetros neonatales y las características clínico-demográficas mediante la representación gráfica del scatter-plot o diagrama de puntos junto con el ajuste de curvas lowess (locally-weighted polynomial regression).

Dichas representaciones permiten identificar la presencia de puntos 'influyentes', que indicarían la no conveniencia de ajustar modelos de regresión lineal para conocer la relación funcional entre las variables, a la vez que informan sobre el tipo de relación funcional (lineal o no lineal) y la presencia de cambios de tendencia en la relación entre las variables estudiadas.

- En la tercera fase, se han ajustado modelos de regresión lineal univariantes y multivariantes para cada una de los parámetros de gasometría cordonal para los que se había identificado al menos una variable explicativa asociada.

Dada la presencia de valores influyentes identificada en la etapa anterior, se han utilizado modelos lineales robustos mediante la librería 'robust' del programa estadístico R, que son modelos diseñados para no ser excesivamente afectados por violaciones de los supuestos del modelo, como por ejemplo la presencia de heterocedasticidad, habituales en presencia de datos atípicos u outliers.

Para el ajuste de estos modelos, se han incluido los parámetros de gasometría cordonal como variables dependientes y las variables clínico-demográficas como independientes, todas ellas en su versión continua. Para aquellos parámetros del neonato para los cuales había dos o más variables clínico-demográficas que habían resultado tener significación, se ajustaron tanto los modelos univariantes como los modelos multivariantes, manteniendo como covariables aquellas que resultaran significativas.

Los resultados de estos modelos se resumen mediante la estimación de la/las pendiente/s, su significación, y la bondad del ajuste del modelo mediante el % de varianza explicada por el mismo ( $R^2$ ).

- En la cuarta fase, y con el fin de complementar los resultados de los modelos de regresión lineal robusta, se categorizaron las variables explicativas según los puntos de corte sugeridos en el estudio de relación funcional de la segunda etapa, y se compararon los valores medianos de los parámetros neonatales entre grupos según esta categorización mediante el test U-Mann-Whitney.

Para los parámetros de gasometría cordonal para los que se habían ajustado modelos multivariantes, al no poder utilizar el test U-Mann-Whitney por ser éste para estudios bivariantes, se procedió a ajustar el modelo de regresión lineal robusta incluyendo las variables explicativas en su versión categórica.

Los análisis estadísticos se han realizado mediante el programa IBM SPSS Statistics 20 y el programa libre R 3.2.0.

# **V. RESULTADOS**

### V.1.- Resultados basales, hemodinámica y parámetros intraoperación

#### Comparación entre grupos

La descripción de las características de la madre, del embarazo y las relativas al tiempo de extracción y de anestesia vienen dadas en la Tabla 3. No se observan diferencias significativas en dichos parámetros entre grupo profilaxis y grupo control.

**Tabla 3: Comparativa de las características de la paciente entre el grupo control y el grupo intervención**

Variables		Grupo Control (n=52)	Grupo Profilaxis (n=53)	p-valor
Edad (años)		34.1(4.8)	33.7(4.8)	0.657 <sup>§</sup>
Talla (cm)		162.7(6.2)	163.0(6.8)	0.794 <sup>§</sup>
Peso (kg)		72.2(9.6)	74.8(12.3)	0.238 <sup>§</sup>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )		27.4(4.1)	28.2(4.6)	0.344 <sup>§</sup>
Edad ges (semanas)		38 (37-39)	38 (37-39)	0.385 <sup>£</sup>
Sexo	Niño	24(47%)	32(60%)	0.173 <sup>∞</sup>
	Niña	27(53%)	21(40%)	
T_Inc_U (min)		15.0(12.0-19.0)	15.0(12.0-18.0)	0.646 <sup>£</sup>
T_Extr_F (seg)		73.5(45.0-105.0)	68.0(46.5-87.5)	0.582 <sup>£</sup>
TS basal (TS_DL)		99.0(92.0-107.0)	100.0(95.0-107)	0.783 <sup>£</sup>
TD basal (TD_DL)		56.0(50.5-63.0)	55.0(51.0-59.0)	0.474 <sup>£</sup>
TM basal (TM_DL)		72.0(67.0-79.0)	72.0(68.0-77.0)	0.883 <sup>£</sup>
FC basal (FC_DL)		81.5(74.5-88.5)	77.0(70.0-86.0)	0.149 <sup>£</sup>
TS <sub>DS-DL</sub>		9.0(3.0 a 13.0)	10.0 (5.0 a 15.0)	0.232 <sup>£</sup>
TD <sub>DS-DL</sub>		11(5.0 a 14.0)	12(6.0 a 17.5)	0.379 <sup>£</sup>
TM <sub>DS-DL</sub>		10.0(6.0 a 15.0)	11.0(7.0 a 15.0)	0.777 <sup>£</sup>
FC <sub>DS-DL</sub> (lpm)		3.0(-1.0 a 9.0)	2.0(-2.0 a 8.0)	0.757 <sup>£</sup>

<sup>§</sup> Valores expresados mediante medias ( $\pm$ desviación típica) y comparados mediante el test T-Student

<sup>£</sup> Valores expresados mediante medianas (rango intercuartílico) y comparados mediante el test U-Mann-Whitney

<sup>∞</sup> Valores expresados mediante frecuencias y porcentajes y comparados mediante el test  $\chi^2$

De las 105 gestantes incluidas en el estudio, 52 son asignadas al grupo control y 53 al grupo profilaxis. La edad media en las pacientes del grupo control es de  $34.1 \pm 4.8$  y la de las del grupo profilaxis  $33.7 \pm 4.8$ . En cuanto al índice de masa corporal (IMC) en el grupo control la media es de  $27.4 \pm 4.1$  y en el grupo profilaxis de  $28.2 \pm 4.6$ .

Para la edad gestacional, la mediana en ambos grupos es de 38 semanas con un rango intercuartílico (RI) 37-39 semanas. El tiempo de anestesia ( $T_{Inc_U}$ ), considerado como el tiempo transcurrido desde el inicio del bloqueo intradural hasta la realización de la incisión uterina, en el grupo control tiene una mediana de 15 minutos (RI 12.0-19.0) y en el grupo profilaxis la mediana es también de 15 minutos (RI 12.0-18.0). El tiempo de extracción ( $T_{Extr_F}$ ), considerado como el tiempo transcurrido desde la incisión uterina hasta el clampaje del cordón umbilical, se contabiliza en segundos y su mediana para el grupo control es de 73.5 segundos (RI 45.0-105.0) y para el grupo profilaxis de 68.0 (RI 46.5-87.5).

Las variables hemodinámicas maternas basales se calcularon a partir de tres tomas realizadas a la paciente a su llegada al quirófano. La tensión sistólica basal ( $TS_{DL}$ ) en el grupo control es de 99.0 mmHg (RI 92.0-107.0) y en el grupo profilaxis de 100.0 mmHg (RI 95.0-107.0). La tensión diastólica basal ( $TD_{DL}$ ) es de 56.0 mmHg (RI 50.5-63.0) en el grupo control y 55.0 mmHg (RI 51.0-59.0) en el grupo profilaxis. La tensión media basal ( $TM_{DL}$ ) es de 72.0 mmHg (RI 67.0-79.0) en el grupo control y 72.0 mmHg (RI 68.0-77.0) en el grupo profilaxis. La frecuencia cardíaca basal ( $FC_{DL}$ ) en el grupo control es de 81.5 lpm (RI 74.5-88.5) y en el grupo profilaxis de 77 lpm (RI 70.0-86.0).

La variación de la frecuencia cardíaca asociada al cambio de postura de la paciente al pasar de decúbito lateral a decúbito supino ( $FC_{DS-DL}$ ) en el grupo control es de 3.0 lpm (RI -1.0-9.0) y en el grupo profilaxis de 2.0 lpm (RI -2.0-8.0), sin diferencias estadísticamente significativas, como tampoco en la variación del resto de parámetros de tensión arterial.

Las variables hemodinámicas basales, a los 5 minutos y a los 20 minutos del inicio de la anestesia para cada uno de los grupos vienen dadas en la Tabla 4 y representadas gráficamente en la Figura 6.

Tabla 4: Hemodinámica materna al inicio y en el seguimiento por grupo

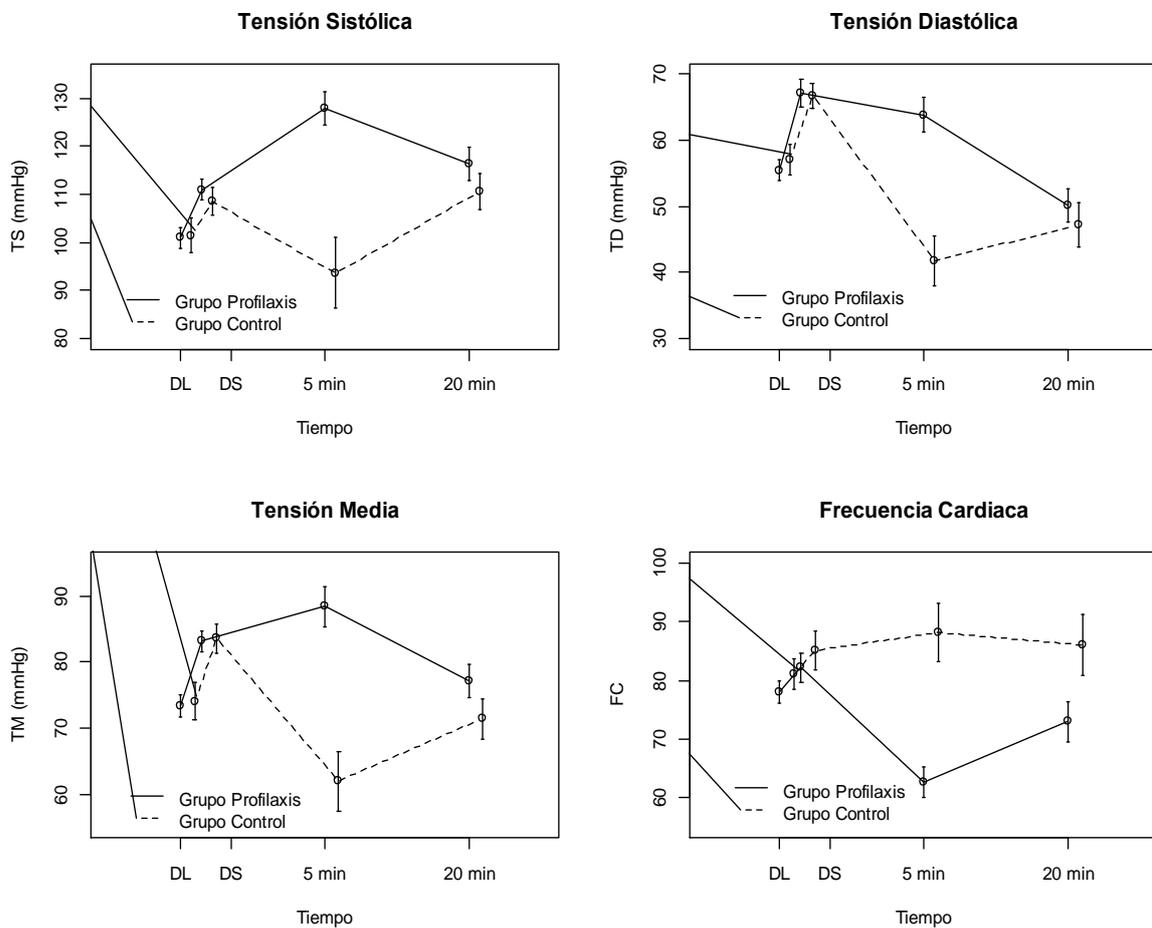
Variable	Grupo	DL	p	DS	p
TS	Control	99.0(92.0-107.0)	0.783	109.0(100.0-117.0)	0.337
	Profilaxis	100.0(95.0-107.0)		109.0(103.0-118.0)	
TD	Control	56.0(50.5-63.0)	0.474	67.0(63.0-71.0)	0.930
	Profilaxis	55.0(51.0-59.0)		67.0(61.0-72.0)	
TM	Control	72.0(67.0-79.0)	0.883	84.0(78.0-88.0)	0.930
	Profilaxis	72.0(68.0-77.0)		83.0(77.0-88.0)	
FC	Control	81.5(74.5-88.5)	0.149	85.0(76.0-94.0)	0.197
	Profilaxis	77.0(70.0-86.0)		81.0(73.0-91.0)	
Variable	Grupo	A los 5 minutos	p	A los 20 minutos	p
TS	Control	90.0(76.0-111.0)	<0.001	114.0(103.0-119.0)	0.136
	Profilaxis	128.0(119.0-138.0)		116.0(105.0-132.0)	
TD	Control	37.0(32.0-55.0)	<0.001	47.0(39.0-55.0)	0.298
	Profilaxis	62.0(55.0-71.0)		50.0(40.0-58.0)	
TM	Control	58.0(50.0-75.0)	<0.001	73.0(64.0-79.0)	0.022
	Profilaxis	87.0(81.0-99.0)		79.0(67.0-85.0)	
FC	Control	86.0(73.5-100.0)	<0.001	82.0(73.0-95.0)	<0.001
	Profilaxis	62.0(52.0-70.0)		72.0(60.0-84.0)	

Valores expresados mediante medianas (rango intercuartílico) y comparados mediante el test U-Mann-Whitney

Los valores basales (DL) no difieren entre grupos, ni para decúbito supino (DS), mientras que los tomados a los 5 minutos difieren significativamente en todas las variables consideradas, siendo los valores relativos a tensión arterial más altos en el grupo de profilaxis, y los relativos a frecuencia cardiaca más bajos en dicho grupo, con una  $p < 0.001$  para todas las variables (TS\_5, TD\_5, TM\_5 y FC\_5).

Así, la mediana de la TS\_5 en el grupo profilaxis es de 128.0 mmHg (RI 119.0-138.0) mientras que en el grupo control es de 90.0 mmHg (RI 76.0-111.0), la de TD\_5 es de 62.0 mmHg (RI 55.0-71.0) en el grupo profilaxis y en el grupo control es de 37.0 mmHg (RI 32.0-55.0) y la de TM\_5 es de 87.0 mmHg (RI 81.0-99.0) en el grupo profilaxis frente al grupo control que es de 58.0 mmHg (50.0-75.0). En cuanto a la FC\_5, en el grupo profilaxis es de 62.0 lpm (RI 52.0-70.0) y en el grupo control es de 86.0 lpm (RI 73.5-100.0).

Los resultados a los 20 minutos se han igualado para TS<sub>20</sub> y TD<sub>20</sub>, pero no para TM<sub>20</sub> y para FC<sub>20</sub>, que mantienen diferencias estadísticamente significativas. La mediana de la TM<sub>20</sub> en el grupo profilaxis es de 79.0 mmHg (RI 67.0-85.0) mientras que en el grupo control es de 73.0 mmHg (RI 64.0-79.0) ( $p=0.022$ ) y la FC<sub>20</sub> en el grupo profilaxis es de 72.0 lpm (RI 60.0-84.0) y en el grupo control 82.0 lpm (RI 73.0-95.0) ( $p<0.001$ ).



**Figura 6: Hemodinámica materna al inicio y en el seguimiento por grupo**

Los parámetros intraoperatorios y los valores de Ápgar a 1 minuto y a 5 minutos para cada grupo vienen dados en la Tabla 5.

**Tabla 5: Parámetros intraoperatorios y evaluación Apgar de los recién nacidos**

Variable	Categoría	Grupo Control (n=52)	Grupo Profilaxis (n=53)	p-valor
Náuseas	No	27(52%)	49(93%)	<0.001
	Sí	25(48%)	4(7%)	
Vómitos	No	44(85%)	53(100%)	0.003 <sup>§</sup>
	Sí	8(15%)	0(0%)	
Hipotensión	No	19(36%)	49(92%)	<0.001
	Sí	33(63%)	4(8%)	
Efedrina	No	21(40%)	51(96%)	<0.001
	Sí	31(60%)	2(4%)	
Episodios de hipotensión	No	19(36%)	49(92%)	<0.001 <sup>£</sup>
	1	29(56%)	4(8%)	
	2	4(8%)	0(0%)	
Hipotensión	No	19(36%)	49(92%)	0.001 <sup>£</sup>
	Leve	9(17%)	3(6%)	
	Moderada	8(15%)	1(2%)	
	Severa	16(31%)	0(0%)	
Bolos	0	21(40%)	51(96%)	0.001 <sup>£</sup>
	1	14(27%)	1(2%)	
	2	8(15%)	1(2%)	
	3	7(13%)	0(0%)	
	4	2(4%)	0(0%)	
Sexo	Niño	24(47%)	32(60%)	0.173
	Niña	27(53%)	21(40%)	
Apgar 1	6	1(2%)	0(0%)	0.152 <sup>£</sup>
	7	1(2%)	1(2%)	
	8	5(10%)	2(4%)	
	9	38(74%)	41(77%)	
	10	6(12%)	9(17%)	
Apgar 5	9	3(6%)	4(7%)	0.735 <sup>£</sup>
	10	48(94%)	49(93%)	

Valores expresados mediante frecuencias (porcentajes) y comparados mediante el test  $\chi^2$  salvo indicado

<sup>§</sup> Comparaciones realizadas mediante el test F de Fisher

<sup>£</sup> Comparaciones realizadas mediante el test de tendencias en las proporciones

Existen diferencias significativas entre grupos en todas las características descritas salvo en el sexo del recién nacido y en el Apgar al minuto y a los cinco minutos.

En concreto, en el grupo control se observan significativamente más episodios de náuseas, vómitos, hipotensión, más gravedad de la hipotensión, y necesidad de más número de “bolos” de efedrina con respecto al grupo profilaxis.

Según el análisis, en el grupo control aparecen náuseas en un 48% de las pacientes, mientras que en el grupo profilaxis sólo en un 7% de los casos. Además, en un 15% de las pacientes del grupo control aparecen vómitos, mientras que no hay ningún caso en el grupo profilaxis.

En cuanto a la aparición de hipotensión hasta la extracción fetal, dicha situación acontece en 33 de las pacientes del grupo control (63%) y en 4 de las del grupo profilaxis (8%). Así 31 de las pacientes incluidas en el grupo control necesitaron de la administración de efedrina (60%), mientras que sólo 2 de las incluidas en el grupo profilaxis la necesitaron (4%).

Si consideramos el número de episodios de hipotensión que aparecieron, en el grupo control 29 pacientes (56%) presentan un episodio y 4 pacientes (8%) presentaron dos episodios de hipotensión. En el grupo profilaxis, las 4 pacientes (8%) tuvieron un episodio de hipotensión y no hubo ningún caso con dos episodios.

La hipotensión fue leve en un 17% de los casos del grupo control vs un 6% en el grupo profilaxis, moderada (TAS<100 mmHg) en un 15% vs 2% y severa (TAS<80 mmHg) en un 31% de los caso del grupo control, no describiéndose ningún caso de hipotensión severa en el grupo profilaxis.

Si consideramos sólo los casos en los que sí aparece hipotensión, en el grupo control el 27.27% (9 casos) son hipertensión grado leve, el 24.24% (8 casos) moderada y en 48.48% (16 casos, prácticamente la mitad) son grado severo.

En el grupo profilaxis aparece hipotensión en tres casos, aunque se contabiliza también como hipotensión leve un caso en el que sólo aparecieron náuseas, siendo en tres casos una hipotensión grado leve (75%) y en un caso (25%), hipotensión grado moderado.

En cuanto a las necesidades de bolos de efedrina para mantener la tensión arterial en el periodo de observación (considerado desde el inicio de la anestesia intradural hasta la extracción fetal y clampaje del cordón umbilical), en el grupo control un 40% de los casos no necesita de ningún bolo, un 27% necesita un bolo de 5 mg de efedrina, un 15% dos bolos, un 13% tres bolos y un 4% cuatro bolos.

En el grupo profilaxis, un 96% de las pacientes no necesita de tratamiento con efedrina y hay un caso que precisa de un bolo (2%) y otro que necesita dos bolos (2%).

## V.2.- Riesgo de hipotensión y factores relacionados

### V.2.1.- Grupo profilaxis

En este grupo, tan sólo tres pacientes tuvieron hipotensión. En la Tabla 6 se describen los datos clínico-demográficos de estas pacientes.

**Tabla 6: Datos demográficos, hemodinámicos basales y de la cesárea, para las pacientes del grupo profilaxis que sí tuvieron hipotensión**

Caso	Peso	Talla	Edad	E_Gest_S	IMC	T_Inc_U	T_Extr_F	Efedrina
1	69	169	36	38	24,16	12	100	Si
2	60	160	36	39	23,44	10	120	Si
3	84	170	33	38	29,07	16	50	No

Caso	TS <sub>DL</sub>	TD <sub>DL</sub>	TM <sub>DL</sub>	FC <sub>DL</sub>	FC <sub>DS-DL</sub>
1	95	55	72	95	17,00
2	103	57	77	89	6,00
3	108	69	84	89	20,00

Los valores de edad materna y edad gestacional son similares en los tres casos. Una de las pacientes presenta un IMC de 29.07, valor por encima de la media del grupo ( $28.2 \pm 4.6$ ). En dos de los tres casos, se observa una  $FC_{DS-DL}$  muy acusada (17.0 lpm y 20.0 lpm), muy por encima de la mediana encontrada en el análisis del grupo 2.0 lpm (RI -2.0 a 8.0) lo que nos puede predecir una gran predisposición de dichas pacientes a la hipotensión, apareciendo ésta incluso con el uso de profilaxis con fenilefrina.

Sus respectivos parámetros cordonales aparecen detallados en la Tabla 7. Cuando analizamos los resultados de la gasometría umbilical de estas pacientes, vemos que existe un caso (el número 2) con los siguientes resultados:  $pH_{Art} = 7.08$ ,  $pH_{Ven} = 7.24$ ,  $pCO_2_A = 82$ ,  $pCO_2_V = 54$ ,  $AcLac_A = 6.40$ ,  $AcLac_V = 4.70$  y al valorar las características de la madre y de la intervención, lo único que nos llama la atención es un tiempo de extracción de 120 segundos, valor muy por encima de la mediana de su grupo 68.0 segundos (46.5-87.5). En dicho caso además, los parámetros conocidos y confirmados en este estudio, como predictores de hipotensión tras anestesia intradural en cesáreas no aparecen, ya que tanto IMC, como edad materna, como edad gestacional y como  $FC_{DS-DL}$ , están dentro de unos valores considerados como de riesgo bajo para hipotensión.

**Tabla 7: Datos del neonato para las pacientes del grupo de profilaxis que sí tuvieron hipotensión**

Caso	pH_Art	pH_Ven	pCO <sub>2</sub> _A	pCO <sub>2</sub> _V
1	7,28	7,39	61	43
2	7,08	7,24	82	54
3	7,34	7,42	51	37
Caso	AcLac_A	AcLac_V	Gluc_A	Gluc_V
1	1,70	1,80	48,00	80,00
2	6,40	4,70	44,00	55,00
3	1,50	1,20	49,00	71,00
Caso	CO <sub>3</sub> H_A	CO <sub>3</sub> H_V	CO <sub>3</sub> HStd_A	CO <sub>3</sub> HStd_V
1	28,7	26,0	23,0	24,7
2	24,3	23,1	15,8	18,3
3	27,5	24,0	23,5	23,7
Caso	EBecf_A	EBecf_V	EB_A	EB_V
1	2,0	1,0	0,5	0,8
2	-5,7	-4,3	-7,9	-5,1
3	1,7	-0,5	0,8	-0,2
Caso	SO <sub>2</sub> _A	SO <sub>2</sub> _V	Dif_A_V_CO <sub>2</sub>	Dif_V_A_O <sub>2</sub>
1	11	63	18	-
2	3	15	28	12
3	26	59	14	33

### V.2.2.- Grupo control

En el grupo control, 33 pacientes de 52 tuvieron hipotensión (63%). Mediante regresión logística multivariante se identifican como factores relacionados con la hipotensión una mayor edad materna, una menor edad gestacional, un mayor IMC y una mayor diferencia FC<sub>DS-DL</sub> (Ver Tabla 8).

**Tabla 8: Comparativa de las características de la paciente en el grupo control, entre las que sufrieron y no sufrieron hipotensión**

Variables	Grupo control sin hipotensión (n=19)	Grupo control con hipotensión (n=33)	p-valor
Edad (años)	32.0(4.5)	35.3(4.7)	<b>0.020</b> <sup>§</sup>
Talla (cm)	164.3(6.5)	161.8(5.9)	0.156 <sup>§</sup>
Peso (kg)	69.4(7.1)	73.7(10.5)	0.089 <sup>§</sup>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.8(3.5)	28.2(4.1)	<b>0.042</b> <sup>§</sup>
E_Gest_S	39.0(38.0-39.0)	38.0(37.0-39.0)	<b>0.009</b> <sup>£</sup>
Sexo : Niño	7(29%)	17(71%)	0.388 <sup>∞</sup>
Niña	11(41%)	16(59%)	
T_Inc_U (min)	15.0(12.0-16.0)	16.0(11.5-20.0)	0.368 <sup>£</sup>
T_Extr_F (seg)	75.0(40.0-100)	70.0(55.0-105)	0.488 <sup>£</sup>
TS_DL (mmHg)	98.0(92.0-106)	99.0(92.0-108.0)	0.977 <sup>£</sup>
TD_DL (mmHg)	54.0(48.0-64.0)	56.0(52.0-62.0)	0.441 <sup>£</sup>
TM_DL (mmHg)	70.0(66.0-80.0)	72.0(69.0-78.0)	0.761 <sup>£</sup>
FC_DL (lpm)	81.0(75.0-86.0)	82.0(74.0-90.0)	0.725 <sup>£</sup>
TS <sub>DS-DL</sub>	9.5(4.0 a 16.25)	9.0 (2.5 a 12.5)	0.490 <sup>£</sup>
TD <sub>DS-DL</sub>	11.0(4.75 a 13.2)	11.0(5.5 a 14.5)	0.813 <sup>£</sup>
TM <sub>DS-DL</sub>	10.5(5.75 a 15.2)	10.0(6.0 a 14.5)	0.953 <sup>£</sup>
FC <sub>DS-DL</sub> (lpm)	0.5(-2.25 - 3.75)	6.0(-0.5-11.0)	<b>0.021</b> <sup>£</sup>

<sup>§</sup> Valores expresados mediante medias ( $\pm$ desviación típica) y comparados mediante el test T-Student

<sup>£</sup> Valores expresados mediante medianas (rango intercuartílico) y comparados mediante el test U-Mann-Whitney

<sup>∞</sup> Valores expresados mediante frecuencias y porcentajes y comparados mediante el test X<sup>2</sup>

Atendiendo a los resultados del modelo de regresión logística multivariante (Tabla 9), se observa que las variables edad, IMC, edad gestacional y diferencia  $FC_{DS-DL}$  son predictores independientes de riesgo de hipotensión en el grupo control.

En concreto, por cada año más de edad de la paciente aumenta el riesgo de hipotensión un 26% y por cada unidad de IMC dicho riesgo aumenta un 27%. Asimismo, por cada semana menos de gestación el riesgo se triplica, mientras que por cada latido/minuto adicional en la diferencia de  $FC_{DS-DL}$ , el riesgo aumenta un 19%.

**Tabla 9: Resultados del modelo regresión logística binaria multivariante para riesgo de hipotensión en el grupo control**

Variables	Coefficiente	OR (95% IC)	p-valor
Edad (años)	0.230	1.26(1.04, 1.53)	<b>0.020</b>
IMC ( $kg/m^2$ )	0.236	1.27(1.01, 1.58)	<b>0.036</b>
E_Gest_S	-1.194	0.3 (0.12,0.79)	<b>0.014</b>
$FC_{DS-DL}$ (lpm)	0.175	1.19(1.03,1.38)	<b>0.019</b>

### **V.3.- Resultados de los parámetros de gasometría cordonal.**

#### **Comparación entre grupos**

Los resultados neonatales vienen dados en la Tabla 10.

Cuando analizamos la gasometría arterial umbilical muestra diferencias significativas entre grupos, en las variables  $pCO_2$  (más altos en el grupo de profilaxis),  $AcLac$  (más altos en el grupo control),  $CO_3H^-$ ,  $EB_{ef}$  y  $EB$  todos ellos más bajos en el grupo control.

Así pues, vemos que la mediana del valor del pH en el grupo profilaxis es de 7.29 unidades (RI 7.26-7.32) y en el grupo control tiene el mismo valor, 7.29 unidades (RI 7.25-7.33), no existiendo diferencia por tanto entre ambos grupos ( $p=0.690$ ). La frecuencia de valores de  $pH \leq 7.20$  unidades es de 6% en el grupo profilaxis y de 9% en el grupo control, sin diferencias significativas entre ambos grupos ( $p=0.707$ ).

Los valores de glucosa también son similares en ambos grupos ( $p=0.705$ ).

El grupo profilaxis muestra valores de  $p\text{CO}_2$  arterial superiores significativamente frente al grupo control 57.0 mmHg (RI 55.0-61.0) vs 54.5 mmHg (RI 52.0-59.0) ( $p=0.018$ ).

Para los ácidos lácticos, es el grupo control el que muestra valores significativamente superiores al grupo profilaxis 2.05 mmol/L (RI 1.70-2.90) vs 1.70 mmol/L (RI 1.50-2.40), ( $p=0.022$ ).

El valor de  $\text{CO}_3\text{H}^-$  arterial umbilical es más bajo en el grupo control que en el grupo profilaxis de forma muy significativa, 26.0 mmol/L (RI 25.2-27.3) vs 27.6 mmol/L (RI 26.2-28.4), ( $p=0.003$ ).

Por último, el EB\_A también está más disminuido en el grupo control, -1.5 mmol/L (RI -3.3 a 0.2) vs 0.05 mmol/L (RI -1.3 a 0.8), ( $p=0.040$ ). Y el EBecf\_A es de -0.5 mmol/L (RI -2.1 a 1.2) y 1.10 mmol/L (RI -0.4 a 2.10) respectivamente ( $p=0.014$ ).

Tabla 10: Resultados de los parámetros de gasometría cordonal por grupo

	Grupo Control	Grupo Profilaxis	p-valor
<b>Umbilical Arterial</b>			
pH	7.29(7.25-7.33)	7.29(7.26-7.32)	0.690
pH ≤ 7.2	4(9%)	3(6%)	0.707 <sup>§</sup>
pCO <sub>2</sub> (mm Hg)	54.5(52.0-59.0)	57.0(55.0-61.0)	<b>0.018</b>
AcLac	2.05(1.70-2.90)	1.70(1.50-2.40)	<b>0.022</b>
Gluc	50.0(46.0-56.0)	50.0(46.0-55.0)	0.705
CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup>	26.0(25.2-27.3)	27.6(26.2-28.4)	<b>0.003</b>
CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup> std	21.9(20.2-23.0)	22.5(21.2-23.3)	0.183
EBecf	-0.5(-2.1 a 1.2)	1.10(-0.4 a 2.10)	<b>0.014</b>
EB	-1.5(-3.3 a 0.2)	0.05(-1.3 a 0.8)	<b>0.040</b>
SO <sub>2</sub>	6.0(3.0-13.50)	8.0(3.5 a 12.0)	0.746
<b>Umbilical venosa</b>			
pH	7.37(7.31-7.39)	7.35(7.31-7.39)	0.377
pCO <sub>2</sub> (mm Hg)	43.0(39.0-47.0)	45.0(41.0-49.0)	0.252
AcLac	1.70(1.50-2.10)	1.60(1.30-1.90)	0.053
Gluc	61.0(57.0-69.0)	60.5(56.0-64.0)	0.145
CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup>	24.1(23.5-24.8)	24.3(23.6-25.4)	0.313
CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup> std	22.4(20.4,23.2)	22.3(20.9-22.8)	0.649
EBecf	-1.1(-2.6 a -0.1)	-1.10(-2.3 a 0.0)	0.825
EB	-1.3(-2.9 a -0.3)	-1.10(-2.4 a -1.1)	0.712
SO <sub>2</sub>	29.0(14.0-47.0)	27.5(18.0-43.0)	0.933
<b>Diferencia arterio-venosa</b>			
pCO <sub>2</sub>	11.0(7.0-16.0)	13.5(10.0-16.0)	0.121
SO <sub>2</sub>	24.0(11.0-36.0)	20.0(10.5-26.5)	0.237

Valores expresados mediante medianas (rango intercuartílico) y comparados mediante el test U-Mann-Whitney salvo indicado

<sup>§</sup>Valores expresados mediante frecuencias y porcentajes y comparados mediante el test F de Fisher

Mención especial merecen los casos de pH arteriales  $\leq 7.20$  unidades, ya que tradicionalmente ha sido el punto de corte utilizado como límite inferior de la normalidad. Hay siete casos, cuatro en el grupo control y tres en el grupo profilaxis. Pero si el punto de corte lo ponemos en  $\text{pH}_{\text{Art}} < 7.20$  unidades, como marcan las tendencias más actuales, aparecen 4 casos, de los cuales tres (75%), pertenecen al grupo profilaxis, y uno (25%) al grupo control, ya que en dicho grupo existen tres casos de  $\text{pH}_{\text{Art}} = 7.20$  unidades.

Analizando minuciosamente estos cuatro casos, vemos que en uno de ellos (el perteneciente al grupo control), se produce una hipotensión categorizada como severa, que precisa de tres bolos de efedrina. El  $\text{pH}_{\text{Art}}$  en este caso es de 7.14 unidades, con una gasometría arterial que muestra una acidosis mixta, con elevación de cifras de  $\text{pCO}_2$  y  $\text{AcLac}$  y disminución de  $\text{CO}_3\text{H}^-$ ,  $\text{CO}_3\text{H}^- \text{std}$ , EB y EBcf.

En uno de los casos del grupo profilaxis se produce una hipotensión categorizada como leve, que precisa de un único bolo de efedrina. En los otros dos no hay hipotensión. Los valores de  $\text{pH}_{\text{Art}}$  son de 7.08 unidades, en el caso en el que aparece hipotensión leve, y de 7.15 unidades y 7.16 unidades, en los otros dos, mostrando las gasometrías arteriales unos parámetros típicos de acidosis mixta como en el caso del grupo control.

En los cuatro casos con  $\text{pH} < 7.20$  unidades, el tiempo de extracción está muy por encima, casi el doble (140, 120, 150 y 125 segundos respectivamente) del valor considerado como mediana para ambos grupos. 73.5 segundos (RI 45.0-105.0) en grupo control y 68.0 segundos (RI 46.5-87.5) en grupo profilaxis.

Cuando analizamos los valores de la gasometría venosa umbilical, no se observan diferencias en los resultados entre ambos grupos en ninguno de los parámetros analizados.

Señalar que en diez casos faltan los datos de gasometría arterial (6 en el grupo control y 4 en el grupo profilaxis) y en tres casos los de gasometría venosa (los 3 del grupo control) por problemas en la obtención y/o análisis de las muestras.

#### **V.4.- Identificación de factores asociados a la modificación de los parámetros de gasometría cordonal para cada grupo**

En las Tablas 11-15 se proporciona el estudio de correlación bivalente entre las características demográficas y clínicas de la paciente y los resultados de los parámetros de gasometría cordonal tanto arteriales como venosos en ambos grupos.

Para el grupo profilaxis y considerando los resultados de gasometría arterial umbilical, se identifica al tiempo de extracción fetal como factor asociado a una disminución del pH ( $r=-0.39, p=0.006$ ), de  $\text{CO}_3\text{H}^-$  ( $r=-0.30, p=0.038$ ), de  $\text{CO}_3\text{H}^- \text{std}$  ( $r=-0.34, p=0.018$ ), de EBecf ( $r=-0.35, p=0.015$ ) y de EB ( $r=-0.31, p=0.034$ ), y a un aumento del AcLac ( $r=0.46, p=0.001$ ) y de  $\text{pCO}_2$  ( $r=0.32, p=0.026$ ).

Analizando los resultados de la gasometría venosa umbilical dentro del grupo profilaxis, vemos al tiempo de extracción fetal asociado a un aumento de ácido láctico, ( $r=0.40, p=0.003$ ) y al tiempo de anestesia como factor relacionado con disminuciones del pH ( $r=-0.35, p=0.01$ ), del EBecf ( $r=-0.27, p=0.05$ ), del EB ( $r=-0.37, p=0.006$ ) y a un aumento de la  $\text{pCO}_2$  ( $r=0.30, p=0.029$ ). También se identifica una relación significativa entre TD\_DL y un aumento de ácido láctico ( $r=0.29, p=0.036$ ).

En el grupo control, también se observa relación entre tiempo de extracción fetal y AcLac, y entre tiempo de anestesia y pH,  $\text{pCO}_2$  y Glucosa. Asimismo, en este grupo juegan un papel importante IMC, FC\_DL y  $\text{FC}_{\text{DS-DL}}$ , principalmente en los resultados venosos.

Dentro de este grupo control, si analizamos los resultados de gasometría arterial umbilical, observamos un aumento de ácido láctico en relación con el tiempo de extracción fetal ( $r=0.38, p=0.008$ ) y además se identifica al tiempo de anestesia como determinante de una disminución de pH ( $r=-0.31, p=0.037$ ) y de un aumento de  $\text{pCO}_2$  ( $r=0.42, p=0.005$ ) y de glucosa ( $r=0.31, p=0.037$ ).

El IMC también se identifica como factor asociado a una disminución de pH ( $r=-0.39, p=0.007$ ), del EB ( $r=-0.31, p=0.034$ ) y de la  $\text{SO}_2$  ( $r=-0.41, p=0.009$ ) y a un aumento de  $\text{pCO}_2$  ( $r=0.30, p=0.045$ ).

La frecuencia cardiaca materna basal FC\_DL también se identifica en el grupo control a nivel arterial como factor asociado a un aumento de pH ( $r=0.38, p=0.009$ ), de glucosa ( $r=0.42, p=0.004$ ), de  $\text{CO}_3\text{H}^- \text{st}$  ( $r=0.33, p=0.034$ ), de EBecf ( $r=0.30, p=0.040$ ) y de EB ( $r=0.38, p=0.010$ ).

Cuando consideramos los datos de la gasometría umbilical venosa en el grupo control, encontramos una mayor asociación entre el IMC y una disminución de pH ( $r=-0.44, p=0.002$ ), de  $\text{CO}_3\text{H}^-_{\text{st}}$  ( $r=-0.36, p=0.014$ ), de  $\text{EB}_{\text{ecf}}$  ( $r=-0.35, p=0.016$ ) y de EB ( $r=-0.35, p=0.013$ ) y con un aumento de ácido láctico ( $r=0.35, p=0.015$ ) y de  $\text{pCO}_2$  ( $r=0.31, p=0.031$ ).

Además encontramos asociación entre  $\text{FC}_{\text{DL}}$  y un aumento de glucosa ( $r=0.44, p=0.001$ ), y  $\text{FC}_{\text{DS-DL}}$  y una disminución de pH ( $r=-0.35, p=0.014$ ), aumento de  $\text{pCO}_2$  ( $r=0.34, p=0.018$ ) y de ácido láctico ( $r=0.34, p=0.017$ ).

**Tabla 11: Correlación entre los factores clínico-demográficos y los resultados de los parámetros neonatales ARTERIALES en el GRUPO PROFILAXIS**

		pH	pCO <sub>2</sub>	AcLac	Gluc	CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup>	CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup> <sub>st</sub>	EB <sub>ecf</sub>	EB	SO <sub>2</sub>
<b>Edad</b>	r	-0,03	-0,1	0,01	0,1	-0,21	-0,07	-0,17	-0,15	0,16
	p	0,855	0,507	0,93	0,491	0,141	0,628	0,231	0,317	0,283
<b>IMC</b>	r	0,01	-0,03	-0,01	0,07	0,00	-0,07	-0,01	-0,01	0,10
	p	0,958	0,836	0,951	0,636	0,987	0,654	0,953	0,96	0,498
<b>E_Gest_S</b>	r	-0,07	0,24	0,13	-0,1	0,14	-0,02	0,10	0,00	-0,11
	p	0,646	0,097	0,368	0,495	0,344	0,883	0,503	0,999	0,447
<b>T_Inc_U</b>	r	-0,21	0,15	0,1	0,18	-0,21	-0,16	-0,23	-0,22	-0,11
	p	0,148	0,309	0,511	0,221	0,147	0,272	0,115	0,133	0,447
<b>T_Extr_F</b>	r	<b>-0,39</b>	<b>0,32</b>	<b>0,46</b>	-0,03	<b>-0,30</b>	<b>-0,34</b>	<b>-0,35</b>	<b>-0,31</b>	-0,03
	p	<b>0,006</b>	<b>0,026</b>	<b>0,001</b>	0,857	<b>0,038</b>	<b>0,018</b>	<b>0,015</b>	<b>0,034</b>	0,836
<b>TS_DL</b>	r	-0,06	0,15	0,20	0,09	0,15	0,12	0,08	0,05	0,14
	p	0,662	0,297	0,173	0,547	0,314	0,43	0,602	0,739	0,336
<b>TD_DL</b>	r	-0,03	0,12	<b>0,32</b>	0,15	0,04	-0,02	-0,04	-0,04	0,04
	p	0,819	0,433	<b>0,026</b>	0,299	0,792	0,92	0,791	0,812	0,811
<b>TM_DL</b>	r	-0,02	0,15	0,24	0,11	0,15	0,08	0,07	0,05	0,10
	p	0,892	0,309	0,101	0,446	0,304	0,586	0,634	0,757	0,507
<b>FC_DL</b>	r	-0,12	0,14	0,20	0,11	-0,09	-0,03	-0,13	-0,06	-0,03
	p	0,41	0,329	0,161	0,461	0,529	0,834	0,359	0,668	0,848
<b>FC<sub>DS-DL</sub></b>	r	0,21	-0,20	-0,19	-0,05	0,05	0,15	0,12	0,11	<b>0,35</b>
	p	0,158	0,178	0,194	0,735	0,759	0,307	0,397	0,470	<b>0,015</b>

Tabla 12: Correlación entre los factores clínico-demográficos y los resultados de los parámetros neonatales VENOSOS en el GRUPO PROFILAXIS

		pH	pCO <sub>2</sub>	AcLac	Gluc	CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup>	CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup> <sub>st</sub>	EB <sub>ecf</sub>	EB	SO <sub>2</sub>
Edad	r	0,02	0,09	0,02	0,09	0,05	0,06	0,01	0,03	-0,03
	p	0,898	0,532	0,902	0,513	0,736	0,651	0,942	0,858	0,843
IMC	r	-0,02	0,08	0,01	-0,05	-0,02	-0,13	-0,1	-0,17	0,02
	p	0,866	0,575	0,924	0,747	0,886	0,367	0,477	0,227	0,913
E_Gest_S	r	0,1	-0,05	0,13	0,08	0,09	0,1	0,16	0,06	0,05
	p	0,457	0,749	0,369	0,582	0,506	0,494	0,262	0,691	0,725
T_Inc_U	r	<b>-0,35</b>	<b>0,30</b>	0,12	0,07	-0,10	-0,27	<b>-0,27</b>	<b>-0,37</b>	-0,18
	p	<b>0,01</b>	<b>0,029</b>	0,393	0,63	0,471	0,053	<b>0,050</b>	<b>0,006</b>	0,203
T_Extr_F	r	-0,26	0,11	<b>0,40</b>	0,07	-0,23	-0,27	<b>-0,28</b>	<b>-0,27</b>	-0,12
	p	0,067	0,428	<b>0,003</b>	0,622	0,102	0,053	<b>0,041</b>	<b>0,049</b>	0,39
TS_DL	r	0,02	-0,01	0,21	0,06	0,07	0,06	0,02	0,01	0,11
	p	0,878	0,954	0,134	0,679	0,625	0,66	0,872	0,974	0,444
TD_DL	r	0,05	-0,05	<b>0,29</b>	0,14	0,00	0,01	-0,01	-0,05	0,05
	p	0,72	0,744	<b>0,036</b>	0,311	0,989	0,957	0,964	0,739	0,711
TM_DL	r	0,04	-0,02	0,25	0,12	0,06	0,04	0,03	-0,03	0,097
	p	0,79	0,899	0,072	0,391	0,688	0,767	0,829	0,831	0,493
FC_DL	r	-0,05	0,06	0,22	0,04	0,01	0,06	-0,03	-0,04	-0,04
	p	0,746	0,672	0,111	0,792	0,924	0,651	0,823	0,759	0,773
FC <sub>DS-DL</sub>	r	0,18	-0,11	-0,21	0,04	0,05	0,16	0,08	0,00	0,26
	p	0,19	0,441	0,125	0,769	0,725	0,246	0,594	0,999	0,064

Tabla 13: Correlación entre los factores clínico-demográficos y los resultados de los parámetros neonatales ARTERIALES en el GRUPO CONTROL

		pH	pCO <sub>2</sub>	AcLac	Gluc	CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup>	CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup> <sub>st</sub>	EB <sub>ecf</sub>	EB	SO <sub>2</sub>
Edad	r	0,11	-0,08	-0,08	0,13	-0,04	0,06	0,05	0,05	0,15
	p	0,468	0,588	0,607	0,380	0,815	0,731	0,764	0,724	0,357
IMC	r	<b>-0,39</b>	<b>0,30</b>	0,22	0,14	-0,07	-0,28	-0,24	<b>-0,31</b>	<b>-0,41</b>
	p	<b>0,007</b>	<b>0,045</b>	0,142	0,354	0,651	0,078	0,111	<b>0,034</b>	<b>0,009</b>
E_Gest_S	r	-0,06	-0,09	-0,02	-0,15	-0,25	-0,13	-0,15	-0,07	0,26
	p	0,696	0,552	0,898	0,32	0,101	0,421	0,324	0,649	0,108
T_Inc_U	r	<b>-0,31</b>	<b>0,42</b>	0,18	<b>0,31</b>	0,10	-0,16	-0,1	-0,1	-0,24
	p	<b>0,037</b>	<b>0,005</b>	0,243	<b>0,037</b>	0,536	0,306	0,532	0,527	0,149
T_Extr_F	r	-0,09	-0,02	<b>0,38</b>	-0,09	-0,22	-0,16	-0,20	-0,19	0,07
	p	0,568	0,89	<b>0,008</b>	0,548	0,142	0,305	0,187	0,202	0,679
TS_DL	r	0,09	-0,06	-0,15	-0,12	0,17	0,19	0,14	0,17	-0,02
	p	0,574	0,687	0,335	0,414	0,264	0,225	0,356	0,257	0,913
TD_DL	r	0,15	-0,07	-0,08	-0,21	0,16	0,17	0,14	0,18	0,04
	p	0,332	0,643	0,606	0,161	0,304	0,271	0,373	0,232	0,789
TM_DL	r	0,00	0,03	-0,04	-0,18	-0,01	-0,01	-0,01	-0,02	-0,02
	p	0,998	0,826	0,812	0,223	0,951	0,947	0,960	0,906	0,922
FC_DL	r	<b>0,38</b>	-0,17	-0,24	<b>0,42</b>	0,23	<b>0,33</b>	<b>0,30</b>	<b>0,38</b>	-0,15
	p	<b>0,009</b>	0,274	0,107	<b>0,004</b>	0,132	<b>0,034</b>	<b>0,040</b>	<b>0,010</b>	0,346
FC <sub>DS-DL</sub>	r	-0,16	0,14	0,12	0,10	0,09	-0,08	-0,02	-0,12	-0,21
	p	0,293	0,357	0,422	0,507	0,58	0,602	0,900	0,417	0,203

Tabla 14: Correlación entre los factores clínico-demográficos y los resultados de los parámetros neonatales VENOSOS en el GRUPO CONTROL

		pH	pCO <sub>2</sub>	AcLac	Gluc	CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup>	CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup> <sub>st</sub>	EB <sub>ecf</sub>	EB	SO <sub>2</sub>
Edad	r	-0,07	0,00	0,07	0,01	-0,09	-0,17	-0,14	-0,13	-0,03
	p	0,641	0,986	0,626	0,96	0,526	0,257	0,351	0,37	0,852
IMC	r	<b>-0,44</b>	<b>0,31</b>	<b>0,35</b>	0,08	-0,12	<b>-0,36</b>	<b>-0,35</b>	<b>-0,35</b>	-0,26
	p	<b>0,002</b>	<b>0,031</b>	<b>0,015</b>	0,611	0,426	<b>0,014</b>	<b>0,016</b>	<b>0,013</b>	0,081
E_Gest_S	r	-0,09	0,05	-0,08	-0,06	0,02	-0,09	0,06	0,01	0,06
	p	0,527	0,724	0,609	0,692	0,888	0,555	0,689	0,947	0,693
T_Inc_U	r	-0,12	0,13	0,28	0,20	0,00	-0,06	-0,05	-0,07	-0,15
	p	0,414	0,371	0,054	0,166	0,994	0,700	0,762	0,655	0,333
T_Extr_F	r	-0,1	0,04	0,23	0,07	-0,08	-0,12	-0,06	-0,08	-0,13
	p	0,504	0,765	0,113	0,647	0,593	0,413	0,667	0,589	0,395
TS_DL	r	0,1	-0,12	-0,06	0,08	0,21	0,14	0,18	0,16	0,09
	p	0,514	0,424	0,676	0,565	0,149	0,331	0,223	0,268	0,557
TD_DL	r	0,17	-0,11	-0,10	-0,07	0,23	0,23	0,24	0,23	0,02
	p	0,235	0,453	0,507	0,622	0,113	0,113	0,093	0,118	0,902
TM_DL	r	-0,03	0,08	0,12	-0,10	0,12	0,02	0,05	0,05	-0,16
	p	0,83	0,588	0,416	0,488	0,432	0,915	0,736	0,743	0,281
FC_DL	r	0,26	-0,17	-0,25	<b>0,44</b>	0,11	0,32	0,23	0,24	0,00
	p	0,068	0,256	0,084	<b>0,001</b>	0,472	0,028	0,116	0,102	0,979
FC <sub>DS-DL</sub>	r	<b>-0,35</b>	<b>0,34</b>	<b>0,34</b>	-0,07	-0,04	<b>-0,29</b>	-0,18	-0,24	-0,18
	p	<b>0,014</b>	<b>0,018</b>	<b>0,017</b>	0,641	0,776	<b>0,046</b>	0,218	0,101	0,230

Tabla 15: Correlación entre los factores clínico-demográficos y las diferencias arterio-venosas de SO<sub>2</sub> y de pCO<sub>2</sub> calculadas

		GRUPO PROFILAXIS		GRUPO CONTROL	
		DifA_V	DifV_A	DifA_V	DifV_A
		CO <sub>2</sub>	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>	O <sub>2</sub>
Edad	r	-0,19	-0,09	0,09	-0,05
	p	0,179	0,564	0,572	0,810
IMC	r	-0,11	-0,15	-0,13	-0,15
	p	0,451	0,348	0,400	0,465
E_Gest_S	r	<b>0,40</b>	0,13	-0,17	0,07
	p	<b>0,004</b>	0,443	0,291	0,722
T_Inc_U	r	-0,22	0,00	<b>0,39</b>	-0,10
	p	0,118	0,996	<b>0,010</b>	0,616
T_Extr_F	r	0,26	-0,19	0,04	-0,37
	p	0,074	0,243	0,814	0,060
TS_DL	r	0,23	0,13	0,00	0,23
	p	0,106	0,430	0,979	0,259
TD_DL	r	0,19	0,28	0,12	0,07
	p	0,189	0,082	0,451	0,728
TM_DL	r	0,266	0,255	-0,04	-0,12
	p	0,062	0,112	0,82	0,577
FC_DL	r	0,06	0,01	0,04	0,10
	p	0,704	0,929	0,808	0,63
FC <sub>DS-DL</sub>	r	-0,06	-0,01	-0,22	-0,06
	p	0,688	0,955	0,160	0,773

En la Tabla 16, podemos ver la comparación de los parámetros de gasometría cordonal en el grupo control entre pacientes que sufren hipotensión y pacientes que no.

Nos muestra que la hipotensión se asocia a un aumento de ácidos lácticos, tanto para los valores de la gasometría umbilical arterial como los de venosa.

Así vemos, que de los 33 pacientes del grupo control que presentan hipotensión, la mediana para el valor de ácido láctico en gasometría arterial umbilical es de 2.20 mmol/L (RI 2.0-3.10) y venosa de 1.90 mmol/L (RI 1.50-2.40), mientras que en los 19 pacientes que no presentan hipotensión, dichos valores son 1.80 mmol/L (RI 1.45-2.35) y 1.65 mmol/L (RI 1.50-1.80) respectivamente para valores gasométricos umbilicales arteriales y venosos.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas, con un valor  $p=0.017$  para los valores arteriales y un valor  $p=0.021$  para los valores venosos.

**Tabla 16: Resultados del efecto de haber tenido hipotensión sobre los parámetros de gasometría cordonal en grupo control**

	No hipotensos (n= 19)	Hipotensos (n=33)	p-valor
<b>Umbilical Arterial</b>			
pH	7.31(7.23-7.35)	7.28(7.25-7.32)	0.373
pH $\leq$ 7.2	2(12.5%)	2(6.7%)	0.602 <sup>§</sup>
pCO <sub>2</sub> (mm Hg)	53.0(49.0-60.0)	55.0(52.0-58.0)	0.563
Ac Lácticos	1.80(1.45-2.35)	2.20(2.0-3.10)	<b>0.017</b>
Gluc	49.0(46.0-53.0)	52.0(44.0-56.0)	0.707
CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup>	26.0(25.5-27.1)	25.8(24.9-27.6)	0.507
CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup> std	22.5(20.3-23.0)	21.8(20.2-23.0)	0.327
EBecf	-0.1 (-1.3 a 1.1)	-0.8(-2.3 a 1.2)	0.196
EB	-0.7(-2.2 a 0.6)	-1.6 (-3.5 a 0.2)	0.156
SO <sub>2</sub>	8.5(5.0 a 23.0)	6.0(3.0-11.0)	0.171
<b>Umbilical venosa</b>			
pH	7.37(7.33-7.39)	7.37(7.30-7.39)	0.480
pCO <sub>2</sub> (mm Hg)	43.0(40.0-46.0)	45.0(39.0-47.0)	0.795
Ac Lácticos	1.65(1.50-1.80)	1.90(1.50-2.40)	<b>0.021</b>
Gluc	61.0(54.0-69.0)	64.0(58.0-69.0)	0.527
CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup>	24.3(23.7-24.9)	23.7(23.1-24.8)	0.177
CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup> std	22.8(22.2-23.4)	22.3(20.3-23.1)	0.211
EBecf	-0.8 (-1.7 a 0.9)	-1.4(-2.8 a -0.1)	0.097
EB	-0.9(-1.6 a 0.5)	-1.5(-3.3 a -0.4)	0.125
SO <sub>2</sub>	31.0(19.0-53.0)	24.5(13.0 -45.0)	0.232
<b>Diferencia arterial vs venosa</b>			
pCO <sub>2</sub>	9.0(6.0-15.0)	12.0(8.5-16.0)	0.436
SO <sub>2</sub>	31.0(24.0-41.0)	18.0(10.0-32.0)	0.107

Valores expresados mediante medianas (rango intercuartílico) y comparados mediante el test U-Mann-Whitney salvo indicado

<sup>§</sup>Valores expresados mediante frecuencias y porcentajes y comparados mediante el test F de Fisher

El resumen del estudio de correlación viene dado en la Tabla 17, donde se puede observar que las variables que influyen en cada grupo son distintas, lo que sugiere la necesidad de realizar un estudio estratificando según grupo de intervención.

Tabla 17: Resumen de las relaciones significativas atendiendo a la correlación de Spearman

	pH	pCO <sub>2</sub>	AcLac	Gluc	CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup>	CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup> Std	EBecf	EB	SO <sub>2</sub>	DifCO <sub>2</sub>
<b>Grupo profilaxis datos arterial</b>										
IMC										
E_Gest_S										
T_Inc_U										
T_Extr_F	-	+	+		-	-	-	-		
TD_DL			+							
FC DS-DL									+	
	pH	pCO <sub>2</sub>	AcLac	Gluc	CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup>	CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup> Std	EBecf	EB	SO <sub>2</sub>	DifCO <sub>2</sub>
<b>Grupo profilaxis datos venosa</b>										
IMC										
E_Gest_S										+
T_Inc_U	-	+					-	-		
T_Extr_F			+				-	-		
TD_DL			+							
FC DS-DL										
	pH	pCO <sub>2</sub>	AcLac	Gluc	CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup>	CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup> Std	EBecf	EB	SO <sub>2</sub>	DifCO <sub>2</sub>
<b>Grupo control datos arterial</b>										
IMC	-	+						-	-	
T_Inc_U	-	+		+						
T_Extr_F			+							
FC_DL	+			+		+	+	+		
FC DS-DL										
Hipotens			+							
	pH	pCO <sub>2</sub>	AcLac	Gluc	CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup>	CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup> Std	EBecf	EB	SO <sub>2</sub>	DifCO <sub>2</sub>
<b>Grupo control datos venosa</b>										
IMC	-	+	+			-	-	-		
T_Inc_U										+
T_Extr_F										
FC_DL				+						
FC DS-DL	-	+	+		-					
Hipotens			+							

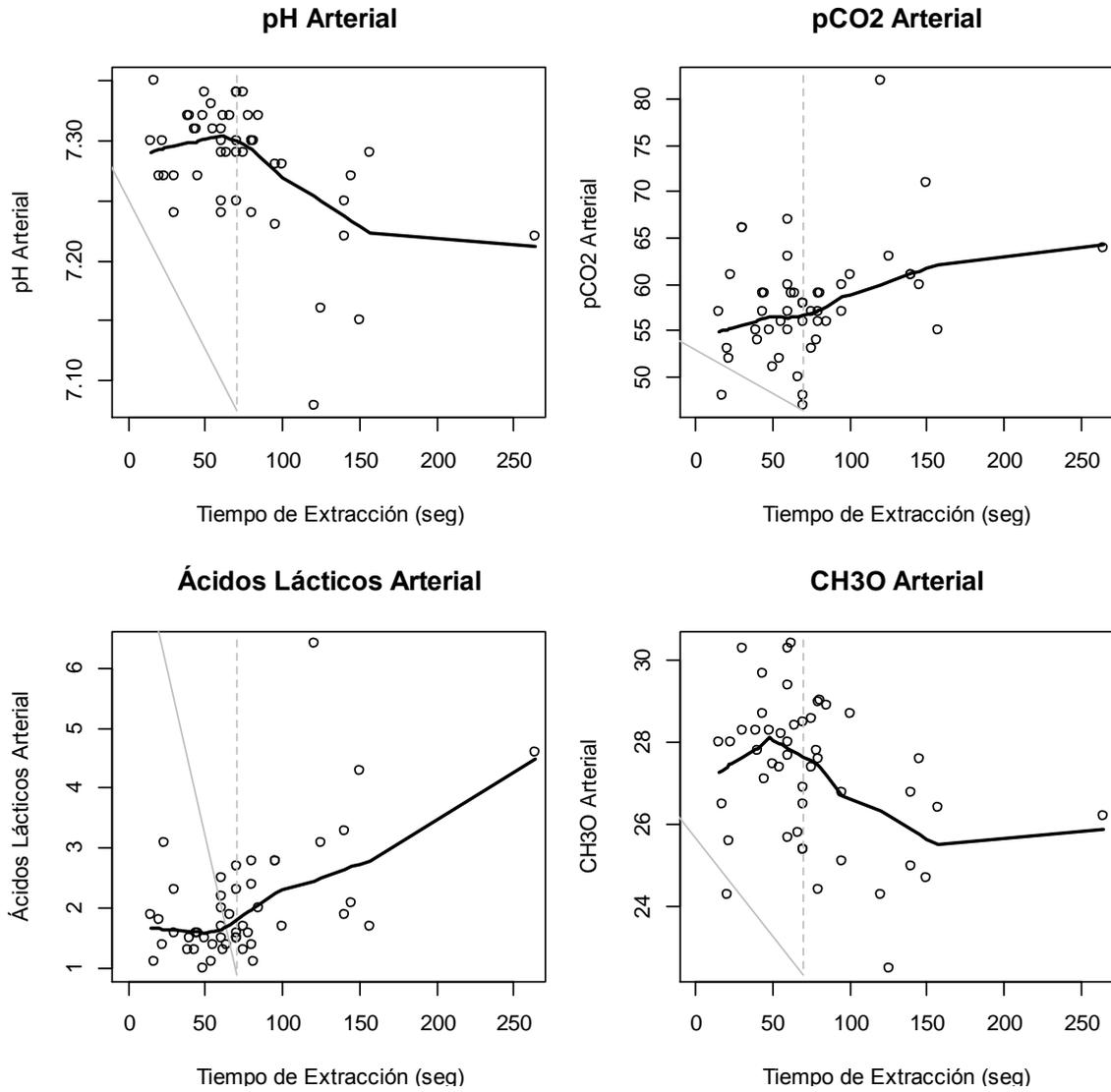
### **V.5.- Relación funcional entre los parámetros de gasometría cordonal y las variables demográficas y clínicas para las que se ha encontrado asociación**

Para conocer más profundamente si la relación observada entre algunos de los parámetros de gasometría cordonal y las variables explicativas es lineal o sólo se da a partir de un valor determinado, se han representado gráficamente los diagramas de dispersión de los puntos, considerando como variables dependientes los parámetros del neonato y como variables explicativas los factores para los cuales se ha identificado relación, y se han ajustado las curvas lowess (locally-weighted polynomial regression) a los datos, que son modelos flexibles que permiten identificar relaciones entre variables no lineales.

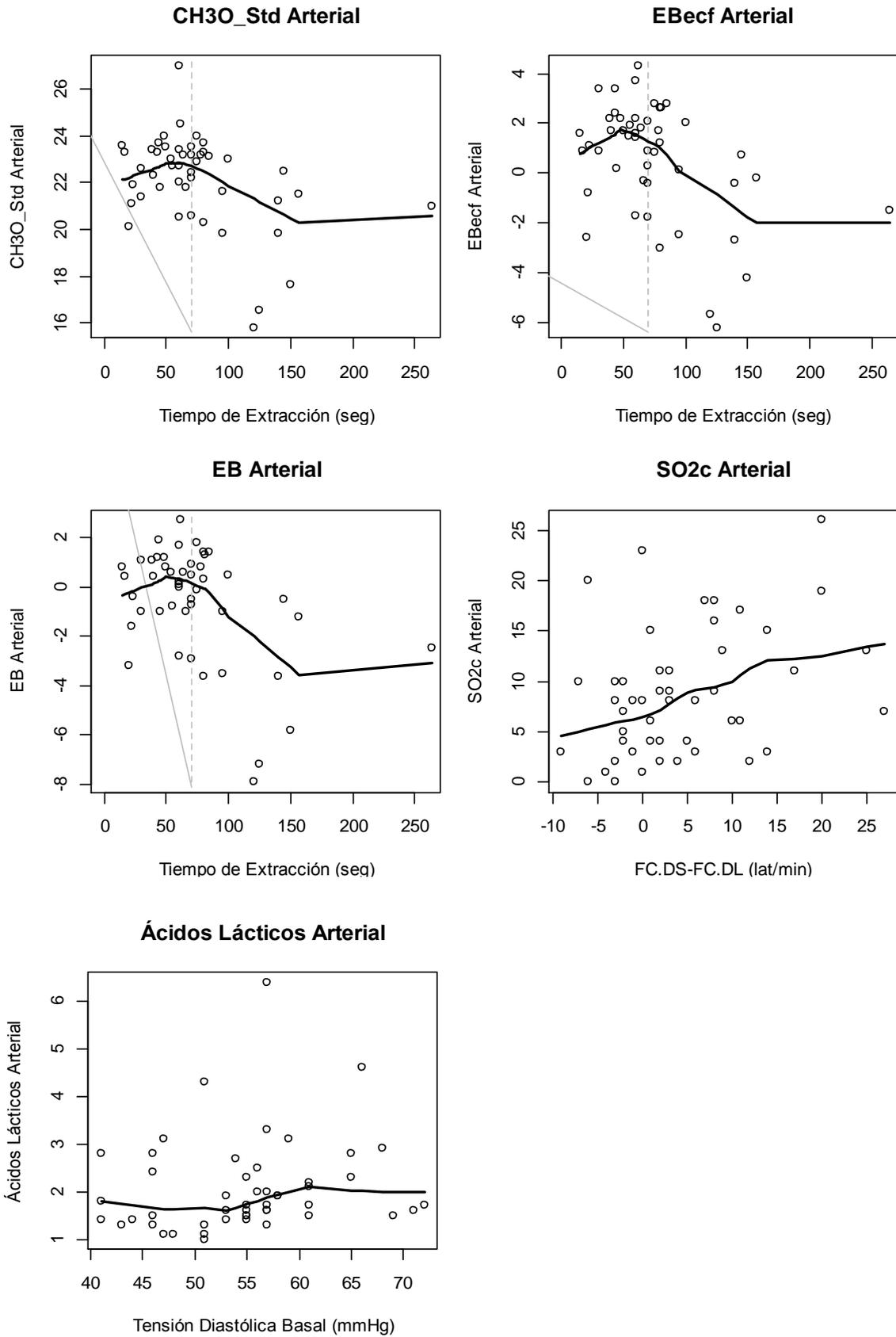
#### **V.5.1.- Relación funcional para los parámetros arteriales en el grupo Profilaxis**

En la Figura 7 se observa que en el grupo profilaxis, la variable tiempo de extracción fetal es la que más peso tiene, y parece haber una relación no lineal, que distingue el punto 70 segundos como punto de inflexión a partir del cual existe una relación entre los parámetros arteriales y el tiempo de extracción.

El efecto de la diferencia  $FC_{DS-DL}$  parece lineal, mientras que la tensión diastólica DL no parece influir sobre los parámetros arteriales, a pesar de haber resultado significativa según la correlación de Spearman, quizá por la presencia de valores influyentes, lo que sugiere la necesidad de recurrir a técnicas robustas para el análisis.



**Figura 7: Relación funcional para los parámetros ARTERIALES en el GRUPO PROFILAXIS**



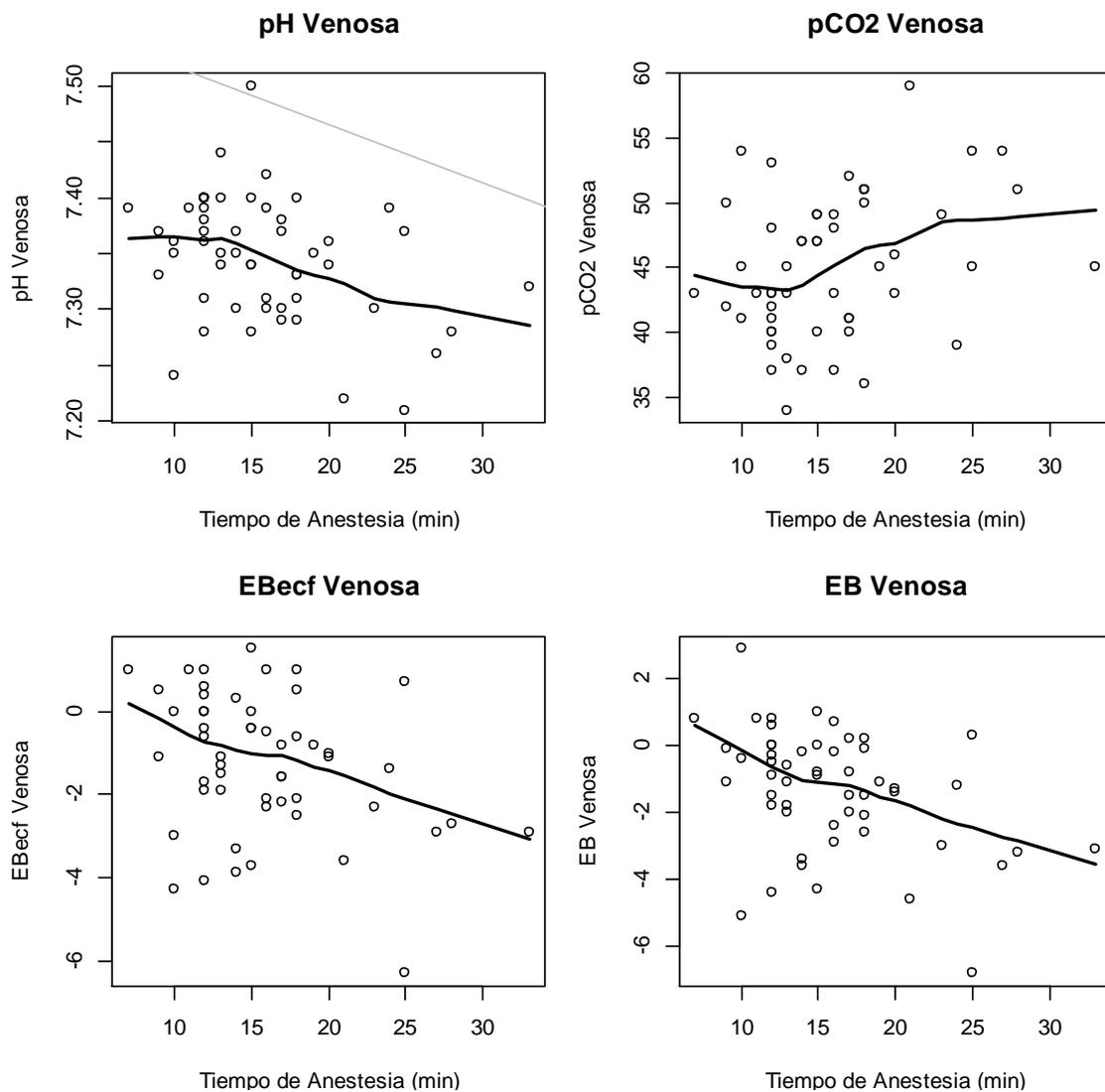
**Figura 7: Relación funcional para los parámetros ARTERIALES en el GRUPO PROFILAXIS**

### V.5.2.- Relación funcional para los parámetros venosos en el grupo Profilaxis

En cuanto a los parámetros venosos en el grupo profilaxis (Figura 8), es el  $T_{Inc\_U}$  el que tiene una mayor influencia sobre éstos, y no parece haber un cambio de tendencia claro salvo para el caso de pH y  $pCO_2$ , para el que tiempos mayores a 15 minutos parecen tener una mayor asociación.

El tiempo de extracción en este caso no parece tan relevante, y no se observa un punto de inflexión claro en la relación entre dicho tiempo y los parámetros venosos.

La tensión arterial diastólica y la edad gestacional parecen tener una relación marginal con estos parámetros.



**Figura 8: Relación funcional para parámetros VENOSOS en el GRUPO PROFILAXIS**

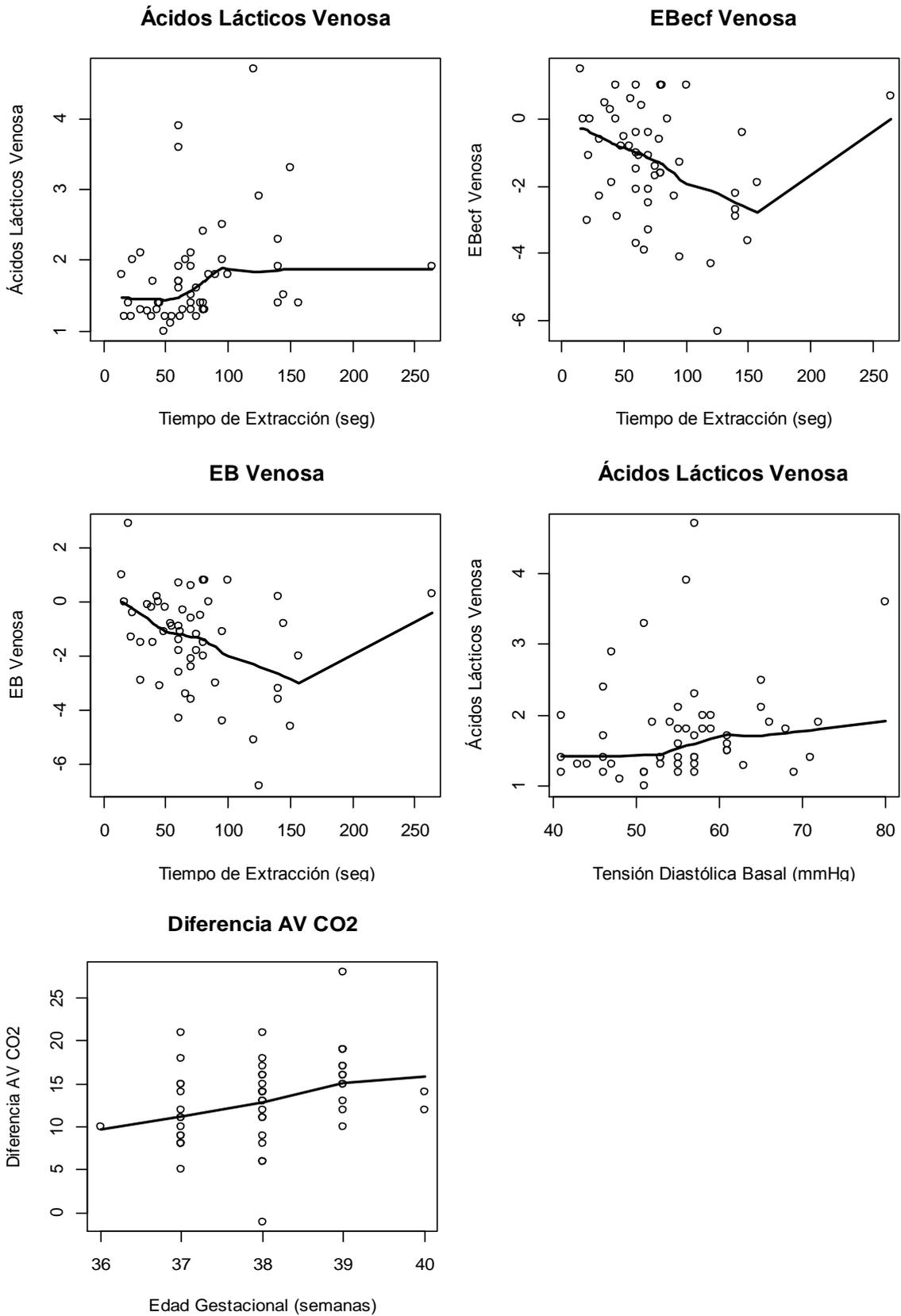
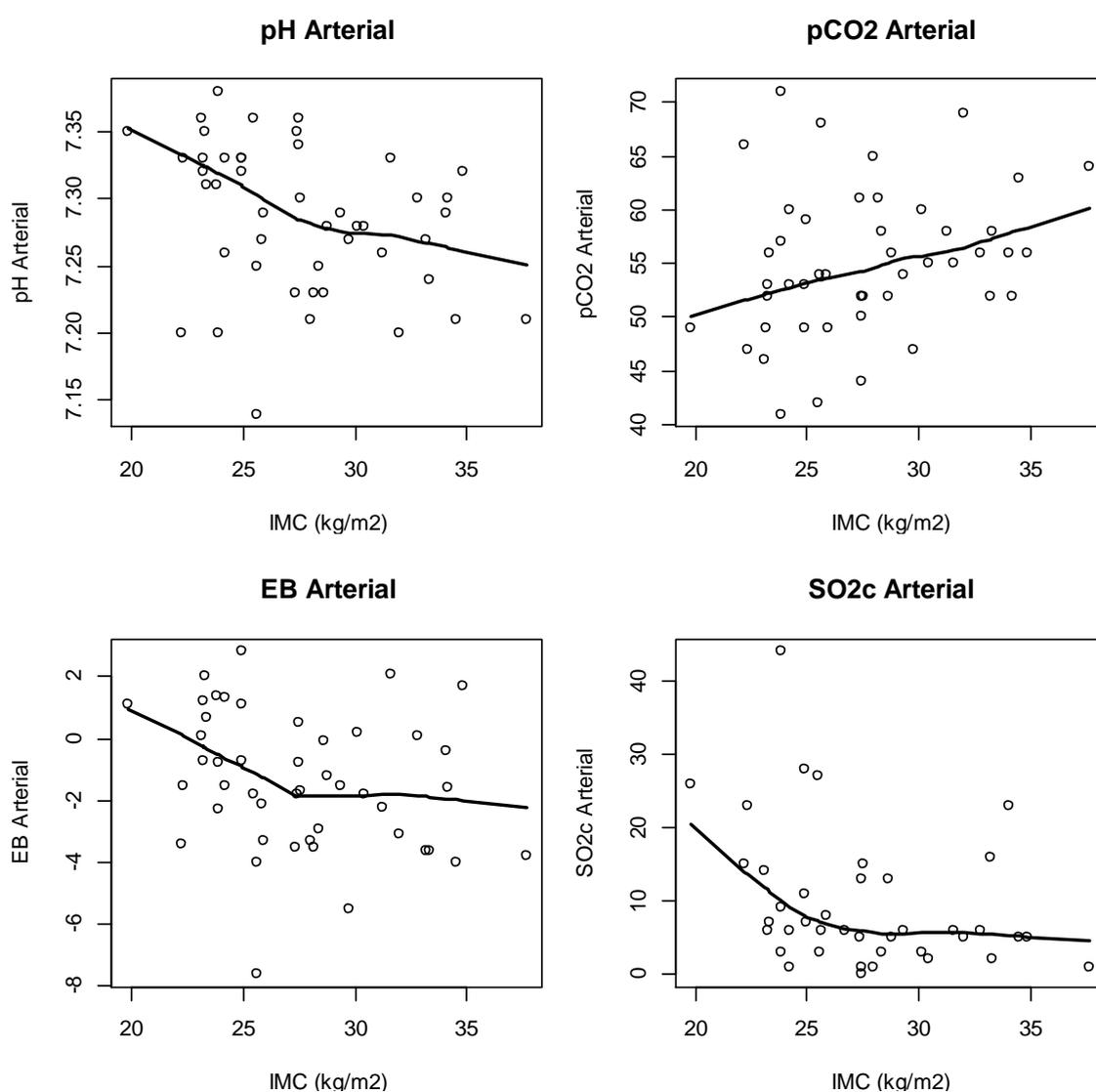


Figura 8: Relación funcional para parámetros VENOSOS en el GRUPO PROFILAXIS

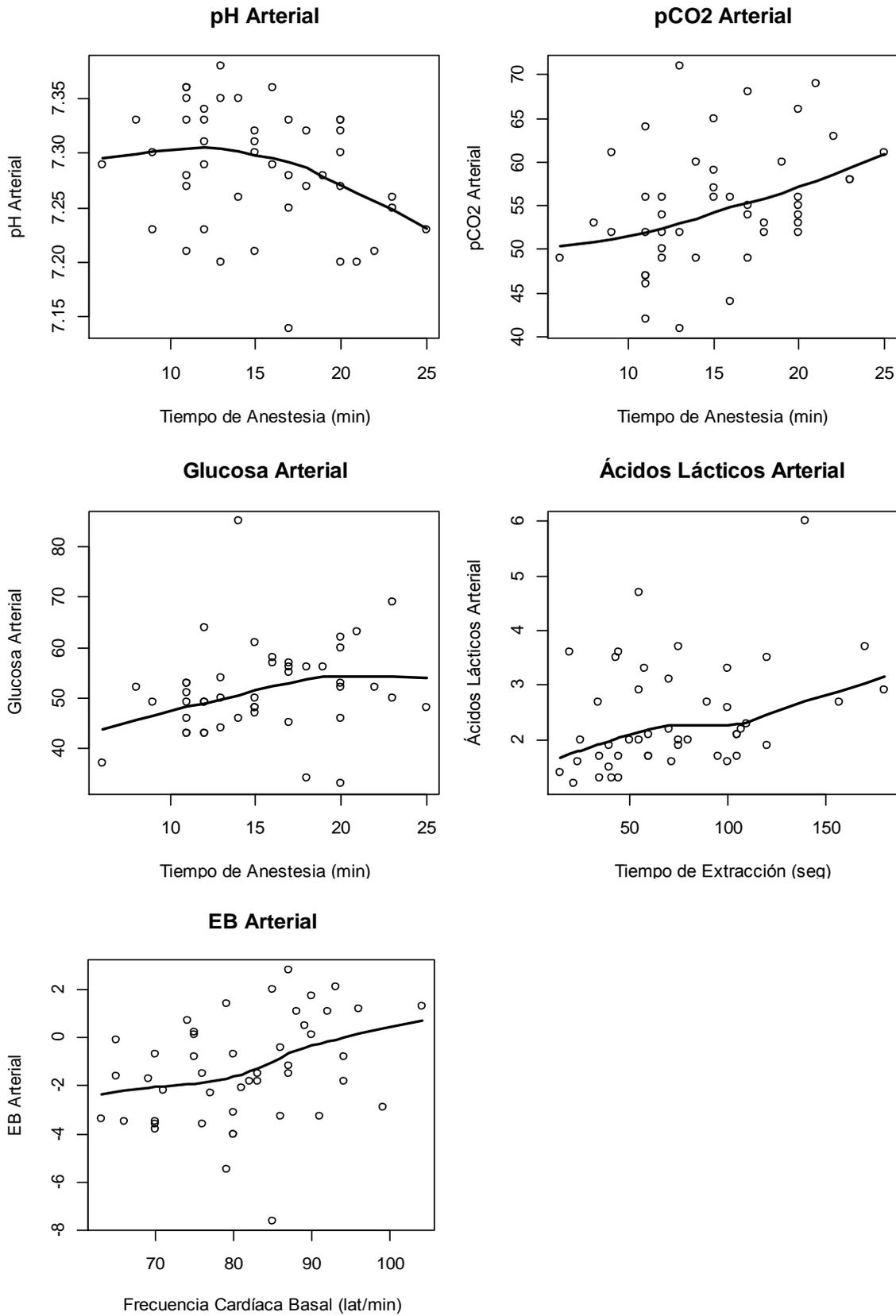
### V.5.3.- Relación funcional para los parámetros arteriales en el grupo control

La Figura 9, muestra que la relación entre IMC y los parámetros arteriales en el grupo control puede asumirse lineal, sin observar un punto de cambio, y también se observa una relación lineal para la mayoría de parámetros con T\_Inc\_U, si bien alguna de las relaciones podrían sugerir un punto de corte en 15 minutos (ej. para pH\_Art).

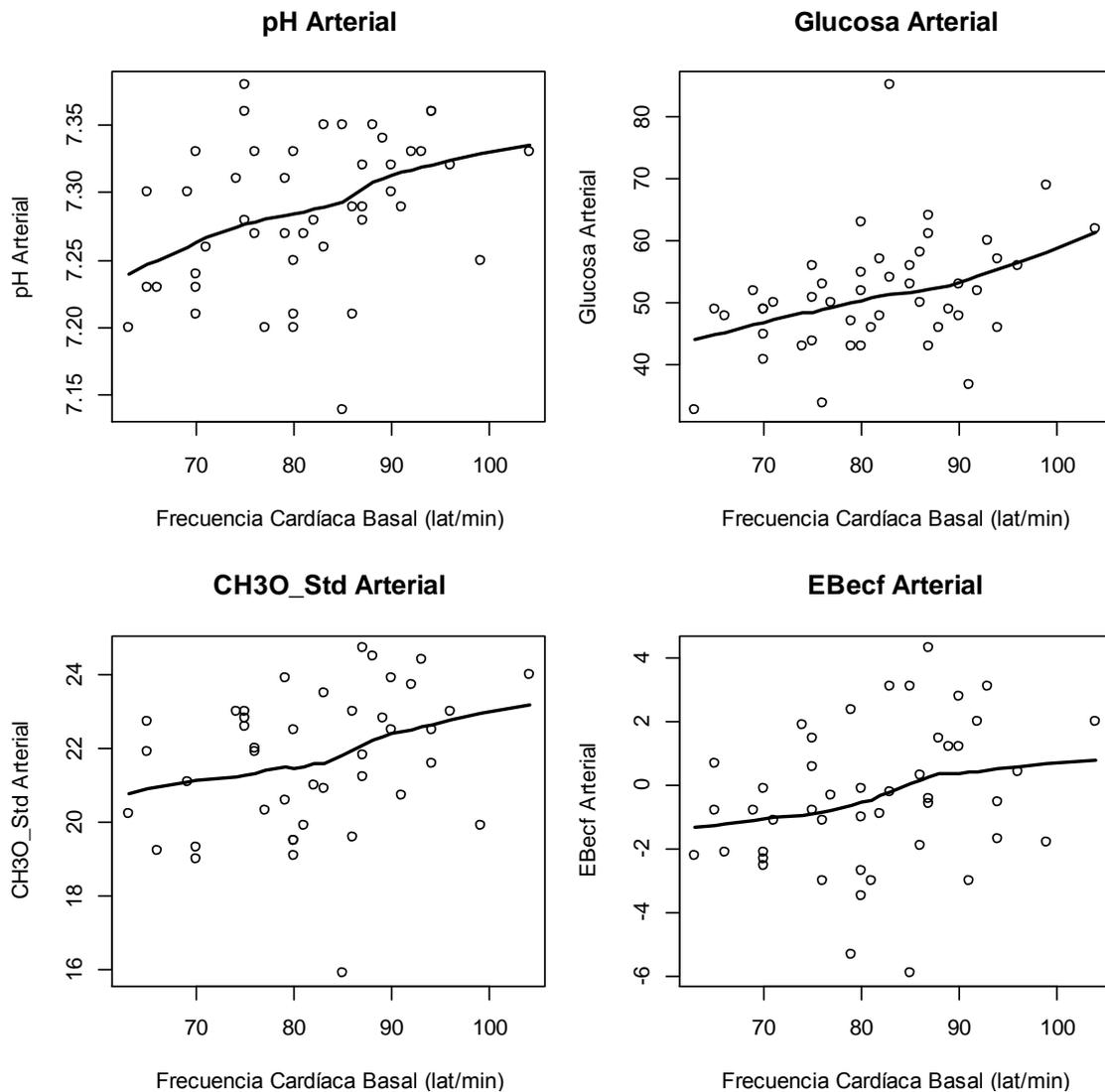
De la misma manera, el efecto de la FC\_DL tiene una representación lineal, con una tendencia más marcada a partir de 85 para algunos parámetros como EB\_A.



**Figura 9: Relación funcional para los parámetros ARTERIALES en el GRUPO CONTROL**



**Figura 9: Relación funcional para los parámetros ARTERIALES en el GRUPO CONTROL**



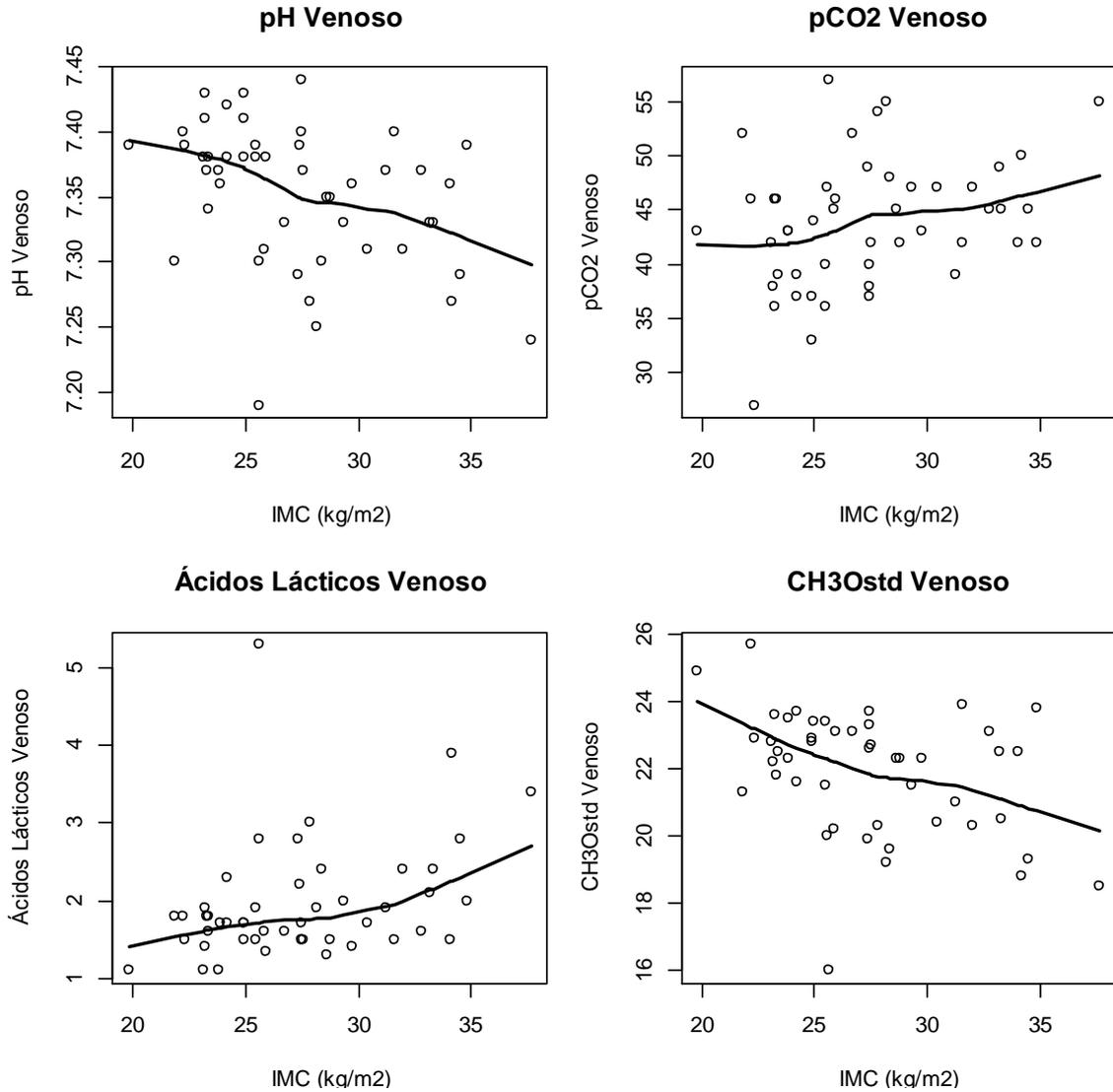
**Figura 9: Relación funcional para los parámetros ARTERIALES en el GRUPO CONTROL**

#### **V.5.4.- Relación funcional para los parámetros venosos en el grupo Control**

La relación funcional entre los parámetros venosos y el valor de IMC en el grupo control es lineal para la mayoría de los parámetros, si bien el punto de corte sugerido podría estar entre 25-30, en torno a 28. (Figura 10).

En cuanto a la diferencia  $FC_{DS-DL}$ , también podría asumirse lineal, con mayor tendencia para valores por encima de 5 o 10 lpm (más cercano a 10 para el caso de Ac Lac).

El tiempo de anestesia tiene un efecto totalmente lineal, mientras que en la FC podría haber un punto de cambio en  $FC=85$  lpm.



**Figura 10: Relación funcional para los parámetros VENOSOS en el GRUPO CONTROL**

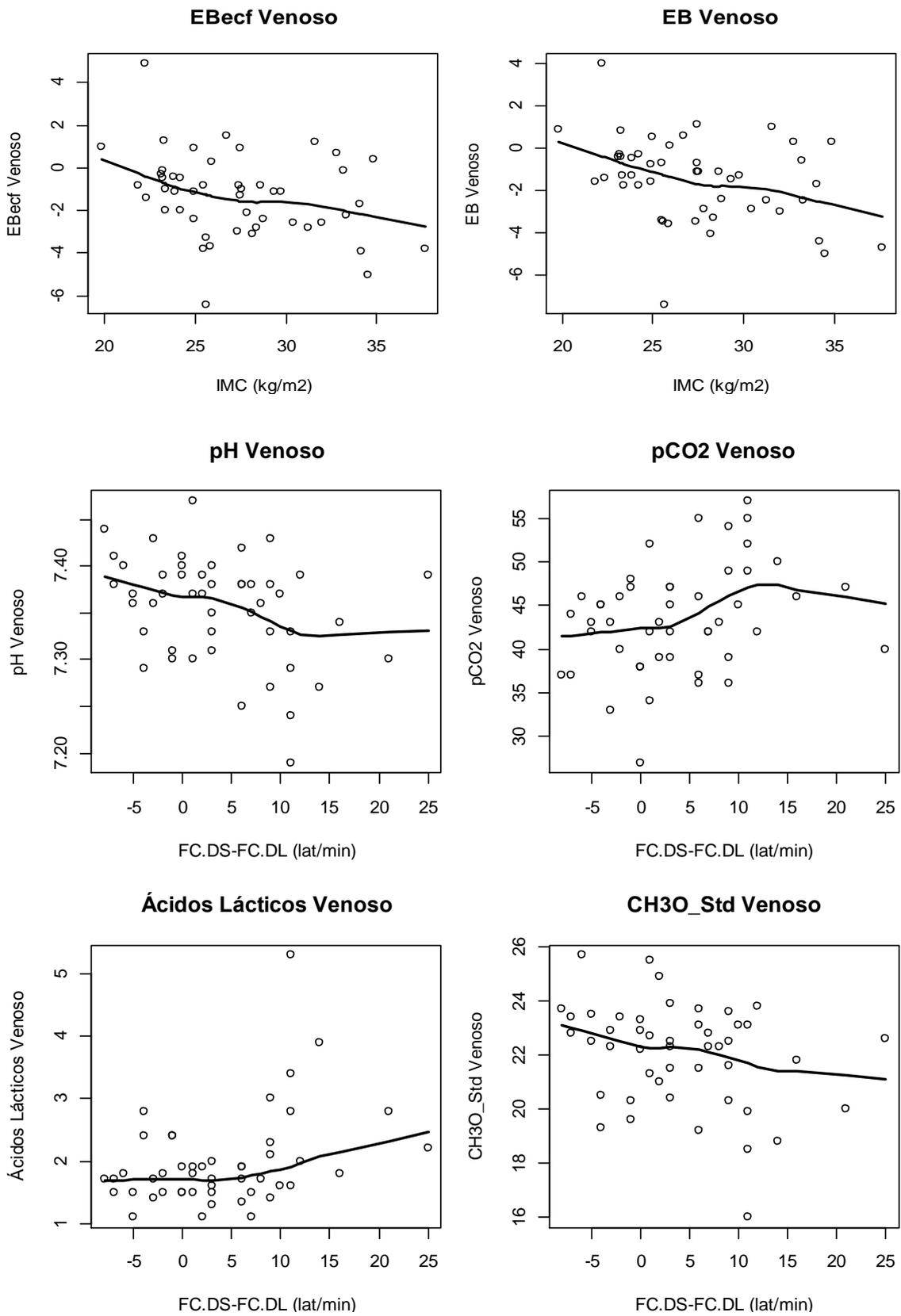
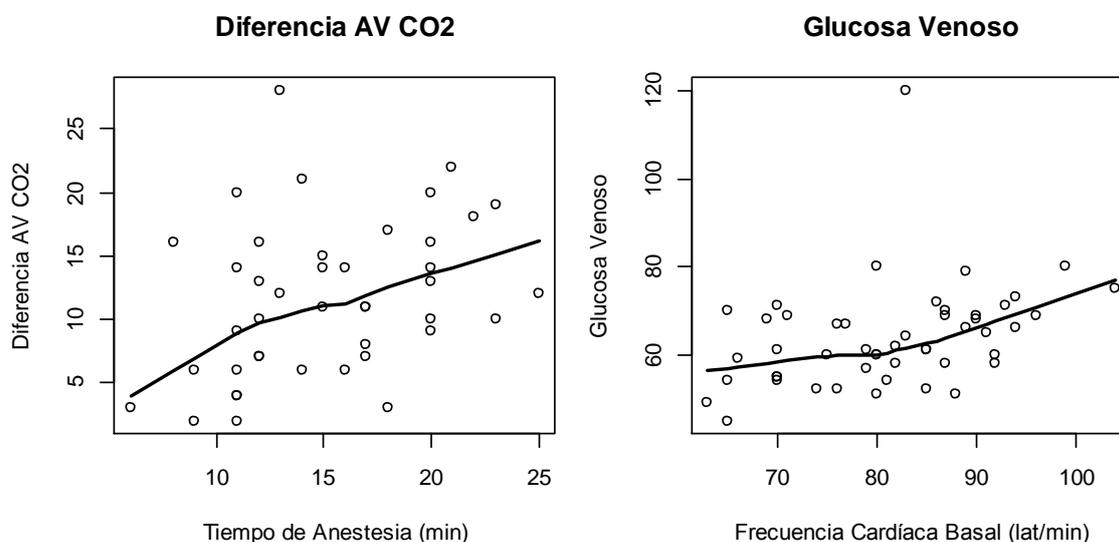


Figura 10: Relación funcional para los parámetros VENOSOS en el GRUPO CONTROL



**Figura 10: Relación funcional para los parámetros VENOSOS en el GRUPO CONTROL**

## **V.6.- Regresiones lineales robustas entre los parámetros de gasometría cordonal y las variables demográficas y clínicas y comparación de valores medianos para puntos de corte**

### **V.6.1.- Resultados para los valores de arteria umbilical en el grupo Profilaxis.**

Los resultados de los modelos de regresión (parte izquierda de la Tabla 18) y su posterior comparación por subgrupos según puntos de corte (parte derecha de la Tabla 18) muestran que las relaciones más claras se dan entre tiempo de extracción y pH,  $p\text{CO}_2$  y AcLac, con % de varianza explicada superiores al 10%.

Para AcLac, si bien se identifican dos variables asociadas (T\_Extr\_F y TD\_DL), el modelo multivariante no mantiene ambas como significativas. También cabe destacar la relación inversa entre T\_Extr\_F y EBecf, pues cada segundo de aumento disminuye el valor de EBecf en 0.02 unidades, similar a la relación entre tiempo de extracción y  $\text{CO}_3\text{H}^-$ std, siendo el valor mediano de  $\text{CO}_3\text{H}^-$  para el grupo con extracción superior a 70 segundos 1.2 unidades más bajo.

La regresión lineal positiva entre  $SO_2$  y  $FC_{DS-DL}$  explica el 11.1% de la varianza, e indica que por cada punto que aumenta la diferencia  $FC_{DS-DL}$ , el valor de  $SO_2$  aumenta 0.33 puntos de media.

**Tabla 18: Resultados de los modelos de regresión lineal robusta sobre los parámetros de gasonetría cordonal ARTERIAL en el GRUPO PROFILAXIS**

		Modelo regresión robusta			Test Mann-Whitney			
		coef	p	R <sup>2</sup>	Categ	Mediana	p	R <sup>2</sup>
<b>pH</b>	T_Extr_F	-	<b>0.016</b>	13.2%	≤70	7.30	<b>0.010</b>	
		0.0003			>70	7.28		
<b>pCO<sub>2</sub></b>	T_Extr_F	0.0411	<b>0.020</b>	11.7%	≤70	57.0	<b>0.044</b>	
					>70	59.0		
<b>AcLac</b>	T_Extr_F	0.0107	<b>0.034</b>	12.2%	≤70	1.60	<b>0.006</b>	
	TD_DL	0.0225		0.098	3.3%	>70		
<b>Ac Lac<sup>#</sup></b>	T_Extr_F	0.0034	0.306	5.8%	≤70	Ref	0.065	11.6%
					>70	0.443		
	TD_DL	0.0170	0.221	≤55	Ref			
				>55	0.331			
<b>CO<sub>3</sub>H<sup>-</sup></b>	T_Extr_F	0.0121	0.063	8.8%	≤70	28.0	0.109	
						>70		
<b>CO<sub>3</sub>H<sup>-</sup>std</b>	T_Extr_F	0.0084	0.122	5.6%	≤70	22.70	<b>0.036</b>	
						>70		
<b>EBecf</b>	T_Extr_F	0.0176	<b>0.016</b>	9.5%	≤70	1.60	0.059	
						>70		
<b>EB</b>	T_Extr_F	0.0131	0.140	7.1%	≤70	0.40	0.115	
						>70		
<b>SO<sub>2</sub></b>	FC DS-DL	0.3284	<b>0.005</b>	11.1%	≤10	8.0	0.133	
						>10		

<sup>#</sup> Resultados para el modelo de regresión lineal robusta multivariante (izquierda con variables continuas y derecha con variables categorizadas), considerando conjuntamente las variables que resultaron significativas en el univariante.

**V.6.2.- Resultados para los valores de vena umbilical en el grupo Profilaxis.**

Representados en la Tabla 19, el tiempo de anestesia parece ser la variable más influyente sobre los resultados de pH, pCO<sub>2</sub>, EBecf y EB, si bien para estas dos últimas también el tiempo de extracción parece jugar un papel influyente. En concreto, el grupo con duración >15min presenta 0.05 unidades menos de pH, 4 puntos más de pCO<sub>2</sub>, y más de 1 punto menos en EBecf y EB que el grupo con duración ≤15 minutos.

Para EBecf y EB, además del tiempo de anestesia influye el tiempo de extracción, si bien en los modelos multivariantes deja de ser significativo.

Destacan además los valores más bajos en DifA\_V\_CO<sub>2</sub> para edades gestacionales ≤38 semanas, y los valores más altos de ácidos lácticos para aquellos con TD\_DL >55 mmHg.

Tabla 19: Resultados de los modelos de regresión lineal robusta sobre los parámetros de gasometría cordonal VENOSA en el GRUPO PROFILAXIS

		Modelo regresión robusta			Test Mann-Whitney				
		coef	p	R2	Categ	Mediana	p	R <sup>2</sup>	
<b>pH</b>	T_Inc_U	-0.0041	<b>0.002</b>	11.4%	≤15	7.37	<b>0.017</b>		
					>15	7.32			
<b>pCO<sub>2</sub></b>	T_Inc_U	0.3088	0.093	8.2%	≤15	43.0	0.056		
					>15	47.0			
<b>Ac La</b>	T_Extr_F	0.0023	<b>0.121</b>	4.6%	≤70	1.4	<b>0.032</b>		
	TD_DL	0.0142	<b>0.065</b>	4.4%	≤55	1.4			
<b>Ac La<sup>#</sup></b>	T_Extr_F	0.0020	0.132	7.6%	<70	Ref(1.39)	0.067	10.0%	
	TD_DL	0.0121	0.136		>70	+0.229			
<b>EBecf</b>	T_Inc_U	-0.0933	0.063	7.4%	≤15	-0.4	0.145		
	T_Extr_F	-0.0152	<b>0.029</b>	4.1%	>15	-1.6			
<b>EBecf<sup>#</sup></b>	T_Inc_U	-0.1204	0.113	14.8%	<70	-0.8	0.236		
	T_Extr_F	-0.0108	0.318		>70	-1.6			
<b>EB</b>	T_Inc_U	-0.1371	<b>0.004</b>	13.7%	≤15	Ref(-0.80)	0.348		
	T_Extr_F	-0.0180	<b>0.022</b>	2.9%	>15	-0.51			
<b>EB<sup>#</sup></b>	T_Inc_U	-0.1479	<b>0.005</b>	16.2%	≤70	Ref(-0.80)	0.465		
	T_Extr_F	-0.0099	0.173		>70	-0.40			
<b>DifA_V_ CO<sub>2</sub></b>	E_Gest_S	1.6150	<b>0.026</b>	10.0%	≤15	-0.6	0.063		
					>15	-1.5			
<b>EB<sup>#</sup></b>	T_Inc_U	-0.1479	<b>0.005</b>	16.2%	≤70	-0.9	0.322		
	T_Extr_F	-0.0099	0.173		>70	-1.5			
<b>DifA_V_ CO<sub>2</sub></b>	E_Gest_S	1.6150	<b>0.026</b>	10.0%	≤15	Ref(-0.72)	0.193		
					>15	-0.82			
<b>DifA_V_ CO<sub>2</sub></b>	E_Gest_S	1.6150	<b>0.026</b>	10.0%	≤70	Ref(-0.72)	0.618		
					>70	-0.32			
<b>DifA_V_ CO<sub>2</sub></b>	E_Gest_S	1.6150	<b>0.026</b>	10.0%	≤38	12	<b>0.004</b>		
					>38	16			

<sup>#</sup> Resultados para el modelo de regresión lineal robusta multivariante (izquierda con variables continuas y derecha con variables categorizadas), considerando conjuntamente las variables que resultaron significativas en el univariante.

**V.6.3.- Resultados para los valores de arteria umbilical en el grupo Control.**

En el estudio de los valores de gasometría umbilical arterial del grupo control, destaca el claro efecto de IMC y FC\_DL sobre pH y EB. Tanto para pH como para EB, y los modelos multivariantes identifican a ambas como significativas, explicando más del 20% de la varianza (Tabla 20).

Sobre la glucosa arterial del grupo control, además de FC\_DL influye el tiempo de anestesia, y consideradas conjuntamente, se identifican como factores con valor independiente, explicando por encima del 25% de la varianza.

Asimismo, la FC\_DL también influye sobre  $\text{CO}_3\text{H}^-$ std y EBecf, siendo estos en torno a 2 puntos y 0.3 puntos más altos en el grupo con  $\text{FC}>85$  lpm respectivamente.

Tabla 20: Resultados de los modelos de regresión lineal robusta sobre los parámetros de gasometría cordonal ARTERIAL en el GRUPO CONTROL

		Modelo regresión robusta			Test Mann-Whitney			
		coef	p	R2	Categ	Mediana	p	R <sup>2</sup>
pH	IMC	-0.0056	<b>0.002</b>	14.9%	≤28	7.32	<b>0.009</b>	
				>28	7.27			
	T_Inc_U	-0.0034	<b>0.080</b>	7.9%	≤15	7.32	0.076	
				>15	7.27			
pH <sup>#</sup>	FC_DL	0.0022	<b>0.022</b>	15.9%	≤85	7.27	<b>0.021</b>	
				>85	7.32			
	IMC	-0.0044	<b>0.029</b>	26.8%	≤28	Ref(7.30)	<b>0.016</b>	
			>28		-0.05			
pH <sup>#</sup>	FC_DL	0.0019	<b>0.024</b>	26.8%	≤85	Ref(7.30)	<b>0.017</b>	26.8%
					>85	0.04		
	pCO <sub>2</sub>	IMC	0.6710	<b>0.004</b>	11.8%	≤28	53.0	
				>28	56.0			
T_Inc_U		0.6083	0.080	13.6%	≤15	52.0	0.094	
				>15	55.5			
pCO <sub>2</sub> <sup>#</sup>	IMC	0.5127	0.111	18.7%	≤28	Ref(51.5)	0.198	12.4%
					>28	3.48		
	T_Inc_U	0.4584	0.114	18.7%	≤15	Ref(51.5)	0.210	
			>15		3.37			
Glucosa	T_Inc_U	0.7182	<b>0.016</b>	13.8%	≤15	49.0	<b>0.036</b>	
				>15	55.5			
	FC_DL	0.4111	<b>0.002</b>	18.7%	≤85	49.0	0.098	
				>85	53.0			
Glucosa <sup>#</sup>	T_Inc_U	0.6114	<b>0.029</b>	25.2%	≤15	Ref(47.4)	<b>0.008</b>	19.2%
					>15	6.35		
	FC_DL	0.3567	<b>0.008</b>	25.2%	≤85	Ref(47.4)	0.106	
			>85		3.80			
EB	IMC	-0.1525	0.077	8.7%	≤28	-0.8	0.177	
				>28	-1.8			
	FC_DL	0.0817	<b>0.008</b>	14.0%	≤85	-1.8	<b>0.004</b>	
				>85	0.1			
EB <sup>#</sup>	IMC	-0.1321	0.056	20.1%	≤28	Ref -1.44	0.158	20.2%
					>28	-0.99		
	FC_DL	0.0754	0.011	20.1%	≤85	Ref -1.44	<b>0.027</b>	
			>85		1.66			

**Tabla 20 (cont.): Resultados de los modelos de regresión lineal robusta sobre los parámetros de gasometría cordonal ARTERIAL en el GRUPO CONTROL**

		Modelo regresión robusta			Test Mann-Whitney			
		coef	p	R2	Categ	Mediana	p	R <sup>2</sup>
<b>SO<sub>2</sub></b>	IMC	-0.3669	0.178	3.6%	≤28	7.0	0.113	
					>28	5.0		
<b>AC Lac</b>	T_Extr_F	0.0096	0.097	15.9%	≤70	2.0	0.133	
	hipotensión				0.3977	0.186		
					Sí	2.2	<b>0.018</b>	
<b>AC lac<sup>#</sup></b>	T_Extr_F	0.0083	0.007	20.1%	≤70	Ref(1.62)	0.467	12.6%
	hipotensión				0.4308	0.092		
					si	0.62	0.178	
<b>CO<sub>3</sub>H<sup>-</sup>std</b>	FC_DL	0.0634	<b>0.028</b>	11.4%	≤85	21.0	<b>0.008</b>	
					>85	22.8		
<b>EBecf</b>	FC_DL	0.0674	0.055	8.6%	≤85	-0.90	<b>0.028</b>	
					>85	0.40		

<sup>#</sup> Resultados para el modelo de regresión lineal robusta multivariante (izquierda con variables continuas y derecha con variables categorizadas), considerando conjuntamente las variables que resultaron significativas en el univariante.

#### V.6.4.- Resultados para los valores de umbilical venosa en el grupo Control.

En el estudio de los valores de gasometría umbilical venosa del grupo control (Tabla 21), se mantiene el efecto de IMC que se observaba también en arterial sobre la mayor parte de los parámetros, y aparece el efecto de FC<sub>DS-DL</sub>, que no se observaba en el arterial.

Aunque esta variable FC<sub>DS-DL</sub> pierde su significación cuando se incluye en los modelos multivariantes como continua, los modelos multivariantes que incluyen las variables IMC (≤28 vs >28) y la diferencia FC<sub>DS-DL</sub> (≤10 vs >10) dicotomizadas sí identifican el valor independiente de ambas. En concreto, cabe destacar el resultado del multivariante para pH, con un valor 0.06 unidades menos en el grupo de IMC>28 vs ≤28, y de en torno a 0.07 unidades menos para valores de la diferencia FC<sub>DS-DL</sub> superiores a 10 puntos, explicando conjuntamente un 35% de la varianza.

**Tabla 21: Resultados de los modelos de regresión lineal robusta sobre los parámetros de gasometría cordonal VENOSA en el GRUPO CONTROL**

		Modelo regres robusta			Test Mann-Whitney			
		coef	p	R2	Categ	Medi	p	R <sup>2</sup>
<b>pH</b>	IMC	-0.0053	<b>0.008</b>	16.8%	≤28	7.38	<b>0.005</b>	
	FC <sub>DS-DL</sub>	-0.0020	0.143	6.7%	>28	7.33		
<b>pH<sup>#</sup></b>	IMC	-0.0056	<b>0.011</b>	21.6%	≤10	7.37	<b>0.013</b>	
	FC <sub>DS-DL</sub>	-0.0017	0.166		>10	7.30		
<b>pCO<sub>2</sub></b>	IMC	0.3958	0.078	7.1%	≤28	Ref(7.39)	<b>&lt;0.001</b>	35.3
	FC <sub>DS-DL</sub>	0.2331	0.058	7.7%	>28	-0.058		
<b>pCO<sub>2</sub><sup>#</sup></b>	IMC	0.3681	0.165	13.0%	≤10	Ref(7.39)	<b>&lt;0.001</b>	
	FC <sub>DS-DL</sub>	0.2011	0.174		>10	-0.069		
<b>Ac Lac</b>	IMC	0.3958	0.078	7.1%	≤70	42.5	<b>0.036</b>	
	FC <sub>DS-DL</sub>	0.2331	0.058	7.7%	>70	45.0		
<b>AcLac<sup>#</sup></b>	IMC	0.3681	0.165	13.0%	≤10	43.0	<b>0.007</b>	
	FC <sub>DS-DL</sub>	0.2011	0.174		>10	49.0		
<b>Ac Lac</b>	IMC	0.0416	0.009	7.7%	≤28	Ref(41.3)	<b>0.040</b>	22.4
	FC <sub>DS-DL</sub>	0.0178	0.093	2.9%	>28	3.70		
<b>AcLac<sup>#</sup></b>	IMC	0.0405	0.047	9.3%	≤10	Ref(41.3)	<b>0.006</b>	
	FC <sub>DS-DL</sub>	0.0154	0.151		>10	6.17		
<b>Ac Lac</b>	IMC	0.0416	0.009	7.7%	≤28	1.70	0.149	
	FC <sub>DS-DL</sub>	0.0178	0.093	2.9%	>28	1.95		
<b>AcLac<sup>#</sup></b>	IMC	0.0405	0.047	9.3%	≤10	1.7	<b>0.001</b>	
	FC <sub>DS-DL</sub>	0.0154	0.151		>10	2.8		
<b>Ac Lac</b>	hipotensión	-0.7211	0.261	3.5%	No	1.65	<b>0.021</b>	
					sí	1.90		
<b>AcLac<sup>#</sup></b>	IMC	0.0405	0.047	9.3%	≤28	Ref(1.57)	0.070	17.7
	FC <sub>DS-DL</sub>	0.0154	0.151		>28	0.35		
<b>AcLac<sup>#</sup></b>	IMC	0.0405	0.047	9.3%	≤10	Ref(1.57)	<b>0.006</b>	
	FC <sub>DS-DL</sub>	0.0154	0.151		>10	0.77		

# Resultados para el modelo de regresión lineal robusta multivariante (izquierda con variables continuas y derecha con variables categorizadas), considerando conjuntamente las variables que resultaron significativas en el univariante.

Tabla 21 (cont.): Resultados de los modelos de regresión lineal robusta sobre los parámetros de gasometría cordonal VENOSA en el GRUPO CONTROL

		Modelo regres robusta			Test Mann-Whitney			
		coef	p	R2	Categ	Medi	p	R <sup>2</sup>
<b>CO<sub>3</sub>H<sup>-</sup>std</b>	IMC	-0.1858	0.063	18.1%	≤28	22.8	<b>0.025</b>	
					>28	21.25		
	FC <sub>DS-DL</sub>	-0.0626	0.277	5.0%	≤10	22.5	<b>0.049</b>	
					>10	20.0		
<b>CO<sub>3</sub>H<sup>-</sup>std<sup>#</sup></b>	IMC	-0.2154	<b>0.009</b>	24.1%	≤28	Ref	<b>0.001</b>	26.5%
					>28	-1.71		
	FC <sub>DS-DL</sub>	-0.0599	0.179		≤10	Ref	<b>0.005</b>	
					>10	-1.83		
<b>EBefc</b>	IMC	-0.1261	0.094	7.9%	≤28	-0.90	0.075	
					>28	-2.30		
<b>EB</b>	IMC	-0.1489	0.086	11.5%	≤28	-0.95	<b>0.045</b>	
					>28	-2.45		
<b>DifA_VCO<sub>2</sub></b>	T_Inc_U	0.4993	<b>0.035</b>	15.3%	≤15	10.0	0.215	
					>15	12.0		
<b>Glucosa</b>	FC_DL	0.4080	<b>0.006</b>	20.4%	≤15	60.0	<b>0.004</b>	
					>85	69.0		

# Resultados para el modelo de regresión lineal robusta multivariante (izquierda con variables continuas y derecha con variables categorizadas), considerando conjuntamente las variables que resultaron significativas en el univariante.

A la vista de todo este análisis, cabe destacar dentro del **grupo profilaxis** el claro efecto del **tiempo de extracción fetal (T\_Extra\_F)** sobre la práctica totalidad de los parámetros **arteriales**, efecto que no se encuentra en el grupo control (excepto para los ácidos lácticos), con un punto de inflexión en la mayoría de los parámetros en torno a 70 segundos.

También hay que destacar el efecto lineal del **tiempo de anestesia (T\_Inc\_U)** en los parámetros **venosos**, si bien el punto de corte de 15 minutos podría marcar una diferencia en algunos parámetros como pH y PCO<sub>2</sub>.

Cuando analizamos el **grupo control**, destacaremos el claro efecto del **IMC** y **FC\_DL** sobre los parámetros **arteriales**, más claro incluso que tiempo de anestesia o tiempo de extracción en la mayoría de los casos. Importante además es el efecto aditivo de ambos, ya que se quedan las dos variables en el análisis multivariante para algunos parámetros como el pH, y que los puntos de corte IMC=28 y FC\_DL=85 parecen categorizar en grupos con parámetros medios diferenciados. También reseñar el efecto de **tiempo de anestesia** sobre la glucosa

Además, el **IMC** y **FC<sub>DS-DL</sub>** tiene un claro efecto sobre los parámetros **venosos** del grupo control, también de forma aditiva independiente ya que ambos se mantienen significativos en el análisis multivariante para algunos casos como pH. Cabe destacar, que el punto de corte para FC<sub>DS-DL</sub>=10 lpm proporciona diferencias entre grupos, por ejemplo en pH, pCO<sub>2</sub>, AcLac y CH<sub>3</sub>O<sup>-</sup>std.

# **VI. DISCUSIÓN**

La hipotensión asociada con la anestesia espinal es una complicación común durante las cesáreas, hasta un 80% en algunos estudios si no se toman medidas profilácticas.<sup>143,167</sup>

Se han sugerido muchas medidas preventivas tales como hidratación con fluidos intravenosos,<sup>73-77</sup> uso de bajas dosis de anestésicos locales<sup>67-69</sup> o distintos regímenes de uso de vasopresores,<sup>110,143,147,148,168</sup> pero ninguna de dichas acciones ha servido para evitar el estrecho control hemodinámico y el tratamiento precoz de la hipotensión que siguen precisando estas pacientes.

Tal y como describe la última revisión Cochrane al respecto,<sup>28</sup> no hay un único método que por sí mismo prevenga completamente esta hipotensión asociada al bloqueo espinal en embarazadas. Ha habido estudios que han combinado varias de estas medidas con ánimo de llegar a la combinación adecuada para solucionar el problema.<sup>50,69,80</sup>

El uso de cristaloides antes del bloqueo espinal es prácticamente ineficaz, ya que pese a la expansión de volumen previa, el 85% de las pacientes presentan hipotensión. Esto sucede porque los cristaloides por sus características son rápidamente redistribuidos e inducen la secreción de PAN, favoreciendo la vasodilatación periférica y el paso de fluidos al tercer espacio.

Su administración después del bloqueo espinal, parece ser más útil, ya que de este modo se incrementaría el volumen intravascular en el momento de máximo riesgo de hipotensión, facilitando la rápida distribución del vasopresor administrado.<sup>167</sup> Algunos estudios demuestran una disminución importante de la incidencia de hipotensión, incluso desaparición, combinando el uso de cohidratación con cristaloides con la infusión profiláctica de fenilefrina a dosis altas (100 µg/min).<sup>80,107</sup>

En la actualidad, en la práctica clínica, siguen coexistiendo dos corrientes farmacológicas para el manejo de la hipotensión asociada a la anestesia espinal en cesáreas programadas: la profilaxis con fenilefrina o la actitud expectante y tratamiento de rescate de dicha hipotensión con efedrina. Nos llama la atención que no existan estudios diseñados para comparar las dos corrientes actualmente en uso, es decir que comparen la profilaxis de hipotensión en cesáreas programadas bajo anestesia espinal con fenilefrina frente a la actitud expectante y tratamiento de rescate de dicha hipotensión con efedrina.

Son múltiples los trabajos que han estudiado y establecido ampliamente las diferencias entre fenilefrina y efedrina, tanto para profilaxis como para tratamiento, y multitud de estudios en los últimos años han intentado averiguar cuál es la dosificación y modo de administración que nos permita obtener los mejores resultados maternos y fetales, pero en ninguno de ellos se comparan estas dos corrientes de la práctica clínica.

Hemos hallado cinco estudios relevantes en los que se analiza la profilaxis con Fenilefrina vs placebo, recogidos en un reciente metaanálisis publicado por Hessen et al.<sup>168</sup> en 2014, planteamiento que se asemejaría al de nuestro estudio, pero en todos ellos el tratamiento de rescate de primera línea en el grupo control se hace con fenilefrina y no con efedrina como en nuestro caso.<sup>50,107,137,138,167</sup> Todos establecen el rescate de la hipotensión con fenilefrina y solo dos de ellos utilizan la efedrina como fármaco de rescate para situaciones determinadas.

Doerthy et al.<sup>137</sup> establecen un protocolo con dos brazos de profilaxis (infusión y bolos), en el grupo bolos el rescate con fenilefrina se administraban con cualquier modificación de la TAS por debajo de la línea basal, es decir, su objetivo es mantener la TAS al 100% de las cifras basales y sólo cuando la TAS muestra cifras <80% de valores basales, administran 5 mg de efedrina e incluso 10 mg de efedrina sino remonta en un minuto.

En los otros cuatro estudios el tratamiento de rescate con fenilefrina se establece cuando TAS<80%. Langesaeter et al.<sup>50</sup> también administraban 5 mg de efedrina, pero solo cuando la hipotensión (TAS<90 mmHg) se acompañaba de bradicardia (FC<55 lpm), aunque describen un caso perteneciente al grupo de baja dosis de anestésico local y perfusión de fenilefrina, en el que se administró efedrina directamente como rescate, antes que fenilefrina.

## **VI.1.- CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES**

El método utilizado para la asignación de las pacientes a los Grupos Profilaxis y Control fue mediante listado opaco aleatorio, y la comparación entre grupos no muestra diferencias significativas en cuanto a las características demográficas de las pacientes (edad, peso, talla e IMC), valores hemodinámicos basales, o en la edad gestacional, ni en las dependientes de la intervención, tales como el tiempo de anestesia y el tiempo de extracción fetal.

En los otros estudios tampoco se encuentran diferencias en dichas características entre los distintos grupos establecidos.

Destacar que en ninguno de estos trabajos se hace referencia a la modificación de FC con el cambio de DL a DS ( $FC_{DS-DL}$ ) en la valoración inicial de las pacientes, y que como ya se ha descrito en la literatura, es un predictor reconocido de hipotensión arterial tras anestesia intradural en cesáreas.<sup>169,170,171</sup>

Ni se ha realizado un análisis de factores relacionados con la aparición de hipotensión y la influencia de los mismos en los resultados.

## **VI.2.- VALORES HEMODINÁMICOS**

Si bien, en nuestro estudio, los valores hemodinámicos basales no difieren entre ambos grupos, sí los tomados en el transcurso del estudio. Así los valores TAS\_5, TAD\_5 y TAM\_5 son significativamente más altos en el grupo profilaxis y el de FC\_5, significativamente menor en dicho grupo. A los veinte minutos dichos valores se han igualado para TAS y TAD, pero no para TAM y FC, en los que la diferencia sigue siendo significativa.

Dichos hallazgos son concordantes con los descrito en los otros trabajos, aunque en nuestro estudio, no hacemos una específica división entre periodo previo y posterior al nacimiento, como hacen en otros estudios.<sup>107,137</sup>

Nosotros, definimos hipotensión arterial que precisará de tratamiento como un descenso >20% de la TAS basal y/o aparición de clínica relacionada sin alcanzar el 20% el descenso tensional.

En los estudios revisados las definiciones de hipotensión arterial a partir de las cuales se administrará tratamiento son variadas.

Así, hay estudios que administran el tratamiento de rescate cuando la TAS disminuye un 20% de los valores basales, con 100µg de fenilefrina;<sup>107,138</sup> otros consideran hipotensión arterial la disminución de 20% de las cifras de TAS y/o TAD, usando como rescate 50 µg de fenilefrina;<sup>167</sup> o hay otros que consideran hipotensión arterial una cifra de  $TAS < 90$  mm Hg y administran 30 µg de fenilefrina<sup>50</sup> o la  $TAS \leq 100\%$  TAS basal.<sup>137</sup>

La incidencia de hipotensión en nuestro caso es de 63% en el grupo control y de 8% en el grupo profilaxis.

En el grupo intervención conseguimos una importante disminución de la incidencia y magnitud de hipotensión, ya que en un 48.5% de los casos de hipotensión en el grupo control es considerada ésta severa, mientras que en el grupo profilaxis no hubo ningún caso de hipotensión severa.

Destaca que la incidencia que nosotros encontramos en el grupo control es algo menor que en las descritas en otros estudios, aunque como ya se ha señalado, la incidencia va a depender mucho de la definición de hipotensión empleada o del límite establecido para el tratamiento de rescate.<sup>107,138,167</sup> De este modo, nosotros aplicamos tratamiento de rescate en un 94% de los casos de hipotensión en el grupo control (31/33) y en un 50% de los del grupo profilaxis (2/4).

Kee et al.<sup>138</sup> describen una incidencia de hipotensión (<80% TAS basal) de 88% en el grupo control vs 23% en el grupo profilaxis, usando una perfusión para profilaxis similar a la nuestra de 100 µg/min y un tratamiento de rescate con 100 µg de fenilefrina en bolo.

Das Neves et al.,<sup>167</sup> (<80% TAS basal) 85% de hipotensión en el grupo placebo, 32% en el grupo profilaxis con bolos de 50 µg de fenilefrina y 17.5% en el grupo perfusión a 0.15 µg/kg/min de fenilefrina. El tratamiento de la hipotensión una vez establecida lo hacen con 50 µg de fenilefrina en bolo.

Allen et al.<sup>107</sup> realizan cohidratación con 2.000ml de cristaloides en todos los casos y describen una incidencia de hipotensión (<80% TAS basal o <90 mmHg) cada vez menor conforme aumenta la concentración de fenilefrina en la perfusión, 80% en el grupo placebo, 30% en el grupo de perfusión a 25 µg/min, 15% con 50 µg/min, 11% con 75 µg/min, reportando una incidencia de 0% en el grupo de 100 µg/min. El tratamiento lo hacen con 100 µg fenilefrina en bolo. Este resultado se aproxima al descrito por Kee et al.<sup>80</sup> en un estudio publicado en 2005, en el que asocian a la perfusión de fenilefrina a altas dosis una cohidratación intensa con 2.000 ml de cristaloides tras la inducción anestésica, consiguiendo una incidencia de hipotensión de 1.9% frente a un 28.3% en el grupo en el que no hacen cohidratación.

Langesaeter et al.<sup>50</sup> realizan la profilaxis con tan solo 0.25 µg/kg/min de fenilefrina en dos dosis de bupivacaina (10 o 7 mg) y relacionan la aparición de hipotensión (TAS<90 mmHg) con el uso de altas dosis de anestésico local para la anestesia espinal (RR 1.6 para una TAS<80% basal, RR 2.1 para una TAS<70% basal), pero no detectan diferencias significativas comparando el grupo en el que se realiza profilaxis con el que no.

En el estudio de Doherty et al.<sup>137</sup> los hallazgos difieren bastante de los otros estudios. Ellos encuentran una incidencia de hipotensión antes de la extracción mayor en el grupo perfusión que en el grupo bolos (26.7% vs 23.3%) sobre todo en los primeros seis minutos tras la inducción anestésica y sin resultar clínica y estadísticamente significativo.

Analizando pormenorizadamente este trabajo, encontramos que pese a su inclusión dentro de los trabajos que comparan perfusión de fenilefrina profiláctica con placebo en el metaanálisis de Hessen,<sup>168</sup> como administran bolos de 120 µg de fenilefrina ante  $TAS \leq 100\%$  TAS basal, lo que hacen es comparar dos tipos de posología de administración de profilaxis con fenilefrina, perfusión continua vs bolos, por lo que la incidencia de hipotensión en ambos grupos es similar a la que se encuentra en otros trabajos en los grupos de profilaxis con fenilefrina. De ahí que también presenten una incidencia más alta de hipertensión reactiva. En realidad este estudio no tiene ningún grupo control sin administración de fenilefrina.

La incidencia de hipotensión en el grupo profilaxis en nuestro estudio (8%) también es más baja que en los otros estudios revisados. Esto puede ser debido a que nosotros utilizamos dosis altas de fenilefrina en perfusión que pueden causar un aumento de TAS por encima de línea basal y que no la interrumpimos hasta la extracción fetal. Esto puede causar preocupación acerca de posibles efectos adversos, sobre todo en el flujo sanguíneo útero-placentario.

Pero aunque nosotros no valoramos directamente dicho flujo ni las resistencias de dichos vasos, los altos valores en los pH de gasometría umbilical arterial y venosa pueden considerarse como una muestra indirecta de que dichos efectos adversos no han acaecido. Hay que recordar, que en nuestro estudio sólo incluimos embarazadas sanas, sin restricciones útero-placentarias previas.

En el presente estudio se finalizan los registros y la infusión tras la extracción fetal, algunos lo hacen en el momento de la incisión uterina<sup>138</sup> y otros<sup>107</sup> mantienen la perfusión hasta diez minutos después de la extracción fetal, con la intención de contrarrestar los potenciales cambios hemodinámicos derivados de la administración de oxitocina para favorecer la contracción uterina. Langesaeter et al.<sup>50</sup> mantienen la perfusión durante 20 minutos.

La mayoría de las investigaciones utilizan dosis altas de anestésico local (10 mg,<sup>138,50,167</sup> 12 mg<sup>107</sup> y 13.5 mg<sup>137</sup>) para el bloqueo espinal, lo que puede ser una de las principales causas de la incidencia de hipotensión. En este estudio optamos por utilizar también dosis altas (10 a 12 mg), aunque realizamos un ajuste en base a la altura de la paciente. Varios estudios han mostrado, que reduciendo dichas dosis se reduce la incidencia de hipotensión.

Ben David et al.<sup>172</sup> compararon 10 mg de bupivacaina hipóbara con 5 mg, añadiendo en ambos grupos 25 µg de fentanilo y demostraron que con dosis más bajas se consigue una disminución de los casos de hipotensión, de los requerimientos de vasopresores y de las náuseas.

Van de Velde et al.<sup>68</sup> comparan 9.5 mg con 6.5 mg de bupivacaina hipérbara y muestran que la incidencia de hipotensión y de rescates con vasopresores fue significativamente menor en el grupo de bajas dosis. En este sentido, llama la atención los hallazgos de Gregory et al.,<sup>173</sup> que no encuentran diferencias en cifras de TAS medidas de forma no invasiva entre el uso de 12.5 mg de bupivacaina hipérbara y 4.5 mg de bupivacaina isobara. Tampoco encuentran diferencias en la necesidad de uso de vasopresores, efectos secundarios, satisfacción de las pacientes ni en la necesidad de analgesia suplementaria.

Un metaanálisis de doce estudios, publicado en 2011, incluyendo casi a 700 gestantes, establecen el límite en  $\leq 8$  mg de bupivacaina para dosis bajas o  $>8$  mg bupivacaina para dosis altas y concluyen que, utilizando dosis bajas aparecen menos efectos adversos, tales como hipotensión y náuseas o vómitos, pero se ve comprometida la eficacia anestésica de la técnica, lo que puede ser peligroso en determinados escenarios.<sup>70</sup>

Langesaeter et al.<sup>50</sup> combinan el uso de altas o bajas dosis de anestésicos locales con perfusión de fenilefrina o placebo y utilizan métodos invasivos para la valoración hemodinámica de las pacientes. Comparan 10 mg de bupivacaina isobara con 7 mg, y encuentra un aumento del riesgo de hipotensión con la dosis alta con un RR=1.16 para una disminución de un 20% de las cifras basales y un RR=2.1 para una disminución de un 30%. El riesgo de náuseas inducidas por la hipotensión también es significativamente más elevado en el grupo de dosis alta con un RR=2.4. No encuentran relación entre la dosis de anestésico utilizado y las modificaciones del GC.

Sin embargo, cuando comparan los grupos que reciben profilaxis con fenilefrina con los grupos que reciben placebo, no encuentran diferencias significativas entre los valores de TAS pero sí en la disminución del GC ( $p=0.009$ ) y de la FC ( $p=0.004$ ) en los grupos profilaxis. No describen ningún caso de hipertensión reactiva en el estudio. Hay que considerar que la perfusión de fenilefrina usada es aproximadamente unos  $20 \mu\text{g}/\text{min}$ , dosis inferior a la utilizada en la mayoría de los estudios.

Nosotros consideramos que para trabajar con dosis bajas de anestésico local es conveniente realizar un bloqueo espinal con una técnica combinada, tal y como hacen Langesaeter et al.,<sup>50</sup> para asegurar la posibilidad de realizar la intervención quirúrgica sin tener que recurrir a anestesia general en el caso de que el nivel anestésico obtenido no fuera suficiente. En este estudio, si bien ningún paciente precisó de anestesia general, tres en el grupo de 7 mg y uno en el de 10 mg de anestésico local, necesitaron de un suplemento por vía epidural por analgesia insuficiente.

El uso de métodos invasivos de monitorización permite la detección inmediata de los cambios hemodinámicos que siguen al bloqueo espinal. El efecto vasodilatador de dicho bloqueo es de sobras conocido, pero lo que no se había demostrado tan claramente es el inmediato efecto que se produce sobre GC y RVS.

En el trabajo de Langesaeter et al.<sup>50</sup> el estudio hemodinámico nos muestra una importante disminución inicial en las RVS y un concomitante aumento del GC en todos los pacientes, con un pico de efecto a los tres minutos en los grupos de fenilefrina. Para ello usaban un monitor LIDCOplus (técnica de dilución de litio, mínimamente invasiva).

Así pues, aunque existe una disminución significativa de FC y GC en los pacientes que reciben fenilefrina respecto a los que no, en todos los grupos aparece un aumento en FC y GC respecto a la basal en los primeros minutos. No hay diferencias significativas en el VS. Estos hallazgos son muy útiles para el manejo de mujeres embarazadas con enfermedades cardíacas, en las que bruscos cambios hemodinámicos pueden ser perjudiciales y deben ser evitados.<sup>174</sup>

Siguiendo esta línea de trabajo Doherty et al.<sup>137</sup> intenta demostrar que el uso de una perfusión continua de fenilefrina provocará una menor disminución del GC que cuando ésta se usa en bolos. Monitorizan continuamente GC y VS, de forma no invasiva. Concluyen que no es así, y que en el grupo de bolos la disminución de la TAS es menor en los primeros minutos que con el uso de infusión.

Tras los estudios de los últimos años, cabe pensar que el uso aislado de los valores de tensión arterial como indicadores del GC y de la perfusión útero-placentaria, puede resultar poco fiable. Hay investigadores que sugieren el uso de FC como un marcador más apropiado del GC en el contexto del uso de la fenilefrina.<sup>142</sup>

Estudios previos que utilizan perfusiones de fenilefrina a altas dosis y lo combinan con cohidratación (2.000ml de cristaloides), consiguen una incidencia de hipotensión (TAS<80% TAS basal) en el grupo intervención de 1.9% pero tienen una hipertensión (TAS>120% TAS basal) reactiva en dicho grupo de 47%, superior a la nuestra (36%).<sup>80</sup>

Allen et al.<sup>107</sup> en su estudio también usaban en uno de los grupos una perfusión de fenilefrina de 100 µg/min, y en todos los casos realizaban cohidratación con 2.000 ml de cristaloides. En dicho grupo tuvieron una incidencia de hipertensión (TAS>120% TAS basal) previa a la extracción de 82% que les obligó a suspender la perfusión definitivamente en un 68% de los pacientes. Hay que destacar que en este estudio se utilizaba glicopirrolato para el tratamiento de la bradicardia, y que en el grupo de 100 µg/min se utilizó en siete pacientes (32%), lo que puede estar relacionado con una incidencia de hipertensión tan elevada. Reseñar que dicha hipertensión reactiva apareció también en los grupos de perfusiones a dosis menores.

Los mismos autores del estudio, consideraron a posteriori que quizás hubiera sido más adecuado detener la perfusión de fenilefrina ante la aparición de bradicardia, y reservar el uso de glicopirrolato para los casos en los que ésta se asociara a hipotensión. Probablemente así la incidencia de hipertensión y su magnitud hubiera sido menor.

En este estudio, aunque no había unos criterios preestablecidos para suspender o modificar la velocidad de la perfusión, no hubo ningún caso de hipertensión reactiva que clínicamente obligara a modificar o suspender la perfusión. Valorando las variables hemodinámicas basales de las pacientes y las obtenidas a los cinco minutos de la inducción anestésica, podemos hacernos una idea de la magnitud de la modificación en TAS y TAD en el grupo profilaxis.

La mediana para la TAS basal es de 100 mmHg, RI (95.0-107.0) y a los cinco minutos de 128 mmHg, RI (119-138), por lo que la TAS es 128% TAS basal. Para la TAD, los valores basales tienen una mediana de 55 mmHg, RI (51.0-59.0) y a los cinco minutos de 62 mmHg, RI (55.0-71.0), por lo que la TAD es 113% TAD basal.

En el análisis de su publicación, Allen et al.<sup>107</sup> concluyen que aunque disminuye la incidencia de hipotensión en el grupo de perfusión, ésta no se elimina totalmente, sobre todo tras el nacimiento. Señalan al hecho de que en los estudios hay que intentar hacer un protocolo simple y reproducible, lo cual tiene sus limitaciones. Al parar la bomba de perfusión cuando la TAS aumenta de 120% de línea basal, es posible que los casos de hipotensión aparezcan después de que la perfusión haya sido detenida, y aunque se reinicia, hay un periodo de latencia de la acción de la fenilefrina que provoca un episodio de hipotensión.

La elaboración de protocolos más flexibles, que no paren totalmente perfusión sino que la disminuyan, puede eliminar esta limitación e incluso eliminar totalmente la incidencia de hipotensión tras anestesia intradural en cesáreas.<sup>140,141,166</sup>

En la práctica clínica, puede ser más útil y apropiado titular la velocidad de infusión en respuesta a los cambios hemodinámicos que se van produciendo. Al hacerlo así, podría demostrarse una mayor exactitud en el control hemodinámico de las pacientes con la perfusión continua de vasopresor respecto al uso de bolos del mismo.

Nuestra experiencia clínica nos sugiere que empezando la perfusión de fenilefrina inmediatamente tras la inducción de la anestesia, ésta es más eficaz para disminuir tanto la incidencia como la gravedad de la hipotensión, y además evita los periodos de hipotensión y sus consecuencias, que pueden aparecer cuando la perfusión se inicia después de que la tensión arterial materna empiece a disminuir.

El inconveniente que encontramos en estos casos, es que las dosis totales necesarias de fenilefrina son más elevadas, y por lo tanto los posibles efectos secundarios más frecuentes.<sup>143</sup>

Ha quedado sobradamente demostrado que la FC materna es más baja en el grupo que recibe fenilefrina que en el grupo control. Existe disparidad en cuanto al manejo de la bradicardia refleja, que puede asociarse o no a hipotensión.<sup>162</sup>

Derivado de este hecho, se diseñaron varios estudios en los que se mezclaba efedrina con fenilefrina para intentar evitar dicha disminución de FC, pero se comprobó que cuanto más efedrina se administraba en la perfusión, mayor incidencia de acidosis fetal y de náuseas y vómitos aparecía.<sup>101,105,175</sup>

Así pues, estos hallazgos junto a los nuestros sugieren que la fenilefrina sola administrada en perfusión continua es una buena alternativa como vasopresor. En nuestro estudio, los valores para la frecuencia cardíaca tanto a los cinco como a los veinte minutos de la inducción anestésica eran significativamente más bajos que los basales, pero no hubo ningún caso que esta disminución tuviera una implicación clínica que obligara a la interrupción de la perfusión. Llama la atención que la disminución de FC se mantenga a los veinte minutos, cuando ya se ha producido una normalización de los valores para TAS y TAD.

En algunos trabajos, cuando la hipotensión se asocia a bradicardia (FC<55 lpm), administran 5 mg de efedrina,<sup>50</sup> o en otros paran la bomba de fenilefrina cuando la FC<50 lpm.<sup>138</sup> También hay trabajos en los que cuando FC <50 lpm se asocia a hipotensión administran 0.5 mg atropina.<sup>167</sup>

Doherty et al.<sup>137</sup> encuentran una disminución de FC similar entre ambos grupos, bolos y perfusión. Definen bradicardia como FC<60 lpm durante dos determinaciones consecutivas. Si se asocia a hipotensión la tratan con 0.6 mg de atropina, sino simplemente detienen la perfusión.

Allen et al.<sup>107</sup> en el protocolo de manejo anestésico de la hipotensión, incluyen el uso de glicopirrolato para el tratamiento de la bradicardia como ya se ha comentado.

### **VI.3.- FACTORES ASOCIADOS O PREDICTORES DE HIPOTENSIÓN**

En la literatura, se han descrito múltiples factores como asociados o predictores de la hipotensión materna tras bloqueo espinal en embarazadas: IMC, peso, talla y edad de la madre, edad gestacional en semanas y algunos parámetros hemodinámicos maternos.<sup>176,177,178,179,180,181</sup>

Al analizar nuestros datos, vemos que nuestro trabajo es concordante con lo ya descrito en estudios previos. Encontramos que las variables edad materna, IMC, edad gestacional y FC<sub>DS-DL</sub>, son predictores independientes de riesgo de hipotensión arterial. Así, por cada año más de edad de la paciente, aumenta el riesgo de hipotensión un 26%, por cada aumento de una unidad de IMC, lo hace un 27%. Por cada semana menos de gestación, el riesgo se triplica y por cada latido minuto adicional en la diferencia de FC<sub>DS-DL</sub> el riesgo aumenta un 19%.

Además, en la diferencia en  $FC_{DS-DL}$  hay que destacar su asociación con los parámetros venosos neonatales en el grupo control, negativa para los valores de  $pH_{Ven}$  y  $CO_3H^-std_V$ , y positiva para los de  $pCO_2_V$  y  $AcLact_V$ .

Esto lo interpretamos como que identifica a las pacientes de mayor riesgo de hipotensión y por tanto de tratamiento con efedrina y su correspondiente efecto sobre los receptores  $\beta$ -adrenérgicos fetales con producción de ácido láctico, deterioro del equilibrio acido-base y menores  $CO_3H^-std$  (acidosis metabólica) ya descrito por Kee et al.<sup>182</sup> Los resultados también nos muestran que la hipotensión, se asocia a un aumento significativo de ácido láctico tanto para los valores arteriales ( $p=0.017$ ) como venosos ( $p=0.021$ ).

#### **VI.4.- NÁUSEAS Y VÓMITOS**

En nuestro estudio, encontramos una incidencia de náuseas del 48% en el grupo control frente a un 7% en el grupo profilaxis ( $p<0.001$ ), y de vómitos, un 15% en el grupo control frente a ningún caso en el grupo profilaxis ( $p=0.003$ ).

Aunque existen múltiples factores relacionados con la etiología de náuseas y vómitos durante las cesáreas bajo bloqueo espinal, la hipotensión es la más importante, especialmente en el periodo de inicio de la cirugía. Su incidencia está en torno a un 4% en pacientes en los que se mantiene la tensión arterial sistólica en torno a la basal, y ésta varía desde un 16% a un 40% en pacientes en los que dicha tensión cae por debajo de un 80 a 90 % de niveles previos.<sup>135</sup>

Diversos estudios han demostrado una disminución en la incidencia de náuseas y vómitos cuando utilizamos fenilefrina como profilaxis de hipotensión en cesáreas bajo anestesia espinal. Este hecho se ha relacionado con la atenuación del aumento del tono vagal, que acompaña a la brusca disminución de la precarga que se asocia con la anestesia espinal.<sup>81,105,139,183</sup>

Cuando utilizamos efedrina para profilaxis de hipotensión hay una mayor incidencia de náuseas y vómitos aunque los valores de tensión arterial estén dentro de niveles considerados normales.<sup>97</sup> Esto podría explicarse en parte por una mayor incidencia del reflejo de Bezold-Jarisch, que es una respuesta refleja a la disminución del retorno venoso y que es más frecuente en el caso de que exista estimulación  $\beta$ -adrenérgica.<sup>184</sup>

Los receptores 5-HT<sub>3</sub>, en presencia de una disminución del volumen sanguíneo, pueden ser un importante factor para inducir el reflejo de Bezold-Jarisch vía los receptores 5-HT<sub>3</sub> localizados en las terminaciones nerviosas vagales intracardiacas.

Existen varios estudios que evalúan el efecto de la administración de ondansetron como antagonista de los receptores 5-HT<sub>3</sub> en la respuesta hemodinámica materna tras anestesia intradural en cesáreas programadas, con resultados discrepantes.<sup>185,186,187,188</sup>

Kee et al.<sup>138</sup> valoran conjuntamente náuseas y vómitos, sin encontrar una diferencia significativa entre ambos grupos, 21% vs 4% (p=0.09), probablemente por el tamaño de la muestra. Todos los episodios que describen son transitorios y están relacionados con disminuciones de la TAS. En ningún caso usan antieméticos.

Das Neves et al.<sup>167</sup> por el contrario sí que valoran por separado náuseas y vómitos y describen unos resultados similares a los nuestros. Una significativa mayor incidencia para náuseas en el grupo placebo, frente a los grupos de profilaxis, tanto cuando se usan bolos como cuando se usa perfusión, 40% vs 15% vs 10 % (p=0.02). Sin encontrar significativa la diferencia para vómitos, 12.5% vs 7.5% vs 0% (p=0.079).

Langesaeter et al.<sup>50</sup> afirman que el riesgo de náuseas perioperatorias inducidas por hipotensión es significativamente mayor en el grupo de alta dosis de anestésico local (RR=2.4), pero no lo relacionan con el uso de vasopresores.

Pese a que todos los regímenes de perfusión con fenilefrina que usaron Allen et al.<sup>107</sup> disminuyeron la incidencia de náuseas inducidas por hipotensión respecto al grupo control, sólo encontraron significación estadística en el grupo de 100 µg/min. Esto puede ser debido al escaso tamaño muestral y a una falta de potencia estadística para encontrar dicha diferencia. Así, demuestran la eficacia de altas dosis de fenilefrina para profilaxis de náuseas y vómitos e hipotensión arterial, pero también reconocen su asociación con HTA, por lo que recomiendan la necesidad de seguir investigando sobre la posología ideal.

En este sentido, Doherty et al.<sup>137</sup> describen una mayor incidencia de náuseas y vómitos antes del nacimiento, con el uso de fenilefrina en bolos respecto a perfusión (36.7% vs 16.7%).

Aunque las diferencias encontradas no son estadísticamente significativas, nos indicarían una probable mayor eficacia de la profilaxis con perfusión que con bolos como han hecho otros estudios. Das Neves et al.<sup>167</sup> describían una incidencia de 10% y 15%, en los grupos profilaxis en infusión o bolos respectivamente, y del 40% en el grupo control.

En una revisión sobre el tema publicada por Cooper et al. en 2012,<sup>189</sup> afirman que si el tratamiento del episodio hipotensivo en el grupo control es rápido, los resultados fetales podrían ser similares a los obtenidos con profilaxis, pero no ocurriría lo mismo en cuanto a la prevención de náuseas. Además, establecen que la profilaxis de hipotensión debe ser iniciada inmediatamente tras el bloqueo espinal, para que disminuya la incidencia de hipotensión y náuseas. También señalan la necesidad de que si la profilaxis se realiza con fenilefrina en bolo, éste debe de ir seguido de otros bolos o de perfusión continua del fármaco debido a su corta duración de acción.

En 2014, después de una revisión de 21 estudios que incluyen a un total de 1504 mujeres, Hessen et al.<sup>168</sup> concluyen que el uso de fenilefrina en perfusión reduce el riesgo de hipotensión y de náuseas y vómitos tras anestesia espinal, cuando se usan dosis de bupivacaina >8 mg, pero no encuentran evidencia de que se mejoren otros parámetros o resultados neonatales.

## **VI.5.- VALORACIÓN NEONATAL. APGAR Y ANÁLISIS DE GASOMETRÍA Y EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE**

En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos respecto a la valoración Apgar de los recién nacidos, tanto al minuto como a los cinco minutos (n=105). Encontramos tres casos de Apgar $\leq$ 8 en el grupo profilaxis (5.6%) y siete en el grupo control (13.5%), sin diferencias significativas (p=0.152). A los cinco minutos, todos los casos tienen un Apgar $\geq$ 9. Si el límite lo ponemos en Apgar<7, como hacen en otros estudios solamente encontramos un caso en el grupo control y ninguno en el grupo profilaxis.<sup>50,138</sup>

Si bien no hay estudios que comparen la profilaxis con fenilefrina vs control tratados con efedrina con los que contrastar nuestros resultados, de los estudios que comparan la profilaxis en infusión con fenilefrina vs controles tratados con fenilefrina, tres de ellos no encuentran, como nosotros, diferencias en las valoraciones Apgar entre grupos ni al minuto ni a los cinco minutos de vida.<sup>50,107,138</sup>

Sin embargo Das Neves et al.<sup>167</sup> si encuentran diferencias significativas en el Apgar al primer minuto  $\leq 8$  entre los grupos profilaxis (infusión o bolo de fenilefrina) y control (tratada la hipotensión con fenilefrina). Más recientemente Lee et al.,<sup>148</sup> en un estudio de profilaxis con varias dosis en bolos de fenilefrina vs controles también tratados con fenilefrina, tampoco encuentran diferencias en las valoraciones Apgar fetales.

En cuanto al equilibrio ácido-base, en nuestro estudio no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos ni en valores de pH\_Art (mediana para ambos grupos de 7.29 unidades) ni de pH\_Ven (7.35 grupo profilaxis vs 7.37 grupo control).

Como era de esperar en base a lo descrito en estudios previos, la incidencia de casos con valor arterial de  $\text{pH} < 7.20$  unidades es baja,<sup>101,105,107,108,139</sup> encontramos cuatro determinaciones de  $\text{pH\_Art} < 7.20$  unidades, tres casos en el grupo profilaxis (6%) y un caso en el grupo control (1.9%).

Hay que señalar que en el grupo control hay tres casos con un  $\text{pH} = 7.20$ , por lo que si modificamos el límite inferior de valoración, como hacen algunos estudios, situándolo en  $\text{pH} \leq 7.20$  unidades, la incidencia en el grupo control pasa a ser de 1.9% a 9%, sin modificarse en el grupo profilaxis.

También hay que considerar que nosotros, en nuestro estudio, estamos comparando poca cantidad de efedrina (rescate en bolo) con alta cantidad de fenilefrina (profilaxis en perfusión), encontrando una incidencia similar de casos con  $\text{pH} < 7.20$  unidades. Cuando se comparan equidosis de ambos vasopresores (profilaxis o tratamiento en ambos grupos), los grupos efedrina muestran una mayor incidencia de  $\text{pH} < 7.20$  unidades.<sup>130,162</sup>

En nuestro análisis, sí que encontramos en la gasometría arterial diferencias significativas entre ambos grupos en otros parámetros, pero no en el análisis de los valores venosos.

Así, en el grupo profilaxis los valores de  $\text{pCO}_2\text{_A}$  están más altos ( $p=0.018$ ), y en el grupo control los de  $\text{AcLact\_A}$  más elevados ( $p=0.022$ ) con valores de  $\text{CO}_3\text{H\_A}$  ( $p=0.003$ ),  $\text{EBecf\_A}$  ( $p=0.014$ ) y  $\text{EB\_A}$  ( $p=0.040$ ) significativamente más bajos.

Al analizar en el grupo control los valores neonatales de cordón en función de haber padecido la madre hipotensión o no, encontramos como única diferencia un incremento significativo en el grupo hipotensión de los ácidos lácticos arteriales ( $p=0.017$ ) y venosos ( $p=0.021$ ), sin diferencia en el resto de parámetros. Este incremento de los ácidos lácticos se ha atribuido a los efectos sobre el metabolismo fetal de la efedrina administrada a la madre para la corrección de la hipotensión.<sup>102</sup>

A pesar de las mayor incidencia de hipotensión en el grupo control, llama la atención que los resultados en la gasometría cordonal no son mucho peores que los hallados en el grupo intervención. Esto puede ser reflejo del hecho de que los episodios de hipotensión acaecidos son corregidos rápidamente con los bolos de efedrina y los flujos útero-placentarios ya están recuperados en el momento de la extracción fetal.

En trabajos previos que analizaban el uso de efedrina para profilaxis de hipotensión, si bien consiguen una disminución de dicha hipotensión, ésta se asocia con un aumento en la incidencia de acidosis fetal. El grupo de Kee et al.<sup>182</sup> en un trabajo publicado en el 2000, describían como con el uso de un bolo de 30 mg de efedrina conseguían disminuir la incidencia de hipotensión a un 35% comparada con el 95% que aparecía en el grupo control, pero se asociaba con un 22% de acidosis fetal.

Sin embargo, en nuestro estudio, cuando utilizamos para profilaxis fenilefrina aparecen más casos de  $pH < 7.20$  unidades que en el grupo control, aunque las diferencias no son significativas entre ambos grupos. Y hemos de recordar que en el grupo control hay tres casos de  $pH = 7.20$  unidades.

Kee et al.<sup>138</sup> en el estudio publicado en 2004, en el que utilizaban fenilefrina a dosis altas (100  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) ( $n=50$ ), tan sólo encontraron un caso en cada grupo que tuviera un  $pH < 7.20$  unidades, sin encontrar diferencias significativas en el análisis gasométrico entre ambos grupos. Llama la atención que encuentran dos casos en el grupo profilaxis de Apgar < 7 al primer minuto y ninguno en el grupo control. A los cinco minutos todos los casos tienen un Apgar > 7. Contrariamente, en nuestro estudio, como ya se ha señalado, solo encontramos un caso Apgar < 7 y pertenece al grupo control.

Langesaeter et al.<sup>50</sup> encontraron diferencias entre grupos en el EB\_A, que era significativamente más bajo en los grupos de altas dosis de bupivacaina comparado con los grupos de baja dosis.

Los valores de pH eran similares entre grupos, sin encontrarse diferencias entre uso o no de profilaxis con fenilefrina, ni entre uso de altas o bajas dosis de anestésico local.

Señalar que en este estudio (n=80), se perdieron las muestras de sangre cordonal en 15 casos, lo que impidió los análisis gasométricos en esos casos. Este grupo de trabajo, encontró tres casos de Apgar<7 al primer minuto (3.75%), uno en el grupo de alta dosis de anestésico local con infusión de fenilefrina y dos en el grupo de baja dosis de anestésico local sin infusión de fenilefrina. A los cinco minutos, todos los casos tienen un Apgar>7.

Das Neves et al.<sup>167</sup> para la valoración de los recién nacidos utilizaban sólo la escala de Apgar al minuto y a los cinco minutos. Encontraron una alta proporción de recién nacidos con valores al primer minuto de Apgar  $\leq 8$  en el grupo control (40%), en el que realizaban tratamiento de la hipotensión una vez que aparecía con 50  $\mu\text{g}$  de fenilefrina en bolo intravenoso, con respecto a los grupos en los que hacía profilaxis tanto en perfusión (10%) como en bolo (17.5%).

Así la diferencia encontrada respecto a la valoración Apgar entre los pacientes que recibieron profilaxis y los que no fue estadísticamente significativa ( $p=0.01$ ), pero no lo fue entre las dos distintas formas de administración de la profilaxis. En la valoración a los cinco minutos, no se encontraron diferencias entre los tres grupos y todos los recién nacidos obtuvieron una valoración Apgar  $\geq 9$ . No tienen ningún caso de Apgar<7.

Allen et al.<sup>107</sup> no encontraron diferencias significativas entre los grupos ni en la incidencia de  $\text{pH}<7.20$  unidades, ni en las gasometrías cordonales ni en las valoraciones Apgar de los recién nacidos al primer y cinco minutos. Describen cuatro casos de  $\text{pH}<7.20$  unidades (3.96%), dos pertenecientes al grupo placebo y dos al grupo de fenilefrina a 75  $\mu\text{g}/\text{minuto}$ . Llama la atención que pese a la mayor incidencia de hipotensión previa a la extracción que aparece en el grupo control respecto a los grupos de profilaxis (80% vs 30%, 15%, 11% y 0%), no se encuentren diferencias en los resultados fetales. Este hecho estaría relacionado con la importancia que tiene la duración del episodio hipotensivo, más que su magnitud, ya descrita en otros trabajos. Con un tratamiento precoz del episodio los resultados fetales son similares.<sup>37</sup>

Doerthy et al.<sup>137</sup> tampoco objetivaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a valores de gasometría y equilibrio ácido-base en los neonatos.

Al minuto no describen ningún caso de Apgar <7, y los casos de Apgar < 9 son similares. A los cinco minutos todos los recién nacidos tienen un Apgar  $\geq 9$ . Recordar que este estudio más que comparar profilaxis de hipotensión vs tratamiento de rescate, compara dos regímenes de administración de fenilefrina, perfusión continua a un ritmo fijo o bolos intermitentes (cada minuto) del mismo fármaco si  $TAS \leq 100\%$  de TAS basal

Lee et al.<sup>148</sup> en su reciente estudio de profilaxis con varias dosis en bolos de fenilefrina vs controles tratados con fenilefrina, tampoco detectan diferencias en los pH fetales.

## **VI.6.- FACTORES ASOCIADOS A LOS RESULTADOS NEONATALES**

Hemos considerado fundamental completar el estudio realizando un análisis para identificar los factores clínicos, demográficos y de la intervención, que puedan estar relacionados con los resultados obtenidos en ambos grupos. Una vez identificados estos factores, analizaremos dicha relación, comprobando si existe alguna tendencia y/o asociación entre ellos. En la literatura existen multitud de trabajos realizados en este sentido.

En nuestro trabajo para analizar las relaciones significativas de los diferentes factores clínico-demográficos y de la intervención con los resultados fetales arteriales y venosos, se han ajustado modelos de regresión lineal robusta univariantes y multivariantes para cada una de los parámetros de gasometría cordonal para los que se había identificado al menos una variable explicativa asociada mediante correlación de Spearman.

Este análisis se complementó, en los casos que la relación funcional observada en los diagramas de dispersión mostraron presencia de cambios de tendencia y no linealidad con punto de corte o inflexión, con la comparación de las medianas del valor de gasometría o ácido-base una vez dicotomizada la variable explicativa mediante el valor de corte sugerido. Para los parámetros de gasometría cordonal para los que se habían ajustado modelos multivariantes, al no poder utilizar el test U de Mann-Whitney, por ser éste para estudios bivariantes, se procedió a ajustar el modelo de regresión lineal robusta incluyendo las variables explicativas en su versión categórica.

Tras este estudio llama la atención la distinta repercusión encontrada para algunos parámetros entre ambos grupos.

### VI.6.1.- GRUPO CONTROL

En el grupo control aparece una relación del IMC con los parámetros fetales, tanto a nivel arterial como venoso con deterioro del EB, aumento de  $pCO_2$  y disminución de pH, éste último más importante a nivel arterial, con aumento de  $AcLac_V$ . Dichas repercusiones están ausentes en el grupo profilaxis.

Así mismo, la diferencia de  $FC_{DL-DS}$  se relaciona en el grupo control con una disminución de  $pH_{Ven}$  y  $CO_3H^{-}std_V$  y aumento de  $pCO_{2_V}$  y  $AcLac_V$ . Relación ausente en el grupo profilaxis.

Estos factores de IMC y  $FC_{DS-DL}$  muestran a nivel venoso en el grupo control una repercusión aditiva independiente. Tras realizar el análisis de regresión lineal robusta, vemos que aunque  $FC_{DS-DL}$  pierde su significación cuando se incluye en los modelos multivariantes como continua, los modelos multivariantes que incluyen las variables dicotomizadas, IMC ( $\leq 28$  vs  $> 28$ ) y  $FC_{DS-DL}$  ( $\leq 10$  lpm vs  $> 10$  lpm), sí identifican el valor independiente de ambas.

Es de destacar el resultado del análisis multivariante para  $pH_{Ven}$ , con un valor 0.06 unidades menor en el grupo de  $IMC > 28$  vs  $\leq 28$  y de 0.07 unidades menos para diferencias de  $FC_{DS-DL} > 10$  lpm, explicando conjuntamente un 22% de la varianza.

En el grupo control la  $FC_{DL}$  también se identifica como factor asociado a un aumento de  $pH_{Art}$ , de  $Gluc_A$ , de  $CO_3H^{-}std_A$ , de  $EB_{cf}_A$  y de  $EB_A$ , ausente en el grupo profilaxis. Tras realizar el análisis de regresión lineal robusta, destaca sobre todo la influencia de IMC y  $FC_{DL}$ , y el efecto aditivo entre ambos sobre los valores de  $pH_{Art}$  y  $EB_A$ , los modelos multivariantes identifican a ambas como significativas y explican  $> 20\%$  de la varianza. Incluso podemos identificar un punto de corte en  $IMC = 28$  y  $FC_{DL} = 85$  lpm, que nos permiten categorizar a las gestantes en grupos con parámetros medios diferenciados.

El IMC se ha mostrado asociado o predictor de la hipotensión. Conner et al.<sup>190</sup> han valorado el aumento de IMC como factor asociado a un aumento en el tiempo entre incisión de piel y extracción fetal y a un aumento en la morbilidad neonatal.

Encuentran diferencias en cuanto a pH\_Art y EB\_A, que disminuyen conforme aumenta el IMC de forma significativa y con un incremento significativo de los tiempos entre incisión de piel y extracción fetal. Recomiendan optimizar las indicaciones de cesárea en mujeres obesas, más si cabe en el caso de fetos en riesgo.

La diferencia FC<sub>DS-DL</sub>, en estudios previos se ha mostrado con capacidad de predicción de la hipotensión. Kinsella y Norris<sup>191</sup> fueron los primeros en valorar el cambio de posición de decúbito lateral a supino, que se ha denominado Test de Estrés Supino (TES), y que definieron como positivo ante el aumento de FC superior a 10 lpm ó la necesidad de flexión de las extremidades inferiores. El test positivo mostró una sensibilidad y especificidad de 75% y 82% respectivamente en la predicción de la hipotensión. Nosotros encontramos el mismo valor (10 lpm) como punto de corte sugerido en los gráficos de diagramas de dispersión.

Posteriormente, en un estudio muy interesante, Dahlgren et al.<sup>192</sup> lo estudian con y sin relleno vascular efectivo (coloides). Al TES le añaden para su definición, la disminución de la tensión arterial superior a 15 mmHg y/o la presencia de síntomas de intolerancia al decúbito supino. Con esta ampliación el TES aumenta la especificidad a 92% y disminuye la sensibilidad al 69%.

Sobre la FC\_DL, Frölich y Caton<sup>171</sup> encuentran que la FC en decúbito lateral muestra una capacidad de predicción con 83% y 75% de sensibilidad y especificidad en la predicción de descenso de la TA basal superior al 30%, y Jeon et al.<sup>177</sup> confirman los resultados en 2010.

La repercusión observada de IMC, FC<sub>DS-DL</sub> y FC\_DL sobre los parámetros fetales del grupo control y no en el grupo profilaxis, la interpretamos como los efectos de la hipotensión y/o de su tratamiento por ellos identificada, situaciones que no se llegan a producir en el grupo profilaxis por la administración de fenilefrina y que explica la ausencia de correlación en este grupo.

Sobre la glucosa arterial del grupo control, además de la FC\_DL influye también el T\_Inc\_U, repercusiones ausentes en el grupo profilaxis. Consideradas conjuntamente se identifican como factores con valor independiente, explicando >25% de la varianza. Además, la FC\_DL también influye sobre CO<sub>3</sub>H<sup>-</sup>std\_A y EBecf\_A, de forma que en el subgrupo con una FC\_DL>85 lpm, dichos valores son respectivamente 2 puntos y 0.3 puntos más altos que con FC\_DL≤85 lpm.

Las repercusiones del T\_Inc\_U sobre los parámetros arteriales del grupo control, la interpretamos como posible resultado del tiempo de acción de la efedrina administrada a la madre sobre los receptores beta-adrenérgicos fetales y sus repercusiones sobre el metabolismo fetal ya descrito por Kee et al.<sup>102</sup>

### VI.6.2.- GRUPO PROFILAXIS

Cuando analizamos el grupo profilaxis, encontramos una clara influencia del tiempo de extracción sobre la práctica totalidad de los parámetros estudiados en la gasometría arterial de cordón umbilical, con un punto de inflexión para la mayoría de los valores en torno a los 70 segundos, situación que no ocurre cuando analizamos el grupo control.

En el grupo profilaxis el T\_Extr\_F se relaciona con una disminución de pH\_Art, de  $\text{CO}_3\text{H}^-_A$ , de  $\text{CO}_3\text{H}^-_{\text{std}_A}$ , de EB\_A, de EBecf\_A y con un aumento de AcLac\_A y de  $\text{pCO}_2_A$ . Tras realizar el análisis de regresión lineal robusta, vemos que las relaciones más claras se dan entre T\_Extr\_F y pH\_Art,  $\text{pCO}_2_A$  y AcLac\_A, con un % de varianza explicada >10%. Por cada segundo que aumenta el T\_Extr\_F disminuye EBecf\_A en 0.02 unidades y en el grupo con T\_Extr\_F > 70 seg, la mediana de  $\text{CO}_3\text{H}_A$  es 1.2 unidades más baja que cuando T\_Extr\_F < 70seg y la del AcLac\_A 0.5 unidades más alta. A nivel venoso el T\_Extr\_F se relaciona también con un aumento de AcLac\_V.

En el grupo control, el T\_Extr\_F únicamente se relaciona con aumento de AcLac\_A ( $r=0.38, p=0.008$ ) y sin repercusiones a nivel venoso. Una posible explicación de este hecho, es que el flujo uteroplacentario en el grupo fenilefrina en el momento de la extracción fetal puede estar más comprometido que en el grupo control, y esta situación que “*a priori*” no tiene repercusión clínica para el conjunto de las pacientes, queda más expuesta cuando se prolonga el tiempo de extracción durante el cual el flujo uteroplacentario está más restringido.

En el grupo control, pese a haber tenido más episodios de hipotensión y disminución de los flujos tero-placentarios durante los mismos, tras la administración del rescate con efedrina y recuperada la situación hemodinámica, el flujo uteroplacentario está restituído a la hora de la incisión uterina y las reservas fetales parecen ser mayores que en el grupo profilaxis, soportando mejor los tiempos de extracción prolongados sin repercusión.

Respecto al análisis de las gasometrías venosas, en el grupo profilaxis, se identifica también el T\_Inc\_U como factor asociado a una disminución de pH\_Ven, de EBcf\_V, de EB\_V y a un aumento de pCO<sub>2</sub>\_V como en el grupo control.

Destacamos el efecto lineal del tiempo de anestesia sobre dichos parámetros. Incluso podemos establecer un punto de corte en 15 minutos que podría marcar una diferencia en parámetros como pH y pCO<sub>2</sub>, ya que al aumentar el tiempo de anestesia aumentamos también el tiempo de probable disminución de flujo útero-placentario y modificaciones gasométricas derivadas.

Tras el análisis de regresión lineal robusta, podemos afirmar que la variable más influyente en este grupo sobre los resultados de pH\_Ven, pCO<sub>2</sub>\_V, EBcf\_V y EB\_V, sería T\_Inc\_U, si bien para las dos últimas también el T\_Extr\_U parece jugar un papel influyente, aunque tras el análisis multivariante deja de ser significativo.

Así, en el grupo con T\_Inc\_U >15 min hallamos un pH\_Ven 0.05 unidades menor, una pCO<sub>2</sub>\_V 4 puntos mayor y un EB\_V y EBcf\_V un punto menor que en el grupo de T\_Inc\_U <15 min. También se identifica una relación significativa entre TD\_DL y aumento de AcLac\_V.

El tiempo de anestesia parece tener mayor influencia en los resultados de gasometría umbilical venosa que arterial para el grupo de profilaxis, mientras que en el grupo control sí que se observan asociaciones entre el tiempo de anestesia y algunos parámetros de la gasometría umbilical arterial (pH, pCO<sub>2</sub> y glucosa).

Esta repercusión arterial en el grupo control estaría relacionada con el hecho de que a más tiempo de acción de la estimulación β-adrenérgica de la efedrina en los niños expuestos (hipotensión materna en grupo control), se produce un incremento de producción de CO<sub>2</sub> y movilización de glucosa (glucogénesis). Mientras que en el grupo profilaxis la repercusión del tiempo global sería a nivel de los flujos uteroplacentarios con repercusiones en gasometría venosa.

En la literatura son múltiples los trabajos que han considerado la repercusión fetal de los tiempos quirúrgicos y de extracción.

Kee et al.<sup>36</sup> en una revisión sistemática de los factores relacionados con las modificaciones de los valores de pH y EB después del bloqueo espinal para cesárea, concluyeron que el T\_Ext\_F estaba asociado a una disminución en dichos valores, sobre todo el pH\_Art. También encontraron otros factores relacionados, llegando a la conclusión ya en el año 2003, de que para minimizar el riesgo de acidosis fetal, debe evitarse el uso de efedrina, el tiempo transcurrido entre incisión uterina y extracción fetal debe ser lo más breve posible y es conveniente el uso de  $\alpha$ -agonistas para minimizar la magnitud y la duración de la hipotensión tras bloqueo espinal en cesáreas programadas.

Estos hallazgos podrían ser explicados porque el flujo uteroplacentario depende de la presión de perfusión que queda interrumpida tras la incisión uterina. Para el feto, el órgano utilizado para el intercambio y eliminación de ácidos volátiles, es la placenta y la insuficiencia placentaria que ocurre con la uterotomía, causa una acidosis respiratoria fetal que contribuye a la disminución del valor de pH.

Además, si la disminución del flujo uteroplacentario se prolonga, puede dar paso a un metabolismo fetal anaerobio con acúmulo de ácidos no volátiles y aumento de la acidemia.<sup>193</sup> Ya existían estudios previos que apuntaban a que, prolongados tiempos entre incisión uterina y extracción fetal, estaban asociados a acidosis fetal.

Datta et al.<sup>194</sup> comparan cesáreas programadas realizadas con AG con las realizadas con anestesia espinal. En el grupo de AG, un T\_Ext\_F > 8 min y un T\_Ext\_F > 3 min se asocian con unos resultados de pH\_Art más bajos (7.22 unidades vs 7.31 unidades) y con una mayor incidencia de Apgar < 7 al primer minuto (73% vs 4%). Cuando analizan al grupo de anestesia espinal, encuentran que el único factor influyente en los resultados neonatales es un T\_Ext\_F > 3 min que determina un pH\_Art más bajo (7.18 vs 7.30) y un mayor número de casos de Apgar < 7 (62% vs 0%).

Un aumento en el T\_Ext\_F en cesáreas realizadas bajo AG o con anestesia espinal ha sido asociado con peores resultados neonatales. Bader et al.<sup>195</sup> demuestran que esta correlación ocurre también en cesáreas realizadas bajo anestesia epidural. Para ello investigan la asociación entre un T\_Ext\_F prolongado, niveles de catecolaminas fetales y valores gasométricos neonatales. Muestran una relación significativa entre la concentración de catecolaminas en arteria umbilical y T\_Ext\_F, tanto con anestesia intradural como con anestesia epidural.

Además encuentran una correlación significativa entre la dosis de efedrina administrada a la madre y el nivel de NAD en arteria umbilical, en el grupo de anestesia intradural, no en el de epidural. Esto puede ser debido a que los casos realizados con anestesia epidural reciben menos efedrina que los realizados con anestesia intradural ( $15 \pm 2.4$  mg vs  $23 \pm 3.4$  mg;  $p < 0.02$ ). La asociación entre prolongados T\_Ext\_F, tanto con intradural como con epidural, un aumento significativo de los niveles de NAD en arteria umbilical y una disminución de pH\_Art, puede reflejar el distress fetal y la respuesta compensadora que provocan alteraciones prolongadas del flujo uteroplacentario. Podría ser especialmente importante en situaciones en las que ya existe un compromiso fetal previo.

En la revisión de Kee et al.<sup>36</sup> realizan un análisis de regresión lineal de múltiples variables (edad, peso, altura, uso de prehidratación, nivel de bloqueo, uso de vasopresores (efedrina vs fenilefrina vs metaraminol vs no vasopresor), tiempo de inicio de anestesia a nacimiento, tiempo desde incisión de piel a nacimiento, tiempo de incisión uterina a extracción fetal (T\_Ext\_F), peso del neonato, máxima disminución de TAS y duración del episodio hipotensivo) utilizando pH\_Art y EB\_A como variables dependientes.

Identifican el uso de efedrina ( $p = 0.003$ ), el T\_Ext\_F ( $p = 0.008$ ), la magnitud de la disminución de TAS ( $p = 0.006$ ) y la interacción entre uso de efedrina y duración del episodio hipotensivo ( $p < 0.001$ ), como factores relacionados con pH\_Art bajos.

En cuanto a valores EB\_A se demostró que el uso de efedrina ( $p < 0.001$ ) y su interacción con la duración del episodio hipotensivo ( $p < 0.001$ ) estaba relacionado con bajos EB\_A, pero la relación entre tiempo de extracción y disminución de EB arterial no quedó tan demostrada. Probablemente debido a que los tiempos de extracción que se registraron en los estudios no eran lo suficientemente amplios como para provocar un metabolismo anaerobio significativo.

Sin embargo, Magalhães et al.<sup>196</sup> no refieren dicha relación cuando consideran el tiempo entre inducción anestésica e incisión de piel, inducción anestésica e incisión uterina y entre inducción anestésica y extracción fetal.

Esta discrepancia entre los distintos estudios, podría ser debido a la consideración de diferentes periodos de tiempo.

No es lo mismo considerar el tiempo entre incisión uterina y extracción fetal, en el que en la totalidad de dicho periodo el flujo queda disminuido, que el tiempo entre inducción anestésica y extracción fetal, que incluirá tiempo hasta incisión en piel, hasta incisión uterina y hasta extracción fetal, y en el que éste último es una pequeña fracción del total.

Por ejemplo, Doherty et al.<sup>137</sup> tampoco hablan de T\_Extr\_F, sino que solo hacen referencia al T\_Inc\_U. Allen et al.<sup>107</sup> si que registran tiempo desde incisión en piel a extracción fetal y T\_Extr\_F propiamente dicha, considerado desde incisión uterina hasta el clampaje de cordón, sin encontrar diferencias significativas entre grupos. Los valores medios del tiempo de extracción están entre 60 y 120 segundos.

En nuestro estudio la mediana para T\_Extr\_F en segundos es de 73.5 (RI 45.0-105) en el grupo control, de 68.0 segundos (RI 46.5-87.5) en el grupo profilaxis y de 70.0 segundos (RI 45.0-100.0) para el conjunto de las pacientes.

Das Neves et al.<sup>167</sup> no registran tiempos quirúrgicos ni anestésicos en su trabajo.

Langesaeter et al.<sup>50</sup> registran el tiempo desde inducción anestésica hasta cirugía y duración de la misma, sin encontrar diferencias entre grupos respecto a estos valores, pero no hacen referencia a tiempos de extracción y la media del tiempo de anestesia es de 18 minutos. En nuestro estudio la mediana del tiempo de anestesia es de 15 minutos en ambos grupos.

Kee et al.<sup>138</sup> si registran T\_Extr\_F propiamente dichos, aunque luego no los relacionan con los resultados fetales. Encontraron en el grupo profilaxis, utilizando 100µg/min de fenilefrina, dos casos en los que los neonatos tuvieron un Apgar al minuto de 6. El primero de ellos tenía un pH\_Art=7.36 y había recibido una dosis total de fenilefrina de 940 µg, a los cinco minutos tuvo un Apgar de 10 y el T\_Extr\_F=136 segundos. En el segundo caso, un pH\_Art=7.31, la dosis administrada de fenilefrina 1.100 µg y a los cinco minutos también presentó un Apgar de 10. En este caso el T\_Extr\_F=171 segundos. En este trabajo la mediana para el T\_Extr\_F en el grupo profilaxis era de 103 segundos, RI (66-136) y en el grupo control de 99, RI (59-116) (p=0.4).

Maayan-Metzger et al.<sup>197</sup> diferencian tres intervalos de tiempo. Desde inducción anestésica a extracción fetal (I\_D), desde incisión de piel a extracción fetal (S\_D) y desde incisión uterina a extracción fetal (U\_D).

Hacen una revisión retrospectiva de 855 casos y comparan pacientes con  $T_{\text{Extr\_F}} \geq 120$  segundos con las que tienen  $T_{\text{Extr\_F}} < 120$  segundos. Encuentran más problemas de alimentación y un alta hospitalaria más tardía en el grupo de intervalo más prolongado.

En estudios previos<sup>194</sup> se demostró que en cesáreas realizadas bajo AG el intervalo  $T_{\text{Inc\_U}}$  era más corto que cuando se usaba anestesia regional, y que el intervalo  $T_{\text{Extr\_F}}$  también era más largo cuando la presentación fetal era de nalgas.

Asumiendo que la prolongación de alguno o varios de estos intervalos puede afectar a los resultados neonatales, varios estudios han investigado la relación de dichos tiempos con los resultados de gasometrías cordonales neonatales y valoraciones Apgar.<sup>198,199</sup> Los resultados fueron no concluyentes, aunque algunos estudios definen como seguros intervalos de hasta 30 minutos para  $T_{\text{Inc\_U}}$  y de 90-180 segundos para  $T_{\text{Extr\_F}}$ .<sup>200,201</sup>

Concluyen que respecto al bienestar neonatal, los especialistas disponen de un intervalo de seguridad relativamente amplio en el tiempo entre la inducción de la anestesia y la extracción fetal. La duración de  $T_{\text{Inc\_U}}$ , tiempo desde incisión en piel a nacimiento y  $T_{\text{Extr\_F}}$ , no tuvieron un impacto significativo en ninguno de los parámetros neonatales considerados.

Kamat et al.<sup>199</sup> intentan determinar el efecto de la técnica anestésica en los resultados neonatales valorados según Apgar en relación con el  $T_{\text{Inc\_U}}$  y el  $T_{\text{Extr\_F}}$ . Concluyen que la existencia de  $T_{\text{Extr\_F}} < 90$  seg y  $T_{\text{Inc\_U}} < 5$  min o  $> 15$  min, tienen menos efecto sobre el Apgar neonatal que el que tiene la elección de anestesia espinal frente AG.

Haruta et al.<sup>202</sup> estudian a 60 mujeres sometidas a cesárea bajo anestesia intradural. Encuentran que en los casos en los que  $T_{\text{Extr\_F}}$  es largo ( $> 90$  segundos) o muy largo ( $> 150$  segundos), los fetos estaban más acidóticos que los casos en que era  $< 90$  segundos. En todos los casos el Ápgar al minuto era  $\geq 8$ .

Fontanarosa et al.<sup>203</sup> diseñaron un estudio para valorar la influencia de los intervalos entre incisión de piel y extracción fetal e histerotomía y extracción fetal, sobre el bienestar fetal en cesáreas programadas.

En dicho estudio los tiempos medios que describen son 144 segundos entre histerotomía y extracción y 578 segundos para incisión piel y extracción. Encuentran un aumento en el tiempo entre incisión piel y extracción cuando existe una cesárea previa ( $p < 0.001$ ) y cuando la intervención la realiza un médico residente en formación ( $p < 0.005$ ), y un menor valor de pH arterial umbilical en los casos de cesárea previa ( $p < 0.05$ ) y de edad materna  $> 33$  años ( $p < 0.05$ ).

No encuentran influencia en el pH arterial umbilical con la existencia de diabetes materna ( $p = 0.87$ ), hipotensión arterial materna ( $p = 0.71$ ), IMC materno ( $p = 0.18$ ), paridad ( $p = 0.48$ ), técnica anestésica ( $p = 0.85$ ), presentación fetal ( $p = 0.51$ ), peso neonatal ( $p = 0.685$ ) y sexo del recién nacido ( $p = 0.65$ ) ni edad gestacional ( $p = 0.067$ ).

Los análisis de regresión lineal muestran que un largo intervalo entre histerotomía y extracción fetal no se asocia con variaciones significativas de pH<sub>A</sub> umbilical ( $p = 0.68$ ), EBstd<sub>A</sub> umbilical ( $p = 0.77$ ), pCO<sub>2</sub><sub>A</sub> umbilical ( $p = 0.86$ ), CO<sub>3</sub>H<sup>-</sup><sub>A</sub> umbilical ( $p = 0.865$ ) o resultados Apgar al minuto ( $p = 0.515$ ) y a los cinco minutos ( $p = 0.37$ ). Concluyen que un aumento en la duración de estos intervalos no altera la oxigenación y equilibrio ácido-base fetal, y que por lo tanto una extracción fetal calmada puede disminuir el riesgo de iatrogenia.

Andersen et al.<sup>200</sup> analizan la influencia de los tiempos desde incisión en piel e incisión uterina hasta extracción fetal, pero analizando también la influencia de otros factores obstétricos que puedan influir en los resultados neonatales. Concluyen que cuando se corrigen dichos factores, los tiempos no contribuyen significativamente a los resultados neonatales. Un buen estado materno previo a la cesárea y un manejo anestésico óptimo aparecen como los más importantes factores asociados a unos buenos resultados neonatales.

Según la literatura revisada, aunque la fenilefrina sea utilizada a altas dosis (sobre 2000  $\mu\text{g}$ ), no se observan efectos deletéreos en el feto valorados a través del Ápgar y de la gasometría cordonal.<sup>143</sup> Ello puede explicarse porque la respuesta vasoconstrictora de las arterias a los vasopresores, tales como efedrina y fenilefrina, está disminuida durante el embarazo debido a un aumento en la actividad de la enzima óxido nítrico sintetasa.

En nuestro estudio, la profilaxis de la hipotensión con fenilefrina muestra una alta eficacia tanto para la hipotensión como para las náuseas y vómitos maternos, sin aparente repercusión fetal valorada mediante el test de Apgar o los valores de pH de cordón.

Sin embargo, el análisis pormenorizado de los datos de gasometría y equilibrio acido-base cordonal pone de manifiesto un distinto perfil entre el grupo profilaxis y control.

Si bien no hay diferencias en cuanto al pH arterial o venoso en sus medianas o en el número de registros con  $\text{pH} < 7.20$  unidades, a nivel arterial el grupo control tiene un perfil de acidosis metabólica respecto al grupo de profilaxis, con elevados  $\text{Ac\_Lac}$  y menores  $\text{CO}_3\text{H}^-$  y EB; y el grupo profilaxis presenta un perfil de acidosis respiratoria respecto al grupo control, con valores más elevados de  $\text{pCO}_2$ .

El análisis de la relación funcional de los parámetros maternos y de los tiempos de la intervención ponen de manifiesto las distintas características de ambos grupos.

En el grupo control, aparecen los factores asociados o predictores de la hipotensión ( $\text{IMC}$ ,  $\text{FC}_{\text{DL\_DS}}$  y  $\text{FC\_DL}$ ) junto al tiempo de duración de la intervención hasta la incisión uterina como los relacionados con los resultados fetales.

Estos factores están identificando los casos de hipotensión y poniendo de manifiesto la repercusión de la exposición fetal a la efedrina utilizada para el tratamiento materno y la duración de dicha exposición (hasta la incisión uterina).

En el grupo profilaxis, encontramos relacionados con los resultados, el tiempo de extracción fetal desde la incisión uterina, principalmente a nivel arterial, y los tiempos de la intervención hasta la incisión uterina a nivel venoso.

El tiempo de extracción fetal desde la incisión uterina, sin repercusiones en el análisis del grupo control, pone de manifiesto un profundo deterioro de la gasometría y el equilibrio acido-base fetal cuando este tiempo se prolonga.

El punto de corte del tiempo de extracción de 70 segundos, identificado por nosotros mediante la inflexión del diagrama de puntos con ajuste de curvas lowess, muy próximo a la mediana del grupo (68.0 segundos), permite dicotomizar la variable y categorizar los valores de cordón mostrando significativamente el subgrupo de tiempos de extracción  $>70$  segundos,  $\text{pH}$  y  $\text{CO}_3\text{H}^-$  más bajos y  $\text{pCO}_2$  y  $\text{AcLac}$  más altos.

Que ésta repercusión tan importante del tiempo de extracción fetal solo se manifieste en el grupo profilaxis, pone de manifiesto una peor situación de los fetos de este grupo en el momento de la incisión uterina, soportando peor el deterioro del flujo uteroplacentario que acompaña a la uterotomía.

Según los resultados de nuestro estudio, aconsejaríamos la utilización de profilaxis de hipotensión con fenilefrina en perfusión a una dosis de 100µg/min hasta la extracción fetal de forma sistemática, en pacientes en los que se prevean un tiempo de intervención hasta la uterotomía y un tiempo de extracción cortos.

En aquellas pacientes en las que dichos tiempos puedan estar prolongados, habría que hacer una indicación más individualizada, analizando si son pacientes de alto riesgo de presentar hipotensión (IMC >28, FC\_DL ≤85 lpm, FC\_DL\_DS >10lpm) en los que si no realizamos profilaxis, podrían tener unos peores resultados en gasometrías cordonales derivados de dicha hipotensión y de su tratamiento.

Estos hallazgos muestran la necesidad de abrir nuevas líneas de investigación para analizar las repercusiones de tiempos de extracción fetal prolongados sobre gasometrías cordonales, cuando se usan otras posologías para la profilaxis de hipotensión en cesáreas bajo anestesia intradural con fenilefrina o incluso con otros vasopresores. Pendiente queda la demostración de los efectos de la noradrenalina sobre el flujo útero-placentario.

Además como líneas de futuro, la predicción de la hipotensión y de la bradicardia, junto al conocimiento de los determinantes genéticos en la diferente respuesta observada a la anestesia espinal de las gestantes, permitirán adoptar estrategias individualizadas de prevención más eficaz y de menor riesgo.

## **VI.7.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

- No medimos el nivel o dermatoma de bloqueo alcanzado. Aunque la significación clínica de un mayor o menor nivel de bloqueo es incierta, un nivel de bloqueo más alto podría provocar un mayor bloqueo simpático con predisposición a una mayor incidencia de hipotensión. En nuestro trabajo, la anestesia fue adecuada en todos los casos para el desarrollo de la intervención, sin ningún caso de fracaso de técnica o necesidad de suplementos anestésicos. Las dosis de bupivacaina y cloruro mórfico utilizadas reflejaban nuestra práctica clínica, ajustadas a la altura de las pacientes.

- El tiempo transcurrido entre la extracción de las muestras de sangre cordonal y su análisis puede modificar los resultados e influir en los valores analizados. En nuestro caso, el analizador de gases estaba anexo al quirófano, intentando minimizar de este modo posibles interferencias o retrasos.

- En el presente estudio no se fijan unos criterios establecidos para la suspensión de la perfusión por incremento de la TAS y/o bradicardia. No se suspendió la perfusión de fenilefrina en ningún caso, no había criterios establecidos para ello pero clínicamente tampoco hubo ningún caso que nos obligara a hacerlo. Es una característica de nuestro estudio que puede convertirse en una limitación a la hora de comparaciones con otros trabajos sobre el tema.

- No se registra la duración de los episodios hipotensivos. A lo largo de los años ha quedado demostrado que es la duración de la hipotensión y no su magnitud, lo que más influye en los resultados fetales. Consideramos que una medida exacta de la magnitud y de la duración de los episodios hipotensivos sólo es posible con el uso de monitorización invasiva, situación que nos parece inviable en un estudio como el nuestro. Con la valoración incruenta de la TA en intervalos de 1 o 2 minutos, si bien tiene capacidad para detectar la incidencia de la hipotensión, no tiene precisión suficiente para estimar su magnitud y duración.

## **VII. CONCLUSIONES**

1. El uso de fenilefrina en perfusión a dosis de 100µg/min, como profilaxis de hipotensión en cesáreas programadas realizadas bajo anestesia intradural con dosis altas de anestésico local, disminuye la incidencia de hipotensión de forma muy significativa (8% vs 63%) (OR=0.13).
2. Edad materna, IMC, edad gestacional y FC<sub>DS-DL</sub>, se confirman como factores predictores independientes de riesgo de hipotensión tras anestesia intradural en cesáreas.
3. El uso de profilaxis de hipotensión con fenilefrina en perfusión a 100µg/min disminuye de forma muy significativa la incidencia de náuseas (7% vs 48%) y de forma significativa la incidencia de vómitos (0% vs 15%).
4. La profilaxis de hipotensión con fenilefrina en perfusión a 100µg/min, no presenta una importante repercusión a nivel fetal, valorada por Apgar y gasometría cordonal, respecto al tratamiento de rescate con efedrina, a las dosis utilizadas en este estudio.
5. En el grupo control, se establece un patrón gasométrico cordonal de acidosis metabólica y se objetivan como factores relacionados con dichos resultados los predictores de hipotensión (IMC, FC<sub>DL\_DS</sub>, FC<sub>DL</sub>) y la duración de la intervención hasta la incisión uterina.
6. En el grupo profilaxis, se establece un patrón gasométrico cordonal de acidosis respiratoria y se detectan como factores relacionados con dichos resultados la duración de la intervención hasta la incisión uterina y desde la incisión uterina hasta la extracción fetal, con unos puntos de corte significativos de 15 minutos y de 70 segundos respectivamente.
7. La fenilefrina administrada en perfusión continua a dosis de 100µg/min, es una buena alternativa para la profilaxis de hipotensión en cesáreas programadas realizadas bajo anestesia intradural.
8. En aquellos casos para los que se espera un tiempo de extracción prolongado (>70 segundos) y/o un tiempo de anestesia por encima de 15 minutos, habría que valorar las características de las gestantes (riesgo de hipotensión), con el fin de realizar una estrategia individualizada de prevención, más eficaz y con menor riesgo.

9. Serán necesarios nuevos estudios que evalúen la influencia de los tiempos de extracción en los resultados neonatales, cuando se utiliza fenilefrina en otras posologías o cuando se usan otros vasopresores, para la prevención de la hipotensión materna tras anestesia intradural en cesáreas programadas.

# **VIII. BIBLIOGRAFÍA**

- 
- 1 Taffel SM, Placek PJ, Moien M, Kosary CL. 1989 U.S. cesarean section rate steadies-VBAC rate rises to nearly one in five. *Birth* 1991;18:73-7
  - 2 World Health Organization. Appropriate technology for birth. *Lancet* 1985;2:436-7
  - 3 Departamento de Salud Reproductiva e Investigación Organización Mundial de la Salud. Declaración de la OMS sobre tasas de cesáreas. OMS 2015. Acceso 1 Septiembre 2015. Disponible en: [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/cs-statement/es](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/cs-statement/es)
  - 4 Murray SF. Relation between private health insurance and high rates of caesarean section in Chile: qualitative and quantitative study. *BMJ* 2000;312:1501-5
  - 5 Lutomski JE, Murphy M, Devane D, Meaney S, Greene RA. Private health care coverage and increased risk of obstetric intervention. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:13-22
  - 6 Robson MS. Classification of Caesarean Sections. *Fetal Matern Med Rev* 2007;12:23-39
  - 7 Robson MS, Scudamore IW, Walsh SM. Using the medical audit cycle to reduce cesarean section rates. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:199-205
  - 8 Brennan DJ, Robson MS, Murphy M, O'Herlihy C. Comparative analysis of international cesarean delivery rates using 10 group classification identifies significant variation in spontaneous labor. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:308.e1-8
  - 9 Alfirevic Z, Milan SJ, Livio S. Caesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:CD000078
  - 10 Liu S, Liston RM, Joseph KS, Heaman M, Sauve R, Kramer MS et al. Maternal mortality and severe morbidity associated with low-risk planned cesarean delivery versus planned vaginal delivery at term. *Can Med Assoc J* 2007;176:455-60
  - 11 Hawkins JL, Chang J, Palmer SK, Gibbs CP, Callaghan WM. Anesthesia-related maternal mortality in the United States:1979-2002. *Obstet Gynecol* 2011;117:69-74
  - 12 Villar J, Valladares E, Wojdyla D, Zavaleta N, Carroli G, Velazco A et al. Caesarean delivery rates and pregnancy outcomes: the 2005 WHO global survey on maternal and perinatal health in Latin America. *Lancet* 2006;367:1819-29
  - 13 Deneux-Tharaux C, Carmona E, Bouvier-colle MH, Breart G. Postpartum maternal mortality and cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2006;108:541-8
  - 14 Lilford RJ, Van Coeverden de Groot HA, Moore PJ, Bingham P. The relative risks of caesarean section (intrapartum and elective) and vaginal delivery: a detailed analysis to exclude the effects of medial disorders and other acute pre-existing physiological disturbances. *Br J Obstet and Gynecol* 1990;97: 883-92
  - 15 Mallampati SR. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: A prospective study. *Can Anaesth Soc J* 1985;35:429-34
  - 16 Samsoon GLT, Young JRB. Difficult tracheal intubation: A retrospective study. *Anaesthesia* 1987;42:487-90
  - 17 Cormack RS, Lehane J. Difficult tracheal intubation in obstetrics. *Anaesthesia* 1984;39:1105-11

- 
- 18 Hood DM, Dewan DH. Anesthetic and obstetric outcome in morbidly obese parturients. *Anesthesiology* 1993;74:1210-8
- 19 Pilkington S, Carli F, Dakin M, Rommey M, Cormack RS. Increase in Mallampati score during pregnancy. *Br J Anaesth* 1995;74:638-42
- 20 Rocke DA, Murray WB. Relative risk analysis of factors associated with difficult intubation in obstetric anesthesia. *Anesthesiology* 1992;77:67-73
- 21 Kinsella SM, Winton ALS, Mushambi MC, Ramaswamy K, Swales H, Quinn AC et al. Failed tracheal intubation during obstetric general anaesthesia: a literature review. *Int J Obstet Anesth* 2015;24:356-74
- 22 Linko K, Paloheimo M, Tammisto T. Capnography for detection of accidental oesophageal intubation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983;27:199-202
- 23 Severinghaus JW, Kelleher JF. Recent developments in pulse oximetry. *Anesthesiology* 1992;76:1018-38
- 24 Caplan RA, Benumof JL, Berry FA, Blitt CD, Bode RH, Cheney FW et al. Practice guidelines for management of the difficult airway. A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. *Anesthesiology* 1993;78:597-602
- 25 Apfelbaum JL, Hagberg CA, Caplan RA, Blitt CD, Connis RT, Nickinovich DG et al. Practice Guidelines for management of the difficult airway. *Anesthesiology* 2013;118:251-70
- 26 Moore ER, Anderson GC, Bergman N. Early skin-to-skin contact for mothers and their healthy newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD003519
- 27 Lyons G, Akerman N. Problems with general anaesthesia for caesarean section. *Minerva Anestesiol* 2005;71:27-38
- 28 Cyna AM, Andrew M, Emmett RS, Middleton P, Simmons SW. Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD002251
- 29 Martinez Navas A, Echevarría Moreno M, Gómez Reja P, Merino Grande S, Caba Barrientos F, Rodríguez Rodríguez R. Multivariate study of risk factors for arterial hypotension in pregnant patients at term undergoing caesarean section under subarachnoid anesthesia. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2000;47:189-93
- 30 Klohr S, Roth R, Hofmann T, Rossaint R, Heesen M. Definitions of hypotension after spinal anaesthesia for caesarean section: literature search and application to parturients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:909-21
- 31 Dahlgren G, Irestedt L. The definition of hypotension affects its incidence. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:907-8
- 32 Russell IF. Levels of anaesthesia and intraoperative pain at caesarean section under regional block. *Int J Obstet Anesth* 1995;4:71-7
- 33 Kinsella SM, Lohmann G. Supine hypotensive syndrome. *Obstet Gynecol* 1994;83:774-88
- 34 Loubert C. Fluid and vasopressor management for Cesarean delivery under spinal anesthesia: Continuing Professional Development. *Can J Anesth* 2012;59:604-19

- 
- 35 Bhattarai B, Bhat SY, Upadya M. Comparison of bolus phenylephrine, ephedrine and mephentermine for maintenance of arterial pressure during spinal anesthesia in cesarean section. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2010;49:23-8
- 36 Ngan Kee WD, Lee A. Multivariate analysis of factors associated with umbilical arterial pH and standard base excess after Caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 2003;58:125-30
- 37 Maayan-Metzger A, Schushan-Eisen I, Todris L, Etchin A, Kuint J. Maternal hypotension during elective cesarean section and short-term neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:56-8
- 38 Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* 1953;32:260-7
- 39 American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No.644. The Apgar Score. *Obstet Gynecol* 2015;126:52-5
- 40 Staikou C, Tsaroucha A, Vakas P, Salakos N, Hasiakos D, Panoulis K et al. Maternal and umbilical cord oxygen content and acid-base balance in relation to general, epidural or subarachnoid anesthesia for term elective cesarean section. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2013;40:367-71
- 41 Strouch ZY, Dakik CG, White WD, Habib AS. Anesthetic technique for cesarean delivery and neonatal acid-base status: a retrospective database analysis. *Int J Obstet Anesth* 2015;24:22-9
- 42 Reynolds F, Seed PT. Anaesthesia for Caesarean section and neonatal acid-base status: a meta-analysis. *Anaesthesia* 2005;60:636-53
- 43 Sykes GS, Molloy PM, Johnson P, Gu W, Ashworth F, Stirrat GM et al. Do Apgar scores indicate asphyxia?. *Lancet* 1982;1:494-6
- 44 Laporta RF, Arthur GR, Datta S. Phenylephrine in treating maternal hypotension due to spinal anaesthesia for caesarean delivery: effects on neonatal catecholamine concentrations, acid base status and Apgar scores. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:901-5
- 45 Dahlgren G, Granath F, Pregner K, Rosblad PG, Wessel H, Irestedt L. Colloid vs. crystalloid preloading to prevent maternal hypotension during spinal anesthesia for elective cesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:1200-6
- 46 Birnbach DJ. *Manual de Anestesia Obstétrica*. 3ª ed. México: McGraw-Hill;2002.p.34-51
- 47 Tsen L. Anesthesia for cesarean delivery, obstetric anesthesia. En: Chestnut D, editor. *Principles and Practice*. Philadelphia: Mosby Elsevier;2009.p.521-62
- 48 Brull SJ, Greene NM. Time-courses of zones of differential sensory blockade during spinal anesthesia with hyperbaric tetracaine or bupivacaine. *Anesth Analg* 1989;69:342-7
- 49 Van de Velde M. Spinal anesthesia in the obstetric patient: prevention and treatment of hypotension. *Acta Anaesthesiol Belg* 2006;57:383-6
- 50 Langesaeter E, Rosseland LA, Stubhaug A. Continuous invasive blood pressure and cardiac output monitoring during cesarean delivery: a randomized, double-blind comparison of low-dose versus high-dose spinal anesthesia with intravenous phenylephrine or placebo infusion. *Anesthesiology* 2008;109:856-63
- 51 Tamilselvan P, Fernando R, Bray J, Sodhi M, Columb M. The effects of crystalloid and colloid preload on cardiac output in the parturient undergoing planned cesarean delivery under spinal anesthesia: a randomized trial. *Anesth Analg* 2009;109:1916-21

- 
- 52 Dyer RA, Reed AR, van Dyk D, Arcache MJ, Hodges O, Lombard CJ et al. Hemodynamic effects of ephedrine, phenylephrine, and the coadministration of phenylephrine with oxytocin during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesthesiology* 2009;111:753-65
- 53 Reidy J, Douglas J. Vasopressors in obstetrics. *Anesthesiol Clin* 2008;26:75-88
- 54 Sharwood-Smith G, Drummond GB. Hypotension in obstetric spinal anaesthesia: a lesson from preeclampsia. *Br J Anaesth* 2009;102:291-4
- 55 Teoh WH, Sia AT. Colloid preload versus coload for spinal anesthesia for cesarean delivery: the effects on maternal cardiac output. *Anesth Analg* 2009;108:1592-8
- 56 Reddi BAJ, Carpenter RHS. Venous excess: a new approach to cardiovascular control and its teaching. *J Appl Physio* 2005;98:356-64
- 57 Smiley RM. Burden of proof. *Anesthesiology* 2009;111:470-2
- 58 Ngan Kee WD, Khaw KS. Vasopressors in obstetrics: what should we be using?. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19:238-43
- 59 Stewart A, Fernando R, McDonald S, Hignett R, Jones T, Columb M. The dose-dependent effects of phenylephrine for elective cesarean delivery under spinal anesthesia. *Anesth Analg* 2010;111:1230-7
- 60 Wilkening RB, Meschia G. Fetal oxygen uptake, oxygenation, and acid-base balance as a function of uterine blood flow. *Am J Physiol* 1983;244:49-55
- 61 Datta S, Alper MH, Ostheimer GW, Weiss JB. Method of ephedrine administration and nausea and hypotension during spinal anesthesia for cesarean section. *Anesthesiology* 1982;56:68-70
- 62 Rees SG, Thurlow JA, Gardner IC, Scrutton MJ, Kinsella SM. Maternal cardiovascular consequences of positioning after spinal anaesthesia for caesarean section: left 15 degree table tilt vs. left lateral. *Anaesthesia* 2002;57:15-20
- 63 Cluver C, Novikova N, Hofmeyr GJ, Hall DR. Maternal position during caesarean section for preventing maternal and neonatal complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;6:CD007623
- 64 Calvache J, Muñoz M, Baron F. Hemodynamic effects of a right lumbar-pelvic wedge during spinal anesthesia for cesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2011;20:307-11
- 65 Rout C, Rocke D, Gouws E. Leg elevation and wrapping in the prevention of hypotension following spinal anaesthesia for elective caesarean section. *Anaesthesia* 1993;48:304-8
- 66 Goudie T, Winter A, Ferguson D. Lower limb compression using inflatable splints to prevent hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988;32:541-4
- 67 Harten JM, Boyne I, Hannah P, Varveris D, Brown A. Effects of a height and weight adjusted dose of local anaesthetic for spinal anaesthesia for elective Caesarean section. *Anaesthesia* 2005;60:348-53
- 68 Van de Velde M, Van Schoubroeck D, Jani J, Teunkens A, Missant C, Deprest J. Combined spinal-epidural anesthesia for cesarean delivery: dose-dependent effects of hyperbaric bupivacaine on maternal hemodynamics. *Anesth Analg* 2006;103:187-90

- 
- 69 Ko JS, Kim CS, Cho HS, Choi DH. A randomized trial of crystalloid versus colloid solution for prevention of hypotension during spinal or low-dose combine spinal-epidural anesthesia for elective cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth* 2007;16:8-12
- 70 Arzola C, Wieczorek PM. Efficacy of low-dose bupivacaine in spinal anaesthesia for caesarean delivery: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2011;107:308-18
- 71 Alphonsus CS, Rodseth RN. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia* 2014;69:777-84
- 72 Powell M, Mathru M, Brandon A, Patel R, Frölich M. Assessment of endothelial glycocalyx disruption in term parturients receiving a fluid bolus before spinal anesthesia: a prospective observational study. *Int J Obstet Anesth* 2014;23:330-4
- 73 Morgan PJ, Halpern SH, Tarshis J. The effects of an increase of central blood volume before spinal anesthesia for cesarean delivery: a qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2001;92:997-1005
- 74 Ngan Kee WD. Prevention of maternal hypotension after regional anaesthesia for caesarean section. *Curr Opin Anesthesiol* 2010;23:304-9
- 75 Dyer RA, Farina Z, Joubert IA, Du Toit P, Meyer M, Torr G et al. Crystalloid preload versus rapid crystalloid administration after induction of spinal anaesthesia (coload) for elective caesarean section. *Anaesth Intensive Care* 2004;32:351-7
- 76 Cardoso MMSC, Santos MM, Yamaguchi ET, Hirahara JT, Amaro AR. Fluid preload in obstetric patients. How to do it?. *Rev Bras Anesthesiol* 2004;54:13-9
- 77 McDonald S, Fernando R, Ashpole K, Columb M. Maternal cardiac output changes after crystalloid or colloid coload following spinal anesthesia for elective cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2011;113:803-10
- 78 Carvalho B, Mercier FJ, Riley ET, Brummel C, Cohe SE. Hetastarch co-loading is as effective as preloading for the prevention of hypotension following spinal anesthesia for cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth* 2009;18:150-5
- 79 Siddik-Sayyid SM, Nasr VG, Taha SK, Zbeide RA, Shehade JM, Al Alami AA et al. A randomized trial comparing colloid preload to coload during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesth Analg* 2009;109:1219-24
- 80 Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF. Prevention of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery: an effective technique using combination phenylephrine infusion and crystalloid cohydration. *Anesthesiology* 2005;103:744-50
- 81 Saravanan S, Kocarev M, Wilson RC, Watkins E, Columb MO, Lyons G. Equivalent dose of ephedrine and phenylephrine in the prevention of post-spinal hypotension in Caesarean section. *Br J Anaesth* 2006;96:95-9
- 82 Mohta M, Janani SS, Sethi AK, Agarwal D, Tyagi A. Comparison of phenylephrine hydrochloride and mephentermine sulphate for prevention of post spinal hypotension. *Anaesthesia* 2010;65:1200-5
- 83 Bhardwaj N, Jain K, Arora S, Bharti N. A comparison of three vasopressors for tight control of maternal blood pressure during cesarean section under spinal anesthesia: Effect on maternal and fetal outcome. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2013;29:26-31

- 
- 84 de Aragão FF, de Aragão PW, de Souza Martins CA, Filho NS, de Souza Barcelos Barroqueiro E. Comparison of metaraminol, phenylephrine and ephedrine in prophylaxis and treatment of hypotension in cesarean section under spinal anesthesia. *Rev Bras Anesthesiol* 2014;64:299-306
- 85 Kansal A, Mohta M, Sethi AK, Tyagi A, Kumar P. Randomised trial of intravenous infusion of ephedrine or mephentermine for management of hypotension during spinal anaesthesia for Caesarean section. *Anaesthesia* 2005;60:28-34
- 86 Mitra JK, Roy J, Bhattacharyya P, Yunus M, Lyngdoh NM. Changing trends in the management of hypotension following spinal anesthesia in cesarean section. *J Postgrad Med* 2013;59:121-6
- 87 Lee A, Warwick D, Ngan Kee WD, Gin T. A quantitative, systematic review of randomized controlled trials of ephedrine versus phenylephrine for the management of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 2002;94:920-6
- 88 Cooper DW, Mowbray P. Ephedrine or phenylephrine to prevent or treat hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. *Int J Obst Anesth* 2004;8:197-8
- 89 Kluger MT. Ephedrine may predispose to arrhythmias in obstetric anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 2000;28:336-7
- 90 Boccio RV, Chung JH, Harrison DM. Anesthetic management of caesarean section in a patient with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Anesthesiology* 1986;65:663-5
- 91 Riley ET. Spinal anaesthesia for Caesarean delivery: keep the pressure up and don't spare the vasoconstrictors. *Br J Anaesth* 2004;92:459-61
- 92 Harrop-Griffiths W. Ephedrine is the vasopressor of choice for obstetric regional anesthesia. *Int J Obstet Anesth* 2002;11:275-81
- 93 Ramanathan S, Grant GJ. Vasopressor therapy for hypotension due to epidural anesthesia for cesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988;32:559-65
- 94 Tong C, Eisenach JC. The vascular mechanism of ephedrine's beneficial effect on uterine perfusion during pregnancy. *Anesthesiology* 1992;76:792-8
- 95 Ramanathan S, Turndorf H. Cardiac preload changes with ephedrine therapy for hypotension in obstetrical patients. *Anesth Analg* 1986;65:125-30
- 96 Shearer VE, Ramin SM, Wallace DH, Dax JS, Gilstrap LC. Fetal effects of prophylactic ephedrine and maternal hypotension during regional anesthesia for cesarean section. *J Matern Fetal Med* 1996;5:79-84
- 97 Lee A, Ngan Kee WD, Gin T. Prophylactic ephedrine prevents hypotension during spinal anesthesia for Cesarean delivery but does not improve neonatal outcome: a quantitative systematic review. *Can J Anesth* 2002;49:588-99
- 98 Erkinaro T, Makikallio K, Kavasmaa T, Alahuhta S, Rasanen J. Effects of ephedrine and phenylephrine on uterine and placental circulations and fetal outcome following fetal hypoxaemia and epidural-induced hypotension in a sheep model. *Br J Anaesth* 2004;93:825-32
- 99 Thiele RH, Nemergut EC, Lynch C. The physiologic implications of isolated alpha1 adrenergic stimulation. *Anesth Analg* 2011;113:284-96

- 
- 100 Thomas DG, Robson SC, Redfern N, Hughes D, Boys RJ. Randomized trial of bolus phenylephrine or ephedrine for maintenance of arterial pressure during spinal anaesthesia for caesarean section. *Br J Anaesth* 1996;76:61-5
- 101 Ngan Kee WD, Lee A, Khaw KS, Ng FF, Karmakar MK, Gin T. A randomized double-blinded comparison of phenylephrine and ephedrine infusion combinations to maintain blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery: the effects on fetal acid-base status and hemodynamic control. *Anesth Analg* 2008; 107:1295-302
- 102 Ngan Kee WD, Khaw KS, Tan PE, Ng FF, Karmakar MK. Placental transfer and fetal metabolic effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2009;111: 506-12
- 103 Landau R, Liu SK, Blouin JL, Smiley RM, Ngan Kee WD. The effect of maternal and fetal  $\beta$ 2-adrenoceptor and nitric oxide synthase genotype on vasopressor requirement and fetal acid-base status during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 2011;112:1432-7
- 104 Dishy V, Sofowora GG, Xie HG, Kim RB, Byrne DW, Stein CM et al. The effect of common polymorphisms of the  $\beta$ 2-adrenergic receptor on agonist-mediated vascular desensitization. *N Engl J Med* 2001;345:1030-5
- 105 Cooper DW, Carpenter M, Mowbray P, Desira WR, Ryall DM, Kokri MS. Fetal and maternal effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2002;97: 1582-90
- 106 Macarthur A, Riley ET. Obstetric anesthesia controversies: vasopressor choice for postspinal hypotension during cesarean delivery. *Int Anesthesiol Clin* 2007;45:115-32
- 107 Allen TK, George RB, White WD, Muir HA, Habib AS. A double-blind, placebo-controlled trial of four fixed rate infusion regimens of phenylephrine for hemodynamic support during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 2010;111:1221-9
- 108 Ngan Kee WD, Khaw KS, Lau TK, Ng FF, Chui K, Ng KL. Randomised double-blinded comparison of phenylephrine vs ephedrine for maintaining blood pressure during spinal anaesthesia for non-elective caesarean section. *Anaesthesia* 2008; 63:1319-26
- 109 Cooper DW, Sharma S, Orakkan P, Gurung S. Retrospective study of association between choice of vasopressor given during spinal anaesthesia for high-risk caesarean delivery and fetal pH. *Int J Obstet Anesth* 2010;19:44-9
- 110 Lin FQ, Qiu MT, Ding XX, Fu SK, Li Q. Ephedrine versus phenylephrine for the management of hypotension during spinal anesthesia for cesarean section: an updated meta-analysis. *CNS Neurosci Ther* 2012;18:591-7
- 111 Allen TK, Muir HA, George RB, Habib AS. A survey of the management of spinal-induced hypotension for scheduled caesarean delivery. *Int J Obstet Anesth* 2009;18:356–61
- 112 Hoffman BB. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. En: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editores. *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill Professional; 2001
- 113 Datta P, Magder S. Hemodynamic response to norepinephrine with and without inhibition of nitric oxide synthase in porcine endotoxemia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1987-93

- 
- 114 Ngan Kee WD, Lee SWY, Ng FF, Tan PE, Khaw KS. Randomized evaluative study of phenylephrine or norepinephrine for maintenance of blood pressure during spinal anaesthesia for caesarean delivery: the RESPOND study. *Int J Obstet Anesth* 2014;23(Suppl 1):S10
- 115 Ngan Kee WD, Lee SWY, Ng FF, Tan PE, Khaw KS. Randomized double-blinded comparison of norepinephrine and phenylephrine for maintenance of blood pressure during spinal anesthesia for caesarean delivery. *Anesthesiology* 2015;122:736-45
- 116 Carvalho B, Dyer RA. Norepinephrine for Spinal Hypotension during Cesarean Delivery: Another Paradigm Shift?. *Anesthesiology* 2015;122:728-30
- 117 Smiley RM, Blouin JL, Negros M, Landau R. Beta2-adrenoceptor genotype affects vasopressor requirements during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2006;104:644-50
- 118 Magalhães E, Gomes MDA, Barra GB, Govêia CS, Ladeira LCA. Evaluation of the influence of the codon 16 polymorphism of the beta-2 adrenergic receptor gene on the incidence of arterial hypotension and ephedrine use in pregnant patients submitted to subarachnoid anesthesia. *Rev Bras Anesthesiol* 2010;60:228-36
- 119 Daher M, Saito RB, Barra GB, Govêia CS, Magalhães E, Neves FA. The effect of beta-2 adrenergic receptor haplotype variations on the haemodynamic response following spinal anaesthesia for caesarean delivery. *Anaesthesia* 2012;67:1251-9
- 120 Lee YW, Oh VM, Garcia E, Taylor EA, Wu H, Yap EP et al. Haplotypes of the  $\beta$ 2- adrenergic receptor gene are associated with essential hypertension in a Singaporean Chinese population. *J Hypertens* 2004;22:2111-6
- 121 Lanfear DE, Jones PG, Marsh S, Cresci S, McLeod HL, Spertus JA.  $\beta$ 2-Adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving betablocker therapy after an acute coronary syndrome. *JAMA* 2005;294:1526-33
- 122 Morris JA Jr, Norris PR, Moore JH, Jenkins JM, Williams AE, Canter JA. Genetic variation in the autonomic nervous system affects mortality: a study of 1,095 trauma patients. *J Am Coll Surg* 2009;208:663-8
- 123 Miller RS, Smiley RM, Daniel D, Weng C, Emala CW, Blouin JL et al. Beta-2 adrenoceptor genotype and progress in term and late preterm active labor. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:137.e1-7
- 124 Chamchad D, Arkoosh VA, Horrow JC, Buxbaum JL, Izrailyan I, Nakhamchik L et al. Using heart rate variability to stratify risk of obstetric patients undergoing spinal anesthesia. *Anesth Analg* 2004;99:1818-21
- 125 Canga L, Navarro A, Bolea J, Remartinez JM, Laguna P, Bailon R. Non-linear analysis of heart rate variability and its application to predict hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Comput Cardiol* 2012:413-6
- 126 Hanss R, Bein B, Francksen H, Scherkl W, Bauer M, Doerges V et al. Heart rate variability-guided prophylactic treatment of severe hypotension after subarachnoid block for elective cesarean delivery. *Anesthesiology* 2006;104:635-43
- 127 Ghabach MB, El-Khatib MF, Zreik TG, Matta MS, Mouawad JJ, Karam CJ et al. Effect of weight gain during pregnancy on heart rate variability and hypotension during caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 2011;66:1106-11

- 
- 128 Erkinaro T, Kavasmaa T, Pakkila M, Acharya G, Makikallio K, Alahuhta S et al. Ephedrine and phenylephrine for the treatment of maternal hypotension in a chronic sheep model of increased placental vascular resistance. *Br J Anaesth* 2006;96:231-7
- 129 Erkinaro T, Makikallio K, Acharya G, Pakkila M, Kavasmaa T, Huhta JC et al. Divergent effects of ephedrine and phenylephrine on cardiovascular hemodynamics of near-term fetal sheep exposed to hypoxemia and maternal hypotension. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:922-8
- 130 Habib AS. A review of the impact of phenylephrine administration on maternal hemodynamics and maternal and neonatal outcomes in women undergoing cesarean delivery under spinal anesthesia. *Anesth Analg* 2012;114:377-90
- 131 Soltanifar S, Russell R. The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guidelines for caesarean section, 2011 update: implications for the anaesthetist. *Int J Obstet Anesth* 2012;21:264-72
- 132 American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. Practice guidelines for obstetric anesthesia: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. *Anesthesiology* 2007;106:843-63
- 133 Van De Velde M. Belgian guidelines for safe regional anesthesia and obstetric anesthesia and analgesia. *Acta Anaesthesiol Belg* 2013;64:95-6
- 134 Armstrong S, Fernando R, Columb M. Minimally and noninvasive assessment of maternal cardiac output: go with the flow. *Int J Obstet Anesth* 2011;20:330-40
- 135 Tanaka M, Balki M, Parkes RK, Carvalho JCA. ED95 of phenylephrine to prevent spinal-induced hypotension and/or nausea at elective cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth* 2009;18:125-30
- 136 George RB, McKeen D, Columb MO, Habib AS. Up-down determination of the 90% effective dose of phenylephrine for the treatment of spinal anesthesia-induced hypotension in parturients undergoing cesarean delivery. *Anesth Analg* 2010;110:154-8
- 137 Doherty A, Ohashi Y, Downey K, Carvalho J. Phenylephrine infusion versus bolus regimens during cesarean delivery under spinal anesthesia: a double-blind randomized clinical trial to assess hemodynamic changes. *Anesth Analg* 2012;115:1343-50
- 138 Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF, Lee BB. Prophylactic phenylephrine infusion for preventing hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 2004;98:815-21
- 139 Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF. Comparison of phenylephrine infusion regimens for maintaining maternal blood pressure during spinal anaesthesia for caesarean section. *Br J Anaesth* 2004;92:469-74
- 140 Ngan Kee WD, Khaw KS, Tam YH, Ng FF. Comparison of closed-loop feedback computer-controlled and manual controlled phenylephrine infusions during spinal anesthesia for caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2011;20:S17
- 141 Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF, Tam YH. Randomized comparison of closed-loop feedback computer-controlled with manual-controlled infusion of phenylephrine for maintaining arterial pressure during spinal anaesthesia for caesarean delivery. *Br J Anaesth* 2013;110:59-65
- 142 Dyer RA, Reed AR. Spinal hypotension during elective cesarean delivery: closer to a solution. *Anesth Analg* 2010;111:1093-5
- 143 Lee A, Smiley RM. Phenylephrine Infusions during Cesarean Section Under Spinal Anesthesia. *Int Anesthesiol Clin* 2014;52:29-47

- 
- 144 Beilin Y. The treatment should not be worse than the disease. *Anesthesiology* 2006;104:1348–9
- 145 Kempen PM. High-dose phenylephrine and ephedrine in obstetrics: proving the Holy Grail requires more data. *Anesthesiology* 2010;112:1285-7
- 146 Leduc L, Wasserstrum N, Spillman T, Cotton DB. Baroreflex function in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:886-90
- 147 Nag DS, Samaddar DP, Chatterjee A, Kumar H, Dembla A. Vasopressors in obstetric anesthesia: A current perspective. *World J Clin Cases* 2015;3:58-64
- 148 Lee HM, Kim SH, Hwang BY, Suh DG, Koh WU, Jang DM et al. The effects of prophylactic bolus phenylephrine on hypotension during low-dose spinal anesthesia for caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2015, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijoa.2015.08.009>
- 149 Hessen M, Stewart A, Fernando R. Vasopressors for the treatment of maternal hypotension following spinal anaesthesia for elective caesarean section: past, present and future. *Anaesthesia* 2015;70:252-7
- 150 American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No.348. Umbilical cord blood gas and acid-base analysis. *Obstet Gynecol* 2006;108:1319-22
- 151 Malin GL, Morris RK, Khan KS. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c1471
- 152 Miller JM Jr, Bernard M, Brown HL, St Pierre JJ, Gabert HA. Umbilical cord blood gases for term healthy newborns. *Am J Perinatol* 1990;7:157-9
- 153 Thorp JA, Dildy GA, Yeomans ER, Meyer BA, Parisi VM. Umbilical cord blood gas analysis at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:517-22
- 154 Heller G, Schnell RR, Misselwitz B, Schmidt S. Umbilical blood pH, Apgar scores, and early neonatal mortality. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2003;207:84-9
- 155 Armstrong L, Stenson BJ. Use of umbilical cord blood gas analysis in the assessment of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2007;92:430-4
- 156 Roemer VM, Beyer B. Outcome measures in perinatal medicine - pH or BE. The thresholds of these parameters in term infants. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2008;212:136-46
- 157 Yeh P, Emary K, Impey L. The relationship between umbilical cord arterial pH and serious adverse neonatal outcome: analysis of 51,519 consecutive validated samples. *BJOG* 2012;119:824-31
- 158 McKinley J, Lyons G. Obstetric neuraxial anesthesia: which pressor agents should we be using?. *Int J Obstet Anesth* 2002;11:117-21
- 159 Westgate J, Garibaldi JM, Greene KR. Umbilical cord blood gas analysis at delivery: a time for quality data. *BJOG* 1994;101:1054-63
- 160 Georgieva A MM, Redman CW. Umbilical cord gases in relation to the neonatal condition: the EveREst plot. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;168:155-60
- 161 Wiberg N, Kallen K, Olofsson P. Base deficit estimation in umbilical cord blood is influenced by gestational age, choice of fetal fluid compartment, and algorithm for calculation. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:1651-6

- 
- 162 Veeseer M, Hofmann T, Roth R, Klohr S, Rossaint R, Heesen M. Vasopressors for the management of hypotension after spinal anesthesia for elective caesarean section. Systematic review and cumulative meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56:810-6
- 163 Minzter BH, Johnson RF, Paschall RL, Ramasubramanian R, Ayers GD, Downing JW. The diverse effects of vasopressors on the fetoplacental circulation of the dual perfused human placenta. *Anesth Analg* 2010;110:857-62
- 164 Alahuhta S, Rasanen J, Jouppila P, Jouppila R, Hollmen AI. Ephedrine and phenylephrine for avoiding maternal hypotension due to spinal anaesthesia for caesarean section. Effects on uteroplacental and fetal haemodynamics. *Int J Obstet Anesth* 1992;1:129-34
- 165 Ngan Kee WD, Lau TK, Khaw KS, Lee BB. Comparison of metaraminol and ephedrine infusions for maintaining arterial pressure during spinal anesthesia for elective cesarean section. *Anesthesiology* 2001;95:307-13
- 166 Sia AT, Tan HS, Sng BL. Closed-loop double-vasopressor automated system to treat hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section: a preliminary study. *Anaesthesia* 2012;67:1348-55
- 167 Das Neves JF, Monteiro GA, de Almeida JR, Sant'Anna RS, Bonin HB, Macedo CF. Phenylephrine for blood pressure control in elective cesarean section: therapeutic versus prophylactic doses. *Rev Bras Anesthesiol* 2010;60:391-8
- 168 Heesen M, Klöhr S, Rossaint R, Straube S. Prophylactic phenylephrine for caesarean section under spinal anaesthesia: systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia* 2014;69:143-65
- 169 Hanss R, Ohnesorge H, Kaufmann M, Gaupp R, Ledowski T, Steinfath M et al. Changes in heart rate variability may reflect sympatholysis during spinal anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:1297-304
- 170 Chumpathong S, Chinachoti T, Visalyaputra S, Himmunngan T. Incidence and Risk Factors of Hypotension During Spinal Anesthesia for Cesarean Section at Siriraj Hospital Saowapark. *J Med Assoc Thai* 2004;87:1127-32
- 171 Frölich MA, Caton D. Baseline heart rate may predict hypotension after spinal anesthesia in prehydrated obstetrical patients. *Can J Anaesth* 2002;49:185-9
- 172 Ben-David B, Miller G, Gavriel R, Gurevitch A. Low-dose bupivacaine fentanyl spinal anesthesia for cesarean delivery. *Reg Anesth Pain Med* 2000;25:235-9
- 173 Gregory L, Bryson MD, Macneil R, Jeyaraj LM, Rosaeg OP. Small dose spinal bupivacaine for cesarean delivery does not reduce hypotension but accelerates motor recovery. *Can J Anaesth* 2007;54:531-7
- 174 Langesaeter E, Dragsund M, Rosseland LA. Regional anaesthesia for a caesarean section in women with cardiac disease: a prospective study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:46-54
- 175 Mercier FJ, Riley ET, Frederickson WL, Roger-Christoph S, Benhamou D, Cohen SE. Phenylephrine added to prophylactic ephedrine infusion during spinal anesthesia for elective cesarean section. *Anesthesiology* 2001;95:668-74
- 176 Nani FS, Torres ML. Correlation between the Body Mass Index (BMI) of Pregnant Women and the Development of Hypotension after Spinal Anesthesia for Cesarean Section. *Rev Bras Anesthesiol* 2011;61:21-30

- 
- 177 Jeon YT, Hwang JW, Kim MH, Oh AY, Park KH, Park HP et al. Positional Blood Pressure Change and the Risk of Hypotension During Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery: An Observational Study. *Anesth Analg* 2010;111:712-5
- 178 Brenck F, Hartmann B, Katzer C, Obaid R, Brüggmann D, Benson M et al. Hypotension after spinal anesthesia for cesarean section: Identification of risk factors using an anesthesia information management system. *J Clin Monit Comput* 2009;23:85-92
- 179 Raimondi F, Colombo R, Spazzolini A, Corona A, Castelli A, Rech R et al. Preoperative autonomic nervous system analysis may stratify the risk of hypotension after spinal anaesthesia. *Minerva Anesthesiol* 2015;81:713-22
- 180 Bishop DG. Predicting spinal hypotension during Caesarean section. *Southern African Journal of AnesthAnalg* 2014;20:170-3
- 181 Tarkkila P, Isola J. A Tarkkila P, Isola J. A regression model for identifying patients at high risk of hypotension, bradycardia and nausea during spinal anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:554-8
- 182 Ngan Kee WD, Khaw KS, Lee BB, Lau TK, Gin T. A dose-response study of prophylactic intravenous ephedrine for the prevention of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *AnesthAnalg* 2000;90:1390-5
- 183 Ngan Kee WD, Tam YH, Khaw KS, Ng FF, Critchley LA, Karmakar MK. Closed-loop feedback computer-controlled infusion of phenylephrine for maintaining blood pressure during spinal anaesthesia for caesarean section: a preliminary descriptive study. *Anaesthesia* 2007;62:12516
- 184 Shalev Y, Gal R, Tchou PJ, Anderson AJ, Avital B, Akhtar M et al. Echocardiographic demonstration of decreased left ventricular dimensions and vigorous myocardial contraction during syncope induced by head-up tilt. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:746-51
- 185 Sahoo T, Sendasgupta C, Goswami A, Hazra A. Reduction in spinal-induced hypotension with ondansetron in parturients undergoing caesarean section:A double-blind randomised, placebo-controlled study. *Int J Obstet Anesth* 2012;21:24-8
- 186 Wang M, Zhuo L, Wang Q, Shen MK, Yu YY, Yu JJ et al. Efficacy of prophylactic intravenous ondansetron on the prevention of hypotension during cesarean delivery: a dose-dependent study. *Int J Clin Exp Med* 2014;7:5210-6
- 187 Marciniak A, Owczuk R, Wujtewicz M, Preis K, Majdyto K. The influence of intravenous ondansetron on maternal blood haemodynamics after spinal anaesthesia for caesarean section: a double-blind, placebo-controlled study. *Ginekol Pol* 2015;86:461-7
- 188 Ortiz-Gómez JR, Palacio-Abizanda FJ, Morillas-Ramirez F, Fornet-Ruiz I, Lorenzo-Jiménez A, Bermejo-Albares ML. The effect of intravenous ondansetron on maternal haemodynamics during elective caesarean delivery under spinal anaesthesia: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Int J Obstet Anesth* 2014;23:138-43
- 189 Cooper DW. Caesarean delivery vasopressor management. *Curr Opin Anesthesiol* 2012;25:300-8
- 190 Conner SN, Tuuli MG, Longman RE, Odibo AO, Marcones GA, Cahill AG. Impact of obesity on incision-to-delivery interval and neonatal outcomes at cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:386.e1-6
- 191 Kinsella SM, Norris MC. Advance prediction of hypotension at cesarean delivery under spinal anesthesia. *Int J Obstet Anesth* 1996;5:3-7

- 
- 192 Dahlgren G, Granath F, Wessel H, Irestedt L. Prediction of hypotension during spinal anesthesia for Cesarean section and its relation to the effect of crystalloid or colloid preload. *Int J Obstet Anesth* 2007;16:128-34
- 193 Thorp JA, Rushing RS. Umbilical cord blood gas analysis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999;26:695-709
- 194 Datta S, Ostheimer GW, Weiss JB, Brown WU Jr, Alper MH. Neonatal effect of prolonged anesthetic induction for cesarean section. *Obstet Gynecol* 1981;58:331-5
- 195 Bader AM, Datta S, Arthur GR, Benvenuti E, Courtney M, Hauch M. Maternal and fetal catecholamines and uterine incision-to-delivery interval during elective cesarean. *Obstet Gynecol* 1990;75:600-3
- 196 Magalhães E, Goveia CS, de Araújo Ladeira LC, Nascimento BG, Kluthcouski SM. Ephedrine versus phenylephrine: prevention of hypotension during spinal block for cesarean section and effects on the fetus. *Rev Bras Anesthesiol* 2009;59:11-20
- 197 Maayan-Metzger A, Schushan-Eisen I, Todris L, Etchin A, Kuint J. The effect of time intervals on neonatal outcome in elective cesarean delivery at term under regional anesthesia. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;111:224-8
- 198 Crawford JS, Davies P. Status of neonates delivered by elective caesarean section. *Br J Anaesth* 1982;54:1015-22
- 199 Kamat SK, Shah MV, Chaudhary LS, Pandya S, Bhatt MM. Effect of induction-delivery and uterine-delivery on apgar scoring of the newborn. *J Postgrad Med* 1991;37:125-7
- 200 Andersen HF, Auster GH, Marx GF, Merkatz IR. Neonatal status in relation to incision intervals, obstetric factors, and anesthesia at cesarean delivery. *Am J Perinatol* 1987;4:279-83
- 201 Vatashsky E, Hochner-Celnikier D, Beller U, Ron M, Aronson HB. Neonatal outcome in cesarean section under general anesthesia, related to gestational age, induction-delivery and uterus-delivery intervals. *Isr J Med Sci* 1983;19:1059-63
- 202 Haruta M, Funato T, Naka Y, Saeki N, Shinkai T. Neonatal effects of the delivery interval during cesarean section under spinal anesthesia. *Acta Obstet Gynaecol Jpn* 1986;38:2207-13
- 203 Fontanarosa M, Fontanarosa N. Incision-to-delivery interval and neonatal wellbeing during cesarean section. *Minerva Ginecol* 2008;60:23-7

# **IX. ANEXOS**

**ANEXO 1: DICTAMEN C.E.I.C.A.  
COMPOSICIÓN C.E.I.C.A.**

**CEIC Aragón (CEICA)**

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

**CERTIFICA**

**1º.** Que este Comité, en su reunión de 27/07/2011, correspondiente al Acta nº 11/2011, ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Título:** Predicción de la hipotensión del bloqueo espinal de las cesáreas mediante análisis de la actividad del SNA y efectos de la profilaxis farmacológica de la hipotensión sobre el bienestar fetal

**Código Promotor:** EC10/060

**Nº EUDRACT:** 2010-023866-29

**Promotor:** Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud

**Versión Protocolo:** 01/11/2010

**Versión Hoja Información al Paciente:** 01/11/2010

**2º.** Considera que:

- El ensayo se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero y las normas que lo desarrollan, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

**3º.** Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

**4º.** Este CEIC acepta que dicho ensayo sea realizado en los siguientes Centros por los Investigadores:

Dr. Augusto Navarro, HU Miguel Servet

Lo que firmo en Zaragoza, a 27 de julio de 2011

  
Dña. María González Hinjos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)



**COMPOSICIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE ARAGÓN**

Dra. María González Hinjos, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón,

**CERTIFICA**

1º En la reunión celebrada el día 27 de julio de 2011, correspondiente al Acta nº 11/2011, se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente -Real Decreto 223/2004 y Decreto 26/2003 del Gobierno de Aragón, modificado por el Decreto 292/2005- para que la decisión del citado CEIC sea válida.

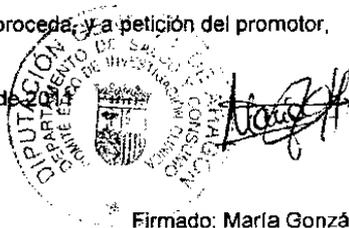
3º El CEIC de Aragón, tanto en su composición, como en sus PNT, cumple con las normas de BPC.

4º La composición del CEIC de Aragón en la citada fecha, era la siguiente:

- **Presidente:** Cesar Loris Pablo; Médico. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Representante de Comisión de Investigación.
- **Vicepresidente:** Carlos Aibar Remón; Médico. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Profesional Sanitario experto en epidemiología clínica.
- **Secretaria:** María González Hinjos; Farmacéutica.
- Pilar Comet Cortés; Enfermera. Unidad Mixta de Investigación. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
- Marina Heredia Ríos; Representante de las Organizaciones de Consumidores y Usuarios.
- Gabriel Hernández Delgado; Médico. Servicio de Radiología. Hospital Universitario Miguel Servet. Representante de Comisión de Investigación.
- Angela Idoipe Tomás; Farmacéutica. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet. Farmacéutica de Hospital.
- María Jesús Lallana Álvarez. Farmacéutica de Atención Primaria de Zaragoza Sector III.
- Jesús Magdalena Bello; Médico. Centro de Salud de Azuara. Médico con labor asistencial y representante del Comité de Ética Asistencial del Área de Atención Primaria II y V.
- Esteban de Manuel Keenoy; Médico. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Representante del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.
- Mariano Mateo Arrizabalaga; Médico. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
- Elisa Moreu Carbonell; Jurista. Profesora de la Facultad de Derecho, Universidad de Zaragoza.
- Javier Perfecto Ejarque; Médico. Centro de Salud Arrabal. Médico con labor asistencial.
- Alexandra Prados Torres; Médico. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Representante de Comisión de Investigación.
- José Puzo Foncillas; Médico. Servicio de Bioquímica. Hospital General San Jorge. Representante de Comisión de Investigación.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Zaragoza, a 27 de julio de 2011



Firmado: María González Hinjos



**ANEXO 2: AUTORIZACIÓN AEMPS**



**am** agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

SUBDIRECCIÓN GENERAL  
DE MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO

FECHA: 15/09/2011

REFERENCIA: MUH/CLIN

ASUNTO: RESOLUCION DE AUTORIZACIÓN DE ENSAYO CLINICO

DESTINATARIO:

Instituto Aragonés de ciencias de la salud  
Esteban de Manuel Keenoy  
Avda. Gomez Laguna 25, 3ª planta  
Zaragoza 50009  
España

Adjunto se remite la resolución sobre el ensayo clínico titulado "Predicción de la hipotensión del bloqueo espinal de las cesáreas mediante análisis de la actividad del SNA, y efectos de la profilaxis farmacológica de la hipotensión sobre el bienestar fetal", N° EudraCT "2010-023866-29".

El promotor o solicitante nombrado por éste deberá remitir la información pertinente o solicitar autorización a la AEMPS- según proceda y de acuerdo con lo que establece el Real Decreto 223/2004, de las modificaciones relevantes a la documentación del ensayo, informes de seguimiento, sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, finalización del ensayo y demás circunstancias que establezca la legislación vigente.

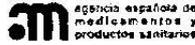


MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICA  
SOCIAL E IGUALDAD  
REGISTRO AUXILIAR  
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS  
SANITARIOS  
SALIDA  
N. de Registro: 34194 / RG 69603  
Fecha: 23/09/2011 12:34:42

CORREO ELECTRÓNICO

aecaem@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1  
28022 MADRID  
TEL: 91 8225174 / 5215  
FAX: 91 8225076



DIRECCION DE LA  
AGENCIA ESPAÑOLA  
DE MEDICAMENTOS Y  
PRODUCTOS SANITARIOS

Fecha: 15/09/2011

Referencia: MUH/CLIN

## RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DEL ENSAYO CLINICO Nº EudraCT 2010-023866-29

**DESTINATARIO:** Instituto Aragonés de ciencias de la salud  
Esteban de Manuel Keenoy  
Avda. Gomez Laguna 25, 3ª planta  
Zaragoza 50009  
España

Vista la solicitud formulada por Instituto Aragonés de ciencias de la salud para la realización del ensayo clínico número EudraCT 2010-023866-29 titulado "Predicción de la hipotensión del bloqueo espinal de las cesáreas mediante análisis de la actividad del SNA, y efectos de la profilaxis farmacológica de la hipotensión sobre el bienestar fetal", código de protocolo del promotor EC10/060, cuyo promotor es Instituto Aragonés de ciencias de la salud se emite resolución a tenor de los siguientes

### ANTECEDENTES DE HECHO

**PRIMERO:** Con fecha 05/05/2011 presenta solicitud de autorización de ensayo clínico.

**SEGUNDO:** Con fecha 15/07/2011 se han solicitado aclaraciones que han sido respondidas de forma satisfactoria con fecha 02/08/2011.

A estos antecedentes de hechos le son de aplicación los siguientes:

### FUNDAMENTOS DE DERECHO:

Único. Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, modificada por la Ley 4/1999, de 13 de enero; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre de medidas fiscales, administrativas y de orden social; la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo, por el que se aprueba el Estatuto de la Agencia Española del Medicamento, y demás normas aplicables.

MINISTERIO  
DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL  
E IGUALDAD  
Agencia española de  
Medicamentos y Productos  
Sanitarios



am agencia española de medicamentos y productos sanitarios

DIRECCIÓN DE LA  
AGENCIA ESPAÑOLA  
DE MEDICAMENTOS Y  
PRODUCTOS SANITARIOS

Así, del expediente se deduce que se cumplen los requisitos establecidos para su autorización de acuerdo con el Artículo 22 del Real Decreto 223/2004.

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE**:

1º.- **AUTORIZAR** la realización de este ensayo clínico número EudraCT 2010-023866-29,

Contra esta Resolución, que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante el/la Director/a de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en el artículo 116 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones públicas y del Procedimiento Administrativo Común, o interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la recepción de la presente notificación, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de 13 de julio de 1998, y sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.

LA DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA  
DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

D<sup>a</sup> Belén Crespo Sánchez-Eznarriga

MINISTERIO  
DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL  
E IGUALDAD  
Agencia española de  
Medicamentos y Productos  
Sanitarios

**ANEXO 3: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS**  
**DOCUMENTO INFORMATIVO**  
**DOCUMENTO CONSENTIMIENTO**

# CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

**Protocolo Ensayo PrePHAEC**

**Código protocolo: EC 10/060**

**“Predicción de la hipotensión del bloqueo espinal de las cesáreas mediante análisis de la actividad del SNA, y efectos de la profilaxis farmacológica de la hipotensión sobre el bienestar fetal”**

**Promotor: IA+CS**

**Fecha: |\_\_|\_\_|-|\_\_|\_\_|-|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|**

**Número de paciente P |\_\_|\_\_|**

**INVESTIGADOR PRINCIPAL: Augusto NAVARRO HERNANDO**

# Ensayo PrePHAEC



---

Paciente Nº: \_\_\_\_

Fecha:     /     /

Anest. : \_\_\_\_\_

Teléfono de contacto \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

---

Código Estudio: EC 10/060 Número de Paciente: |\_\_|\_\_|

VISITA: SELECCIÓN

Fecha: |\_\_|\_\_| - |\_\_|\_\_| - |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha del consentimiento informado |\_\_|\_\_| - |\_\_|\_\_| - |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

Solicitado por: \_\_\_\_\_

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Cesárea Programada Si

Embarazo único Si

Embarazo a término Si

Edad Gestacional \_\_. \_\_ semanas

Indicación \_\_\_\_\_

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Patología Materna Si

Patología Fetal Si

Dinámica Unierina Si

## RETIRADA DEL ESTUDIO (Si aplica)

Revocación del consentimiento por parte de la paciente

Fracaso de la técnica anestésica (bloqueo espinal)

Complicaciones anestésicas inesperadas

Trastorno del ritmo cardiaco



# Estudio PrePHAEC

Paciente Nº: \_\_\_\_\_

Fecha:    /    /

---

Efectos Adversos Intraanestésicos:

---

Control 48 h. Efectos Adversos:

---

---

Control telefónico 28d. Efectos Adversos:

---

---

**DOCUMENTO DE INFORMACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO  
"EFECTOS DE LA PROFILAXIS FARMACOLÓGICA DE LA HIPOTENSIÓN SOBRE EL BIENESTAR FETAL"**

### **Introducción**

Se le va a solicitar su participación voluntaria en este ensayo clínico por un facultativo miembro del equipo. Lea atentamente este documento y solicite aclaración de cualquier duda.

#### **¿Por qué se hace el ensayo clínico?**

El motivo para llevar a cabo el estudio es conocer el mejor modo de abordar en la anestesia espinal para cesáreas, la posible hipotensión clínica que requiere tratamiento. Esta hipotensión ocurre más de la mitad de las veces (cerca del 60%). Dicha hipotensión puede ser prevenida con fármacos o esperar a que se produzca para tratarla. El objetivo del ensayo es mejorar la calidad de la anestesia y disminuir sus consecuencias en el riego sanguíneo de la placenta y por tanto sus repercusión sobre el bienestar fetal.

#### **¿Qué implica participar en le estudio?**

En este estudio participarán 80 pacientes asignadas a dos grupo de 40 por azar. No implica la utilización de ningún fármaco que normalmente no se habría utilizado. La anestesia espinal será según procedimiento habitual, y la medicación será igual en todas la pacientes (Bupivacaina 0.5% mas Cloruro Mórfico o Fentanilo). La prevención de la hipotensión con sueros endovenosos será la habitual en todas las pacientes.

Su participación en el ensayo implica que la prevención farmacológica de la hipotensión con Fenilefrina, fármaco de elección normalmente utilizado por algunos anestesistas, será asignada por azar, pudiendo ser utilizada o no según al grupo al que pertenezca. El tratamiento de la hipotensión, si aparece, será el habitual con administración de Efedrina en bolos, hasta su corrección, en todas las pacientes.

#### **¿Participar en el estudio implica algún riesgo adicional o beneficio?**

La participación en el estudio no implica ningún riesgo adicional ni para usted ni para su hijo/a, ni tampoco ningún beneficio adicional. No se utilizará ningún fármaco que normalmente no se hubiera utilizado. El uso de la fenilefrina para prevenir la hipotensión, o tratarla cuando aparece, se ha asociado a reacciones de bradicardia refleja, hipertensión, dolor de cabeza, embotamiento y otras muy excepcionales como hipotensión, vómitos y hemorragia cerebral.

Los controles establecidos garantizan la seguridad y la calidad de la anestesia.

En cualquier caso, existe Póliza de Responsabilidad Civil (Nº 55510598) con la entidad ZURICH ASSURANCE para cualquier eventualidad.

#### **¿Qué pruebas se realizarán?**

Antes de la cesárea, el día anterior y 30 min. antes de la intervención se realizará:

- Registro de electrocardiograma y pulsioximetría para Análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca en decúbito lateral y supino.

El resto de registros y determinaciones serán las habituales en todas las cesáreas:

- Determinación de Tensión Arterial, Frecuencia Cardíaca y Pulsioximetría antes y durante toda la intervención.
- Registro de náuseas y vómitos.
- Registro de las dosis de fármaco necesario para corregir la hipotensión si aparece
- Test de APGAR (Bienestar Fetal) y análisis de pH y Equilibrio Ácido-Base en sangre de cordón umbilical del recién nacido.

**Qué pasa si decido no participar?**

Su participación ha de ser totalmente voluntaria. Usted no tiene que participar en el estudio si no lo desea y puede abandonarlo siempre que lo desee sin que ello pueda afectar a su relación con su médico, que le dará el mejor tratamiento y trato posible en todo momento.

**¿Mis datos serán confidenciales?**

La información recogida durante el estudio será almacenada en un sistema informático de manera codificada, y sólo los médicos implicados en el estudio conocerán la información relacionada con usted (Ley Orgánica 15/99). Los resultados del estudio podrán ser publicados en la literatura médica sin referencias de identidad.

La Historia Clínica, en los datos del estudio, podrá ser revisada por personal ajeno al hospital con fines de verificación de datos y calidad del ensayo.

Zaragoza a ..... de ..... de 201..

Información facilitada por el investigador/a Dr/Dra.....

Firma :.....

**DOCUMENTO DE INFORMACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO  
"EFECTOS DE LA PROFILAXIS FARMACOLÓGICA DE LA HIPOTENSIÓN SOBRE EL BIENESTAR FETAL"**

### **Introducción**

Se le va a solicitar su participación voluntaria en este ensayo clínico por un facultativo miembro del equipo. Lea atentamente este documento y solicite aclaración de cualquier duda.

#### **¿Por qué se hace el ensayo clínico?**

El motivo para llevar a cabo el estudio es conocer el mejor modo de abordar en la anestesia espinal para cesáreas, la posible hipotensión clínica que requiere tratamiento. Esta hipotensión ocurre más de la mitad de las veces (cerca del 60%). Dicha hipotensión puede ser prevenida con fármacos o esperar a que se produzca para tratarla. El objetivo del ensayo es mejorar la calidad de la anestesia y disminuir sus consecuencias en el riego sanguíneo de la placenta y por tanto sus repercusión sobre el bienestar fetal.

#### **¿Qué implica participar en le estudio?**

En este estudio participarán 80 pacientes asignadas a dos grupo de 40 por azar. No implica la utilización de ningún fármaco que normalmente no se habría utilizado. La anestesia espinal será según procedimiento habitual, y la medicación será igual en todas la pacientes (Bupivacaina 0.5% mas Cloruro Mórfico o Fentanilo). La prevención de la hipotensión con sueros endovenosos será la habitual en todas las pacientes.

Su participación en el ensayo implica que la prevención farmacológica de la hipotensión con Fenilefrina, fármaco de elección normalmente utilizado por algunos anestesistas, será asignada por azar, pudiendo ser utilizada o no según al grupo al que pertenezca. El tratamiento de la hipotensión, si aparece, será el habitual con administración de Efedrina en bolos, hasta su corrección, en todas las pacientes.

#### **¿Participar en el estudio implica algún riesgo adicional o beneficio?**

La participación en el estudio no implica ningún riesgo adicional ni para usted ni para su hijo/a, ni tampoco ningún beneficio adicional. No se utilizará ningún fármaco que normalmente no se hubiera utilizado. El uso de la fenilefrina para prevenir la hipotensión, o tratarla cuando aparece, se ha asociado a reacciones de bradicardia refleja, hipertensión, dolor de cabeza, embotamiento y otras muy excepcionales como hipotensión, vómitos y hemorragia cerebral.

Los controles establecidos garantizan la seguridad y la calidad de la anestesia.

En cualquier caso, existe Póliza de Responsabilidad Civil (Nº 55510598) con la entidad ZURICH ASSURANCE para cualquier eventualidad.

#### **¿Qué pruebas se realizarán?**

Antes de la cesárea, el día anterior y 30 min. antes de la intervención se realizará:

- Registro de electrocardiograma y pulsioximetría para Análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca en decúbito lateral y supino.

El resto de registros y determinaciones serán las habituales en todas las cesáreas:

- Determinación de Tensión Arterial, Frecuencia Cardíaca y Pulsioximetría antes y durante toda la intervención.
- Registro de náuseas y vómitos.
- Registro de las dosis de fármaco necesario para corregir la hipotensión si aparece
- Test de APGAR (Bienestar Fetal) y análisis de pH y Equilibrio Ácido-Base en sangre de cordón umbilical del recién nacido.

**Qué pasa si decido no participar?**

Su participación ha de ser totalmente voluntaria. Usted no tiene que participar en el estudio si no lo desea y puede abandonarlo siempre que lo desee sin que ello pueda afectar a su relación con su médico, que le dará el mejor tratamiento y trato posible en todo momento.

**¿Mis datos serán confidenciales?**

La información recogida durante el estudio será almacenada en un sistema informático de manera codificada, y sólo los médicos implicados en el estudio conocerán la información relacionada con usted (Ley Orgánica 15/99). Los resultados del estudio podrán ser publicados en la literatura médica sin referencias de identidad.

La Historia Clínica, en los datos del estudio, podrá ser revisada por personal ajeno al hospital con fines de verificación de datos y calidad del ensayo.

Zaragoza a ..... de ..... de 201..

Información facilitada por el investigador/a Dr/Dra.....

Firma :.....



HOSPITAL UNIVERSITARIO  
"MIGUEL SERVET"

Pº Isabel la Católica, 1-3  
50009 ZARAGOZA

**Servicio de Anestesia y Reanimación  
Hospital Materno-Infantil**

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA  
PARTICIPACIÓN EN EL ENSAYO CLÍNICO  
"EFECTOS DE LA PROFILAXIS FARMACOLÓGICA DE LA HIPOTENSIÓN SOBRE EL BIENESTAR FETAL"**

**Manifiesto que:**

He leído la información del documento de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el ensayo y he recibido información suficiente sobre el ensayo.

He hablado con el Dr./Dra.: .....

Comprendo que mi autorización es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin dar explicaciones

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para la participar en el estudio y soy consciente de que este consentimiento es revocable.

Acepto que personal ajeno al Centro revise los datos relacionados con este ensayo:

- Mios
- Los de mi hijo/a

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma de la participante: ..... Fecha: .../.../....

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio a la paciente

Firma del Investigador: ..... Fecha: .../.../....

**Revocación**

Por la presente, anulo cualquier autorización plasmada en el presente impreso, que queda sin efecto a partir de este momento.

Firma : ..... Fecha .../.../....



HOSPITAL UNIVERSITARIO  
"MIGUEL SERVET"

Pº Isabel la Católica, 1-3  
50009 ZARAGOZA

**Servicio de Anestesia y Reanimación  
Hospital Materno-Infantil**

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA  
PARTICIPACIÓN EN EL ENSAYO CLÍNICO  
"EFECTOS DE LA PROFILAXIS FARMACOLÓGICA DE LA HIPOTENSIÓN SOBRE EL BIENESTAR FETAL"**

**Manifiesto que:**

He leído la información del documento de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el ensayo y he recibido información suficiente sobre el ensayo.

He hablado con el Dr./Dra.: .....

Comprendo que mi autorización es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin dar explicaciones

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para la participar en el estudio y soy consciente de que este consentimiento es revocable.

Acepto que personal ajeno al Centro revise los datos relacionados con este ensayo:

- Mios
- Los de mi hijo/a

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma de la participante:..... Fecha: .../.../....

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio a la paciente

Firma del Investigador: :..... Fecha: .../.../....

**Revocación**

Por la presente, anulo cualquier autorización plasmada en el presente impreso, que queda sin efecto a partir de este momento.

Firma :.....Fecha .../.../....

