

**EFICACIA DE FENILEFRINA EN LA PREVENCIÓN DE HIPOTENSIÓN
BAJO ANESTESIA SUBARACNOIDEA PARA CESÁREA**

NELLY JOHANNA PUENTES VEGA

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
ESPECIALIZACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN
BUCARAMANGA
2017**

**EFICACIA DE FENILEFRINA EN LA PREVENCIÓN DE HIPOTENSIÓN
BAJO ANESTESIA SUBARACNOIDEA PARA CESÁREA**

NELLY JOHANNA PUENTES VEGA

**Tesis para optar por el título
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN**

**Director y Asesor Epidemiológico:
HÉCTOR JULIO MELÉNDEZ FLÓREZ Md MSc
Anestesiólogo Intensivista Epidemiólogo
Profesor titular**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
ESPECIALIZACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN
BUCARAMANGA**

2017

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	12
1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
2. HIPÓTESIS INVESTIGATIVA	14
3. JUSTIFICACIÓN	15
4. ESTADO DEL ARTE	16
4.1 ANESTESIA PARA CESÁREA	16
4.2 HIPOTENSIÓN BAJO ANESTESIA SUBARACNOIDEA(HBAS)	19
4.3 PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO	22
5. OBJETIVOS	26
5.1 OBJETIVO GENERAL	26
5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	26
6. METODOLOGÍA	27
6.1 TIPO DE ESTUDIO	27
6.2 PARTICIPANTES	27
6.2.1 Población blanco	27
6.2.2 Población elegible	27
6.2.3 Criterios de inclusión	27
6.2.4 Criterios de exclusión	27
6.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA:	28
6.4 GRUPOS	28
6.5 5ALEATORIZACIÓN	29
6.6 6ENMASCARAMIENTO	29
6.7 MANEJO DEL PACIENTE(ver anexo A)	30
6.8 VARIABLES DEL ESTUDIO	31

6.8.1 Variable resultado principal	31
6.8.2 Variable explicatoria	32
6.8.3 Variables cuantitativas	32
6.8.4 Variables cuantitativas	32
7. CONSIDERACIONES ÉTICAS	33
8. RESULTADOS	35
8.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	35
8.2 RESULTADO	36
8.2.1 Comportamiento hemodinámico	37
8.2.2 Hipotensión	41
8.2.3 Riesgo de hipotensión	43
8.2.4 AnalisisBivariado	43
8.2.5 Eventos Adversos	44
8.2.6 Uso de vasopresores en pacientes que presentaron Hipotensión	44
8.2.7 Neonatal	45
9. DISCUSIÓN	46
10. CONCLUSIONES	49
11. IMPACTO ESPERADO	51
12. DIVULGACIÓN	52
13. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES REALIZADAS	53
14. PRESUPUESTO EJECUTADO	54
BIBLIOGRAFIA	56
ANEXOS	61

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Factores que inciden en la aparición de hipotensión	21
Tabla 2: Grupos de estudio	29
Tabla 3. Características Basales de los pacientes	37
Tabla 4. Comportamiento hemodinámico según grupo de estudio	39
Tabla 5. Otras variables intraoperatorias	41
Tabla 6. Hipotensión según Grupo y Definición	41
Tabla 7. Hipotensión Arterial Sistólica según momento	42
Tabla 8. Riesgos absolutos y relativos de hipotensión según grupos y definición.	43
Tabla 9. Análisis Bivariado para Hipotensión.	44
Tabla 10. Riesgos Absolutos y Relativos de eventos adversos según grupos	44
Tabla 11. Riesgos Absolutos y Relativos de uso de vasopresores según grupos	45
Tabla 12. APGAR neonatal	45

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Descripción del reclutamiento de las pacientes	36
Figura 2. Comportamiento hemodinámico	38
Figura 3. Hipotensión arterial según momento	42

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. Flujograma de pacientes	62
Anexo B. Variables	63
Anexo C. Aceptación del comité de Ética	66
Anexo D. Instrumento de recolección	67
Anexo E. Consentimiento informado	68

RESUMEN

TÍTULO: EFICACIA DE FENILEFRINA EN LA PREVENCIÓN DE HIPOTENSIÓN BAJO ANESTESIA SUBARACNOIDEA PARA CESÁREA*

AUTOR: NELLY JOHANNA PUENTES VEGA **

PALABRAS CLAVES: cesárea, anestesia subaracnoidea, hipotensión, fenilefrina

DESCRIPCIÓN:

Antecedentes: La hipotensión es el evento adverso más incidente (13% al 75%) cuando se administra anestesia subaracnoidea para cesárea, motivo por el cual las estrategias para su prevención y manejo han sido múltiples, entre ellas el uso de vasopresores profilácticos.

Materiales y Métodos: Gestantes, mayores de 18 años, ASA 1 y 2, que recibieron anestesia subaracnoidea para cesárea, fueron aleatorizadas a recibir placebo o infusión profiláctica de fenilefrina 40 mcg/min, durante 5 minutos. Resultados: 140 pacientes fueron incluidas en el análisis de datos. La Incidencia de Hipotensión fue mayor en el grupo control que en el intervenido (RA 45.71% vs 32.85%). Sin presentarse diferencias significativas entre ellos $p=0.119$. Los Riesgos Relativos (RR) de hipotensión en el grupo intervenido fueron menores, independiente del criterio de hipotensión (TAS RR 0.72 (IC95% 0.47-1.09), RR TAM; 0.93 (IC95% 0.64-1.37) y TAS o TAM RR 0.86 (IC95% 0.62-1.21)), pero sin diferencias significativas $p>0.05$. El uso de vasopresores en los pacientes que presentaron este evento se dio en 75.4% ($n=52$), con RR mayor en el grupo control y diferencias significativas al evaluar los dos grupos. (RR: 1.4 $p=0.032$). Se encontró disminución significativa en la incidencia de náusea y vómito (Nauseas: (RR:1.54, $p=0.027$, Vómito: RR:3, $p=0.034$) en el grupo intervenido. No se presentaron eventos adversos en el Recién Nacido.

Conclusiones: La fenilefrina profiláctica no demostró ser eficaz en disminuir la incidencia de hipotensión, sin embargo, sí se asocia con una disminución significativa en los requerimientos de vasopresores, así como en la incidencia de náuseas y vómito.

El presente estudio está registrado en www.clinicaltrials.gov bajo el código NCT02979405.

* Trabajo de Grado

** Universidad Industrial de Santander. Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Director. MELÉNDEZ FLÓREZ Héctor Julio. Md MSc Anestesiólogo Intensivista Epidemiólogo.

ABSTRACT

TITLE: EFFECTIVENESS OF PHENYLEFRINE IN PREVENTION OF HYPOTENSION DURING SPINAL ANESTHESIA FOR CESAREAN DELIVERY.

AUTHOR: NELLY JOHANNA PUENTES VEGA

KEY WORDS: CESAREAN, SPINAL ANESTHESIA, HYPOTHENSION, PHENILEPHRINE

BACKGROUND: Hypotension is the most incident adverse event (13% to 75%) when subarachnoid anesthesia is used for cesarea, which is why strategies for prevention and management of multiple, including the use of prophylactic vasopressors are used for.

Materials and Methods: Pregnant women over 18 years of age, ASA 1 and 2, who received subarachnoid anesthesia for cesarea, were randomized to receive placebo or prophylactic infusion of phenylephrine 40 mcg / min for 5 minutes. **Results:** 140 patients were included in the data analysis. The incidence of hypotension was higher in the control group than in the intervention group (RA 45.71% vs 32.85%). Without significant differences between them $p = 0.119$. TAS RR 0.72 (95% CI 0.47-1.09), RR TAM 0.93 (95% CI 0.64-1.37) and TAS or TAM RR 0.86 RRT 95% CI 0.62 -1,21), but without significant differences $p > 0.05$. The use of vasopressors in the patients who presented this event occurred in 75.4% ($n = 52$), with higher RR in the control group and significant differences when evaluating the two groups. (RR: 1.4 $p = 0.032$). A significant decrease in the incidence of nausea and vomiting was found. Nausea: (RR: 1.54, $p = 0.027$, Vomiting: RR: 3, $p = 0.034$) in the intervention group.

Conclusions: Prophylactic phenylephrine did not prove to be effective in reducing the incidence of hypotension, however, with a significant decrease in vasopressor requirements, as well as in the incidence of nausea and vomiting.

The present study is registered at www.clinicaltrials.gov under the code NCT02979405.

* Degree Paper

** Universidad Industrial de Santander. Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Director. MELÉNDEZ FLÓREZ Héctor Julio. Md MSc Anestesiólogo Intensivista Epidemiólogo.

INTRODUCCIÓN

La cesárea es uno de los procedimientos quirúrgicos que se realiza con mayor frecuencia a nivel mundial, por lo que el anestesiólogo se ha visto en la necesidad de identificar una técnica anestésica que demuestre un mejor perfil de seguridad tanto para la madre como para el feto. De esta forma, es que se ha logrado identificar a la anestesia subaracnoidea como la opción más adecuada para cumplir los objetivos del acto anestésico. Pero, como la gran mayoría de intervenciones realizadas, sus eventos adversos, especialmente cardiovasculares, y dentro de estos la hipotensión, el más frecuente, se pueden asociar con una importante morbilidad tanto materna como fetal.

Con este panorama, se ha implementado un sinnúmero de estrategias tanto farmacológicas como no farmacológicas para evitar la presentación de la hipotensión, sin resultados consistentes, por lo cual, aún se continua en la búsqueda de esa intervención que sea significativa en la reducción de la frecuencia de presentación de este evento adverso, por lo que se desarrolló la pregunta de investigación orientada a identificar si el uso de vasopresores de forma profiláctica permite cumplir este objetivo sin generar repercusiones en el bienestar materno fetal.

1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La Fenilefrina profiláctica es eficaz para prevenir la hipotensión asociada a anestesia subaracnoidea para cesárea?

2. HIPÓTESIS INVESTIGATIVA

El uso profiláctico de Fenilefrinaes eficaz para prevenir la hipotensión inducida por la anestesia subaracnoidea para cesárea.

3. JUSTIFICACIÓN

La anestesia subaracnoidea es la técnica de elección para cesárea, y uno de sus efectos adversos más frecuentes, es la hipotensión, generando complicaciones tanto maternas como fetales (1). Considerando, que cada día va en aumento la tasa de cesáreas realizadas, se deben buscar estrategias efectivas en la prevención de este efecto adverso.

Para su manejo y prevención, se han postulado múltiples opciones tanto farmacológicas como no farmacológicas. Entre las primeras estrategias, los vasopresores son los más ampliamente recomendados. De los cuales la fenilefrina y la efedrina han sido los más usados y estudiados. En la revisión realizada, la evidencia no es concluyente acerca de la superioridad de la administración de vasopresores profilácticos ni el esquema a utilizar con la fenilefrina, que es uno de los más frecuentemente utilizados a nivel mundial (28).

Por esta razón, nos surge la duda, si en nuestro medio, el uso de vasopresores profilácticos tipo fenilefrina, sería eficaz para prevenir la hipotensión con menores eventos adversos. El poder determinar la eficacia de esta opción terapéutica, fue una importante justificación para apoyar la presente investigación.

4. ESTADO DEL ARTE

4.1 ANESTESIA PARA CESÁREA

En 1985, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso que, del total de los nacimientos, el porcentaje de cesáreas debería ser de entre 5 y 15% (1). Sin embargo, en las últimas dos décadas, se ha evidenciado un incremento en la frecuencia de cesáreas. En la actualidad, la cesárea es el procedimiento quirúrgico mayor, más frecuente en Estados Unidos, correspondiendo a un poco más del 30% de todos los nacimientos, con aproximadamente 1 millón de procedimientos anuales(2). En Colombia, la tendencia en la realización de cesáreas, presenta un comportamiento muy similar al mundial, reportándose que la tasa de cesáreas incremento los últimos años, pasando de 24,9% en 1998 a 45,7% en 2013 (3). Diversos estudios han demostrado que el origen de este fenómeno es multifactorial, incluyendo la búsqueda de mayor bienestar tanto para la madre como el feto, formación médica, expectativas sociales y la presión médico-legal (4).

Es importante para el anestesiólogo tener en cuenta las indicaciones para la cesárea, considerar los antecedentes médicos, quirúrgicos y la historia obstétrica de la gestante, la ausencia o presencia de trabajo de parto, la urgencia del procedimiento y los recursos disponibles para la cesárea. Además, se deben considerar los cambios fisiológicos que se generan durante el embarazo ya que estos tienen gran trascendencia para el manejo anestésico (2).

El embarazo genera cambios en la mayoría de órganos del cuerpo; El sistema cardiovascular se caracteriza por presentar un incremento progresivo del gasto cardíaco que puede ser del 30-50%, especialmente a expensas del incremento del volumen sistólico e incremento de la frecuencia cardíaca cerca al 20%.La presión

arterial no cambia, dado que las resistencias vasculares sistémicas están disminuidas. A pesar del aumento del gasto cardíaco y del volumen sanguíneo, las gestantes a término tienen mayor susceptibilidad a la hipotensión, especialmente cuando se encuentran en decúbito supino, principalmente por la disminución del retorno venoso, dado por obstrucción de la vena cava inferior por parte de útero grávido, el cual se puede ver exacerbado por el efecto de los anestésicos y fármacos que inducen vasodilatación o por técnicas anestésicas que generen bloqueo del sistema simpático(2,5).

En el sistema hematológico, el volumen sanguíneo materno comienza a aumentar de forma precoz. Al término de la gestación, el volumen sanguíneo ha aumentado un 45% mientras que la masa de hematíes se eleva solo un 30%, dando lugar a la “anemia fisiológica del embarazo”, la cual no genera un impacto mayor en el transporte de oxígeno (2).

El embarazo se asocia también a cambios en el sistema respiratorio, con incremento del volumen minuto, secundario a un aumento del volumen corriente especialmente en el primer trimestre, así como del trabajo respiratorio, los cuales hacen parte de un mecanismo de adaptación al aumento de la demanda de oxígeno. También, se produce una disminución de la capacidad residual funcional hasta un 20%. El patrón respiratorio cambia, convirtiéndose principalmente en una ventilación diafragmática, por el efecto del útero grávido y la limitación de los movimientos de la caja torácica. Se producen además otros cambios en las vías respiratorias que tienen relevancia clínica para el anestesiólogo. La dilatación capilar de la mucosa, el edema de la orofaringe, laringe y la tráquea, lo cual hace que la paciente obstétrica sea considerada como vía aérea difícil (2).

El sistema gastrointestinal sufre cambios anatómicos y fisiológicos que incrementan el riesgo de aspiración. El aumento de la progesterona causa una disminución de la motilidad gastrointestinal, con retraso en el vaciamiento gástrico,

mayor acidez de las secreciones gástricas y disminución del tono del esfínter esofágico inferior. Hacia el final de la gestación, la evacuación de la comida líquida se prolonga y sumado al dolor, ansiedad y la administración de opioides se exacerbar este retraso, incrementando el riesgo de broncoaspiración (5).

Todos estos cambios fisiológicos, generan un aumento de la sensibilidad de la gestante a la anestesia regional y anestesia general. Requiriendo menos dosis de anestésicos locales para alcanzar determinado nivel sensorial. (2)

Administrar anestesia para una cesárea es un proceso dinámico. La elección de la técnica anestésica más apropiada depende de diversos factores; maternos, fetales y obstétricos. Se requiere una efectiva comunicación entre el equipo obstétrico y el anesthesiólogo, para definir la urgencia y la proyección de la duración del procedimiento, lo cual juega un rol importante en la selección de la técnica anestésica.

La técnica neuroaxial es el método preferido para proveer anestesia para cesárea(2). En algunos hospitales de tercer nivel, el uso de esta técnica alcanza cerca del 99% de todas las cesáreas realizadas. El incremento en su uso puede deberse a varios factores, incluyendo un crecimiento en la implementación de técnicas epidurales para el analgesia durante el trabajo de parto, la posibilidad de dejar un catéter epidural in situ disminuyendo la necesidad de anestesia general en situaciones que requieran manejo urgente, mejoría en la calidad de la anestesia neuroaxial con la adición de opioides al anestésico local, mayor entendimiento de la dificultad del manejo de la vía aérea de la materna, la necesidad de disminución de la exposición del feto a los medicamentos con el fin de evitar la depresión neonatal asociada a ciertos medicamentos usados en anestesia general y la posibilidad de la madre de permanecer despierta y disfrutar de la experiencia del nacimiento, además, se ha sugerido que en las cesáreas

bajo anestesia regional, se reduce la pérdida sanguínea, así como también una reducción en la mortalidad materna comparado con las técnicas generales (5).

A pesar que se han recomendado las técnicas epidural, espinal, espinal continua y la combinación epidural-espinal, la mayoría de cesáreas se realizan hoy en día con una punción espinal única, técnica que ha demostrado tener un inicio de acción más rápido, ser técnicamente más fácil, tener un bajo índice de falla, proveer una relajación muscular adecuada, y ser más rentable, en especial si se compara con la anestesia epidural(5).

Sin embargo, la anestesia espinal, se asocia con una mayor incidencia y mayor intensidad en el descenso de la presión arterial en comparación con otras técnicas regionales. La hipotensión arterial es la complicación más frecuente, acompañándose generalmente de náuseas o vómito y alteración del estado de conciencia, generando un riesgo importante para la madre de aspiración pulmonar, también se puede asociar a disnea, isquemia de órganos o incluso colapso cardiovascular con la consecuente alteración en la perfusión placentaria, provocando hipoxia, acidosis y posible lesión neurológica en el feto (2).

4.2 HIPOTENSIÓN BAJO ANESTESIA SUBARACNOIDEA(HBAS)

Aunque no es universalmente aceptado, la mayoría de investigadores aceptan las siguientes definiciones de hipotensión materna en pacientes bajo anestesia espinal: (1) disminución de la presión arterial sistólica (TAS) mayor al 20% de las mediciones basales o (2) presión arterial sistólica <90 mmHg o presión arterial media (TAM) >60 mmHg (6).

Dado que no existe una definición estándar, su incidencia varía considerablemente entre los diferentes estudios, las cuales van desde 7,4% con un punto de corte de PAS menor de 90 mmHg, hasta 90% con una PAS por debajo del 80% del valor

basal. En un estudio realizado en la población obstétrica del Hospital Universitario de Santander, se encontró que la incidencia de HBAS fue del 25.76% en paciente llevadas a Cesárea, usando bajas dosis de anestésico local. (7).

La HBASes primariamente el resultado de la parálisis de las fibras simpáticas pre ganglionares que transmiten el impulso motor al músculo liso y vasos sanguíneos periféricos(6). Dos teorías al respecto postulan que la HBAS es generada por: a) una vasodilatación arterial–arteriolar que disminuyen la resistencia vascular sistémica y b) una disminución del gasto cardiaco y del retorno venoso, favorecida por la compresión aortocava del útero grávido contra el cuerpo vertebral lumbar (8).

Dyer et al, usaron monitoreo de la presión arterial invasivo y monitoreo del gasto cardiaco latido a latido con análisis de la onda de pulso y cambios en la impedancia transtorácica durante la anestesia espinal en 40 mujeres sanas para cesárea y encontraron que después de la realización de la punción subaracnoidea, hubo una disminución de la resistencia vascular sistémica del 36% y un incremento compensatorio del 25% del gasto cardíaco dada por un incremento de la frecuencia cardiaca y el volumen latido (9).

Diversas variables han sido estudiadas con la finalidad de poder identificar cuales son los factores que pueden se pueden asociar a una mayor o menor incidencia de hipotensión y buscar intervenciones dirigidas, que la disminuyan. En la tabla 1 se sintetizan estos factores.

La relación entre frecuencia cardiaca y presión arterial previa a la administración de una anestesia subaracnoidea como variable predictiva de hipotensión, fue el objeto de estudio de Frölich y colaboradores, evidenciando una correlación estadísticamente significativa entre el incremento de la frecuencia cardíaca con aumento en la incidencia de hipotensión (10). Las pacientes con frecuencias

cardíacas mayores a 90/minuto, mostraron un 83% de probabilidad de presentar hipotensión marcada (11).

Tabla 1. Factores que inciden en la aparición de hipotensión

CARACTERÍSTICAS	FACTORES
GENERALES	Edad, peso y talla Frecuencia cardíaca, presión arterial Variabilidad de la frecuencia cardíaca Variación genética
EMBARAZO	Cambios fisiológicos del embarazo Edad gestacional Condiciones del embarazo (gemelar, poli hidramnios) que aumenten el tamaño del útero Susceptibilidad genética
TÉCNICA ANESTÉSICA	Dosis del anestésico local Baricidad del anestésico local Nivel anestésico obtenido

Fuente: Elaborado por la autora

En la preeclampsia, se produce un aumento de la resistencia vascular periférica secundario a cambios endoteliales y en alguna proporción aumento del tono simpático. Estas características podrían hacer pensar que las pacientes con preeclampsia son más susceptibles de presentar hipotensión, por lo que anteriormente no se recomendaba este tipo de anestesia para esta patología, es especial si era severa (12). Sin embargo, varios estudios prospectivos demostraron que la hipotensión es menos frecuente en las pacientes con preeclampsia. En pacientes con preeclampsia severa la anestesia subaracnoidea también se ha convertido en la técnica anestésica neuroaxial de elección cuando no hay contraindicación para esta (coagulopatía o eclampsia con déficit neurológico persistente), dado que se evitan riesgos como emergencia hipertensiva, eventos cerebrovasculares y manejo de vía aérea difícil, situaciones que se observan en este grupo de pacientes cuando es administrada anestesia general (12).

4.3 PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Se han probado múltiples estrategias encaminadas a reducir de forma significativa la frecuencia de presentación de HBAS. Unas variedades de medidas han sido estudiadas, por ejemplo, la mejoría del retorno venoso al colocar a la paciente en decúbito lateral izquierdo, para disminuir la compresión aortocava (1), precarga o bolos de líquidos intravenosos, administración de vasopresores, disminuir la dosis de anestésico, elevación o compresión de los miembros inferiores (7).

El uso de líquidos intravenosos para prevenir la hipotensión, ha sido ampliamente estudiado, planteándose diversas estrategias, las cuales incluían regímenes de administración previos o durante la realización de la inyección intratecal del anestésico local, que podían ser realizado con cristaloides o coloides (13). Demostrándose en estos estudios, que precarga con cristaloides no ofrecía un beneficio significativo en la reducción de la hipotensión. (14,15). Sin embargo, se demostró que la administración rápida de cristaloides en los 10 minutos de iniciada la anestesia, fue más efectiva que la precarga de coloides en la prevención de la hipotensión (16). Adicionalmente, Teniendo en cuenta su costo, el prurito, las alteraciones en la coagulación y el riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad, actualmente no se recomienda el uso de coloides (17).

Otras opciones de prevención de la HBAS, es la reducción en las dosis del anestésico local usado, encontrándose en la literatura que dosis bajas menores o iguales a 8 mg, aunque se asocian a menores efectos cardiovasculares, pero puede reducir la eficacia del bloqueo aumentando las necesidades de técnicas analgésicas suplementarias y el discomfort en la paciente (18).

Con el fin de minimizar las consecuencias materno-fetales de la hipotensión arterial relacionadas con los bloqueos neuroaxiales en la anestesia obstétrica, diversos métodos en la administración de vasopresores han sido propuestos (19).

El uso de los fármacos vasopresores α y β agonistas, así como α agonistas puros, han sido ampliamente indicados para la prevención y el manejo de la hipotensión(19), aunque la dosis recomendada aún es sujeto de estudio (20). Ya desde los años 1950 y 1960 hay reportes de investigaciones respecto a la terapia vasoactiva profiláctica con metoxamina y efedrina (21).

La **Efedrina**, un agente simpaticomimético de acción mixta, se ha demostrado que generar vasoconstricción del lecho arterial, aumento de la postcarga y del gasto cardiaco, considerándose una terapia útil para el control de la hipotensión arterial materna(22), aunque su uso se ha asociado con disminución del pH fetal, aumento del lactato, glucosa y catecolaminas, lo cual, en la actualidad, no lo hace el vasopresor de elección (23,24).

La **Fenilefrina** es un agente de corta acción, potente vasoconstrictor que genera un incremento de la presión arterial sistólica y diastólica debido a su acción como agonista α -2, presentando efectos mínimos sobre receptores beta adrenérgicos, por lo que presenta efecto cronotrópico negativo, secundario al aumento del retorno venoso con disminución del gasto cardíaco y generando bradicardia que puede requerir manejo con agonistas muscarínicos. La fenilefrina tiene vida media corta(10-15 min), siendo rápidamente metabolizada por la MAO y la COMT. Además, la fenilefrina no se asocia con acidosis fetal cuando se usa para tratar la hipotensión materna (23,25,26). En un estudio por Stewart et al, se realizó la administración de tres dosis de fenilefrina (25, 50 y 100 mcg/min) durante anestesia subaracnoidea para cesárea, encontrando que la diferencia en la presión arterial sistólica entre los diferentes grupos fue mínima, pero fue más estable en el grupo que recibió 100 mcg/min, así como la incidencia en la

disminución del gasto cardiaco y frecuencia cardiaca, respecto al pH fetal no hubo diferencias significativas en los tres grupos (27).

En la revisión de Cochrane acerca de profilaxis en el manejo de la hipotensión, en el análisis de medicamentos, se concluyó que la Efedrina es más efectiva que los cristaloides en la disminución de la hipotensión, aunque se asocia a mayor incidencia de efectos cardiovasculares y la fenilefrina pueden ser más efectivas en prevenir la hipotensión, aunque se requieren más estudios para definir el papel de la fenilefrina (13). Además, se demostró que la fenilefrina profiláctica se asoció con menos incidencia de náusea y vómito.

Un meta-análisis realizado por Heesen et al, en el 2014 (28) que incluyó 21 estudios, evaluó la efectividad de la fenilefrina en 1.504 pacientes, comparada con placebo, la fenilefrina disminuyó la hipotensión arterial antes del nacimiento y después del nacimiento, pero al realizar el análisis de los estudios incluidos, se encontró importante heterogeneidad en la forma de administración de la fenilefrina y en los límites establecidos para el diagnóstico de hipotensión, lo que comparada con efedrina redujo la incidencia de hipotensión arterial antes del nacimiento y la incidencia de náuseas y vómito después del nacimiento.

Se ha demostrado que prevenir la HBAS mejora de forma significativa la frecuencia y severidad de los síntomas maternos que el tratar la HBAS una vez establecida.

Han sido múltiples los estudios realizados en la búsqueda del vasopresor de elección y la mejor forma de uso, administración de efedrina, mefentermina (29) fenilefrina asociada a precarga (30), infusión continua (31,32) asociada a co-carga de cristaloides (33), en bolo (35), con importante variación en los resultados. Aunque, la administración profiláctica intravenosa de vasopresores para controlar la hipotensión luego del bloqueo, aun teniendo en cuenta los efectos adversos, ha

sido preferida por la mayoría de los autores, las altas dosis descritas en algunos estudios (34), que aumentan los efectos adversos asociados al uso de la fenilefrina (hipertensión, bradicardia), así como los resultados no significativos, respecto a los beneficios clínicos de su administración, La literatura no es aún concluyente acerca del régimen de administración de la fenilefrina y de la dosis ideal para lograr este objetivo, por lo que aún persiste la necesidad de realización de estudios clínicos que identifiquen la terapia más efectiva para prevenir la HBAS.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la eficacia preventiva del uso de Fenilefrina en la hipotensión arterial inducida por la anestesia subaracnoidea en gestantes llevadas a cesárea.

5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar el riesgo relativo y absoluto de presentar hipotensión arterial materna en las gestantes llevadas a cesárea segmentaria bajo anestesia subaracnoidea en los grupos de estudio
- Determinar si existen diferencias significativas en los efectos secundarios a medicamentos (hemodinámicas, gastrointestinales) en las gestantes que van a cesárea bajo anestesia subaracnoidea
- Identificar si existen diferencias significativas en la puntuación de APGAR en los recién nacidos de gestantes llevadas a cesárea bajo anestesia subaracnoidea.
- Determinar si la frecuencia de náuseas y vómito intraoperatorio es mayor en las gestantes llevadas a cesárea segmentaria bajo anestesia subaracnoidea que reciben fenilefrina profiláctica o en las de manejo convencional.
- Identificar si existen diferencias significativas en el uso de vasopresores, adicionales a los incluidos en el estudio, durante el procedimiento quirúrgico entre los dos grupos de estudio.

6. METODOLOGÍA

6.1 TIPO DE ESTUDIO

El estudio es un Ensayo Clínico controlado aleatorizado controlado doble ciego, que compara dos grupos con razón de asignación 1:1.

6.2 PARTICIPANTES

6.2.1 Población blanco. Usuaris del servicio de Obstetricia de la Clínica Materno Infantil San Luis

6.2.2 Población elegible. Todas las pacientes de la población blanco que fueron sometidas a cesárea, como método de terminación de su embarazo.

6.2.3 Criterios de inclusión.

- Pacientes de la población blanco que fueron sometidas a anestesia regional subaracnoidea
- Todas las pacientes que aceptaron participar en el estudio, previo consentimiento informado
- Paciente con edad gestacional mayor a 37 semanas determinada por ginecólogo.
- Pacientes mayores de 18 años

6.2.4 Criterios de exclusión.

- Pacientes con trastornos hipertensivos severos asociados al embarazo.
- Pacientes con embarazo gemelar u otra patología asociada con insuficiencia placentaria

- Pacientes con evidencia clínica y en monitoreo fetal de sufrimiento fetal agudo.
- Pacientes que reciban anestesia adicional que se aparte de este protocolo
- Antecedentes de hipersensibilidad a la fenilefrina
- Antecedentes de enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares
- Rechazo de la paciente a participar en el estudio

6.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Para el cálculo del tamaño muestral, se consideró que, en estudios previos a nivel mundial, se evidenciaron valores de hipotensión tan altos como 70% (27) y valores inferiores de un 20% (8) con o sin uso de terapias coadyuvantes. Adicionalmente trabajos de investigación realizados por el Dr. Meléndez y el grupo ANESTIDOC evidenciaron valores entre un 17% y un 40% (7), por lo que se decidió realizar en promedio de valores entre un 40% y un 20% y deseando encontrar una disminución de esta incidencia en un 50%.

Siguiendo las recomendaciones para este tipo de estudios como son significancia del 5% y poder del 80%. Según la Fórmula Fleiss, se consideró 64 pacientes por grupo más el ajuste del 10% considerando las posibles pérdidas, se obtuvo un número de 70 pacientes por grupo, para un total de 140 pacientes.

6.4 GRUPOS

Se dividieron en dos grupos:

Un grupo control: que recibió solución salina 0.9%

Y un grupo Intervenido: el cual recibió fenilefrina.

Tabla 2: Grupos de estudio

Grupo 0 Intervenido	Grupo 1 Control
Fenilefrina infusión continua 40 mcg/min durante 5 minutos	Solución salina 0.9% Durante 5 minutos

Los fármacos fueron preparados por la farmacia de la institución y fueron marcadas con código, sin nombres de medicamentos, para asegurar el enmascaramiento y minimizar posibles sesgos. Una vez se realizó la aleatorización de las pacientes, se definió que mezcla iba a recibir. Esta infusión fue administrada durante cinco minutos, por bomba de infusión, desde que se inició la administración de la anestesia.

6.5 5 ALEATORIZACIÓN

Una vez se confirmó que la paciente fue elegible y cumplió con los criterios de inclusión, se descartó que no cumplía criterios de exclusión y aceptó participar en el estudio y firmó el consentimiento se asignó en forma aleatoria mediante una tabla generada por computador. Esta aleatorización se realizó en bloques de 2, para buscar homogeneidad en el tamaño de los grupos. La asignación del grupo se hizo inmediatamente antes del inicio del procedimiento.

6.6 6 ENMASCARAMIENTO

Las mezclas que se administraron a las pacientes fueron preparadas en la central de mezclas de la institución, fueron marcadas con códigos, por lo que, para la paciente, el anestesiólogo a cargo y el investigador, el grupo al cual perteneció la paciente se encontraba enmascarado. Solo, al final de la recolección del total de la muestra, se identificó el grupo de estudio al cual pertenecía la paciente.

6.7 MANEJO DEL PACIENTE(ver anexo A)

Las pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, recibieron una amplia explicación del estudio y los procedimientos que se iban a realizar, se resolvieron sus dudas y posterior a la aceptación por parte de la paciente, se firmó el consentimiento informado, se le entregó copia del consentimiento, se seleccionó el grupo al que la paciente fue asignada según la aleatorización y se dispuso de la mezcla que le fue asignada.

Una vez la paciente estuvo canalizada con bránula #16, según protocolo institucional, fue llevada al quirófano. Se realizó monitoreo permanente del sitio de canalización venosa asegurando su correcta permeabilidad y funcionamiento antes y durante la administración de todo medicamento intravenoso en la paciente. No se consideró la utilización de premedicación con benzodiazepinas. Una vez en el quirófano, con la paciente sentada, se colocaron los electrodos para monitorización electrocardiográfica, el oxímetro de pulso y el brazalete para medición no invasiva de la presión arterial, según protocolo institucional. Se realizó la medición de 3 tomas de tensión arterial para establecer la presión arterial basal, con diferencias entre las tomas de 1 minuto.

Se colocó a la paciente en la posición en la que el encargado de administrar la anestesia (anestesiólogo o residente de anestesiología) indicó y se realizó la punción lumbar con aguja punta de lápiz #25 para administrar la anestesia espinal, la correcta ubicación de la punta de la aguja se confirmó por el libre flujo de líquido cefalorraquídeo, se administró subaracnoidea una mezcla de 10 mg de Bupivacaína pesada al 0.5% más 20 mcg de fentanyl y 80 mcg de morfina, la cual fue administrada en 30 segundos. Una vez finalizada la administración del anestésico, la paciente se retornó a la posición supina con desplazamiento del útero hacia la izquierda. Se determinó el nivel de bloqueo sensitivo por el método

de discriminación térmica a los 5, 10 y 15 minutos de la administración de la anestesia.

El inicio de la administración de la mezcla de líquidos endovenosos fue desde el momento de inicio de la aplicación de la anestesia.

Se realizó medición de la presión arterial tomando como tiempo cero la cifra previa a la administración de la anestesia y posteriormente al minuto 1, 2, 3, 4, 5 desde la administración de la anestesia y posteriormente cada 5 minutos hasta la finalización del procedimiento quirúrgico.

Una vez se produjo el nacimiento, se tomó el valor del APGAR al minuto y cinco minutos, el cual fue determinado por el pediatra a cargo de la valoración del recién nacido.

Si durante el procedimiento la paciente presentó algún grado de hipotensión, el anestesiólogo encargado del caso administró tratamiento según consideró, el cual fue registrado en el formato de recolección de datos

Se dio por terminada la participación de la paciente en el estudio, una vez fue llevada a salas de recuperación.

6.8 VARIABLES DEL ESTUDIO

6.8.1 Variable resultado principal.

- ✓ **Hipotensión intraoperatoria:** Tensión arterial sistólica menor 90 mmHg, y/o tensión arterial media menor de 60 mm Hg, evaluado mediante medición no

invasiva con un monitor de signos vitales marca Mindray referencia BeneView T5.

6.8.2 Variable explicatoria. Grupo al que está asignado la paciente

6.8.3 Variables cuantitativas. (Ver anexo B):

6.8.4 Variables cuantitativas. (ver anexo B)

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Previa aprobación por el Comité de investigación del postgrado y del comité de Ética de La Clínica Materno Infantil San Luis (VER ANEXO C), el ensayo clínico fue registrado en el sistema de registro de protocolos y resultados, www.clinicaltrials.gov (NCT02979405).

Esta investigación siguió los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos consignados en la Declaración de Helsinki de 2008 de la ASOCIACIÓN DE ÉTICA MÉDICA MUNDIAL (36) y la normatividad nacional del MINISTERIO DE SALUD Resolución N° 008430 del 4 de Octubre de 1993, título II artículo 11 (37), en donde se clasificó el presente estudio como una investigación de riesgo mayor al mínimo, cumpliendo una asignación aleatoria de los pacientes a esquemas de medicamentos con amplio margen terapéutico aprobados por el INVIMA.

Los datos personales de los participantes se manejaron bajo lo estipulado en la Ley 1581 de 2012, se garantizó la intimidad y confidencialidad de la información personal, la cual fue utilizada por los investigadores a cargo (38), y ninguna persona externa al grupo de investigación tuvo acceso a esta información.

En el presente estudio prevaleció el respeto por la dignidad, la protección de los derechos, la seguridad y bienestar de las pacientes, así como el principio de autonomía, en el cual el paciente posterior a recibir información clara, detallada de la metodología y finalidad del estudio, expresó sus dudas y estas fueron resueltas, decidió su participación de forma libre y voluntaria en el estudio y se diligenció, en estos casos el consentimiento informado.

En nuestro estudio un evento adverso fue definido como cualquier suceso médico inesperado en la paciente. Durante la realización del estudio, no se documentó ningún evento adverso en las participantes, que hubiese necesidad de reportar. Se garantizó el manejo integral e interdisciplinario de la gestante y su recién nacido durante su participación en el presente estudio y su estancia hospitalaria; así como el manejo de los efectos adversos medicamentosos y de los eventos adversos ocurridos derivados de su participación en el presente estudio y su atención médica.

Las pacientes que aceptaron participar del presente estudio no recibieron compensación económica ni material por parte de las personas relacionadas con el mismo.

El investigador era consciente de suspender la investigación de inmediato, si se observaba algún riesgo o daño para la salud de la paciente. Los medicamentos que fueron usados en esta investigación, ya fueron debidamente estudiados y aprobados para su uso en la población de maternas.

8. RESULTADOS

8.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se registraron en una base de datos en Excel por duplicado, luego se verificaron y finalmente se depuraron hasta obtener una sola base de datos, la cual se llevó al análisis final en Stata® 14.

Las características clínicas de las pacientes se describen usando medias y proporciones con su respectivo intervalo de confianza al 95%.

Test de la t y el test exacto de Fischer con su significancia al 0.05 se usó para evaluar las diferencias entre las variables dicotómicas y continuas respectivamente.

El Riesgo Relativo (RR e IC 95%) de Hipotensión y de eventos adversos se estimó para cada grupo de tratamiento.

El RR e IC 95% se usó para medir la eficacia de la intervención comparada con el grupo control.

Se realizó análisis univariado, bivariado y, por último, regresión logística, esta última con el fin de evaluar los efectos independientes de los posibles factores de riesgo clínicos para la presencia de Hipotensión. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado significativo.

Finalmente se realizó bondad de ajuste del modelo, con el fin de evaluar si los datos encontrados se relacionan con los esperados.

8.2 RESULTADO

Del total de la muestra calculada, se reclutaron 140 pacientes usuarias de la Clínica materno infantil San Luis. No hubo pérdidas de ningún paciente. Todos firmaron el consentimiento informado. Los grupos de intervención quedaron distribuidos de la siguiente forma: Grupo intervenido (0): 70 pacientes y grupo control (1): 70 pacientes.

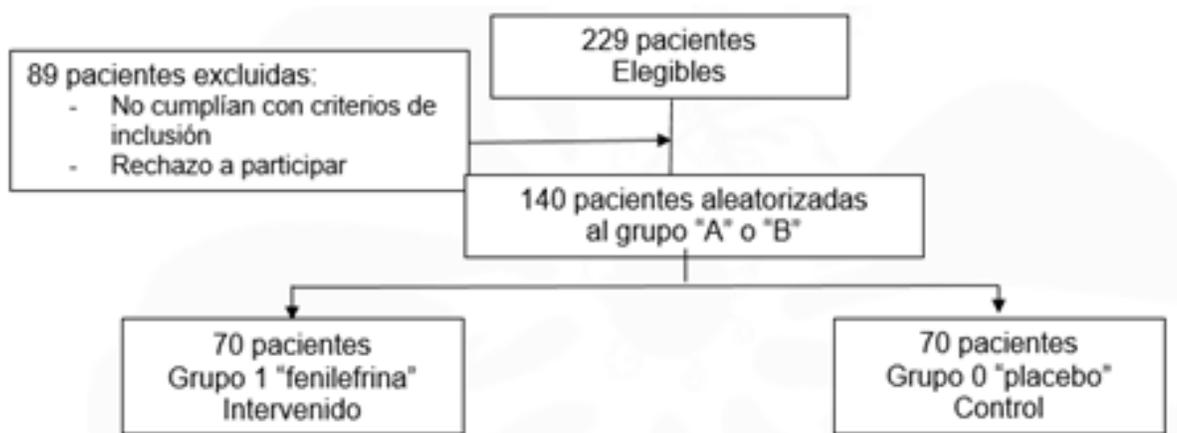


Figura 1. Descripción del reclutamiento de las pacientes

En las características basales de las pacientes no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos de estudio. La edad promedio de las pacientes fue 28 años con un rango entre 18 y 45 años y el peso 72.5 kg con un rango entre 48 y 101 kg. Todas las pacientes que participaron en el estudio fueron ASA 1 y ASA 2. Ver tabla N° 3.

Tabla 3.Características Basales de los pacientes

	Grupo 0 N=70	Grupo 1 N=70	
	Media DS (Min-Max)	Media DS (Min-Max)	Significancia
Edad (años)	27.9 6.2 (18-43)	29 6.5 (18-45)	0.3357
Peso (Kg.)	72.5 10.9 (48-101)	73.0 9.4 (48-95)	0.7653
Talla (cms)	159 6 (142-174)	161 5 (148-181)	0.3931
IMC	28.4 3.7 (20.5-37.1)	28.3 3.6 (20-36.1)	0.9593
Tiempo Qx	56 9 (35-80)	55 8.3 (40-80)	0.5077
	% (Fr)	% (Fr)	
Escolaridad			0.493
Primaria	42.86 (3)	57.14 (4)	
Secundaria	54.8 (40)	45.2 (33)	
Universitaria	45 (27)	55 (33)	
ASA 1	52.4 (22)	47.6 (20)	0.712
ASA 2	49 (48)	51 (50)	
Urgencia	50 (34)	50 (34)	1
Posición Sentada	50 (70)	50 (70)	
Nivel Punción			0.496
L4-L5	100 (1)	0	
L3-L4	48.9 (62)	51.1 (65)	
L2-L3	58.3 (7)	41.7 (5)	
Aguja 25	50 (70)	50 (70)	
Anestesia			0.290
Anestesiólogo	46.7 (42)	53.3 (48)	
Residente	56 (28)	44 (22)	
Numero Punciones			0.392
1	48.8 (61)	51.2 (64)	
2	50 (5)	50 (5)	
>2	80 (4)	20 (1)	
Nivel Sensitivo			0.865
T3-T4	50.8 (32)	49.2 (31)	
T5-T8	49.4 (38)	50.6 (59)	

8.2.1 Comportamiento hemodinámico. El monitoreo de todas las variables hemodinámicas se realizó hasta la terminación del acto anestésicoquirúrgico. Las características hemodinámicas basales en los dos grupos de estudio no presentaron diferencias estadísticamente significativas. Entre el minuto 2 y 10, posterior a haberse iniciado el acto anestésico, se encontraron diferencias

significativas en todas las variables, TAS, TAD, TAM y FC, siendo mayores las cifras tensionales y menor la FC en el grupo intervenido. Después del minuto 10, no vuelven a encontrarse diferencias significativas de frecuencia cardiaca entre los dos grupos. Estas diferencias vuelven a presentarse entre el minuto 20 y 25 para cifras de TAS y TAM. Después del minuto 25 en todas las variables hemodinámicas, no se encontraron diferencias significativas. En todos los datos registrados, las cifras tensionales fueron superiores en el grupo intervenido comparado con el grupo control. Ver tabla N°4.

Figura 2. Comportamiento hemodinámico

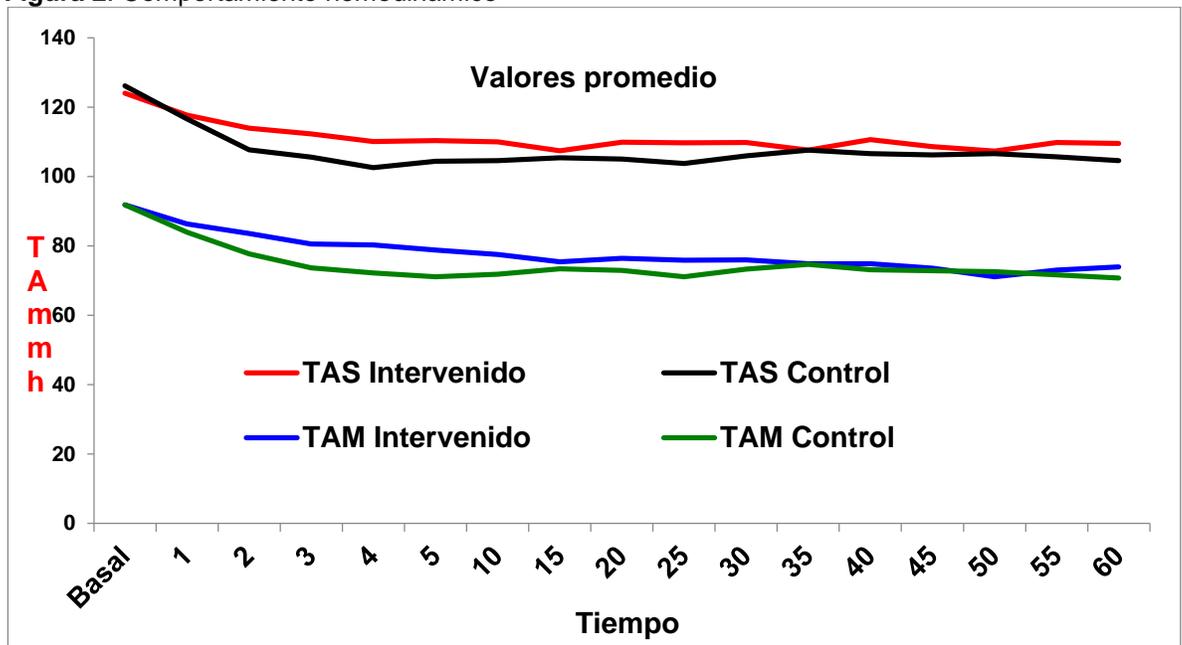


Tabla 4. Comportamiento hemodinámico según grupo de estudio

			Grupo 0 N=70	Grupo 1 N=70	Significancia
Tiempo	No Ptes		Media (DS; Min-Max)	Media DS (Min-Max)	
Basal	70/70	TAS	124.1 (14.2; 95-164)	126.2 (13.9;98-159)	0.3861
		TAD	76.9 (12.6;44-105)	77.7 (10.5;42-96)	0.6856
		TAM	91.8 (12.3;69-118)	91.8 (11.6;57-111)	0.9832
		FrC	86.4 (12.8;62-119)	89.6 (58-127)	0.1740
Minuto 1	70/70	TAS	117.7 (13.1;94-167)	116.6 (11.8;86-143)	0.6026
		TAD	72.3 (12.3;43-111)	68.5 (10.7;46-109)	0.0572
		TAM	86.3 (11.9;61-119)	83.9 (10.5;59-116)	0.2049
		FrC	81.5 (15.9;48-136)	85.4 (16.5;55-138)	0.1520
Minuto 2	70/70	TAS	113.9 (13.7;75-145)	107.7 (13.4;65-133)	0.0079
		TAD	68.8 (11.6;35-99)	62.6 (12;32-89)	0.0023
		TAM	83.5 (12;45-110)	77.7 (11.3;45-101)	0.0038
		FrC	76.2 (13.9;53-115)	86.2 (14;60-122)	0.0000
Minuto 3	70/70	TAS	112.3 (15;69-148)	105.6 (17.1;60-135)	0.0149
		TAD	65.2 (13.3;27.98)	59 (14.3;29-92)	0.0088
		TAM	80.5 (13.3;45-115)	73.6 (14;39-103)	0.0034
		FrC	75.2 (16.6;43-103)	84.8 (15.7;51-117)	0.0002
Minuto 4	70/70	TAS	110.1 (11.8;81-147)	102.5 (15.3;60-135)	0.0012
		TAD	65.1 (11.4;31-96)	57.6 (11.7;26-77)	0.0002
		TAM	80.2 (11;47-113)	72.2 (12.1;36-94)	0.0001
		FrC	71.1(12.1;40-99)	82.8 (14.1;48-119)	0.0000
Minuto 5	70/70	TAS	110.3 (13.8;76-150)	104.4 (17.2;54.-139)	0.0288
		TAD	65.1 (13.4;26-101)	56.9 (12.9;27-93)	0.0004
		TAM	78.8 (12.4;43-111)	71.7 (18.8;39-106)	0.0016
		FrC	72.7 (15;42-111)	80.2 (17.7;39-131)	0.0074
Minuto 10	70/70	TAS	110 (17.1;67-164)	104.6 (15;64-144)	0.0459
		TAD	62.6 (16.8;25-119)	58.3 (10.9;35-84)	0.0803
		TAM	77.5 (16.3;39-131)	71.8 (11.1;49-95)	0.0178
		FrC	76.1 (16.1;48-116)	78.6 (17;41-133)	0.3803
Minuto 15	70/70	TAS	107.4 (16.1;62-165)	105.4 (13.7;58-139)	0.4360
		TAD	62 (15.4;28-113)	59.7 (12.8;28-107)	0.3346
		TAM	75.4 (14.7;33-128)	73.4 (12.06;38-112)	0.3802
		FrC	76 (14.1;54-125)	76.7 (14.8;51-126)	0.7528
Minuto 20	70/70	TAS	109.9 (11.1;82-138)	105 (13.4;65-137)	0.0200
		TAD	62.2 (11.6;32-87)	59.1 (11.2;25-80)	0.1047
		TAM	76.4 (10.5-54-102)	72.9 (10.8;41-93)	0.0571
		FrC	75.5 (14.2;45-121)	75.5 (14.1;51-114)	0.9809

Minuto 25	70/70	TAS	109.7 (12;76-141)	103.7 (12.7;75-129)	0.0048
		TAD	62.2 (11.3; 36-90)	56.4 (11.8;21-83)	0.0037
		TAM	75.8 (10.8;54-101)	71.1 (11.4;45-93)	0.0133
		FrC	75.8 (14.9;45-116)	78.8 (17.5;45-136)	0.2795
Minuto 30	70/70	TAS	109.8 (13.5;77-140)	105.9 (13.3;70-132)	0.0871
		TAD	61.7 (13;37-98)	59.6 (12.2;31-83)	0.3124
		TAM	75.9 (13;52-115)	73.3 (11.9;41-99)	0.2263
		FrC	78.4 (13.8;52-117)	87.3 (14.4;45-138)	0.3262
Minuto 35	70/70	TAS	107.6 (11.8;69-131)	107.6 (12.7;75-139)	0.9945
		TAD	60.1 (11.1;38-93)	60.7 (11.9;33-97)	0.7405
		TAM	74.8 (10.8;47-107)	74.6 (11.1;50-101)	0.9143
		FrC	80.1 (14.4;47-120)	79.4 ((11.5;57-106)	0.7462
Minuto 40	69/70	TAS	110.6 (12.9;84-148)	106.6 (12.7;80-137)	0.0633
		TAD	60.9 (12.9;33-100)	58.9 (9.6;31-77)	0.2954
		TAM	74.8 (12.1;53-116)	73.1 (9.9;47-91)	0.3250
		FrC	82.5 (14.6;44-116)	79.8 (11.7;53-111)	0.2293
Minuto 45	68/66	TAS	108.6 (12;84-137)	106.2 (11.9;64-132)	0.3374
		TAD	59 (11.6;36-87)	59.2 (11.7;29-83)	0.8815
		TAM	73.5 (11.8;52-100)	72.8 (11;42-96)	0.7130
		FrC	83.9 (14.6; 50-125)	81.6 (13.4;47-113)	0.3447
Minuto 50	60/57	TAS	107.3 (11.4;81-135)	106.6 (10.3;86-136)	0.7219
		TAD	57.7 (12;32-95)	58.3 (9.6-34-81)	0.7598
		TAM	71.1 (11.6;47-100)	72.5 (10.4;47-96)	0.5121
		FrC	86.5 (11.4;63-111)	82.8 (12.5;60-116)	0.0954
Minuto 55	45/43	TAS	109.8 (10.4;92-139)	105.7 (10.9;74-130)	0.0707
		TAD	59 (9.5;39-88)	57.7 (11.2;34-83)	0.7598
		TAM	73 (9.1;53-98)	71.6 (11.3;50-94)	0.5121
		FrC	84.7 (11.6;65-117)	84.3 (13.5;57-117)	0.0954
Minuto 60	35/30	TAS	109.5 (10.6;86-140)	104.6 (12.3;84-133)	0.0952
		TAD	59.3 (8.9;40.79)	56.6 (12.8;30-78)	0.3203
		TAM	73.9 (8.7;56-90)	70.7 (12.3;50-98)	0.2483
		FrC	82.5 (13.3;60-113)	86.3 (12;68-111)	0.2468

Al revisar otras variables presentadas como el tiempo quirúrgico, los líquidos endovenosos administrados tanto prequirúrgicos como intraquirúrgicos y el sangrado, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos de estudio. Ver tabla Nº 5.

Tabla 5. Otras variables intraoperatorias

	Grupo		Significancia
	Control n=70	Intervenido n=70	
	Media (DS; Min-Max)	Media (DS; Min-Max)	
Tiempo Qx (min)	55.02 (8.3; 40-80)	56 (8.9;35-80)	0.507
LEV Previos (cc)	510 (106;100-1000)	521 (102;500-100)	0.5178
LEV IOP (cc)	1891 (280;500-2500)	1850 (286;500-2000)	0.3892
LEV Total (cc)	2401 (239;1500-3000)	2371 (265;1500-3000)	0.4823
Sangrado IOP (cc)	672 (73; 400-800)	676 (80; 500-1000)	0.784

8.2.2 Hipotensión. La Incidencia de Hipotensión fue mayor en el grupo control que en el intervenido, ya fuese evaluada según TAS o TAM, cualquiera de las dos o ambas, pero sin que se hayan presentado diferencias significativas entre los dos grupos ($p>0.05$) en cada escenario posible. Ver Tabla No. 6

Tabla 6. Hipotensión según Grupo y Definición

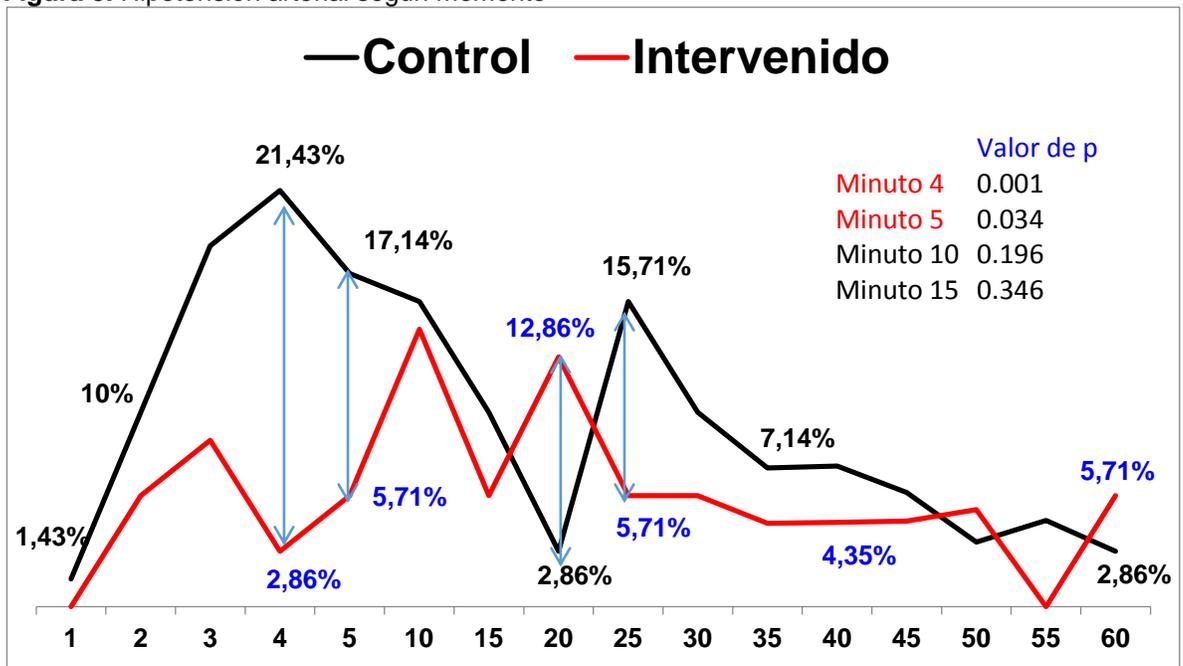
HIPOTENSIÓN	Grupo Control % (Fr) IC 95%	Grupo Intervenido % (Fr) IC 95%	Sig.
Sistólica	45.71 (32) IC 95% 33.8–57.7	32.85% (23) IC95% 21.6 – 44.1	0.119
Media	44.29 (31) IC 95% 29.6-53.3	41.43 (29) IC 95% 32.4-56.2	0.733
Sistólica, Media o Ambas	52.86 (37) IC95% 40.9-64.8	45.71 (32) IC95% 33.8-57.7	0.398

Al evaluar, el momento en el cual se presentó la hipotensión, se encontró que en el grupo control, entre los minutos 3 al 10 se presentó su más alta incidencia, encontrándose diferencias significativas en el minuto 4, minuto 5, minuto 20. En el grupo intervenido la mayor incidencia de hipotensión se presentó en el minuto 20 (12.86%), seguido de los minutos 3 y 10, siendo estos valores aún menores que en el grupo control. Ver tabla N° 7.

Tabla 7. Hipotensión Arterial Sistólica según momento

	Fr	Grupo		Significancia.
		Control	Intervenido	
	Fr	% (Fr)	% (Fr)	
Minuto 1	70	1.43 (1)	0	0.316
Minuto 2	70	10 (7)	5.71 (4)	0.346
Minuto 3	70	18.6 (13)	8.6 (6)	0.084
Minuto 4	70	21.43 (15)	2.86 (2)	0.001
Minuto 5	70	17.14 (12)	5.71 (4)	0.034
Minuto 10	70	15.71 (11)	8.6 (10)	0.196
Minuto 15	70	10 (7)	5.71 (4)	0.346
Minuto 20	70	2.86 (2)	12.86 (9)	0.028
Minuto 25	70	15.71 (11)	5.71 (4)	0.056
Minuto 30	70	10 (7)	5.71 (4)	0.346
Minuto 35	70	7.14 (5)	4.29 (3)	0.466
Minuto 40	70	7.14 (5)	1.45 (1)	0.099
Minuto 45	66/68	6.06 (4)	4.41 (3)	0.668
Minuto 50	57/60	3.51 (2)	5 (3)	0.690
Minuto 55	57/60	3.51 (2)	0	0.479
Minuto 60	29/33	3.03 (1)	6.90 (2)	

Figura 3. Hipotensión arterial según momento



8.2.3 Riesgo de hipotensión. En el grupo intervenido presento Riesgo Absoluto y Riesgo Relativo (RR) Menores de Hipotensión Arterial Sistólica comportándose como protector, pero sin diferencias significativas. Igual comportamiento se presentó al evaluar la hipotensión según TAM o la presenciasimultánea o aislada de hipotensión sistólica o media. Ver tabla No 8.

Tabla 8. Riesgos absolutos y relativos de hipotensión según grupos y definición.

HIPOTENSIÓN	Riesgo Absoluto % (95% IC)	Riesgo Relativo (95% IC)	P Valor
Sistólica			
Grupo Control	45.71 (32)	1	0.124
Grupo Intervenido	32.85 (23)	0.72 (0.47-1.09)	
Media			
Grupo Control	44.29 (31)	1	0.733
Grupo Intervenido	41.43 (29)	0.93 (0.64-1.37)	
Sistólica o Media			
Grupo Control	52.86 (37)	1	0.400
Grupo Intervenido	45.71 (32)	0.86 (0.62-1.21)	

8.2.4 AnalisisBivariado. Para cumplir un objetivo adicional,evaluamos el grupo como un todo y realizamosun análisis bivariado, buscando encontrar variables que se pudiesen comportar como factores de riesgo o protectores, utilizando la definición de hipotensión como la presencia de TAS <90 mmHg, o la TAM<60 mmHg o la presencia de una de las dos o las dos simultáneamente. Ninguna variable basal ni Intraoperatoria evidenció comportamiento significativo ya fuese como factor de riesgo o factor protector. Ver Tabla Nº 9.

Tabla 9. Análisis Bivariado para Hipotensión.

HIPOTENSIÓN	Riesgo Relativo (IC 95%)	P
Urgencia	0.96 (0.62 –1.49)	0.908
ASA 1 vs 2	0.96 (0.62 -1.49)	0.771
Punción Única	0.61 (0.25 –1.53)	0.344
Altura T4 Vs T5- a T8	1.12 (0.74-1.69)	0.873
LEV (>2386)	0.66 (0.11-3.84)	0.069
Sangrado >673	1.01 (0.65-1.56)	0.591

8.2.5 Eventos Adversos. Se presentó una mayor incidencia de eventos adversos en el grupo control (55.4% vs 46.4%), con excepción de hipertensión que fue mayor en el grupo intervenido (66.7% Vs 33.3%). Igual comportamiento se presentó con los riesgos relativos, pero no hubo significancia estadística. Al evaluar la presencia de náuseas y vómito, se encontró en el grupo control mayor incidencia de estos, presentando significancia estadística. Ver Tabla N° 10.

Tabla 10. Riesgos Absolutos y Relativos de eventos adversos según grupos

Evento Adverso	Riesgo Absoluto		Riesgo Relativo	Valor p
	Grupo % (Fr)		Control Vs Intervenido	
	Control	Intervenido		
Náuseas	60.1 (37)	41.8 (33)	1.54 (1.04-2.3)	0.027
Vómito	68.8 (11)	31.3 (5)	2.2 (0.8-6.0)	0.111
Náusea y Vómito	75 (12)	25 (4)	3 (1.02-8.9)	0.034
Bradicardia	51.1 (23)	49.5 (47)	1,05 (0.65-1.70)	0.856
Hipertensión	33.3 (1)	66.7 (2)	0.5 (0.05-5.4)	0.559
General	55.4 (31)	46.4 (25)	1.24 (0.82-1.86)	0.303

8.2.6 Uso de vasopresores en pacientes que presentaron Hipotensión. A pesar que la incidencia de Hipotensión fue en el grupo control de 52.86 vs 45.71 en el grupo intervenido, el uso de vasopresores en los pacientes que presentaron este evento solo se dio en 75.4% (n=52), con RR mayor en el grupo control y con diferencias significativas al evaluar los dos grupos. (p=0.032) Ver Tabla N° 11.

Tabla 11. Riesgos Absolutos y Relativos de uso de vasopresores según grupos

	Riesgo Absoluto		Riesgo Relativo	Valor p
	Grupo % (Fr)		Control Vs	
	Control	Intervenido	Intervenido	
Uso Vasopresor	61.5 (32)	38.5 (20)	1.4 (1.02-1.86)	0.032

8.2.7 Neonatal. Evaluando los grupos de estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el estado general del recién nacido, evaluado mediante escala de APGAR al 1 y 5 minutos del nacimiento. Ver tabla N° 12.

Tabla 12. APGAR neonatal

	Grupo	
	Control n=70	Intervenido n=70
	Media (DS; Min-Max)	Media (DS; Min-Max)
Apgar 1 minuto	8.08 (0.6; 5-9)	8.14 (0.4;7-9)
Apgar 5 minutos	9.11 (0.5;7-10)	9.2 (0.4;9-10)

9. DISCUSIÓN

La mejor forma de evaluar la eficacia de un medicamento es mediante la realización de un Ensayo Clínico Controlado, el cual tiene nivel de evidencia I y alto grado de recomendación (39). Así, nuestro estudio, que tuvo un buen desarrollo metodológico, se siguieron los lineamientos diseñados para este tipo de estudio y se procesaron los datos del total de la muestra calculada, independientemente de los resultados le da fortaleza a los mismos y sirve de base para implementación de conductas y recomendaciones en esta misma población.

La hipotensión bajo anestesia subaracnoidea en cesárea, es uno de los principales efectos adversos relacionados directamente con el acto anestésico (5), teniendo en cuenta las posibles complicaciones tanto maternas como fetales asociadas a este, se ha generado la búsqueda del método ideal, que reduzca en forma significativa su frecuencia de aparición, mediante la realización de variados estudios clínicos.

Dentro de estas opciones, cabe resaltar el estudio de administración de vasopresores, considerándose el uso de la efedrina (22,23), fenilefrina (23,25), etilefrina, llegando a ser el más usado en la actualidad la fenilefrina (40), pero sin poder establecerse con exactitud la forma ideal de administración, la dosis requerida y su eficacia significativa, en la reducción de la frecuencia de presentación de hipotensión. En nuestro medio, no se encuentran reportes de la administración profiláctica de fenilefrina y su eficacia en la prevención de hipotensión en pacientes llevadas a cesárea bajo anestesia subaracnoidea, por esta razón, se realizó un ensayo clínico aleatorizado, usando una infusión de fenilefrina, a una dosis fija. Se estandarizó la dosis de anestésico local administrada y los procedimientos realizados a todas las pacientes (administración

de líquidos, posición de la paciente, tiempo de administración del anestésico local).

Los resultados obtenidos son concordantes con lo reportado por Allen et al, donde al evaluar 4 diferentes tasas de infusión, fijas, de fenilefrina profiláctica, comparado con placebo, no presentó una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de la hipotensión(34), aunque en nuestro estudio, la incidencia de hipotensión incluso en el grupo control, fue menor que la reportada en otros trabajos, quizá esto relacionado con la dosis total de anestésico local (10 mg) que usamos en el estudio, al compararse con otros estudios en los cuales se usaron dosis superiores (12.5 – 15 mg) (35).

Si bien, la eficacia profiláctica de la fenilefrina en disminuir la incidencia de forma significativa de hipotensión, no se evidencio en nuestro estudio, los hallazgos si nos permitieron documentar una diferencia significativa en lo requerimientos de vasopresores, adicionales a los incluidos en el estudio, entre las pacientes que presentaron hipotensión durante el procedimiento quirúrgico, a favor del grupo que recibió la intervención, lo cual también fue un hallazgo en la literatura revisada (34,37).

Adicionalmente, en nuestro estudio, se evidenció una reducción significativa en la náusea y vómito en el grupo intervenido, a pesar de que el diseño del estudio ni el cálculo del tamaño muestral fue realizado para evaluar estos síntomas; los resultados son congruentes con lo reportado en la literatura (13,28), considerándose un factor protector, aún, teniendo en cuenta que en la mezcla que se aplicó subaracnoidea se administraron dos opioides (morfina, fentanyl), los cuales pueden incrementar el riesgo de presentar estos eventos.

No evidenciamos diferencias significativas en cuanto a la presencia de efectos adversos asociados al uso de fenilefrina, principalmente bradicardia e

hipertensión, las cuales si se presentaron de forma frecuente en estudios que usaban dosis ≥ 100 mcg/min de este medicamento (34), ya que, en el presente estudio, se usó una dosis fija y considerada en la literatura, como baja (42), confirmando el perfil de seguridad para su uso, en este tipo de pacientes. Adicionalmente, se encontró que, en el grupo intervenido, la hipertensión se relacionó en algunos casos con la administración de vasopresores adicionales, para manejo de episodios de hipotensión.

Al evaluar el efecto en el neonato, que en el estudio se valoró mediante la escala de APGAR al 1 y 5 minutos del nacimiento, no se evidenciaron diferencias significativas en los grupos de estudio, confirmando lo reportado en otros estudios (26) acerca del perfil de seguridad de la fenilefrina en el neonato.

Aunque no se evaluó en el estudio el impacto hemodinámico de la oxitocina, que, asociado con la dosis y rapidez de la administración, puede llegar a ser importante, este no era uno de los objetivos de este estudio, además, no se consideró significativo, ya que en la institución donde se realizó la recolección de las pacientes, existe un protocolo de administración, por lo que no fue un factor diferencial en los grupos de estudio.

Aunque la hipótesis del estudio no se cumplió, esto es congruente con lo reportado en algunos artículos (34,42), acerca del uso de dosis fijas de vasopresor. Se podría plantear la posibilidad del uso de fenilefrina mediante infusiones variables, dependiendo del estado hemodinámico de la paciente, los efectos secundarios que se vayan presentando, con ascensos o descensos de la infusión y evaluar su eficacia en este escenario. Dentro de las debilidades del estudio, se considera el no haber evaluado el efecto hemodinámico de la oxitocina, aunque se asumió que en todos los casos se siguió el protocolo de administración institucional, por lo que no se consideró una diferencia significativa entre los grupos de estudio.

10. CONCLUSIONES

La fenilefrina profiláctica en dosis de 40 mcg/min, no fue eficaz para disminuir la incidencia de hipotensión arterial inducida por la anestesia subaracnoidea en gestantes llevadas a cesárea. El presentar riesgos absoluto y relativos menores pero no significativos de presentar hipotensión en el grupo intervenido, este resultado pudiera ser la base para estudios posteriores donde permitan evaluar con un recálculo del tamaño muestral (398 pacientes por grupo) la significancia estadística de los valores de incidencia de hipotensión obtenidos en el presente estudio.

Sin que haya sido el objetivo del estudio, el requerimiento de vasopresor presento diferencia significativa entre los grupos, con un RR mayor en el grupo control, que puede interpretarse que si ajustáramos la dosis o el tiempo de la infusión profiláctica, esto nos permitiría poder en un subsiguiente estudio demostrar la eficacia y disminuir las intervenciones realizadas para su manejo.

La frecuencia de eventos adversos como náuseas y vómito evaluados en el intraoperatorio, al ser menores y significativo en el grupo intervenido, pudiéramos considerarlas como un potencial efecto protector, pues la incidencia de estos eventos fue muy similar a la de hipotensión y un estudio posterior con un cálculo para evaluar estas diferencias entre grupos nos permitiría obtener el beneficio adicional de la fenilefrina ante la aparición de estos síntomas que podríamos considerarlos como un evento adverso secundario a la hipotensión cuando se presenta en los primeros minutos.

Aun no tenemos el “Gold Estándar” en el manejo profiláctico de la hipotensión, pero se abren nuevas alternativas, que pudieran no ser nuevas drogas, sino

ajustes en el momento, la dosis y el tiempo de su aplicación, considerando que la anestesia regional subaracnoidea en cesárea seguirá siendo una técnica a elegir.

11.IMPACTO ESPERADO

El trabajo permite reforzar el conocimiento de que se requiere continuar en la búsqueda de opciones para evitar la aparición de hipotensión, identificando una forma práctica, aplicable a toda la población obstétrica y con el mejor perfil de seguridad, así como ser la base de diseño de futuros proyectos de investigación, para indagar el papel de otros vasopresores y otros esquemas terapéuticos.

12.DIVULGACIÓN

El presente trabajo de investigación ya fue inscrito en el la base de datos www.clinicaltrials.gov, que es un medio de referencia de estudios clínicos realizados en humanos reconocido a nivel mundial.

Además, se envió al XXXII Congreso Nacional de Anestesiología para participación en el concurso Juan Marín.

Igualmente, se enviará un artículo para publicación de los resultados de nuestro estudio, en una revista indexada.

13. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES REALIZADAS

Actividad	Fecha de inicio	Fecha de terminación	Resultados
Construcción de pregunta de investigación	Febrero 2014	Junio 2014	Definición de la propuesta de investigación
Revisión bibliográfica	Julio 2014	Septiembre de 2014	Realización del marco teórico del proyecto
Realización del protocolo del proyecto	Septiembre 2014	Octubre 2014	Aprobación por el comité asesor de postgrado
Realización de correcciones	Octubre 2014	Diciembre 2014	Aprobación final del protocolo por el comité de postgrado
Entrega de protocolo de investigación al comité de ética	Febrero 2015	Junio 2016	Aprobación final del protocolo por el comité de ética de la Clínica san Luis
Recolección de pacientes	Julio 2016	Agosto 2016	Obtención de la muestra de pacientes que va a ser analizada
Construcción de la base de datos	Septiembre 2016	Septiembre 2016	Base de datos diligenciada con las pacientes reclutadas
Análisis de los datos	Octubre 2016	Diciembre 2016	
Conclusiones y Resultados	Enero 2017	Enero 2017	Finalización del proyecto
Presentación del proyecto	Enero 2017	Enero 2017	Obtener las recomendaciones y correcciones a realizar en el proyecto
Entrega del documento final	Enero 2017	Enero 2017	
Sustentación del proyecto ante el comité evaluador	Enero 2017	Enero 2017	Aprobación del documento final

14. PRESUPUESTO EJECUTADO

RUBRO				COSTO (MILES DE PESOS)	
PERSONAL					
Cargo	No	Hs/Sem	Meses	Mensual	Total
Director	1	2	20	\$200.000	\$4.000.000
Digitadores	1	4	3	\$150.000	\$450.000
Enfermera para trabajo de campo	1	40	2	\$800.000	\$1.600.000
SUBTOTAL					\$6.050.000
MATERIALES				COSTO UNITARIO	COSTO TOTAL
Detalle			#		
Ampolla de fenilefrina			15	\$35.000	\$525.000
Solución salina normal bolsa x 500 cc			60	\$1.200	\$72.000
Ampolla bupivacaina pesada 0.5%			70	\$1.800	\$126.000
Ampolla morfina			35	\$1.571	\$54.985
Ampolla fentanyl			35	\$3.273	\$114.555
Extensiones de anestesia			150	\$2.200	\$330.000
Jeringa 5 cc			150	\$180	\$27.000
Jeringa 50 c			150	\$550	\$82.500
Preparación de mezclas Unidosis			280	\$3.400	\$952.000
SUBTOTAL					\$2.284.040

EQUIPOS		COSTO UNITARIO	COSTO TOTAL
Detalle		#	
Uso de computador	1	\$100.000	\$100.000
Fotocopias	450	\$100	\$45.000
Impresiones	200	\$200	\$40.000
SUBTOTAL			\$185.000
			TOTAL
			\$8.519.040

BIBLIOGRAFIA

1. Allen T, MBBS, George R, White W, Muir H, Habib A. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Four Fixed Rate Infusion Regimens of Phenylephrine for Hemodynamic Support During Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery. *ANESTHESIA & ANALGESIA*. 2010; 111:1221–1229
2. Am C, Andrew M, Rs E, Middleton P, Sw S, Cyna AM, et al. Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section (Review) Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. *Library (Lond)*. 2010;(11).
3. Anonymous. Appropriatetechnologyforbirth. *Lancet*. 1985. Aug 24;2(8452):436-7
4. Ashraf S. Habib A Review of the Impact of Phenylephrine Administration on Maternal Hemodynamics and Maternal and Neonatal Outcomes in Women Undergoing Cesarean Delivery Under Spinal Anesthesia. *Anesthesia&Analgesia*. 2012;114: 377–390.
5. AU: Gombar KK, Mahajan L, Anand LK A randomized double-blinded comparison of ephedrine, phenylephrine and mephentermine infusions to maintain blood pressure during spinal anaesthesia for cesarean delivery: the effects on fetal acid-base status and haemodynamic control. *Journal of anaesthesiology, clinicalpharmacology*. 2009;25(4): 427-32
6. Aya A, Mangin R., Vialles N.: Patient with severa preeclampsia experience less hypotension during spinal anesthesia for elective cesarean delivery that healthy parturients: a prospective cohort comparison. *Anesthesia& Analgesia*. 2003; 97: 867-872.
7. Aziz N, Bangash R, Khan P. Comparison between ephedrine and phenylephrine in the prevention of post spinal hypotension during elective cesarean section. *Journal of Medical Sciences (Peshawar)*. 2013; 21(1):27-30

8. Banerjee A, Stocche RM, Angle P, Halpern SH. Preload or coload for spinal anesthesia for elective Cesarean delivery: A metaanalysis. *Can J Anaesth* 2010; 57:24-31
9. C. Arzola, P. M. Wiczorek. Efficacy of low-dose bupivacaine in spinal anaesthesia for Caesarean delivery: systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. 2011; 107: 308–318
10. Chestnut, DV; Wong CA; Tsen L; Ngan Kee W; Beilin Y; Mhyre J. *Chestnut's Obstetric Anesthesia: Principles and Practice*. En Philadelphia. Ed. Elsevier. 2014. P: 545-592. ISBN: 978—1-4557-4866-2
11. Colombia. Ley estatutaria 1581 de 2012. Protección de datos personales. 18 de Octubre de 2012.
12. 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. *ANESTHESIA & ANALGESIA*. 2012;115: 1343-1350.
13. Dulcey RA, Fernández CE. Efectividad de fentanyl adicionado a la bupivacaína 7.5 mg en la disminución de la hipotensión bajo anestesia regional subaracnoidea en la operación cesárea. Ensayo clínico controlado. Tesis de postgrado en anestesiología y reanimación UIS. 2003.
14. Dyer RA, Biccard, BM: Ephedrina for Spinal Hypotension During Elective Caesarean Section: The final nail of the coffin? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2012; 56: 807-809
15. Dyer RA, Farina Z, Joubert IA, et al. Crystalloid preload Vs rapid crystalloid administration after induction of spinal anesthesia for elective cesarean section. *Anaesth Intensive Care* 2004; 32: 351-7
16. Dyer RA, Reed AR, Dyk D Van, James MF, Ph D. the Coadministration of Phenylephrine with Oxytocin during Spinal Anesthesia for Elective Cesarean Delivery. *Anesthesiology*. 2009;111(4):753–66

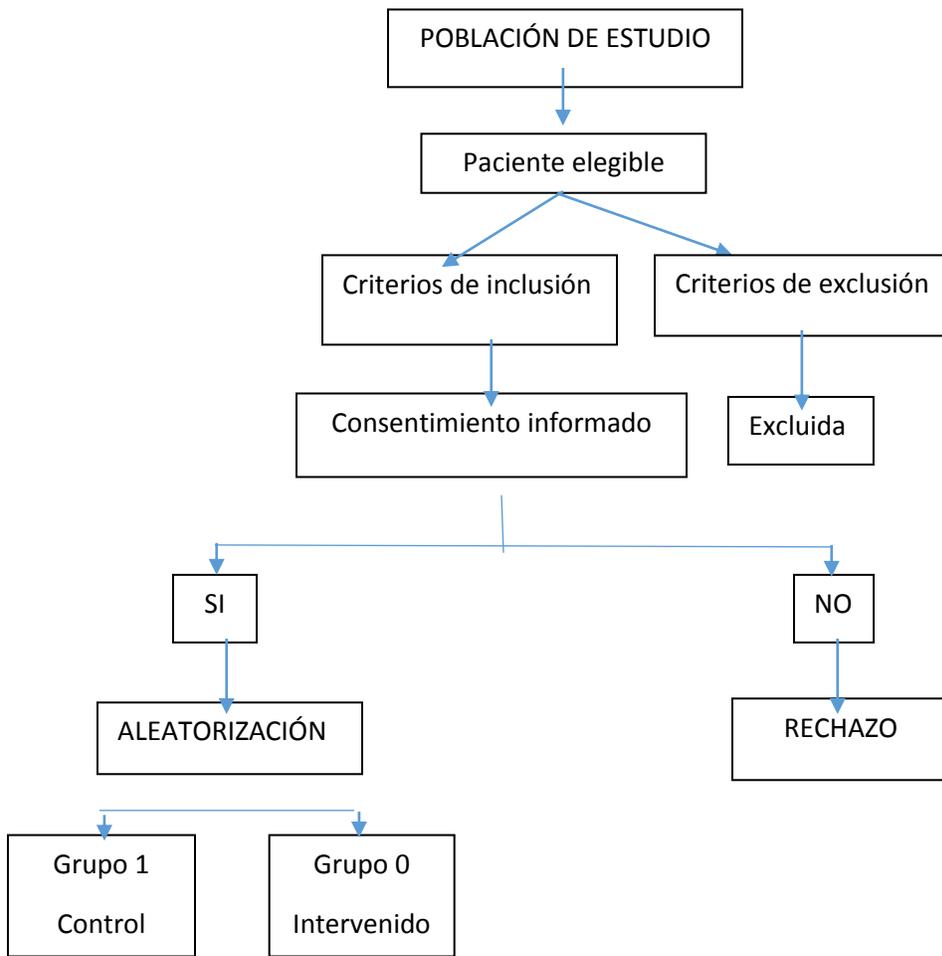
17. Frolich M, Caton D. Baseline heart rate may predict hypotension after anesthesia in prehydrated obstetrical patient. *Canadian Journal Anesthesia*. 2002; 49:185-189
18. Hanss R, Bein B, Ledowski T, Lelmkuhi M., Ahnesorge H. Heart rate variability predicts severe hypotension after spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesthesiology*. 2005; 102:1086-1093
19. Heesen M, Klöhr S, Rossaint R, Straube S. Prophylactic phenylephrine for caesarean section under spinal anaesthesia: Systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2014;69(2):143–65.
20. Jain K, Bhardwaj N, 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. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*. 2013; 29(1): 26-31.
21. Klöhr 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(8):909–21
22. Landau R, Liu SK, Blouin JL, Smiley RM, Ngan Kee WD. The effect of maternal and fetal β 2-adrenoceptor and nitric oxide synthase genotype on vasopressor requirement and fetal acid-base status during spinal anesthesia for cesarean delivery. *AnesthAnalg* 2011;112:1432-7.
23. Lazcano-Ponce E, Et al. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *salud pública de México*. 2004. vol.46, p: 559-584.
24. Loubert C. Fluid and vasopressor management for Cesarean delivery under spinal anesthesia: Continuing Professional Development. *Canadian Journal Anesthesia*. 2012; 59: 604–619
25. Magalhães E, Govêia CS, Araújo LC, Nascimento B. Ephedrine versus Phenylephrine: Prevention of Hypotension during Spinal Block for Cesarean Section and Effects on the Fetus. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2009; 59(1): 11-20.

26. Mavridou I, Stewart A, Fernando R. Maternal Hypotension During Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery. *Curr Anesthesiol Rep* [Internet]. 2013;3(4):282–91. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40140-013-0036-3>
27. Miler, RD. *Miller's Anesthesia*. Ed 8. En España. Ed: Elsevier. 2016. P: 1969-2006. ISBN 978-84-9022-927-9
28. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993. *Minist Salud y Protección Soc República Colomb*. 1993;1993(Octubre 4):1–19.
29. Mitra J K, Roy J, Bhattacharyya P, Yunus M, Lyngdoh N M. Changing trends in the management of hypotension following spinal anesthesia in cesarean section. *Journal Postgraduate Medicina*. 2013;59: 121-126
30. Muñoz E, Palacio F, Pdel R D, Rodríguez G, Ephedrine vs. phenylephrine by intravenous bolus and continuous infusion to prevent hypotension secondary to spinal anesthesia during cesarean section: a randomized comparative trial. *Revista española de anestesiología y reanimación*. 2011. 58. 7:412-16
31. 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.
32. Ngan Kee W, Khaw K, Ng F. Prevention of Hypotension during Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery. An Effective Technique Using Combination Phenylephrine Infusion and Crystalloid Cohydration. *Anesthesiology* 2005;103: 744–750
33. Ngan Kee. Phenylephrine Infusions for Maintaining Blood Pressure During Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery: Finding the Shoe That Fits. *Anesthesia & analgesia*. 2014. Vol 118. P: 496-498
34. Ouerghi S, Bougacha MA, Frikha N, Mestiri T, Ben Ammar MS, Mebazaa MS. Combined use of crystalloid preload and low dose spinal anesthesia for preventing hypotension in spinal anesthesia for cesarean delivery: A randomized controlled trial. *Middle East J Anesthesiol* 2010;20:667-72.

35. Pinder AJ et al. Haemodynamic changes caused by oxytocin during caesarean section under spinal anaesthesia. *International Journal Obstetric Anesthesia*. 2002. Vol 11 p:156-159
36. Rubio-Romero JA, Fonseca-Pérez JE, Molina S, Buitrago-Leal M, Zuleta JJ, Ángel-Müller E. Racionalización del uso de la cesárea en Colombia. Consenso de la Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología (FECOLSOG) y la Federación Colombiana de Perinatología (FECOPEN). Bogotá, 2014. *Rev Colomb Obs Ginecol* [Internet]. 2014;65(2):139–51. Available from: http://www.fecolsog.org/userfiles/file/revista/Revista_Vol65No2_Abril_Junio_2014/v65n2a05.pdf
37. SOAP. Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia. Vol. 124, *Anesthesiology*. 2016. 270-300
38. 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. *Anesthesia & Analgesia* 2010;111:1230-7.
39. Sunanda Gupta. Vasopressors and tight control of maternal blood pressure during cesarean delivery: A rocky Alliance. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2013; 29: 1-3
40. Ueyama H, Tanigami H, et al. Effects of crystalloid and colloid preload on blood volumen in the parturient undergoing spinal anesthesia for elective Cesarean section. *Anesthesiology* 1999; 91: 1571-6.
41. Williams JW. *Obstetrics: A Textbook for the Use of Students and Practitioners*. En New York. Ed: Appleton and Company. 1007-1167
42. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Med Assoc*. 2013;310(20):2191–4.

ANEXOS

Anexo A. Flujograma de pacientes



Anexo B. Variables

Variables cuantitativas

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION	TIPO	NIVEL OPERATIVO
EDAD	Años cumplidos desde el nacimiento	Cuantitativa discreta	Años cumplidos
PESO	Peso de la paciente registrado en la valoración preanestésica	Cuantitativa Continua	Peso en Kg
TALLA	Talla de la paciente registrada en la historia clínica	Cuantitativa Continua	Talla en cm
INDICE DE MASA CORPORAL	Obtenido mediante formula de broca: $IMC = \text{peso} / \text{talla}^2$	Cuantitativa Continua	Kg/m^2
ASA	Clasificación de estado físico de la American Society of Anesthesiologist	Cuantitativa discreta	1 2
FRECUENCIA CARDIACA	Evaluada por monitor de cardiovisoscopia o pulsoximetría	Cuantitativa discreta	Latidos/min
TENSIÓN ARTERIAL	Evaluada mediante monitor de presión arterial no invasivo	Cuantitativa discreta	MmHg
TIEMPO QUIRÚRGICO	Registrado en minutos desde el inicio de la anestesia hasta el final del procedimiento quirúrgico	Cuantitativa discreta	Tiempo quirúrgico
LEV ADMINISTRADOS	Total de líquidos endovenosos administrados	Cuantitativa discreta	Total de líquidos administrados en cc
SANGRADO INTRAOPERATORIO	Sangrado presentado durante el procedimiento	Cuantitativa discreta	Sangrado en cc

APGAR NEONATAL	Calculado al recién nacido por el pediatra al 1 y 5 minutos	Cuantitativa discreta	1-10
-----------------------	---	-----------------------	------

Variables cualitativas

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	NIVEL OPERATIVO
ESCOLARIDAD	Preparación académica	Cualitativa ordinal	Primaria Secundaria Universitaria
DIAGNÓSTICO	Definido por el médico tratante	Cualitativa nominal	Diagnóstico prequirúrgico
NIVEL ALCANZADO	Evaluado mediante técnica de pérdida de la sensación al cambio de temperatura	Cualitativa nominal	Nivel anestésico
NÁUSEA	Episodio de náuseas desde la administración de la anestesia, observado por el investigador o referido por la paciente	Cualitativa nominal	Si No
VÓMITO	Episodio de vómito desde la administración de la anestesia, observado por el investigador o referido por la paciente	Cualitativa nominal	Si No

Anexo C. Aceptación del comité de Ética



DIRECCIÓN MÉDICA

Bucaramanga, 02 de Junio de 2016

DM-015-16

Doctora
NELLY JOHANNA PUENTES VEGA
Residente de Anestesiología y Reanimación
Universidad Industrial de Santander
Ciudad

De nuestra consideración:

En Bucaramanga, a los 08 días del mes de Abril en virtud de lo dispuesto en el Formato de Acta de Constitución F-CAL-32 por el cual se constituye el Comité de Ética Médica de la Clínica Materno Infantil San Luis.

El Comité de Ética Médica de La Clínica San Luis, Consideró que analizada la documentación mantiene un nivel de calidad técnica y científica del proyecto, de sus aspectos reglamentarios, y sus aspectos éticos, lo cual se determinó:

1. Aprobar y dar viabilidad al proyecto *EFICACIA DE LA FENILEFRINA EN LA PREVENCIÓN DE HIPOTENSIÓN BAJO ANESTESIA SUBARACNOIDEA PARA CESAREA* para el abordaje de pacientes objeto del estudio y de acuerdo a su consentimiento, efectuar las actividades de observación requeridas con el fin de alcanzar los objetivos planteados en el proyecto.
2. Que la etapa activa de observación y seguimiento se efectuó de manera coordinada y organizada con los respectivos servicios fuente de información, de tal manera que no produzca interferencia alguna en el normal desarrollo de sus actividades.

Atentamente,

CHRISTIAN G. ORDOÑEZ RAMÍREZ
Director Médico
Presidente Comité de Ética CMISL.
EE. Archivo Comité Ética



Anexo D. Instrumento de recolección

ENSAYO CLINICO CONTROLADO														
FENILEFRINA EN PROFILAXIS DE HIPOTENSION ANESTESIA REGIONAL SUBARACNOIDEA EN CESÁREA														
IDENTIFICACION														
FECHA:					HC:			N° paciente:						
NOMBRE:							EDAD:		Años					
Diagnóstico:							Antecedentes GO: G__P__C__ A__							
ANESTESIA							Peso: Kg		Talla: Mts					
HORA INICIO ANESTESIA:				HORA FINALIZACIÓN CX :				IMC:		Escolaridad :		P	S	U
Posición: _____					Nivel punción: L__L__			ASA:		Urgente		Electivo		
Aguja N°: _____					N° intentos:		1	2	>2	Nivel alcanzado: sensitivo		T		
Realizada por: Especialista _____ Residente: _____ (año)														
INTRAOPERATORIO														
Registro de signos vitales durante procedimiento					Administración de LEV									
Minutos	TA S	TA D	TA M	FC	PreQx	ml								
INICIO 1					IntraQx	ml								
INICIO 2					Total LEV	ml								
INICIO 3					Sangrado	ml								
1 min					Recién nacido: Hora:									
2 min					Apgar: 1 min _____ 5 min _____									
3 min					Observaciones:									
4 min					Eventos intraquirúrgicos:									
5 min					NAUSEA	SI	NO	Tratamiento		Dosis				
6 min					VOMITO	SI	NO	Tratamiento		Dosis				
7 min					BRADICARDIA	SI	NO	Tratamiento		Dosis				
8 min					Otro (Especificar)									
9 min					Presento hipotensión:				HIPERTENSION					
10 min					SI		NO		SI		NO			
15 min					Medicamentos usados para Hipotensión									
20 min					Cual:									
25 min					Dosis:									
30 min														
35 min					OBSERVACIONES:									
40 min														
45 min														
FINAL														

Anexo E. Consentimiento informado
CONSENTIMIENTO INFORMADO

ENSAYO CLINICO CONTROLADO

EFICACIA DE LA FENILEFRINA EN LA PREVENCIÓN DE LA HIPOTENSIÓN BAJO ANESTESIA SUBARACNOIDEA PARA CESÁREA

Con base en los principios establecidos en la DECLARACION DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN DE ÉTICA MÉDICA MUNDIAL para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptada por la 18 Asamblea médica mundial Helsinki, Finlandia Junio de 1964 y enmendada por la 59 Asamblea general Seúl, Corea Octubre de 2008 y según Resolución N° 008430 de 4 Octubre de 1993, por la cual se establecen las normas para la investigación en salud en Colombia, específicamente en el artículo 15 , el cual establece la directrices en cuanto al consentimiento informado, lo que usted deberá conocer acerca de esta investigación, por lo que se invita a participar en ella, si lo considera conveniente. Por favor, lea con cuidado y haga las preguntas que desee hasta su total entendimiento.

Se le ha realizado un diagnóstico presuntivo de: _____ . Por tal motivo y de acuerdo a la valoración preanestésica realizada por el Dr. _____, se requiere que le sea aplicada anestesia, con el fin de garantizarle a Ud. no sentir dolor y que el cirujano pueda operarla. La técnica anestésica se denomina “anestesia subaracnoidea” y consiste mediante una inyección en su columna, previa confirmación de líquido cefalorraquídeo, colocar drogas que le harán insensible la parte del cuerpo que le van a operar. Este procedimiento se realiza de rutina para las pacientes que van a cesárea y son candidatas a esta técnica anestésica.

Entre los principales eventos asociados a la administración de esta anestesia, se encuentra la disminución de la tensión arterial que puede desencadenar efectos adversos tanto en usted como en el recién nacido, por lo que nosotros deseamos realizar un estudio comparativo, cuyo objeto es administrar una droga llamada fenilefrina, para prevenir esta disminución de la presión arterial. Esta droga que va a ser usada, ya se ha estudiado anteriormente y se ha demostrado que no genera efectos adversos en su salud o en la del recién nacido. Para lograr este objetivo, hemos diseñado un estudio en el cual existen dos grupos de pacientes, al primer grupo se le administrara fenilefrina y otro que será de control. Las dosis de drogas utilizadas están dentro de los rangos terapéuticos aprobados por las autoridades sanitarias y de vigilancia de medicamentos de nuestro país. La selección de las pacientes para pertenecer a algún grupo se realizará al azar, por lo que una vez se decida su participación en el estudio, no se podrá decidir que medicamento quiere recibir. Habrá un médico especialista en anestesiología que tiene el conocimiento de la técnica y de las diversas drogas que se le podrán aplicar. La única intervención adicional que usted va a recibir, es la administración de la droga mencionada, la cual se va a administrar por la vena que ya tiene canalizada, ya que los demás procedimientos realizados son de rutina para la anestesia que deben recibir las embarazadas que van a cesárea.

Usted como participante en el estudio, así como tiene la probabilidad de evitar las complicaciones generadas por la disminución de la tensión arterial, disminución de las náuseas y el vómito, con el riesgo de que el vómito

pueda irse a los pulmones y generar infecciones, malestar suyo y del recién nacido, también puede presentar los efectos adversos generados por el uso de esta droga como tensión alta, disminución de los latidos del corazón o alergias. Sin embargo, tanto el anesthesiólogo como la institución que va a estar a cargo de usted, se encuentra en la total capacidad tanto técnica como científicamente para enfrentar y tratar cualquier complicación que pudiera presentarse.

Además, si Usted decide hacer parte del estudio, se garantizara la total privacidad y confidencialidad de sus datos, se aclararan sus dudas acerca del procedimiento, los riesgos y beneficios relacionados con la presente investigación. Igualmente, tiene la libertad de retirarse en cualquier momento del estudio, sin que ello genere dificultades para continuar su atención y tratamiento.

Si usted autoriza la publicación de los resultados del estudio a condición de que en todo momento se mantenga el secreto profesional y que no se publicará su nombre o revelará su identidad. Adicionalmente, tenemos el compromiso de proporcionarle información actualizada obtenida durante el curso del estudio.

En constancia de que se ha explicado el procedimiento y los beneficios así como los riesgos de su participación en el estudio, se han resuelto sus dudas y que ha entendido claramente, se firma el documento según exigencias de la Resolución N° 008430/93 del Ministerio de Salud Nacional.

Cualquier duda, inquietud u observación, comunicarse con el investigador principal:

Nelly Johanna Puentes Vega: _____

Teléfono celular: 301 2518679

Correo electrónico: puentesjohanna@gmail.com

Contacto Comité de Ética:

Clínica Materno Infantil San Luis

Cra 26 #48-56, Bucaramanga, Santander

Teléfono: (7) 6430026

Firma de la paciente

Identificación:

Lugar y fecha de la firma:

TESTIGO 1

Identificación:

Relación:

Relación:

TESTIGO 2

Identificación: