



Revista Colombiana de Anestesiología

Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



Investigación científica y tecnológica

Etilefrina vs. fenilefrina en hipotensión por anestesia espinal para cesárea: ensayo clínico multicéntrico, controlado, aleatorizado y doble ciego



Diana Bolaños-Arboleda^a, Nelson Javier Fonseca-Ruiz^{b,*}, Nury Isabel Socha-García^c, Edward García-Peñuela^d y Germán Monsalve-Mejía^d

^a Anestesióloga, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín Colombia

^b Anestesiólogo, Intensivista, Magister en Epidemiología Clínica, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

^c Anestesióloga, Unidad Materno Infantil, Clínica Universitaria Bolivariana, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

^d Anestesiólogo, Clínica del Prado, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de abril de 2015

Aceptado el 28 de enero de 2016

On-line el 8 de abril de 2016

Palabras clave:

Fenilefrina

Anestesia raquídea

Cesárea

Etilefrina

Hipotensión

R E S U M E N

Introducción: La hipotensión que ocurre después de anestesia espinal para cesárea debe minimizarse. El uso de vasopresores es una medida eficaz para su tratamiento. El objetivo de este trabajo es comparar la seguridad y efectividad de etilefrina vs. fenilefrina para el manejo de esta condición.

Métodos: En este estudio multicéntrico y doble ciego, entre agosto de 2009 y noviembre de 2010, 196 pacientes con hipotensión durante anestesia espinal para cesárea fueron asignadas aleatoriamente para recibir etilefrina o fenilefrina como vasopresor. El resultado primario fue el pH arterial umbilical fetal. Los resultados secundarios fueron: acidosis fetal (pH arterial umbilical < 7,20), puntaje Apgar a 1 y 5 min, necesidad de intubación e ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatal para los recién nacidos; y tiempo de hipotensión, dosis total de vasopresor, necesidad de uso de atropina, líquidos intravenosos totales e incidencia de náuseas y vómitos para las madres.

Resultados: Noventa y ocho pacientes recibieron etilefrina y 98 fenilefrina. No se encontraron diferencias en el pH arterial umbilical (7,27 vs. 7,28 respectivamente; $p=0,493$). La dosis total de vasopresor (5,66 vs. 6,6 ml, respectivamente; $p=0,024$) y el tiempo total de hipotensión (2,78 vs. 3,25 min, respectivamente; $p=0,021$), fueron menores en el grupo de etilefrina. Los demás desenlaces estudiados no presentaron diferencia estadísticamente significativa.

* Autor para correspondencia. Calle 78b No. 72a-109, Medellín – Colombia.

Correo electrónico: nelson.fonseca@upb.edu.co (N.J. Fonseca-Ruiz).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2016.01.008>

0120-3347/© 2016 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Conclusión: La etilefrina y la fenilefrina son igualmente efectivas para el tratamiento de la hipotensión por anestesia espinal para cesárea. Este estudio no encontró diferencia en los resultados fetales ni maternos.

© 2016 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Etilefrine vs. phenylephrine for hypotension during spinal anesthesia for cesarean section: multicenter, randomized, double blind controlled clinical trial

ABSTRACT

Keywords:

Phenylephrine
Spinal, anesthesia
Cesarean section
Etilefrine
Hypotension

Introduction: Hypotension after spinal anesthesia in cesarean section should be minimized. The use of vasopressors is an effective measure to treat hypotension. The objective of this paper is to compare the safety and effectiveness of etilefrine vs. phenylephrine in the management of this condition.

Methods: This multicenter, double-blind trial between August 2009 and November 2010 included 196 patients with hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery; the patients were randomized to receive etilefrine or phenylephrine as vasopressor. The primary outcome was the fetal umbilical arterial pH. The secondary outcomes were: fetal acidosis (umbilical arterial pH < 7.20), Apgar score at 1 and 5 minutes, need for intubation and admission to the neonatal intensive care unit for newborns, and time of hypotension, total dose of vasopressor, atropine requirement, intravenous fluids volume and incidence of nausea and vomiting in mothers.

Results: 98 patients received etilefrine and 98 phenylephrine. There were no differences in umbilical arterial pH (7.27 vs. 7.28, respectively, $p = .493$). The total dose of vasopressor (5.66 vs. 6.51 ml, respectively, $p = .024$) and total time of hypotension (2.78 vs. 3.25 min, respectively, $p = .021$) were lower in the etilefrine group. Other outcomes studied showed no statistically significant differences.

Conclusion: Etilefrine and phenylephrine are equally effective for the treatment of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. This study found no difference in the maternal or fetal outcomes.

© 2016 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La incidencia de los embarazos que terminan en cesárea ha crecido a nivel mundial en los últimos años, con frecuencias que van del 25 al 30%¹. La anestesia regional se considera superior a la anestesia general para la operación cesárea pues reduce la morbilidad materna aunque la mortalidad y los desenlaces neonatales son similares cuando se compara con anestesia general^{2,3}. La anestesia espinal se ha convertido en la técnica de elección para este procedimiento pues es más segura y simple de realizar, requiere menor tiempo de ejecución, tiene un rápido inicio de acción y es más confortable para la paciente.

La hipotensión materna es una consecuencia indeseable del bloqueo espinal. Tiene una incidencia del 55 al 90%⁴⁻⁶, siendo más frecuente en las pacientes programadas para cesárea electiva sin trabajo de parto⁷.

La hipotensión durante la anestesia espinal, inclusive leve y de corta duración, produce efectos deletéreos tanto en la madre como en el feto. Hay disminución del flujo sanguíneo uteroplacentario resultando en hipoxia y acidosis

fetal y depresión neonatal^{1,8}. La madre experimenta síntomas de bajo gasto cardíaco como náuseas, vómitos, mareo y disminución del estado de conciencia. Se han estudiado e implementado varias intervenciones para disminuir la incidencia de la hipotensión como el desplazamiento uterino, la expansión del volumen intravascular con líquidos intravenosos y el uso de vasopresores^{9,4}.

A pesar de usar precarga o cocarga de líquidos intravenosos, se sigue presentando alta frecuencia de hipotensión y los vasopresores son requeridos en una proporción alta de pacientes¹⁰.

Aunque la mayoría de los estudios han demostrado que la incidencia de acidosis fetal después de anestesia espinal es secundaria a la hipotensión, otros consideran que la acidosis puede estar asociada al paso transplacentario de vasopresor^{8,11-14}.

De los vasopresores más estudiados, la fenilefrina es considerada como el de elección para uso obstétrico ya que la efedrina tiene alto paso por la barrera placentaria, aumenta el metabolismo fetal por estimulación directa de los receptores α y β y produce incremento de catecolaminas y de la PaCO₂. La fenilefrina ha demostrado un menor paso transplacentario

conservando mejor el flujo sanguíneo uteroplacentario y el estado ácido-base fetal¹²⁻¹⁵.

En Colombia la etilefrina es el vasopresor más frecuentemente usado para el tratamiento de hipotensión generada por anestesia espinal durante operación cesárea¹⁶. Este es un agente simpaticomimético de acción directa que estimula los receptores α -1 y β -2¹⁷. No hemos encontrado ningún estudio que compare estos dos vasopresores.

El objetivo de este estudio es comparar los resultados fetales, evidenciados por pH de la arterial umbilical y puntaje Apgar, y maternos, medidos por la dosis de vasopresor, tiempo de hipotensión e incidencia de náuseas y vómitos, después de la aplicación de etilefrina vs. fenilefrina para el manejo de la hipotensión secundaria a la aplicación de anestesia espinal para operación cesárea.

Materiales y métodos

Se realizó un ensayo clínico controlado, aleatorizado y doble ciego en dos clínicas de la ciudad de Medellín, la Clínica Universitaria Bolivariana y la Clínica del Prado. El estudio fue aprobado por el Instituto de Ética y Bioética de la Universidad Pontificia Bolivariana.

Se hizo asignación aleatoria en bloques de tres, estratificados de acuerdo al centro, con el software estadístico RALLOC versión 3.5.2. Cuando se planeó el estudio se incluyeron tres centros, pero al inicio de la recolección, solo participaron dos. El cegamiento se hizo con sobres opacos que contenían el grupo de estudio al que pertenecía la paciente. Los sobres del centro 3 fueron distribuidos entre los otros dos.

Se incluyeron todas las mujeres embarazadas a quienes se les realizó operación cesárea electiva o programada, según la clasificación de Lucas y Yentis¹⁸, bajo anestesia espinal, con edad gestacional ≥ 36 semanas y < 42 semanas, edad mayor de 18 años, embarazo único y estado físico 1-2 según la clasificación ASA¹⁹, que aceptaron participar en el estudio. Se excluyeron pacientes con anomalías fetales congénitas y clínicas que incluyeron estado fetal no tranquilizador o episodios de bradicardia fetal resuelta, pacientes con trastornos hipertensivos asociados al embarazo, diabetes mellitus, diabetes gestacional y pacientes con alergia conocida a alguno de los dos vasopresores.

Las pacientes fueron incluidas después de entender, aceptar y firmar el consentimiento informado. Cuando cada paciente fue incluida, una enfermera jefe de cada servicio, la cual no pertenecía al grupo de investigación ni estaba a cargo de su cuidado, abrió de forma consecutiva un sobre opaco con el grupo de estudio y preparó la mezcla respectiva. Los medicamentos se prepararon en 10 ml de solución salina al 0,9% en jeringas iguales, no había características que permitieran evidenciar el medicamento usado. La jeringa marcada con el número de aleatorización de cada paciente le fue entregada al anestesiólogo encargado del procedimiento, quien desconocía el medicamento preparado.

La técnica anestésica fue igual en todas las pacientes, se aplicó anestesia espinal en posición sentada con aguja punta de lápiz. Se usó una solución de bupivacaina pesada 7,5 mg, fentanil 25 μ g más morfina 100 μ g, con un objetivo de bloqueo hasta el nivel T4. Con la administración del medicamento se

colocó concomitantemente una cocarga de 500 ml de solución salina al 0,9%. Después de la aplicación de la anestesia espinal las pacientes se ubicaron en posición supina con desviación del útero a la izquierda colocando una cuña debajo de la pelvis en el lado derecho.

Las pacientes ingresaron en el estudio únicamente al presentar un episodio de hipotensión seguido de la aplicación de la anestesia espinal, detectado por tomas seriadas de presión arterial no invasiva con un tensiómetro automático, con intervalos de un minuto los primeros 10 min; las pacientes que después de este tiempo límite no presentaron hipotensión, no fueron incluidas.

La hipotensión fue definida como una presión arterial sistólica (PAS) menor de 100 mmHg y/o presión arterial media (PAM) menor de 60 mmHg. Cuando se presentó hipotensión, se aplicaron bolos de 2 ml de vasopresor cada minuto correspondientes a 2 mg de etilefrina o 50 μ g de fenilefrina, hasta obtener cifras de PAS y/o PAM por encima de los límites establecidos para el ingreso al estudio.

En aquellas pacientes que no respondieron al tratamiento porque requirieron más de 10 ml de la solución del vasopresor, se rompió el ciego para que el anestesiólogo continuara el manejo que considerara pertinente para evitar consecuencias maternas o fetales no favorables.

Al momento del nacimiento del feto se obtuvo un segmento de cordón doblemente pinzado de 15 cm, previo a la primera respiración del recién nacido. Antes de 60 min, se tomó una muestra de sangre arterial umbilical y se procesó para medir el valor del PH, con un analizador de gases sanguíneos marca i-STAT® (The i-STAT® System- Point of Care Testing), que fue suministrado por laboratorios Arrow.

Las variables fueron registradas por el anestesiólogo en un formulario diseñado por el grupo investigador.

El protocolo inicial fue inscrito en el Registro latinoamericano de estudios «Latinoamerican Ongoing Clinical Trials Register –LATINREC–» COL101. El estudio fue presentado en formato de resumen en la reunión anual de la Sociedad para Anestesia obstétrica y Perinatología «Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology» en el año 2012. Número de resumen: TW-2.

Análisis estadístico

Como resultado primario evaluamos la diferencia de los promedios de pH de la arteria umbilical en los fetos. Se planeó una muestra total de 98 pacientes en cada grupo para buscar una diferencia en el promedio de pH entre los grupos de 0,03, con una desviación estándar de 0,05 considerando un error alfa de 0,05, un error beta de 0,2 y una pérdida del 10% en cada grupo, basado en un trabajo previo realizado por Cooper et al. donde se encontró una incidencia de acidosis fetal con fenilefrina de 2,08%¹².

Los resultados secundarios para los recién nacidos fueron: acidosis fetal, definida como la presencia de pH en arteria umbilical $< 7,20$; puntaje Apgar bajo a 1 y 5 min, definido como puntaje < 7 ; necesidad de intubación y necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatal. Los resultados secundarios para las madres fueron: tiempo de hipotensión, dosis total de vasopresor, necesidad del

Tabla 1 – Características basales de la población de estudio

	Etilefrina n = 98	Fenilefrina n = 98	p
Edad en años, media (DE)	28,2 (5,75)	27,48 (5,17)	0,355
Paridad, mediana (RIQ)	1 (1-2)	2 (1-2)	0,616
Edad gestacional en semanas, mediana (RIQ)	39 (38-39)	38 (38-39)	0,009
Peso materno en kg, mediana (RIQ)	70 (65-77,25)	72,5 (67-78)	0,112
PAS basal, mmHg (DE)	119,11 (9,11)	119,64 (9,90)	0,697
PAD basal, mmHg (DE)	72,9 (9,14)	74,42 (8,28)	0,224
PAS ingreso, mmHg (DE)	90,21 (10,60)	89,98 (11,62)	0,331
PAM ingreso, mmHg (DE)	60,39 (10,08)	59,22 (11,11)	0,443
Peso fetal, g (DE)	3265,6 (420,5)	3233,5 (440,2)	0,973
Ayuno en h, mediana (RIQ)	10 (8-14)	11 (8-13)	0,603
TIPE en min, mediana (RIQ)	10 (6-13)	10 (6-14)	0,826

DE: desviación estándar; g: gramos; kg: kg; mmHg: milímetros de mercurio; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; PAS: presión arterial sistólica; RIQ: rango intercuartil; TIPE: tiempo incisión piel extracción.

Fuente: elaboración propia.

uso de atropina, cantidad de líquidos intravenosos totales en el intraoperatorio e incidencia de náuseas y vómitos. Además se hizo una descripción y comparación gráfica de la presión arterial sistólica, la presión arterial media y la frecuencia cardiaca durante los primeros 10 min en los dos grupos.

Las variables cuantitativas fueron evaluadas con la prueba de kolmogorov-smirnov para comprobar la hipótesis de normalidad. Se presentan las variables continuas con distribución normal como medias ± desviación estándar y como medianas con rango intercuartil las que no tienen distribución normal. Las variables categóricas se presentan como porcentajes. La comparación de las variables continuas entre los dos grupos de estudio se realizó con la prueba t de student cuando tuvieron distribución normal o Mann-Whitney cuando no la presentaron. La comparación de las variables categóricas se hizo con la prueba de chi cuadrado, o con la prueba exacta de Fisher cuando se requirió por el tamaño del resultado. Se realizó análisis por intención de tratar. Se consideró estadísticamente significativo un valor de P de dos colas menor de

0,05. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 15.0.

Resultados

Un total de 422 pacientes fueron evaluadas para incluir en el estudio entre julio de 2009 y noviembre de 2010. Se incluyeron 196 de las cuales 98 recibieron etilefrina y 98 fenilefrina. El flujo de participantes se muestra en la [fig. 1](#).

Aunque hubo una diferencia estadísticamente significativa en la edad gestacional entre los dos grupos de estudio, esta no fue clínicamente importante. Las demás características basales fueron similares ([tabla 1](#)). La indicación más frecuente de cesárea fue desproporción cefalopélvica que se presentó en el 37,8 y 38,8% de las pacientes en cada grupo ([tabla 2](#)).

No se encontró diferencia estadísticamente significativa en el resultado primario, pH arterial umbilical, entre el grupo de etilefrina y fenilefrina (7,27 ± 0,07 vs. 7,28 ± 0,07 respectivamente, p = 0,493). Tampoco hubo diferencias en la mayoría de los resultados secundarios. Los valores de PaCO₂ y PaO₂ de la muestra obtenida de cordón umbilical no presentaron diferencias estadísticamente significativas ([tabla 3](#)). La incidencia de la acidosis fetal en el grupo de etilefrina fue 11,2% comparada con 12,2% en el grupo de fenilefrina, sin evidenciar diferencia estadísticamente significativa (RR: 0,88; IC 95%: 0,41-1,91;

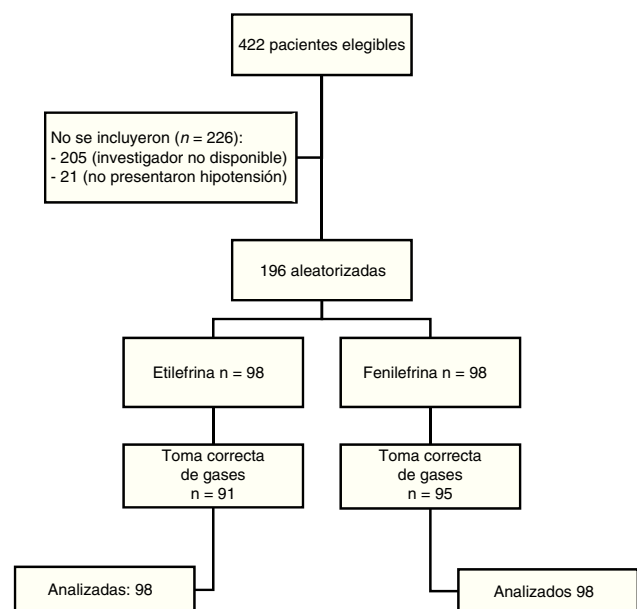


Figura 1 – Flujo de participantes.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2 – Indicaciones de cesárea de la población de estudio

	Etilefrina n = 98	Fenilefrina n = 98
DCP, n (%)	37 (37,8)	38 (38,8)
Cesárea previa, n (%)	24 (24,5)	22 (22,4)
Podálica, n (%)	20 (20,4)	17 (17,3)
Macrosomía fetal (≥ 4.000 g), n (%)	7 (7,1)	14 (14,3)
Otros, n (%)	10 (10,2)	7 (7,1)

DCP: desproporción cefalopélvica; g: gramos; Otros: cérvix no favorable (4), virus inmunodeficiencia humana (1), luxación congénita de cadera (1), displasia de cadera (1), miomas gigantes (2), fractura de cadera (2), segmento uterino delgado (1).

Fuente: elaboración propia.

Tabla 3 – Resultados finales

Variable	Etilefrina n=98	Fenilefrina n=98	RR	IC 95%	p
pH arterial umbilical <7,20, n (%)	11 (11,2)	12 (12,2)	0,88	0,41-1,91	0,93
Puntaje Apgar al 1 min <7, n (%)	1 (1,0)	2 (2,0)	0,55	0,04-5,42	1,00
Náuseas o vómitos, n(%)	18 (18,4)	17 (17,3)	1,05	0,58-1,93	1,00
Necesidad de atropina, n (%)	0	1 (1,0)	-	-	1,00
Puntaje Apgar 5 min <7, n (%)	0	0	-	-	-
UCI neonatal, n (%)	0	1 (1,0)	-	-	1,00
Intubación neonatal	0	0	-	-	-
pH arterial umbilical, media (DE)	7,27 (0,07)	7,28 (0,07)	NA	NA	0,493
PaCO ₂ umbilical en mmHg, media (DE)	50,17 (9,79)	48,83 (9,66)	NA	NA	0,349
PaO ₂ umbilical en mmHg, media (DE)	14,91 (6,50)	16,66 (6,95)	NA	NA	0,059
TH en min, media (DE)	2,78 (1,32)	3,25 (1,45)	NA	NA	0,021*
Dosis vasopresor en ml, media (DE)	5,66 (2,93)	6,6 (2,90)	NA	NA	0,024*
LEV en ml, media (DE)	1.277,55 (402,96)	1.288,27 (470,0)	NA	NA	0,984

DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; LEV: líquidos intravenosos totales en el intraoperatorio; min: minuto; ml: ml; mmHg: milímetros de mercurio; NA: no aplica; RR: riesgo relativo; TH: tiempo total de hipotensión; UCI: unidad de cuidado intensivo; (-): variables de valor 0, en las cuales no es posible calcular RR, IC ni p.

* Estadísticamente significativo.

Fuente: elaboración propia.

p=0,93). De todos los neonatos analizados, solo uno requirió ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales y pertenecía al grupo de fenilefrina (tabla 3).

Se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en el tiempo de hipotensión que fue menor en el grupo de etilefrina ($2,78 \pm 1,32$ min vs. $3,25 \pm 1,45$ min; $p=0,021$) y en la dosis total de vasopresor también menor en el grupo de etilefrina ($5,66 \pm 2,93$ ml vs. $6,6 \pm 2,90$ ml; $p=0,024$) (tabla 3). Se requirió romper el ciego en dos pacientes del grupo de fenilefrina y en una del grupo de etilefrina, pero en ninguno de los tres se modificó el tratamiento, solo se pusieron dosis adicionales y en ninguno se presentó acidosis fetal.

El comportamiento hemodinámico de la PAS y la PAM entre los dos grupos durante los 10 primeros min desde el primer episodio de hipotensión no presentó diferencias significativas, aunque en las pacientes con etilefrina la frecuencia cardiaca fue mayor (figs. 2-4).

Los otros resultados secundarios como puntajes Apgar, incidencia de náuseas y vómitos, necesidad de atropina y necesidad de intubación neonatal, fueron bajos y no presentaron diferencias entre los dos grupos (tabla 3).

Discusión

Este estudio demuestra que etilefrina y fenilefrina son vasopresores igualmente efectivos y seguros para el tratamiento de la hipotensión por anestesia espinal para cesárea. Este estudio no encontró diferencia en los resultados fetales ni maternos cuando se usan en maternas con embarazos de entre 36 y 42 semanas, a quienes se les realizó cesárea electiva o programada.

Para alcanzar una anestesia adecuada para operación cesárea se recomienda alcanzar un bloqueo sensitivo al menos hasta el dermatoma T5. En el presente estudio se usó una técnica anestésica con bupivacaina pesada, fentanil y morfina con un objetivo de bloqueo hasta el nivel T4. Esto produce un bloqueo simpático que genera una disminución de la

resistencia vascular sistémica llevando a hipotensión en el 55-90% de las pacientes^{5,6}.

Al término del embarazo, los vasos útero-placentarios tienen una dilatación máxima y baja resistencia por lo que se pierde la autorregulación y la hipotensión materna que puede causar hipoperfusión útero-placentaria y sufrimiento fetal⁴. Se han estudiado diferentes manejos para evitar y tratar rápidamente este evento^{5,20,21}. Nuestro grupo usó la administración concomitante de una cocarga de 500 ml de solución salina al 0,9% después de la aplicación de la anestesia espinal, pues se ha establecido que el resultado es igual con el uso de cristaloides o coloides y que es mejor hacer cocarga que precarga^{4,21,22}. También usamos desviación del útero a la izquierda colocando una cuña debajo de la pelvis, aunque esta medida no ha demostrado utilidad^{23,24} pues forma parte del manejo rutinario en nuestro medio.

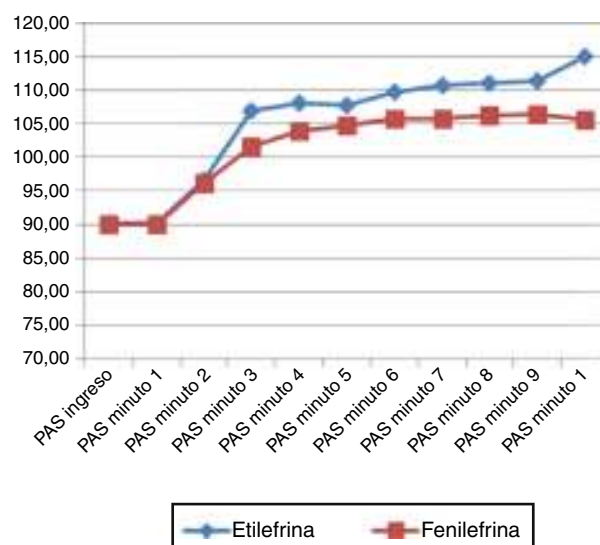


Figura 2 – Comparación de la presión arterial sistólica entre los dos grupos.

PAS: presión arterial sistólica.

Fuente: elaboración propia.

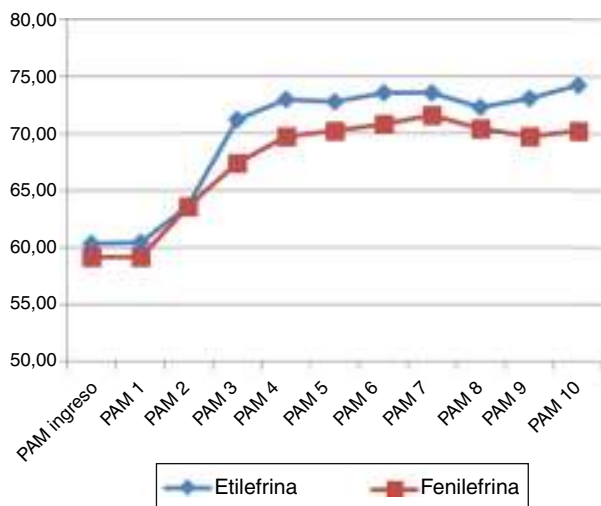


Figura 3 – Comparación de la presión arterial media entre los dos grupos.

PAM: presión arterial media.

Fuente: elaboración propia.

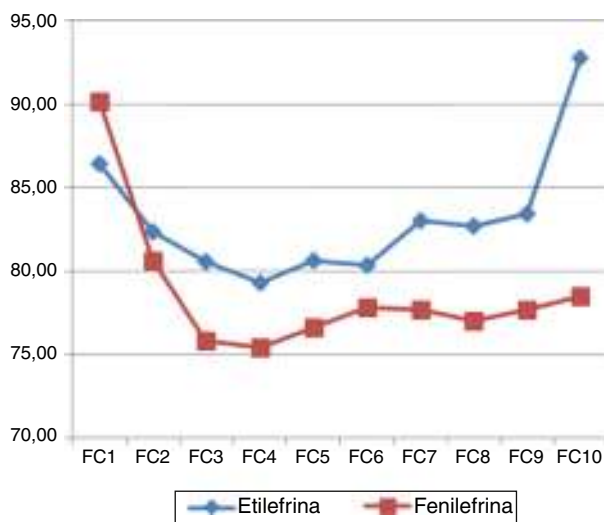


Figura 4 – Comparación de la frecuencia cardiaca entre los dos grupos.

FC: frecuencia cardiaca.

Fuente: elaboración propia.

Para contrarrestar la disminución de la resistencia vascular causada por la anestesia espinal que genera hipotensión, se considera que el uso de vasopresores, para mantener la actividad α y β adrenérgica, es una aproximación lógica. Los dos vasopresores más ampliamente utilizados e investigados son efedrina, un agonista α y β adrenérgico, y fenilefrina, un agonista del receptor α -1 y con acción β -agonista solo a dosis altas⁶. Actualmente la fenilefrina se considera el vasopresor de elección pues se asoció con un mejor estado ácido-base fetal que la efedrina¹⁵. A pesar de que un metaanálisis de 142 estudios no encontró superioridad de fenilefrina sobre efedrina cuando se comparan los resultados de los puntajes Apgar de los neonatos²⁵, se ha demostrado que la efedrina puede cruzar la placenta y causar disminución del pH fetal

por sus efectos metabólicos causados por la estimulación de los receptores β -adrenérgicos fetales¹⁴ y que la acidosis fetal, definida como la presencia de un pH en la arteria del cordón umbilical $< 7,20$, está asociado a un aumento de dos y cuatro veces en la morbimortalidad respectivamente²⁶.

En Colombia el vasopresor más usado es etilefrina, que al ser un isómero de la fenilefrina pudiera tener efectos similares. No encontramos ningún estudio que compare los efectos materno-fetales de estos dos vasopresores. Solo encontramos dos estudios que compararon la etilefrina con efedrina. Belzarena reportó que no había diferencia en el puntaje Apgar de los recién nacidos cuando se compararon estos dos medicamentos para el tratamiento de la hipotensión²⁷. Räsänen et al. demostraron que la etilefrina no causó cambios detectables en el comportamiento hemodinámico ni en la función miocárdica fetales, mientras que la efedrina disminuyó la velocidad de flujo en las arterias renales y cerebrales y generó aumento de la contractilidad ventricular y disminución de la dimensión ventricular izquierda al final de la diástole¹⁷.

Aunque Valli et al. reportaron un incremento en la resistencia vascular uterina durante la administración profiláctica de etilefrina en infusión para mantener la presión arterial en pacientes con anestesia espinal, no se demostraron efectos adversos neonatales medidos por el puntaje Apgar y el estado ácido-base de sangre arterial y venosa del cordón umbilical²⁸. Los resultados del presente estudio no encontraron diferencia significativa entre los valores de pH arterial del cordón umbilical entre los neonatos nacidos de maternas en las que se aplicó etilefrina o fenilefrina, por lo que se considera que, como se ha demostrado en los estudios previos, tampoco se presentó paso transplacentario de los medicamentos. Este estudio tampoco encontró diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en la incidencia de acidosis fetal, pero en el grupo de fenilefrina dicha incidencia fue mayor que la reportada por la literatura^{12,29,30}, lo que se podría explicar por el uso de un volumen total de líquidos intravenosos menor que en los otros estudios o a que en nuestro grupo se presentaron un neonato con cardiopatía y otro con macrosomía (4.110 g) no diagnosticadas previamente. El neonato macrosómico presentó una extracción uterina difícil y prolongada (> 3 min).

Con respecto a los resultados neonatales, Casey et al.³¹ promulgan que el puntaje Apgar es mejor predictor de resultado neonatal que la medición de pH de arteria umbilical. En este estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas en la medición del puntaje Apgar en los dos grupos. Solo se presentaron tres neonatos con puntaje < 7 al primer minuto, dos del grupo de fenilefrina y uno del grupo de etilefrina. El puntaje de Apgar a los 5 min en todos los neonatos de los dos grupos fue > 7 , ninguno requirió intubación traqueal y solo uno, perteneciente al grupo de fenilefrina y que fue el mismo que presentó acidosis, requirió ingreso en la UCI neonatal y se le diagnosticó una cardiopatía congénita que no había sido detectada en el período prenatal.

La dosis intravenosa de fenilefrina tiene un inicio de acción inmediato y una duración de 5 a 10 min. Aún no hay un acuerdo entre los anestesiólogos en el régimen adecuado de la administración de fenilefrina³¹, nuestro grupo usó dosis en bolos porque a pesar de que algunos estudios proponen la infusión, se ha demostrado que la dosis total usada es menor,

el control de la presión es adecuado, es más simple y no se necesitan bombas o jeringas perfusoras^{32,33}.

Algunos estudios sugieren que la dosis efectiva de fenilefrina es de 122 a 147 μg ^{34,35} sin embargo, se decidió utilizar una dosis de 50 μg (2 ml) porque las dosis bolo entre 40 y 100 μg siguen siendo la práctica común³⁶ y porque usamos la misma dosis empleada en otros estudios³²⁻³⁹.

La dosis de 2 mg (2 ml) de etilefrina se escogió basada en los protocolos de manejo de los grupos de trabajo locales y en el estudio de Belzarena²⁷, pues no se tienen datos de equipotencia que comparen ambos medicamentos.

LaPorta y Thomas documentaron que, en mujeres que recibían fenilefrina, era más probable que se presentara bradicardia que en aquellas tratadas con efedrina, siendo este un efecto secundario y mecanismo reflejo por aumento de la resistencia vascular sin estimulación de los receptores β ^{38,40}. En este estudio el grupo de etilefrina presentó una frecuencia cardíaca mayor aunque no clínicamente significativa, posiblemente por mayor efecto estimulante sobre los receptores β -adrenérgicos.

Aunque hubo diferencia estadísticamente significativa en el tiempo de hipotensión este no fue clínicamente importante. También hubo diferencia en la dosis de vasopresor utilizado medido en ml, pero no podemos decir que haya una diferencia real pues no conocemos la equipotencia de estos medicamentos.

La anestesia espinal induce náuseas y vómitos por diferentes mecanismos, isquemia intestinal, isquemia cerebral o por un mecanismo reflejo en respuesta a la disminución del retorno venoso⁹. En este estudio no se presentaron diferencias en la incidencia de vómito entre los dos grupos y fue similar a lo descrito en otros reportes^{27,38}.

Este estudio presenta varias limitaciones, no se evaluaron 205 pacientes que pudieron haber sido incluidas en la aleatorización porque los investigadores no estuvieron presentes en los centros de atención durante todo el tiempo del estudio, y aunque es posible que se hubieran distribuido equitativamente debido al diseño metodológico, no se puede descartar que afectaran los resultados y tampoco se puede decir en qué dirección lo harían porque no es posible predecir con certeza su comportamiento. Este estudio fue realizado en solo dos instituciones que usaron el mismo protocolo para la aplicación de la anestesia espinal y los resultados no pueden generalizarse a otros que usen dosis diferentes, otros niveles de bloqueo, usen precarga u otros volúmenes de cocarga. La etilefrina es muy frecuentemente usada como vasopresor en nuestro país, pero es posible que no lo sea en otras regiones.

Aún hay muchas preguntas por resolver en el tema de vasopresores usados para el manejo de hipotensión en pacientes llevadas a operación cesárea que dan lugar a investigaciones futuras. Actualmente no hay evidencia clara del vasopresor adecuado en cirugías no electivas, es desconocido cuáles son las dosis equipotentes de fenilefrina y etilefrina y no se conoce cuál de los vasopresores se puede usar con seguridad en las madres con niños con estado fetal no traquilizador.

Con los resultados de este estudio, podemos concluir que la etilefrina puede usarse con seguridad en maternas con embarazos de entre 36 y 42 semanas, a quienes se les realizó cesárea electiva o programada con las recomendaciones realizadas en

el protocolo y que presenten hipotensión asociada a anestesia espinal.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiamiento

Centro de Investigación para el Desarrollo y la Innovación - CIDI de la Universidad Pontificia Bolivariana. Número de radicado: 379A-12/08-40.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos a:

Clínica Universitaria Bolivariana.

Clínica del Prado.

A anestesiólogos y obstetras que colaboraron con la recolección de la información.

A todos los estudiantes de posgrado en Anestesiología que colaboraron con la recolección de la información.

A Diarlen Milene Arboleda B. de Laboratorios Arrow Medical de Occidente S.A.

A Hernando Muñoz P. de Laboratorios SUN Pharmaceutical Service.

REFERENCIAS

1. Tsen Lawrence C. Anesthesia for cesarean delivery. En: 60th Annual meeting of the American Society of Anesthesiologists. 2009. p. 1-6.
2. Awkins JL, Koonin LM, Palmer SK, Gibbs CP. Anesthesia-related deaths during obstetric delivery in the United States, 1979-1990. *Anesthesiology*. 1997;86:277-84.
3. Páez J, Navarro J. Anestesia regional versus general para parto por cesárea. *Rev Colomb Anestesiología*. 2012;40:203-6.
4. Mercier FJ, Augè M, Hoffmann C, Fischer C, Le Gouez A. Maternal hypotension during spinal anesthesia for caesarean delivery. *Minerva Anestesiología*. 2013;79:62-73.

5. Loubert C. Fluid and vasopressor management for cesarean delivery under spinal anesthesia: continuing professional development. *Can J Anaesth.* 2012;59:604-19.
6. 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. Jan 16.
7. Birnbach D, Browne I. Anesthesia for obstetrics. En: Miller R, editor. *Miller's Anesthesia.* 7. ed. San Francisco: Elsevier; 2009.
8. Roberts SW, Leveno KJ, Sidawi JE, Lucas MJ, Kelly MA. Fetal academia associated with regional anesthesia for elective cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 1995;85:79-83.
9. Cooper DW. Cesarean delivery vasopressor management. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012;25:300-8.
10. Banerjee A, Stocche RM, Angle P, Halpern SH. Preload or coload for spinal anesthesia for elective Cesarean delivery: a meta-analysis. *Can J Anaesth.* 2010;57:24-31.
11. Mueller MD, Brühwiler H, Schüpfer GK, Lüscher KP. Higher rate of fetal acidemia after regional anesthesia for elective cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 1997;90:131-4.
12. 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.
13. Wright RG, Shnider SM, Levinson G, Rolbin SH, Parer JT. The effect of maternal administration of ephedrine on fetal heart rate and variability. *Obstet Gynecol.* 1981;57:734-8.
14. 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.
15. Veaser M, Hofmann T, Roth R, Klöhr S, Rossaint R, Heesen M. Vasopressors for the management of hypotension after spinal anesthesia for elective cesarean section. Systematic review and cumulative meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012;56:810-6.
16. Marrugo J, Granados L, Marrugo J. Líquidos y vasopresores en prevención y manejo de hipotensión inducida por anestesia espinal durante cesárea programada en mujeres colombianas. *Rev. Cienc.Biomed.* 2014;5:263-71.
17. Räsänen J, Alahuhta S, Kangas-Saarela T, Jouppila R, Jouppila P. The effects of ephedrine and etilefrine on uterine and fetal blood flow and on fetal myocardial function during spinal anaesthesia for cesarean section. *Int J Obstet Anesth.* 1991;1:3-8.
18. Lucas DN, Yentis SM, Kinsella SM, Holdcroft A, May AE, Wee M, et al. Urgency of cesarean section: a new classification. *J R Soc Med.* 2000;93:346-50.
19. Halaszynski TM, Juda R, Silverman DG. Optimizing postoperative outcomes with efficient preoperative assessment and management. *Crit Care Med.* 2004;32 4 Suppl:S76-86.
20. Montoya BH, Oliveros CI, Moreno DA. Managing hypotension induced by spinal anesthesia for cesarean section. *Rev Col Anest.* 2009;37:131-40.
21. Mercier FJ. Fluid loading for cesarean delivery under spinal anesthesia: have we studied all the options? *Anesth Analg.* 2011;113:677-80.
22. Mercier FJ. Cesarean delivery fluid management. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012;25:286-91.
23. Cluver C, Novikova N, Hofmeyr GJ, Hall DR. Maternal position during cesarean section for preventing maternal and neonatal complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 3. Art. No.: CD007623. DOI: 10.1002/14651858.CD007623.pub3.
24. Calvache JA, Muñoz WF, Baron FJ. Hemodynamic effects of a right lumbar pelvic wedge during spinal anesthesia for cesarean section. *Int J Obstet Anesth.* 2011;20:307-11.
25. Biddle C. To press or not to press, and if so, with what? A single question-focused meta-analysis of vasopressor choice during regional anesthesia in obstetrics. *AANA J.* 2013;81:261-4.
26. 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.
27. Belzarena SD. [Ephedrine and etilefrine as vasopressor to correct maternal arterial hypotension during elective cesarean section under spinal anesthesia. Comparative study]. *Rev Bras Anesthesiol.* 2006;56:223-9.
28. Valli J, Pirhonen J, Aantaa R, Erkkola R, Kanto J. The effects of regional anaesthesia for caesarean section on maternal and fetal blood flow velocities measured by Doppler ultrasound. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1994;38:165-9.
29. Prakash S, Pramanik V, Chellani H, Salhan S, Gogia AR. Maternal and neonatal effects of bolus administration of ephedrine and phenylephrine during spinal anaesthesia for caesarean delivery: a randomized study. *Int J Obstet Anesth.* 2010;19:24-30. Epub 2009 Aug 7.
30. Magalhães E, Govêia 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;59:15-20, 11-5.
31. Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *N Engl J Med.* 2001;344:467-71. Feb 15.
32. Doherty A, Ohashi Y, Downey K, Carvalho JC. 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.
33. Ngan Kee WD. Phenylephrine infusions for maintaining blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery: finding the shoe that fits. *Anesth Analg.* 2014;118:496-8.
34. Tanaka M, Balki M, Parkes RK, Carvalho JC. ED95 of phenylephrine to prevent spinal-induced hypotension and/or nausea at elective cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth.* 2009;18:125-30.
35. 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.
36. 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.
37. Pierce ET, Carr DB, Datta S. Effects of ephedrine and phenylephrine on maternal and fetal atrial natriuretic peptide levels during elective cesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1994;38:48-51.
38. 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.
39. 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.
40. 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.