

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS  
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS  
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**“COMPARACION DE EFEDRINA VS NORADRENALINA PARA EL MANEJO DE  
HIPOTENSION ARTERIAL SECUNDARIO A BLOQUEO SUBARACNOIDEO EN  
PACIENTES SOMETIDAS A CESAREA EN EL HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y  
OBSTETRICIA IMIEM DURANTE 6 MESES”**

**INSTITUTO MATERNO INFANTIL DEL ESTADO DE MÉXICO HOSPITAL DE  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**TESIS  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSTGRADO DE LA ESPECIALIDAD DE  
ANESTESIOLOGÍA**

**PRESENTA:  
M.C. LINA MARIA GUTIERREZ CASTAÑEDA**

**DIRECTOR DE TESIS  
E. EN ANEST. FRANCISCO ALBERTO SANCHEZ ROGEL**

**CO-DIRECTOR DE TESIS  
E. EN ANEST. LUIS RICARDEZ CUEVAS**

**REVISORES:  
E. EN ANEST. ANGEL MOSSO YAH  
E. EN ANEST. CLAUDIA GONZALEZ LEON  
E. EN ANEST. OSVALDO SOLIS HERNANDEZ  
E. EN ANEST. TOMAS SERRANOCASTAÑEDA**

**TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO 2021**

“COMPARACION DE EFEDRINA VS NORADRENALINA PARA EL MANEJO DE HIPOTENSION ARTERIAL SECUNDARIO A BLOQUEO SUBARACNOIDEO EN PACIENTES SOMETIDAS A CESAREA EN EL HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA IMIEM DURANTE 6 MESES”

# INDICE

## Contenido

RESUMEN .....	1
ABSTRACT .....	2
MARCO TEORICO.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	26
JUSTIFICACION .....	28
HIPOTESIS .....	30
OBJETIVOS .....	31
OBJETIVO GENERAL .....	31
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	31
METODOLOGIA.....	32
9.1. Diseño de estudio .....	32
9.2. Operacionalizacion de variables.....	32
9.3. Universo de trabajo y población .....	32
9.4. Instrumento de Investigación .....	33
9.5 Desarrollo de metodología .....	34
9.6 Diseño estadístico.....	36
IMPLICACIONES ETICAS .....	37
RESULTADOS.....	38
DISCUSION .....	43
CONCLUSIONES.....	46
RECOMENDACIONES .....	47
BIBLIOGRAFIA .....	48
ANEXO .....	1
1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS .....	1
2.CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	2
3.REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD.....	3

## RESUMEN

La cesárea es la intervención quirúrgica que se realiza con mayor frecuencia en gestantes a nivel mundial, siendo la anestesia neuroaxial la más recomendada en este procedimiento. Sin embargo, esta técnica puede causar hipotensión arterial, llevando a complicaciones materno-fetales. Para ellos, se han establecidos diversas estrategias para el manejo y prevención, entre ellos, el uso de vasopresores como la Efedrina y Noradrenalina.

El presente estudio se desarrolla con la finalidad de determinar el mejor fármaco para el manejo de Hipotensión arterial presentada posterior a bloqueo subaracnoideo en pacientes sometidas a Cesárea en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del IMIEM de abril a octubre del 2020.

Al analizar el estadígrafo de U de Mann-Whitney este fue de 325.000 y el valor p (sig.asintot (bilateral)) es de 0.041 (menor que 0.05). Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre administrar bolos de Noradrenalina 5 mcg y bolos de Efedrina 5 mg. El número de dosis promedio de Efedrina, de acuerdo con la media, fue 1.83, en comparación con una dosis promedio de Noradrenalina, según la media fue 1.50, para el manejo de la hipotensión arterial; considerando que la Noradrenalina es más eficaz, ya que requiere una dosis para el manejo de la hipotensión obstétrica en los grupos de estudio.

La Noradrenalina demostró ser mejor que la Efedrina, en términos de requerir un menor número de bolos de Norepinefrina para el manejo de la hipotensión arterial posterior al bloqueo subaracnoideo en las pacientes sometidas a cesárea.

Palabras claves: Cesárea, bloqueo subaracnoideo, Hipotensión arterial, Efedrina, Noradrenalina

## **ABSTRACT**

Cesarean section is the most frequently performed surgical intervention in pregnant women worldwide, with neuraxial anesthesia being the most recommended for this procedure. However, this technique can cause hypotension, leading to maternal-fetal complications. Hence, several strategies have been established for management and prevention, including to use vasopressors, such as, Ephedrine and Noradrenaline.

This study is developed in order to determine the best drug for arterial hypotension management, which is presented after subarachnoid block in patients undergoing Cesarean section at the Hospital of Gynecology and Obstetrics of the IMIEM from April to October, 2020.

When the Mann-Whitney U statistic is analyzed, this was 325,000 and the p-value (sig.asymptot (bilateral)) is 0.041 (less than 0.05). Statistically significant differences were observed between administering 5 mcg Noradrenaline bolus doses and 5 mg Ephedrine bolus doses. The average number of Ephedrine dose, according to the mean, was 1.83; and the average Noradrenaline dose, according to the mean, was 1.50, for arterial hypotension management. The Norepinephrine is more effective, since it requires a dose to for the obstetric hypotension management in the study groups.

Norepinephrine showed to be better than Ephedrine in terms of requiring fewer bolus doses of Norepinephrine for the arterial hypotension management after subarachnoid block in patients undergoing cesarean section.

Keywords: Cesarean, Subarachnoid block, arterial Hypotension, Ephedrine, Noradrenaline

## MARCO TEORICO

Los cambios fisiológicos y anatómicos del embarazo deben ser conocidos, ya que son muchas las implicaciones que producen durante el acto anestésico, por lo cual es importante revisar estas variaciones en la paciente embarazada y las implicaciones clínicas, relacionadas con las reacciones que se pueden presentar en respuesta a los fármacos o técnicas utilizadas para la anestesia, evitando complicaciones en la madre, producto y flujo uterino. <sup>(1)</sup>

Los cambios respiratorios ocurren por efectos hormonales y químicos, iniciando a partir de la cuarta semana de gestación y están dados por alteraciones en las vías respiratorias, volúmenes y capacidades pulmonares, y el consumo de oxígeno por su actividad metabólica. La disminución del volumen residual (VR) y de la capacidad residual funcional (CRF) , junto al incremento de la ventilación minuto y de la ventilación alveolar (50% y 60% ) provocan una disminución de la reserva de oxígeno y esto, unido a un aumento del consumo de O<sub>2</sub> de un 20- 35%, provocan que la embarazada sea extremadamente sensible a la hipoxia, por lo cual se debe tener presente preoxigenar previo a la inducción de la anestesia durante el perioperatorio de una anestesia regional y especial cuidado durante la anestesia general donde la mayor morbi-mortalidad está dada por los eventos adversos de la vía aérea. <sup>(2)</sup>

Los flujos sanguíneos uterino y placentario dependen del gasto cardíaco materno y están directamente relacionados con la presión de perfusión uterina e inversamente relacionados con la resistencia vascular uterina. En situaciones de hipotensión materna debidas a hipovolemia, compresión aortocava o bloqueo simpático con disminución de la resistencia sistémica como consecuencia de anestesia general o neuroaxial, se pueden producir disminuciones de la presión de perfusión. <sup>(3)</sup>

El volumen plasmático aumento en promedio del 40-50%, aproximadamente 1200–1300ml en el embarazo. Este aumento es mayor en multigrávidas comparado con primigrávidas. El volumen de sangre comienza a aumentar antes de las 7 semanas de

gestación en un 10–15% y alcanza un máximo de 30–34 semanas. Esto es ventajoso para la madre y el feto en respuesta a las mayores demandas metabólicas del embarazo y, lo que es más importante, sirve como un amortiguador protector para minimizar las consecuencias de la pérdida de sangre de gran volumen encontrada durante el parto.<sup>(3)</sup>

El aumento en el volumen sistólico ocurre secundario a un incremento tanto en el volumen diastólico final como en la masa de la pared muscular ventricular. El aumento de precarga y el volumen diastólico final es el resultado del incremento del volumen sanguíneo que es progresivo de 6 a 8 semanas de gestación a un volumen máximo a las 32 semanas. Hay un aumento general de hasta 2000 ml en el volumen de sangre en comparación con la persona no embarazada. Como resultado de esto, la paciente embarazada compensa bien la pérdida de sangre. Para cuando los síntomas y signos clásicos de hipovolemia, como taquicardia, hipotensión y oliguria, sean evidentes, es posible que ya se hayan perdido más de 1500 ml.<sup>(4)</sup>

A pesar de un aumento de gasto cardíaco, hay una disminución transitoria temprana de presión arterial, lo que resulta en una presión de pulso amplia y una presión arterial medial reducida. El aumento en los niveles de estradiol activa el sistema renina-angiotensina que conduce a el aumento de la reabsorción de sodio en los riñones y retención de agua, y finalmente a un aumento en el volumen plasmático del 40-50%, en consecuencia, la concentración plasmática de proteínas se reduce, y la de albúmina puede llegar a ser un 25% menor en el embarazo a término en relación con los valores anteriores al embarazo, y la de proteínas totales un 10% menor. Esto conlleva una disminución de la presión osmótica coloidal desde 27 a 22mmHg a lo largo de la gestación. El volumen final diastólico ventricular izquierdo aumenta mientras que el volumen sistólico final no cambia, lo que lleva a un aumento en la fracción de eyección. La presión venosa central y la presión de la cuña capilar pulmonar no cambian.<sup>(4)</sup>

Anatómicamente, las venas ilíacas se unen para formar la vena cava inferior en un nivel correspondiente al espacio intermedio L4 / L5. Una vez que el útero está a este nivel, puede producirse una compresión de la vena cava inferior. Para cuando el útero grávido se acerca al nivel del ombligo, correspondiente a 20 semanas en un embarazo único, los

efectos mecánicos pueden causar la compresión de la vena cava inferior y la aorta descendente en posición supina. La combinación de estos conduce a un retorno venoso reducido y una disminución del gasto cardiaco. A las 38-40 semanas de edad gestacional, hay una disminución del 25-30% en el gasto cardiaco al pasar de la posición lateral a la posición supina. Como la circulación uteroplacentaria no posee propiedades de autorregulación, esto causa un flujo sanguíneo uterino disminuido y una perfusión placentaria reducida. Por lo tanto, la compresión aortocava puede conducir a la hipotensión materna y acidemia fetal posterior. Los mecanismos compensatorios maternos para la compresión aortocava, comprenden un aumento en el tono simpático, causando vasoconstricción y taquicardia y desviación del flujo sanguíneo desde las extremidades inferiores a través del plexo vertebral y las venas ácigos hacia la vena cava superior.<sup>(4)</sup>

En muchas embarazadas, estos mecanismos compensatorios pueden ser inadecuados para mantener la presión arterial en posición supina y dar lugar a un síndrome hipotensión (o síndrome de compresión aortocava). La hipotensión supina se define como una disminución de la presión arterial media  $> 15\text{mmHg}$  con un aumento de la FC  $> 20$  latidos/min. Se caracteriza por palidez, taquicardia transitoria seguida de bradicardia, sudoración, náuseas, hipotensión y mareos en posición supina que se alivian al girar lateralmente. En su forma severa, puede conducir a la pérdida del conocimiento o la muerte materna repentina.<sup>(4)</sup>

A término, la vena cava inferior se encuentra casi totalmente obstruida en posición supina, con lo que el retorno de la sangre desde las extremidades inferiores se produce a través de las venas epidural, ácigos y vertebral, que resultan congestionadas y se produce una compresión significativa de la arteria aortoiliaca en el 15-20% de las mujeres embarazadas. La compresión de la vena cava en posición supina provoca disminuciones del volumen de eyección y del gasto cardíaco del 10-20%.<sup>(4)</sup>

La congestión del plexo venoso epidural proporciona una explicación para la reducida cantidad de anestésico local necesario para la analgesia espinal o epidural durante el embarazo, puede aumentar el riesgo de punción sanguinolenta y la colocación de



catéteres intravasculares durante la anestesia y la analgesia epidurales. Las venas epidurales se dilatan con un mayor riesgo de inyección intravascular durante la anestesia neuroaxial. Esto se exagera durante las contracciones uterinas a medida que se expulsan 500 ml de sangre desde el útero hacia la circulación materna intravenosa y los agentes anestésicos por inhalación, que causan una reducción en volumen sistólico y gasto cardiaco, y el bloqueo neuroaxial, que causa bloqueo simpático, aumenta aún más el riesgo de hipotensión supina.<sup>(4)</sup>

El sistema cardiovascular sufre varios cambios anatómicos y fisiológicos significativos durante el embarazo. El corazón se desplaza más lateralmente y hacia la parte superior izquierda del tórax, ya que el útero grávido eleva el diafragma. Además, la pared muscular del ventrículo izquierdo se agranda para acomodar el aumento en el volumen sanguíneo y, como resultado, la fracción de eyección permanece sin cambios. En términos de variables hemodinámicas, el volumen sistólico final y el volumen diastólico final se incrementan, mientras que las presiones sistólica final y diastólica final permanecen iguales.<sup>(5)</sup>

También pueden manifestarse alteraciones en el ritmo, cambios en el electrocardiograma, ecocardiograma y soplos inocentes. En la auscultación cardíaca, se percibe un primer ruido cardíaco (S1) acentuado, debido al estado hipermetabólico del sistema cardiovascular, con un incremento del desdoblamiento debido a la falta de sincronización del cierre de las válvulas tricúspide y mitral. En el último trimestre se suele percibir un tercer ruido cardíaco (S3), y en algunas pacientes embarazadas se llega a escuchar un cuarto ruido (S4) debido al aumento de volumen y al flujo turbulento. En el borde esternal izquierdo es típico percibir un soplo sistólico de eyección de grado 2/6, benigno, secundario a una leve insuficiencia de la válvula tricúspide debida a la dilatación anular que conlleva el aumento del volumen cardíaco.<sup>(5)</sup>

Electrocardiograma puede presentar cambios reversibles como disminución de los intervalos PR y QT dependiente de la frecuencia cardíaca, depresión del segmento ST (1 mm) y de las ondas T en las derivaciones precordial y de miembro izquierdo, ondas Q pequeñas y ondas T invertidas en la derivación III, y en el ecocardiografía se observa un

desplazamiento anterior y hacia la izquierda del corazón, aumento del 20% del tamaño de las cavidades derechas y del 10-12% del tamaño de las cavidades izquierdas, y posible existencia de pequeños e insignificantes derrames pericárdicos.<sup>(5)</sup>

Los cambios en el sistema cardiovascular en el embarazo son profundos y comienzan temprano, de modo que, a las ocho semanas de gestación, el gasto cardíaco ya ha aumentado en un 20%. El evento primario es probablemente la vasodilatación periférica. Esto está mediado por factores dependientes del endotelio, incluida la síntesis de óxido nítrico, regulada por estradiol y posiblemente por prostaglandinas vasodilatadoras (PGI<sub>2</sub>). La vasodilatación periférica conduce a una disminución del 25-30% en la resistencia vascular sistémica, y para compensar esto, el gasto cardíaco aumenta en aproximadamente un 40% durante el embarazo. Esto se logra principalmente mediante un aumento en el volumen sistólico, pero también en menor medida, un aumento en la frecuencia cardíaca. El gasto cardíaco máximo se encuentra aproximadamente a las 20–28 semanas de gestación y hay una mínima caída a término.<sup>(5)</sup>

Los cambios hormonales y el aumento de peso provocan una serie de efectos musculoesqueléticos. Debido a la relaxina, la progesterona y los efectos mecánicos del embarazo, la laxitud articular aumenta para prepararse para el parto. La lordosis puede disminuir los espacios intervertebrales y la flexión lumbar, dificultando las técnicas neuroaxiales. Debido a la compresión de la vena cava inferior por el útero grávido, las venas epidurales se encuentran congestionadas, lo que reduce la capacidad del espacio epidural y el volumen de líquido cefalorraquídeo en el espacio subaracnoideo. La presión del líquido cefalorraquídeo no aumenta durante el embarazo hasta que se produce el parto, momento en el cual se incrementa de forma pulsátil en relación con las contracciones uterinas y el esfuerzo materno.<sup>(6)</sup>

Aunque la disminución del volumen de estos espacios facilita la difusión de los anestésicos locales, la dosis de anestésico local necesaria para el bloqueo neuroaxial se reduce 30% menos en el caso del bloqueo peridural y 25% menos en el caso de bloqueo espinal, ya desde el primer trimestre de gestación atribuida al incremento en niveles plasmáticos de progesterona y endorfinas que aumentan la neurosensibilidad a

estos fármacos, antes de que exista una compresión aortocava significativa o cualquier otro cambio mecánico o por presión.<sup>(6)</sup>

El conocimiento de los cambios fisiológicos relacionados con la paciente obstétrica constituye un elemento de gran valor para el manejo adecuado de estas, para lo cual es necesario un amplio entendimiento e interpretación de los factores mencionados anteriormente, para así evitar y manejar adecuadamente las complicaciones hemodinámicas en la paciente embarazada que pueden presentar con la anestesia neuroaxial en la cesárea.

La cesárea en la actualidad es una práctica muy común y su incidencia ha aumentado en los últimos años, desde un 5% en la década de los años sesenta, hasta más del 30% en la primera década del siglo XXI e incluso en el año en curso ha llegado a efectuarse en cerca del 60%. Por definición, la cesárea es la intervención quirúrgica obstétrica más empleada, cuyas indicaciones han variado vertiginosamente, teniendo como objetivo la extracción del feto a través de la incisión de las paredes del abdomen y del útero.<sup>(7)</sup>

Esta operación encierra todo un potencial de complicaciones, inclusive mortales para cualquiera de las dos partes del binomio materno-fetal o para ambos y se considera que la mortalidad por cesárea es cinco veces mayor que la del parto. La muerte materna relacionada con anestesia varió entre el 10 y el 13% en las décadas de los 70 y 80. Mientras que en los 90 disminuyó hasta el 4-5%; sin embargo, más del 80% de estas muertes obstétricas y relacionadas con la anestesia ocurrieron en cesáreas. Entre los posibles riesgos y complicaciones asociados a la técnica general para cesárea, se incluyen: el manejo definitivo de la vía aérea, la asistencia respiratoria o intubación fallida, la broncoaspiración de contenido gástrico, el trauma oral y faríngeo o laríngeo, las náuseas y vómitos, la lactancia retardada y la sedación del neonato.<sup>(7)</sup>

Es evidente que la tasa de cesáreas en el mundo se ha incrementado. La Organización Mundial de la salud indica que Brasil es el país que está en la cima, con un 56% de partos bajo esta modalidad, y le siguen Egipto con un 51.8%, Turquía con un 47.5%, Italia con un 38.1%; varios países de América Latina se encuentran en estos

porcentajes de cesáreas. Sin embargo, hay situaciones obstétricas y fetales que hacen necesaria la administración de anestesia general en esta cirugía. En México la incidencia de anestesia general es del 7.22%, el restante porcentaje se realiza con anestesia regional, mientras que en EUA del 15 al 22% son bajo anestesia general. <sup>(7) (8)</sup>

Es la intervención quirúrgica que se realiza con mayor frecuencia en gestantes a nivel mundial y éste sigue aumentando, sobre todo en países con ingresos altos y medianos; la frecuencia de dicha intervención varía según el contexto poblacional donde se realice. La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró en 1985: «No hay justificación para que ninguna región tenga un porcentaje de cesáreas superior al 10-15%. <sup>(8)</sup>

En el 2018, Latinoamérica se consolidó como la región con mayor proporción de cesáreas con 44,3% de los nacimientos, siendo República Dominicana el país líder, no sólo latinoamericano, sino también mundial con 58,1%; Brasil el país líder sudamericano con 55,5%, y Colombia el cuarto país en Sudamérica con 45,9%5 de porcentaje de nacidos vivos por cesárea. <sup>(9)</sup>

De acuerdo, al comunicado del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) y el Consejo Nacional de Población (CONAPO) presentan resultados de la Encuesta Nacional de la Dinámica Demográfica (ENADID) 2018, informan que en México, de cada 100 mujeres embarazadas, 23.3% tuvieron cesáreas programadas y 22.8% cesáreas de emergencia. <sup>(10)</sup>

Por entidad federativa, los tres estados que presentan los porcentajes más altos de cesárea programada fueron: Tamaulipas (33.3%), Nuevo León (31%) y Ciudad de México (29.1 por ciento). Mientras que los estados con más cesáreas de emergencia fueron: Tlaxcala (30%), Aguascalientes (29.4%) y Baja California Sur (28 por ciento). Chiapas es la entidad con la menor proporción de cesáreas programas (14.0%) y Chihuahua tiene la menor proporción de cesáreas de emergencia (17 por ciento). <sup>(10)</sup>

La anestesia subaracnoidea es la técnica regional con mayor utilización en la paciente embarazada cuando es sometida a cesárea, tanto de forma electiva o urgente,

alcanzando cifras entre 87% y 90% en el Reino Unido y los Estados Unidos, respectivamente.<sup>(11) (12)</sup>

En México la incidencia de anestesia general en cesáreas es del 7.22% y el 92.78%, se realiza con anestesia regional.<sup>(13)</sup>

Numerosos estudios han demostrado la disminución en la incidencia de muerte materna, dolor post operatorio, sangrado, calidad de vida con el empleo de anestesia regional y al mismo tiempo por un menor uso de la anestesia general, que puede generar eventos adversos que involucran a la vía aérea y en donde la broncoaspiración, la intubación fallida o difícil y la hipoxia son sus principales exponentes.<sup>(13)</sup>

Este tipo de anestesia produce bloqueo simpático, motor y analgesia, dependiendo de la dosis, la concentración o los volúmenes de anestésicos locales. Tiene importantes ventajas: Corto período de latencia, analgesia más efectiva con mayor calidad del bloqueo sensitivo, relajación muscular más profunda, dosis inferiores de anestésico local y menor riesgo de toxicidad materna y fetal. Permite además que la madre goce de la grata experiencia emocional de compartir el nacimiento de su bebé y de efectuar el apego precoz, por ello es el método de elección tanto para las cesáreas electivas como para las realizadas de urgencia.<sup>(14)</sup>

Los anestésicos locales, son los fármacos utilizados para el bloqueo neuroaxial subaracnoideo. Muchos factores pueden influir en la elección de la dosis de anestésico local intratecal y esto puede variar según instituciones debido a variaciones en la demografía de los pacientes, la duración de la cirugía, posicionamiento del paciente durante la administración de anestesia y el uso de medicamentos adyuvantes.<sup>(15)</sup>

La bupivacaína hiperbárica, es el agente más usado en Estados Unidos y en nuestro medio, pues facilita el control gravitacional y anatómico de la distribución del bloqueo, gracias a su baricidad.<sup>(15)</sup>

Onishi y cols, realizaron un estudio en el 2017 prospectivo, aleatorizado, doble ciego en

179 embarazadas programadas para cesárea bajo anestesia subaracnoidea con rango de dosis de bupivacaina hiperbárico intratecal al 0,5% (6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 mg), con 15 µg de fentanilo y 75 µg de morfina, obteniendo la dosis efectiva (DE) 50 y la DE95 de 6,0 mg (IC del 95%: 4,5 a 7,5 mg) y 12,6 mg (IC del 95%: 7,9 a 17,2 mg, dosis superiores a estas incrementan significativamente el riesgo de complicaciones y no son recomendadas. Algunos autores han sugerido que la dosis podría calcularse a 0,06mg por cm de estatura, sin sobrepasar los 15 mg o se puede utilizar una dosis estándar de 12,6 mg.<sup>(15)</sup>

Los anestésicos locales asociados a opioides, permite la realización de técnicas de bloqueo del eje neural con menor dosis de anestésico local, la prolongación de la duración del bloqueo sensitivo, con mejor calidad de la analgesia postoperatoria y promueve además, una técnica con mayor estabilidad hemodinámica sin efectos negativos fetales. Una de las combinaciones más aceptadas es la de bupivacaína con fentanilo, con efectividad reconocida para la anestesia espinal en la cesárea.<sup>(16)</sup>

Sin embargo, el bloqueo neuroaxial subaracnoideo puede presentar complicaciones tales como cefalea postpunción, meningitis, aracnoiditis, anestesia raquídea total, hematoma espina, absceso epidural, síndrome neurológico transitorio, náuseas y vómitos, infección del sitio de punción e hipotensión arterial.<sup>(17)</sup>

La hipotensión arterial es la complicación más común y potencialmente peligrosa con una incidencia del 1,9 al 71%, lo cual se debe a diferentes definiciones y métodos de medición, y se asocia con síntomas como mareos, náuseas y vómitos y, si son graves, pueden representar un riesgo tanto para la madre (inconsciencia, aspiración pulmonar) como para el feto (hipoxia, acidosis y lesión neurológica).<sup>(18)</sup>

Con el fin de determinar la incidencia de hipotensión inducida por anestesia espinal en obstetricia y establecer el mejor curso de tratamiento, es crucial definir con precisión la hipotensión porque diferentes estudios utilizan diferentes definiciones del término.<sup>(19)</sup>

Realizó una revisión sistemática de la literatura y encontró 15 definiciones diferentes de

hipotensión en 63 estudios sobre hipotensión después de la anestesia espinal o combinada de la columna vertebral o de la epidural espinal para la cesárea en el período comprendido entre 1999 y 2009. Todos estos estudios utilizaron presión arterial sistólica (PAS) medida en el brazo en diferentes posiciones corporales. Algunos estudios distinguen entre hipotensión grave y menos grave. Las dos definiciones más comunes de hipotensión utilizadas en estudios de investigación son disminuir al 80% del valor basal de la presión arterial medida antes de la anestesia o una combinación de dos criterios, es decir, una caída de SAP a 100mmHg o inferior, o una caída al 30% basal o inferior. Un estudio realizado en 1999 en el Reino Unido encontró que la mayoría de los anestesiólogos obstétricos consultores utilizan un umbral de hipotensión de 100 o 90mmHg de PAS. La aplicación de diferentes definiciones de hipotensión utilizadas en la literatura a una cohorte de mujeres sometidas a cesárea electiva hace una incidencia de hipotensión que varía entre 7,4% y 74,1%.<sup>(19)</sup>

Ngan Kee y otros han mostrado una mejora significativa en la reducción de la incidencia de náuseas y vómitos cuando PAS se mantuvo en el nivel basal, en comparación con el 90% al 80% de los niveles basales de PAS. Por lo tanto, el consenso publicado en 2018 sugiere que el objetivo debe ser mantener PAS 90% de la línea de base medida antes de la anestesia espinal y evitar una caída al 80% del valor basal.<sup>(19)</sup>

La anestesia subaracnoidea causa hipotensión a través de varios mecanismos fisiopatológicos, siendo el más significativo la aparición rápida de la simpatía debido al aumento de la sensibilidad de las fibras nerviosas a los anestésicos locales durante el embarazo. El nivel de bloqueo de la cadena simpática está conectado al grado de propagación craneal del anestésico local dentro del espacio subaracnoideo, a menudo es difícil de predecir y por lo general alcanza varios dermatomas por encima del nivel de bloque sensorial.<sup>(19)</sup>

Una mayor sensibilidad a los anestésicos locales combinada con la compresión aortocava del útero son las principales razones del aumento de la incidencia y los niveles más altos de hipotensión en mujeres embarazadas, en comparación con los pacientes no obstétricos. Las mujeres embarazadas tienen un predominio de la

actividad parasimpática, consecuentemente la reducción del retorno venoso y la precarga cardíaca, y resultando en bradicardia, náuseas y vómitos. La reducción de la precarga a su vez da como resultado un menor gasto cardíaco, lo que conduce a la hipotensión sistémica.<sup>(19)</sup>

Un bloqueo simpático más alto reduce proporcionalmente la aparición de mecanismos compensatorios a través de barorreceptores y aumenta el riesgo de reflejos cardioinhibitorios como el reflejo Bezold-Jarisch y, en última instancia, paro cardíaco y muerte. La hipotensión aguda reduce la perfusión cerebral, induce isquemia transitoria del tronco encefálico y activa los centros de vómitos. Esto también puede resultar en hipoxia cerebral transitoria relacionada con una disminución significativa en el volumen sanguíneo cerebral materno, saturación de oxígeno cerebral y oxigenación, como se muestra en estudios realizados con espectroscopia de infrarrojo cercano. Esto también está en línea con la observación de que la inhalación de oxígeno puede prevenir la hipoxia cerebral y reducir la incidencia de náuseas.<sup>(19)</sup>

La hipotensión materna grave y prolongada puede resultar en vértigo y disminución del nivel de conciencia, que ocurre con menos frecuencia cuando la caída de la presión arterial se trata inmediatamente. La anestesia espinal reduce el flujo sanguíneo esplácnico en aproximadamente un 20%, que además se pronuncia en caso de hipotensión sistémica. La hipoperfusión esplácnica resulta en la liberación de sustancias emetogénicas, como la serotonina, del tracto digestivo que es otro mecanismo fisiopatológico de náuseas y vómitos.<sup>(19)</sup>

Los factores de riesgo para la hipotensión se han investigado mediante análisis multivariados, implican a la edad ( $\geq 35$  años), índice de masa corporal superior a 25 kg/m<sup>2</sup>, bloqueo alto (T5- T4), dosis elevadas de anestésico local, y alto peso del producto al nacimiento. En consecuencia, el uso de una dosis baja combinada espinal-epidural de anestesia puede limitar marcadamente el riesgo de hipotensión, siempre que la dosis espinal se disminuya sustancialmente.<sup>(20)</sup>

Las consecuencias maternas debido a la hipotensión espinal son bien conocidas y



generalmente se limitan a náuseas, vómito o disnea. Sin embargo, los episodios prolongados de la hipotensión severa pueden tener consecuencias graves, como la isquemia de órganos, pérdida de la consciencia, colapso cardiovascular y la hipoperfusión útero-placentaria. Al término, los vasos útero placentarios son dilatados al máximo, tienen baja resistencia, y no muestran una significativa autorregulación; por lo tanto, la hipotensión materna prolongada puede causar hipoperfusión útero placentaria y sufrimiento fetal, los principales signos son bradicardia y acidosis fetal.<sup>(20)</sup>

La frecuente aparición y rápida instauración de la hipotensión arterial durante la anestesia subaracnoidea ha estimulado a los anesthesiólogos a prevenir y tratar su incidencia, utilizándose actualmente diferentes estrategias. Se describen métodos físicos (bandas elásticas en las piernas, desplazamiento lateral del útero, elevación de las piernas), uso de dosis subaracnoideas ultra bajas como parte de una técnica mixta (subaracnoidea-epidural) con el riesgo de requerir una suplementación intraoperatoria; extensión del volumen epidural (con el riesgo de un bloqueo alto), administración de líquidos preoperatorios (cristaloides o coloides) y medicamentos vasopresores como la efedrina, la fenilefrina, noradrenalina, entre otros.<sup>(21)</sup>

El riesgo de hipotensión está relacionado con la dosis de bupivacaína intratecal. Varios autores han informado de que la anestesia subaracnoidea en dosis bajas para cesárea, utilizando dosis de 5-7mg de bupivacaína intratecal, resulta en un menor grado de simpatectomía, vasodilatación, y cambios hemodinámicos como la hipotensión. Alternativamente, el nivel del bloqueo después de la anestesia subaracnoidea en dosis bajas se puede extender en una dirección cefálica, el mecanismo de esta acción es más probable a partir del aumento de presión del espacio subaracnoideo que se genera por compresión al presentar cambios en la curvatura de columna a nivel dorsolumbar y visceral por el crecimiento del útero y a nivel fisiológico por los cambios hormonales aumentando el calibre de plexo venoso, lo que resulta en la propagación rostral del anestésico local en el espacio intratecal.<sup>(21)</sup>

Para prevenir la hipotensión, sea descrito algunos métodos físicos (elevación de miembros inferiores, medias tromboembólicas) y descompresión aortocava (inclinación

lateral izquierda del útero) son útiles; la principal prevención se basa en dos métodos farmacológicos, carga de líquido intravascular y terapia con vasopresores, generalmente en combinación.<sup>(22)</sup>

En la práctica clínica se utiliza con frecuencia la carga de líquidos solos (44%) o en combinación con el uso de vasopresores (53%). Existen dos tipos principales de soluciones intravenosas, cristaloides y coloides. Las soluciones cristaloides se liberan libremente dentro de los espacios intravasculares y los tejidos intersticiales. Por lo tanto, aproximadamente un tercio de la solución cristaloides inyectada generalmente permanece en el espacio intravascular y el resto dos tercios pasan directamente a los tejidos. Se pueden utilizar en formas isotónicas, hipertónicas e hipotónicas, e incluyen solución salina normal, lactato de ringer, solución salina balanceada, cloruro de sodio hipertónico y dextrosa (5%). El principal inconveniente de las soluciones cristaloides, es que el uso excesivo de estos agentes provoca edema periférico y pulmonar por disminución de la presión oncótica coloidal del plasma. Los coloides son generalmente mejores que los cristaloides para expandir el volumen circulatorio, ya que sus moléculas más grandes se retienen más fácilmente en el espacio intravascular y aumentan la presión osmótica. Los coloides también son más efectivos para prevenir la hipotensión después de la anestesia espinal que los cristaloides. Sin embargo, la administración de soluciones coloides puede causar edema pulmonar, así como shock anafiláctico, lo que resulta en una mayor tasa de muerte. Coloides, en comparación con cristaloides, tienen una vida media más larga en la circulación sanguínea; por lo tanto, estos agentes estabilizan los cambios hemodinámicos de manera más eficiente.<sup>(23)</sup>

Aunque el uso de regímenes de carga de líquidos se ha considerado como una práctica clásica en anestesia obstétrica, la evidencia reciente ha cuestionado su valor. Algunos autores informaron que la anestesia espinal en la población obstétrica se acompaña de un aumento en lugar de una disminución del gasto cardíaco. Este hallazgo hace que la carga de fluidos para la prevención de la hipotensión sea una hipótesis poco probable. Además, se ha informado que la carga de líquidos en los partos interrumpe el glucocalix, que es una capa rica en carbohidratos que recubre el endotelio que desempeña un papel en el mantenimiento de la integridad endotelial, la destrucción de la glucocalix del

endotelio se informó como causa de falla en la carga de fluido en la prevención de hipotensión.<sup>(24)</sup>

Existen diferentes variables que se pueden manipular en cuanto a la fluidoterapia y estas son: volumen y velocidad de infusión, tipo de fluido y el momento en que se administre. Así, tendremos la posibilidad de utilizar cristaloides o coloides y en cuanto a la temporalidad, de iniciar la fluidoterapia antes de la anestesia (precarga) o concomitantemente con ella (cocarga). De esto se desprenden cuatro alternativas posibles: precarga con cristaloides, precarga con coloides, cocarga con cristaloides y cocarga con coloides.<sup>(25)</sup>

La precarga con cristaloides como cloruro de sodio 0,9% o Lactato de ringer fue el primer intento de utilizar fluidoterapia para prevenir la hipotensión arterial secundaria a la anestesia espinal en operación cesárea. Rout y cols., demostraron que la precarga de cristaloides provocaba un aumento significativo de la presión venosa central después de la anestesia raquídea para la cesárea, pero la disminución de la hipotensión no era clínicamente significativa al utilizar 20ml/kg versus sin fluidoterapia (incidencia de hipotensión arterial: 55% vs 71% respectivamente).<sup>(25) (26)</sup>

El estudio de Mercier, descubrieron que la precarga de cristaloides o la ausencia de administración de líquidos era menos eficaz que el cocarga de cristaloides para prevenir la hipotensión. De acuerdo con la ley de Starling, el intercambio de líquido está determinado por la presión hidráulica y la presión oncótica del líquido capilar e intersticial. La presión hidráulica capilar aumenta con el tiempo durante la infusión de cristaloides, lo que puede conducir a una mayor diferencia de presión hidráulica y filtración de líquido del plasma al intersticio. Un experimento con animales en ovejas normovolémicas encontró que la expansión máxima del volumen intravascular fue del 27% después de la infusión, del 15% después de 10 min y del 7% después de 30 min, lo que indicó una rápida redistribución de cristaloides, Además, Pouta et al. Sugirió que la precarga de cristaloides puede inducir la secreción de péptido natriurético auricular, lo que da lugar a una vasodilatación periférica seguida de una mayor tasa de excreción de líquido. El péptido natriurético tipo C es un potente vasodilatador producido en el

endotelio de los grandes vasos. La carga de líquido adicional no aumenta el volumen intravascular en el momento de la vasodilatación máxima. El péptido natriurético auricular puede incluso reducir la presión arterial debido a sus efectos natriuréticos, diuréticos y vasodilatadores. Otros estudios han intentado usar diferentes volúmenes, sin lograr mejores resultados. Hoy se reconoce que la precarga con cristaloides no es un método efectivo para disminuir la hipotensión arterial en estas condiciones, menos aún comparado con las otras alternativas disponibles.<sup>(26)</sup>

La precarga con coloides pareciera tener un mayor efecto en la prevención de hipotensión arterial que la precarga con cristaloides. Hace ya algunos años Riley y cols., realizaron un estudio aleatorio donde 40 mujeres recibieron 500 ml de coloide (hidroxietilalmidón (HES) 6%) + 1.000 ml de Lactato de ringer (LR) versus 2.000 ml de LR. El grupo HES tuvo una incidencia de hipotensión arterial de 45% vs 85% en el grupo sólo con cristaloides. Tamilselvan y cols., compararon el efecto de precarga de 1.500 ml de cristaloides, 500 ml de HES y 1.000 ml de HES sobre el gasto cardíaco medido con ecografía doppler. El grupo que recibió 1.000 ml de HES fue el único que mantuvo el aumento en el gasto cardíaco generado inicialmente en todos los grupos por la infusión de volumen. Cabe señalar que gran parte de las pacientes de todas formas requirieron apoyo con vasopresores y no hubo diferencias significativas en la dosis de fenilefrina utilizada.<sup>(26)</sup>

Algunos estudios han sugerido que la precarga con soluciones coloides puede ser más beneficiosa para prevenir la hipotensión espinal inducida, ya que las soluciones coloides permanecen en el espacio intravascular durante más tiempo para resistir cualquier disminución del volumen intravascular después de la anestesia espinal. Sin embargo, la administración profiláctica de coloides no es popular de forma rutinaria debido al mayor costo, la posibilidad de alteración de la coagulación, la supresión de la actividad plaquetaria y el riesgo de anafilaxia.<sup>(27)</sup>

La cocarga, significa iniciar la administración de volumen concomitantemente con el inicio de la anestesia, parece ser más apropiada desde el punto de vista fisiológico, ya que el aumento del volumen intravascular provocado por esta coincide con el momento

del efecto máximo de vasodilatación de la anestesia espinal, lo que reduce el grado de hipotensión. Se ha descubierto que la cocarga es una técnica más segura, excepto por algunas preocupaciones relacionadas con la disminución de la capacidad de transporte de oxígeno y el aumento del riesgo de edema pulmonar en pacientes embarazadas.<sup>(27)</sup>

Diversos estudios compararon la efectividad de la cocarga versus precarga con coloides, sin lograr encontrar diferencias significativas. Esto tendría sentido considerando que la teoría detrás de la ineffectividad de los cristaloides como precarga estaría determinada por su baja permanencia en el espacio intravascular, lo que no ocurría con los coloides. Por el momento, el estudio de McDonald y cols., sigue siendo el único protocolo donde se compara cocarga de cristaloides versus cocarga de coloides, en el cual no se logró encontrar una diferencia significativa en el desenlace primario del estudio que fue gasto cardíaco medido por ecografía doppler. Además, no hubo diferencias en los requerimientos de vasopresores o en la estabilidad hemodinámica, por lo que concluyen que el uso de coloides no ofrece ventajas sobre los cristaloides durante una anestesia espinal para cesárea electiva.<sup>(27)</sup>

El uso de cocarga con cristaloides asociada a un vasopresor alfa agonista en forma de bolos o infusión, sigue siendo la alternativa con mejor relación riesgo/beneficio para el tratamiento contra hipotensión arterial en operación cesárea bajo anestesia espinal. El costo y los riesgos asociados al uso de coloides aún superan su potencial beneficio. Queda aún pendiente evaluar en futuros estudios, cuál es el volumen óptimo de fluidos para complementar a las drogas vasoactivas en la prevención de hipotensión o si el método de administración es el que hará una diferencia clínica significativa.<sup>(27)</sup>

Anteriormente, se creía que el mecanismo de hipotensión estaba relacionado con la compresión aortocava y su efecto perjudicial sobre el retorno venoso, llenado cardíaco y gasto cardíaco. Esto llevó a depender de carga de líquido intravenoso, que ahora ha demostrado tienen una eficacia limitada. Recientemente, el énfasis ha cambiado hacia la administración proactiva y liberal de vasopresores, que directamente contrarrestan el trastorno fisiológico primario inducida por el bloqueo simpático: vasodilatación arteriolar y disminución de la resistencia vascular sistémica. Además, al restaurar y mantener el

tono vascular en los vasos venosos y espláncnicos (el lado de capacitancia de la circulación), ayudan a mantener el retorno venoso y el llenado cardíaco.<sup>(28)</sup>

Los fármacos vasopresores median sus efectos cardiovasculares principalmente a través de sus acciones sobre los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$ ,  $\beta_1$  y  $\beta_2$ , y la estimulación relativa de cada receptor produce efectos fisiológicos diferentes. Además, otros cambios, como la bradicardia, pueden resultar de respuestas cardiovasculares reflejas. Las principales consideraciones clínicas se relacionan con los efectos adrenérgicos  $\alpha$  y  $\beta$  relativos, el tiempo y la duración del inicio y los efectos fetales.<sup>(29)</sup>

Un vasopresor con actividad predominantemente  $\alpha$ -agonista es la elección correcta para revertir los efectos circulatorios de la anestesia espinal; la fenilefrina tiene la mayor evidencia que respalda su uso. Sin embargo, las preocupaciones sobre la bradicardia refleja y la disminución del gasto cardíaco asociado con la fenilefrina han impulsado la investigación sobre la noradrenalina y el metaraminol, que podrían tener algunas ventajas debido a sus efectos adrenérgicos  $\beta$  leves además de los efectos  $\alpha$ . Los estudios preliminares que comparan la noradrenalina con la fenilefrina en el contexto de la anestesia espinal obstétrica han encontrado que la noradrenalina puede ser una alternativa razonable a la fenilefrina; sin embargo, existen preocupaciones sobre el uso de un agente tan potente en un entorno de cuidados no intensivos como la sala de partos. Deben existir sistemas claros para la dilución de ampollas que contienen vasopresores potentes de alta concentración, con el fin de reducir el riesgo de error farmacológico. Los departamentos de anestesia deben considerar los beneficios y los riesgos de obtener ampollas diluidas o jeringas precargadas.<sup>(29)</sup>

El vasopresor ideal es aquel confiable con fácil utilización, rápido inicio y una duración de acción corta, fácil de dosificar, pueda ser utilizado de forma profiláctica y con ausencia de efectos adversos maternos y fetales.<sup>(30)</sup>

La fenilefrina en dosis clínicamente relevantes es un agonista  $\alpha_1$  selectivo y agonista  $\beta$  a dosis mayores. Entre sus efectos causa una vasoconstricción arterial causada por su acción agonista  $\alpha_1$ . El principal efecto cronotrópico negativo es debido a la bradicardia

refleja y la disminución del gasto cardíaco, pueden no tener un efecto adverso en cesáreas electivas, sin embargo, durante una cesárea de emergencia con presencia de acidosis fetal, cualquier cambio que exista en el gasto cardíaco puede tener un efecto negativo en el feto.<sup>(30)</sup>

Una dosis intravenosa de fenilefrina tiene efectos inmediatos de inicio y duración de la acción de 5 a 10 minutos, un régimen óptimo para la administración de fenilefrina aún no se ha definido. La administración profiláctica se asocia con una mayor incidencia de hipertensión y bradicardia, y tratamiento después del inicio de la hipotensión se asocia con una mayor incidencia y gravedad de hipotensión materna previa al parto. La dosis en bolo (DE95) de fenilefrina debe ser al menos 122-147mg, aunque en la práctica clínica usual la dosis bolo es de 40-100mg. Se han recomendado las infusiones profilácticas en el rango de 25-100 mg / min en varios estudios, pero se han afirmado que una dosis fija de 50mg/min minimiza el riesgo de mayor incidencia de hipotensión a dosis más bajas e hipertensión reactiva, bradicardia y disminución del gasto cardíaco en dosis más altas.<sup>(30)</sup>

Varios estudios, han demostrado que el uso de fenilefrina profiláctica para cesárea bajo anestesia espinal en infusión continua (tratamiento proactivo) iniciada inmediatamente después de la anestesia espinal, redujo significativamente la incidencia de hipotensión, vómito y náuseas, y valores más altos de pH de la arteria umbilical (de los gases del cordón)<sup>(31) (32)</sup>, en comparación con las dosis en bolo administradas solo en respuesta a una caída de la presión arterial sistémica (tratamiento reactivo). Algunos han considerado que la administración profiláctica de fenilefrina es demasiado agresiva, debido a su capacidad para causar hipertensión reactiva y bradicardia asociada. Estos resultados podrían sugerir que hay escasez de evidencia en esta área, en lugar de una ausencia de asociación entre la fenilefrina y la hipertensión. Sin embargo, en ausencia de dicha evidencia, parecería preferible el tratamiento profiláctico (proactivo), ya que retrasar el inicio de una infusión profiláctica de fenilefrina podría limitar su eficacia para reducir la incidencia de hipotensión.<sup>(32)</sup>

La efedrina es un agente simpaticomimético no catecolamina que estimula los

receptores adrenérgicos alfa y beta agonista, por acción directa y predominantemente indirecta, produciendo sus efectos de aumento de la presión arterial, contractibilidad miocárdica y frecuencia cardíaca principalmente mediante la activación de receptores  $\beta$  adrenérgico, al provocar la liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas del sistema nervioso autónomo.<sup>(33)</sup> Se convirtió en el vasopresor de elección para el tratamiento y la profilaxis de la hipotensión después del estudio en ovejas hecho en la década de 1970, que mostró alteraciones mínimas en el flujo sanguíneo uterino después de su administración, mientras que los fármacos que tienen un efecto alfa agonista predominante causaban una reducción importante en el flujo.<sup>(34)</sup>

Desventajas de la efedrina incluyen un inicio lento y una duración relativamente larga de aproximadamente 60 minutos, que puede dificultar la titulación precisa de la presión arterial, y provoca agotamiento de las reservas presinápticas de noradrenalina conduciendo a taquifilaxia.<sup>(35)</sup>

Estudios han informado que el aumento de la presión arterial con efedrina se asocia con la preservación del flujo sanguíneo uteroplacentario, especialmente como resultado de su efecto beta-adrenérgico. Un ensayo controlado aleatorio realizado por Ngan Kee, mostró que la efedrina tenía una mayor liposolubilidad que fenilefrina y atraviesa más fácilmente la placenta. Por lo tanto, el metabolismo fetal también es estimulado por la activación del receptor adrenérgico  $\beta$ , disminuyendo el pH de la sangre del cordón umbilical fetal, provocando una acidosis fetal, aunque sin perjuicio de la puntuación de Apgar; aunque este efecto parece depender de la dosis y el momento de la administración del fármaco antes del parto.<sup>(36)</sup>

Los estudios sobre los efectos de la administración de efedrina y fenilefrina en el flujo sanguíneo uteroplacentario humano se han limitado a partos por cesárea electivos en embarazos sin complicaciones. El aumento de la resistencia en el flujo sanguíneo de la arteria uterina y umbilical se asocia con índices de velocidad más altos medidos por la relación sistólica / diastólica, el índice de pulsatilidad y el índice de resistencia. Alahuhta y col. compararon los efectos de las infusiones de fenilefrina y efedrina sobre la



resistencia vascular uteroplacentaria durante la anestesia espinal en parturientas sanas y observaron un aumento significativo en el índice pulsátil de las arterias placentarias arqueadas y uterinas con la administración de fenilefrina, aunque no hubo cambios significativos con respecto al valor inicial con efedrina.<sup>(36)</sup>

Recientemente, Guo et al. Examinaron los efectos de la infusión de fenilefrina o efedrina sobre la resistencia vascular placentaria durante la anestesia espinal y no observaron diferencias significativas en la resistencia vascular de la arteria umbilical o de la arteria uterina, aunque la resistencia vascular arterial uterina se elevó desde el valor inicial en ambos grupos de estudio. No se observaron diferencias significativas en el estado ácido-base fetal o los resultados clínicos entre los grupos de estudio de fenilefrina y efedrina en ninguno de los estudios. Ngan Kee y col. investigó los efectos de la efedrina y el metaraminol sobre la resistencia vascular uterina en parturientas sanas sometidas a cesárea electiva. Encontraron que los cambios en el índice pulsátil de la arteria uterina eran similares entre los grupos; sin embargo, los pacientes que recibieron efedrina tuvieron valores más bajos de arteria uterina y pH venoso umbilical.<sup>(36)</sup>

La noradrenalina se ha descrito recientemente como una alternativa práctica y útil a la fenilefrina para mantener la presión arterial durante la anestesia espinal para parto por cesárea. A diferencia de la fenilefrina, la norepinefrina tiene tanto  $\alpha$ - como actividad  $\beta$ 1-adrenérgica adecuada para mantener la presión arterial con menos bradicardia y mayor frecuencia cardíaca materna.<sup>(37)</sup>

El perfil de seguridad de la noradrenalina para el feto y el recién nacido es una preocupación potencial. La noradrenalina no atraviesa la placenta hacia el feto, debido a la capacidad de la placenta para descomponer las catecolaminas. La vida media circulante fetal informada de la norepinefrina es muy corta (0.25-1 minuto) sin evidencia de la transferencia materno-fetal. Estudios realizados en la transferencia placentaria y los efectos metabólicos fetales de la fenilefrina y la efedrina, sean replicados con norepinefrina para verificar que su uso no eleva en el feto la frecuencia cardíaca, ni aumenta la demanda metabólica fetal, en realidad puede reducir los niveles de catecolaminas fetales, que se ha demostrado que aumentan durante el estrés fetal.<sup>(37)(38)</sup>

La infusión de norepinefrina para la profilaxis contra la hipotensión materna está mostrando resultados prometedores como una buena alternativa a la infusión de fenilefrina durante el parto por cesárea. Sin embargo, el uso de bolos norepinefrina para el tratamiento de la hipotensión no se ha explorado adecuadamente, ya que un bolo insuficiente conduce a un manejo fallido y un episodio de hipotensión prolongada, mientras que una dosis más alta puede provocar hipertensión reactiva o bradicardia, que a veces es grave.<sup>(39)</sup>

Algunas dosis de bolos de norepinefrina se han sugerido, Onwochei y col. estudió el efecto de diferentes bolos intravenosos intermitentes de noradrenalina para prevenir la hipotensión materna en el 90% de las mujeres durante la anestesia espinal para el parto por cesárea (DE 90), los resultados obtenidos fueron factibles y no se asociaron con efectos adversos maternos o fetales. La DE90 estimada de norepinefrina fue de 5,49µg (intervalo de confianza [IC] del 95%, 5,15-5,83) utilizando el método de Dixon y Mood truncado y 5,80µg (IC del 95%, 5,01–6,59) utilizando método de regresión isotónica, sugiriendo una dosis de ED90 de 6µg. La relación de potencia de norepinefrina a fenilefrina se ha sugerido como 16: 1 según la infusión comparativa dosis. Por lo tanto, una DE90 de alrededor de 6µg es igual a DE90 de bolo 100µg fenilefrina.<sup>(40)</sup>

Mohta y col. realizó un estudio de búsqueda de dosis aleatorizado, doble ciego para calcular el 95% y dosis efectivas al 50% (DE95 y DE50) de norepinefrina y fenilefrina y su potencia relativa en relación cuando se administra como un bolo para el tratamiento de hipotensión en pacientes sometidas a cesárea electiva bajo anestesia subaracnoidea, basado en los resultados de este estudio, se concluyó que la DE95 y DE50 de bolos únicos de fenilefrina para tratar la hipotensión post-espinal en cesárea electiva fue de 43,1µg y 33,2µg, respectivamente. Los valores para la norepinefrina fueron 3,7µg y 3,2µg respectivamente. La norepinefrina es aproximadamente 11 veces más potente que la fenilefrina; cuando se usa en dosis de bolo para el tratamiento de la hipotensión (IC del 95%: 8,1 a 16,9):100µg de fenilefrina deben ser aproximadamente equivalente a norepinefrina 8,8µg cuando se usa como dosis en bolo para el tratamiento de la hipotensión.<sup>(41)</sup>

Ngan Kee, realizó un análisis comparativo de dosis-respuesta para la norepinefrina y la fenilefrina administradas en bolo para tratar el primer episodio de hipotensión en pacientes sometidas a anestesia espinal para parto por cesárea. La dosis equivalente estimada de fenilefrina 100µg fue norepinefrina 8µg (IC del 95%, 6 a 10µg).<sup>(42)</sup>

Ali Elnabtity A. y col, comparó la administración de bolos intermitentes i.v. de norepinefrina y efedrina para contrarrestar el efecto hipotensor de la anestesia espinal durante la cesárea entrega. Los resultados del estudio mostraron que, en comparación con la efedrina, la noradrenalina mantiene la presión arterial materna y flujo sanguíneo de la arteria uterina. Además, se asoció con un menor número de episodios de hipotensión e hipertensión y menos frecuencia de bradicardia y taquicardia durante la cesárea. Además, el número de bolos de vasopresores utilizados durante la anestesia espinal fueron más bajos en norepinefrina en comparación con el uso de efedrina.<sup>(43)</sup>

La noradrenalina es un fármaco relativamente nuevo en el contexto de anestesia obstétrica. La menor propensión de la noradrenalina a causar bradicardia materna en comparación con fenilefrina es una ventaja potencial. Aunque la efedrina también posee propiedades agonistas adrenérgicas  $\alpha$  y  $\beta$  combinadas, el uso de este vasopresor en anestesia obstétrica ha disminuido en los últimos tiempos porque tiene las desventajas de un inicio lento, una duración de acción prolongada y una propensión a cruzar la placenta, disminuyendo el pH fetal a través de la estimulación del metabolismo fetal. Aunque ningún estudio hasta la fecha ha evaluado la transferencia placentaria de noradrenalina, la ausencia de cualquier efecto perjudicial observable sobre el estado ácido-base fetal defiende la falta de un efecto adverso sobre el metabolismo fetal y sugiere que se debe preferir la noradrenalina a la efedrina en pacientes obstétricas.<sup>(44)</sup>

Hasta la fecha no hay evidencia de que el uso de norepinefrina se asocia con cualquier diferencia en resultado neonatal del APGAR comparado con fenilefrina. A pesar de que una disminución de la frecuencia cardiaca causada por la fenilefrina puede estar asociada con una disminución del gasto cardiaco materno, no hay evidencia suficiente para determinar si esto tiene potencial para ser perjudicial para el feto. Los datos disponibles actualmente están limitados para su uso en pacientes de casos electivos de

bajo riesgo. No hay datos disponibles para casos no electivos donde es posible que los cambios en el gasto cardiaco y los posibles efectos sobre el flujo sanguíneo útero-placentario tengan más importancia.<sup>(44)</sup>

Con respecto a la seguridad de noradrenalina, existen preocupaciones sobre su administración a través de venas periféricas y extravasación con isquemia tisular resultante. Este es un riesgo teórico con todas infusiones de vasopresores; sin embargo, no hay evidencia en la literatura para apoyar la preocupación de que el uso de noradrenalina, como opuesto a otro vasopresor, aumenta el riesgo de isquemia tisular con extravasación. Un estudio reciente en el que las infusiones de noradrenalina se utilizaron periféricamente en pacientes hipotensos durante promedio de 32 horas a una velocidad máxima de 30 µg / min, ni en preparados de noradrenalina de 6mcg/ml como bolos intermitentes, no ha mostrado morbilidad significativa ni secuelas adversas debido a la extravasación.<sup>(45)</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La cesárea es la intervención quirúrgica que se realiza con mayor frecuencia en gestantes a nivel mundial. La Organización Mundial de la salud indica que Brasil es el país que está en la cima, con un 56% de partos bajo esta modalidad, y le siguen Egipto con un 51.8%, Turquía con un 47.5%, Italia con un 38.1%; varios países de América Latina se encuentran en estos porcentajes de cesáreas.

En el 2018, Latinoamérica se consolidó como la región con mayor proporción de cesáreas con 44,3% de los nacimientos, siendo República Dominicana el país líder, no sólo latinoamericano, sino también mundial con 58,1%; Brasil el país líder sudamericano con 55,5%, y Colombia el cuarto país en Sudamérica con 45,9% de porcentaje de nacidos vivos por cesárea.

De acuerdo al reporte del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) y el Consejo Nacional de Población (CONAPO) presentan resultados de la Encuesta Nacional de la Dinámica Demográfica (ENADID) 2018, en México, de cada 100 mujeres embarazadas, 23.3% tuvieron cesáreas programadas y 22.8% cesáreas de emergencia.

En el 2019, en el hospital de ginecología y obstetricia IMIEM, de acuerdo a las estadísticas, se atendieron 7.223 embarazadas, donde el 38.6% se les realizo cesarea tanto electiva como de urgencia.

La anestesia subaracnoidea es la principal técnica anestésica neuroaxial utilizada para esta intervención quirúrgica (87% en Estados Unidos y 90% en México) y en el hospital de ginecología y obstetricia IMIEM es del 59.95%. Sin embargo, esta técnica puede llegar a presentar diversas complicaciones, siendo la más frecuente hipotensión arterial y otras como cefalea postpunción, aracnoiditis, anestesia raquídea total, hematoma espinal, síndrome neurológico transitorio, infección del sitio de punción.

Debido a la alta incidencia de hipotensión arterial de aproximadamente de 7.1% al 74.1% durante la anestesia neuroaxial, provocando manifestaciones clínicas y

complicaciones materno-fetales, se han establecidos diversas estrategias para el manejo y prevención, entre ellos el uso de vasopresores.

Aunque no existe un protocolo establecido para el manejo de la hipotensión secundaria a esta, se emplean recursos como administración de líquidos intravenosos previo al bloqueo, manejo conservador y fármacos vasopresores como la efedrina y noradrenalina, logrando valores de tensiones arteriales adecuadas.

Actualmente, existe poca información que permitan comprender la efectividad de las dosis de estos medicamentos con relación al manejo de la hipotensión, por lo cual surge la necesidad de plantear el siguiente problema:

¿Cuál es el mejor fármaco para el manejo de Hipotensión arterial presentada posterior a Bloqueo Subaracnoideo en pacientes sometidas a Cesárea en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del IMIEM de abril a octubre del 2020?

## JUSTIFICACION

En las pacientes embarazadas que maneja el Instituto Materno Infantil del Estado de México, el bloqueo Subaracnoideo es una de las técnicas frecuentemente empleadas en las cesáreas. Como cualquier procedimiento anestésico no está exento de complicaciones que pueden ser debidas por la técnica empleada o los medicamentos anestésicos empleados, siendo la hipotensión materna la más frecuente.

Aunque el hospital no cuenta con un protocolo específico para el manejo de la hipotensión arterial se llevan a cabo diversos métodos preventivos como desplazamiento de útero hacia la izquierda, colocación de cuña a nivel dorsolumbar derecho, y medidas farmacológicas como precarga o cocarga de cristaloides y la aplicación de fármacos que se disponen son efedrina y Noradrenalina.

La efedrina ha sido por muchos años el fármaco de elección en el tratamiento de la hipotensión arterial por sus efectos  $\alpha$  y  $\beta$  agonistas: aumenta el gasto cardíaco, la frecuencia cardíaca, la presión arterial y el retorno venoso sin producir vasoconstricción útero-placentaria. Sin embargo, dosis más altas de efedrina, usadas clínicamente en intentos de reducir la hipotensión, tiene un efecto directo sobre el metabolismo fetal provocando acidosis fetal y no mejora el flujo sanguíneo uterino producido por la normalización de la presión arterial.

La noradrenalina es un potente agonista adrenérgico  $\alpha_1$  y  $\beta$ -agonista causa vasoconstricción marcada con algunos efectos inotrópicos directos. La administración da como resultado frecuencias cardíacas más altas que con dosis comparables de fenilefrina. Ofrece beneficios en la madre, presentando menor frecuencia de episodios de hipotensión, de náuseas y vómitos, y en el feto cursar con menor hipoxia y acidosis fetal, depresión neonatal o puntuaciones de Apgar bajo, evitando así, los efectos indeseables de la hipotensión. Este fármaco es tan confiable como la efedrina en la profilaxis de la hipotensión y que se considera un aporte de crucial importancia, impactando en la salud de las pacientes obstétricas que son sometidas a cesárea.

Actualmente, existen pocas revisiones bibliográficas sobre la efectividad y seguridad de la noradrenalina en bolos endovenosos de dosis respuesta en el tratamiento de la hipotensión obstétrica, pero ante el desabastecimiento de efedrina en el mercado farmacéutico del país, este medicamento es una buena alternativa farmacológica para el manejo de esta complicación, por su facilidad de disponibilidad, valor económico( unidad ampulla\$60.98 pesos mexicanos) y beneficios, por lo cual surge la necesidad de realizar un estudio comparativo, prospectivo, longitudinal y experimental entre ambos fármacos vasopresores que se pueden utilizar en el servicio de anestesiología para determinar cuál es mejor en el manejo de la hipotensión materna secundario al bloqueo subaracnoideo en pacientes sometidos a cesárea en el hospital IMIEM.



## **HIPOTESIS**

La Noradrenalina en bolo es más eficaz que la efedrina en el manejo de la hipotensión arterial materna secundaria a la anestesia subaracnoidea en cesáreas.

### **HIPOTESIS NULA**

La Noradrenalina en bolo es menos eficaz que la efedrina en el manejo de la hipotensión arterial materna secundaria a la anestesia subaracnoidea en cesáreas

# **OBJETIVOS**

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar el mejor fármaco para el manejo de Hipotensión arterial presentada posterior a Bloqueo Subaracnoideo en pacientes sometidas a Cesárea en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del IMIEM de abril a octubre del 2020

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Determinar el número de bolos de efedrina (5 mg/ml) para revertir la hipotensión arterial materna intraoperatoria secundaria a anestesia subaracnoidea.
- Determinar el número de bolos de noradrenalina (5mcg/ml) para revertir la hipotensión arterial materna intraoperatoria secundaria a anestesia subaracnoidea.
- Identificar en rango de edad, talla y peso que predomina en las pacientes con hipotensión arterial materna que se le aplicara efedrina y noradrenalina.

## METODOLOGIA

### 9.1. Diseño de estudio

Prospectivo, Longitudinal, Experimental, Analítico y comparativo

### 9.2. Operacionalizacion de variables

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
<b>VARIABLE DEPENDIENTE</b>				
Hipotensión	Tensión Arterial (TA) sistólica < 90mmHg, el descenso de la misma >40mmHg o la Tensión Arterial Media (TAM) < a 60mmHg	Registro de presión arterial a los 3, 6 y 9 minutos posterior al bloqueo subaracnoideo	Cualitativa Dicotómica	Presente Ausente
<b>VARIABLE INDEPENDIENTE</b>				
Efedrina	Amina simpaticomimético $\alpha$ - $\beta$ 1-2adrenérgico	Administración de 5 mg en bolo cada 3 minutos	Cuantitativa	Numero de dosis par a revertir hipotensión
Norepinefrina	Catecolamina $\alpha$ - $\beta$ 1adrenergica	Administración de 5 mg en bolo cada 3 minutos	Cuantitativa	Numero de dosis para revertir hipotensión

### 9.3. Universo de trabajo y población

Para el análisis de esta investigación se tomó las pacientes con hipotensión arterial presentada posterior a bloqueo subaracnoideo en pacientes sometidas a Cesárea en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del IMIEM durante un periodo de abril a octubre del 2020; así la población objetivo estuvo conformada por 60 pacientes para la

realización de este estudio, de las cuales estaba constituido por grupo 1: 30 pacientes para aplicación de efedrina y grupo 2: 30 pacientes para aplicación de noradrenalina, que es el mínimo necesario para obtener diferencias estadísticamente significativas, estableciendo como criterios poblacionales:

#### CRITERIOS DE INCLUSION

- Edad de 18 a 35 años.
- Talla de 1.50 m a 1.70 m.
- Gestante que no excede más de 12 kg de peso durante la gestación
- Primigestante a término.
- ASA I-II.

#### CRITERIOS DE EXCLUSION

- Gestante con patología agregada como Obesidad, enfermedad hipertensiva, etc.
- Alergias a los anestésicos locales u opioides
- Contraindicaciones para anestesia neuroaxial
- Embarazo múltiple

#### CRITERIOS DE ELIMINACION

- Bloqueo fallido o insuficiente
- Complicaciones quirúrgicas que amerita cambio de técnica anestésica
- Paciente que no acepta ingresar en el estudio
- Paciente que no acepte anestesia regional neuroaxial

#### **9.4. Instrumento de Investigación**

El instrumento de Investigación fue el registro de caso de cada paciente con hipotensión arterial presentada posterior a bloqueo subaracnoideo sometidas a cesárea. La hoja recolectora consistió de una ficha de identificación con edad, peso, talla y número de expediente, el registro de las tensiones arteriales y frecuencias cardíacas durante los diferentes tiempos de medición, y aplicación de fármacos (noradrenalina o

efedrina) según presencia de hipotensión. (Anexo 1)

### **9.5 Desarrollo de metodología**

Aprobada la investigación por el Comité de Enseñanza, Investigación y Ética del Instituto Materno Infantil del Estado de México, firma de un consentimiento informado, diseñado exprofeso para el presente estudio (Anexo 2), se identificaron las pacientes con criterios de inclusión para el estudio, se procedió a asignar a los pacientes a 2 grupos de tratamiento, con 30 pacientes en cada grupo, dicha asignación fue al azar, realizada por el anestesiólogo encargado del procedimiento. De esta manera se conformaron dos grupos:

- Grupo A: Pacientes que recibirán 5mcg de Norepinefrina para el manejo de Hipotensión arterial.

Se diluyo una ampolla de 4mg/4ml en 496 ml de dextrosa 5%. Donde la concentración de norepinefrina fue de 8 mcg/ml.

- Grupo B: Pacientes que recibirán 5 mg de Efedrina para el manejo de Hipotensión arterial.

Se diluyo 1 ampolla (50mg/2ml) en 8ml de solución salina 0.9%: quedando a una Concentración de 5mg/ml.

En el quirófano se realizó monitoreo básico que consiste:1) presión arterial no invasiva 2) oximetría de pulso 3) trazo de electrocardiograma con dos derivaciones VII y aVI; para determinar la presión arterial sistólica basal e hipotensión y durante el tiempo para la aplicación del bloqueo espinal la infusión de cristaloides (Hartman) 300 ml.

El bloqueo espinal se efectuó a nivel del espacio intervertebral L2-L3, con aguja espinal tipo whitacre con abordaje medial y los fármacos administrados para el bloqueo espinal (para ambos grupos de estudio): Bupivacaina Hiperbárica al 0.5% (2ml=10 mg) más 20mcg de Fentanil, administrada en un periodo de 30 segundos

Una vez aplicada la anestesia, se ubicó a la paciente en decúbito supino con la mesa operatoria a cero grados de inclinación y se colocó una cuña a nivel de la pelvis derecha para evitar el síndrome de compresión aortocava.

El nivel de bloque simpático se estableció en ambos grupos de estudio a los cinco minutos de aplicado el bloqueo espinal, para esto se localizó el nivel de bloqueo sensitivo utilizando la prueba de cambio de temperatura (frio-calor) con alcohol, en caso de que el nivel sensitivo estuviera por debajo del nivel de T4, se dio posición de Trendelemburg hasta alcanzar el nivel deseado (T4). En caso de que el nivel sensitivo estuviera por encima de T4 se dio posición de Fowler.

La presión arterial se tomó de forma no invasiva basal, al 1er, 3er y 6to, respectivamente después de aplicado el bloqueo espinal. Si la presión arterial sistólica (PAS) < 100mmHg o presión arterial media (PAM) < 60mmHg, se consideró como hipotensión y se aplicó bolos de 5mcg de noradrenalina o bolo de 5 mg efedrina hasta lograr recuperar valores por encima de PAS o PAM.

Se tomó como base de datos el registro del monitor de signos vitales, la hoja de recolección de datos donde se reporta nombre, edad, peso, talla, signos vitales basales y consecutivos durante el procedimiento. Igualmente, el registro de la TA media o TAS para el diagnóstico de Hipotensión arterial y su manejo farmacológico.

Se realizó el análisis y clasificación de los resultados obtenidos como el diagnóstico de Hipotensión arterial posterior al bloqueo subaracnoideo y que fármaco se utilizó para su manejo Norepinefrina en bolos de 5mcg intravenoso o Efedrina 5mg intravenoso, con máximo de 3 dosis. Posteriormente de las 3 dosis, se realizan otras maniobras para su manejo buscando su causa y medidas externas o farmacológicas diferentes.

El manejo con vasopresores de los pacientes con hipotensión obstétrica de ambos grupos y recolección de datos fue realizado por el tesista, bajo supervisión del médico anestesiólogo adscrito responsable de cada paciente. Los resultados se presentan en cuadros y gráficas.

## **9.6 Diseño estadístico**

Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión. La estadística inferencial se obtuvo con la prueba U de Mann-Whitney para variables cuantitativas para comparar dos grupos.

## **IMPLICACIONES ETICAS**

El presente trabajo de investigación tuvo un riesgo mayor que el mínimo conforme a la Sección III, Artículo 17, Capítulo I, Título segundo del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia para Investigación de la Salud, actualmente vigente en nuestro país. (ANEXO 3). Respetó los principios éticos para la investigación médica en seres humanos, promulgados en la Declaración de Helsinki por la Asociación Médica Mundial y que promulga “que el médico siempre debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica”. Fue aprobada por el Comité Investigación y Ética del Hospital de Ginecología y Obstétrica IMIEM. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito, donde el paciente manifestó haber recibido información detallada y completa sobre los objetivos de este proyecto de investigación, posibles efectos adversos por la administración de medicamentos, complicaciones y beneficios reales, se informó que recibiría atención médica de personal profesional y capacitado en el área de anestesiología.

Se expuso al paciente que mantendría su derecho a abandonar el estudio siempre y cuando fuera previo al bloqueo subaracnoideo, sin ningún perjuicio en su atención médica. Por medio del mismo se autorizó la utilización de los resultados y la información derivada de los procedimientos que se realizaron con carácter confidencial y anónimo de los pacientes y médicos tratantes.

Al aceptar la participación en el estudio se solicitó a las pacientes o familiar responsable firmaran la hoja de consentimiento informado (ANEXO 2).



## RESULTADOS

Los datos obtenidos durante el estudio, se realizó por la técnica recolección de datos con el instrumento de investigación estadística descriptiva e inferencial; se ordenaron y procesaron usando el software SPSS v.22.0, considerando la categorización de la población objeto de estudio se clasificado como grupo 1: Efedrina bolo de 5mg IV y grupo 2: Noradrenalina bolo 5mcg IV.

La tendencia de edad en las observaciones de las pacientes primigestantes es de 21 años, siendo determinado por el análisis de la estadística de tendencia central la moda; igualmente usando estas medidas se determinó que las pacientes participantes en este estudio que se les administro efedrina, su tendencia de peso es de 58 kg y talla 1,50. (TABLA 1)

TABLA1.Características demográficas de las gestantes del grupo 1.

DATOS	EDAD	PESO	TALLA	N.DE DOSIS
N. de Pacientes	30	30	30	30
Media	23.57	66.57	15.457	1.83
Moda	21	58	1.50	2
Mínimo	18	42	1.45	1
Máximo	31	98	1.69	3

Fuente: Elaboración propia

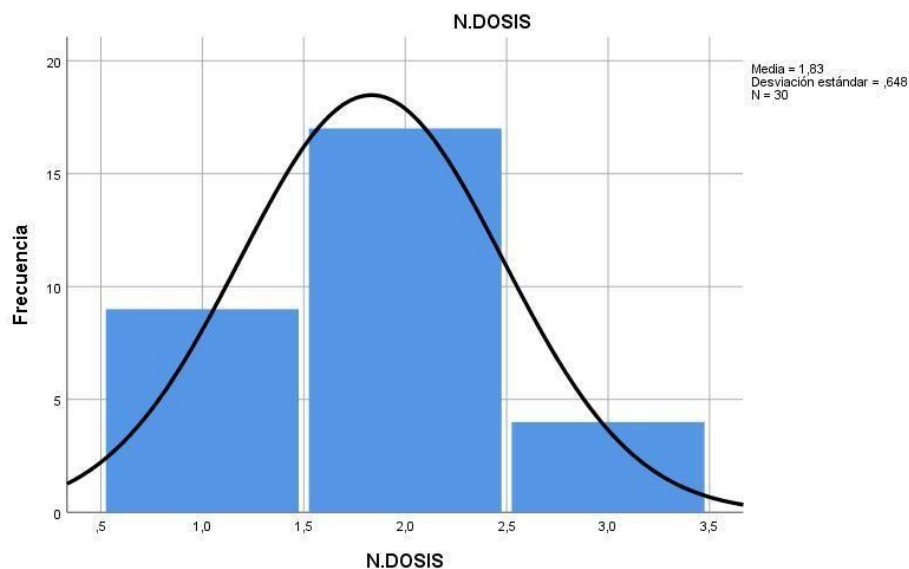
Se evidencia para en manejo de la hipotensión obstétrica secundario al bloqueo subaracnoideo en cesárea se requirió 1 dosis de efedrina en 9 pacientes (30%) ,2 dosis en 17 pacientes (56,7%) y 3 dosis en 4 pacientes (13.3%), por lo cual la dosis promedio de acuerdo a la media fue de 1.83, concluyendo que se requiere de 2 bolos de 5 mg, es decir en total 10 mg de efedrina para lograr estabilidad hemodinámica, sin presencia de

efectos adversos. (TABLA 1, TABLA 2 Y GRAFICA 1).

TABLA 2. Numero de bolos de dosis de efedrina en gestantes

NUMERO DE DOSIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
1	9	30	30
2	17	56,7	86,7
3	4	13,3	100.0
	30	100	

Fuente: Elaboración propia



GRAFICA 1. Relación número de bolo de efedrina y paciente

Fuente: Elaboración propia

Los pacientes del grupo 2, que en total fueron 30 pacientes tienen las características poblacionales de una edad promedio de 18 años, con un peso de 54 kg y talla 1.50 (TABLA 3).

TABLA 3. Características demográficas de las pacientes de noradrenalina

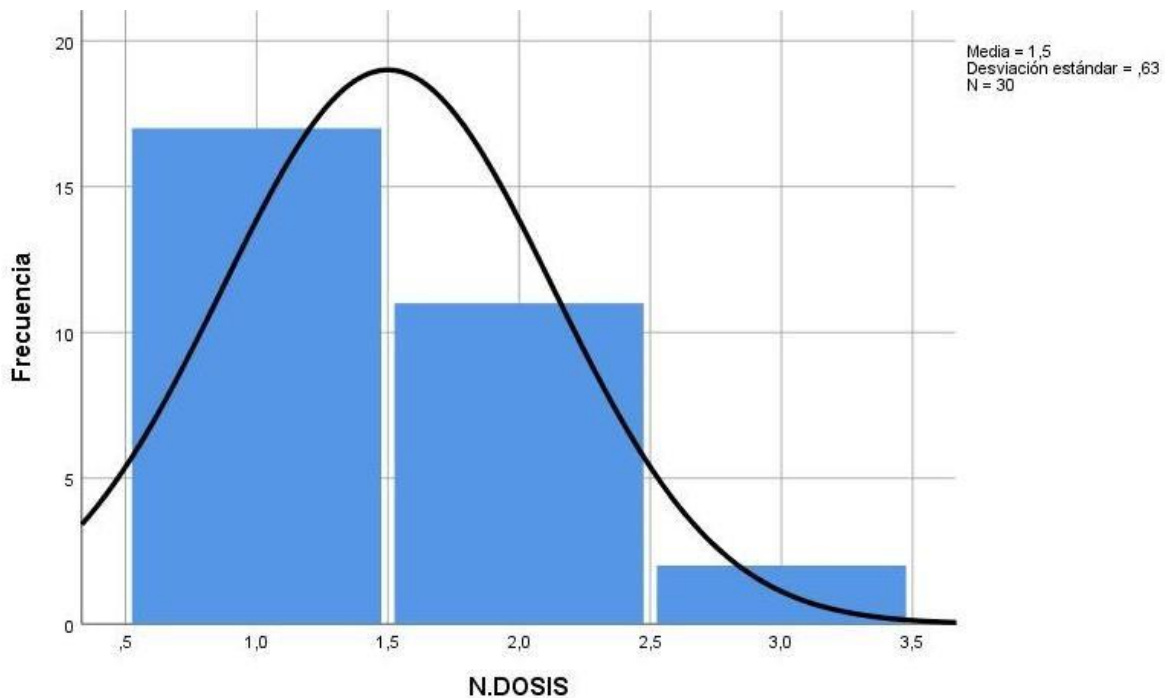
DATOS	EDAD	PESO	TALLA	N.DE DOSIS
N. de Pacientes	30	30	30	30
Media	22.77	65.96	15.497	1.50
Moda	18	54	1.50	1
Mínimo	18	45.0	1.45	1
Máximo	32	96.0	1.70	3

Fuente: Elaboración propia

Se determinó que 1 dosis de noradrenalina requirieron 17 pacientes (56.7%), 2 dosis en 11 pacientes (36.7%) y 3 dosis en 2 pacientes (6.7%), con una dosis promedio según la media es 1.50, determinando que se necesitan de 1 bolo de 5mcg de noradrenalina para el manejo de hipotensión arterial presentada posterior a bloqueo subaracnoideo en pacientes sometidas a cesárea. (TABLA 3, TABLA 4 Y GRAFICA 2)

TABLA 4. Numero de bolos de dosis de noradrenalina en las gestantes

NUMERO DE DOSIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
1	17	56.7	56.7
2	11	36.7	93.3
3	2	6.7	100.0
	30	100	



GRAFICA 2. Relación numero de bolos de noradrenalina y pacientes

Fuente: Elaboración propia

Considerando la estadística inferencial por medio de la prueba U de Mann-Whitney, que es un estudio no paramétrico de comparación de dos muestras independientes y determina que la diferencia no se debe al azar. En la tabla titulada Rangos, se evidencio que el grupo 1, tuvo un mayor rango promedio 34.62, mientras que el grupo 2 con 26.33 (TABLA 3).

TABLA 3. Rangos estadísticos de los medicamentos

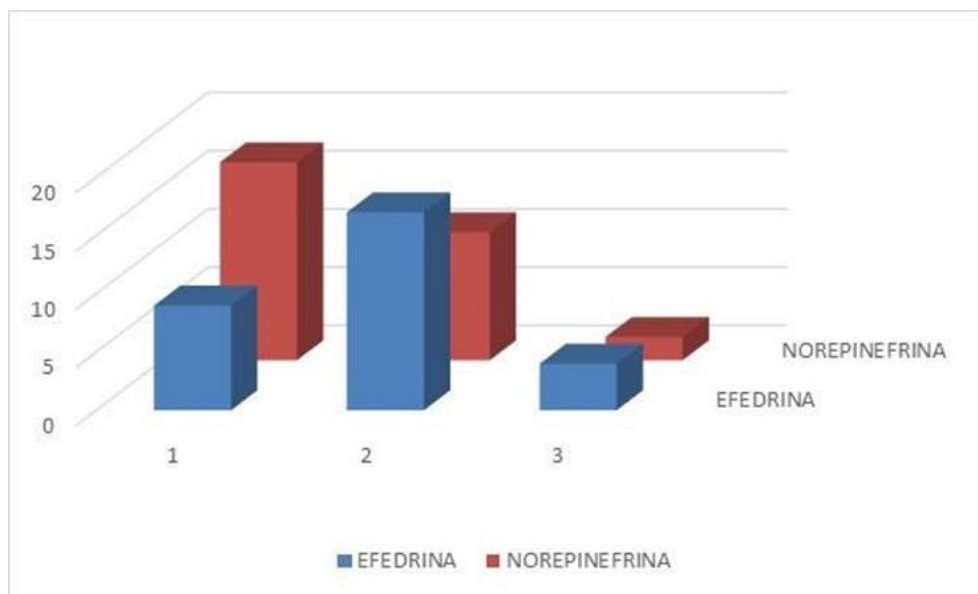
MEDICAMENTOS	PACIENTES	RANGO PROMEDIO
Efedrina	30	34.67
Norepinefrina	30	26.33
Total	60	

Fuente: elaboración propia

Como se puede apreciar en el estadígrafo de U de Mann-Whitney fue de 325.000 y el valor p (sig.asintot (bilateral) es 0.041 (menor que 0.05), por lo que se rechaza la hipótesis nula y se concluye que hay evidencias suficientes para afirmar que hay diferencia estadística entre administrar bolos de noradrenalina 5mcg y bolos de efedrina 5mg, considerando el fármaco noradrenalina es más eficaz, al requerir menos número de dosis para el manejo de la hipotensión obstétrica, con un nivel de significación del 5%. ( TABLA 4 Y GRAFICA 3)

**TABLA 4.** Estadígrafo de U de Mann-Whitney

PRUEBA	N. DOSIS REQUERIDAS
U de Mann-Whitney	325.000
Z	-2.046
Sig. asintótica (bilateral)	.041



**GRAFICA 3.** Comparación dosis bolo efedrina y norepinefrina

Elaboración: fuente propia

## DISCUSION

La hipotensión espinal se debe principalmente a un bloqueo del tono simpático en el sistema arterial, con una reducción de la resistencia vascular sistémica, consecuentemente reducción del retorno venoso, precarga y menor gasto cardíaco.<sup>(17)</sup>

La hipotensión materna puede tener consecuencias graves, como la isquemia de órganos, pérdida de la consciencia, colapso cardiovascular y la hipoperfusión útero-placentaria y sufrimiento fetal, provocando bradicardia y acidosis fetal, por eso es importante el manejo de esta.<sup>(18)</sup>

Los vasopresores son eficaces para prevenir y tratar la hipotensión de la anestesia espinal, pero se ha debatido la elección del vasopresor. La fenilefrina y la efedrina son los vasopresores de elección. La efedrina ha sido el vasopresor estándar de oro, es un simpaticomimético que tiene un mecanismo de acción directo (agonista de los receptores  $\alpha$  y  $\beta$ ) e indirecto (liberación de norepinefrina), lo que provoca un aumento de la contractilidad miocárdica, frecuencia cardíaca y, por tanto, del gasto cardíaco; también provoca vasoconstricción periférica y eleva la presión arterial.<sup>(32)</sup> El metabolismo fetal también fue estimulado por la activación del receptor adrenérgico  $\beta$  debido a la administración de efedrina, reducir el pH de la sangre cordón umbilical fetal, provocando una acidosis fetal.<sup>(34)</sup>

La norepinefrina tiene tanto efecto  $\alpha$ - como actividad  $\beta$ 1-adrenérgica adecuada para mantener la presión arterial con menos bradicardia y mayor frecuencia cardíaca materna.<sup>(36)</sup> El perfil de seguridad de la noradrenalina para el feto y el recién nacido es una preocupación potencial, estudios han demostrado que la norepinefrina no eleva en el feto la frecuencia cardíaca, ni aumenta la demanda metabólica fetal.<sup>(36) (37)</sup>

Considerando, la búsqueda sistemática de literatura que se realizó se determinó que no existen estudios suficientes, excepto el estudio de Ali Elnabtity A. y col.<sup>(42)</sup>, con relación al uso de noradrenalina para el tratamiento de la hipotensión durante la anestesia

espinal en pacientes obstétricas, debido a esto, se realizó el presente estudio con la finalidad de comparar la efedrina y noradrenalina para el manejo de la hipotensión materna posterior a bloqueo subaracnoideo en cesárea.

A partir de los hallazgos encontrados en este estudio, se demostró que la noradrenalina es más eficaz que la efedrina en el manejo de la hipotensión obstétrica, al requerirse menos números de bolos de este fármaco en comparación con el uso de efedrina.

Este resultado fue similar a los obtenidos en el estudio de Ali Elnabtity A. y col, comparó la administración de bolos profilácticos intermitentes i.v. de norepinefrina de 5 mcg en el momento del bloqueo intratecal o bolos profilácticos de efedrina 10 mg para contrarrestar el efecto hipotensor de la anestesia espinal en la cesárea. Los resultados del estudio mostraron que el número de bolos de vasopresores utilizados durante la anestesia espinal fueron más bajos en norepinefrina en comparación con el uso de efedrina.<sup>(42)</sup>

De igual manera coincidimos con un Onwochei y col. estudió el efecto de diferentes bolos intravenosos intermitentes de noradrenalina para prevenir la hipotensión materna en el 90% de las mujeres durante la anestesia espinal para el parto por cesárea (DE 90), los resultados obtenidos sugieren que el uso de bolos intravenosos intermitentes de norepinefrina dosis de ED90 de 6 µg para prevenir la hipotensión espinal inducida en la cesárea electiva parece ser factible y no se observó que estuviera asociado con resultados adversos.<sup>(39)</sup>

Por lo tanto, la noradrenalina tiene acción sobre los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  y  $\beta_1$ , aumentando la presión arterial sistólica, la resistencia vascular periférica y el gasto cardíaco, con esto manteniendo una buena perfusión uteroplacentaria y no se ha evidenciado alteración en el metabolismo fetal, considerando una buena opción en el manejo farmacológico de la hipotensión obstétrica, por lo cual se debería seguir realizando investigaciones en cesáreas de urgencias y programadas, y ampliando la población de estudio no solo con el criterio de primigestante sino todas las embarazadas con presencia de hipotensión arterial secundaria a anestesia neuroaxial

en cesárea.



## **CONCLUSIONES**

La noradrenalina ha demostrado ser mejor que la efedrina en el manejo de la hipotensión obstétrica, al existir diferencia en el número de bolos de dosis entre estos fármacos requiriendo menos número de bolos de norepinefrina para el manejo de la hipotensión arterial posterior al bloqueo subaracnoideo en las pacientes sometidas a cesárea.

## RECOMENDACIONES

- Establecer protocolo con noradrenalina para manejo de hipotensión arterial posterior a anestesia neuroaxial en pacientes sometidas a cesárea en nuestro hospital.
- Familiarizar al personal de anestesiología sobre la administración de vasopresor de noradrenalina en dosis bolo intravenoso con ED 90 de 6mcg, para estabilización del paciente en la hipotensión arterial secundario a anestesia neuroaxial en cesárea.
- Ampliar las investigaciones comparativas entre opciones terapéuticas farmacológicas existentes para el tratamiento de hipotensión arterial inducida por la anestesia neuroaxial en cesárea.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ojeda J.et al. Cambios fisiológicos durante el embarazo. Su importancia para el anestesiólogo. Medisur. 2011; 9(5):484-491
2. Bhatia P, Chhabra S. Physiological and anatomical changes of pregnancy: Implications for anaesthesia. Indian J Anaesth.2018; 62:651-7.
3. Flood P. Rollins M. Anestesia en Obstetricia. En: Miller R Miller Anestesia. 8ªedición.Elsevier, 2015. Cap.77:2329-2335
4. Bedson, R., Riccoboni, A. Physiology of pregnancy: clinical anaesthetic implications. Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain. 2014;14(2):69–72
5. Soma-Pillay, P., Nelson-Piercy, C., Tolppanen, H. Physiological changes in pregnancy. Cardiovascular journal of Africa. 2016. 27(2), 89–94.
6. Talbot, L., MacLennan, K. Physiology of pregnancy. Anaesthesia & Intensive Care Medicine. 2016; 17(7), 341–345
7. Marrón P.et al. Anestesia general versus anestesia neuroaxial en la operación cesárea: ¿cómo tomar la mejor decisión? Revista mexicana de anestesiología. 2015:38(1)47-56
8. Manny Z. Aide., Tovar R. José M. incidencia de la operación cesárea según la clasificación de Robson en el Servicio de Ginecología y obstetricia del Hospital Gral. Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez del instituto de Seguridad Social al Servicio de los trabajadores del Estado. Cirugía y cirujanos. 2018; 86:261-269.
9. Hernández-Espinosa C. La epidemia de cesáreas como limitante del parto humanizado. Medicas UIS. .2019; 32(1):9-12.
- 10.El Instituto National de Estadística y Geografía (INEGI) y el Consejo Nacional de

Población (CONAPO).Comunicado de prensa NÚM. 244/19. [Internet].2019;.Disponible en:<https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2019/EstSociodemo/ENADID2018.pdf>

11. Apfelbaum J.et al. Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia. *Anesthesiology*. 2016; 124(2) ,278-279.

12. Ibarra L.et al. Profilaxis de la hipotensión arterial en la cesárea de urgencia. *MediCiego*. 2018; 23(3):13

13. Marron P.et al. Anestesia general versus anestesia neuroaxial en la operación cesárea: ¿cómo tomar la mejor decisión?. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2015;38(1):47-48

14. Ibarra-Malangón PA. Complicaciones del bloqueo neuroaxial en la paciente obstétrica. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2019;42(1):184-185

15. Onishi E.et al. Optimal intrathecal hyperbaric bupivacaine dose with opioids for cesarean delivery: a prospective double-blinded randomized trial. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2017;31:68 – 73

16. Rodriguez Y.et al. Eficacia clínica de la bupivacaína al 0,5 % asociada a dosis de fentanilo en la anestesia espinal para cesárea.*Mediciego*.2017;23(4)

17. González S. Hipotensión arterial después de la anestesia subaracnoidea en la cesárea: incidencia y factores de riesgo. *Revista cubana de anestesiología y reanimación*.2017; 16 (1):1-13.

18. 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; 54:909–21

19. Šklebar I, Bujas T, Habek D. Spinal anaesthesia-induced hypotension in obstetrics: prevention and therapy. *Acta Clin Croat*. 2019; 58 (1):90-95

20. Ochoa G. et al. Prevención y tratamiento de hipotensión materna durante la cesárea bajo bloqueo espinal. *Revista mexicana de anestesiología*. 2016;39 (1): 71-78.
21. Lee J, George, Ronald B., Habib, Ashraf. Spinal-induced hypotension: Incidence, mechanisms, prophylaxis, and management: Summarizing 20 years of research. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*.2020; 31(1), 57–68.
22. Conyedo M. et al. Anestesia subaracnoidea en la paciente obstétrica: profilaxis y tratamiento de la hipotensión arterial. *Gaceta medica espirituana*. 2019; 11 (3)
23. Gousheh MR, Akhondzade R, Asl Aghahoseini H, Olapour A, Rashidi M. The Effects of Pre-Spinal Anesthesia Administration of Crystalloid and Colloid Solutions on Hypotension in Elective Cesarean Section. *Anesthesiology and Pain Medicine*. 2018;8(4)
24. Hasanin A., Mokhtar A., Badawy A., Fouad R., Post-spinal anesthesia hypotension during cesarean delivery. *Egyptian Journal of Anaesthesia*. 2017 April. Vol.33:189-193.
25. Miranda D, Lacassie H. Fluidoterapia para la Prevención de Hipotensión Arterial Secundaria a Anestesia Espinal en Operación Cesárea: ¿Tenemos todas las respuestas?. *Revista Chilena de Anestesiología*. 2017; 46: 80-85
26. Ni HF, Liu HY, Zhang J, Peng K, Ji FH. Crystalloid Coload Reduced the Incidence of Hypotension in Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery, When Compared to Crystalloid Preload: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2017;2017: 3462529.
27. Bajwa SJ, Kulshrestha A, Jindal R. Co-loading or pre-loading for prevention of hypotension after spinal anaesthesia! a therapeutic dilemma. *Anesth Essays Res*. 2013;7(2):155-159.
28. Ngan Kee W. The use of vasopressors during spinal anaesthesia for caesarean section. *Obstetric and gynecological anesthesia*. 2017; 30(3):319-325
29. Kinsella S. et al. International consensus statement on the management of

hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia*.2017; 73(1), 71–92.

30. Sanjay Nag D, Prasad Samaddar D, Chatterjee A. Kumar H, Dembla A. Vasopressors in obstetric anesthesia: A current perspective. *World Journal of Clinical Cases*. 2015; 3(1): 58-64

31. Butwick A, Columb M, Carvalho B. Preventing spinal hypotension during Caesarean delivery: what is the latest?. *British Journal of Anaesthesia* .2015; 114 (2): 183–186

32. Heesen M, Stewart A, Fernando R. Vasopressors for the treatment of maternal hypotension following spinal anaesthesia for elective caesarean section: past, present and future. *Anaesthesia*. 2015; 70:252-257

33. Xua C.,Liub S.,Huanga Y.,Guoa X.,Xiaoa H.,Qi D. Phenylephrine vs ephedrine in cesarean delivery under spinal anesthesia: A systematic literature review and meta-analysis. *International Journal of Surgery*.2018; 60, 48–59.

34. Farias F., Wanderley P.,Souza C., Natalino Salgado N. Evaluación comparativa entre el metaraminol, la fenilefrina y la efedrina en la profilaxis y en el tratamiento de la hipotensión en cesáreas bajo anestesia espinal. *Revista brasileira de anestesiología*.2014; 64(5):299-306.

35. Nazir I., Bhat M.,Qazi S.,Buchh V.,Gurcoo S. Comparison between phenylephrine and ephedrine in preventing hypotension during spinal anesthesia for cesarean section. *Journal of Obstetric Anaesthesia and Critical Care*.2012; 2 (2).

36. Dusitkasem S.et al.Comparison of Phenylephrine and ephedrine in Treatment of Spinal-induced Hypotension in High-Risk Pregnancies: A narrative Review. *Frontiers in Medicine*. 2017;4.

37. Vallejo M., Zakowski M. Old Ways Do Not Open New Doors: Norepinephrine for

First- Line Treatment of Spinal Hypotension. International Anesthesia Research Society.2018;126(6):1809-1810.

38. Wang, X., Shen X., Liu S.,Yang J., Xu S. The Efficacy and Safety of Norepinephrine and Its Feasibility as a Replacement for Phenylephrine to Manage Maternal Hypotension during Elective Cesarean Delivery under Spinal Anesthesia. BioMed Research International. 2018; 2018: 1869189.

39. Hassabelnaby Y. et al. Comparison of two Norepinephrine rescue bolus for Management of Post-spinal hypotension during Cesarean Delivery: a randomized controlled trial. BMC Anesthesiology.2020; 20(84):1-8

40. Onwochei D. et al. Norepinephrine Intermittent Intravenous Boluses to Prevent Hypotension During Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery: A Sequential Allocation Dose-Finding Study. International Anesthesia Research Society.2017; 125 (1):212-218.

41. Mohta M., Dubey M., Malhotra R., Tyagi A. Comparison of the potency of phenylephrine and norepinephrine bolus doses used to treat post-spinal hypotension during elective caesarean section. Int J Obstet Anesth. 2018.

42. Xu T,et al. Norepinephrine intravenous prophylactic bolus versus rescue bolus to prevent and treat maternal hypotension after combined spinal and epidural anesthesia during cesarean delivery: a sequential dose-finding study. Annals of Translational Medicine. 2019; 7(18):451

43. Ali Elnabtity A., Foad M. Norepinephrine versus Ephedrine to Maintain Arterial Blood Pressure during Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery: A Prospective Double-blinded Trial. Anesthesia: Essays and Researches. 2018 Jan-Mar; 12(1):92-97

44. Kee W. A random-allocation graded dose-response study of norepinephrine and phenylephrine for treating hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. Anesthesiology. 2017; 127:934 –41

45. Sharkey A,et al. Comparison of Intermittent Intravenous Boluses of Phenylephrine

and Norepinephrine to Prevent and Treat Spinal-Induced Hypotension in Cesarean Deliveries: Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg.* 2019 Nov;129(5):1312-1318



# ANEXO

## 1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

### FICHA DE IDENTIFICACION

Nombre:		
Edad:	IMI:	Fecha:
Peso:	Talla:	

GRUPO A: Norepinefrina 5 mcg IV

GRUPO B: Efedrina 5 mg IV

	BASALES	HIPOTENSION	1 MIN	3 MIN	6 MIN	COMPLICACIONES
FC						
TAS						
TAD						
TAM						
FARMACO/DOSIS						

\*Hipotensión arterial sistólica:<100mmhg, PAM <60mmHg

Operador \_\_\_\_\_

## 2.CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Gobierno del Estado de México  
Instituto de Materno Infantil del Estado  
de México Hospital de Ginecología y  
Obstetricia

NOMBRE: \_\_\_\_\_ IMI \_\_\_\_\_ FECHA \_\_\_\_\_

Consentimiento informado para participar en un estudio de investigación médica:

COMPARACION DE EFEDRINA VS NORADRENALINA PARA EL MANEJO DE HIPOTENSION ARTERIAL SECUNDARIO A BLOQUEO SUBARACNOIDEO EN PACIENTES SOMETIDAS A CESAREA EN EL HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA IMIEM DURANTE 6 MESES.

Investigación principal M.C. Lina María Gutiérrez Castañeda

A usted se le está invitando a participaren este estudio de investigación médica. Este procedimiento se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

OBJETIVO DEL ESTUDIO: Determinar el mejor fármaco para el manejo de Hipotensión arterial presentada posterior a Bloqueo Subaracnoideo en pacientes Gestantes sometidas a Cesárea en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del IMIEM de abril 2020 a octubre 2020

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO: Si Ud. acepta participar, antes de la entrada a sala de cirugía, será entrevistada para recojo de datos generales, se le pasará bolo de cristaloiide 300ml, inmediatamente después de la anestesia se le colocará bolos de norepinefrina o efedrina, si presenta Hipotensión arterial sistólica:<100mmhg, PAM <60mmHg

RIESGOS ASOCIADOS AL ESTUDIO: Hipertensión arterial, taquicardia, dolor de pecho, náuseas, vomito

### ACLARACIONES

Su decisión de participar en el estudio es voluntaria, no habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, no recibirá pago por su participación, el estudio será confidencial, puede solicitar información en cualquier momento.

Yo he leído y comprendido la información y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria, he sido informado y entendido que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados y difundidos con fines científicos.

---

Nombre del paciente y firma

---

Fecha y Hora

### **3.REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD.**

Título Segundo: De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos.

Capítulo 1: Disposiciones comunes.

Artículo 13: En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

Artículo 14: La investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases:

- I. Se ajustará a los principios científicos y éticos que la justifiquen.
- II. Se fundará en la experimentación previa realizada en animales en el laboratorio o en otros hechos científicos.
- III. Se deberá realizar sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo.
- IV. Deberán prevalecer siempre la probabilidad de los beneficios esperados sobre los riesgos predecibles.
- V. Contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal, con las excepciones que este reglamento señala.
- VI. Deberá ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una Institución de atención a la salud, que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios que garanticen el bienestar del sujeto de investigación.
- VII. Contará con el dictamen favorable de las comisiones de investigación, ética y de bioseguridad en su caso.

VIII. Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud y en su caso de la secretaria de conformidad con los artículos: 31-62-69-71-73 y 88 de este reglamento.

Artículo 15: Cuando el diseño experimental de una investigación que se realice en seres humanos incluya varios grupos, se usarán métodos aleatorios de selección para obtener una asignación imparcial de los participantes en cada grupo y deberán tomarse las medidas pertinentes para evitar cualquier riesgo o daño de los sujetos de investigación.

Artículo 17: Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efecto de este reglamento las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías:

I. Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en las que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada a las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

II. Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamiento rutinario: como pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva, electrocardiograma, termografía, etc.

III. Investigación con riesgo mayor que el mínimo: Son aquéllas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos y modalidades que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.