

**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**



**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE NORADRENALINA EN INFUSIÓN
VS NORADRENALINA EN BOLOS COMO TRATAMIENTO PARA LA
HIPOTENSIÓN SECUNDARIA A BLOQUEO NEUROAXIAL EN PACIENTES
SOMETIDAS A CESÁREA**

HOSPITAL MATERNO INFANTIL ISSEMyM TOLUCA

TESIS

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD DE
ANESTESIOLOGÍA**

PRESENTA:

M.C. CARLOS IGNACIO CARRIOLA ZAMILPA

DIRECTOR DE TESIS

M.E. EN ANESTESIOLOGÍA JUAN CARLOS SANCHEZ MEJÍA

REVISORES:

M.E. EN ANESTESIOLOGÍA LUIS RICARDEZ CUEVAS

M.E. EN ANESTESIOLOGÍA JUAN MANUEL MIRANDA CEDILLO

M.E. EN ANESTESIOLOGÍA ELIZABETH MIRÓN MILLÁN

M.E. EN ANESTESIOLOGÍA ANGEL MOSSO YAH

TOLUCA ESTADO DE MÉXICO 2021

RESUMEN

1. **Introducción:** En pacientes sometidas a cesárea la hipotensión secundaria a bloqueo neuroaxial constituye un reto para el anestesiólogo y se convierte en piedra angular del manejo anestésico, por lo que contar con tratamientos eficaces y seguros son parte de un manejo integral del binomio
2. **Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad del uso de noradrenalina para tratamiento de la hipotensión secundaria a bloqueo neuroaxial en pacientes sometidas a cesárea
3. **Material y métodos:** Se realizó un ensayo clínico aleatorizado donde se incluyeron pacientes operadas de cesárea de acuerdo a los criterios de inclusión. Se dividió en dos grupos: "grupo 0" pacientes a los que se administró infusión de noradrenalina dosis de 0.05 mcg/kg/m posterior a hipotensión por bloqueo neuroaxial y "grupo 1" pacientes a los que se administró noradrenalina dosis bolo de 8 mcg a los 5 minutos posterior a la hipotensión por bloqueo neuroaxial, con dosis subsecuentes.
4. **Resultados:** Se registraron signos vitales a los 5, 10 y 15 minutos posterior a la administración del fármaco con un valor de $p < 0.001$ en el grupo de 5 minutos a favor del grupo 1, sin diferencia significativa a los 10 y 15 minutos.
5. **Conclusiones:** La administración de Noradrenalina en bolos resultó ser eficaz y segura a dosis de 8 mcg vs infusión a dosis 0.05 mcg/kg/m sin demostrar efectos adversos en este estudio.

Palabras Clave: Noradrenalina, Hipotensión, Cesárea

Abstract

1. **Introduction:** In patients undergoing cesarean section, hypotension secondary to neuraxial block constitutes a challenge for the anesthesiologist and becomes a cornerstone of anesthetic management, so having effective and safe treatments are part of a comprehensive management of the binomial
2. **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of the use of norepinephrine for the treatment of hypotension secondary to neuraxial block in patients undergoing cesarean section.
3. **Material and methods:** A randomized clinical trial was carried out in which patients undergoing cesarean section were included according to the inclusion criteria. It was divided into two groups: "group 0" patients who received an infusion of norepinephrine at a dose of 0.05 mcg/kg/m after hypotension due to neuraxial blockade and "group 1" patients who received noradrenaline bolus dose of 8 mcg 5 minutes after hypotension due to neuraxial blockade, with subsequent doses.
4. **Results:** Vital signs were recorded at 5, 10 and 15 minutes after drug administration with a value of $p < 0.001$ in the 5-minute group in favor of group 1, with no significant difference at 10 and 15 minutes.
5. **Conclusions:** The administration of noradrenaline in boluses turned out to be effective and safe at a dose of 8 mcg vs infusion at a dose of 0.05 mcg/kg/m without showing adverse effects in this study.

Key Words: Noradrenaline, Hypotension, Cesarean Section

ÍNDICE

MARCO TEORICO	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
JUSTIFICACIONES	11
HIPÓTESIS	12
OBJETIVOS	12
METODOLOGÍA	13
IMPLICACIONES ÉTICAS	19
ORGANIZACIÓN	20
PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO	20
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	25
CONCLUSIONES	27
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	28
ANEXOS	32

1. GENERALIDADES

El bloqueo neuroaxial tiene una amplia gama de aplicaciones clínicas en cirugía, obstetricia, tratamiento del dolor agudo postoperatorio y alivio del dolor crónico. La anestesia intradural o epidural con anestésico local mediante punción única se utiliza con más frecuencia para cirugía de la porción inferior del abdomen, órganos pélvicos, extremidades inferiores, y para las cesáreas¹.

Tiene la ventaja en comparación con la anestesia epidural en proporcionar mayor bloqueo sensitivo, sin embargo, tiene la desventaja de inducir un inicio rápido de bloqueo simpático que puede ser grave si no se previene adecuadamente y esto a su vez, puede tener consecuencias adversas para la madre y el neonato, que pueden ser desde leves ocasionando náuseas, vómito y mareos; así como graves que pueden comprometer la vitalidad del binomio^{2,3}.

La operación cesárea es una de las cirugías con mayor incidencia en nuestro medio, siendo de vital importancia el adecuado manejo trans-anestésico de la hipotensión inducida por la técnica regional

DEFINICIÓN DE ANESTESIA ESPINAL

Es una técnica anestésica neuroaxial que consiste en la administración de anestésico local intratecal, a través de agujas espinales especiales, produciendo una pérdida de continuidad en la transmisión del impulso nervioso, autolimitado bajo la zona de difusión final del anestésico⁴

FISIOLOGIA DEL LIQUIDO CEFALORAQUIDEO

La capacidad total de la cavidad cerebroespinal en el adulto es de 1,600 a 1,700 ml. El volumen varía de 50 a 70 ml en lactantes, hasta 75 a 270 ml en el adulto dividido entre el sistema ventricular (25%), canal espinal (20 a 50%) y espacio subaracnoideo (25 a 55%)⁵

El LCR es producido principalmente por los plexos coroideos, el 10 y 30% del fluido proviene del líquido intersticial cerebral. Dos terceras partes del volumen del LCR se producen mediante secreción activa en plexos coroideos situados en

ventrículos, principalmente en los laterales. La tasa de formación del LCR es de 0.35 a 0.40 ml/min, que equivale a 20 ml/h o 500 a 650 ml/día. Esta velocidad permite reponer el volumen total de LCR 4 veces al día, su recambio total ocurre en 5 a 7 horas. Los plexos coroideos pueden producir LCR a una tasa de 0.21 ml/min/g tejido, la que es mayor a la de cualquier otro epitelio secretor. La secreción del LCR varía en forma circadiana, siendo las primeras horas de la mañana en las que se produce la mayor cantidad del fluido. Puede ser inhibida por esteroides, acetazolamida, diuréticos y temperaturas bajas; también es inhibida por inervación simpática a través de la activación de receptores adrenérgicos β_2 , por lo que es posible que los bloqueadores de dichos receptores aumenten la secreción del LCR. Adicionalmente, el aumento de la presión intracraneal (PIC) puede reducir la secreción del LCR al disminuir el flujo sanguíneo a nivel de los plexos coroideos⁵.

FISIOLOGIA DEL BLOQUEO NEUROAXIAL

El anestésico local unido al tejido nervioso interrumpe la transmisión nerviosa, lo que da lugar al bloqueo nervioso⁶.

Para la anestesia intradural los sitios de unión diana se encuentran dentro de la médula espinal (porciones superficiales y profundas) y sobre las raíces nerviosas espinales dentro de los espacios subaracnoideo. Las raíces de los nervios espinales se consideran los lugares de acción más importantes. Los nervios del espacio subaracnoideo son muy accesibles y fácilmente anestesiados, incluso con una pequeña dosis de anestésico local, en comparación con los nervios extradurales, a menudo envueltos por la duramadre. La velocidad del bloqueo nervioso depende del tamaño, área superficial y grado de mielinización de las fibras nerviosas expuestas al anestésico local. Los nervios más pequeños son más sensibles a los efectos de los anestésicos locales debido a su relación relativamente elevada entre el área superficial de la membrana y el volumen unitario del axón. Por ejemplo, las pequeñas fibras simpáticas preganglionares (fibras B, de 1-3 mm, mínimamente mielinizadas) son las más sensibles al bloqueo con anestésico local. Entre los nervios sensitivos, las fibras C (0,3-1 mm, no mielinizadas), que conducen la sensación de temperatura fría, se bloquean más fácilmente o antes que las fibras A-d (1-4 mm, mielinizadas), que conducen la sensación de punción. Las fibras A-b (5-12 mm, mielinizadas), que conducen

la sensación táctil, son las últimas en ser afectadas entre las fibras sensitivas. Las fibras motoras A-a, más grandes (12-20 mm, mielinizadas), son más resistentes que cualquiera de las fibras sensitivas. La regresión de bloqueo (recuperación) se sigue en orden inverso: primero la función motora seguida por la táctil; a continuación, la de punción, y, finalmente, la sensación de frío. Otra manifestación de sensibilidad relativa o susceptibilidad a los efectos de los anestésicos locales está en las diferencias observadas en la altura máxima del bloqueo (altura de la anestesia más alta o más craneal) según cada modalidad sensitiva, que se denomina *bloqueo sensitivo diferencial*. Por ejemplo, la altura de la anestesia para la sensación de frío (también la altura aproximada del bloqueo simpático) es la más craneal, y es, en promedio, uno o dos segmentos espinales más elevada que la altura anestésica a la punción, que a su vez es uno o dos segmentos más elevada que la altura de la anestesia táctil⁶

La penetración y absorción del fármaco es directamente proporcional a la cantidad de fármaco, a la concentración del fármaco en el líquido cefalorraquídeo (LCR), al área de superficie de contacto, al contenido lipídico (elevado en la médula espinal y en los nervios mielinizados) y a la vascularización del tejido local, pero está inversamente relacionada con el tamaño de la raíz nerviosa. La concentración de anestésico local en el LCR es más elevada en el lugar de la inyección subaracnoidea en caso de anestesia subaracnoidea (generalmente en la zona de L2-L4)⁶.

La difusión es el mecanismo principal de distribución de anestésico local dentro del LCR desde áreas de alta concentración (es decir, en el sitio de inyección) hacia otros segmentos de la médula espinal con baja concentración de fármacos. La extensión cefálica tras la administración de una dosis pequeña de anestésico local, a menudo evidente en 10-20 min, está relacionada con el tiempo de circulación del LCR. Se cree que las oscilaciones longitudinales generadas por las pulsaciones de las arterias del cráneo son responsables de la circulación del LCR. Esto probablemente facilita la distribución cefálica del anestésico local desde el espacio subaracnoideo lumbar hasta las cisternas basales en 1 h desde la inyección^{8,9}.

La regresión del bloqueo nervioso se debe a una disminución en la concentración de fármaco en el LCR, que a su vez es causada por la absorción por tejido no nervioso y, lo más importante, por la absorción vascular. El período de regresión del bloqueo también se correlaciona inversamente con el volumen del LCR. El fármaco se absorbe por los vasos de la piamadre o los vasos epidurales mediante retrodifusión antes de entrar en la circulación sistémica. No se produce ningún metabolismo de fármacos en el LCR. La velocidad de eliminación depende también de la distribución del anestésico local; la mayor propagación expondrá al fármaco a una mayor área para la absorción vascular y, por tanto, tendrá una duración de acción más corta. Los anestésicos locales liposolubles (p. ej., bupivacaína) se unen a la grasa epidural para formar un depósito que puede ralentizar la absorción vascular⁶.

Los efectos de los bloqueos neuroaxiales sobre la presión arterial son similares en algunos aspectos a la utilización combinada de bloqueantes α_1 y β -adrenérgicos sobre el gasto cardíaco: volumen sistólico y frecuencia cardíaca reducidos debido al bloqueo de fibras simpáticas periféricas (T1-L2) y cardíacas (T1-T4), así como de la secreción de la médula suprarrenal. Se cree que la disminución de la presión arterial es más gradual y de menor magnitud con anestesia epidural que con anestesia subaracnoidea a alturas similares.

Lo más importante es que el grado al que la presión arterial disminuye con cualquiera de las técnicas depende de múltiples factores, incluida la edad del paciente y el estado del volumen intravascular⁶.

Existen diferentes efectos cardiovasculares los cuales están determinados por el nivel metamérico bloqueado, mediante la acción farmacológica de los anestésicos locales, que bloquean los canales de sodio a nivel celular produciendo una hiperpolarización en las fibras nerviosas motoras, sensitivas y simpáticas que emergen de la médula espinal⁹. De forma fisiológica actúan similar al uso combinado de bloqueadores adrenérgicos α_1 y β , disminuyendo la frecuencia cardíaca, en relación al nivel alcanzado y si este llega a la emersión de las fibras cardioaceleradoras. Esta simpatectomía causa vasodilatación venosa y arterial, pero la gran cantidad de sangre en el sistema venoso (75% de la sangre circulante), hace que el efecto predominante sea la venodilatación como resultado de la limitada cantidad de musculo liso venoso, en comparación

con la musculatura lisa arterial que mantiene un grado de tono autónomo. Después de un bloqueo neuroaxial, el gasto cardiaco se mantiene, aún con una disminución de las resistencias periféricas de 15-18% en pacientes normovolémicos. Al disminuir la presión arterial más del 30% de su basal, se cree que el uso de Efedrina, un agonista mixto adrenérgico, mejora la circulación no cardiaca; un α agonista puro, se usa cuando el paciente tiene un requerimiento específico y definido de presión arterial. El concepto que la disminución de la presión arterial producida por el bloqueo neuroaxial puede ser minimizada con la administración de cristaloides intravenosos a diferentes dosis probablemente no es válido⁶.

El bloqueo simpático inducido por el bloqueo espinal conduce a la vasodilatación y consecuentemente causa hipotensión en las pacientes sometidas a cesárea. Una disminución de la presión sistólica puede comprometer flujo sanguíneo uterino y circulación fetal, y por lo tanto causar hipoxia fetal y acidosis. La hipotensión durante la cesárea realizada bajo anestesia espinal ha sido objeto de investigación médica para más de 50 años. La incidencia de hipotensión durante la anestesia espinal para cesárea varía en diferentes estudios, que van del 7,4% al 74,1%¹⁰

NORADRENALINA

Las glándulas adrenales (llamadas suprarrenales) se ubican en el espacio retroperitoneal, sobre el polo superior de ambos riñones; se divide en dos órganos endocrinos: la corteza adrenal (produce glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos) y la médula adrenal libera catecolaminas (CA) hacia la circulación sanguínea. La médula adrenal se compone en su mayoría de células llamadas cromafines o feocromocitos, almacenan catecolaminas como la adrenalina y noradrenalina, también contienen péptidos, opioides, incluyendo met-enkefalina, leu-enkefalina, neuropéptido Y, sustancia P y la serotonina¹¹.

La norepinefrina es un potente vasopresor con fuerte acción agonista del receptor α -adrenérgico y relativamente débiles acciones agonistas β -adrenérgicas, se espera que la acción cronotrópica limite la bradicardia⁷.

Se ha utilizado como vasopresor en pacientes obstétricas, pero existe poca información sobre la dosis para el manejo de la hipotensión post-espinal⁷

La noradrenalina es la catecolamina primaria liberada por nervios adrenérgicos posganglionares. Es un potente agonista α_1 -adrenérgico, con un nivel relativamente modesto actividad agonista beta. Causa vasoconstricción marcada con algunos efectos inotrópicos directos. La dosis efectiva 90 para prevención de hipotensión es 5,8 μg ⁷

Tabla 1 Comparación de vasopresores comúnmente usados

	Efedrina	Fenilefrina	Metaraminol	Noradrenalina	Adrenalina
Receptor	B1, B2 débil A	A1	A1/ Débil B	A1, B	A1, B
Mecanismo	Indirecto	Directo	Directo/Indirecto	Directo	Directo
Inicio de acción	Lento	Inmediato	1-2 min	Inmediato	Inmediato
Duración	Prolongado	Intermedio	Prolongado	Corto	Corto

Fuente: International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia⁸

EFFECTOS DE LA HIPOTENSIÓN SECUNDARIO A BLOQUEO NEUROAXIAL DURANTE LA CESÁREA

La anestesia espinal causa hipotensión a través de varios mecanismos fisiopatológicos, el más significativo siendo un inicio rápido de inhibición del sistema simpático debido al aumento de la sensibilidad de las fibras nerviosas a los anestésicos locales durante el embarazo. El nivel de bloqueo simpático. está conectado al grado de diseminación del anestésico local dentro del espacio subaracnoideo, a menudo es difícil de predecir y generalmente alcanza varios dermatomas superiores a los niveles sensoriales de bloqueo. La mayor sensibilidad a los anestésicos locales combinado con compresión aortocava del utero en la embarazada son las principales razones de mayor incidencia y niveles más altos de hipotensión en embarazadas, en comparación con pacientes no obstétricas.

Las mujeres embarazadas también exhiben un mayor nivel de actividad simpática en comparación con la actividad parasimpática. La simpátólisis por lo tanto conduce a un mayor grado de vasodilatación periférica y predominio de actividad parasimpática, reduciendo consecuentemente el retorno venoso y la

precarga cardíaca, y el resultado en bradicardia, náuseas y vómitos. A su vez reduce el gasto cardíaco, que conduce a hipotensión sistémica. Este estado es agravado aún más por la compresión aortocava. Un bloqueo simpático mayor reduce proporcionalmente la aparición de mecanismos compensatorios a través de barorreceptores y aumenta el riesgo de reflejos cardioinhibitorios como el reflejo de Bezold-Jarisch y, en última instancia, paro cardíaco y muerte. Las náuseas y los vómitos ocurren significativamente más frecuentemente durante la anestesia espinal para cesárea en comparación con la cirugía no obstétrica, y son principalmente causados por hipotensión aguda la cual reduce la perfusión cerebral, induce isquemia transitoria del tronco encefálico y activa los centros de vómitos. Esto también puede resultar en hipoxia cerebral transitoria conectada con una significativa disminución en el volumen sanguíneo cerebral materno, saturación de oxígeno cerebral como se muestra en estudios realizados con espectroscopía de infrarrojo cercano (NIRS)¹². Esto también está en línea con la observación que la inhalación de oxígeno puede prevenir la hipoxia cerebral y reducir la incidencia de náuseas¹³. La hipotensión materna prolongada puede provocar vertigo y disminución del nivel de conciencia, que ocurre menos cuando la caída de la presión arterial es tratada de inmediato¹⁰

La anestesia espinal reduce el flujo sanguíneo esplácnico aproximadamente 20%, que se pronuncia adicionalmente en caso de hipotensión sistémica, la hipoperfusión esplácnica resulta en la liberación de sustancias como la serotonina, que es otro mecanismo fisiopatológico de náuseas y vómitos¹⁰.

Estudios del efecto que tiene la hipotensión durante la cesárea sobre la fisiología fetal en humanos sigue siendo escaso; sin embargo, la investigación realizada en animales muestra que la reducción > 60% en el flujo sanguíneo útero-placentario, resulta en bradicardia y acidosis fetal en neonatos no comprometidos previamente. Neonatos nacidos de madres con anestesia espinal cursando con hipotensión fueron significativamente con mayor tendencia a acidosis. La hipotensión que duró más de 2 minutos se correlacionó con un aumento significativo de oxipurinas y peróxidos lipídicos en la vena umbilical, que es indicativo de una lesión por isquemia-reperfusión^{10,20}. La duración de la hipotensión juega un papel más importante que su gravedad. Una caída transitoria de $\geq 30\%$ de la presión, no afectó al Apgar, estado del neonato,

incidencia del meconio, líquido amniótico o la necesidad de oxigenoterapia del neonato. La hipotensión con duración menor de 2 minutos no afectó el comportamiento neurológico, mientras que la hipotensión materna con más de 4 minutos se puede vincular con cambios neuroconductuales en los primeros 4 a 7 días del recién nacido¹⁰. La elección del vasopresor utilizado para el tratamiento de la hipotensión es un elemento importante para la interpretación del estado ácido-base del recién nacido¹⁰.

Existen incluso reportes de caso donde presentan episodios de convulsión transitoria combinada con hipotensión severa inmediatamente después anestesia espinal para cesárea¹⁴.

MANEJO DE LA HIPOTENSIÓN DURANTE LA CESÁREA SECUNDARIO A BLOQUEO NEUROAXIAL

La técnica mayormente utilizada para la operación cesárea es la anestesia espinal (subaracnoideo)¹⁵, y que su principal eventualidad es la hipotensión con un índice de presentación oscilante del 20-100%¹⁶.

Encontrar el tratamiento o profilaxis para la hipotensión durante la cesárea secundario a bloqueo neuroaxial se ha convertido en uno de los llamados "Santos Griaes"¹⁷ de la anestesia obstétrica.

Se ha buscado disminuir la dosis de anestésico local y encontrar congruencia con el nivel de bloqueo deseado y la dosis mínima para alcanzar dicho efecto ajustando dosis a peso y estatura de las pacientes¹⁸, y de esta manera disminuir la incidencia de la hipotensión, sin ser eficiente para todos los casos, así como la realización de precarga con cristaloides vs coloides, donde se demostró que el uso de fenilefrina fue significativamente menor en el grupo coloides que en el grupo cristaloides, sin embargo, no hubo diferencias clínicamente significativas entre los grupos en frecuencia cardíaca, pérdida de sangre, temperatura y puntajes de Apgar¹⁹.

Dentro del manejo ya sea profiláctico o terapéutico es de uso común los fármacos simpaticomiméticos entre ellos los más usados, efedrina, epinefrina y

noradrenalina, siendo este último del que menor evidencia científica se encuentra²⁰.

El tratamiento a base de bolos de efedrina (dosis 4 mg)²⁴ es el mayormente usado en nuestro medio, debido a la mayor accesibilidad y experiencia del fármaco, donde se encuentran vidas medias cortas y con efecto simpático moderado²¹, siendo el de mayor efecto taquicardico²². Otro fármaco el cual se ha estudiado y es de preferencia para uso en Estados Unidos de América ya sea como profilaxis/tratamiento es la fenilefrina siendo éste el que produce mayor bradicardia con dosis de 50 µg²⁴

Se han realizado múltiples estudios para encontrar la dosis de tratamiento en bolo de noradrenalina, las cuales difieren de un estudio a otro, en un estudio aleatorizado doble ciego realizado en comparación con fenilefrina con noradrenalina usado dosis de 100 µg y 5 µg respectivamente en el tratamiento para la hipotensión post-espinal, donde el grupo con noradrenalina requirió menor número de dosis de bolos, el cual se realizó en pacientes sometidas a cesárea sin comorbilidad agregada²³, un estudio que se realizó en pacientes con preclampsia se realizó la comparación de noradrenalina, fenilefrina y efedrina dosis de bolos con 4 µg, 50 µg y 4 mg respectivamente, mostrando una eficacia de noradrenalina igual a la fenilefrina pero con mayor seguridad al binomio²⁴, en otro estudio se identificó como dosis efectiva 95 noradrenalina a 6 µg²⁵, y dosis más elevadas como tratamiento profiláctico o terapéutico 11 µg y 12 µg²⁶ Existe además estudios realizados con perfusión continua calculada a 0.05 µg/kg/m^{27,28}, o perfusión estandarizada de 4 µg/m²⁹

La noradrenalina proporciona una eficacia similar para el manejo de la hipotensión en comparación con fenilefrina/efedrina; siendo que muestra ventaja con respecto a ciertos efectos secundarios como bradicardia, náusea y vómito intraoperatorio. Puntualizando, la noradrenalina es una alternativa prometedora. Sin embargo, antes de la aplicación clínica de rutina, se requiere de mas estudios³⁰

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La hipotensión secundaria a bloqueo neuroaxial en la paciente sometida a cesárea es un evento común en la anestesia regional y constituye uno de los pilares del manejo integral de la paciente con serias consecuencias pronósticas para el binomio

Con los datos obtenidos, la noradrenalina es un fármaco simpaticomimético con mayor estabilidad cardiovascular que sus cogeneres (efedrina/fenilefrina), pudiéndose usarse incluso con dosis profilácticas.

La guía de práctica clínica “Reducción de la Frecuencia de operación Cesárea”, recomienda el uso de fenilefrina o efedrina como fármacos para prevención de la hipotensión transoperatoria, sin embargo, en nuestro medio no contamos con fenilefrina y en recientes fechas se ha encontrado desabasto de efedrina lo que conlleva a la necesidad de contar con protocolos y experiencia en otras medidas para su tratamiento, bien siendo el uso de noradrenalina.

Se decide plantear un esquema que es seguro a dosis indicadas y eficientes, empleado a dosis únicas y en perfusión.

PREGUNTA DE INVESTIGACION: ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de noradrenalina en infusión vs noradrenalina en bolos como tratamiento para la hipotensión secundaria a bloqueo neuroaxial en pacientes sometidas a cesárea?

2. JUSTIFICACIONES

CIENTIFICO-ACADÉMICAS:

Actualmente existen poca evidencia científica sobre el uso de noradrenalina como tratamiento de hipotensión en el bloqueo neuroaxial en pacientes sometidas a cesárea, por lo que demostrar la eficacia y seguridad del mismo aumentará nuestro conocimiento científico sobre este tema. nos permitirá modificar nuestras líneas de acción dentro del servicio y aportar conocimiento para la formación de nuevos anesthesiólogos.

-POLÍTICO-ADMINISTRATIVAS

Teniendo en consideración que el Hospital Materno Infantil de ISSEMyM es un hospital de tercer nivel, donde se realizan cesáreas de manera frecuente y considerando que la hipotensión es un evento secundario esperado, se busca implementar estrategias para reducir estos cambios hemodinámicos que impactan de forma contundente en la calidad del manejo trans y posanestésico.

Se pretende contar con un tratamiento agregado al ya establecido en la institución para el manejo de la hipotensión secundaria a bloqueo neuroaxial, y con ello mejorar la calidad de atención hospitalaria, así como la disminución de las posibles complicaciones, los días de estancia intrahospitalaria y el uso de otros medicamentos asociados al evento. Lo anterior, también llevará a una disminución en los costos para la institución.

Se pretende contar con un tratamiento agregado al ya establecido en la institución para el manejo de la hipotensión secundaria a bloqueo neuroaxial, y con ello mejorar la calidad de atención hospitalaria.

3. HIPÓTESIS

El uso de noradrenalina vía intravenosa a dosis de 0.05 µg/kg/m es eficaz y segura como tratamiento para la hipotensión secundaria a bloqueo neuroaxial en comparación con noradrenalina dosis de 8 µg en los pacientes sometidos a cesárea en el Hospital Materno Infantil ISSEMyM.

4. OBJETIVOS

1.1 Objetivo general

Evaluar la eficacia y seguridad del uso de noradrenalina vía intravenosa a dosis de 0.05 µg/kg/m y noradrenalina a dosis de 8 µg como profilaxis para la hipotensión secundaria a bloqueo neuroaxial en los pacientes sometidos a cesárea en el Hospital Materno Infantil ISSEMyM

1.2 Objetivos específicos

- Demostrar la eficacia del fármaco midiendo la tensión arterial media, con su recuperación por arriba del 80% de su valor basal, en pacientes sometidos a procedimientos de cesárea antes del bloqueo neuroaxial, posterior a la administración del anestésico local, a los 5, 10 y 15 minutos posteriores a la administración de noradrenalina
- Medir variables como hipotensión, hipertensión y taquicardia.
- Evaluar si existe necesidad de incrementar la dosis establecida para infusión
- Evaluar la necesidad de repetición de bolos en dosis únicas.
- Registrar los efectos secundarios de los fármacos.
- Identificar las reacciones adversas.

1.3 Objetivos secundarios

- Evaluar la disminución de aparición de náusea vómito transoperatorio

5. METODOLOGIA

A. DISEÑO DE ESTUDIO

- Ensayo clínico, aleatorizado.

B. VARIABLES (Operacionalización de variables)

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
EDAD	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual.	Número de años cumplidos (años)	Cuantitativa discreta	Razón
HIPOTENSIÓN	Es el efecto de presión que ejerce la sangre eyectada del corazón sobre la pared de los vasos. Con valores variables dependientes de cada individuo.	Milímetros de Mercurio (mm Hg), se categorizará en la aparición o no de hipotensión definida como el descenso del 20% del valor basal en presión sistólica, diastólica y media 0: SI 1: NO	Cuantitativa Dicotómica	Razón
HIPERTENSIÓN	Es el efecto de presión que ejerce la sangre eyectada	Milímetros de Mercurio (mm Hg), se	Cuantitativa Dicotómica	Razón

	del corazón sobre la pared de los vasos. Con valores $\geq 140/90$ mmhg	categorizará en la aparición o no de hipertensión definida como el aumento de la presión arterial $\geq 140/90$ mmhg 0: SI 1: NO		
TAQUICARDIA	Es la contracción demasiado rápida de los ventrículos. Se considera cuando la frecuencia cardíaca es superior a 100 latidos por minuto	Latidos por minuto (lpm), se categorizará en la aparición o no de taquicardia definida como > 100 latidos por minuto 0: SI 1: NO	Cuantitativa discreta	Razón
EFFECTOS SECUNDARIOS	Efecto causado por un medicamento	-ansiedad, cefalea, arritmias, extravasación. 0: SI 1: NO	Cualitativa dicotómica	Nominal
GRUPO DE EXPOSICIÓN	Pacientes sometidos a cirugía cesárea	0: administración de dosis bolo noradrenalina 8 ug	Cualitativa Dicotómica	Nominal

		1: administración de noradrenalina infusión de 0.05 mcg/kg/m		
--	--	--	--	--

C. UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes del Hospital Materno Infantil de ISSEMyM Toluca de 18 a 35 años, programados para cesárea bajo anestesia regional

I. Tamaño de la muestra ^{7,28}.

Para estimar el tamaño de la muestra se utilizó la fórmula diferencia de proporciones:

$$n = \left[\frac{Z_{\alpha} \sqrt{2\pi_1(1-\pi_1)} - Z_{\beta} \sqrt{\pi_1(1-\pi_1) + \pi_2(1-\pi_2)}}{\pi_1 - \pi_2} \right]^2$$

Donde:

$Z_{\alpha} = 1.96$

$Z_{\beta} = 0.82$

$\pi_1 =$ proporción de grupo 0 (0.7)

$\pi_2 =$ proporción de grupo 1 (0.62)

$\pi_1 - \pi_2 =$ diferencia entre proporción de grupo 0 – proporción de grupo 1, que sea clínicamente significativa. (0.05)

Considerando una pérdida del 20%, se obtiene un tamaño de muestra de 43 pacientes por grupo

II. Muestreo

Consecutivos en grupos A y B.

III. Criterios de selección

Criterios de inclusión

- 1.- Pacientes programadas para cesárea
- 2.- Pacientes en un rango de edad de 18 a 35 años

Criterios de exclusión.

- 1.- Pacientes con comorbilidad agregada
- 2.- Pacientes con embarazo múltiple
- 3.- Pacientes con obesidad mórbida
- 4.- Pacientes con historia de hipersensibilidad a noradrenalina

Criterios de eliminación.

- 1.- Pacientes que se compliquen durante el transanestésico.

D. INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN

Hoja de recolección de datos. Anexo 1.

E. PROCEDIMIENTO

Se presentó el protocolo al Comité de Investigación y de Ética para su revisión, corrección y en su caso aprobación.

Se trató de un estudio prospectivo realizado en el Hospital Materno Infantil ISSEMyM con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del uso de noradrenalina en el tratamiento de la hipotensión secundario a bloqueo neuroaxial en pacientes programados para cesárea. El estudio se llevó a cabo de la siguiente manera:

- a) Se recopiló la información bibliográfica que dio soporte al protocolo.
- b) Toda interconsulta procedente del servicio de ginecología que cumplió con los criterios de inclusión.
- c) Se solicitó la firma de la carta de consentimiento informado por el paciente. (Anexo 2).
- d) Un médico residente de anestesiología posterior a la hipotensión secundaria a la administración de anestésico local en espacio subaracnoideo administró noradrenalina de manera aleatoria en infusión inmediata de 0.05 mcg/kg/m o noradrenalina dosis bolo de 8 µg en caso de hipotensión (usando para ambos casos concentración de 8 mcg/ml).
- d) Se recabaron las variables de interés en la hoja de datos a su ingreso a sala, en el momento de la hipotensión, a los 5, 10 y 15 minutos posteriores a la administración de noradrenalina
- e) Se realizó el análisis estadístico de los datos y su presentación en cuadros y gráficas.

F. LÍMITE DE ESPACIO Y TIEMPO.

La investigación se realizó en el Hospital Materno Infantil ISSEMYM hasta cumplir el número de muestra en el año 2020 a partir del mes de mayo.

G. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 2020

ACTIVIDADES	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTI-EMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEM-BRE
Realización de protocolo	X	X	X									
Autorización de protocolo			X	X	x							
Recolección de datos					X	X	X	X	X			
Análisis de datos									X	X	X	
Presentación de protocolo											x	x

H. DISEÑO ESTADÍSTICO (Plan de análisis de los datos)

Estadística descriptiva:

- Para las variables cuantitativas:
 - a) Medidas de tendencia central como medias.
 - b) Medidas de dispersión como desviación estándar.
- Para las variables cualitativas:
 - a) Porcentajes o proporciones.

Estadística analítica: para comparación de proporciones se utilizará Chi cuadrada y para comparación de medias T de student.

6. IMPLICACIONES ÉTICAS

Todos los procedimientos y actividades llevadas durante el desarrollo de este estudio fueron realizadas en total apego a los principios éticos para investigación en seres humanos detallados en la última revisión de la declaración de Helsinki y con los códigos y normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación y de la Conferencia Internacional de Armonización. En conformidad con las disposiciones legales de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos.

El desarrollo del presente trabajo de investigación, se apegó a los aspectos éticos que garantizan la privacidad, dignidad y bienestar del sujeto en investigación, y de acuerdo a la ley general en salud en materia de investigación para la salud, en su artículo 100 por lo que se recabó la firma en la carta de consentimiento informado (Anexo 2) y la evaluación, aprobación y registro para su realización por el Comité Local de Investigación del Hospital Materno Infantil ISSEMyM. Firmando voluntariamente los participantes un consentimiento bajo información antes de cualquier intervención como participantes del estudio.

El investigador explicó la naturaleza, propósitos y posibles consecuencias del ensayo clínico, de una manera comprensible al paciente. Conforme a los lineamientos de las buenas prácticas clínicas todas las participantes en el estudio fueron identificadas únicamente mediante iniciales y número en la base de datos. Las hojas de recolección de datos fueron tratadas con la máxima confidencialidad, de acuerdo con lo establecido por la Ley Federal de protección de datos personales en posesión de los particulares, así como la ley de protección de datos personales en posesión de sujetos obligados del Estado de México y Municipios

7.-ORGANIZACIÓN

A. RECURSOS HUMANOS

- M. E. en Anestesiología Juan Carlos Sanchez Mejía, Director de Tesis
- M. C. Carlos Ignacio Carriola Zamilpa. Médico investigador sustentante del protocolo de estudio. Tesista
- Médicos residentes de Anestesiología del Hospital Materno Infantil ISSEMYM.
- Médico adscrito de Anestesiología, asignado al servicio de Tococirugía del Hospital Materno Infantil ISSEMYM.

8. PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO

A cargo del tesista.

9. RESULTADOS

En el presente estudio se analizaron 86 pacientes, divididos por aleatorización simple en dos grupos. El grupo 0 (n=43) femeninos los cuales recibieron dosis de noradrenalina en bolo 8 mcg y el grupo 1 (n=43) femeninos a los que se les administró infusión de noradrenalina 0.05 mcg/kg/m en ambos grupos posterior a la hipotensión secundaria al bloqueo neuroaxial tipo subaracnoideo (Tabla 1).

Tabla 1
Distribución por grupo de estudio

	Frecuencia	Porcentaje
Grupo 0	43	50%
Grupo 1	43	50%
Total	86	100%

Fuente: Anexo 1

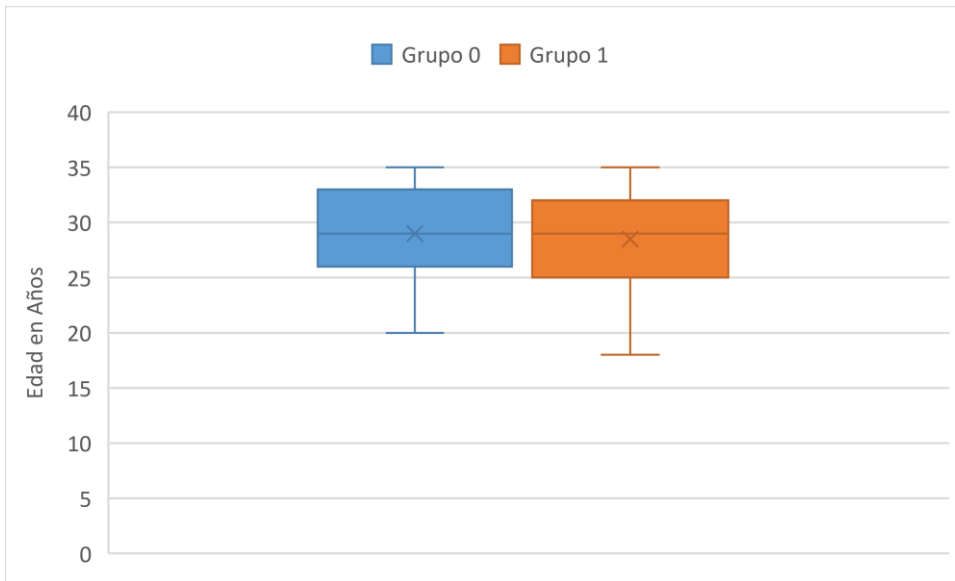
Con respecto a las variables demográficas se observó que de forma global la edad mínima fue de 18 y máxima de 35 siendo en el grupo 0 la edad promedio de 28.97 ± 4.45 y en el grupo 1 fue de 28.48 ± 4.21 (Tabla 2, Gráfica 1).

Tabla 2
Máximo, mínimo, media y desviación estándar por grupo

Grupo	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Típ.
0	20	35	28.97	4.45
1	18	35	28.48	4.21

Fuente: Anexo 1

Gráfica 1
Distribución por edades



Fuente: Anexo 1

Todos los pacientes a su ingreso fueron monitorizados y las constantes vitales obtenidas se consideraron seguras, posteriormente si se registraba un descenso en >20% de la presión arterial media se indicó tratamiento. registrando signos vitales a los 5, 10 y 15 minutos como se observan en las tabla 3.

Separando los grupos por tipo de administración de noradrenalina ya sea en bolo (Grupo 0) o en infusión (Grupo 1) con respecto a la presión arterial media se observa la diferencia significativa a los 5 minutos a favor del grupo 0, siendo no significativa para los 10 y 15 minutos posteriores

Tabla 3
Hipotensión a los 5,10 y 15 minutos posterior a la administración de Noradrenalina

		Hipotensión		Total	Valor de P
		si	no		
5 minutos	0	9	34	43	<0.001
	1	27	16	43	
Total		36	50	86	
10 minutos	0	11	32	43	0.176
	1	6	37	43	
Total		17	69	86	

15 minutos	0	2	41	43	0.152
	1	0	43	43	
Total		2	84	86	

Se consideró como taquicardia a la frecuencia cardiaca ≥ 100 latidos por minuto, tomando los diferentes tiempos de administración de la noradrenalina, donde no hubo diferencia significativa como se observa en la table 4

Tabla 4

Taquicardia a los 5,10 y 15 minutos posterior a la administración de Noradrenalina

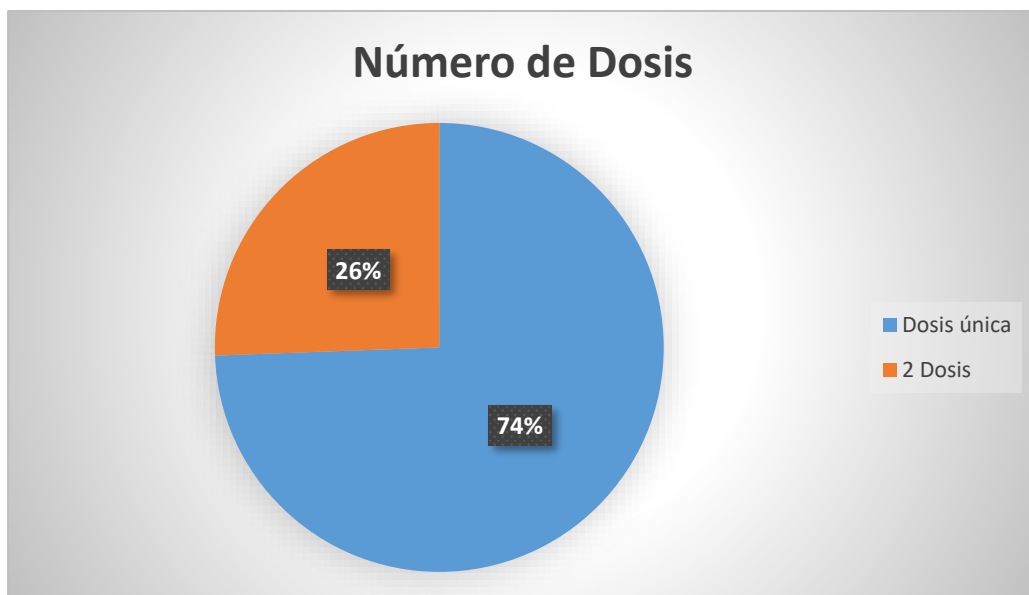
		Taquicardia		Total	Valor de P
		No	Si		
5 minutos	0	41	2	43	0.557
	1	42	1	43	
10 minutos	0	43	0	43	0.314
	1	42	1	43	
15 minutos	0	43	0	43	-
	1	43	0	43	

Fuente: Anexo 1

En el grupo 0 se requirió en 11 pacientes un segundo bolo de 8 mcg para alcanzar presión arterial media dentro del 20% de la basal (Gráfica 2) y en el grupo 1 el tiempo de infusión previo a su suspensión por mejoría de la presión arterial fue de 6.16 minutos sin requerir elevar la dosis establecida (Tabla 5).

Gráfica 2

Porcentaje de pacientes que recibieron 1 y 2 dosis en bolo



Fuente: Anexo 1

Tabla 5

Promedio de tiempo de infusión

	Máximo	Mínimo	Promedio	Desv. Est.
Tiempo	10	5	6.16	2.13

Fuente: Anexo 1

Finalmente no se obtuvieron efectos adversos con la administración de noradrenalina tales como ansiedad, cefalea, arritmias y extravasación/necrosis.

10.- DISCUSIÓN

La hipotensión secundaria a bloqueo neuroaxial incrementa el riesgo de morbilidad materno-fetal por lo que una actuación oportuna y eficaz es indispensable para al anesthesiólogo.

El uso de noradrenalina en infusión es el recomendado y aceptado, sin embargo, no en todo momento se encuentra con la disponibilidad del insumo necesario para su uso recomendado, así como la premura de usar algún vasoconstrictor de manera oportuna abre la posibilidad de hacer uso de una manera eficaz y segura en su administración en bolos.

Existen estudios donde sustentan su adecuado uso en bolos, por ejemplo, Xian Wang et. al. en el 2019 utilizaron bolos de 4 mcg en una muestra de 56 pacientes con preeclampsia donde fueron requeridos en promedio 3 bolos²⁴ siendo presentando mayor tendencia a la taquicardia comparado con efedrina siendo en nuestro estudio no se demostró tendencia a ello, 6 mcg²⁵ donde el 90% de 256 pacientes respondieron al tratamiento siendo usado esa dosis por el tipo de dilución ocupada (6 mcg/ml) a diferencia de nuestro estudio (8 mcg/ml) siendo un volumen de pacientes mayor al nuestro y con una adecuada respuesta sin requerir bolos adicionales, Tao Xu et. al. realizaron un estudio donde la dosis inicial de los pacientes era 4 mcg y se iba aumentando o disminuyendo si regresaba a una variación no mayor al 80% de presión arterial siendo la dosis 12 mcg²⁶ dosis en la cual se reportó un caso de hipertensión lo cual no fue significativa. El estandarizar y hacer uso de una dosis de manera convencional se ha convertido en un objetivo en estos tiempos donde medicamentos como efedrina se encuentran en escasa distribución.

En nuestro estudio se determinó que el uso de noradrenalina en infusión a 0.05 mcg/kg/m vs en bolos 8 mcg no muestra una diferencia significativa a los 10 y 15 minutos siendo para ambos grupos una adecuada respuesta hemodinámica; no siendo así a los 5 minutos donde el grupo en infusión mostró mayor tasa de hipotensión con respecto al grupo en bolo, esto sin aumentar los efectos adversos debido a que no se reportó ninguno de ellos en ambos grupos; lo que esto sugiere que la noradrenalina en bolos es eficaz y segura para la resolución temprana de la hipotensión secundaria a bloqueo neuroaxial en la paciente obstétrica.

La aparición de hipertensión o taquicardia en este estudio no fue denotada, no quedando excluida ya que son efectos adversos esperados del uso de noradrenalina, quizá sea secundario al reducido grupo poblacional en el que fue realizado.

11.- CONCLUSIONES

Nuestro estudio demuestra que el uso de noradrenalina en infusión (0.05 mcg/kg/m) vs bolos (8 mcg) para tratamiento de la hipotensión secundaria a bloqueo neuroaxial en la paciente obstétrica es eficaz y seguro para ambos grupos confirmando así nuestra hipótesis.

No se observaron efectos secundarios en este estudio ya sea con el uso en bolos o en infusión de noradrenalina, tampoco se requirió aumentar la dosis de noradrenalina en infusión.

El grupo que recibió noradrenalina en bolos obtuvo una mejor respuesta a los 5 minutos, ya que el uso de noradrenalina en infusión permite una estabilización gradual y controlada en comparación con su uso en bolos, demostrado en los 10 y 15 minutos posteriores a su administración donde no hubo diferencia significativa.

El uso de noradrenalina en bolos continúa siendo controvertido debido a la falta de experiencia en este tipo de administración por lo que, se sugiere continuar realizando estudios y poder lograr una nueva forma eficaz, segura y con menor coste para la administración del fármaco.

En este estudio no se presentaron efectos adversos, por lo que es de vital importancia continuar con su estudio y detección oportuna en caso de presentarse.

Referencias Bibliográficas

1. Frederic J, Mickae I, Estelle M, Warwick D. Ngan K, Noradrenaline for haemodynamic control in obstetric anaesthesia: is it now a suitable alternative to phenylephrine?, *Anaesth Critic Care Pain Med*, 2019; 38; 591–593
2. Xian W, Mao M, Zhang S, Wang Z, Xu S, Shen X, Bolus norepinephrine and phenylephrine for maternal hypotension during elective cesarean section with spinal anesthesia: a randomized, double-blinded study, original article, *Chinese Medical Journal*, 2020; 133(5); 509-516
3. Huang B, Huang Q, Hai C, Zheng Z. Li Y, Zhang Z. Height based dosing algorithm of bupivacaine in spinal anaesthesia for decreasing maternal hypotension in caesarean section without prophylactic fluid preloading and vasopressors: study protocol for a randomised controlled non-inferiority trial. *BMJ Open* 2019.
4. Eledjman JJ, Viel E, De La Coussaye Je et Bassoul B. Rachianesthésie. *Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris-France), Anesthésie-Réanimation*, 36-324-A-10, 1993, 18 p.
5. Pérez I, Aguirre A, Dinámica del líquido cefalorraquídeo y barrera hematoencefálica, *Arch Neurocién*, 2015; 20; 60-64.
6. Miller R, Cohen N, Eriksson L, Fleisher L, Wiener-Kronish J, Young W. Miller *Anestesia*, 8° edición, Capítulo 56, España, Elsevier 2015
7. Mohta M, Dubey M, Malhotra R. K., Tyagi A, Comparison of the potency of phenylephrine and norepinephrine bolus doses used to treat post-spinal hypotension during elective caesarean section, original article, *international journal of obstetric anesthesia* (2019) 38, 25–31
8. Kinsella S, Carvalho B., Dyer R, Fernando R, McDonnell N, Mercier F, et al, International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia, *anaesthesia* 2018, 73, 71–92
9. Morgan E, Maged S, Mikhai I, *Anestesiología clínica*, 4° edición, Manual moderno 2006: 283-316, 826-828
10. šklebar I, Bujas T, Habek B, Spinal Anaesthesia-induced Hypotension in Obstetrics: prevention and therapy, *acta clin croat (suppl. 1)* 2019; 58:90-95

- 11 Gutiérrez A, Sánchez E, Uso de las principales drogas inotrópicas, vasoactivas y vasodilatadoras en el perioperatorio, *Revista mexicana de anestesiología*, taller: manejo de aminos vol. 2016; 39 (1) pp s218-s220
- 12 Hirose N, Kondo Y, Maeda T, Suzuki T, Yoshino A. Relationship between regional cerebral blood volume and oxygenation and blood pressure during spinal anesthesia in women undergoing cesarean section. *journal of anesthesia*. 2016;30: 603–9.
- 13 Hirose N, Kondo Y, Maeda T, Suzuki T, Yoshino A, Katayama Y. Oxygen supplementation is effective in attenuating maternal cerebral blood deoxygenation after spinal anesthesia for cesarean section. *advances in experimental medicine and biology*. 2016; 876: 471–7.
- 14 Moon E, Go Y, Woo, G, Seo H, Lee B. Preoperative anxiety can cause convulsion and severe hypotension immediately after spinal anaesthesia for caesarean delivery: a case report. *Journal of International Medical Research*, 2019; 47 (10); 5323–5327
- 15 Klimek M, Rossaint R, Van de Velde M, Heesen M, Combined spinal-epidural vs. spinal anaesthesia for caesarean section: meta-analysis and trial-sequential análisis, *anaesthesia* 2018, 73, 875–888
- 16 Fabris L, Belci D, Zdravčević B, Hrgović Z, Sacic I, Do we need cephalic spread of spinal anaesthesia for caesarean section? a different approach to CSE-EVE for reducing hypotension, *z geburtsh neonatol* 2013; 217: 130–138
- 17 Campbell, J.P. and Stocks, G.M. (2018), Management of hypotension with vasopressors at caesarean section under spinal anaesthesia – have we found the Holy Grail of obstetric anaesthesia?. *Anaesthesia*, 73: 3-6
- 18 Waqas A, Yaqub Khan M, Saeed A, Fixed dose vs height and weight adjusted dose of bupivacaine for caesarean section: a randomised controlled trial, *College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 2018; 68 (9)
- 19 Riley E, Mangum K, Carvalho B, Butwick A, The crystalloid co-load: clinically as effective as colloid preload for preventing hypotension from spinal anaesthesia for caesarean delivery, *turkish journal of anaesthesiology and reanimation*, 2019; 47(1): 35-40
- 20 Simmons S, Dennis A, Cyna A, Richardson M, Bright M. Combined spinal-epidural versus spinal anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019; 10

- 21 Macfarlane A, Pryn A, Litchfield K, Bryden F, Young S, Weir C, et al, Randomised controlled trial of combined spinal epidural vs. spinal anaesthesia for elective caesarean section: vasopressor requirements and cardiovascular changes, *European Journal of Anaesthesiology* 2009, 26:47–51
- 22 Fitzgerald J, Fedoruk K, Jadin S, Carvalho B, Halpern S, Prevention of hypotension after spinal anaesthesia for caesarean section: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials, *Anaesthesia*, 75: 109-121
- 23 Mohta M, Garg A, Chilkoti G, Malhotra R, a Randomised Controlled trial of phenylephrine and noradrenaline boluses for treatment of postspinal hypotension during elective caesarean section, *anaesthesia* 2019, 74, 850–855
- 24 Wang X, Mao M, Liu S, Xu S, Yang J, A comparative study of bolus norepinephrine, phenylephrine, and ephedrine for the treatment of maternal hypotension in parturients with preeclampsia during cesarean delivery under spinal anesthesia, *med sci monit*, 2019; 25: 1093-1101
- 25 Ngan K. The use of vasopressors during spinal anaesthesia for caesarean section. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017 Jun;30(3):319-325
- 26 Xu T, Zheng J, An X, Xu Z, Wang F. 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. *Ann transl med* 2019;7(18):451
- 27 Heesen M, Hilber N, Rijs K, Rossaint R, Girard T, Mercier F, et al, A systematic review of phenylephrine vs. noradrenaline for the management of hypotension associated with neuraxial anaesthesia in women undergoing caesarean section, *Anaesthesia, Perioperative medicine, critical care and pain*, 2020; 75 (6); 800-808
- 28 Ahmed H, Sarah A, Sherin R, Sara H, Marwa Z, Yaser A, et al. Norepinephrine versus phenylephrine infusion for prophylaxis against post-spinal anaesthesia hypotension during elective caesarean delivery: a randomised controlled trial. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, 2019; 38 (6); 601-607
- 29 Xu S, Mao M, Zhang S, Qian R, Shen X, Shen J, et al. A randomized double-blind study comparing prophylactic norepinephrine and ephedrine infusion for preventing maternal spinal hypotension during elective cesarean section under spinal anesthesia: a consort-compliant article. *medicine* 2019; 98: 51

30 Xu S, Shen X, Shijiang Liu, Yang J, Wang X, Efficacy and safety of norepinephrine versus phenylephrine for the management of maternal hypotension during cesarean delivery with spinal anesthesia, a systematic review and meta-analysis, *Medicine*, 2019; 98 (5); p e14331

ANEXOS.

1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Clave: _____

Edad: _____ años. Género: Femenino

Grupo 0 _____. Grupo 1 _____

	Tensión arterial sistólica	Tensión arterial diastólica	Tensión arterial media	Frecuencia Cardíaca
Ingreso a quirófano				
Al administrar anestésico local				
Momento de la hipotensión (<20%)				
5 min posterior a la administración del fármaco				
10 min posterior a la administración del fármaco				
15 min posterior a la administración del fármaco				

DATOS DE REACCIONES ADVERSAS:

ANSIEDAD	Si	No
CEFALEA	Si	No
ARRITMIAS	Si	No
EXTRAVASACION/NECROSIS	Si	No

Número de Bolos/Tiempo de infusión: _____

ANEXO 2.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio: “EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE NORADRENALINA EN INFUSION VS NORADRENALINA EN BOLOS COMO TRATAMIENTO PARA LA HIPOTENSION SECUNDARIA A BLOQUEO NEUROAXIAL EN PACIENTES SOMETIDAS A CESAREA”

Toluca de Lerdo a _____ de _____ del 2020.

Objetivo del estudio: Evaluar la eficacia y seguridad del uso de noradrenalina a dosis de 0.05 µg/kg/m y noradrenalina a dosis de 8 µg como tratamiento para la hipotensión secundaria a bloqueo neuroaxial en los pacientes sometidos a cesárea

Justificación: Debido a que no se cuenta con abundante evidencia científica sobre el uso de noradrenalina para tratamiento de hipotensión en el bloqueo neuroaxial en pacientes sometidas a cesárea, así como demostrar la eficacia y seguridad del mismo.

Procedimientos: si yo estoy de acuerdo en participar, se realizará lo siguiente:

Se me realizará una valoración preanestésica, incluyendo examen físico y toma de signos vitales, previo al evento anestésico-quirúrgico se me colocará un acceso venoso periférico calibre 18 G o mayor, se me ingresará al área preanestésica donde se me colocará un monitoreo tipo 1, registrando tensión arterial, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno, se me asignará aleatoriamente en un grupo: 0 o 1.

A los pacientes del grupo 0 se administrará noradrenalina infusión 0.05 mcg/kg/m, y al grupo 1 noradrenalina dosis bolo 8 mcg para tratamiento de la hipotensión. Se llevará registro de signos vitales; presencia de sensación de cefalea, náusea, arritmias o disnea datos de reacción adversa al fármaco.

Posibles riesgos y molestias: La probabilidad de que se presente alguna importante está presente, pero es mínima. La noradrenalina ha sido utilizada durante muchos años para el tratamiento de la hipotensión aguda y la probabilidad de complicaciones es mínima. Sin embargo, como cualquier otro procedimiento anestésico siempre existe un riesgo, en este caso en particular el de presentar reacciones adversas como hipertensión, taquicardia, extravasación, necrosis, flebitis. No obstante, será vigilado constantemente y en caso de complicaciones será manejado de manera oportuna a cargo del hospital.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: Evitar cambios hemodinámicos al momento de la anestesia que pueden afectar al binomio. No obtendré beneficio económico,

sin embargo, si no acepto, se me proporcionará la misma calidad de atención como si hubiera participado.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: Se hará de forma verbal si así lo requiere por parte del investigador.

Participación o retiro: Mi participación en el estudio es totalmente voluntaria y soy libre de rehusarme a formar parte de el sin afectar la atención médica que se brinda en el instituto.

Privacidad y confidencialidad: Todos los datos obtenidos en el estudio serán guardados en la más estricta privacidad y manejados en forma totalmente confidencial. Los resultados solo tendrán uso académico.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a: Dr. Carlos Ignacio Carriola Zamilpa, Médico Residente de tercer año en la especialidad de Anestesiología, Hospital Materno Infantil ISSEMyM. Col. Científicos, Guillermo Marconi No. 702 Int 32, Toluca de Lerdo, Estado de México. (01 722) 272 63 69 / 2 72 63 84 / 236 08 40(41) Extensión 1401222

Una vez explicado el contenido técnico de la presente se procede a firmar

Nombre y firma del participante

Fecha: _____.

Dirección: _____.

_____.

Nombre y firma del testigo 2

Fecha: _____.

Dirección: _____.

_____.

Parentesco: _____

Nombre y firma del testigo 1

Fecha: _____.

Dirección: _____.

_____.

Parentesco: _____

Nombre y firma del aplicador

Fecha: _____.

Anexo 3

NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Noradrenalina 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG.

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de Noradrenalina 1 mg/ml contiene:

Norepinefrina bitartrato, 1 mg (10 mg por ampolla de 10 ml).

1 mg de norepinefrina bitartrato equivale a 0,5 mg de norepinefrina base.

FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Noradrenalina 1 mg/ml es una solución transparente, incolora o prácticamente incolora.

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas

Noradrenalina NORMON concentrado para solución para perfusión es empleada como vasopresor, siendo aceptado su uso en el tratamiento de estados de hipotensión aguda, tales como los que ocasionalmente se dan después de una feocromocitomía, simpatectomía, poliometilitis, anestesia espinal, infarto de miocardio, shock séptico, transfusiones y reacciones a fármacos.

La noradrenalina está indicada como coadyuvante temporal en el tratamiento de la parada cardiaca y de la hipotensión aguda.

Forma de administración

La noradrenalina debe administrarse por vía intravenosa.

Contraindicaciones

No debe usarse la noradrenalina como única terapia en pacientes hipotensos debido a la hipovolemia, excepto como medida de emergencia para mantener la

perfusión arterial coronaria y cerebral hasta completar la terapia de reposición de la volemia.

Se debe evitar su administración en las venas de los miembros inferiores de ancianos y pacientes con enfermedades oclusivas debido a una posible vasoconstricción.

El mismo tipo de arritmias cardiacas pueden producirse por el uso de noradrenalina en pacientes con hipoxia profunda o hipercapnia.

Debe evitarse su empleo en pacientes que no toleren los sulfitos.

No utilizar nunca en pacientes con úlceras o sangrados gastrointestinales ya que la situación de los mismos podría verse agravada.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias:

Se debe cuidar su empleo en diabéticos ya que aumenta el nivel de glucemia (debido a la acción glucogenolítica en el hígado y la inhibición de la liberación de insulina del páncreas).

Debe ponderarse también su empleo en pacientes hipertiroideos, ya que además de los posibles trastornos mencionados anteriormente, en algunos casos ha ocurrido transitoria ingurgitación y tumefacción del tiroides, cuya causa es desconocida.

También debe valorarse el empleo de noradrenalina en cuanto a la relación beneficio-riesgo en las siguientes situaciones clínicas:

- Hipercapnia o hipoxia, ya que pueden aparecer arritmias cardiacas como taquicardia o fibrilación ventricular.
- Enfermedades oclusivas tales como: arterioesclerosis, enfermedad de Buerger, diabetes mellitus...

- Trombosis vascular, mesentérica o periférica, ya que existe riesgo de aumentar la isquemia y extender la zona del infarto.

Pueden presentarse casos accidentales en que si no se guardan las precauciones adecuadas puede producirse extravasación o llegar incluso a producirse gangrena. Para evitar la necrosis y la escarificación del tejido en las zonas donde ha ocurrido la extravasación, se debe infiltrar el lugar inmediatamente con 10 a 15 ml de cloruro sódico que contenga de 5 a 10 mg de fentolamina. Se debe utilizar una jeringa con una aguja hipodérmica fina y se infiltra la solución abundantemente a través de toda la zona. Si se infiltra el área en el plazo de 12 horas, el bloqueo simpático con fentolamina produce cambios hiperémicos locales inmediatos y perceptibles.

Precauciones:

Para preparar la solución para infusión intravenosa de noradrenalina, añadir 4 mg de noradrenalina (base) a 1 litro de solución de glucosa al 5%. La solución resultante contendrá 4 µg (0,004 mg) de la noradrenalina (base) por ml. Se debe tener en cuenta que 1 mg de noradrenalina bitartrato equivale a 0,5 mg de noradrenalina base.

Utilizar un sistema de goteo controlado para conseguir una estimación precisa de la velocidad del flujo en gotas por minuto. La infusión debe realizarse en venas de extremidades superiores.

No utilizar el concentrado para solución para perfusión si tiene un color marrón o si contiene precipitado.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas graves y broncoespasmo porque contiene metabisulfito de sodio (E-223).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

La noradrenalina atraviesa fácilmente la placenta. Puede contraer los vasos sanguíneos del útero y reducir el flujo sanguíneo uterino, produciendo anoxia o hipoxia fetal. No se han llevado a cabo estudios de toxicidad en reproducción en animales. Por tanto, se debe evitar su empleo durante el embarazo y administrarse únicamente si se considera claramente necesario.

Lactancia:

Se desconoce si se excreta en la leche materna. Se tendrá en cuenta este hecho cuando se administre a madres lactantes.

Reacciones adversas

Si se produce extravasación, se puede ocasionar necrosis causada por la vasoconstricción local. Puede producirse bradicardia, probablemente como reflejo del aumento de la presión arterial y arritmias.

Su uso prolongado puede disminuir el gasto cardíaco, ya que el aumento de la resistencia vascular periférica puede reducir el retorno venoso al corazón.

La administración prolongada de cualquier vasopresor potente puede causar depleción del volumen plasmático que debe ser corregido continuamente mediante el adecuado suministro de fluidos y electrolitos. Si no se corrige el volumen plasmático puede producirse una recidiva de la hipotensión cuando se suspende el tratamiento.

Puede producirse vasoconstricción periférica y visceral severa (por ejemplo, disminución de la perfusión renal) con disminución del flujo sanguíneo y de la perfusión tisular, con la consiguiente hipoxia tisular, acidosis láctica y posible daño isquémico.

Sobredosis

Síntomas:

La sobredosis causa hipertensión grave con cefalea intensa, fotofobia, dolor agudo retrosternal, dolor faríngeo, palidez y sudoración intensa y vómitos.