



Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Rosario
Carrera de Especialización en Anestesiología

TÍTULO

INFUSIÓN CONTINUA DE NORADRENALINA VERSUS EFEDRINA PARA
PREVENIR HIPOTENSIÓN TRAS ANESTESIA RAQUÍDEA EN OPERACIÓN
CESÁREA.

ALUMNO

Prieto, Nahuel

TUTOR

Soto, Germán

RADICACIÓN DEL PROYECTO

Hospital Escuela Eva Perón, Granadero Baigorria, Rosario, Santa Fe.

Introducción: La efedrina es una droga de uso habitual para el tratamiento de la hipotensión en anestesia obstétrica. La noradrenalina se ha introducido recientemente como alternativa para tratamiento de la hipotensión en cesáreas. En esta investigación se compara el efecto de ambas drogas para la prevención de episodios hipotensivos posteriores a la anestesia raquídea en cesáreas programadas.

Objetivos: Evaluar la presencia de hipotensión en cesáreas programadas en pacientes con infusión continua de noradrenalina vs. efedrina en bolo. Evaluación de cambios hemodinámicos.

Métodos: Estudio clínico prospectivo, ciego, aleatorizado en 60 pacientes ASA II sometidas a cesáreas programadas. Se dividió en dos grupos, grupo N se comenzó con una infusión de noradrenalina a 0.03mcg/kg/min al momento de la punción lumbar, hasta 5 minutos después de la expulsión del feto. A las pacientes asignadas al grupo E se le realizó un bolo de 10mg de Efedrina al momento de la punción lumbar. En los dos grupos se hicieron rescates con 10mg de Efedrina en bolo en caso de presentarse episodios de hipotensión. Se evaluaron parámetros hemodinámicos maternos, presentación de efectos adversos y puntaje de Apgar fetal. El análisis se realizó mediante el test t, test de chi al cuadrado, el test de Fisher y el test de Mann-Whitney. Los resultados con una $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

Resultados: Ambos grupos, sin diferencia demográfica. Los episodios hipotensivos fueron significativamente más bajos en el grupo N ($p=0.009$), como así también el uso de bolos de efedrina de rescate, que fue más bajo en el grupo que recibió noradrenalina ($p=0.001$). La frecuencia cardíaca presentó diferencias significativas en ambos grupos ($p=0.011$), con mayor tendencia a la taquicardia en grupo E. La presentación de náuseas fue más baja en el grupo N ($p=0.019$). Respecto al bienestar fetal, se evaluó a través del puntaje de Apgar sin presentar diferencias significativas.

Conclusión: una infusión de 0.03 mcg/kg/min de noradrenalina redujo la incidencia de hipotensión, manteniendo parámetros hemodinámicos más estables en cesáreas programadas bajo anestesia raquídea, sin presentar efectos adversos significativos en la madre y en el neonato.

PALABRAS CLAVE

Hipotensión arterial / Anestesia regional /Operación cesárea / Factores de riesgo
/Agentes inotrópicos / Noradrenalina / Efedrina / Norepinefrina.

INDICE

RESUMEN.....	2
PALABRAS CLAVE.....	3
ÍNDICE.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
OBJETIVOS.....	5
MATERIALES Y MÉTODOS.....	6
RESULTADOS.....	9
DISCUSIÓN.....	14
CONCLUSIÓN.....	15
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	16

INTRODUCCION

La hipotensión posterior a la anestesia raquídea es una complicación materna frecuente durante la operación cesárea. Sin el uso de vasopresores, afecta cerca del 60%-70% de pacientes durante la cesarea.^{1,2} Si la hipotensión es severa y sostenida, puede llevar a complicaciones maternas y fetales como disminución del flujo utero placentario, hipoxia y acidosis fetal. Por tal motivo el uso de vasopresores es altamente recomendado de forma rutinaria para la prevención y tratamiento de la hipotensión generada por la anestesia raquídea.³

Los vasopresores comúnmente utilizados son fenilefrina y efedrina. La primera está asociada a depresión cardiaca materna, por lo cual su uso estaría limitado en pacientes con comorbilidades cardiacas. La efedrina está asociada a aumento de la frecuencia cardiaca materna y disminución del Ph fetal⁴. La noradrenalina es un vasopresor de introducción reciente en la anestesia obstétrica, que presenta actividad agonista alfa adrenérgica sumado a una débil actividad beta adrenérgica. Por lo cual se considera una droga con escasa depresión cardiaca⁵. Estas propiedades farmacológicas introducen a la noradrenalina como alternativa a la efedrina y fenilefrina para la anestesia obstétrica, otorgando otra opción farmacológica a los médicos anestesiólogos para el control intraoperatorio de la presión arterial. Por lo tanto suponemos que con el uso de noradrenalina podremos obtener mejor mantenimiento hemodinámico y menor presentación de episodios hipotensivos.

OBJETIVOS

Objetivo específico: evaluar la presencia de hipotensión en cesáreas programadas en pacientes con infusión continua de noradrenalina vs. efedrina en bolo.

Objetivos generales: evaluar la presencia de cambios hemodinámicos (taquicardia /bradicardia), nauseas y vómitos, cantidad de administración de bolos de drogas vasoactivas de rescate frente a episodios hipotensivos, score de apgar al minuto y a los 5 minutos en el neonato.

DISEÑO

Luego de la aprobación del Comité de Ética e Investigación del Hospital Provincial de Rosario, se realizó un estudio comparativo, aleatorizado y ciego, entre dos grupos de pacientes con embarazo a término y cesárea electiva programada con anestesia regional raquídea.

ENTORNO

El estudio se realizó en el Hospital Escuela Eva Perón, de la ciudad de Granadero Baigorria, Provincia de Santa Fe, entre los meses de agosto 2019 y diciembre 2019.

POBLACIÓN SOBRE LA QUE SE REALIZÓ EL ESTUDIO.

Se invitó a participar a 60 pacientes, que aceptaron y firmaron el consentimiento informado.

Criterios de inclusión:

- Pacientes ASA II.
- Edad entre 18 y 40 años.
- Embarazo a término.
- Cesárea electiva programada con anestesia regional raquídea.

Criterios de exclusión:

- Contraindicación de bloqueo central, absoluto o relativo.
- Intolerancia o alergia conocida a las drogas a utilizar o sus excipientes.
- Distres fetal o anomalías fetales advertidas.
- Antecedentes de enfermedades cardíacas, hipertensión, arritmias.
- Diabetes.
- Uso reciente de drogas vasoactivas.
- Negativa del paciente.

El total de pacientes se dividió en dos grupos de 30 participantes, grupo N y grupo E, según lista de aleatorización. Las pacientes fueron asignadas para recibir infusión continua de noradrenalina (Grupo N) o bolos de efedrina (Grupo E) para mantener la presión arterial.

PROCEDIMIENTOS

El estudio se realizó con la colaboración de dos operadores, ambos alumnos de la carrera de postgrado Especialización en Anestesiología de la Universidad Nacional de Rosario.

Las pacientes presentaban 8hs de ayuno, al llegar al quirófano se posicionaron en la mesa quirúrgica en decúbito supino, se procedió a la colocación de sensores para monitorización correspondiente (presión no invasiva, saturación de O₂, frecuencia cardiaca, electrocardiograma de 3 derivaciones). Los cuales fueron registrados en Monitor Mindray. Se colocó acceso venoso periférico calibre 20G, comenzando la hidratación con solución fisiológica a 10ml/kg los primeros 20 minutos, continuando con un mantenimiento a 20ml/min.

Con la paciente en posición sentada, se procedió a realizar la anestesia espinal, luego de una adecuada asepsia y antisepsia de la piel. A la altura de L3-4 se realiza infiltración con 2ml de lidocaína al 1%. Se introduce aguja 25G punta lápiz Whitacre y luego de la confirmación de retorno de líquido cefalorraquídeo, se inyectó una solución de anestésico local más opioide, compuesta por 10mg de bupivacaina hiperbárica 0,5% + Fentanilo 20mcg.

En las pacientes asignadas al grupo N se comenzó con una infusión de noradrenalina a 0.03mcg/kg/min al momento de la punción lumbar, utilizando una bomba de infusión continua hasta 5 minutos después de la expulsión del feto. Mientras que a las pacientes asignadas al grupo E se le realizó un bolo intravenoso de 10mg de efedrina al momento de la punción lumbar.

En los dos grupos se hicieron rescates con 10 mg de efedrina en bolo iv en caso de presentarse episodios de hipotensión. Y en todas las pacientes participantes se colocó una cuña para la prevención de la compresión aorto-cava.

Se evaluó el nivel de bloqueo sensitivo, presentando en todos los casos niveles inferiores a T4.

El protocolo de estudio se continuó hasta el final de la cirugía. Luego del alumbramiento, se realizó un bolo de 5µg de oxitocina.

Se definió hipotensión como PAS < 90mmHg o un descenso del 20% del valor de base. Hipertensión como un incremento del 20% del valor de base. Cuando se reportó hipertensión, en dos casos del grupo N, se detuvo la infusión de noradrenalina. Frente a

la presencia de bradicardia, frecuencia cardíaca < 50 latidos por minuto, se realizó tratamiento con atropina 0.3 mg iv.

Las siguientes variables fueron registradas:

- Valores hemodinámicos, incluyendo PAS, PAM, PAD, FC registrados en 5 momentos:
 - Registro de base (M1),
 - al momento del bloqueo sensitivo más alto (M2),
 - nacimiento (M3),
 - administración de oxitocina (M4),
 - fin de la cirugía (M5).
- Efectos adversos como temblor, vómitos, náuseas, bradicardia, hipotensión e hipertensión arterial.
- Score de Apgar al minuto y a los 5 minutos de vida en el neonato.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se presenta el promedio acompañado del desvío estándar, o bien la mediana junto con el rango intercuartil (1er cuartil – 3er cuartil) y el rango (valor mínimo – valor máximo), para describir las variables cuantitativas según corresponda de acuerdo a la distribución de los datos. Para las variables categóricas se presentan las frecuencias junto con los porcentajes.

En la comparación de las variables continuas se utilizó el Test t de comparación de medias luego de verificarse el supuesto de normalidad mediante el Test de Kolmogorov-Smirnov. En otros casos, se utilizó el Test U de Mann-Whitney. En lo que respecta a las variables categóricas se utilizó el Test Chi-cuadrado de independencia o el Test de Fisher para comparar las proporciones entre grupos, según corresponda. Los resultados con una probabilidad asociada menor que 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS

El estudio se realizó con un total de 60 pacientes. Las características demográficas de las pacientes que se muestran en la Tabla 1 no evidencian diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 1 – Datos antropométricos de los pacientes según grupo.

	Grupo Efedrina (n=30)	Grupo Noradrenalina (n=30)	<i>p</i>
Edad (años)	27,6 (6,5)	26,7 (6,5)	0,583
IMC (kg/cm²)	29,5 (3,5)	29,9 (3,4)	0,633

Los datos se presentan como: ^a promedio (desvío estándar) – *p*: probabilidad asociada al Test t de comparación de promedios.

Tabla 2 – Variables hemodinámicas, efectos adversos maternos y Apgar fetal según grupo.

	Grupo Efedrina (n=30)	Grupo Noradrenalina (n=30)	p
Corrección hipotensión^a	19 (63%)	9 (30%)	0,009
Presencia de bradicardia^b	1 (3%)	0 (0%)	0,999
Administración de atropina^b	1 (3%)	0 (0%)	0,999
Presencia de náuseas^a	9 (30%)	2 (7%)	0,019
Presencia de vómitos^b	1 (3%)	0 (0%)	0,999
Presencia de hipertensión^b	1 (3%)	2 (7%)	0,998
Presencia de temblor^b	4 (13%)	1 (3%)	0,353
Nivel de bloqueo (ESCALA)^c	6 (5 – 6) (4 – 8)	5 (5 – 6) (4 – 7)	0,624
Nº de bolos de efedrina^c	1 (0 – 3) (0 – 5)	0 (0 – 1) (0 – 2)	0,001
APGAR del recién nacido al min^a			0,739
8/10	6 (20%)	5 (17%)	
9/10	24 (80%)	25 (83%)	
APGAR del recién nacido a los 5 min^a			-
9/10	30 (100%)	30 (100%)	

Los datos se presentan como: ^a n° (%) – p: probabilidad asociada al Test de Chi-cuadrado de independencia. ^b n° (%) – p: probabilidad asociada al Test de Fisher. ^c mediana (1er cuartil – 3er cuartil)(mín. – máx.) – p: probabilidad asociada al Test U de Mann-Whitney.

En todas las pacientes se logró un exitoso bloqueo espinal y ninguna fue suspendida por un bloqueo alto (superior a T4).

La proporción de pacientes que presentaron hipotensión e hipertensión se muestra en la Tabla 2 como corrección de hipotensión. La presentación de hipotensión arterial fue significativamente más baja en el grupo noradrenalina (p=0.009), como así también el uso de bolos de efedrina, que fue significativamente más bajo en este mismo grupo (p=0.001). Dos pacientes del grupo noradrenalina presentaron registros hipertensivos, por el cual se debió suspender infusión del inotrópico, solo un paciente del grupo

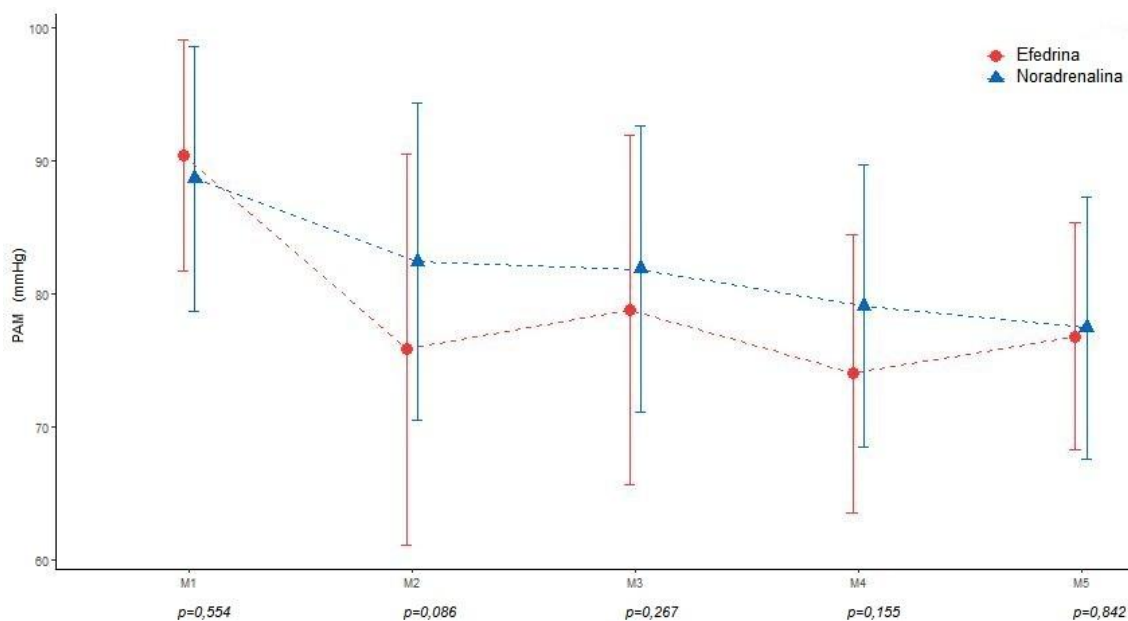
efedrina presento hipertensión, no siendo una diferencia significativa entre ambos grupos ($p=0.998$).

La presentación de complicaciones maternas durante la cirugía, como náuseas, vómitos y temblores, se comparó entre ambos grupos (Tabla 2). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas a excepción de la presentación de náuseas que si fue significativamente más baja en el grupo noradrenalina ($p=0.019$).

Respecto al bienestar fetal, se evaluó a través del Score de Apgar en ambos grupos al minuto y a los 5 minutos, sin presentar diferencias significativas (Tabla 2).

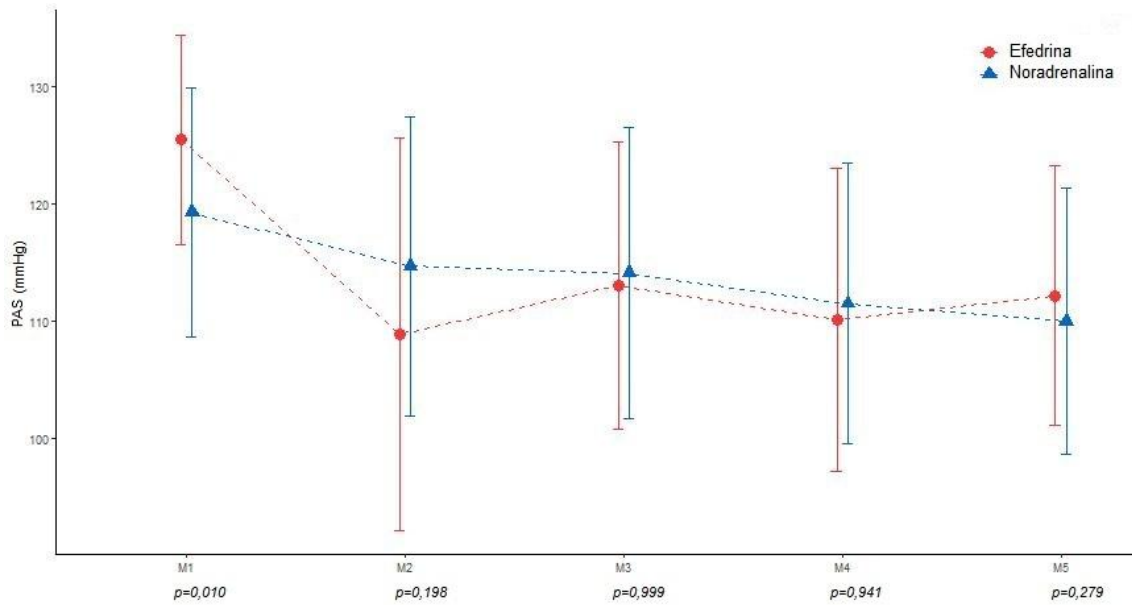
Se puede observar la distribución de la PAM, PAD, y PAS en cada momento de registro en las figuras 1, 2, y 3, respectivamente.

Figura 1– Distribución de la presión arterial media según grupo para cada uno de los momentos de evaluación.



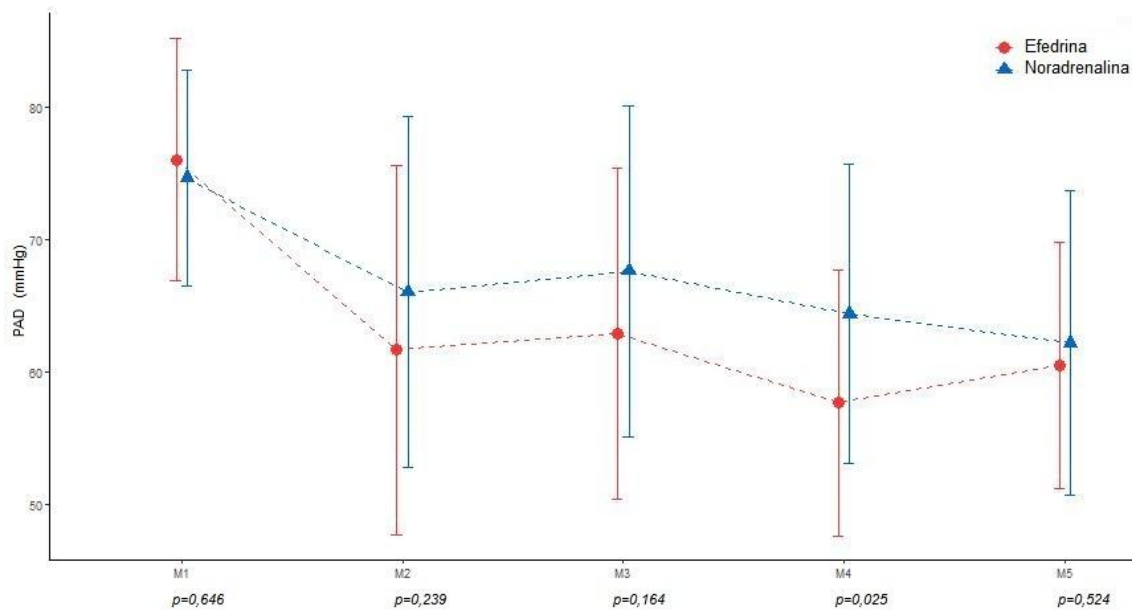
Se representa gráficamente el promedio y el desvío estándar. p : probabilidad asociada al Test U de Mann-Whitney.

Figura 2– Distribución de la presión arterial sistólica según grupo para cada uno de los momentos de evaluación.



Se representa gráficamente el promedio y el desvío estándar. p : probabilidad asociada al Test U de Mann-Whitney.

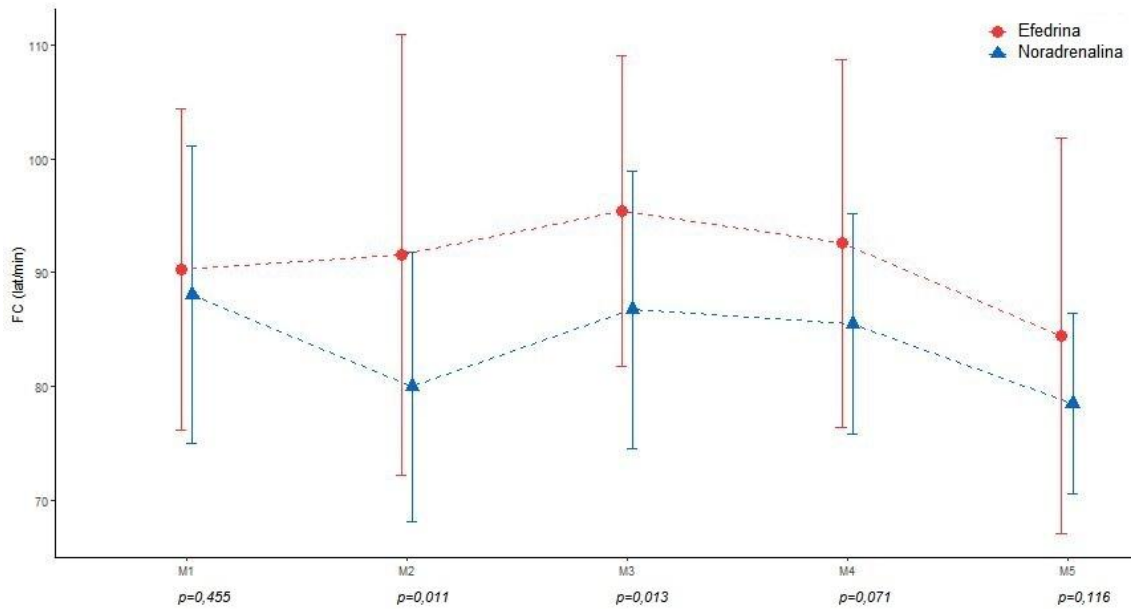
Figura 3– Distribución de la presión arterial diastólica según grupo para cada uno de los momentos de evaluación.



Se representa gráficamente el promedio y el desvío estándar. p : probabilidad asociada al Test U de Mann-Whitney.

Observando las curvas de presión arterial se evidencia que los valores fueron más estables en las pacientes que recibieron noradrenalina.

Figura 4– Distribución de la frecuencia cardíaca según grupo para cada uno de los momentos de evaluación.



Se representa gráficamente el promedio y el desvío estándar. p : probabilidad asociada al Test U de Mann-Whitney.

Se presentaron diferencias significativas en la frecuencia cardíaca entre ambos grupos en el M2 ($P=0.011$) y M3 ($P=0.013$), presentando valores más bajos en el grupo noradrenalina. (Figura 4). Se registró un episodio de bradicardia en el grupo efedrina, que fue tratado con atropina.

Como se puede observar, luego de la administración de anestesia raquídea hay una caída en la presión arterial media con marcada reducción de la resistencia vascular sistémica a pesar de un aumento en el gasto cardiaco, frecuencia cardiaca y volumen sistólico en los primeros 15 minutos, incluso después de la fluidoterapia.⁶ Por lo cual la vasoconstricción arterial es la estrategia óptima para el manejo de la hipotensión inducida por anestesia raquídea.^{8,9}

NganKee et al.¹⁰ fueron los primeros en reportar el uso de noradrenalina en cesáreas para mantenimiento de la presión arterial en 2015, demostrando que, la misma lograba mantener mejor, gasto y frecuencia cardiaca comparando en este caso con fenilefrina.

A diferencia de NganKee en nuestro estudio comparamos la administración de una infusión continua de noradrenalina con un bolo iv de efedrina, droga que según el último consenso de manejo de hipotensión en cesáreas es de segunda línea de elección después de fenilefrina³. No utilizamos esta última por la posibilidad de un efecto depresor cardiaco al combinar dos potentes drogas alfa agonistas.¹² Sumado a esto, otro factor decisivo en la elección de la efedrina fue la falta de disponibilidad de fenilefrina en nuestro hospital.

Nuestros resultados demostraron que, en comparación con efedrina, la noradrenalina permite mantener más estable la presión arterial materna, previniendo los episodios hipotensivos, como así también disminuyendo la utilización de bolos de drogas vasoactivas para el tratamiento de la hipotensión. Resultados similares arroja el estudio de A Elnabity et al.¹¹ en el cual se compara el uso de noradrenalina en bolos versus bolos de efedrina en 140 pacientes sanas sometidas a cesáreas con características demográficas similares a las pacientes participante en nuestro estudio. A pesar que A Elnabity utilizó la noradrenalina en bolos iv, tanto en su estudio como en el nuestro, se reconocen los beneficios de la noradrenalina por sobre la efedrina. Un interrogante que puede surgir es si efectivamente hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos métodos de infusión.

Uno de los aspectos a discutir fue la dosis en infusión continua de noradrenalina a utilizar en nuestra investigación. Para esto, nos remitimos al estudio de Ahmed M. el cual se compara tres diferentes dosis de infusión del vasoactivo (0.025, 0.05 y 0.075 mcg/kg/min) obteniendo resultados favorables en todas ellas, aunque presentando mayor porcentaje de hipotensión arterial en la menor de las dosis. Teniendo en cuenta

que con las dosis mayores se presentaron casos de hipertensión arterial y bradicardia, decidimos utilizar una dosis levemente menor con el fin de seguir manteniendo sus cualidades vasoactivas disminuyendo el riesgo de presentación de efectos adversos.

Con respecto a la frecuencia cardiaca, como se puede observar en los resultados, las pacientes que recibieron noradrenalina presentaron mayor estabilidad en sus valores. Dicho fenómeno puede deberse a la falta del efecto beta adrenérgico de la efedrina tras su administración en bolos iv.

También se redujo la aparición de efectos adversos relacionados a hipotensión, como la presentación de náuseas, las cuales pueden verse aumentadas con el uso de efedrina por un aumento reflejo del tono vagal debido a una reducción de la precarga en presencia a una estimulación de receptores beta adrenérgicos; mientras que con una infusión continua profiláctica de noradrenalina reducimos el riesgo produciendo una vasoconstricción más efectiva, manteniendo así la precarga⁶.

En concordancia con los resultados de los estudios consultados^{5, 10, 11} no hubo diferencias estadísticamente significativas frente a la presentación de efectos adversos maternos y fetales, por lo que la elección de la noradrenalina frente a otros vasoactivos, en nuestro caso efedrina, radicaría en su capacidad de prevenir con mayor eficacia la hipotensión materna tras la anestesia raquídea.

CONCLUSION

En este estudio, una infusión de 0.03 mcg/kg/min de noradrenalina redujo la incidencia de hipotensión, manteniendo parámetros hemodinámicos más estables en cesáreas programadas bajo anestesia raquídea, sin presentar efectos adversos significativos en la madre y en el neonato.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hasanin A, Aiyad A, Elsakka A, Kamel A, Fouad R, Osman M, Mokhtar A, Refaat S, Hassabelnaby Y: Leg elevation decreases the incidence of post-spinal hypotension in cesarean section: A randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol* 2017; 17:60
2. Hasanin A, Soryal R, Kaddah T, Raouf SA, Abdelwahab Y, Elshafaei K, Elsayad M, Abdelhamid B, Fouad R, Mahmoud D, Hassabelnaby Y: Hemodynamic effects of lateral tilt before and after spinal anesthesia during cesarean delivery: An observational study. *BMC Anesthesiol* 2018; 18:8
3. Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, Fernando R, McDonnell N, Mercier FJ, Palanisamy A, Sia ATH, Van de Velde M, Vercueil A; Consensus Statement Collaborators: International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 2018; 73:71–92
4. Hasanin A, Mokhtar AM, Badawy AA, Fouad R: Postspinal anesthesia hypotension during cesarean delivery, a review article. *Egypt J Anaesth* 2017; 33:189–93
5. 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 Res Int.* 2018 Dec 31;2018:1869189
6. Lee JE, George RB, Habib AS. Spinal-induced hypotension: Incidence, mechanisms, prophylaxis, and management: Summarizing 20 years of research. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017 Mar;31(1):57-68.
7. Mercier FJ. Cesarean delivery fluid management. *Curr Opin Anesthesiol.* 2012;25:286-291.

8. Loubert C. Fluid and vasopressor management for cesarean delivery under spinal anesthesia: continuing professional development. *Can J Anaesth.* 2012;59:604-619
9. Nag DS, Samaddar DP, Chatterjee A, Kumar H, Dembla A. Vasopressor in obstetric anesthesia: a current perspective. *World J Clin Cases.* 2015;3:58-64.
10. Ngan-Kee WD, Lee SWY, Tan PE. Randomized double-blinded comparison of norepinephrine and phenylephrine for maintenance of blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology.* 2015;122:736-744.
11. Ali Elnabtity AM, Selim MF. Norepinephrine versus Ephedrine to Maintain Arterial Blood Pressure during Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery: A Prospective Double-blinded Trial. *AnesthEssays Res.* 2018 Jan-Mar;12(1):92-97.
12. Ahmed M. Hasanin, M.D., D.E.S.A., Sarah M. Amin, M.D., Nora A. Agiza, M.Sc. Norepinephrine Infusion for Preventing Postspinal Anesthesia Hypotension during Cesarean Delivery. A Randomized Dose-finding Trial. *Anesthesiology* 2019; 130:55–62