



ARTÍCULO CIENTÍFICO

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



Fábio Farias de Aragão^{a,b,*}, Pedro Wanderley de Aragão^b,
Carlos Alberto de Souza Martins^{a,b}, Natalino Salgado Filho^b
y Elizabeth de Souza Barcelos Barroqueiro^b

^a Sociedade Brasileira de Anestesiologia, Brasil

^b Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, MA, Brasil

Recibido el 28 de junio de 2013; aceptado el 25 de julio de 2013

Disponible en Internet el 12 de julio de 2014

PALABRAS CLAVE

Anestesia;
Cesárea;
Anestesia espinal;
Hipotensión;
Agentes
vasoconstrictores

Resumen La hipotensión materna es una complicación común posterior a la anestesia espinal en cirugía de cesárea, lo que trae efectos perjudiciales para el feto y la madre. Entre las estrategias cuyo objetivo es minimizar los efectos de la hipotensión, la administración de vasopresores es la más eficaz. El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia de la fenilefrina, del metaraminol y de la efedrina en la prevención y el tratamiento de la hipotensión posterior a la aplicación de la anestesia espinal en cirugía de cesárea. Noventa gestantes que no estaban de parto y sometidas a la cesárea electiva, fueron aleatorizadas en 3 grupos para recibir un bolo, seguido de infusión continua de vasopresor de la siguiente forma: grupo fenilefrina (50 µg + 50 µg/min); grupo metaraminol (0,25 mg + 0,25 mg/min); grupo efedrina (4 mg + 4 mg/min). La dosis de la infusión se duplicó cuando la presión arterial sistólica cayó al 80% de los valores basales y un bolo se administró cuando la presión arterial sistólica cayó a valores por debajo del 80%. La dosis de la infusión se dividió en 2 cuando la presión arterial sistólica aumentó alcanzando los 120% y fue interrumpida cuando se elevó. Se analizaron las incidencias de hipotensión, náuseas y vómitos, hipertensión reactiva, bradicardia, taquicardia y puntuaciones de Apgar en el primer y en el quinto minutos, y gases de sangre arterial del cordón umbilical.

No hubo diferencias en las incidencias de hipotensión, bradicardia, hipertensión reactiva, interrupción de la infusión, administración de atropina o puntuaciones de Apgar. La administración de bolos de rescate fue superior solo en el grupo efedrina en comparación con el metaraminol. La incidencia de náuseas y vómitos y la acidosis fetal fueron superiores en el grupo

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fabio.aragao30@gmail.com (F.F. de Aragão).

KEYWORDS

Anesthesia;
 Cesarean section;
 Spinal anesthesia;
 Hypotension;
 Vasoconstrictor
 agents

efedrina. Los 3 fármacos fueron eficaces en la prevención de la hipotensión y las repercusiones fetales fueron más frecuentes en el grupo efedrina, aunque hayan sido transitorias.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos los derechos reservados.

Comparison of metaraminol, phenylephrine and ephedrine in prophylaxis and treatment of hypotension in cesarean section under spinal anesthesia

Abstract Maternal hypotension is a common complication after spinal anesthesia for cesarean section, with deleterious effects on the fetus and mother. Among the strategies aimed at minimizing the effects of hypotension, vasopressor administration is the most efficient. The aim of this study was to compare the efficacy of phenylephrine, metaraminol, and ephedrine in the prevention and treatment of hypotension after spinal anesthesia for cesarean section. Ninety pregnant women, not in labor, undergoing cesarean section were randomized into three groups to receive a bolus followed by continuous infusion of vasopressor as follows: phenylephrine group (50 μ g + 50 μ g/min); metaraminol group (0.25 mg + 0.25 mg/min); ephedrine group (4 mg + 4 mg/min). Infusion dose was doubled when systolic blood pressure decreased to 80% of baseline and a bolus was given when systolic blood pressure decreased below 80%. The infusion dose was divided in half when systolic blood pressure increased to 120% and was stopped when it became higher. The incidence of hypotension, nausea and vomiting, reactive hypertension, bradycardia, tachycardia, Apgar scores, and arterial cord blood gases were assessed at the 1st and 5th minutes.

There was no difference in the incidence of hypotension, bradycardia, reactive hypertension, infusion discontinuation, atropine administration or Apgar scores. Rescue boluses were higher only in the ephedrine group compared to metaraminol group. The incidence of nausea and vomiting and fetal acidosis were greater in the ephedrine group. The three drugs were effective in preventing hypotension; however, fetal effects were more frequent in the ephedrine group, although transient.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introducción

La hipotensión arterial materna después de la anestesia espinal en cesáreas es una complicación frecuente y puede darse en un 80% de los casos¹. Cuando no se trata rápidamente, puede ocasionar efectos colaterales en la madre y en el feto². En la madre, los efectos más comunes son náuseas y vómitos, aunque pueden ocurrir también complicaciones más graves, como colapso circulatorio y parada cardíaca si el tratamiento no es rápido y eficaz. En el feto, la hipoperfusión placentaria puede acarrear el sufrimiento fetal, lo cual se manifestará con acidosis fetal, aumento de exceso de base y bajos valores de Apgar³.

Para prevenir o minimizar la hipotensión se han usado varias estrategias, como infusión de fluidos por vía venosa, desplazamiento uterino hacia la izquierda y compresión elástica de los miembros inferiores. Sin embargo, esas medidas por sí solas generalmente no son efectivas. Es necesario usar los vasopresores⁴.

El vasopresor ideal debería compensar los efectos progresivos del bloqueo simpático ascendente, lo que es difícil de alcanzar, porque las actividades α y β -adrenérgicas pueden variar independientemente durante la instalación del bloqueo. Y también la alteración de la actividad simpática puede ser órgano-específica (inhibición de las fibras cardíacas), región-específica (inhibición en la porción inferior del cuerpo y aumento de la actividad en la porción superior del cuerpo) o sistémica (inhibición de la liberación

de catecolaminas de la médula adrenal). Los vasopresores usados más a menudo (fenilefrina, metaraminol y efedrina) tienen principalmente efectos sistémicos y pueden presentar efectos no deseados en órganos, en los lechos vasculares o en el feto⁵.

La efedrina es un simpaticomimético no catecolamínico, que estimula los receptores α y β -adrenérgicos por acción directa e indirecta. 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 α -agonista predominante causaban una reducción importante en el flujo⁶.

Sin embargo, la supremacía de la efedrina como vasopresor de elección en cesáreas pasó a ser cuestionada después de ser asociada con la acidosis fetal y con los valores de exceso de base más bajos al compararla con los vasopresores con efecto α -agonista predominante. Ese hecho se explica porque la efedrina atraviesa la barrera uteroplacentaria, actúa directamente en el feto y aumenta su metabolismo por medio de receptores β 2-adrenérgicos⁷. La administración de efedrina en cesáreas, además de causar acidosis fetal, pasó a ser asociada también con una mayor incidencia de náuseas y vómitos maternos⁸.

Este trabajo quiso comparar la eficacia de la fenilefrina, del metaraminol y de la efedrina en la prevención y en el tratamiento de la hipotensión arterial materna en cesáreas,

evaluar los efectos adversos relacionados con la terapia vasopresora y estudiar las alteraciones fetales por medio de la puntuación de Apgar y de las gasometrías arteriales y venosas de la sangre del cordón umbilical.

Metodología

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario Presidente Dutra bajo el Dictamen n.º 174/11. Las gestantes fueron incluidas en la investigación solamente después de haber firmado el consentimiento informado. Se realizó un ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego, con la participación de gestantes con una edad gestacional entre 39 semanas y un día y 40 semanas y 6 días sometidas a un parto por cesárea electiva en una maternidad particular de São Luís (MA).

Muestra

El resultado primario fue el pH de la arteria del cordón umbilical, que sirvió como base para el cálculo de la muestra. Con datos de estudios anteriores, se calculó una muestra de 26 gestantes por grupo con un poder de un 90% con un nivel de significación de un 5% que podía detectar una diferencia de 0,05 unidades en el pH de la arteria umbilical entre los grupos. Sin embargo, con la finalidad de minimizar posibles pérdidas, la inclusión fue prevista para 30 gestantes en cada grupo.

Criterios de inclusión, no inclusión y exclusión

Se incluyeron en la investigación gestantes entre 39 semanas y un día y 40 semanas y 6 días sometidas a parto por cesárea electivo, con clasificación de estado físico de la *American Society of Anesthesiology* (ASA) 1, con gestación única y entre 20 y 34 años, ya que esa franja etaria es indiferente a las complicaciones materno-fetales⁹.

Está muy bien documentado que las gestantes de 35 años o más tienen más probabilidad de presentar rompimiento prematuro de las membranas, placenta previa, diabetes gestacional y preeclampsia, además de más probabilidades de presentar enfermedades crónicas, como hipertensión sistémica¹⁰. Pero las gestantes con una edad inferior a los 20 años tienen un mayor riesgo de deceso fetal¹¹.

Los criterios de no inclusión fueron la negativa de la gestante, comorbilidades, anormalidades fetales, contraindicación a la anestesia espinal e historial de hipersensibilidad a los fármacos usados en el estudio.

Los criterios de exclusión fueron la recolección de volumen insuficiente de sangre del cordón umbilical para la dosificación de la gasometría y fallo del bloqueo anestésico.

Grupos de tratamiento

Las gestantes fueron ubicadas de forma aleatoria en 3 grupos: M, las que recibieron metaraminol; F, fenilefrina; E, efedrina. El sorteo se hizo por medio de sobres secuenciales lacrados que contenían números generados previamente por ordenador. Se mantuvo la confidencialidad en cuanto a la ubicación tanto para las gestantes como para el anestésico que operó.

Preparación de los vasopresores

Lo hizo un segundo anestésico que no participó en la cirugía. Las soluciones fueron preparadas en una jeringa de 20 mL de la siguiente forma:

- Grupo F: fenilefrina al 100 µg/mL;
- Grupo M: metaraminol al 0,5 mg/mL;
- Grupo E: efedrina al 8 mg/mL.

Técnica anestésica

Las pacientes fueron monitorizadas con electrocardiograma continuo, presión arterial no invasiva y oxímetro de pulso, con un aparato de monitorización modelo Infinity Delta (Drägerwerk AG & Co. KgaA, 2009).

Se procedió a la venoclisis con Jelco 18 G y acto seguido las gestantes fueron colocadas en decúbito dorsal con desplazamiento del útero hacia la izquierda durante algunos minutos. A continuación, la presión arterial se midió 3 veces, con intervalos de 3 min y se calculó el promedio aritmético de los valores considerando la presión basal de la gestante y registrándolo en la ficha de compilación de datos. A continuación, con la paciente sentada, se hizo la anestesia espinal con una aguja 27 G del tipo Whitacre entre la tercera y la cuarta vértebras lumbares. Se inyectaron 10 mg de bupivacaína al 0,5% hiperbárica, asociada con 100 µg de morfina, a una velocidad de 1 mL/15 s¹². La hidratación concomitante de la solución de Ringer lactato 10 mL/kg⁻¹ se inició inmediatamente después del bloqueo¹³.

Después del bloqueo, la medida de la presión arterial sistólica (PAS) de la gestante fue registrada en una ficha de recolección de datos minuto a minuto, hasta la extracción del feto. Con una aguja se evaluó el nivel de bloqueo sensitivo a cada minuto después de la punción, por medio de un estímulo doloroso, hasta que este alcanzase el nivel del dermatoma de la quinta raíz nerviosa torácica (T5). Se autorizó entonces el inicio de la cirugía. Se registraron también los tiempos transcurridos desde el bloqueo hasta la incisión de la piel, la incisión uterina y la retirada del feto¹².

Protocolo de administración de los vasopresores

Inmediatamente después del bloqueo, las gestantes recibieron un bolo de 0,5 mL de la solución, correspondiendo a 50 µg de fenilefrina, 250 µg de metaraminol y 4 mg de efedrina, seguido de las siguientes dosis en infusión venosa continua con bomba de jeringa (*Samtronic Saúde e Tecnologia*, modelo 670) programada para una velocidad de infusión de 30 mL/h, de forma que todas pudiesen recibir las dosis previamente establecidas:

- Grupo F: fenilefrina 50 µg/min⁻¹ ¹⁴;
- Grupo M: metaraminol 250 µg/min⁻¹ ¹⁵;
- Grupo E: efedrina 4 mg µg/min⁻¹ ¹⁶.

A pesar de que la infusión con velocidades fijas presentase una mayor facilidad de ejecución, se usó la infusión con velocidades variables de acuerdo con los valores de la PAS, para permitir una mayor eficacia en el control de la presión

Tabla 1 Velocidad de infusión de los vasopresores

Valores de PAS (en %)	Conducta
Por encima del 120	Interrupción de la infusión hasta el retorno de la PAS < 120%
100 y 120	Reducción de la velocidad de infusión a 15 mL/h
En torno al 100	Mantenimiento de la velocidad de infusión en 30 mL/h
80 y 100	Aumento de la velocidad de infusión a 60 mL/h
Por debajo del 80	Bolo de 1 mL de la solución (dosis de rescate) y aumento de la infusión a 60 mL/h

arterial¹⁷. Así, la velocidad de infusión de los vasopresores se ajustó de acuerdo con el protocolo descrito en la [tabla 1](#).

La hipertensión arterial reactiva posterior al uso del vasopresor se caracterizó como una PAS un 20% mayor que el valor basal, y cuando ocurrió, fue tratada con la interrupción de la infusión hasta que la presión arterial alcanzase valores inferiores al 120% de la presión basal, momento en el que se iniciaba nuevamente la infusión. Cuando la gestante presentó más de 2 episodios de hipertensión reactiva, la infusión se suspendió definitivamente (y se registró), y los episodios de hipotensión posteriores se trataron con bolos de 1 mL de la solución en infusión. Fue considerada bradicardia cuando la frecuencia cardíaca obtuvo valores inferiores a los 50 lpm, y cuando vino seguida de hipotensión arterial, se trató con 0,5 mg de atropina. Se consideró taquicardia un valor superior a los 100 lpm¹². Fueron considerados como hipotensión arterial valores de la PAS inferiores al 100% de la PAS basal.

Evaluación de la gestante

Fueron registradas las PAS maternas minuto a minuto en la ficha de compilación de datos. Fueron anotados episodios de hipotensión, hipertensión, bradicardia y taquicardia, la necesidad de dosis de rescate del vasopresor, de interrupción de la infusión y administración de atropina hasta el momento del nacimiento. Fueron anotados también episodios de náuseas y vómitos hasta el final de la cesárea, y cuando se dieron, fueron tratados con 4 mg de ondansetrón intravenoso.

Evaluación del recién nacido

Inmediatamente después del nacimiento fueron extraídas muestras de sangre arterial del cordón umbilical fetal y se le pidió al cirujano durante el pinzamiento que retirase un fragmento de alrededor de 10 cm de longitud para la punción arterial. Fueron analizadas en el mismo quirófano la gasometría, el lactato y la glucemia, por medio de un aparato de gasometría portátil (Epoc, Epocal Inc., Ottawa, Canadá). Se consideró la acidosis fetal pH umbilical menor de 7,2¹⁸.

Los recién nacidos fueron evaluados por medio de la puntuación de Apgar en el primer y en el quinto minutos del nacimiento, por la pediatra asistente, y fue considerado un Apgar bajo cuando fueron atribuidos valores menores de 7.

También se evaluó el destino del recién nacido, si se le derivaba a la unidad de cuidados intensivos neonatales, si quedaba bajo observación en la sala de reanimación neonatal o si se le enviaba a su casa.

Tabla 2 Alteraciones hemodinámicas maternas relacionadas con el bloqueo simpático y efectos colaterales secundarios, terapia vasopresora en gestantes sometidas a cesárea electiva bajo anestesia espinal

	Metaraminol n = 30 (%)	Fenilefrina n = 30 (%)	Efedrina n = 29 (%)	p
Hipotensión	5 (16,7)	6 (20)	10 (34,5)	0,23
Hipertensión	11 (36,7)	7 (23,3)	8 (27,6)	0,51
Bradicardia	3 (10)	3 (10)	0 (0)	0,24
Taquicardia	1 (3,3)	0 (0)	12 (41,4) ^a	< 0,0001
Dosis rescate	2 (6,7)	5 (16,7)	10 (33,3) ^b	0,02
Náuseas	1 (3,3)	1 (3,3)	9 (31,0) ^c	0,001
Vómitos	1 (3,3)	1 (3,3)	9 (31,0) ^d	0,001
Interrupción	3 (10)	3 (10)	5 (17,2)	0,62
Atropina	2 (6,7)	2 (6,7)	0 (0)	0,36

Resultados expresados en frecuencia (porcentaje) (Xi-cuadrado; Fisher).

^a p = 0,0004 versus metaraminol; p = 0,0 versus fenilefrina.

^b p = 0,0102 versus metaraminol; p = 0,1432 versus fenilefrina.

^c p = 0,0056 versus metaraminol; p = 0,0056 versus fenilefrina.

^d p = 0,0056 versus metaraminol; p = 0,0056 versus fenilefrina.

Análisis estadístico

Los resultados obtenidos se sometieron al análisis estadístico con el programa BioEstat 5.3. Las variables numéricas fueron comparadas en los 3 grupos por medio del test de Kruskal-Wallis seguido del test de Mann-Whitney. Las variables categóricas fueron comparadas en los 3 grupos por medio del test de la Xi-cuadrado seguido del test exacto de Fisher. Los resultados fueron considerados estadísticamente significativos cuando p < 0,05.

Resultados

Entre los 3 grupos estudiados, todas las gestantes presentaron una edad superior a los 20 años e inferior a los 35, edad gestacional entre 39 semanas y un día y 40 semanas y 6 días y, al momento del nacimiento, recibieron la misma proporción de fluidos.

Una gestante que recibió efedrina quedó excluida porque la extracción de volumen de sangre del cordón umbilical fue insuficiente.

En la evaluación de la gestante no se observaron diferencias significativas en las incidencias de hipotensión arterial en los 3 grupos, ni en las incidencias de hipertensión reactiva, necesidad de interrupción de la infusión y bradicardia. La administración de dosis de rescate presentó una diferencia estadística entre los grupos M y E, siendo superior en este último, lo que no se observó en el grupo F. Las incidencias de taquicardia, náuseas y vómitos fueron superiores en el grupo E ([tabla 2](#)).

La evaluación clínica de los recién nacidos no mostró diferencia en las puntuaciones de Apgar al primero ni al quinto minutos entre los grupos ([tabla 3](#)). Solamente un recién nacido del grupo E tuvo una puntuación de Apgar inferior a 7 en el primer minuto, asociado con la acidosis fetal. Sin embargo, tuvo una mejora clínica y un Apgar igual a 9 al quinto minuto. Ningún recién nacido recibió maniobras de reanimación ni necesitó cuidados en la unidad de cuidados intensivos.

En la evaluación de laboratorio de los recién nacidos, el promedio de pH fue de 7,31 ± 0,03 en el grupo M; 7,30 ± 0,03

Tabla 3 Evaluación clínica del recién nacido por medio del test de Apgar en el primer y en el quinto minutos después del nacimiento en cesáreas electivas bajo anestesia espinal

Apgar	Metaraminol	Fenilefrina	Efedrina	p
1.º minuto	9 (7-9)	9 (8-9)	9 (6-9)	0,7413
5.º minuto	10 (9-10)	10 (9-10)	10 (9-10)	0,7542

Valores expresados en mediana y desviación intercuartílica (Kruskal-Wallis).

en el grupo F; y $7,26 \pm 0,07$ en el grupo E. En el grupo E 3 recién nacidos (10,3%) tuvieron un pH inferior a 7,20. Pero el valor de p fue significativo ($p = 0,0035$).

Teniendo en cuenta el valor promedio del exceso de base, se dio una diferencia significativa entre los grupos M y F con relación al E, pero no entre los grupos M y F. Los valores del lactato también mostraron una diferencia significativa entre los grupos y fueron mayores en el grupo E con relación a los grupos M y F. Los parámetros como pO_2 , pCO_2 , HCO_3 y glucemia no indicaron diferencias estadísticas (tabla 4).

No hubo diferencia estadística entre los grupos en cuanto a los tiempos transcurridos entre el bloqueo y la incisión de la piel, bloqueo e incisión uterina y bloqueo y nacimiento (tabla 5).

Discusión

Las dosis de los vasopresores administrados en este estudio fueron adecuadas para la prevención y el tratamiento de la hipotensión materna. Hoy por hoy, se conoce que los 3 vasopresores son considerados igualmente eficaces en la prevención de la hipotensión arterial en cesáreas electivas^{3,15,19}.

Cuando la fenilefrina se administra en infusión continua, la incidencia de hipotensión arterial varía entre un 13% y un 23%¹⁷. Allen et al.¹⁴, que compararon las infusiones fijas de 25, 50, 75 y 100 μ /min de fenilefrina, evidenciaron una mejor estabilidad hemodinámica cuando se usaban las dosis de 25 y 50 μ /min. La incidencia de hipotensión en este estudio fue de un 20% y el control hemodinámico satisfactorio se obtuvo con la infusión variable, iniciada con 50 μ /min.

En un estudio llevado a cabo por Ngan Kee et al.¹⁵, en el cual fue administrado el metaraminol en el esquema de bolos de 0,5 mg seguido de infusión continua de 0,25 mg/min, la incidencia de hipotensión fue de un 35%, por tanto superior a la que se obtuvo en este trabajo (16,7%). A pesar de que las dosis de infusión iniciales en ambos

estudios hayan sido similares, la diferencia encontrada tal vez se dio porque este trabajo administró dosis que variaron de acuerdo con la presión arterial medida, lo que genera un mejor control hemodinámico¹⁷.

Con relación a la efedrina, este estudio observó hipotensión en un 34,5% de los casos, mientras que en un estudio de Carvalho et al.²⁰ la incidencia fue de un 45%. Pero observamos que tanto el trabajo de Ngan Kee et al.¹⁵ como el de Carvalho et al. usaron administración previa de cristaloides, una conducta ya probadamente ineficaz. Como este estudio administró los fluidos concomitantemente con el bloqueo, eso puede explicar la diferencia en los resultados.

Por otra parte, Bhardwaj et al.²¹, en un estudio que comparó la administración de los 3 vasopresores usados en este trabajo por medio de la administración de bolos seguido de infusión continua, mostraron una incidencia de hipotensión de un 14,8% en el grupo M y de un 12,5% en el grupo F, resultados más próximos a los de este estudio. Ya con relación a la efedrina, la hipotensión se dio en un 23% de los casos.

Para evitar distorsiones en los resultados, todas las gestantes recibieron un volumen de 10 mL/kg de solución de Ringer hasta el nacimiento, bajo la forma de hidratación concomitante (cohidratación). Banerjee et al.²² consideran normal iniciar la infusión rápida de cristaloides, como la solución de Ringer, concomitantemente con el bloqueo anestésico, ya que los cristaloides mejoran el volumen sistólico y el gasto cardíaco solo de forma transitoria, además de ser considerados como una opción más barata que los coloides y con un menor riesgo de complicaciones (anafilaxia, trastornos de coagulación)²³.

En los casos de hipertensión reactiva e interrupción de la infusión de los vasopresores, los resultados encontrados están acordes con la literatura¹⁹, o sea, que no hubo diferencia significativa entre los 3 grupos. En cuanto a la incidencia de bradicardia, y aunque haya sido parecida en los 3 grupos, los resultados encontrados se oponen a los estudios de Veeser et al.¹⁹, que observaron un riesgo menor de bradicardia en gestantes que reciben efedrina.

Una observación interesante fue que las gestantes tratadas con metaraminol tuvieron una menor necesidad de dosis de rescate que las que recibieron efedrina. Pero no se constató lo mismo con la fenilefrina. La razón fue tal vez, que el metaraminol aumentó la resistencia vascular sistémica (poscarga), reclutó sangre del territorio esplácnico y así aumentó el retorno venoso (precarga), además de presentar una actividad inotrópica positiva diferente de la fenilefrina, que actúa básicamente solo en la poscarga²⁴.

Tabla 4 Evaluación de laboratorio del recién nacido hecha por medio de la extracción de sangre arterial del cordón umbilical para la dosificación de glucemia, lactato y gasometría en cesáreas electivas bajo anestesia espinal

	Metaraminol	Fenilefrina	Efedrina	p
pH	$7,31 \pm 0,03$	$7,30 \pm 0,03$	$7,26 \pm 0,07^a$	0,0035
pO_2 (mmHg)	$17,32 \pm 11,67$	$12,82 \pm 3,76$	$14,21 \pm 6,18$	0,1139
pCO_2 (mmHg)	$49,25 \pm 7,97$	$53,09 \pm 7,19$	$53,98 \pm 11,96$	0,1681
HCO_3 (mmHg)	$24,77 \pm 2,99$	$25,78 \pm 2,37$	$23,80 \pm 3,46$	0,0745
Exceso de base (mEq/L ⁻¹)	$-1,71 \pm 2,63$	$-1,22 \pm 1,98$	$-3,44 \pm 2,39^b$	0,0005
Glucemia	$51,53 \pm 9,72$	$50,60 \pm 9,84$	$49,76 \pm 11,32$	0,6545
Lactato	$1,46 \pm 0,31$	$1,58 \pm 0,53$	$2,11 \pm 0,69^c$	0,0004

Valores expresados en media y desviación estándar (Kruskal-Wallis; Mann-Whitney).

^a $p = 0,0024$ versus metaraminol; $p = 0,0177$ versus fenilefrina.

^b $p = 0,0018$ versus metaraminol; $p = 0,0003$ versus fenilefrina.

^c $p = 0,0002$ versus metaraminol; $p = 0,0017$ versus fenilefrina.

Tabla 5 Variables intraoperatorias

	Metaraminol (minutos)	Fenilefrina (minutos)	Efedrina (minutos)	p
Bloqueo-incisión de la piel	7,53 ± 2,10	6,67 ± 2,55	6,97 ± 1,97	0,37
Bloqueo-incisión del útero	13,03 ± 3,90	11,17 ± 3,79	12,52 ± 3,52	0,27
Bloqueo-nacimiento	14,17 ± 3,96	12,47 ± 3,81	13,69 ± 3,53	0,34
Incisión de la piel-nacimiento	6,73 ± 2,49	5,73 ± 2,39	6,62 ± 2,32	0,21
Incisión del útero-nacimiento	1,17 ± 0,46	1,30 ± 0,53	1,17 ± 0,38	0,41

Valores expresados en media y desviación estándar (Kruskal-Wallis).

La incidencia de taquicardia fue superior en el grupo E que en los demás, lo que ya era esperado, porque la efedrina, cuando se usa para la prevención de la hipotensión en cirugías bajo anestesia espinal, ocasiona un aumento del gasto cardíaco a costa de la elevación de la frecuencia cardíaca. Por otra parte, se sabe que fármacos α -agonistas, como el metaraminol y la fenilefrina, pueden causar bradicardia refleja al aumento de la resistencia vascular periférica²⁵. Pero no hubo diferencias entre los grupos con relación a la incidencia de bradicardia, lo que puede haber ocurrido a causa de la administración de dosis adecuadas de metaraminol y fenilefrina.

En este trabajo, y a pesar del control eficaz de la presión arterial, hubo una relación entre el uso de la efedrina y la incidencia de náuseas y vómitos. Lee et al.², en una revisión sistemática sobre el uso de efedrina, observaron que incluso bajo el control de la presión arterial en cesáreas, no había diferencias entre la efedrina y el grupo control (sin vasopresor), en cuanto a la aparición de náuseas y vómitos.

Ngan Kee et al.²⁶, en un estudio que comparó las infusiones con las combinaciones variables de efedrina y fenilefrina para el mantenimiento de la presión arterial en cesáreas electivas, mostraron que cuanto mayor era la proporción de efedrina y menor la proporción de fenilefrina, el control hemodinámico se hacía más difícil, el perfil ácido-básico fetal era menos favorable y la incidencia de náuseas y vómitos aumentaba.

Se conoce que las náuseas y los vómitos intraoperatorios en cesáreas pueden ser prevenidos por medio del control de la hipotensión y del perfeccionamiento del uso de opioides neuroaxiales e intravenosos, lo que mejora la calidad del bloqueo anestésico, disminuye el estímulo quirúrgico y reduce el uso de uterotónicos. Considerando que todas las gestantes en el presente estudio recibieron la misma dosis de opioides y uterotónicos, además de niveles adecuados de bloqueo anestésico, la incidencia aumentada de náuseas y vómitos ocasionada por la efedrina tal vez se deba a un efecto propio del fármaco, además de indicar que la etiología de náuseas y vómitos sea multifactorial²⁷.

Algunos estudios muestran una menor incidencia de náuseas, vómitos e hipotensión maternos cuando los vasopresores son administrados en una infusión continua. Así, en este estudio se optó por el esquema de administración en bolos seguido de infusión continua^{6,17,28}. Sin embargo, se sabe que la infusión continua de vasopresores está asociada con dosis más altas para mantener la presión arterial próxima a los valores basales²⁹.

Aún hay controversia respecto al vasopresor de elección con un mejor perfil para el control hemodinámico de la gestante en cesáreas, por la observación de que durante la instalación del bloqueo anestésico ocurre la reducción de

la resistencia vascular sistémica, asociada con el aumento del gasto cardíaco mediado por el aumento de la frecuencia cardíaca. Así, la bradicardia ocasionada por la administración de agentes α -agonistas trae como resultado la disminución del gasto cardíaco materno, lo que lleva a algunos anestesiólogos a fundamentar su elección por la frecuencia cardíaca de la madre³⁰.

Según Dyer et al., al estudiar a gestantes sometidas a cesárea bajo anestesia espinal por medio de monitores mínimamente invasivos del gasto cardíaco (LiDDCO y BioZ) y que recibieron efedrina o fenilefrina, evidenciaron que, después de la anestesia espinal, las gestantes tenían una disminución acentuada de la resistencia vascular sistémica, con el aumento compensatorio del gasto cardíaco, y llegaron a la conclusión de que las bajas dosis de fenilefrina pueden restaurar la resistencia vascular sistémica y el gasto cardíaco a valores basales³¹.

También Auler et al., que calcularon las alteraciones hemodinámicas maternas por medio de monitorización mínimamente invasiva en gestantes sometidas a cesárea bajo anestesia espinal y que recibieron el metaraminol para el control de la presión arterial, observaron una disminución del volumen sistólico, compensado por el aumento de la frecuencia cardíaca, pero no así alteraciones significativas con relación a la presión arterial media, ni a la resistencia vascular sistémica, y especularon que esos resultados se dieron a causa de la corrección más rápida y efectiva de la presión arterial media por la administración del metaraminol³².

A pesar del control hemodinámico satisfactorio con los 3 vasopresores, una limitación del estudio fue que las dosis administradas se tomaron de otros estudios sin relación de equipotencia, porque no existen en la literatura estudios que comparen dosis equipotentes de los vasopresores estudiados. También se usó la medida de la presión materna con intervalos de un minuto, lo que, además de ser incómodo para la madre, puede dificultar la medida de la presión arterial ya que algunas veces se retrasa más de un minuto la comprobación de la presión arterial. Cooper et al., en un estudio en el que se calculó el control de la PAS con la infusión continua de fenilefrina en cesáreas electivas, evidenciaron que los ajustes en la velocidad de infusión con medidas de la presión arterial materna a intervalos de 2 min son efectivos para el control de la hipotensión y de la incidencia de náuseas y vómitos³³.

Con relación al pronóstico fetal, a pesar de que las dosis elegidas de los vasopresores hayan sido adecuadas para el control de la hipotensión arterial materna en los 3 grupos, los recién nacidos de gestantes que recibieron una efedrina presentaron valores de pH y exceso de base inferiores a los de los demás grupos.

La acidosis fetal, medida por medio del pH del cordón umbilical y del exceso de base, se considera como un

marcador de pronóstico neonatal. A pesar de que algunos estudios muestran que solo los fetos severamente acidóticos ($\text{pH} < 7$), después de un evento intraparto agudo, presentan un mayor riesgo de morbilidad (encefalopatía hipóxico-isquémica, hemorragia intraventricular, parálisis cerebral), un metaanálisis reciente mostró que cuando la acidosis era definida como $\text{pH} < 7,20$ se daba un aumento de la mortalidad cerca de 4 veces y de morbilidad cerca de 2 veces³⁴.

En el estudio de Magalhães et al., que usaron el valor de 7,20 para caracterizar la acidosis fetal en cesáreas electivas, en las cuales las gestantes recibieron efedrina o fenilefrina, no fueron observados casos de acidosis fetal¹⁸. En este trabajo se dio acidosis fetal solamente en 3 recién nacidos del grupo E, pero el valor de p no fue significativo. A pesar de la acidosis fetal que apareció en los 3 casos citados, no hubo repercusiones clínicas en ninguno de ellos, ya que todos los recién nacidos tuvieron una puntuación de Apgar superior a 8 en el quinto minuto, no necesitaron maniobras de reanimación y no fueron derivados a la unidad de cuidados intensivos.

Comparando los valores de exceso de base, hubo una diferencia entre los grupos M y F con relación al E. Los valores fueron inferiores en ese último. Sin embargo, a pesar de las diferencias ocurridas, tales valores están dentro de los límites de normalidad³⁵.

Desde el punto de vista fetal, no quedan dudas de que la fenilefrina y el metaraminol están asociados con valores superiores de pH y exceso de base en la sangre del cordón umbilical mayores que la efedrina^{2,15,36}, lo que fue ya confirmado en el presente estudio, motivo por el cual el uso de la efedrina en el manejo de la hipotensión arterial en anestesia obstétrica está siendo cuestionado como vasopresor de primera elección. Así, se puede anticipar que la administración de la efedrina en altas dosis, principalmente en situaciones de compromiso fetal, debe ser evitada^{15,37}.

Las alteraciones fetales causadas por la efedrina están relacionadas con el hecho de atravesar la barrera uteroplacentaria rápidamente, estimular los receptores β -adrenérgicos fetales y aumentar la demanda metabólica fetal. Eso puede ser observado por medio del aumento del lactato, de la glucosa y de las catecolaminas en la sangre del cordón umbilical. En el presente estudio, los valores de lactato en la sangre del cordón umbilical fueron mayores cuando la gestante recibió efedrina que cuando recibió fenilefrina y metaraminol. Sin embargo, con relación a la glucemia, no fueron observadas diferencias entre los 3 grupos estudiados, en contraste con los resultados de Ngan Kee et al.³⁸.

La respuesta metabólica fetal a los vasopresores administrados en la madre puede depender del genotipo del receptor β_2 -adrenérgico fetal y complicar mucho más el entendimiento sobre la relación entre la administración de la efedrina y menores valores de pH . Fetos homocigotos para el gen *ADRB2* p.Arg16 parecen ser más resistentes a la acidemia inducida por la efedrina³⁹.

Por otra parte, un estudio reciente hecho por Bhardwaj et al. no mostró diferencias entre los grupos M, E y F con relación a valores de pH y exceso de base de la sangre del cordón umbilical. Esa diferencia se dio, tal vez, a causa del uso de una menor dosis de efedrina²¹.

Ningún recién nacido en el presente estudio tuvo baja puntuación de Apgar (inferior a 7) en el quinto minuto. Se sabe que los episodios de hipotensión ocurridos durante las cesáreas electivas cuando se tratan rápidamente no causan alteraciones fetales clínicamente significativas. En una revisión sistemática hecha por Veese et al., que incluyó 20 estudios en un total de 1.069 recién nacidos, quedó demostrado que solamente un recién nacido tuvo Apgar inferior a 7 en el quinto minuto¹⁹.

Con el objetivo de minimizar la aparición de acidosis fetal, además de las conductas aquí descritas, se sabe que el tiempo transcurrido entre la incisión de la piel y el nacimiento, y entre la incisión uterina y el nacimiento, tiene una relación directa con la acidosis fetal. Eso ha motivado a los cirujanos a reducir sus tiempos quirúrgicos⁴⁰.

En este estudio los tiempos quirúrgicos de los grupos evaluados fueron inferiores a los relatados por la literatura, lo que puede ser una explicación lógica para el resultado clínico favorable de los recién nacidos, incluso en los casos en que ocurrió acidosis fetal. Un estudio de Maayan-Metzger et al. mostró que los recién nacidos de gestantes que tuvieron un intervalo entre la uterotomía y el nacimiento superior a 2 min presentaron una mayor incidencia de problemas en la alimentación y alta prolongada⁴¹.

Hoy por hoy, los vasopresores con efecto predominante α -agonista son considerados fármacos de elección para prevenir la hipotensión materna, las náuseas y los vómitos, en la anestesia espinal en cesáreas electivas. A pesar de que su uso está asociado con la reducción de la frecuencia cardíaca y con el gasto cardíaco, eso es clínicamente insignificante en las gestaciones de bajo riesgo y en las cesáreas electivas.

Los resultados encontrados muestran que en las cesáreas electivas con anestesia espinal, la hipotensión arterial puede ser controlada con cualquiera de los vasopresores estudiados, ya que no se dieron alteraciones maternas ni fetales importantes clínicamente, lo que demuestra que el control riguroso de la presión arterial es una condición importante para el bienestar materno-fetal. Sin embargo, el metaraminol y la fenilefrina presentaron ventajas con relación a la efedrina, principalmente respecto a las incidencias de náuseas y vómitos. Las repercusiones de la terapia vasopresora en cesáreas de urgencia y en gestaciones de alto riesgo todavía son muy controvertidas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Macarthur A, Riley ET. Obstetric anesthesia controversies: vasopressor choice for postspinal hypotension during cesarean delivery. *Int Anesthesiol Clin.* 2007;45:115–32.
2. Lee A, Ngan Kee WD, Gin T. A quantitative, systematic review of randomized controlled trials of ephedrine versus phenylephrine for the management of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg.* 2002;94:920–6.
3. Cyna AM, Andrew M, Emmett RS, et al. Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section (revisión) [acceso 7 Nov 2010]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/clsysrev/articles/CD002251/pdf.fs.html>

4. Jackson R, Reid JA, Thorburn J. Volume preloading is not essential to prevent spinal-induced hypotension at cesarean section. *Br J Anaesth.* 1995;75:262–5.
5. Cooper DW. Cesarean delivery vasopressor management. *Curr Opin Anesthesiol.* 2012;25:300–8.
6. Ralston DH, Shnider SM, Delorimier AA. Effects of equipotent ephedrine, metaraminol, mephentermine, and methoxamine on uterine blood flow in the pregnant ewe. *Anesthesiology.* 1974;40:354–70.
7. Clyburn P. Spinal anaesthesia for caesarean section: time for re-appraisal? *Anaesthesia.* 2005;60:633–5.
8. Cooper DW, Carpenter M, Mowbray P, et al. Fetal and maternal effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anaesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology.* 2002;97:1589–90.
9. Montan S. Increased risk in the elderly parturient. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19:110–2.
10. Ezra Y, McParland P, Farine D. High delivery intervention rates in nulliparous women over age 35. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995;62:203–7.
11. Vienne CM, Creveuil C, Dreyfus M. Does young maternal age increase the risk of adverse obstetric, fetal and neonatal outcomes: a cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;147:151–6.
12. Neves JFNP, Monteiro GA, Almeida JR, et al. Utilização da fenilefrina para controle da pressão arterial em cesarianas eletivas: dose terapêutica versus profilática. *Rev Bras Anestesiologia.* 2010;60:391–8.
13. Cardoso MSC, Santos MM, Yamaguchi ET, et al. Expansão volêmica em raqui-anestesia para cesariana: como realizá-la? *Rev Bras Anestesiologia.* 2004;54:13–9.
14. Allen TK, George RB, White WD, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of four fixed rate infusion regimens of phenylephrine for hemodynamic support during spinal anaesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg.* 2010;111:1221–9.
15. Ngan Kee WD, Lau TK, Khaw KS. Comparison of metaraminol and ephedrine infusions for maintaining arterial pressure during spinal anaesthesia for elective cesarean section. *Anesthesiology.* 2001;95:307–13.
16. Saravanan S, Kocarev M, Wilson RC, et al. Equivalent dose of ephedrine and phenylephrine in the prevention of post-spinal hypotension in caesarean section. *Br J Anaesth.* 2006;96:95–9.
17. Habbib AS. A review of the impact of phenylephrine administration on maternal hemodynamics and maternal and neonatal outcomes in women undergoing cesarean delivery under spinal anaesthesia. *Anesth Analg.* 2012;114:337–90.
18. Magalhães E, Govêia CS, Ladeira LCA, et al. Efedrina versus fenilefrina: prevenção de hipotensão arterial durante anestesia raquídea para cesariana e efeitos sobre o feto. *Rev Bras Anestesiologia.* 2009;59:11–20.
19. Veaser M, Hofmann T, Roth R, et al. Vasopressors for the management of hypotension after spinal anaesthesia for elective caesarean section. Systematic review and cumulative meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012;56:810–6.
20. Carvalho JCA, Cardoso MMSC, Capelli EL, et al. Efedrina profilática durante raqui-anestesia para cesariana: estudo dose-resposta da administração em bólus e em infusão contínua. *Rev Bras Anestesiologia.* 1999;49:309–14.
21. Bhardwaj N, Kajal J, Arora S, et al. A comparison of three vasopressor for tight control of maternal blood pressure during cesarean section under spinal anaesthesia: effect on maternal and fetal outcome. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2013;29:26–31.
22. Banerjee MD, Stocche RM, Angle P, et al. Preload or coload for spinal anaesthesia for elective cesarean delivery: a meta-analysis. *Can J Anesth.* 2010;57:24–31.
23. Mercier FJ. Cesarean delivery fluid management. *Curr Opin Anesthesiol.* 2012;25:286–91.
24. Siaulys M, Yamagushi ET. Anestesia para cesariana. En: Siaulys M, editor. *Conduas em anestesia obstétrica.* 1.ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012. p. 41–74.
25. Critchley LA, Stuart JC, Conway F, et al. Hypotension during subarachnoid anaesthesia: haemodynamic effects of ephedrine. *Br J Anaesth.* 1995;74:373–8.
26. Ngan Kee WD, Lee A, Khaw KS, et al. A randomized double-blinded comparison of phenylephrine and ephedrine infusion combinations to maintain blood pressure during spinal anaesthesia for cesarean delivery: the effects on fetal acid-base status and hemodynamic control. *Anesth Analg.* 2008;107:1295–302.
27. Balki M, Carvalho JCA. Intraoperative nausea and vomiting during cesarean section under regional anaesthesia. *Int J Obstet Anaesthe.* 2005;14:230–41.
28. Sia ATH, Tan HS, Sng BL. Closed-loop double-vasopressor automated system to treat hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section: a preliminary study. *Anaesthesia.* 2012;67:1348–55.
29. Doherty A, Ohashi Y, Downey K, et al. Phenylephrine infusion versus bolus regimens during cesarean delivery under spinal anaesthesia: a double-blind randomized clinical trial to assess hemodynamic changes. *Anesth Analg.* 2012;115:1343–50.
30. Gupta S. Vasopressors and tight control of maternal blood pressure during cesarean delivery: a rocky alliance. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2013;29:1–3.
31. Dyer RA, Reed AR, van Dyk D, et al. Hemodynamic effects of ephedrine, phenylephrine, and the coadministration of phenylephrine with oxytocin during spinal anaesthesia for elective cesarean delivery. *Anesthesiology.* 2009;111:753–65.
32. Auler Jr JO, Torres MLA, Cardoso MM, et al. Clinical evaluation of the flotrac/vigileo™ system for continuous cardiac output monitoring in patients undergoing regional anaesthesia for elective cesarean section: a pilot study. *Clinics.* 2010;65:793–8.
33. Cooper DW, Schofield L, Hynd R, et al. Prospective evaluation of systolic arterial pressure control with a phenylephrine infusion regimen during spinal anaesthesia for caesarean section. *Int J Obstet Anaesth.* 2012;21:245–52.
34. Malin GL, Morris RK, Khan KS. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014;340:c1471.
35. Reynolds F, Seed T. Anaesthesia for caesarean section and neonatal acid-base status: a meta-analysis. *Anaesthesia.* 2005;60:636–53.
36. Lin F, Qiu M, Ding X, et al. Ephedrine versus phenylephrine for the management of hypotension during spinal anaesthesia for cesarean section: an updated meta-analysis. *CNS Neurosci Ther.* 2012;18:591–7.
37. Dyer RA, Biccard BM. Ephedrine for spinal hypotension during elective caesarean section: the final nail in the coffin? *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012;56:807–9.
38. Ngan Kee DW, Khaw KS, Tan PE, et al. Placental transfer and fetal metabolic effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anaesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology.* 2009;111:506–12.
39. Landau R, Liu S, Blouin J, et al. The effect of maternal and fetal β_2 -adrenoceptor and nitric oxide synthase genotype on vasopressor requirement and fetal acid-base status during spinal anaesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg.* 2011;112:1432–7.
40. Ngan Kee DW, Lee A. Multivariate analysis of factors associated with umbilical arterial pH and standard base excess after caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia.* 2003;58:125–30.
41. Maayan-Metzger A, Schushan-Eisen I, Todris L, et al. The effect of time intervals on neonatal outcome in elective cesarean delivery at term under regional anaesthesia. *Int J Gynecol Obstet.* 2010;111:224–8.