

**INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD PUBLICA DEL ESTADO DE BAJA  
CALIFORNIA**

**DIRECCION DE ENSEÑANZA Y VINCULACIÓN**

**HOSPITAL GENERAL TIJUANA**

**DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD

Título de la investigación:

**“Uso de norepinefrina en infusión continua como profilaxis de la hipotensión  
arterial materna posterior a bloqueo subaracnoideo en parto por cesárea  
electiva”**

**Trabajo Terminal para Obtener el Diploma de Especialidad en Anestesiología**

**P R E S E N T A**

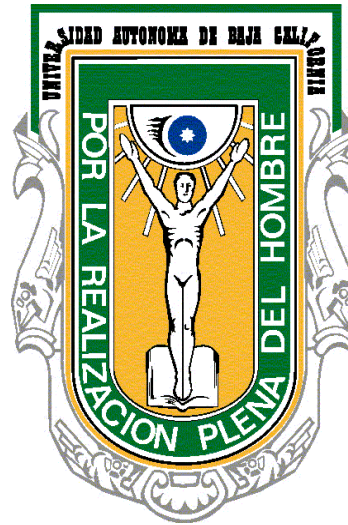
**Dra. Karla Michelle Salinas Luna**

**Mexicali, B.C.**

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA**

**FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI**

**COORDINACIÓN DE POSGRADO Y EDUCACIÓN**



**Título de la Investigación**

**“Uso de norepinefrina en infusión continua como profilaxis de la hipotensión arterial materna posterior a bloqueo subaracnoideo en parto por cesárea electiva”**

**Trabajo Terminal para Obtener el Diploma de Especialidad en Anestesiología**

**P R E S E N T A**

**Dra. Karla Michelle Salinas Luna**

**Mexicali, B.C.**

**INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE BAJA  
CALIFORNIA**

**DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA Y VINCULACIÓN**

**HOSPITAL GENERAL TIJUANA**

**DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD

Título de la Investigación

**“Uso de norepinefrina en infusión continua como profilaxis de la hipotensión  
arterial materna posterior a bloqueo subaracnoideo en parto por cesárea  
electiva”**

**Trabajo Terminal para Obtener el Diploma de Especialidad en  
ANESTESIOLOGÍA**

**P R E S E N T A**

**Dra. Karla Michelle Salinas Luna**

**ASESOR DE MONOGRAFÍA**

**Dr. Josué Torres Chávez**

**Mexicali B.C.**

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA  
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI  
COORDINACIÓN DE POSGRADO Y EDUCACIÓN**



Título de la Investigación

**“Uso de norepinefrina en infusión continua como profilaxis de la hipotensión arterial materna posterior a bloqueo subaracnoideo en parto por cesárea electiva”**

**Trabajo Terminal para Obtener el Diploma de Especialidad en**

**ANESTESIOLOGÍA**

**P R E S E N T A**

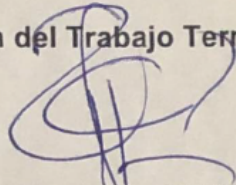
**Dra. Karla Michelle Salinas Luna**

**ASESOR DE MONOGRAFÍA**

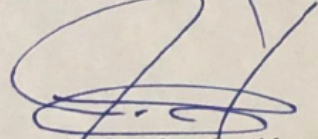
**Dr. Josué Torres Chávez**

**Mexicali, B.C.**

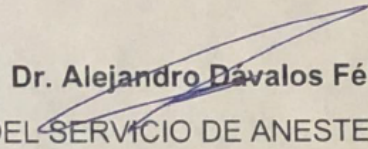
**Autorización del Trabajo Terminal**



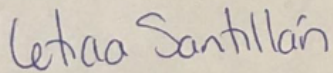
**Dr. Clemente Humberto Zúñiga Gil**  
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL TIJUANA



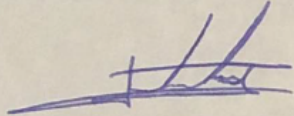
**Dr. Francisco Alejandro Gutiérrez Manjarrez**  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



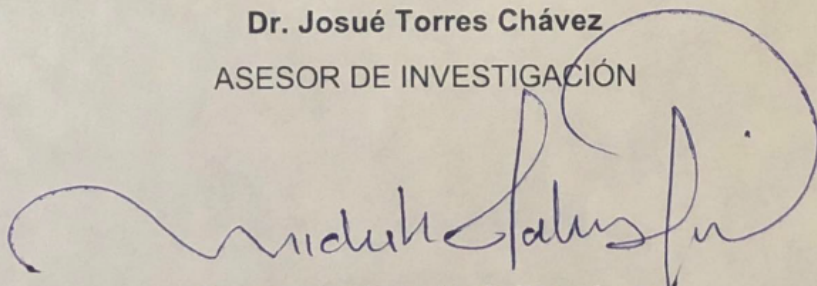
**Dr. Alejandro Dávalos Félix**  
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA



**Dra. Leticia Isabel Santillán Soto**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGÍA



**Dr. Josué Torres Chávez**  
ASESOR DE INVESTIGACIÓN



**Dra. Karla Michelle Salinas Luna**  
SUSTENTANTE DEL EXAMEN PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA

## INDICE

CONTENIDO	PÁGINA
1. Introducción .....	7
2. Desarrollo .....	9
3. Antecedentes .....	9
4. Hipotensión arterial durante la anestesia espinal .....	12
5. Fisiología de la hipotensión arterial materna .....	12
6. Consecuencias clínicas de la hipotensión materna.....	14
7. Tratamiento de la hipotensión materna.....	14
8. Posición materna .....	15
9. Líquidos intravenosos .....	15
10. Uso de vasopresores .....	16
11. Efedrina .....	17
12. Fenilefrina .....	19
13. Norepinefrina. ....	20
14. Elección del vasopresor .....	22
15. Conclusiones .....	24
16. Bibliografía .....	25

## INTRODUCCIÓN

Los porcentajes de cesáreas han aumentado de forma sustancial, particularmente en países desarrollados y sobre todo durante la última década. En América Latina se ha observado un aumento de la tasa de cesárea de un 15 al 35% en los últimos años, lo que representa 2 millones de cesáreas adicionales por año. En la actualidad, algunos reportes en México muestran tasas mayores a 40%, incremento que tiene como base múltiples factores: avance tecnológico, cambios de patrón cultural, aspecto profesional y económico, morbilidad materno-fetal asociada, monitorización fetal electrónica, incremento de la prevalencia de obesidad durante la gestación, etcétera (1).

La elección de la anestesia para parto por cesárea se realiza equilibrando las preferencias de la madre con los riesgos y beneficios de la técnica para el binomio materno-fetal. La mortalidad materna relacionada con la anestesia ocurre con mayor frecuencia cuando se utiliza anestesia general para la cesárea. Los riesgos de anestesia general incluyen: falla en intubación endotraqueal, fallo en ventilación, neumonitis por aspiración, trauma dental, náusea y vómito postoperatorio, sedación del neonato, entre otros. Las técnicas regionales que incluyen a la anestesia epidural o espinal evitan estos riesgos, permiten a la madre estar despierta en el momento del nacimiento y reducen la necesidad de opioides sistémicos en el postoperatorio. La anestesia espinal es una técnica que presenta ventajas en comparación con la anestesia epidural, como: simplicidad en la técnica, rápido inicio, bajo índice de fracaso, dosis bajas de anestésico local y una excelente relajación muscular durante la cirugía. Esto hace que a menudo sea la técnica de elección para el parto por cesárea, tanto electivo como de urgencia (2).

La anestesia espinal requiere un nivel alto (T4) necesario para proporcionar un bloqueo adecuado para la cesárea, como consecuencia se produce un bloqueo simpático completo casi inevitable que genera disminución de la resistencia vascular sistémica, esto conlleva a una caída del retorno venoso al corazón. La hipotensión durante la anestesia espinal para cesárea electiva presenta una incidencia de hasta el 70 a 80% cuando no se utiliza profilaxis farmacológica (2,3,4).

La hipotensión materna es la complicación más frecuente de la anestesia espinal y las consecuencias derivadas son bien conocidas, cuando no es corregida puede ocasionar

graves riesgos para el binomio, tales como: náusea, vómito, disnea, inconsciencia, aspiración pulmonar, apnea, paro cardíaco, además puede ocasionar deterioro de la perfusión placentaria que resulta en hipoxia, acidosis fetal y lesiones neurológicas. Por lo tanto, la hipotensión debe ser tratada rápidamente (2,3).

Según las revisiones actuales toman como pilar la presión arterial sistólica y la definen como una disminución del 20-30% de su valor inicial o cifras menores 90-100 mmHg, o ambos (1).

Esto ha motivado a que se utilicen múltiples estrategias tanto para la prevención como manejo de la hipotensión arterial secundaria a anestesia espinal, las cuales incluyen: métodos físicos, líquidos intravenosos y tratamiento farmacológico. Las estrategias físicas pueden incluir el desplazamiento del útero hacia izquierda, la elevación de miembros inferiores y las medias tromboembólicas (1).

La principal prevención y manejo se basan en dos métodos farmacológicos: la carga de líquido intravascular y la terapia con vasopresores, generalmente en combinación (3). La administración de líquidos intravenosos, incluye cristaloides y coloides para incrementar volumen intravascular materno, resultando en un incremento del retorno venoso, volumen sistólico y presión arterial (1).

La reciente literatura destaca que el uso de vasopresores es la estrategia más importante para proporcionar un control hemodinámico durante la cesárea bajo anestesia espinal, ya que incrementan la resistencia vascular dando como resultado un incremento en la presión arterial media (1,3).

Históricamente la efedrina fue considerada el estándar de oro para el tratamiento de la hipotensión materna. Tiene efecto directo sobre receptores alfa y beta. Tiene una habilidad limitada para prevenir la hipotensión debido a su lento inicio de acción, como vasopresor de rescate en bolos intravenosos, causa taquifilaxia debido a la depleción de norepinefrina presináptica. Su uso se asocia a alteración en el estado ácido base fetal (3).

Recientemente se comparó la efectividad de la norepinefrina para prevención y tratamiento de la hipotensión durante la anestesia subaracnoidea en paciente sometida a cesárea electiva por sus propiedades deseables en este grupo de pacientes ya que es un agonista potente de los receptores alfa con acción débil sobre los receptores beta.

Demostó eficacia para mantener la presión arterial, además de un mejor gasto cardiaco, mejoría en la frecuencia cardiaca y una menor resistencia vascular sistémica. Además, se observó un inicio de acción más rápido y una duración de efecto más corta comparada con la efedrina. Así ha mostrado resultados prometedores con un perfil farmacocinético más adecuado y con ausencia de efectos deletéreos tanto para la madre como en el feto (1,3).

## DESARROLLO

### ANTECEDENTES

La operación cesárea es una intervención quirúrgica que consiste en la extracción del feto por vía abdominal a través de una incisión en el útero. En sus inicios, fue indicada cuando el parto por vía vaginal era imposible y con el fin último de proteger la vida de la madre aún cuando su mortalidad era cercana al 100%. En la medida que su morbilidad ha disminuido sus indicaciones han aumentado, tanto en el manejo de patología materna así como fetal. En la actualidad incluso es aceptada su realización a solicitud de la paciente (5).

El origen del procedimiento, así como su nombre, no son del todo conocidos, apareciendo los primeros reportes en el siglo XV d. C. La introducción de fármacos anestésicos en el Siglo XIX, la asepsia de la piel, el cierre de la pared uterina y la aparición de antibióticos, entre otros, son los grandes avances que han logrado disminuir de manera considerable los riesgos de morbilidad y mortalidad propios de esta operación (5).

El término “cesárea” es atribuido a distintas versiones; Julio César habría nacido por cesárea sin embargo, la historia relata que su madre estaba viva cuando fue emperador, lo que hace esta versión improbable. Otra, proviene de una ley romana denominada “Ley Regia o Ley César”, la que obligaba a cortar el abdomen y extraer al feto de toda mujer embarazada fallecida. Por último se argumenta que el verbo latino “*caedere*” que significa cortar- simplemente se haya adaptado al nacimiento de un niño mediante un corte (5,6). Etimológicamente, el nacimiento por el corte de la pared abdominal proviene de los verbos latinos *caedere* y *secare* que significan cortar. En la Roma Imperial a los recién nacidos por esa vía se les llamaba *cesons* o *caesares* (1).

La mayoría de los autores consideran que el verdadero creador del nombre de la operación cesárea fue el médico francés Francois Rousset (1530-1603) quien menciona una sección *Caesarienne* en su monografía publicada en 1581, donde recomienda por primera vez como procedimiento médico en una mujer viva (1).

El primer caso de operación cesárea en una mujer viva, aceptado históricamente sin objeción, ocurrió en el año 1610, realizado en Alemania por los cirujanos Trautmann y Seest en la esposa de un tonelero, el niño logró sobrevivir, pero la madre falleció a los 25 días por sepsis (1).

En 1792 se realizó la primer cesárea con éxito en Inglaterra y un año después en los Estados Unidos. En 1820, el médico español Alfonso Ruiz Moreno realizó en Venezuela la primer cesárea en mujer viva en Latinoamérica, la paciente falleció dos días después, pero el niño logró sobrevivir. No fue hasta 1877 cuando se practicó la primer cesárea en una mujer viva en México, realizada por J.B.Meras y J.H. Meras en una mujer con exostosis del sacro y producto muerto (1).

Fue necesario buscar solución a dos problemas fundamentales en la operación cesárea: una medida eficaz para el control de la infección y el alivio del dolor. Mundialmente existió preocupación por quitar el dolor, tanto el quirúrgico como el del parto, se había intentado mitigarlo con alcohol, derivados de opioides, hongos alucinógenos, isquemia por congelación e inconsciencia por traumatismo en la cabeza o por estrangulación, sin embargo no se sabía hacerlo en forma científica y humanísticamente hablando. Se sabe que el desarrollo de la cirugía general y de la gineco-obstetricia como especialidades se ha debido a tres hechos fundamentales: el primero es el descubrimiento de la anestesiología, el empleo de antisepsia y la transfusión sanguínea (7).

Entre 1842 y 1846 se dan los acontecimientos que propiciaron el descubrimiento de la anestesia. Crawford Long utilizó éter con fines anestésicos desde 1842, pero nunca publicó sus experiencias. El 16 de octubre de 1846 en el Hospital General de Massachusetts el dentista William TG Morton redescubre el éter dietílico y lo aporta al mundo de la anestesia. A partir de 1846 todo descubrimiento se intento aplicar a la obstetricia. En enero de 1847, Sir James Young Simpson, en la Universidad de Glasgow, fue el primero en aplicar anestesia con éter a una paciente para realizarle una versión por maniobras internas de un feto muerto que estaba en posición pélvica. Unos años

después, en 1853, John Snow es el primer médico dedicado por completo a la anestesiología y utilizó cloroformo en la reina Victoria de Inglaterra para asistirle en el nacimiento de su octavo hijo, ayudando con ello a vencer la resistencia del uso de anestésicos durante el parto, por eso se puede asegurar que el cloroformo es la piedra angular sobre la que se apoya el inicio racional y científico de la anestesia en gineco-obstetricia. En México se piensa que Pablo Martínez Del Río fue el primero en administrarlo en obstetricia, como lo demuestra su trabajo publicado en la Gaceta Médica de México en 1878 a cerca de “La anestesia en la práctica obstétrica” (8).

Dos inventos fueron cruciales para el avance médico-quirúrgico: 1. La jeringa inventada por Charles Gabriel Pravaz en 1851 y perfeccionada por Alexandre Wood en 1853 y 2. La aguja hipodérmica metálica que inventó en ese mismo año F. Rynd. Ambos inventos propiciaron el nacimiento de la anestesia regional (peridural, subaracnoidea, combinada, local y mixta) y de la anestesia endovenosa, junto con el advenimiento de los anestésicos locales y de los anestésicos parenterales (8).

August Bier descubre la raquianestesia con cocaína para la cirugía general en 1898 y también describe la cefalea post punción dural. En México es aplicada esta técnica por primera vez en la ciudad de Oaxaca por Ramón Pardo en 1900. La raquianestesia es usada con éxito por Pitkin para cesárea desde 1928 y su empleo para la cirugía ginecológica y obstétrica fue muy amplio durante más de tres décadas (8).

El bloqueo peridural por vía lumbar es propuesto en 1920 por Fidel Pages de España. En 1927 Cleland describe las vías del dolor del parto y su trabajo permite sentar las bases para la aplicación lógica y precisa de los anestésicos locales en los bloqueos peridurales e inhibir el dolor del trabajo de parto a nivel de L1, T12, T11 y T10. En 1931, Dogliotti, de Italia presenta sus experiencias en la localización del espacio peridural con el método de “pérdida de resistencia con agua” y en 1932 Alberto Gutiérrez en Argentina, promueve el método de la “gota suspendida” con el mismo propósito. Estos informes, aundados a la aparición de anestésicos locales como la procaína (1905), la lidocaína (1948), la bupivacaína (1957), la levobupicavaína y la ropivacaína (1996) junto con el descubrimiento de Sykes de los receptores opiáceos en la médula espinal, en 1973, han permitido su administración más segura por las vías peridural y subaracnoidea (8).

En los años setenta y hasta la actualidad las técnicas neuroaxiales se usan hasta en el 90-95% de las pacientes ginecoobstétricas que requieren anestesia (8).

La elección de la técnica anestésica dependerá de las características maternas y del contexto obstétrico. La anestesia neuroaxial (epidural, raquídea o combinada) es la técnica de referencia para la cesárea, especialmente en procedimientos electivos porque evita los riesgos mas comunes asociados a la anestesia general, como la aspiración gástrica, la intubación y los efectos sedantes de los antestésicos en el feto. La anestesia raquídea, espinal o subaracnoidea presenta ventajas como la rapidez en la instauración, fiabilidad, baja transferencia de fármacos a la placenta, bloqueo sensitivo-motor intenso y que la madre esté despierta durante la cirugía. Sin embargo, en comparación con la anestesia epidural, la anestesia espinal provoca una hipotensión más severa y más frecuente que puede llevar a resultados adversos tanto para la madre como para el feto si no se trata o se previene (9,10).

#### HIPOTENSIÓN ARTERIAL DURANTE LA ANESTESIA ESPINAL

La hipotensión arterial materna es la complicación más frecuente derivada de la anestesia espinal en cesárea electiva , los informes son frecuentes hasta 70-80% cuando no se utiliza profilaxis farmacológica (3,4).

Klohr *et al.* encontró 15 diferentes definiciones para hipotensión arterial derivada de anestesia espinal en cesárea electiva en un metaanálisis que incluyó 63 estudios en un período comprendido entre 1999 al 2009, las definiciones variaron, sin embargo todos los estudios utilizaron la presión arterial sistólica como medida principal. Aplicando las diferentes definiciones encontró una incidencia que osciló entre el 7.4 al 74.1%. Las definiciones más comunes utilizadas en los estudios fueron la disminución del 20% de la presión arterial sistólica basal o una presión sistólica menor de 90 mmHg, o ambas (10, 12).

#### FISIOLOGÍA DE LA HIPOTENSIÓN ARTERIAL MATERNA

Se han propuesto muchos mecanismos para explicar la alta incidencia y la gravedad de la hipotensión durante la cesárea con anestesia espinal. Los factores clave son la altura (metámera T4-T5) y la densidad del bloqueo sensorial requerido para un procedimiento

cómodo, el aumento de la sensibilidad a los anestésicos locales, el papel agravante de la compresión aortocava por el útero grávido en posición supino, sin embargo, el principal mecanismo es el bloqueo simpático vasomotor que causa disminución de las resistencias vasculares sistémicas, principalmente por vasodilatación arterial y venosa, lo cual conlleva a disminución de la precarga y gasto cardíaco, es por eso que los vasopresores son ahora reconocidos como la opción más importante en el manejo de la hipotensión (10,11).

Los niveles altos de distribución espinal (T4) pueden causar bradicardia y disminución del volumen de eyección por bloqueo de las fibras simpáticas cardioaceleradoras. La disminución del llenado ventricular derecho puede activar mecanorreceptores en la pared cardíaca, dando lugar a un reflejo vasovagal, llamado reflejo de Bezold-Jarish, que se asocia a bradicardia, vasodilatación y un posible colapso cardiovascular (13).

La vasodilatación arterial periférica se produce en el embarazo temprano debido al aumento de los niveles de prostaglandinas, progesterona y estrógenos. La hormona circulante relaxina y el óxido nítrico en los vasos uterinos actúan como fuertes mediadores vasodilatadores para mejorar la perfusión uterina. El resultado es la estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona que conduce a la retención renal de sodio y agua, promoviendo la expansión del volumen plasmático y del agua corporal total (13).

La anemia por dilución resultante estimula un aumento de la frecuencia cardíaca, mientras que el estiramiento auricular por la sobrecarga de volumen se asocia a procesos de remodelación de la pared cardíaca y mayor liberación de péptido natriurético, que tienen efectos vasodilatadores adicionales. Sin embargo, la elevación del volumen plasmático y del gasto cardíaco no son suficientes para contrarrestar la disminución de la resistencia vascular, que puede alcanzar hasta el 40%, ya que las presiones arteriales medias son constantemente bajas durante el embarazo en comparación con el estado no gestante. Esto pone de relieve que el mantenimiento de la hemodinamia materna en el estado normal ya depende de una compensación incompleta. Una mayor reducción de la resistencia vascular periférica, como la derivada de la anestesia espinal, podría exceder fácilmente las capacidades de compensación, causando un deterioro hemodinámico significativo (13).

Las mujeres embarazadas también muestran mayor nivel de actividad simpática en comparación con la actividad parasimpática. Por lo tanto, la simpaticólisis derivada de la anestesia espinal conduce a un mayor grado de vasodilatación periférica y a un predominio de la actividad parasimpática, lo que reduce el retorno venoso y la precarga cardíaca, y provoca bradicardia, náusea y vómito. La precarga reducida, a su vez, da lugar a una reducción del gasto cardíaco, lo que conduce a hipotensión sistémica (10).

#### CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA HIPOTENSIÓN ARTERIAL MATERNA

La náusea y el vómito son síntomas comunes e indicativos de hipotensión materna. Las hipótesis sobre su fisiopatología incluyen reducción de perfusión esplácnica en aproximadamente un 20% que desencadena la liberación de sustancias proeméticas, como la serotonina, así como hipoperfusión cerebral que provoca isquemia del centro del vómito en el tronco cerebral.

La hipotensión no tratada puede provocar en última instancia la pérdida de la consciencia y la aspiración de contenido gástrico, y no sólo es un factor de riesgo materno grave, sino también una causa de acontecimientos adversos para el feto. Debido a la falta de autorregulación vascular placentaria, la hipotensión materna favorece la disminución del flujo sanguíneo uteroplacentario, lo que provoca hipoxia y acidosis fetal, además de bajas puntuaciones de Apgar, e incluso cambios neurocomportamentales a los 4-7 días de vida extrauterina, que se correlacionan con la duración de los eventos hipotensivos. Estudios mostraron que la hipotensión que duraba más de 2 minutos estaba correlacionada con un aumento significativo de oxipurinas y peróxidos lipídicos en la vena umbilical, lo que es indicativo de lesión por isquemia-reperfusión, así la duración de la hipotensión desempeña un papel más importante que su gravedad (10, 11, 13,15).

#### TRATAMIENTO DE HIPOTENSIÓN ARTERIAL MATERNA

Debido a las consecuencias potencialmente graves para la madre y el feto, la prevención y el tratamiento de la hipotensión inducida por la anestesia espinal durante la cesárea ha sido objeto de numerosos estudios científicos y clínicos desde que se aplicó por primera vez este tipo de anestesia. Kinsella *et al.* sugiere que el objetivo debe ser mantener la presión arterial sistólica por encima del 90% del valor basal y evitar la caída al 80% del

basal. El pilar del tratamiento es el uso eficaz de un fármaco vasopresor. Las medidas complementarias consisten en el desplazamiento lateral del útero a la izquierda mediante la inclinación de la mesa o la colocación de una cuña bajo la pelvis materna y la administración de fluidos intravenosos (11,12).

## POSICIÓN MATERNA

Considerando la compresión aortocava en posición supina como un importante factor que contribuye a la hipotensión materna, Bieniarz *et al.* utilizaron la angiografía en la década de 1960 para determinar el grado de colapso de la vasculatura y descubrieron que tanto la vena cava inferior (VCI) como la aorta se comprimen cuando la embarazada está en posición supina. Las pacientes embarazadas no anestesiadas toleran bien la compresión aortocava sin efectos cardiovasculares significativos resultado del flujo sanguíneo colateral. Sin embargo, durante la anestesia neuraxial la simpatectomía inducida puede dar lugar a compromiso fetal. La Guía de Práctica de Anestesia Obstétrica de 2016 establecida por la Sociedad Americana de Anestesiólogos recomienda mantener la inclinación lateral izquierda hasta el momento del parto. Una revisión de Cochrane realizada 3 años antes mostró que, en general, la posición no afecta la incidencia de hipotensión materna. Se ha demostrado que si el objetivo es prevenir la obstrucción de la VCI y mejorar la precarga cardíaca, la inclinación debería ser de al menos 30 grados (13,14).

## LÍQUIDOS INTRAVENOSOS

A pesar de que la administración de líquidos intravenosos por sí solos no es suficiente para evitar la hipotensión materna, son un pilar importante para mitigar la disminución de la presión arterial y para reducir la cantidad total de vasopresores necesarios. Se pueden tomar algunas variables respecto al flujo de carga, como son: el volumen, la velocidad de administración, el momento de administración y el tipo de fluido. Sin embargo, el mantenimiento del gasto cardíaco durante el inicio del bloqueo simpático depende, en parte, del tipo de fluido administrado (cristaloide o coloide) y el momento de su administración (precarga vs cocarga). La precarga de fluido se ha definido como un bolo de líquido intravenoso, que oscila entre 1 y 2 litros, administrado entre 10 y 20 min antes

de la anestesia espinal. La cocarga de líquido es el volumen administrado inmediatamente después de la inducción de la anestesia espinal y normalmente se completa en 5 minutos (4,11).

La prevención tradicional de la hipotensión durante la anestesia espinal apoyaba el uso de precarga con cristaloides, pero los estudios han mostrado que es el menos ventajoso para el mantenimiento del gasto cardíaco materno, la razón consiste en que las soluciones cristaloides se redistribuyen desde el espacio intravascular al intersticial en un lapso corto de tiempo. Ueyama *et al.* demostró que sólo el 28% de una precarga con solución Ringer lactato infundida durante 30 minutos permanecía en el espacio intravascular al final de esa media hora. Así, si se administra un volumen de precarga con cristaloides, para el momento en que la paciente experimente la hipotensión mediada por la simpatectomía, la mayor parte del cristaloides no se encontrará en el espacio intravascular. Por el contrario la cocarga proporciona un volumen intravascular adicional en el momento de máxima vasodilatación, los estudios sugieren que la administración de 500-1000 ml de cristaloides o coloides administrados en el momento de la colocación del bloqueo espinal son suficientes para lograr los objetivos hemodinámicos deseados (4,13).

## USO DE VASOPRESORES

Teniendo en cuenta que los métodos mencionados para la prevención de la hipotensión no proporcionan un nivel satisfactorio de eficacia, la administración de fármacos vasoactivos ha demostrado ser esencial. Los fármacos vasopresores median sus efectos cardiovasculares principalmente a través de sus acciones sobre los receptores adrenérgicos alfa 1, beta 1 y beta 2, y la estimulación relativa de cada receptor da lugar a efectos fisiológicos. Además, otros cambios, como la bradicardia, pueden ser resultado de respuestas cardiovasculares reflejas. Así, los vasopresores contrarrestan el trastorno fisiológico primario inducido por el bloqueo simpático: la vasodilatación arteriolar y la disminución de la resistencia vascular sistémica. Además, al restaurar el tono vascular en los vasos venosos, mantienen también el retorno venoso y el llenado cardíaco (12,14). El vasopresor ideal debe ser barato, fácil de conseguir, de inicio rápido, confiable, que afecte favorablemente al ritmo cardíaco materno y que no tenga efectos perjudiciales para el feto y la perfusión placentaria. El elemento clave común a todos los vasopresores

es su capacidad de imitar algunas de las actividades del sistema nervioso simpático. Las diferencias entre ellos dependen de la capacidad de cada fármaco para provocar la estimulación de los receptores alfa y beta, dependiendo así de su configuración estructural. La estructura básica de todos los simpaticomiméticos es el anillo bencénico de la beta-feniletilamina. La actividad de los receptores alfa y beta se maximiza si se unen grupos hidroxilos en el tercer y cuarto carbono del anillo de benceno. Los compuestos sin grupos hidroxilo en el tercer y cuarto carbono son las catecolaminas sintéticas, que incluye a la efedrina y fenilefrina (16).

## EFEDRINA

Históricamente la efedrina se consideró el estándar de oro para el tratamiento de la hipotensión derivada de la anestesia obstétrica. Tiene efecto simpaticomimético y causa efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos en el corazón. Su doble mecanismo de acción se basa en el efecto sobre los receptores alfa y beta adrenérgicos. Tiene acciones indirectas y directas sobre el sistema nervioso simpático. Sus efectos indirectos se deben a la estimulación de las terminaciones nerviosas simpáticas posganglionares para liberar norepinefrina, este efecto es el más prominente. Los efectos directos son menos potentes que los de las catecolaminas naturales. Incrementa la presión arterial mediada por su acción en los receptores alfa que causan vasoconstricción periférica y su efecto beta 1 que causa incremento en la frecuencia y contractilidad cardíaca. Mejora la precarga cardíaca, aumenta el gasto cardíaco y la frecuencia cardíaca, causando taquicardia e hipertensión arterial la cual puede ser indeseable en algunas pacientes con cardiopatías (3,16, 17).

La efedrina no es metabolizada por las enzimas de la catecol-O-metiltransferasa porque carecer de los grupos hidroxilos, por lo tanto se excreta casi sin cambios por la orina. Esta característica en su metabolismo explica la duración relativamente larga de la acción de la efedrina. Sus vías de administración incluyen la oral, intramuscular e intravenosa en bolos.

Un metaanálisis mostró que la efedrina fue más eficaz que los controles en la prevención de la hipotensión materna en casi un 30%. Sin embargo la incidencia de hipotensión en el grupo de efedrina seguía siendo del 32 al 55% (16).

La dosis mínima efectiva de efedrina se revisó en un trabajo de Lee *et al.* que intentó determinar la relación dosis- respuesta de estudios que evaluaban diversas dosis de efedrina. Incluyó cuatro ensayos aleatorios comparando el efecto de bolos de efedrina intravenosa de 0, 5, 10, 15, 20 y 30 mg administrados simultáneamente o inmediatamente después de la anestesia espinal en cesárea electiva. Identificó un efecto de dosis- respuesta con un menor riesgo de hipotensión con el aumento de dosis de efedrina. La dosis a la que los autores consideraron que la probabilidad de beneficio superaba el riesgo fue de 12 mg. Esta dosis recomendada contrasta con la dosis comúnmente descrita en los textos de anestesia obstétrica, que recomiendan dosis de 5 a 10 mg por vía intravenosa (16).

La efedrina tiene una habilidad limitada para prevenir la hipotensión debido a su lento inicio de acción, como vasopresor de rescate a dosis de 5 a 15 mg en bolo intravenoso, teniendo una dosis máxima de 50 mg. Produce taquifilaxia, la cual es debida a la depleción de la norepinefrina presináptica, además se ha asociado a un menor pH de la arteria umbilical cuando se compara con otros vasopresores, como la fenilefrina o grupos controles. La diferencia en los valores medios del pH fue de aproximadamente 7.18 a 7.27, aunque la diferencia es estadísticamente significativa, la relevancia clínica no se ha determinado. Ningún estudio ha demostrado una diferencia en el resultado neonatal a largo plazo (3, 16).

Riley *et al.* planteó la hipótesis de la fisiopatología de la asociación de la efedrina con la disminución del pH de la arteria umbilical en 2004. Sugirió que la efedrina atraviesa la placenta, estimulando los receptores beta adrenérgicos fetales, incrementando la demanda de oxígeno y el metabolismo anaerobio, con el subsiguiente aumento del lactato, glucosa y catecolaminas con reducción del pH arterial fetal. En los estudios realizados hasta la actualidad que se han llevado a cabo en cesáreas electivas, el uso de efedrina se ha relacionado con descenso del pH umbilical principalmente por la elevación de los niveles de CO<sub>2</sub> fetal, demostrando un patrón de acidosis mixta. Aunque las puntuaciones de Apgar neonatal no parecen diferir con el uso entre la efedrina y la fenilefrina, estudios muestran un aumento de las complicaciones neonatales, como la hemorragia intraventricular, disfunción gastrointestinal y muerte, en aquellos con acidosis metabólica al nacer (4, 16, 18).

Un estudio retrospectivo demostró que las variables importantes para predecir el pH bajo umbilical, el cual fue definido como un pH menor o igual a 7.10 o déficit de base mayor o igual a 12, fueron el uso de efedrina, el tiempo entre la insición y el nacimiento, la disminución máxima de la presión arterial sistólica y la duración de la hipotensión en minutos. Se identificó la relación entre el uso de efedrina y la duración de la hipotensión, indicando que mujeres que recibían efedrina tenían un efecto deletéreo adicional en función de la duración de la hipotensión, se describió que si el tiempo entre la anestesia espinal y el nacimiento fue igual o mayor a 9 minutos se asocia con un incremento del 150% en la acidosis neonatal (15, 16).

## FENILEFRINA

En la década de 1990 los investigadores clínicos informaron sobre la eficacia de la fenilefrina en el tratamiento de la hipotensión inducida por la anestesia espinal. El incentivo para evaluar este vasopresor surgió del fracaso de la efedrina cuando se utiliza en las dosis recomendadas de 5 a 10 mg en bolos intravenosos, y el deseo de reducir la taquicardia provocada por la efedrina, que era indeseable en algunas pacientes. Lee *et al.* realizó una revisión cuantitativa donde resumió que la efedrina y la fenilefrina no eran diferentes en la prevención o tratamiento de la hipotensión. La única diferencia identificada en los estudios fue de que las mujeres a las que se les administró fenilefrina tuvieron neonatos con valores de pH de la arteria umbilical más altos. Veesser *et al.* realizaron un metaanálisis actualizado de estudios que compararon la fenilefrina y la efedrina. Los resultados de 20 ensayos que incluían 1069 pacientes mostraron que la proporción de riesgo de acidosis fetal (pH arteria umbilical menor 7.2) fue de 5.29 (IC95%) para la efedrina frente a la fenilefrina. Como resultado, la acidosis fetal observada con el uso de efedrina ha sido suficientemente convincente como para cambiar la práctica hacia el uso de fenilefrina para la prevención y tratamiento de la hipotensión tras la anestesia neuroaxial (4, 14,16).

La fenilefrina es un agonista puro selectivo del receptor alfa 1 adrenérgico. Entre sus efectos causa una marcada vasoconstricción arterial causada por su acción alfa 1. El principal efecto cronotrópico negativo es debido a la bradicardia refleja y la disminución del gasto cardíaco, pueden no tener efecto adverso en cesárea electiva, sin embargo,

durante una cesárea de emergencia con presencia de acidosis fetal, cualquier cambio que exista en el gaso cardíaco puede tener efecto negativo en el feto. La bradicardia refleja resultante tiene la desventaja de requerir como tratamiento un segundo vasopresor o un anticolinérgico. La taquifilaxia con la fenilefrina es posiblemente causada por una regulación negativa de los receptores alfa, la cual puede revertirse con la administración de hidrocortisona. La dosis de fenilefrina tiene efecto inmediato y una duración de acción de 5 a 10 minutos. Su administración profiláctica se asocia con una menor incidencia de hipotensión, náusea y vómito intraoperatorio, sin embargo, conlleva riesgo de mayor incidencia de hipertensión y bradicardia. La dosis efectiva 95 (DE95) de la fenilefrina debe ser al menos de 122 a 147 microgramos, en la práctica usual es administrar de 40 a 100 microgramos (16, 19).

#### NOREPINEFRINA

La efedrina y la fenilefrina son los vasopresores dominantes en la anestesia obstétrica. Recientemente la norepinefrina ha mostrado ser una promesa similar. Ejerce una fuerte acción alfa-agonista, ayudando a contrarrestar la disminución de las resistencias vasculares sistémicas que acompaña a la anestesia espinal. A diferencia de la fenilefrina, tiene actividad beta-adrenérgica, que promueve la cronotropia positiva y mantiene la frecuencia cardíaca materna y el gasto cardíaco. Es metabolizada por la enzima monoamino oxidasa y la catecol-O-metiltransferasa a ácido vanililmandélico. En el tratamiento de choque séptico, la norepinefrina, es el vasopresor de primera línea, ya que se ha demostrado que mejora la perfusión regional y global, menores concentraciones de lactato y mayor diuresis en comparación con otros vasopresores, incluida la fenilefrina. Aunque la hipotensión inducida por el choque séptico y la anestesia espinal difieren en su fisiopatología vale la pena señalar el potencial de mejora de la perfusión con norepinefrina (4, 21, 22)

Ngan Kee *et al.* fueron los primeros en trabajar con norepinefrina en la población obstétrica en 2015. Realizaron un estudio aleatorizado utilizando infusión de norepinefrina, con tasas que iban de 0 a 5 mcg/min, o una infusión de fenilefrina con tasas que iban de 0 a 100 mcg/min. En el momento de la anestesia espinal para parto por cesárea, las pacientes recibieron una carga de fluidos y el inicio de la infusión. Aunque

no se encontraron diferencias en el control de la presión arterial sistólica, las pacientes que recibieron norepinefrina tuvieron significativamente mayor gasto cardíaco a lo largo del tiempo 102.7% para norepinefrina frente a 93.8% para fenilefrina (IC 95%). Además este estudio sugirió que la relación de potencia entre la norepinefrina y la fenilefrina es inferior a 20:1, como se pensaba anteriormente. El resultado neonatal fue similar, ya que el puntaje Apgar al 1 y 5 minutos fueron mayor a 7 y ningún presentó un pH umbilical menor a 7.2. Estudios posteriores en la población obstétrica han sugerido una relación de potencia más cercana a 13:1 a 16:1. En comparación, la administración de un bolo de 100 microgramos de fenilefrina equivale a un bolo de 6 a 8 microgramos de norepinefrina (4, 19, 20, 21, 26).

El trabajo posterior de Ngan Kee *et al.* demostró la eficacia de la infusión de norepinefrina comparada con el uso en bolo. Las pacientes embarazadas que recibieron norepinefrina mediante infusión tuvieron menos episodios de hipotensión en comparación con las que recibieron mediante técnica de bolo. Además, se demostró que a concentraciones bajas y tasas mucho más bajas que las utilizadas habitualmente en el entorno de cuidado intensivos, la norepinefrina tiene el potencial de disminuir eficazmente la incidencia de hipotensión materna durante anestesia espinal (4,22)

Sharkey *et al.* descubrieron que los bolos intermitentes de norepinefrina administrados durante anestesia espinal para cesárea mostraron una reducción significativa de la incidencia de bradicardia en comparación con bolos equipotentes de fenilefrina. Hasasin *et al.* también investigaron diferentes tasas de infusión ajustadas al peso (0.025, 0.050 y 0.075 mcg/kg/min) de norepinefrina durante la anestesia espinal en parto por cesárea. Estos autores sugirieron que la dosis óptima de infusión de norepinefrina para prevenir la hipotensión materna era de 0.050 mcg/kg/min y que no habría ventaja en utilizar la dosis más alta de 0.075 mcg/kg/min (4, 20, 21, 26).

Feng Fu *et al.* realizaron un estudio aleatorio doble ciego de dosis-respuesta de norepinefrina en infusión ajustadas al peso y encontraron que los valores de las ED50 y ED90 fueron de 0.029 mcg/kg/min (IC 95%) y de 0.080 mcg/kg/min (IC 95%) respectivamente para prevenir la hipotensión durante la anestesia espinal en parto por cesárea. Onwochei *et al.* realizaron un estudio de búsqueda de dosis de bolos intermitentes de norepinefrina para prevenir la hipotensión durante la anestesia espinal

en cesárea. Calcularon que la dosis ED90 era de 5.80 microgramos (IC 95%), para el uso práctico recomendaron el uso de una dosis de 6 microgramos en bolo. Esta información es potencialmente útil como guía para la dosificación inicial de norepinefrina, que es una técnica relativamente nueva en la anestesia obstétrica. La norepinefrina no atraviesa la barrera placentaria debido a la capacidad de la placenta para degradar catecolaminas. Aunque ningún estudio hasta la fecha ha evaluado esta transferencia de norepinefrina, la ausencia de efecto perjudicial observable sobre el estado ácido-base del feto sugiere que la norepinefrina debería ser preferida a la efedrina en las pacientes obstétricas (20, 23, 25).

Puede ser preocupante la administración de norepinefrina a través de las venas periféricas, sin embargo cuando se utilizan soluciones diluidas de norepinefrina son equivalentes en potencia vasoconstrictora a la fenilefrina, los riesgos de los fármacos deberían ser los mismos. Por lo tanto, las consideraciones para la administración periférica de norepinefrina deben ser las mismas que para la administración periférica de fenilefrina. Onwochei *et al.* sugirieron que la norepinefrina es segura para la perfusión tisular local ya que se diluye antes de su uso con una duración relativamente corta, lo que reduce el riesgo de isquemia tisular. Estudios indican que la administración debe ser a través de una vena grande, preferentemente la antecubital. En un estudio prospectivo, 55 pacientes recibieron vasopresores a través de catéteres venosos periféricos y la tasa de complicaciones fue muy baja (4.54%) sin morbilidad significativa. Want *et al.* utilizó dosis de infusión de 0.125 mcg/kg/min y no se asoció a ninguna complicación. Cárdenas *et al.* utilizó norepinefrina en concentraciones de 32 mcg/ml a través de venas periféricas con complicaciones tisulares locales menores al 2%. Para los resultados maternos, la mayoría de los estudios no encontraron diferencias en las náuseas o vómitos entre la norepinefrina y la fenilefrina. Abdalla *et al.* encontró náusea y vómito en su grupo control, mientras que ninguna paciente en el grupo de norepinefrina presentó náusea y vómito (23, 24, 25, 27, 28).

## ELECCIÓN DEL VASOPRESOR

Las variables comúnmente utilizadas para evaluar la seguridad de los vasopresores incluyen los efectos secundarios maternos como las náuseas, vómitos, mareo,

escalofríos e isquemia tisular y los resultados neonatales incluyendo la puntuación Apgar y el análisis de gases en sangre umbilical. Un vasopresor óptimo y su régimen de infusión deberían minimizar los síntomas maternos y no asociarse con acidosis fetal (23, 24).

El uso profiláctico de vasopresores después del bloqueo espinal es preferible al manejo reactivo (tras el desarrollo de hipotensión), ya que el uso profiláctico proporciona un mejor perfil hemodinámico y una menor incidencia de náusea y vómito en comparación con el manejo reactivo. El régimen recomendado para la administración de vasopresores es la infusión continua, que es superior al régimen de bolo de rescate. Retrasar el inicio de la infusión de vasopresores podría perjudicar su eficacia en el mantenimiento de la presión arterial materna (29, 30).

## CONCLUSIONES

La hipotensión arterial que se produce durante la anestesia espinal para cesárea es el efecto secundario más común de este tipo de anestesia y requiere de medidas específicas de prevención y tratamiento. Un descenso importante de la presión arterial durante la cesárea puede poner en peligro tanto a la madre como al feto, por lo que es importante tomar medidas para mantener la estabilidad circulatoria óptima durante la cirugía. El enfoque de prevención y tratamiento de la hipotensión es multimodal, combinando la administración de cristaloides y/o coloides antes y durante la anestesia, limitando la compresión aortocava del útero gestante, la administración de dosis menores de anestésicos locales con analgésico opiáceos y la administración de vasopresores. El menor efecto negativo de la fenilefrina sobre la acidosis fetal la convierte en el vasopresor de elección en este momento. La investigación de otros agentes es un foco de investigación actual en la anestesia obstétrica, donde la norepinefrina ha demostrado ser una alternativa eficaz, la cual presenta la ventaja que promueve la cronotropia positiva y mantiene una frecuencia cardíaca y un gasto cardíaco más estables, además de su rápido inicio de acción y corta duración lo que permite su titulación precisa, la disponibilidad en la mayoría de los centros hospitalarios y tal vez un costo reducido en comparación con la fenilefrina. En lugar de adoptar un enfoque reactivo, se recomienda comenzar con la administración profiláctica de vasopresores por infusión continua inmediatamente después de la administración intratecal de anestésico local ya que proporciona un mejor perfil hemodinámico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez-Salazar GJ, Grimaldo-Valenzuela PM, Vázquez-Peña GG, et al. Operación cesárea. Una visión histórica, epidemiológica y ética para disminuir su incidencia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53(5):608-615.
2. Chooi C, Cox JJ, Lumb RS, Middleton P, Chemali M, Emmett RS, Simmons SW, Cyna AM. Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 7. Art. No.: CD002251.
3. Ochoa-Gaitán G, Hernández-Favela P, Ochoa-Millán JG, et al. Prevención y tratamiento de hipotensión materna durante la cesárea bajo bloqueo espinal. *Rev Mex Anest.* 2016;39(1):71-78.
4. Fichter, Jennifer L.; Nelson, Kenneth E. (2019). *Optimal Management of Hypotension During Cesarean Delivery Under Spinal Anesthesia. Advances in Anesthesia, 37()*, 207–228.doi:10.1016/j.aan.2019.08.008
5. Carlos Schnapp, S.; Eduardo Sepúlveda, S.; Jorge Andrés Robert, S. (2014). Operación cesárea. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 25(6), 987–992. doi:10.1016/S0716-8640(14)70648-0
6. Lurie, S., & Glezerman, M. (2003). The history of cesarean technique. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 189(6), 1803–1806. doi:10.1016/s0002-9378(03)00856-1
7. Martínez-Salazar GJ, Grimaldo-Valenzuela PM, Vázquez-Peña GG, et al. Operación cesárea. Una visión histórica, epidemiológica y ética para disminuir su incidencia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53(5):608-615.
8. Marrón-Peña M. Historia de la anestesia gineco-obstétrica en México. *Rev Mex Anest.* 2013;36(3):212-218.
9. Le Gouez, A.; Bonnet, M.-P. (2016). *Anestesia para cesárea. EMC - Anestesia-Reanimación, 42(1)*, 1–11.doi:10.1016/s1280-4703(15)76022-6
10. Bower, J.R.; Kinsella, S.M. (2020). *Preventing and treating hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. BJA Education, ()*, S2058534920301050–.doi:10.1016/j.bjae.2020.08.001

11. Šklebar, Ivan (2019). *Spinal Anaesthesia-induced Hypotension in Obstetrics: Prevention and Therapy*. *Acta Clinica Croatica*, (), – .doi:10.20471/acc.2019.58.s1.13
12. Kinsella, S. M.; Carvalho, B.; Dyer, R. A.; Fernando, R.; McDonnell, N.; Mercier, F. J.; Palanisamy, A.; Sia, A. T. H.; Van de Velde, M.; Vercueil, A. (2017). *International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia*. *Anaesthesia*, (), – . doi:10.1111/anae.14080
13. Massoth, C., Töpel, L., & Wenk, M. (2020). *Hypotension after spinal anesthesia for cesarean section*. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 33(3), 291–298.doi:10.1097/aco.0000000000000848
14. Ngan Kee, Warwick D. (2017). *The use of vasopressors during spinal anaesthesia for caesarean section*. *Current Opinion in Anaesthesiology*, (), 1– .doi:10.1097/ACO.0000000000000453
15. Knigin, David; Avidan, Alexander; Weiniger, Carolyn (2020). *The effect of spinal hypotension and anesthesia-to-delivery time interval on neonatal outcomes in planned cesarean delivery*. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, (), S0002937820308334–.doi:10.1016/j.ajog.2020.08.005
16. Macarthur A, Riley ET. Obstetric anesthesia controversies: vasopressor choice for postspinal hypotension during cesarean delivery. *Int Anesthesiol Clin*. 2007 Winter;45(1):115-32. doi: 10.1097/AIA.0b013e31802b8d53. PMID: 17215703.
17. Labra, Lázaro, et al. Norepinefrina contra efedrina para la hipotensión intraoperatoria bajo anestesia neuroaxial. *Anestesia en México*. 2021; 33(2): 82-87
18. Heesen, M.; Hilber, N.; Rijs, K.; Rossaint, R.; Girard, T.; Mercier, F.J.; Klimek, M. (2020). *A systematic review of phenylephrine vs. noradrenaline for the management of hypotension associated with neuraxial anaesthesia in women undergoing caesarean section*. *Anaesthesia*, (), anae.14976– . doi:10.1111/anae.14976
19. Ngan Kee WD, Lee SW, Ng FF, Tan PE, Khaw KS. Randomized double-blinded comparison of norepinephrine and phenylephrine for maintenance of blood

- pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology*. 2015 Apr;122(4):736-45. doi: 10.1097/ALN.0000000000000601. PMID: 25635593.
20. Fu, Feng; Xiao, Fei; Chen, Wending; Yang, Meijuan; Zhou, Yanhong; Ngan Kee, Warwick D.; Chen, Xinzhong (2020). *A randomised double-blind dose–response study of weight-adjusted infusions of norepinephrine for preventing hypotension during combined spinal–epidural anaesthesia for Caesarean delivery*. *British Journal of Anaesthesia*, (), S0007091219310001–.doi:10.1016/j.bja.2019.12.019
  21. Puthenveetil N, Sivachalam SN, Rajan S, Paul J, Kumar L. Comparison of norepinephrine and phenylephrine boluses for the treatment of hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section - A randomised controlled trial. *Indian J Anaesth*. 2019 Dec;63(12):995-1000. doi: 10.4103/ija.IJA\_481\_19.
  22. Heesen, M.; Hilber, N.; Rijs, K.; Rossaint, R.; Girard, T.; Mercier, F.J.; Klimek, M. (2020). *A systematic review of phenylephrine vs. noradrenaline for the management of hypotension associated with neuraxial anaesthesia in women undergoing caesarean section*. *Anaesthesia*, (), anae.14976–. doi:10.1111/anae.14976
  23. Ngan Kee WD. A Random-allocation Graded Dose-Response Study of Norepinephrine and Phenylephrine for Treating Hypotension during Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery. *Anesthesiology*. 2017 Dec;127(6):934-941. doi: 10.1097/ALN.0000000000001880. PMID: 28872480.
  24. 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. doi: 10.1155/2018/1869189.
  25. Wang T, He Q, Zhang W, Zhu J, Ni H, Yang R, Liu Q, Xu L, Yao M. Determination of the ED<sub>50</sub> and ED<sub>95</sub> of intravenous bolus of norepinephrine for the treatment of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Exp Ther Med*. 2020 Mar;19(3):1763-1770. doi: 10.3892/etm.2019.8360.
  26. Theodoraki K, Hadzilia S, Valsamidis D, Stamatakis E. Prevention of hypotension during elective cesarean section with a fixed-rate norepinephrine infusion versus a

- fixed-rate phenylephrine infusion. A double-blinded randomized controlled trial. *Int J Surg*. 2020 Dec; 84:41-49. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.10.006.
27. Choudhary S, Dagar R, Jeenger L, Bhiwal AK, Tuteja S, Gupta S. Prophylactic co-administration of two different bolus doses of norepinephrine in spinal-induced hypotension during caesarean section: A prospective randomized double-blinded study. *J Obstet Anaesth Crit Care* 2020; 10:111-7.
  28. Hasanin AM, Amin SM, Agiza NA, Elsayed MK, Refaat S, Hussein HA, Rouk TI, Alrahmany M, Elsayad ME, Elshafaei KA, Refaie A. Norepinephrine Infusion for Preventing Postspinal Anesthesia Hypotension during Cesarean Delivery: A Randomized Dose-finding Trial. *Anesthesiology*. 2019 Jan;130(1):55-62. doi: 10.1097/ALN.0000000000002483.
  29. Hasanin A, Amin S, Refaat S, Habib S, Zayed M, Abdelwahab Y, Elsayad M, Mostafa M, Raafat H, Elshall A, Fatah SAE. Norepinephrine versus phenylephrine infusion for prophylaxis against post-spinal anaesthesia hypotension during elective caesarean delivery: A randomised controlled trial. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019 Dec;38(6):601-607. doi: 10.1016/j.accpm.2019.03.005.
  30. Chen Y, Guo L, Shi Y, Ma G, Xue W, He L, Ma S, Ni X. Norepinephrine prophylaxis for postspinal anesthesia hypotension in parturient undergoing cesarean section: a randomized, controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Oct;302(4):829-836. doi: 10.1007/s00404-020-05663-7.