



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

**PROTOCOLO DEL ESTUDIO COMPARACIÓN DE  
ETILEFRINA Y FENILEFRINA EN LA PROFILAXIS Y  
TRATAMIENTO DE LA HIPOTENSIÓN SECUNDARIA A  
ANESTESIA ESPINAL PARA CESÁREA SEGMENTARIA  
CATEGORÍA NICE 3-4: ESTUDIO ALEATORIZADO,  
DOBLE CIEGO, DE NO INFERIORIDAD**

**Efrain Troncoso Prada**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina  
Departamento de Cirugía  
Unidad de Anestesiología  
Bogotá D.C, Colombia  
2014

**PROTOCOLO DEL ESTUDIO COMPARACIÓN DE  
ETILEFRINA Y FENILEFRINA EN LA PROFILAXIS Y  
TRATAMIENTO DE LA HIPOTENSIÓN SECUNDARIA A  
ANESTESIA ESPINAL PARA CESÁREA SEGMENTARIA  
CATEGORÍA NICE 3-4: ESTUDIO ALEATORIZADO,  
DOBLE CIEGO, DE NO INFERIORIDAD**

**Efrain Troncoso Prada**

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para  
optar al título de:  
**Especialista en Anestesiología y Reanimación**

Director:  
MD. Pedro José Herrera Gómez

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina  
Departamento de Cirugía  
Unidad de Anestesiología  
Bogotá D.C, Colombia  
2014

## Agradecimientos

Expreso mis agradecimiento al Dr. Pedro José Herrera tutor de este Trabajo de Investigación por la dedicación, aportes, paciencia y apoyo que ha brindado a este trabajo, por el respeto a mis sugerencias e ideas y por el rigor con el que ha dirigido las mismas. Gracias por la confianza ofrecida y por su gran interés, por sacrificar su tiempo libre para ayudar a sacar adelante este proyecto.

Asimismo, agradezco a la Dra Bibiana Escobar, al Dr David Rincón y al Dr Francisco Valero mis Docentes de la Unidad de Anestesiología por sus importantes aportes a este trabajo, por la orientación, por su apoyo personal y humano. Deseo de manera especial extender mi agradecimiento al Dr Ricardo Navarro porque además de sus aportes académicos a este trabajo me ha dado su amistad y es un ejemplo a seguir como profesional, como amigo y como docente. Al Hospital La Victoria – Sede Instituto Materno Infantil por facilitar sus instalaciones e insumos para la implementación del presente estudio sin su gran ayuda y autorización sería imposible realizar este trabajo.

Pero un trabajo de investigación es también fruto del reconocimiento y del apoyo vital que me ofrecen las personas que me estiman, sin el cual no tendría la fuerza y energía que me anima a crecer como persona y como profesional. Gracias a mi familias, a mis padres y hermanos, que siempre me han prestado un gran apoyo moral y humano, necesarios en los momentos difíciles de este trabajo y esta profesión.

A todos, muchas gracias.

## Información general del estudio

<p><b>Título:</b> Protocolo del estudio “Comparación de etilefrina y fenilefrina en la profilaxis y tratamiento de la hipotensión secundaria a anestesia espinal para cesárea segmentaria categoría NICE 3-4: estudio aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad”</p>
<p><b>Registro primario del protocolo:</b> Registrado en HERMES código 27107 y en proceso de registro en ClinicalTrials.gov</p>
<p><b>Financiación:</b> Hospital La Victoria – Sede Instituto Materno Infantil. Recursos propios.  <b>Valor total del proyecto:</b> \$ 70.434.336</p>
<p><b>Investigadores Principales:</b>          Dr. Pedro José Herrera G. C.C 19.309.722, Bogotá. <a href="mailto:pedroherreragomez@hotmail.com">pedroherreragomez@hotmail.com</a>          Dr. Efraín Troncoso Prada. C.C. 80.154.912, Bogotá. <a href="mailto:eframed1@hotmail.com">eframed1@hotmail.com</a>          Dr. Julián Felipe González. C.C. 1.053.780.986, Manizales. <a href="mailto:pipegoma87@hotmail.com">pipegoma87@hotmail.com</a></p>
<p><b>Dirección para correspondencia:</b> <i>Universidad Nacional de Colombia. Avenida Carrera 30 # 45. Facultad de Medicina, Unidad de Anestesiología, 1 piso.</i>  <b>Teléfono:</b> 3165000 Extensión 15031</p>
<p><b>Lugar de Ejecución del Estudio:</b> Hospital La Victoria - Sede Instituto Materno Infantil. Bogotá – Colombia.  <b>Duración del Proyecto (en meses):</b> 18 meses  <b>Tipo de Estudio:</b> Estudio clínico prospectivo, aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad  <b>Intervención:</b> Infusión profiláctica de vasopresor (fenilefrina o etilefrina)  <b>Tamaño de muestra:</b> Número de pacientes: 64  <b>Desenlace primario:</b> Incidencia de hipotensión materna</p>
<p><b>Tutores Académicos:</b>          Dr. Pedro José Herrera Gómez</p>
<p><b>Palabras claves:</b> anestesia espinal, cesárea, vasopresores, profilaxis, hipotensión.</p>

## Resumen

**Antecedentes:** Durante la administración de anestesia espinal en cesárea se observa en un 90% de los casos la presencia de hipotensión arterial, la cual puede generar morbilidad fetal y materna. Como medidas para la prevención y manejo están los vasopresores fenilefrina y efedrina. En Colombia existe mayor disponibilidad de otros vasopresores como la etilefrina, de la cual la evidencia sobre su efectividad y seguridad es pobre.

**Objetivo:** Establecer la no inferioridad de etilefrina, comparada con fenilefrina, como profilaxis de hipotensión en anestesia espinal para cesárea.

**Métodos/diseño:** Estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad en 64 pacientes mayores de 14 años sometidas a cesárea bajo anestesia espinal. Se administrará etilefrina o fenilefrina para mantener la Presión Arterial Sistólica (PAS) entre 80 – 120% de la PAS basal, y se determinará la incidencia de hipotensión materna y otros desenlaces secundarios en la madre y el recién nacido.

# Tabla de contenido

<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.</b>
<b>INFORMACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</b>	<b>4</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>5</b>
<b>LISTA DE TABLAS</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>9</b>
<b>1. CONTEXTO</b>	<b>10</b>
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
<b>2. MARCO TEÓRICO</b>	<b>12</b>
<b>3. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>211</b>
<b>4. OBJETIVOS</b>	<b>222</b>
4.1 OBJETIVO GENERAL	222
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	222
<b>5. DISEÑO DEL ESTUDIO</b>	<b>233</b>
5.1 HIPÓTESIS	233
5.2 POBLACIÓN A ESTUDIAR	233
5.3 MUESTRA	233
5.4 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	244
<b>6. PROTOCOLO DEL ESTUDIO</b>	<b>255</b>
6.1 RECLUTAMIENTO, ALEATORIZACIÓN, OCULTAMIENTO Y ENMASCARAMIENTO	255
6.2 PREPARACIÓN DE LOS VASOPRESORES	255
6.3 TÉCNICA ANESTÉSICA	255
6.4 PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN DE LOS VASOPRESORES	2727
<b>7. DESENLACES</b>	<b>28</b>
7.1 DESENLACE PRIMARIO	28
7.2 DESENLACES SECUNDARIOS	28
<b>8. MEDICIÓN Y MANEJO DE LA INFORMACIÓN</b>	<b>29</b>
8.1 FUENTES DE INFORMACIÓN	29
8.2 VARIABLES	29
8.3 REGISTRO Y ALMACENAMIENTO DE DATOS	311
<b>9. PLAN DE ANÁLISIS</b>	<b>322</b>
<b>10. MONITORIZACIÓN DEL ESTUDIO Y CONTROL DE CALIDAD</b>	<b>333</b>
10.1 ENMIENDAS AL PROTOCOLO	333
10.2 MANEJO DE DATOS PERDIDOS	333

<b>10.3 REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS</b>	<b>344</b>
<b>10.4 VIOLACIONES AL PROTOCOLO</b>	<b>344</b>
<b>10.5 CRITERIOS DE TERMINACIÓN DEL ESTUDIO</b>	<b>344</b>
<b>10.6 DIFUSIÓN</b>	<b>355</b>
<b><u>11. LOGÍSTICA DEL ESTUDIO</u></b>	<b><u>366</u></b>
<b>11.1 LUGAR DE EJECUCIÓN</b>	<b>366</b>
<b>11.2 CRONOGRAMA</b>	<b>366</b>
<b>11.3 PRESUPUESTO Y FINANCIACIÓN</b>	<b>377</b>
<b><u>12. PRODUCTOS ESPERADOS</u></b>	<b><u>39</u></b>
<b><u>13. CONSIDERACIONES ÉTICAS</u></b>	<b><u>400</u></b>
<b>13.1 NORMATIVIDAD</b>	<b>400</b>
<b>13.2 RIESGOS Y BENEFICIOS</b>	<b>411</b>
<b>13.3 CONFIDENCIALIDAD</b>	<b>411</b>
<b>13.4 COMPENSACIÓN</b>	<b>411</b>
<b>13.5 CONSENTIMIENTO INFORMADO</b>	<b>411</b>
<b>13.6 CONFLICTO DE INTERESES</b>	<b>422</b>
<b>A. ANEXO 1: FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS</b>	<b>433</b>
<b>B. ANEXO 2: FORMATO DE ENMIENDAS AL PROTOCOLO</b>	<b>444</b>
<b>C. ANEXO 3. FORMATO DE NOTIFICACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS INESPERADOS RELACIONADOS</b>	<b>455</b>
<b>D. ANEXO 4: CONSENTIMIENTO INFORMADO</b>	<b>477</b>
<b>E. ANEXO 5: DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES</b>	<b>511</b>
<b><u>BIBLIOGRAFÍA</u></b>	<b><u>533</u></b>

## Lista de tablas

	<b>Pág</b>
<b>Tabla 1.</b> CLASIFICACIÓN NICE – OPORTUNIDAD DE CESÁREA_____	<u>12</u>
<b>Tabla 2.</b> RAZONES PARA LA PREFERENCIA DE ANESTESIA NEUROAXIAL SOBRE ANESTESIA GENERAL EN CESÁREA_____	<u>13</u>
<b>Tabla 3.</b> FACTORES DE RIESGO PARA HIPOTENSIÓN_____	<u>14</u>
<b>Tabla 4.</b> EFECTOS ADVERSOS MEDICAMENTOSOS_____	<u>20</u>
<b>Tabla 5.</b> FACTORES ASOCIADOS CON LESIÓN POR EXTRAVASACIÓN_____	<u>21</u>
<b>Tabla 6.</b> VALORES SANGUÍNEOS NORMALES DE LA GASOMETRÍA DE LA ARTERIA UMBILICAL_____	<u>22</u>
<b>Tabla 7.</b> VARIABLES_____	<u>31</u>
<b>Tabla 8.</b> PRESUPUESTO INICIAL_____	<u>38</u>

## Introducción

La cesárea es el procedimiento quirúrgico por el cual por vía abdominal se extrae un feto, vivo o muerto (1). Es un procedimiento frecuentemente usado (2), aproximadamente 18 millones de cesáreas son realizadas en el mundo cada año (3). La recomendación de la OMS es una tasa entre el 10 y el 15% de nacimientos por vía abdominal (3); Sin embargo el informe de estadísticas sanitarias mundiales 2013 evidencia un aumento progresivo del porcentaje de nacimientos por cesárea siendo actualmente del 16% a nivel mundial y del 36 % para la región de las Américas la más alta de todas las regiones (4). En Colombia la Encuesta Nacional de Demografía y Salud (ENDS) de 2010 realizada por PROFAMILIA, muestra un incremento notable de nacimientos por cesárea pasando de 17% en 1995, a 27% en 2005 y 34% en el 2010 presentando casi todos los departamentos porcentajes de cesárea superiores al 15% (5).

La técnica anestésica es importante para garantizar un estado materno óptimo y un adecuado bienestar fetal y del recién nacido. Por lo tanto todas las estrategias que se usen para disminuir las complicaciones de este procedimiento son de vital importancia e impactan la salud pública de las pacientes llevadas a cesárea. Dentro de las complicaciones más frecuentes se encuentra la hipotensión posterior a la administración de anestesia espinal por lo cual surge la duda sobre qué medidas puede el clínico adoptar para evitar que se presente esta complicación.

En los últimos años en el mundo se han usado medicamentos vasopresores como tratamiento y como estrategia para prevención de la hipotensión secundaria a anestesia espinal para cesáreas, entre ellos la fenilefrina con mayor número de estudios y en segundo lugar la efedrina, teniendo en Colombia dificultades para la disponibilidad de ambos, por lo cual surge la inmediata necesidad de evaluar otro medicamento con características farmacológicas que pueden ser potencialmente útiles para este fin y que además tiene estudios clínicos en el manejo de la hipotensión en esta situación clínica; en este contexto, la etilefrina surge como una alternativa razonable. Es por este motivo que se diseñó un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad para tratar de evaluar este fármaco de fácil disponibilidad.

# 1. Contexto

## 1.1 Planteamiento del problema

Múltiples estudios primarios y meta-análisis han demostrado la efectividad y seguridad del uso de vasopresores como tratamiento y profilaxis de hipotensión materna, y en general se recomienda el uso de efedrina y fenilefrina (6), pero en algunas regiones la disponibilidad de estos medicamentos es escasa. En Colombia la resolución 3962 de 2009 (7) prohíbe la producción y comercialización de medicamentos que contengan efedrina y pseudo efedrina (excepto la efedrina sulfato para inyección humana) debido al uso ilegal de estos medicamentos para la producción de sustancias ilegales como las metanfetaminas. A pesar de que la efedrina en la presentación que usamos no está prohibida, su difícil consecución ha permitido que se disminuya la disponibilidad en las instituciones de salud y por lo tanto en los quirófanos. De igual forma en Colombia la fenilefrina hace parte de un grupo de medicamentos denominados *“medicamentos vitales no disponibles”* que corresponde a *“aquellos medicamentos indispensables e irremplazables para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que, por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentran disponibles en el país, o las cantidades no son suficientes”* (8) y a pesar de que desde el año 2004 se estableció el marco regulatorio para facilitar la disponibilidad de estos medicamentos (9), en las listas del Ministerio de Salud publicadas por la OMS, la fenilefrina aparece aun como uno de estos medicamentos (10).

Fue realizado por la Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación (SCARE) en Septiembre de 2014 en Colombia, un estudio transversal que aún no ha sido publicado, sobre la profilaxis y manejo de hipotensión materna inducida por anestesia espinal que incluyó 608 anestesiólogos, donde se encontró que para el manejo de la hipotensión secundaria a anestesia espinal el 80% de los anestesiólogos usan vasopresores, siendo el medicamento más usado la etilefrina en el 54 % de los casos y en cambio la fenilefrina es usada solo en el 18 % a pesar de ser la que mayor número de estudios clínicos tiene a favor, observándose que la justificación más frecuente para su elección es la disponibilidad de la etilefrina como único vasopresor,. Otro hallazgo interesante de este estudio es que el uso de vasopresores profilácticos de hipotensión es una práctica clínica relativamente infrecuente, siendo usada únicamente por el 23 % de los anestesiólogos a pesar de existir evidencia clínica suficiente para implementar su uso, siendo tal vez la falta de disponibilidad de los medicamentos con mayor número de estudios clínicos que avalan su utilización, la razón para que no sea utilizada de rutina la profilaxis. El panorama que nos muestra los resultados descritos, muestran que se requiere evidencia sobre la efectividad y seguridad de otros vasopresores con mayor disponibilidad y que son usados frecuentemente en la práctica clínica.

## **1.2 Pregunta de investigación**

En gestantes a quienes se administra anestesia espinal para cesárea segmentaria categoría NICE 3 y 4, ¿Es la infusión profiláctica de etilefrina no inferior a la infusión profiláctica de fenilefrina en la prevención de hipotensión materna durante el procedimiento quirúrgico?

## 2. Marco teórico

El proceso de atención durante el parto es de vital importancia para la salud de la madre y el recién nacido. Una atención inadecuada durante este episodio puede resultar en aumento de la morbi-mortalidad materna y perinatal. Desde 1990 en Colombia se ha presentado un gran avance en la atención prenatal, durante el parto y el postparto, llevando a que actualmente se presente mayor atención en instituciones de salud por personal de salud idóneo (5). Los profesionales del área quirúrgica conocen bien esta situación, enfrentándose cada año a un mayor número de gestantes que requieren cesárea para la atención del parto en nuestro país (5).

El Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE), por sus siglas en inglés, en el 2011 divulgó la clasificación de oportunidad para realización de cesárea (Tabla 1), estableciendo la necesidad de la estandarización en la clasificación de la urgencia de la cesárea para facilitar la comunicación entre los diferentes miembros del equipo médico-quirúrgico a cargo de las gestantes, y para el seguimiento y auditoría de la atención prestada en los servicios de salud (11).

<b>Tabla 1. CLASIFICACIÓN NICE – OPORTUNIDAD DE CESÁREA</b>	
<b>CATEGORÍA 1</b>	Amenaza inmediata para la vida de la madre o el feto.
<b>CATEGORÍA 2</b>	Existe compromiso materno-fetal, sin embargo no existe una amenaza inmediata para la vida del binomio.
<b>CATEGORÍA 3</b>	No Existe compromiso materno – fetal, pero se requiere terminación pronta de la gestación.
<b>CATEGORÍA 4</b>	Cesárea electiva. Se puede programar de acuerdo a las preferencias maternas y del personal médico a cargo de la paciente.

### Técnica Anestésica para Cesárea

La técnica anestésica “ideal” para la cesárea ha sido objeto de múltiples estudios; una revisión Cochrane (12) que incluyó 29 estudios con 1.793 mujeres, muestra que las mujeres que recibieron anestesia neuroaxial tuvieron menor pérdida sanguínea que en las que se usó anestesia general, pero hubo mayor satisfacción entre las mujeres que recibieron anestesia general, sin evidenciarse diferencias significativas en los puntajes APGAR o en la necesidad de reanimación neonatal; en este estudio se concluye que no hay evidencia de que la anestesia regional sea superior a la

anestesia general en términos de desenlaces maternos y neonatales mayores. También se ha demostrado que la anestesia regional está asociada con menor estancia hospitalaria, y retorno más temprano de la función gastrointestinal (13)

Sin embargo, las técnicas neuroaxiales han tenido mayor difusión luego de que Hawkins y colaboradores (14) reportaron una mortalidad asociada a anestesia general 16.7 veces mayor que con técnicas neuroaxiales, durante el periodo 1985-1990; aunque para el periodo 1997-2002 los mismos autores reportaron un RR no significativo de 1.7 (15). En pacientes con preeclampsia severa la anestesia espinal también se ha convertido en la técnica anestésica de elección cuando no hay contraindicación para esta (coagulopatía o eclampsia con déficit neurológico persistente), dado que se evitan riesgos como emergencia hipertensiva, eventos cerebrovasculares y manejo de vía aérea difícil, situaciones que se observan en este grupo de pacientes cuando es administrada anestesia general (16).

Las técnicas neuroaxiales representan alrededor del 70% de las anestесias para cesárea debido a varias razones (17) (Tabla 2).

<b>TABLA 2. RAZONES PARA LA PREFERENCIA DE ANESTESIA NEUROAXIAL SOBRE ANESTESIA GENERAL EN CESÁREA (17)</b>
1. Mayor uso de técnicas epidurales para analgesia del trabajo de parto.
2. Un catéter epidural in situ puede disminuir la necesidad de anestesia general en situaciones urgentes.
3. Anestesia neuroaxial de mayor calidad al adicionar opioide al anestésico local.
4. Reconocimiento de los riesgos de una vía aérea difícil.
5. Deseo de una transferencia limitada de fármacos al neonato.
6. Posibilidad de la madre para experimentar el nacimiento.

La anestesia neuroaxial no está exenta de eventos adversos a pesar de las virtudes ya mencionadas, entre estos encontramos complicaciones serias como el bloqueo alto que requiere intubación orotraqueal, pero es de presentación rara (13); sin embargo existen otras con mayor incidencia, una de la más estudiadas y que más controversia ha generado en su manejo es la hipotensión materna; con una incidencia de hasta el 90%, cuando no se emplea profilaxis para ella y según la definición utilizada (18).

## **Hipotensión Materna**

### *Definición*

Al realizar una revisión exhaustiva de la literatura se encontró que no existe consenso para la definición de hipotensión materna inducida por anestesia espinal, Kloor y colaboradores en el año 2010 realizaron una revisión sistemática de la literatura (19) que incluyó 63 estudios, donde se identificaron 12 definiciones de hipotensión después de anestesia espinal para cesárea segmentaria, dentro de las más comunes están: disminución de la Presión Arterial Sistólica (PAS) por debajo del 80% del valor basal, o una PAS por debajo de 100 mmHg. Dado que no existe una definición

estándar, su incidencia varía considerablemente entre los diferentes estudios, siendo desde 7,4% con un punto de corte de PAS menor de 80 mmHg, hasta 90% cuando se toma como definición un descenso del 20 % de la PAS con respecto al valor basal (18).

### *Fisiopatología*

Se han sugerido varios mecanismos para explicar la alta frecuencia de hipotensión en cesárea, entre ellos: altura del bloqueo, aumento en la sensibilidad a anestésicos locales y efectos del bloqueo simpático durante la gestación, compresión aorto-cava por el útero grávido, disminución del tono arteriolar inducido por el bloqueo simpático (20). Se han identificado varios factores de riesgo (21) (Tabla 3).

<b>TABLA 3. FACTORES DE RIESGO PARA HIPOTENSIÓN (17)</b>
1. Edad mayor de 35 años.
2. Obesidad.
3. Bloqueos espinales altos (> T4 – T6).
4. Hipertensión arterial preoperatoria.
<i>*El trabajo de parto previo a la cesárea es un factor protector.</i>

### *Consecuencias fisiopatológicas*

La hipotensión materna puede disminuir el flujo uteroplacentario y sin tratamiento adecuado causar acidosis y bradicardia fetal (22), aún no está claro el impacto a largo plazo de estas alteraciones. Uno de los factores más importantes para el desarrollo de náuseas y vómito intraoperatorios y posoperatorios en la cesárea es la hipotensión materna, se considera que ocasiona hipoperfusión e isquemia del centro del vómito en la médula oblonga, además de isquemia intestinal que libera sustancias emetizantes como la serotonina (23). Aunque con menor frecuencia en los casos de hipotensión severa se puede generar alteración de la conciencia, aspiración de contenido gástrico, y las secuelas derivadas (24).

### *Profilaxis y tratamiento*

Han sido analizadas diferentes opciones en cuanto a prevención y tratamiento de la hipotensión durante anestesia espinal para cesárea (25), dentro de las que se encuentran: administración de líquidos endovenosos, vasopresores, desplazamiento uterino para descompresión aorto-cava, y dosis bajas de anestésico local (21, 26, 27).

### *Posición materna*

La compresión aorto-cava es una de las causales más relevantes de hipotensión, susceptible de intervención. Una revisión Cochrane (28) del año 2013, analizó 22

estudios comparando distintas posiciones maternas, sin encontrar suficiente evidencia que soporte las maniobras e implementos para cambio de posición. Este estudio no evidenció diferencias significativas entre el uso de cuñas lumbo-pélvicas respecto a la posición horizontal, pero si sugiere menor hipotensión al utilizar cuña pélvica derecha que al usar cuña lumbar derecha. Podría sugerirse que la inclinación que la inclinación derecha, sin embargo hace falta mejor evidencia que soporte este concepto lógico.

### *Líquidos endovenosos*

Para evitar la hipotensión, ha sido una práctica frecuente la administración de líquidos endovenosos (cristaloides y coloides), con diferentes regímenes de administración respecto a velocidad y tiempo y el uso conjunto de medicamentos con efecto vasopresor. (24, 26).

La administración de líquidos a sido realizada durante dos diferentes tiempos principalmente, uno denominado precarga, que se realiza antes de la aplicación de la anestesia espinal, buscando evitar la hipovolemia relativa secundaria a la vasodilatación producida, y el segundo tiempo llamado la co-carga, que respecta a la administración de líquidos endovenosos, a partir que se evidencia retorno de liquido cefalorraquídeo, buscando evitar el efecto de redistribución al espacio intersticial que sufren los cristaloides con el tiempo (29).

Un estudio realizado en 60 pacientes, que comparó la administración de una carga de 15 mL/kg de lactato de Ringer como precarga o como co-carga, evidenció una menor incidencia de hipotensión en el grupo de la co-carga (53% vs. 83%,  $P = 0.026$ ), menor caída de la presión arterial, menor necesidad de tratamiento con efedrina, y menor incidencia de náuseas y vómito respecto al grupo de precarga.(30).

En lo que respecta al líquido endovenoso ideal, existen múltiples discusiones, se realizó una revisión Cochrane (31) en el año 2010, analizando datos de 4.624 mujeres obtenidos de 75 estudios, evidenciando que la administración de coloides es más efectiva que la de cristaloides (RR 0.68), pero que a su vez la administración de cristaloides es superior a no administrar algún liquido endovenoso (RR 0.78).

Para el año 2014 se publicó un estudio, (CAESAR trial) aleatorizado, multicéntrico, doble ciego (32) comparando hidroxietil almidón 6% (130/0.4) 500 mL + 500 mL de Lactato de Ringer (LR), respecto a 1.000 mL de LR + bolos para la prevención de hipotensión (definida como 80% por debajo de la basal). El estudio reportó incidencia del 36.6% versus 55.3% para hipotensión, favoreciendo la mezcla coloide + cristaloides (OR ajustado 0.45); y reportando 3.5 veces más hipotensión sintomática en el grupo con sólo cristaloides. Sin embargo se debe recordar que el uso de coloides se ha visto asociado a mayor riesgo de lesión renal aguda y terapia de reemplazo renal (33), por lo que la FDA realizó una advertencia en el uso de coloides, por lo que han entrado en desuso (34).

### **Vasopresores**

El uso de estos fármacos busca compensar los efectos del bloqueo simpático secundario a la anestesia espinal que produce vasodilatación, (36) considerando que la fluidoterapia puede no arrojar la efectividad deseada. (35, 36).

### **Efedrina y Fenilefrina**

Estos corresponden a los vasopresores más ampliamente estudiados. La efedrina con efecto  $\alpha$  y  $\beta$ , aumentando la tensión arterial a expensas del volumen sistólico por su efecto predominante beta, dado que tiene menor efecto  $\alpha$  agonista, se sugiere menor aumento en las resistencias vasculares uterinas con menos repercusión sobre el flujo placentario (26).

La fenilefrina, por el contrario, tiene mayor efecto en receptores  $\alpha$ , generando aumento de la tensión arterial a expensas de las resistencias vasculares sistémicas, con producción de vasoconstricción venosa generando aumento de la volemia efectiva y del volumen de llenado ventricular (38) y aumentando la resistencia vascular arterial corriendo el riesgo teórico de comprometer la perfusión feto-placentaria.

Basándose en esos conceptos teóricos, se llegó a considerar la efedrina como el vasopresor de elección para manejo de hipotensión en la embarazada, sin embargo, (39, 40) algunos estudios han evidenciado un mejor estado ácido-base fetal con el uso de fenilefrina comparado con efedrina (41, 42), lo que ha estimulado el estudio y el uso de fenilefrina en este ámbito. (20).

Un meta-análisis (31) sugirió mayor efectividad de la efedrina respecto al control (RR 0.51) o los cristaloides (RR 0.70). Sin poderse demostrar diferencias estadísticamente significativas entre la efedrina y fenilefrina y sugiriendo que dosis altas de efedrina pueden aumentar el riesgo de hipertensión y taquicardia, con ese respecto, estudios como el de Ngan Kee y colaboradores en el 2008 (43) han sugerido que el aumento en la dosis de efedrina se asocia a mayor incidencia de náuseas y vómito, disminución de la presión arterial sistólica, el pH y la base exceso. Otro meta-análisis realizado por Heesen y colaboradores en el 2014 (44) con 21 estudios, evaluó la efectividad de la fenilefrina en 1.504 pacientes, en comparación con placebo, evidenciando que la fenilefrina disminuyó la hipotensión antes del nacimiento (RR 0.36) y después del nacimiento (RR 0.37); comparada con efedrina redujo la incidencia de hipotensión antes del nacimiento (RR 0.58), y la incidencia de náuseas (RR 0.37), y vómito (RR 0.39) después del nacimiento. La fenilefrina se relaciona a una menor incidencia de náuseas y vómito intraoperatorios, y un pH y base exceso en arteria umbilical mayores comparada con efedrina. Sin embargo, la diferencia en pH es pequeña y de poca relevancia tratándose de partos de bajo riesgo (45).

La dosis de fenilefrina para disminuir la incidencia de hipotensión, náuseas y vómito intraoperatorios(18) es variable entre 25 - 120 mcg/min (44). Entre 25 y 50 mcg/min, se evidenció más estabilidad hemodinámica comparado con dosis de 75 y 100 mcg/min, pero con mayor incidencia de hipotensión en el primer grupo y de hipertensión en el segundo grupo (68% a 100 mcg/min, comparado con 15% a 50 mcg/min). No se evidenciaron diferencias en cuanto a desenlaces fetales medidos como APGAR y gases arteriales(46).

Se han evaluado diferentes dosis de fenilefrina, se resalta el estudio de Siddik-Sayyid y colaboradores, (18) en el que utilizan infusiones variables de fenilefrina (basal de 0.75 mcg/kg/min realizando cambios de 0.25 mcg/kg/min) y lo comparan respecto al uso de sólo bolos, refiriendo un NNT de 1.4 para la prevención de hipotensión y de 3 para prevención de náuseas y vómito, y un NNH para hipertensión de 6.7

Con el uso de fenilefrina, el gasto cardíaco se ve disminuido, se acuerdo al estudio realizado por Stewart y colaboradores (47) el gasto cardíaco se disminuye a los 20 minutos de la administración de fenilefrina (25, 50 y 100 mcg/min) (21); pero esta

bradicardia parece no tener efecto directo en los desenlaces perinatales en madres sanas (48).

### **Etilefrina**

Como se comentó anteriormente que el vasopresor más usado en Colombia para el manejo de la hipotensión en anestesia raquídea en cesáreas es etilefrina, su uso ha sido descrito en la literatura internacional(26). La etilefrina es un medicamento con acción Alfa y Beta agonista (50), con actividad inotrópica y vasopresora.

La seguridad del uso de etilefrina para el manejo de hipotensión inducida por anestesia peridural fue estudiada en ovejas instrumentadas, sin encontrar alteraciones en presión arterial fetal, frecuencia cardíaca materna, ni cambios en estado ácido base materno y fetal, mostrando además recuperación de flujo placentario a valores preanestésicos(51). En humanos un estudio(52) evaluó los cambios con eco doppler tanto en flujo fetal como uterino con la administración de efedrina y etilefrina, mostrando aumento en el índice de pulsatilidad (IP) de la arteria uterina similares con ambos medicamentos, sin cambios significativos en la arteria umbilical, renal o cerebral media fetal con etilefrina, efedrina mostró disminución del IP en estas arterias, tampoco se observaron cambios hemodinámicos cardíacos fetales, no hubo alteraciones en el pH neonatal en el grupo de etilefrina.

La etilefrina (15 mg vo) fue estudiada en la prevención de hipotensión inducida por anestesia espinal no obstétrica mostrando ser efectiva en este contexto(53).

Solo existe un estudio(54) sobre la efectividad de etilefrina para el tratamiento de hipotensión inducida por anestesia raquídea (disminución 20 mmhg con respecto a basal) con 10 mg de bupivacaína, 20 µg de fentanyl 100µg de morfina en cesárea, que comparó efedrina bolos de 10 mg más infusión de 20 mg en 500 cc de lactato de ringer y dosis de rescate de 10 mg contra etilefrina bolos de 2 mg con infusión de 4 mg en 500 cc de lactato de ringer y rescates de 2 mg. Hubo una incidencia de 63 y 68% de hipotensión en los grupos de efedrina y etilefrina respectivamente. No se encontraron diferencias en la corrección de hipotensión, sin diferencias en APGAR, NVPO, presentándose mayor tasa de hipertensión reactiva (TA +20 mmhg basal) en el grupo de efedrina.

La administración de fenilefrina se asocia diversos efectos adversos medicamentosos, dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente desde una población de tamaño incierto, no es posible establecer su frecuencia. Se han reportado en la literatura efectos cardiovasculares (bradicardia, bloqueo aurículo ventricular, extrasístoles ventriculares, isquemia miocárdica, angina de pecho, crisis hipertensivas), efectos gastrointestinales (náusea, vómito), efectos en SNC (cefalea, ansiedad, parestesias, temblor), efectos psiquiátricos (excitabilidad), efectos respiratorios (edema pulmonar, estertores), efectos cutáneos (diaforesis, palidez, piloerección), se asocia a lesión tisular por extravasación (7)

### Efectos adversos medicamentosos

La frecuencia de los efectos adversos de etilefrina (49) y fenilefrina (50) no está establecida (Tabla 4).

<b>TABLA 4. EFECTOS ADVERSOS MEDICAMENTOSOS</b>		
	<b>FENILEFRINA (50)</b>	<b>ETILEFRINA (49)</b>
<b>Cardiovasculares</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bradicardia</li> <li>- Bloqueo auriculo ventricular</li> <li>- Extrasístoles ventriculares</li> <li>- Isquemia miocárdica</li> <li>- Angina de pecho</li> <li>- Crisis hipertensivas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taquicardia / bradicardia</li> <li>- Taquiarritmias</li> <li>- Latidos ectópicos</li> <li>- Isquemia miocárdica</li> <li>- Angina de pecho</li> <li>- Hipo / hipertensión</li> <li>- Complejo QRS ancho</li> </ul>
<b>Sistema Nervioso</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cefalea</li> <li>- Ansiedad</li> <li>- Excitabilidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cefalea</li> <li>- Ansiedad</li> </ul>
<b>Endocrinos / Metabólicos</b>	---	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiperglicemia</li> <li>- Disminución hormona del crecimiento, prolactina, TSH</li> </ul>
<b>Gastrointestinales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Náuseas</li> <li>- Vómito</li> <li>- Hipoperfusión esplácnica</li> <li>- Isquemia intestinal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Náuseas</li> <li>- Vómito</li> </ul>
<b>Renales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vasoconstricción renal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poliuria</li> <li>- Natriuresis</li> </ul>
<b>Respiratorios</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edema pulmonar</li> <li>- Estertores</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disnea</li> <li>- Reduce respuesta ventilatoria a hipoxemia</li> </ul>
<b>Tejidos blandos / Piel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diaforesis</li> <li>- Palidez</li> <li>- Piloerección</li> <li>- Lesión por extravasación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Piloerección</li> <li>- Lesión por extravasación</li> </ul>

#### *Lesión tisular por extravasación*

Todo vasopresor puede generar lesión tisular por extravasación por vía periférica. En el 2012 la Food and Drug Administration (FDA) advierte la posibilidad de lesión tisular por extravasación al administrar fenilefrina (50), lo cual ya ha sido reportado en la literatura (51). Su incidencia está alrededor del 0.1% en adultos y está directamente asociada con varios factores (52) (Tabla 5).

<b>TABLA 5. FACTORES ASOCIADOS CON LESION POR EXTRAVASACION (52)</b>	
<b>Equipo / infusión</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Velocidad y duración de la infusión.</li> <li>- Volumen infiltrado.</li> <li>- Cateter pequeño.</li> <li>- Cateter de acero o teflón.</li> <li>- Mala fijación.</li> <li>- Localización del cateter en punto de flexión.</li> <li>- Múltiples intentos de canalización proximal.</li> </ul>
<b>Paciente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Color de piel oscuro.</li> <li>- Hipotensión.</li> <li>- Enfermedad vascular periférica.</li> <li>- Enfermedad de Raynaud.</li> <li>- Lesión por extravasación previa.</li> <li>- Edades extremas.</li> <li>- Incapacidad para comunicar dolor.</li> <li>- Linfedema.</li> </ul>
<b>Personal sanitario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poca habilidad para la canalización venosa.</li> <li>- Desconocimiento de los medicamentos con mayor riesgo.</li> <li>- No monitoría del sitio de punción durante la infusión.</li> <li>- Infiltración durante el cambio de turno.</li> </ul>

El reconocimiento de pacientes en alto riesgo, seguir una técnica de canalización venosa periférica adecuada, y monitorizar las infusiones y equipos de alto riesgo se consideran el estándar de cuidado para la prevención de lesión tisular por extravasación (52).

### **Bienestar fetal**

La hipotensión asociada a la anestesia espinal durante la cesárea puede comprometer el flujo sanguíneo uterino y el estado cardiovascular materno-fetal. Los vasopresores también modifican la circulación útero-placentaria, pueden mejorar la presión arterial y la presión de perfusión uterina, como también pueden tener efecto deletéreo al ocasionar vasoconstricción de los espacios intervelllosos. Esto obliga a medir el impacto de estas medidas en el bienestar fetal.

El estado fetal se puede evaluar por varios métodos. El puntaje APGAR brinda una evaluación objetiva y subjetiva de los primeros minutos de vida que orientan hacia la necesidad o no de reanimación (53) (54). La medición de gases de sangre arterial del cordón umbilical al nacimiento se reconoce como uno de los indicadores más confiables de la oxigenación fetal y de la condición ácido-base al nacimiento (55) (56) (57)

El análisis de gases sanguíneos permite valorar el equilibrio ácido-base del neonato y la magnitud de la acidosis fetal. Como indicadores de la oxigenación fetal, reflejan la función útero-placentaria. La medición de gases sanguíneos venosos evalúan el estado ácido-base materno, la función placentaria y en última instancia el estado fetal; mientras que las mediciones en sangre arterial reflejan directamente la homeostasis fetal (58).

La evaluación del estado ácido-base permite relacionar la asfixia fetal y el pronóstico neurológico; sólo la asfixia prolongada y severa produce disfunción neurológica persistente posterior al nacimiento. Se ha encontrado que los recién nacidos con acidosis metabólica, pero sin encefalopatía, tienen riesgo de evolución neurológica anormal, que puede no ser tan severa como la parálisis cerebral. El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) postula que el criterio diagnóstico más determinante de asfixia perinatal es la presencia de acidosis metabólica o mixta con  $\text{pH} < 7.0$  y base déficit  $\geq 12$  mmol/L en arteria umbilical (59).

<b>TABLA 6. VALORES SANGUINEOS NORMALES DE LA GASOMETRIA DE LA ARTERIA UMBILICAL (60)</b>			
<b>Valor de sangre arterial</b>	<b>Yeomans (n=146)</b>	<b>Ramin (n=1.292)</b>	<b>Riley (n=3.522)</b>
pH	7.28 (0.05)	7.28 (0.07)	7.27 (0.069)
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	49.2 (8.4)	49.9 (14.2)	50.3 (11.1)
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq/L)	22.3 (2.5)	23.1 (2.8)	22.0 (3.6)
Base exceso (mEq/L)	-----	-3.6 (2.8)	-2.7 (2.8)
PO <sub>2</sub>	18 (6.2)	-----	-----

### 3. Justificación

La cesárea es un procedimiento quirúrgico altamente usado (2), realizándose cerca de 18 millones de cesáreas en el mundo cada año (3). Uno de los problemas más frecuentes a los que se enfrenta el anestesiólogo hasta en el 90 % de los casos es la hipotensión secundaria a la anestesia espinal en la gestante (18). Se han investigado de manera extensa diversas estrategias para evitar esta complicación, entre estas la modificación de la posición de la paciente (22) y la administración de líquidos endovenosos previos a la anestesia han tenido pobres resultados (31); el uso de vasopresores como fenilefrina y efedrina ha mostrado buenos resultados clínicos (25)(26)(36)(44). Sin embargo en Colombia no es fácil la disponibilidad de estos medicamentos (7)(8)(9), y por esta razón los anestesiólogos se ven obligados a usar el medicamento que tengan fácilmente disponible y que posea las características farmacocinéticas que en teoría puedan evitar la hipotensión, estando la etilefrina como una alternativa razonable para este propósito.

Hasta el momento, no se encontró en la literatura un estudio en gestantes a quienes se administra anestesia espinal para cesárea, que compare etilefrina y fenilefrina como infusiones profilácticas a velocidad variable, en términos de incidencia de hipotensión materna, estabilidad hemodinámica, efectos adversos medicamentosos y bienestar fetal. Por lo tanto, determinar si la etilefrina no es inferior que la fenilefrina al comparar estos desenlaces, siendo este último el medicamento que actualmente tiene mayor evidencia clínica en el mundo para este fin, es un aporte clínico de crucial importancia que impacta la salud pública de las pacientes obstétricas que requieren ser llevadas a cesárea.

## 4. Objetivos

### 4.1 Objetivo general

Establecer la no inferioridad de la infusión profiláctica de etilefrina para prevenir la hipotensión en pacientes con gestación mayor a 37 semanas a quienes se administra anestesia espinal para cesárea segmentaria categoría NICE 3 y 4, comparado con la infusión profiláctica de fenilefrina.

### 4.2 Objetivos específicos

1. Evaluar la frecuencia de hipotensión materna (falla profiláctica) en los dos grupos de intervención.
2. Describir el estado ácido-base del recién nacido en los grupos de etilfrina y fenilefrina.
3. Comparar el APGAR al minuto, a los 5 minutos y a los 10 minutos en los recién nacidos de las pacientes que reciben infusión de etilefrina y fenilefrina.
4. Hallar la incidencia de hipertensión materna en los dos grupos de intervención.
5. Comparar la necesidad de suspensión de la infusión de etilefrina y fenilefrina.
6. Evaluar la Frecuencia de falla terapéutica en los dos grupos de intervención.
7. Establecer la frecuencia de náuseas y vómito intraoperatorios y durante las primeras 24 horas posoperatorios de las pacientes evaluadas.
8. Describir la frecuencia de efectos adversos medicamentosos (bradicardia, taquicardia, arritmias, palpitaciones, angina, ensanchamiento QRS, cefalea, lesión tisular por extravasación).

## 5. Diseño del estudio

Se realizará un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad con dos grupos paralelos con razón de asignación 1:1 y un desenlace primario de incidencia de hipotensión materna en pacientes con gestación mayor a 37 semanas a quienes se administra anestesia espinal para cesárea segmentaria categoría NICE 3 y 4 en el Hospital La Victoria - Sede Instituto Materno Infantil de la ciudad de Bogotá.

### 5.1 Hipótesis

Se plantean la hipótesis nula y la hipótesis alterna:

$$H_0: \pi_s \geq \pi_e + d$$

El porcentaje de prevención de hipotensión en el grupo con infusión profiláctica de fenilefrina (grupo estándar) es mejor que el porcentaje de prevención de hipotensión del grupo con infusión profiláctica de etilefrina (grupo experimental) en una cantidad "d"

Donde "d" es el límite de no inferioridad (ver cálculo de tamaño de muestra)

$$H_1: \pi_s - d < \pi_e$$

El porcentaje de prevención de hipotensión en el grupo con infusión profiláctica de etilefrina (grupo experimental) es igual o mejor que el porcentaje de prevención de hipotensión del grupo con infusión profiláctica de fenilefrina (grupo estándar) – "d"

### 5.2 Población a estudiar

Pacientes gestantes que ingresan al Hospital La Victoria – Sede Instituto Materno Infantil a quienes se administrará anestesia espinal para cesárea segmentaria categorías NICE 3 y 4, que cumplan los criterios de elegibilidad.

### 5.3 Muestra

El tamaño de la muestra para el estudio fue calculada en base a la hipótesis primaria(61), basados en datos de estudios previos se tiene una incidencia de hipotensión materna del 30% entre las gestantes que reciben infusión profiláctica de fenilefrina a las dosis utilizadas en nuestro estudio (46). No hay datos en la literatura sobre infusión profiláctica de etilefrina en esta población, basados en estos datos se asume un porcentaje de prevención de hipotensión materna del 90% en las pacientes que recibirán infusión profiláctica de etilefrina. Con estos datos, utilizando el software STATA versión 12.0, se calculó un tamaño de 54 pacientes, con un poder de 80 % y

una significancia de 5% para excluir una diferencia a favor del grupo control de más de 6.5% (límite de no inferioridad). Ajustando por 20% de pérdidas se necesitaría en total un tamaño de muestra de 64 pacientes (60).

## 5.4 Criterios de elegibilidad

Las pacientes elegibles deben cumplir la totalidad de los siguientes criterios.

### **Criterios de inclusión:**

1. Pacientes gestantes ASA 1 y 2.
2. Edad igual o mayor de 14 años y menor de 40 años.
3. Embarazo igual o mayor de 37 semanas determinado por obstetra.
4. Candidatas para cesárea segmentaria categoría NICE 3 y 4.
5. No contraindicaciones para anestesia espinal.
6. Paciente que haya firmado el consentimiento informado.

### **Criterios de exclusión:**

1. Pacientes con estado fetal no satisfactorio (monitoría fetal ACOG 2-3) o condiciones asociadas con insuficiencia placentaria (placenta previa, abrupcio de placenta, RCIU, preeclampsia/eclampsia, HELLP, embarazo gemelar).
2. Antecedente de HTA.
3. Trastorno hipertensivo asociado al embarazo.
4. Antecedente de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular.

## 6. Protocolo del estudio

### 6.1 Reclutamiento, aleatorización, ocultamiento y enmascaramiento

Las pacientes elegibles serán invitadas a participar y aquellas que consientan serán incluidas en el estudio. Las participantes serán asignadas aleatoriamente a recibir etilefrina o fenilefrina con una asignación 1:1 de acuerdo a una tabla de números aleatorios del 01 al 64 dispuestos en columnas 2x2 generada por el software de dominio público OpenEpi versión 2.3.1, donde cada una de las 2 columnas corresponderá a uno de los 2 grupos (etilefrina, fenilefrina). El número de aleatorización se ocultará en un sobre sellado opaco y se abrirá al momento de la paciente firmar el consentimiento informado. El proceso de generación de la secuencia de números aleatorios y su ocultamiento se realizarán antes del reclutamiento y será realizado por el químico farmacéutico de la institución; esta persona también preparará las mezclas de los medicamentos en presentaciones físicamente idénticas, con las concentraciones definidas en el presente protocolo, etiquetadas con el número de identificación de la tabla; esta persona será responsable de entregar las mezclas preparadas, manteniendo confidencialidad y enmascaramiento “cegamiento” de la asignación para la gestante y para el anestesiólogo a cargo del caso.

### 6.2 Preparación de los vasopresores

Se capacitará al químico farmacéutico de la institución para preparar la mezcla de los medicamentos vasopresores así:

-Etilefrina: Etilefrina clorhidrato 20 mg en 100 mL de Solución Salina 0.9% (concentración 200 mcg/mL)

-Fenilefrina: Fenilefrina clorhidrato 2 mg en 100 mL de Solución Salina 0.9% (concentración 20 mcg/mL)

### 6.3 Técnica anestésica

El acceso venoso de la paciente se realizará con un catéter venoso periférico de calibre #18 por personal capacitado, el sitio de elección será lo más proximal posible en miembro superior, evitando en lo posible áreas de pliegues cutáneos, asegurando su correcta permeabilidad y funcionamiento antes y durante la administración de todo medicamento intravenoso en la paciente. A la llegada de la paciente a la sala de cirugía será colocada en decúbito supino con una cuña pélvica derecha de 30 grados para desplazamiento del útero hacia la izquierda. No se utilizará premedicación con benzodiazepinas. Se efectuará la monitoría ASA básica de Presión Arterial No

Invasiva (PANI), electrocardiograma (EKG) continuo DII y oximetría de pulso registradas con un monitor DataScope Trio serial mc09683-L5; se suplementará oxígeno mediante cánula nasal a 1 L/min. A continuación, se realizarán 3 tomas de PANI en reposo con intervalos de 1 minuto y se calculará el promedio aritmético de la Presión Arterial Sistólica (PAS) considerando este como la PAS basal, también se calculará el límite para hipotensión e hipertensión restando y sumando respectivamente el 20% a este valor basal, y se registrarán en la hoja de recolección de datos. En este momento se administrará 1 mg de haloperidol IV.

A continuación, con la mesa quirúrgica en posición neutra, se posicionará la paciente en decúbito lateral izquierdo, se hará asepsia y antisepsia, se realizará punción lumbar por abordaje mediano con aguja espinal tipo Quincke No 27 con el bisel paralelo a las fibras longitudinales de la duramadre a nivel del espacio L3-L4; confirmando la correcta colocación de la aguja por el libre flujo de líquido cefalorraquídeo (en caso de dificultad técnica para la ejecución que requiera un cambio de posición, abordaje, tipo de aguja, nivel de punción, éste se hará constar en la sección de observaciones de la hoja de recolección de datos). En este momento se iniciará la administración del medicamento por bomba de infusión Baxter a una velocidad de 0.9 mL/kg/hora y concomitantemente 10 mL/kg de Lactato de Ringer por bomba de infusión Baxter a una velocidad de 999 mL/hora. Por vía espinal, se administrarán 4 mL de solución anestésica conteniendo 8 mg de bupivacaína hiperbárica al 0.2%, fentanil 10 mcg y morfina 100 mcg, la cual se inyectará en 20 segundos (0.2 mL/segundo) con el bisel de la aguja en dirección cefálica. De inmediato se retornará la paciente a la posición supina con la cuña pélvica descrita para desplazamiento del útero hacia la izquierda. Después del bloqueo se tomará la PANI cada 5 minutos hasta la permanencia de la paciente en sala de cirugía y se registrará en la hoja de recolección de datos. Se determinará el nivel de bloqueo sensitivo por el método de discriminación térmica a los 5, 10 y 15 minutos de la administración de la anestesia; se podrá colocar la mesa quirúrgica en posición Fowler o Trendelenburg para lograr un nivel sensitivo T6, en caso de realizarse se registrará en la sección de observaciones de la hoja de recolección de datos, igualmente se registrará el nivel sensitivo obtenido a los 15 minutos.

Al momento del nacimiento del hombro anterior, se administrarán 10 UI de oxitocina en 500 mL de Solución Salina 0.9% a libre goteo; se administrará dosis adicional de oxitocina o metilergonovina en caso de requerirse según concepto del obstetra encargado. El clampeo del cordón umbilical se realizará mediante la técnica de clampeo en dos puntos, se puncionará la arteria umbilical, se extraerá muestra de sangre arterial del cordón umbilical y se analizará gasometría evaluando pH, base déficit y pCO<sub>2</sub>, por medio de un aparato de gasometría calibrado presente en la institución. Se administrará dipirona 30 mg/kg diluidos en el Lactato de Ringer que se está infundiendo posterior al clampeo del cordón umbilical. Se registrará la duración del procedimiento quirúrgico y la puntuación APGAR al minuto, 5 minutos y 10 minutos referidos por el pediatra a cargo de la adaptación neonatal. En la Unidad de Cuidados Post-Anestésicos (UCPA) se hará el registro de presencia o ausencia de náuseas y vómito. Durante la hospitalización se continuarán registrando estos datos durante las primeras 24 horas postoperatorias. Se interrogará a la madre si elegiría la misma técnica anestésica para una posterior cesárea, y se registrará su respuesta afirmativa o negativa en la hoja de recolección de datos.

## 6.4 Protocolo de administración de los vasopresores

Al obtener retorno de LCR se iniciará la infusión del medicamento a 0.9 mL/kg/hora (equivalente a 3 mcg/kg/min de etilefrina y 0.3 mcg/kg/min de fenilefrina), la cual será mantenida hasta la finalización del procedimiento (cierre de herida quirúrgica). Se tendrá como objetivo mantener la PAS entre 80 – 120% con respecto a la PAS basal, y la PAS menor 140 mmHg, para lo cual se podrá ajustar la velocidad de infusión de la siguiente manera:

- Si PAS menor 80% con respecto a la PAS basal en dos tomas aisladas se incrementará progresivamente la velocidad de infusión a 1.2, 1.5, 1.8, 2.1, 2.4 y 2.7 mL/kg/hora (equivalente a 9 mcg/kg/min de etilefrina y 0.9 mcg/kg/min de fenilefrina) con intervalos de 5 minutos. Si a pesar de esto persiste la hipotensión, el anestesiólogo a cargo podrá tener conocimiento de la asignación de la paciente y manejar la hipotensión según la situación clínica de la paciente. La elección de este límite superior en la velocidad de infusión se debe a que dosis mayores a 10 mcg/kg/min de etilefrina por vía periférica tienen mayor riesgo de lesión tisular por extravasación.
- Si PAS entre 80 – 120% con respecto a la PAS basal se mantendrá igual velocidad de infusión.
- Si PAS mayor a 140 mmHg o mayor 120% con respecto a PAS basal en dos tomas aisladas se disminuirá progresivamente la velocidad de infusión a 0.6 y 0.3 mL/kg/hora con intervalos de 5 minutos. Si persiste elevada se suspenderá la infusión del medicamento.
- Si durante la titulación de la velocidad de infusión se presenta hipertensión o hipotensión según los límites definidos, se retornará a la velocidad de infusión previa.
- Si se presenta bradicardia (frecuencia cardíaca menor de 50 latidos por minuto), se administrará 0.5 mg de atropina, la cual se podrá repetir a los 3 minutos si no hay respuesta; se registrará este evento en la sección de observaciones de la hoja de recolección de datos.
- Si se presenta alguna arritmia que comprometa el bienestar materno-fetal, se suspenderá la infusión y se manejará por el anestesiólogo a cargo del caso según la situación clínica de la paciente; se registrará este evento en la sección de observaciones de la hoja de recolección de datos.

## 7. Desenlaces

### 7.1 Desenlace primario

1. Incidencia de hipotensión materna (falla de profilaxis) desde la administración de la anestesia espinal hasta la suspensión del medicamento. Se define hipotensión materna como una Presión Arterial Sistólica (PAS) menor al 80% de la PAS basal.

### 7.2 Desenlaces secundarios

1. Acidosis neonatal definida como un pH de arteria umbilical menor a 7.0 y/o base déficit mayor de 12 mmol/L

2. Puntuación APGAR del neonato al minuto, 5 minutos y 10 minutos, considerando APGAR bajo una puntuación menor de 7

3. Hipertensión materna desde el inicio de la infusión del medicamento hasta su suspensión. Se define hipertensión materna como una PAS mayor al 120% de la PAS basal, o una PAS mayor 140 mmHg

4. Necesidad de suspensión del medicamento

5. Falla terapéutica, definida como la persistencia de hipotensión materna con una velocidad de infusión de 2.7 mL/kg/hora

6. Náuseas y vómito intra y postoperatorios

7. Efectos adversos medicamentosos (bradicardia, taquicardia, arritmias, palpitaciones, angina, ensanchamiento QRS, cefalea, lesión tisular por extravasación) durante la infusión del medicamento

8. Aceptación de la materna a recibir la misma técnica anestésica en un futuro

## 8. Medición y manejo de la información

### 8.1 Fuentes de información

Recolección prospectiva de la información obtenida de los dispositivos de monitoría y de la paciente durante el procedimiento quirúrgico por el anestesiólogo / residente de anestesiología a cargo del caso. La recolección prospectiva de los datos que corresponden a las primeras 24 horas postoperatorias se obtendrán por interrogatorio de la paciente o consulta de su historia clínica en la Unidad de Cuidados Post-Anestésicos y el área de hospitalización por el residente de anestesiología; así como los datos del reporte de gases arteriales de cordón umbilical y de la evaluación clínica de APGAR y Capurro del recién nacido obtenida por el pediatra a cargo de la adaptación neonatal.

### 8.2 Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Años cumplidos al momento de la intervención	Cuantitativa-discreta	Años
Peso	Peso en kilogramos al momento de la intervención	Cuantitativa-continua	Kilogramos
Talla	Talla en centímetros al momento de la intervención	Cuantitativa continua	Centímetros
Edad gestacional estimada	Edad gestacional en semanas determinada por el obstetra al momento de la intervención	Cuantitativa-continua	Semanas
Indicación de cesárea	Diagnóstico que motiva el parto por cesárea según el concepto del obstetra	Cualitativa	Diagnóstico médico
Fórmula obstétrica	Antecedente de número de gestaciones (G), partos (P), cesáreas (C) o abortos (A) previos	Cuantitativa discreta	Número de eventos
Posición	Posición en que se realiza la punción lumbar	Cualitativa	Decúbito lateral / sentada
Sitio de punción	Espacio intervertebral en el que se realiza la punción lumbar	Cualitativa	L1-L2 / L2-L3 / L3-L4
Nivel sensitivo	Nivel sensitivo por discriminación térmica alcanzado a los 15 minutos de	Cualitativa	Dermatoma

	la administración de la anestesia espinal		
Duración cirugía	Tiempo transcurrido desde la incisión cutánea hasta el cierre de piel	Cuantitativa-continua	Minutos
Presión Arterial Sistólica (PAS) basal	Promedio de 3 tomas de PAS en intervalos de 2 minutos al momento de ingreso a sala de cirugía	Cuantitativa-discreta	mmHg
Presión Arterial Sistólica (PAS)	PAS registrada en intervalos de 5 minutos durante el procedimiento quirúrgico	Cuantitativa-discreta	mmHg
Presión Arterial Diastólica (PAD)	PAD registrada en intervalos de 5 minutos durante el procedimiento quirúrgico	Cuantitativa-discreta	mmHg
Presión Arterial Media (PAM)	PAM registrada en intervalos de 5 minutos durante el procedimiento quirúrgico	Cuantitativa-discreta	mmHg
Frecuencia cardíaca (FC)	FC registrada en intervalos de 5 minutos durante el procedimiento quirúrgico	Cuantitativa-discreta	Latidos por minuto
pH de arteria umbilical	Valor de pH arteria umbilical tomado al momento del clampeo del cordón umbilical	Cuantitativa-continua	pH
Base déficit de arteria umbilical (BD)	Valor de BD de arteria umbilical tomado al momento del clampeo del cordón umbilical	Cuantitativa-continua	mmol/L
pCO <sub>2</sub> de arteria umbilical	Valor de pCO <sub>2</sub> de arteria umbilical tomado al momento del clampeo del cordón umbilical	Cuantitativa-continua	mmHg
Edad gestacional calculada por Capurro	Edad gestacional en semanas calculada por el pediatra por el método de Capurro al momento del nacimiento	Cuantitativa-continua	Semanas
APGAR 1 min	Puntuación APGAR al minuto de nacido	Cuantitativa-discreta	0 a 10
APGAR 5 min	Puntuación APGAR a los 5 minutos de nacido	Cuantitativa-discreta	0 a 10
APGAR 10 min	Puntuación APGAR a los 10 minutos de nacido	Cuantitativa-discreta	0 a 10
Número de ajustes	Número de veces que se cambió la velocidad de infusión del medicamento vasopresor	Cuantitativa-discreta	Número de ajustes
Velocidad de infusión óptima	Velocidad de infusión del medicamento vasopresor (en mL/h) que se mantuvo por mayor tiempo	Cualitativa	Velocidad de infusión
Náuseas intraoperatorias	Presencia o no de náuseas intraoperatorias	Cualitativa	Si / No
Náuseas postoperatorias	Presencia o no de náuseas 24 horas postoperatorias	Cualitativa	Si / No
Vómito intraoperatorio	Presencia o no de vómito intraoperatorio	Cualitativa	Si / No

Vómito postoperatorio	Presencia o no de vómito 24 horas postoperatorias	Cualitativa	Si / No
Efectos Adversos Medicamentosos	Presencia de bradicardia, taquicardia, arritmias, palpitaciones, angina, ensanchamiento de QRS, cefalea, lesión tisular por extravasación	Cualitativa	Si / No
Falla profiláctica	Presencia de PAS < 20% de la PAS basal a la velocidad de infusión inicial del medicamento vasopresor	Cualitativa	Si / No
Suspensión del medicamento vasopresor	Necesidad de suspender infusión del medicamento vasopresor por persistencia de criterios de HTA	Cualitativa	Si / No
Falla Terapéutica	Persistencia de hipotensión materna con una velocidad de infusión de 2.7 mL/kg/hora	Cualitativa	Si / No
Líquidos endovenosos	Cantidad de cristaloides infundidos en intraoperatorio	Cuantitativa-continua	Mililitros
Sangrado intraoperatorio	Sangrado estimado por el anestesiólogo durante el procedimiento quirúrgico	Cuantitativa-continua	Mililitros
Satisfacción	Aceptación de la materna a recibir la misma técnica anestésica en un futuro	Cualitativa	Si / No

### 8.3 Registro y almacenamiento de datos

El registro de las variables definidas se realizará por el residente de anestesiología a cargo del caso en un formato previamente diseñado para el efecto (Anexo 1), el seguimiento se extenderá por un periodo de 24 horas contados a partir del momento de la administración de la anestesia. Los datos se recolectarán del registro prenatal, historia clínica materna, hoja de anestesia, dispositivos de monitoría, reporte de gases arteriales, historia clínica neonatal. Posteriormente se ingresarán las variables de todos los casos en una base de datos electrónica en formato EXCEL previamente diseñada. El registro electrónico de los datos se realizará en un sólo ingreso al sistema en presencia del médico anestesiólogo y el médico residente de anestesiología encargados del caso; y tendrá lugar antes del desenmascaramiento de la asignación.

## 9. Plan de análisis

El profesional encargado del análisis estadístico, los principales investigadores y los Comités de Ética en Investigación de la Universidad Nacional de Colombia y del Hospital La Victoria – Sede instituto Materno Infantil, como principales partes involucradas en el estudio, serán quienes tendrán libre acceso a la base de datos final. Por tanto, ningún otro participante en el presente estudio tendrá el derecho de acceder libremente a la información que contendrá la base de datos del estudio. El profesional estadístico y los principales investigadores permanecerán sesgados hasta que finalice el análisis pertinentemente de los datos.

Para realizar el análisis estadístico de los datos se utilizara el software STATA 12.0.

Las variables cualitativas presentes en este análisis se presentarán en proporciones y números absolutos, mientras que las variables cuantitativas se presentarán en promedios y desviaciones estándar en caso de distribuirse normalmente, en el caso contrario, las variables se presentarán en medianas y en rangos intercuartílicos. Para lograr comprobar la normalidad de las variables se aplicara la prueba estadística Shapiro-Wilks. Se pretende como primer objetivo realizar un análisis descriptivo de las variables en ambos grupos. Se procederá entonces a comparar los datos obtenidos del grupo de etilefrina contrastado con los datos del grupo de fenilefrina. Así mismo se realizara una comparación entre las medidas de resumen de las variables continuas con distribución normal mediante prueba t de Student, en el caso contrario, es decir, aquellas que no se distribuyan normalmente, se aplicara una comparación con pruebas no paramétricas (Kruskal-Wallis y Mann-Whitney) para comprobar la existencia de diferencias entre ambos grupos. Para comparar las diferencias entre ambos grupos respecto a las variables cualitativas se aplicaran y evaluarán mediante una prueba  $\chi^2$  de Pearson y una prueba Exacta de Fisher. Para establecer el valor de la fuerza de asociación calcularemos el Riesgo Relativo (RR), la Reducción del Riesgo Absoluto (RRA) y el Número Necesario a Tratar (NNT) con un intervalo de confianza del 95% para comparar la proporción de prevención de hipotensión en ambos grupos de intervención. Los resultados serán considerados estadísticamente significativos cuando se obtenga un valor de  $p < 0,05$ .

Debido al tamaño de la muestra no se planteara una estratificación o un análisis multivariado. Para los desenlaces de seguridad, dada su baja incidencia, se plantea únicamente realizar un análisis descriptivo.

## **10. Monitorización del estudio y control de calidad**

### **10.1 Enmiendas al protocolo**

Para establecer y realizar cualquier modificación del protocolo que pueda alterar o impactar en la realización del estudio, el bienestar o la seguridad de la paciente y/o el producto de su gestación, como pueden ser los cambios en los objetivos, el diseño de investigación, la población participante, el tamaño de la muestra, el número de intervenciones o aspectos administrativos significativos, requieren del diligenciamiento de una enmienda formal del protocolo, el cual consiste en un formato de enmiendas al protocolo (Anexo 2) y que deberá ser presentado obligatoriamente al Comité de Ética en Investigación de la Universidad Nacional de Colombia y al Comité de Ética en Investigación del Hospital La Victoria – Sede Instituto Materno Infantil para su aprobación previa a toda modificación de registro e implementación .

### **10.2 Manejo de datos perdidos**

Durante el transcurso de la realización del estudio se espera que se presente una mínima pérdida de pacientes por condiciones inherentes al diseño de investigación, el seguimiento y la recolección de los datos se extenderá únicamente por 24 horas en pacientes hospitalizadas. En caso de perder una cantidad menor del 5% del total de las pacientes, no se realizará ningún análisis adicional por considerarse que esta cantidad no afecta el resultado final significativamente. En caso de perder entre el 5% y el 20% del total de las pacientes se realizara un “análisis por intención a tratar” trazando un escenario del peor caso. Pero en el caso de perder más del 20% del total de las pacientes, no se podrán realizar y llevar a cabo unas conclusiones altamente significativas para el cumplimiento del objetivo del presente estudio.

Para considerar como pérdida a una paciente en el presente estudio debe considerarse que haya:

1. Recolección de volumen insuficiente de sangre del cordón umbilical para la dosificación de la gasometría.
2. Fallo del bloqueo anestésico.
3. Edad gestacional menor de 37 semanas por el método de Capurro.

### 10.3 Reporte de eventos adversos

En el presente estudio un evento adverso está definido como cualquier suceso médico inesperado que pueda afectar directa e indirectamente a la paciente. Se llevará un registro de todos los eventos adversos que ocurran desde el momento de la entrada en el estudio hasta el alta hospitalaria en la sección de observaciones de la hoja de registro de datos. Cuando la paciente experimenta un evento adverso después de firmar voluntariamente el consentimiento informado sin aún haber recibido intervención del estudio, este evento se considerará como un Evento Adverso Inesperado no Relacionado con los fármacos del estudio. Mientras un evento se considera relacionado con la intervención, se registrará y se notificará como un Evento Adverso Inesperado Relacionado con los fármacos del estudio (Anexo 3). Si la ocurrencia del evento relacionado con los fármacos del estudio es esperada, este se considerará como una complicación, la cual se define en el presente protocolo como un efecto adverso medicamentoso y se registrará como un desenlace secundario. Para todo esto se garantizará el manejo integral e interdisciplinario de la gestante y su recién nacido durante toda su participación en el presente estudio y durante toda su estancia hospitalaria; así como también el manejo de los efectos adversos medicamentosos y de todos los eventos adversos ocurridos derivados de su participación directa en el presente estudio y su atención médica.

### 10.4 Violaciones al protocolo

Respecto a las violaciones al protocolo las autoridades son, El Comité de Ética en Investigación de la Universidad Nacional de Colombia y el Comité de Ética en Investigación del Hospital La Victoria – Sede Instituto Materno Infantil, encargados de revisar todos los procesos de reclutamiento, aleatorización, ocultamiento, enmascaramiento, intervención, recolección y manejo de datos, análisis y difusión a necesidad, para determinar su validez y su transparencia. En caso que estas autoridades logren considerar algún incumplimiento o violación al protocolo dentro de algún proceso, que pueda manipular o influir en la transparencia o validez de los resultados, estos podrán interrumpir la continuidad y sancionar el presente estudio.

### 10.5 Criterios de terminación del estudio

Como criterios para la terminación de la intervención e investigación en la paciente deben cumplirse los siguientes casos según lo estipulado en el artículo 12 de la Resolución N. 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia (62) **“ARTÍCULO 12:** *El investigador principal suspenderá la investigación de inmediato, al advertir algún riesgo o daño para la salud del sujeto en quien se realice la investigación. Así mismo, será suspendida de inmediato para aquellos sujetos de investigación que así lo manifiesten”.*

Por lo tanto se podrá suspender el estudio en caso de que se cumplan cualquiera de los siguientes criterios:

1. Los Comités de Ética en Investigación consideren violación al protocolo aprobado.

2. Se observe durante la realización del estudio que la intervención perjudica la salud de la población a estudio.

## **10.6 Difusión**

Respecto a la difusión de los resultados encontrados en el presente estudio clínico se pretende que puedan ser publicados en el Repositorio Institucional de La Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá; adicionalmente se presentará una copia autentica al Comité Editor de la Revista Colombiana de Anestesiología para su publicación en la comunidad científica.



## 11.3 Presupuesto y financiación

El presupuesto destinado para esta investigación está conformado principalmente por la Institución participe que aportará la población a estudio, los equipos e insumos necesarios para la realización de la cesárea y la administración de la anestesia espinal, el manejo del dolor post-operatorio y los efectos adversos, así como el tiempo de las personas involucradas, con excepción de los médicos residentes de anestesiología, los cuales no tienen vínculo laboral, y a quienes se les solicitará intervenir como parte de su formación como especialistas.

Los demás costos que puedan provenir de otros insumos necesarios para la intervención del presente estudio y que no estén disponibles en la institución, serán aportados voluntariamente por los principales investigadores de este estudio.

<b>Rubros</b>	<b>Financiado</b>	<b>Recursos propios</b>	<b>Total</b>
1. EQUIPOS Y SOFTWARE	-	\$ 1.750.000	\$ 1.750.000
2. MATERIALES	-	\$ 880.000	\$ 880.000
3. BIBLIOGRAFÍA	-	\$ 1.500.000	\$ 1.500.000
4. PERSONAL	-	\$ 13.000.000	\$ 13.000.000
5. INSUMOS	\$ 49.920.000	\$ 3.414.336	\$ 53.334.336
<b>TOTALES</b>	<b>\$ 49.920.000</b>	<b>\$ 20.544.336</b>	<b>\$ 70.464.336</b>

### 1. Equipos y software

N	Nombre	Justificación según metodología	Cantidad	Valor unitario	Valor financiado	Recursos propios	TOTAL
1	Comunicaciones	Servidor internet, minutos teléfono móvil	2	75.000	-	150.000	150.000
2	Computadores escritorio	Realización del trabajo escrito, análisis de datos	1	1.500.000	-	1.500.000	1.500.000
3	Software	Análisis de datos (STATA 12.0), referenciación (EndNote)	2	50.000	-	100.000	100.000
						1.750.000	1.750.000

### 2. Materiales

N	Nombre	Justificación según metodología	Valor financiado	Recursos propios	TOTAL
1	Papelería	Esferos, carpetas,	-	80.000	80.000
2	Reproducción de documentos	Fotocopias, impresiones	-	300.000	300.000
3	Publicación	Presentación y pago de derechos a revistas indexadas	-	500.000	500.000
				880.000	880.000

**3. Bibliografía**

N	Nombre	Justificación según metodología	Valor financiado	Recursos propios	TOTAL
1	Acceso a artículos por medio de bases de datos	Se requiere realizar revisiones actualizadas de la literatura	-	1.000.000	1.000.000
2	Textos académicos actualizados		-	500.000	500.000
				1.500.000	1.500.000

**4. Personal**

N	Nombre	Justificación según metodología	Valor financiado	Recursos propios	TOTAL
1	Capacitación	Capacitar personal implicado en la ejecución del estudio	-	1.000.000	1.000.000
2	Estadístico	Asesoría, análisis de datos	-	1.000.000	1.000.000
3	Químico farmacéutico	Profesional encargado de la asignación de las pacientes y preparación de mezclas de medicamentos vasopresores	-	1.000.000	1.000.000
4	Residente de Anestesiología	Profesional encargado de la recolección de los datos y ejecución del estudio	-	10.000.000	10.000.000
				13.000.000	13.000.000

**5. Insumos**

N	Nombre	Justificación según metodología	Cantidad	Valor unitario	Valor financiado	Recursos propios	TOTAL
1	Operación cesárea	Intervención quirúrgica realizada a la paciente	64	780.000	49.920.000	-	49.920.000
2	Ampollas fenilefrina	Intervención del estudio	32	41.600	-	1.331.200	1.331.200
3	Ampollas de etilefrina	Intervención del estudio	32	12.298	-	393.536	393.536
4	Equipo de bomba	Intervención del estudio	64	26.400	-	1.689.600	1.689.600
					49.920.000	3.414.336	53.334.336

## 12. Productos esperados

Luego de culminar exitosamente la investigación se espera poder contar con un protocolo de intervención altamente efectivo para su implementación y aplicación en las diferentes instituciones de salud.

Para esto se requiere que la investigación logre contribuir a generar argumentos validos para sugerir que se implemente un nuevo manejo preventivo de la hipotensión en gestantes, a quienes se les administra anestesia espinal para cesárea segmentaria, en categorías NICE 3 y 4, con el objetivo de contrarrestar eventos adversos y mejorar los desenlaces maternos y neonatales.

El proyecto lograra aportar al desarrollo del grupo investigativo y a otras líneas de investigación de la Unidad Especializada de Anestesiología de la Universidad Nacional de Colombia.

## 13. Consideraciones éticas

### 13.1 Normatividad

En el presente estudio todos los procedimientos e intervenciones se acogen a las normas científicas, técnicas y administrativas establecidas para la investigación en salud estipuladas en el Código de Nuremberg 1949 (63), la Declaración de Helsinki (64), el Documento “Revisión de Estudios Clínicos: Una Guía para los Comités de Ética” de la Asociación para la Acreditación de Programas de Protección de Investigación en Humanos (65), y en la Resolución N. 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia (64). De esta manera por tratarse de un estudio clínico en seres humanos, puede ser catalogado como un estudio de riesgo mayor, por tanto se debe emplear el mínimo de métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos, esto se debe presentar al Comité de Ética en Investigación del Hospital La Victoria – Sede Instituto Materno Infantil y el Comité de Ética en Investigación de la Universidad Nacional de Colombia para una revisión y aprobación del contenido científico y adherencia a las regulaciones vigentes de investigación en seres humanos.

Para este estudio se incluirán únicamente pacientes de edad igual o mayor a 14 años, por lo cual en cumplimiento de la anteriormente mencionada resolución, establece que en las pacientes gestantes menores de 18 años de edad, se deberá obtener y diligenciar el Consentimiento Informado por parte de quien ejerza la patria potestad sobre la menor o la persona que represente legalmente a la misma, el Consentimiento Informado de la paciente y la certificación del Psicólogo de la Institución de salud sobre su funcionalidad del entendimiento, razonamiento y lógica de la paciente; Esto según lo estipulado en los artículos 25 y 26, del capítulo III de la Resolución N. 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia (64).

**“ARTICULO 25.** Para la realización de investigaciones en menores o en discapacitados físicos y mentales deberá, en todo caso, obtenerse, además del Consentimiento Informado de quienes ejerzan la patria potestad o la representación legal del menor o del discapacitado de que se trate, certificación de un neurólogo, siquiátra o sicólogo, sobre la capacidad de entendimiento, razonamiento y lógica del sujeto.

**ARTICULO 26.** Cuando la capacidad mental y el estado psicológico del menor o del discapacitado lo permitan, deberá obtenerse, además, su aceptación para ser sujeto de investigación después de explicarle lo que se pretende hacer. El Comité de Ética en Investigación de la respectiva entidad de salud deberá velar por el cumplimiento de éstos requisitos.”

## 13.2 Riesgos y beneficios

Todas las pacientes del estudio y la intervención son administradas por medicamentos vasopresores, los cuales no están exentos de efectos adversos medicamentosos en diversos sistemas (49) (50). El mayor riesgo de estos efectos adversos será mitigado y disminuido debido a que se capacitará a todo el personal de salud en el manejo y administración de estos medicamentos, para esto se deberá cumplir y suministrar todos los estándares de vigilancia y de cuidados perioperatorios, y no se podrá modificar otros aspectos de la técnica anestésica estándar de ninguna de las pacientes participantes o que ingresen al estudio. Todas las pacientes intervenidas en el estudio se beneficiarán de recibir un manejo adecuado e innovador de una de las complicaciones más frecuentes que se presentan durante la anestesia espinal en cesárea, contrarrestando y mitigando todas las consecuencias fisiopatológicas de la hipotensión materna que puedan presentarse durante el procedimiento en la paciente y en su hijo (a); con las medidas anseriformemente mencionadas y con sus resultados se pretende lograr beneficiar a toda la población de gestantes que requiera de este procedimiento quirúrgico.

## 13.3 Confidencialidad

La confidencialidad de todos los datos obtenidos y recopilados durante la realización del estudio, deberán estar codificados y solo deberán ser usados con un fin único y exclusivamente de carácter científico, y solo podrán tener acceso a estos datos el grupo principal de investigadores. La publicación de los resultados del estudio se llevara a cabo de manera grupal y en ningún momento se podrán hacer publicaciones de los datos en estudios individuales, por lo tanto, la confidencialidad de los datos obtenidos y recopilados durante todo el desarrollo de este estudio está garantizada independientemente de la participación de los investigadores en el estudio.

## 13.4 Compensación

Debido a que las pacientes gestantes aceptan participar voluntariamente del presente estudio no recibirán ninguna compensación económica ni material por parte de las entidades, investigadores o personas relacionadas con el mismo.

## 13.5 Consentimiento informado

Todas las pacientes calificadas para realizar el estudio recibirán toda información necesaria por parte del personal sanitario capacitado y se discutirá y solucionara todas las dudas que presente la paciente al respecto. El personal sanitarios orientara a la paciente en el diligenciamiento y la firma del Consentimiento Informado (Anexo 4) de las gestantes que decidan voluntariamente participar en el estudio, para recibir una de las dos posibles intervenciones, explicando amplia, clara, transparente y

verídicamente cada una de estas, los beneficios y los riesgos asociados a la intervención, como también el objetivo y los procedimientos del presente estudio y su posibilidad de no aceptar y retirarse libremente de la participación del presente estudio; adicionalmente se debe autorizar por parte de la paciente la toma de muestra de sangre del cordón umbilical y su posterior análisis, así como el uso del análisis de los datos surgidos para los objetivos planteados en el presente estudio, claro está, haciendo uso del secreto profesional, sin revelar en ningún momento la identidad de la paciente ni de su hijo(a).

### **13.6 Conflicto de intereses**

En el presente estudio no se presenta evidencias de ningún conflicto de interés debido a que todos los investigadores y participantes del presente estudio declararon libremente no tener consultas pagas con alguna compañía farmacéutica y no son miembros activos de ninguna compañía que se pueda beneficiar de los resultados finales del presente estudio, Esto se hace constar diligenciando el formato de conflicto de intereses (66) (Anexo 5).

## A. Anexo 1: Formato de recolección de datos

# ASIGNACIÓN PACIENTE: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_  
**COMPARACIÓN DE ETILEFRINA Y FENILEFRINA EN LA PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA HIPOTENSIÓN SECUNDARIA A ANESTESIA ESPINAL PARA CESÁREA SEGMENTARIA CATEGORÍA NICE 3-4: ESTUDIO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, DE NO INFERIORIDAD**

### I. IDENTIFICACIÓN

1. NOMBRE: \_\_\_\_\_ 2. HC: \_\_\_\_\_  
 3. EDAD: \_\_\_\_\_ 4. PESO: \_\_\_\_\_ Kg 5. TALLA: \_\_\_\_\_ cm  
 6. TELÉFONO: \_\_\_\_\_

### II. PREOPERATORIO

7. INDICACIÓN DE CESÁREA: \_\_\_\_\_ 8. FÓRMULA OBSTÉTRICA G \_\_\_ P \_\_\_ C \_\_\_ A \_\_\_  
 9. EDAD GESTACIONAL ESTIMADA: \_\_\_\_\_ semanas

### III. INTERVENCIÓN

10. SITIO PUNCIÓN: \_\_\_\_\_ 11. POSICIÓN: DL \_\_\_\_\_ SENTADO \_\_\_\_\_  
 12. NIVEL SENSITIVO: \_\_\_\_\_

TIEMPO Minutos	INFUSIÓN (mL/h)	13. PAS	14. PAD	15. PAM	16. FC
(Basal) 0		- 20% =			
		+ 20% =			
5					
10					
15					
20					
25					
30					
35					
40					
45					
50					
55					
60					

17. FALLA PROFILÁCTICA: SI \_\_\_ NO \_\_\_ 18. SUSPENSIÓN DEL MEDICAMENTO: SI \_\_\_ NO \_\_\_  
 19. NÚMERO DE AJUSTES: \_\_\_\_\_ 20. VELOCIDAD DE INFUSIÓN ÓPTIMA: \_\_\_\_\_ mL/h  
 21. FALLA TERAPÉUTICA: SI \_\_\_ NO \_\_\_

22. LÍQUIDOS \_\_\_\_\_ mL 23. SANGRADO \_\_\_\_\_ mL 24. DURACIÓN CIRUGÍA \_\_\_\_\_ min

### Efectos adversos medicamentosos

25. BRADICARDIA SI: \_\_\_\_\_ NO: \_\_\_\_\_ 25. TAQUICARDIA SI: \_\_\_\_\_ NO: \_\_\_\_\_ 26. CEFALEA: SI \_\_\_\_\_ NO: \_\_\_\_\_  
 27. ARRITMIAS: SI \_\_\_\_\_ NO: \_\_\_\_\_ 28. PALPITACIONES: SI \_\_\_\_\_ NO: \_\_\_\_\_ 29. ANGINA: SI \_\_\_\_\_ NO: \_\_\_\_\_  
 30. ENSANCHAMIENTO QRS: SI \_\_\_\_\_ NO: \_\_\_\_\_ 31. LESIÓN TISULAR POR EXTRAVASACIÓN: SI \_\_\_\_\_ NO: \_\_\_\_\_

32. NÁUSEAS INTRAOPERATORIAS SI: \_\_\_\_\_ NO: \_\_\_\_\_ 33. NÁUSEAS POSTOPERATORIAS SI: \_\_\_\_\_ NO: \_\_\_\_\_  
 34. VÓMITO INTRAOPERATORIO SI: \_\_\_\_\_ NO: \_\_\_\_\_ 35. VÓMITO POSTOPERATORIO SI: \_\_\_\_\_ NO: \_\_\_\_\_

### IV. DATOS RECIÉN NACIDO

36. APGAR 1 min \_\_\_\_\_ 37. APGAR 5 min \_\_\_\_\_ 38. APGAR 10 min \_\_\_\_\_  
 39. pH ARTERIA UMBILICAL \_\_\_\_\_ 40. BASE DÉFICIT A. UMBILICAL \_\_\_\_\_ mmol/l 41. pCO<sub>2</sub> A. UMBILICAL \_\_\_\_\_ mmHg

42. Si usted necesitará otra anestesia para una cirugía similar, escogería este método? SI: \_\_\_\_\_ NO: \_\_\_\_\_

### OBSERVACIONES

## B. Anexo 2: Formato de enmiendas al protocolo

### A) Información del protocolo previamente autorizado.

Título del protocolo:	
Número de protocolo:	
Patrocinador: (Si aplica)	

### B) Información de la enmienda.

**Enmienda a protocolo:** Aquellas modificaciones al protocolo que supongan un cambio de diseño del estudio, con aumento del riesgo, o no, para los sujetos participantes.

La enmienda incluye:		
Cambios en la interpretación de documentos científicos que afecta la validez del estudio;		<input type="checkbox"/>
Cambios en la calidad del producto en investigación (contaminación, potencia, caducidad u otro);		<input type="checkbox"/>
Cambios en la metodología para la conducción del ensayo clínico;		<input type="checkbox"/>
Modificación al tamaño de muestra;		<input type="checkbox"/>
Modificación a los criterios de elegibilidad;	<input type="checkbox"/>	
Adición de pruebas bioquímicas y/o estudios de laboratorio adicionales;		<input type="checkbox"/>
Adición de tratamientos;		<input type="checkbox"/>
Análisis interinos;		<input type="checkbox"/>
Cambios en los criterios de evaluación primarios (seguridad y eficacia).		<input type="checkbox"/>
Otra		<input type="checkbox"/>
Especifique:		

### C) Requisitos documentales (específicos).

Documento	Observaciones	Incluye		
		SI	NO	
1) Dictamen favorable del Comité de Ética en Investigación (CEI)	1.1) Incluye descripción detallada de documentos aprobados en español, versión y fecha.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<b>1.2) Características que debe contener la carta de dictamen:</b>			
	1.2.1) Papel membretado.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	1.2.2) Especifica dirección del comité.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	1.2.3) Especifica fecha de expedición del dictamen (día, mes y año).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	1.2.4) Especifica nombre completo del investigador principal.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	1.2.5) Especifica la razón social del centro de investigación.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	1.2.6) Especifica la dirección del centro de investigación.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	1.2.7) Especifica el título completo del protocolo de investigación.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	1.2.8) Especifica el número de protocolo de investigación.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	1.2.9) Especifica el dictamen de la evaluación (aprobado, condicionado, rechazado).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	1.2.10) Especifica documentos aprobados.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	1.2.10.1) Protocolo enmendado o nueva versión.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	1.2.10.2) Carta de Consentimiento Informado.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	1.2.10.3) Información clínica y preclínica (manual del investigador o información para prescribir), si la enmienda lo involucra.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	1.2.10.4) Otros.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
1.2.11) Especifica nombre, cargo y firma de quien avala el dictamen:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
1.2.11.1) Presidente.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
1.2.11.2) Vice-Presidente.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
1.2.11.3) Coordinador.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
1.2.11.4) Secretario técnico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
2) Documentos enmendados	2.1) Incluyen descripción de los cambios realizados previa aprobación del CEI.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Resumen de la enmienda: En lo posible máximo 10 renglones

**RESOLUCIÓN**

idóneo Favorable   
NoRechazado 

Observaciones:

### C. Anexo 3. Formato de notificación de Eventos Adversos Inesperados Relacionados

I. Información del estudio	
N° de Referencia Estudio Clínico:	
N° de Resolución:	
Solicitante:	
Patrocinador:	
Fecha de Resolución:	
Nombre de protocolo:	
N° de protocolo:	
Investigador Principal:	
Nombre del centro: <input type="checkbox"/>	
Fecha del reporte:	
Tipo de reporte: <input type="radio"/> Inicio <input type="radio"/> Seguimiento N°: <input type="checkbox"/>	
II. Descripción del Evento Adverso Relacionado e Inesperado	
Evento adverso serio:	
Fecha de inicio del evento:	
Evento resuelto: <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO	
Criterio de gravedad:	
<input type="radio"/> Muerte <input type="radio"/> Hospitalización inicial o prolongada <input type="radio"/> Involucre persistencia, discapacidad o invalidez significativa <input type="radio"/> Riesgo vital <input type="radio"/> Anomalía congénita <input type="radio"/> Otra condición médicamente importante	
Descripción detallada del evento:	
III. Información del Sujeto	
Iniciales:	N° de sujeto:
Fecha de Nacimiento:	
Sexo: <input type="radio"/> Femenino <input type="radio"/> Masculino	

IV. Información del Producto en investigación		
<b>Nombre del producto en investigación/comparador (1):</b>		
Dosis: <input type="text"/>	Unidad: <input type="text"/>	Vía de administración: <input type="text"/>
Fecha de inicio de la terapia:		
Fecha de término de la terapia:		
Duración de la terapia : <input type="text"/> día(s) <input type="radio"/> mes(es) <input type="radio"/>		
Indicaciones para el uso:		
¿Disminuyó la reacción después de suspender el producto en investigación?: SI <input type="radio"/> No: <input type="radio"/> No Aplica: <input type="radio"/>		
¿Reapareció el evento al re-administrar el producto en investigación?: SI: <input type="radio"/> No: <input type="radio"/> No Aplica: <input type="radio"/>		
<b>Nombre del producto en investigación/comparador (2):</b>		
Dosis: <input type="text"/>	Unidad: <input type="text"/>	Vía de administración: <input type="text"/>
Fecha de inicio de la terapia:		
Fecha de término de la terapia:		
Duración de la terapia : <input type="text"/> día(s) <input type="radio"/> mes(es) <input type="radio"/>		
Indicaciones para el uso:		
¿Disminuyó la reacción después de suspender el producto en investigación?: SI: <input type="radio"/> No: <input type="radio"/> No Aplica: <input type="radio"/>		
¿Reapareció el evento al re-administrar el producto en investigación?: SI: <input type="radio"/> No: <input type="radio"/> No Aplica: <input type="radio"/>		
<b>Nombre del producto en investigación/comparador (3):</b>		
Dosis: <input type="text"/>	Unidad: <input type="text"/>	Vía de administración: <input type="text"/>
Fecha de inicio de la terapia:		
Fecha de término de la terapia:		
Duración de la terapia : <input type="text"/> día(s) <input type="radio"/> mes(es) <input type="radio"/>		
Indicaciones para el uso:		
¿Disminuyó la reacción después de suspender el producto en investigación?: SI: <input type="radio"/> No: <input type="radio"/> No Aplica: <input type="radio"/>		
¿Reapareció el evento al re-administrar el producto en investigación?: SI: <input type="radio"/> No: <input type="radio"/> No Aplica: <input type="radio"/>		
Documento(s) adjunto(s):		
Comentarios:		

## D. Anexo 4: Consentimiento informado

Bogotá, \_\_\_\_\_  
 Paciente \_\_\_\_\_  
 Historia Nro \_\_\_\_\_

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, \_\_\_\_\_, titular de cédula de identidad Nro \_\_\_\_\_, por medio de la presente hago constar que he sido invitada por los Doctores Pedro José Herrera Gómez, Efraín Troncoso Prada y Julián Felipe Gonzalez Maldonado, de la Unidad de Anestesiología de la Universidad Nacional de Colombia a participar en el estudio clínico correspondiente a su trabajo de investigación titulado:

**COMPARACIÓN DE ETILEFRINA Y FENILEFRINA EN LA PROFILAXIS Y  
 TRATAMIENTO DE LA HIPOTENSIÓN SECUNDARIA A ANESTESIA ESPINAL PARA  
 CESÁREA SEGMENTARIA CATEGORÍA 3-4: ESTUDIO ALEATORIZADO, DOBLE  
 CIEGO, DE NO INFERIORIDAD**

Me han explicado y entiendo tanto los riesgos como los beneficios que conlleva mi participación en dicho estudio. Comprendo igualmente que mi participación en la presente investigación es voluntaria y que puedo manifestar en cualquier momento mi decisión de retirarme de la misma, sin que esto afecte la calidad del tratamiento médico-quirúrgico al cual voy a ser sometida.

Los datos recogidos serán tratados con la más absoluta confidencialidad, y no podrán ser divulgados fuera del contexto científico para el cual fue diseñado el presente estudio.

\_\_\_\_\_  
 Paciente  
 Cédula de identidad

\_\_\_\_\_  
 Testigo  
 Cédula de identidad

\_\_\_\_\_  
 Médico  
 Cédula de identidad

Universidad Nacional de Colombia  
Hospital La Victoria – Sede Instituto Materno Infantil  
Departamento de Anestesiología

1. Se le aplicará un tipo de anestesia que se administra de manera rutinaria en esta institución, la cual en estudios anteriores no ha evidenciado ningún efecto fatal sobre la madre y / o feto.
2. En este estudio se adicionará etilefrina o fenilefrina para profilaxis o manejo de hipotensión arterial con el fin de evitar la disminución de aporte de oxígeno al feto y disminuyendo en la gestante eventos adversos como náuseas y vómito.
3. Esto le permitirá una rápida recuperación, deambulación precoz y la realización de otras actividades cotidianas por sus propios medios.
4. Los datos relacionados con usted son anónimos, tiene como finalidad la recolección de eventos importantes para esta investigación.
5. Usted puede presentar durante y posterior a la cesárea segmentaria cualquiera de las siguientes complicaciones: náuseas, vómitos, prurito, temblor, disminución de la temperatura, dificultad respiratoria, dolor de cabeza, bradicardia, taquicardia, arritmias, flebitis, hipertensión, dolor en el pecho, infarto del miocardio, para las cuales el equipo médico tiene preparadas estrategias que solventarán cualquier eventualidad.
6. Anexamos a continuación un número de teléfono donde puede localizarnos para informarnos de cualquier situación en el post operatorio: Dr. Pedro José Herrera Gómez 315 344-0050.
7. Agradecemos de antemano su interés por participar en el presente.

Bogotá, \_\_\_\_\_  
 Paciente \_\_\_\_\_  
 Historia Nro \_\_\_\_\_  
 Parentesco \_\_\_\_\_

## CONSENTIMIENTO INFORMADO MENOR DE EDAD

Yo, \_\_\_\_\_, identificado con cédula de ciudadanía N° \_\_\_\_\_, responsable directo de la niña \_\_\_\_\_, de \_\_\_\_ años de edad, identificada con el documento de identidad N° \_\_\_\_\_, manifiesto que se ha obtenido su asentimiento y por medio de la presente otorgo de manera voluntaria mi permiso para que se le incluya como sujeto de estudio en el proyecto de investigación médica:

### **COMPARACIÓN DE ETILEFRINA Y FENILEFRINA EN LA PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA HIPOTENSIÓN SECUNDARIA A ANESTESIA ESPINAL PARA CESÁREA SEGMENTARIA CATEGORÍA 3-4: ESTUDIO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, DE NO INFERIORIDAD**

Realizado por los Doctores Pedro José Herrera Gómez, Efraín Troncoso Prada y Julián Felipe Gonzalez Maldonado, de la Unidad de Anestesiología de la Universidad Nacional de Colombia a participar en el estudio clínico correspondiente a su trabajo de investigación.

Me han explicado y entiendo tanto los riesgos como los beneficios que conlleva la participación de mí \_\_\_\_\_ en dicho estudio. Comprendo igualmente que la participación en la presente investigación es voluntaria y que puedo manifestar en cualquier momento la decisión de que mi \_\_\_\_\_ sea retirada de la misma, sin que esto afecte la calidad del tratamiento médico-quirúrgico al cual va a ser sometida.

Los datos recogidos serán tratados con la más absoluta confidencialidad, y no podrán ser divulgados fuera del contexto científico para el cual fue diseñado el presente estudio.

\_\_\_\_\_  
 Paciente  
 Cédula de identidad

\_\_\_\_\_  
 Responsable  
 Cédula de identidad

\_\_\_\_\_  
 Médico  
 Cédula de identidad

Bogotá, \_\_\_\_\_  
 Paciente \_\_\_\_\_  
 Historia Nro \_\_\_\_\_

## CERTIFICACIÓN CAPACIDAD DE ENTENDIMIENTO

En cumplimiento de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia (73) en su Artículo 25 **“ARTICULO 25. Para la realización de investigaciones en menores o en discapacitados físicos y mentales deberá, en todo caso, obtenerse, además del Consentimiento Informado de quienes ejerzan la patria potestad o la representación legal del menor o del discapacitado de que se trate, certificación de un neurólogo, siquiátra o psicólogo, sobre la capacidad de entendimiento, razonamiento y lógica del sujeto”.**

Yo, \_\_\_\_\_, identificado con cédula de ciudadanía N° \_\_\_\_\_, psicólogo(a) del Hospital La Victoria – Sede Instituto Materno Infantil, certifico que la niña \_\_\_\_\_, de \_\_\_\_\_ años de edad, identificada con el documento de identidad N° \_\_\_\_\_, ha recibido evaluación psicológica y se ha encontrado que puede hacer pleno uso de su capacidad de entendimiento, razonamiento y lógica, y que por lo tanto puede decidir sobre su participación como sujeto de estudio en el proyecto de investigación médica:

### **COMPARACIÓN DE ETILEFRINA Y FENILEFRINA EN LA PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA HIPOTENSIÓN SECUNDARIA A ANESTESIA ESPINAL PARA CESÁREA SEGMENTARIA CATEGORÍA 3-4: ESTUDIO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, DE NO INFERIORIDAD**

Realizado por los Doctores Pedro José Herrera Gómez, Efraín Troncoso Prada y Julián Felipe Gonzalez Maldonado, de la Unidad de Anestesiología de la Universidad Nacional de Colombia a participar en el estudio clínico correspondiente a su trabajo de investigación.

\_\_\_\_\_  
 Paciente  
 Cédula de identidad

\_\_\_\_\_  
 Testigo  
 Cédula de identidad

\_\_\_\_\_  
 Psicólogo(a)  
 Cédula de identidad

## E. Anexo 5: Declaración de conflicto de intereses

Nombre del estudio:

- Comparación de etilefrina y fenilefrina en la profilaxis y tratamiento de la hipotensión secundaria a anestesia espinal para cesárea segmentaria categoría NICE 3 – 4: Estudio aleatorizado, doble ciego de no inferioridad.

Autores:

- Julián Felipe Gonzales Maldonado. Estudiante Posgrado de Anestesiología III año Universidad Nacional de Colombia.
- Efrain Troncoso Prada. Estudiante Posgrado de Anestesiología III año Universidad Nacional de Colombia.

Institución sede de la investigación:

- Hospital La Victoria - Sede Instituto Materno Infantil. Bogotá – Colombia.

Institución a la que se vincula el grupo de investigación:

- Universidad Nacional de Colombia.

Teléfonos de contacto:

- (057) 3125848609
- (057) 3104211857

Participación en el trabajo de investigación como:

1. Autores:

- Julián Felipe Gonzales Maldonado.
- Efrain Troncoso Prada.

2. Colaboradores:

- Diego Armando Velásquez Granados. Estudiante Posgrado de Anestesiología I año Universidad Nacional de Colombia.

3-Tutor:

- Pedro José Herrera Gómez. Profesor Asociado Departamento de Cirugía. Unidad Especializada de Anestesiología. Universidad Nacional de Colombia.

Tras haber leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente proyecto de investigación, formulamos la siguiente declaración:

- A. Declaramos que no tenemos ningún conflicto de interés personal.
- B. Que la financiación se realiza de recursos propios y el suministro de algunos insumos y medicamentos los aportará el Hospital La Victoria - Sede Instituto Materno Infantil de Bogotá – Colombia.

Firma \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

## Bibliografía

1. Diccionario académico de la medicina [http://www.idiomamedico.com/diccionario.php?diccionario=ces%E1rea%20&table=terminos\\_especialidad&mytable=Especialidades%20M%E9dicas](http://www.idiomamedico.com/diccionario.php?diccionario=ces%E1rea%20&table=terminos_especialidad&mytable=Especialidades%20M%E9dicas): Academia Nacional de Medicina de Colombia; 2014. Cesarea (definición)
2. Dresang LT, Leeman L. Cesarean delivery. Primary care. 2012 Mar;39(1):145-65. PubMed PMID: 22309587. Epub 2012/02/09. eng.
3. Luz Gibbons JMB, Jeremy A Lauer, Ana P Betrán, Mario, Althabe MaF. The Global Numbers and Costs of Additionally Needed and Unnecessary Caesarean Sections Performed per Year: Overuse as a Barrier to Universal Coverage. World Health Organization, 2010.
4. Organization WH. Informe de Estadísticas Sanitarias Mundiales 2013. 2013 Contract No.: ISBN 978 92 4 356458 6.
5. PROFAMILIA. Encuesta Nacional de Demografía y Salud (ENDS) 2010 Capítulo X: Salud Materno-Infantil. 2010.
6. Soltanifar S, Russell R. The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guidelines for caesarean section, 2011 update: implications for the anaesthetist. International journal of obstetric anaesthesia. 2012 Jul;21(3):264-72. PubMed PMID: 22541846. Epub 2012/05/01. eng.
7. COLOMBIA MDLPS. RESOLUCION 003962 DE 2009. 2009.
8. SANDOVAL G. MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES: ANALISIS DE REGLAMENTACIÓN NACIONAL E INTERNACIONAL, PROPUESTA DE ACTUALIZACIÓN DEL LISTADO NACIONAL. VITAE, REVISTA DE LA FACULTAD DE QUÍMICA FARMACÉUTICA. 2008;15(1):77-90.
9. Decreto 481 de 2004 consultado en [https://www.invima.gov.co/images/pdf/medicamentos/decretos/decreto\\_481\\_2004.pdf](https://www.invima.gov.co/images/pdf/medicamentos/decretos/decreto_481_2004.pdf) 24 septiembre de 2014, (2004).
10. INVIMA INdVdMyA. LISTADO DE MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES Actualizado a Junio de 2011. In: Social MdLP, editor. 2012.
11. Gholitabar M, Ullman R, James D, Griffiths M. Cesarean section: summary of updated NICE guidance. BMJ (Clinical research ed). 2011;343:d7108. PubMed PMID: 22113566. Epub 2011/11/25. eng.
12. Afolabi BB, Lesi FE. Regional versus general anaesthesia for caesarean section. The Cochrane database of systematic reviews. 2012;10:CD004350. PubMed PMID: 23076903. Epub 2012/10/19. eng.
13. D'Angelo R, Smiley RM, Riley ET, Segal S. Serious complications related to obstetric anaesthesia: the serious complication repository project of the Society for Obstetric Anaesthesia and Perinatology. Anesthesiology. 2014 Jun;120(6):1505-12. PubMed PMID: 24845921. Epub 2014/05/23. eng.

14. Hawkins JL, Koonin LM, Palmer SK, Gibbs CP. Anesthesia-related deaths during obstetric delivery in the United States, 1979-1990. *Anesthesiology*. 1997 Feb;86(2):277-84. PubMed PMID: 9054245. Epub 1997/02/01. eng.
15. Hawkins JL, Chang J, Palmer SK, Gibbs CP, Callaghan WM. Anesthesia-related maternal mortality in the United States: 1979-2002. *Obstetrics and gynecology*. 2011 Jan;117(1):69-74. PubMed PMID: 21173646. Epub 2010/12/22. eng.
16. Henke VG, Bateman BT, Leffert LR. Focused review: spinal anesthesia in severe preeclampsia. *Anesthesia and analgesia*. 2013 Sep;117(3):686-93. PubMed PMID: 23868886. Epub 2013/07/23. eng.
17. David H. Chestnut M, Cynthia A Wong, MD, Lawrence C Tsen, MD, Warwick D Ngan Kee, Yaakov Beilin, MD and Jill Mhyre, MD. Chestnut's Obstetric Anesthesia: Principles and Practice, 5th Edition. Elsevier, editor: Expert Consult; 2014. 1248 p.
18. Siddik-Sayyid SM, Taha SK, Kanazi GE, Aouad MT. A randomized controlled trial of variable rate phenylephrine infusion with rescue phenylephrine boluses versus rescue boluses alone on physician interventions during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesthesia and analgesia*. 2014 Mar;118(3):611-8. PubMed PMID: 24299932. Epub 2013/12/05. eng.
19. Klohr S, Roth R, Hofmann T, Rossaint R, Heesen M. Definitions of hypotension after spinal anaesthesia for caesarean section: literature search and application to parturients. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2010 Sep;54(8):909-21. PubMed PMID: 20455872. Epub 2010/05/12. eng.
20. Mercier FJ, Auge M, Hoffmann C, Fischer C, Le Gouez A. Maternal hypotension during spinal anesthesia for caesarean delivery. *Minerva anesthesiologica*. 2013 Jan;79(1):62-73. PubMed PMID: 23135692. Epub 2012/11/09. eng.
21. Ngan Kee WD. Prevention of maternal hypotension after regional anaesthesia for caesarean section. *Current opinion in anaesthesiology*. 2010 Jun;23(3):304-9. PubMed PMID: 20173633. Epub 2010/02/23. eng.
22. Marx GF, Cosmi EV, Wollman SB. Biochemical status and clinical condition of mother and infant at cesarean section. *Anesthesia and analgesia*. 1969 Nov-Dec;48(6):986-94. PubMed PMID: 5391396. Epub 1969/11/01. eng.
23. Balki M, Carvalho JC. Intraoperative nausea and vomiting during cesarean section under regional anesthesia. *International journal of obstetric anesthesia*. 2005 Jul;14(3):230-41. PubMed PMID: 15935649. Epub 2005/06/07. eng.
24. Mercier FJ. Cesarean delivery fluid management. *Current opinion in anaesthesiology*. 2012 Jun;25(3):286-91. PubMed PMID: 22459983. Epub 2012/03/31. eng.
25. Clark RB, Thompson DS, Thompson CH. Prevention of spinal hypotension associated with Cesarean section. *Anesthesiology*. 1976 Dec;45(6):670-4. PubMed PMID: 984486. Epub 1976/12/01. eng.
26. Arias J, Lacassie HJ. [Prophylaxis and treatment of arterial hypotension during caesarean with spinal anaesthesia]. *Revista espanola de anesthesiologia y reanimacion*. 2013 Nov;60(9):511-8. PubMed PMID: 23092743. Epub 2012/10/25. Profilaxis y tratamiento de la hipotension arterial en la cesarea con anestesia subaracnoidea. spa.
27. Leo S, Sng BL, Lim Y, Sia AT. A randomized comparison of low doses of hyperbaric bupivacaine in combined spinal-epidural anesthesia for cesarean

- delivery. *Anesthesia and analgesia*. 2009 Nov;109(5):1600-5. PubMed PMID: 19843797. Epub 2009/10/22. eng.
28. Cluver C, Novikova N, Hofmeyr GJ, Hall DR. Maternal position during caesarean section for preventing maternal and neonatal complications. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;3:CD007623. PubMed PMID: 23543552. Epub 2013/04/02. eng.
29. Teoh WH, Westphal M, Kampmeier TG. Update on volume therapy in obstetrics. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*. 2014 Sep;28(3):297-303. PubMed PMID: 25208964. Epub 2014/09/12. Eng.
30. Oh A-Y, Hwang J-W, Song I-A, Kim M-H, Ryu J-H, Park H-P, et al. Influence of the timing of administration of crystalloid on maternal hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery: preload versus coload. *BMC Anesthesiology*. 2014;14(1):36. PubMed PMID: doi:10.1186/1471-2253-14-36.
31. Cyna AM, Andrew M, Emmett RS, Middleton P, Simmons SW. Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006 (4):CD002251. PubMed PMID: 17054153. Epub 2006/10/21. eng.
32. Mercier FJ, Diemunsch P, Ducloy-Bouthors AS, Mignon A, Fischler M, Malinovsky JM, et al. 6% Hydroxyethyl starch (130/0.4) vs Ringer's lactate preloading before spinal anaesthesia for Caesarean delivery: the randomized, double-blind, multicentre CAESAR trial double dagger. *British journal of anaesthesia*. 2014 Sep;113(3):459-67. PubMed PMID: 24970272. Epub 2014/06/28. eng.
33. Mutter TC, Ruth CA, Dart AB. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;7:CD007594. PubMed PMID: 23881659. Epub 2013/07/25. eng.
34. Administration USFaD. FDA Safety Communication: Boxed Warning on increased mortality and severe renal injury, and additional warning on risk of bleeding, for use of hydroxyethyl starch solutions in some settings. In: Administration USFaD, editor. <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/safetyavailability/ucm358271.htm2013>.
35. Hobbs A, Cockerham R. Managing hypotension during anaesthesia for caesarean section. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 14(7):280-2.
36. Cooper DW. Caesarean delivery vasopressor management. *Current opinion in anaesthesiology*. 2012 Jun;25(3):300-8. PubMed PMID: 22473212. Epub 2012/04/05. eng.
37. Labartino L, Mojdehi E, Mauro AL. Management of hypotension following spinal anesthesia for cesarean section. *Anesthesia and analgesia*. 1966 Mar-Apr;45(2):179-82. PubMed PMID: 5949075. Epub 1966/03/01. eng.
38. Thiele RH, Nemergut EC, Lynch CI. The Clinical Implications of Isolated Alpha1 Adrenergic Stimulation. *Anesthesia & Analgesia*. 2011;113(2):297-304. doi:10.1213/ANE.0b013e3182120ca5.
39. Ralston DH, Shnider SM, DeLorimier AA. Effects of equipotent ephedrine, metaraminol, mephentermine, and methoxamine on uterine blood flow in the pregnant ewe. *Anesthesiology*. 1974 Apr;40(4):354-70. PubMed PMID: 4819091. Epub 1974/04/01. eng.

40. James FM, 3rd, Greiss FC, Jr., Kemp RA. An evaluation of vasopressor therapy for maternal hypotension during spinal anesthesia. *Anesthesiology*. 1970 Jul;33(1):25-34. PubMed PMID: 5464319. Epub 1970/07/01. eng.
41. 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. *Anesthesia and analgesia*. 2002 Apr;94(4):920-6, table of contents. PubMed PMID: 11916798. Epub 2002/03/28. eng.
42. Habib AS. A review of the impact of phenylephrine administration on maternal hemodynamics and maternal and neonatal outcomes in women undergoing cesarean delivery under spinal anesthesia. *Anesthesia and analgesia*. 2012 Feb;114(2):377-90. PubMed PMID: 22104076. Epub 2011/11/23. eng.
43. Ngan Kee WD, Lee A, Khaw KS, Ng FF, Karmakar MK, Gin T. A Randomized Double-Blinded Comparison of Phenylephrine and Ephedrine Infusion Combinations to Maintain Blood Pressure During Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery: The Effects on Fetal Acid-Base Status and Hemodynamic Control. *Anesthesia & Analgesia*. 2008;107(4):1295-302 10.13/ane.0b013e31818065bc.
44. Heesen M, Kolhr S, Rossaint R, Straube S. Prophylactic phenylephrine for caesarean section under spinal anaesthesia: systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2014 Feb;69(2):143-65. PubMed PMID: 24588024. Epub 2014/03/04. eng.
45. LaPorta RF, Arthur GR, Datta S. Phenylephrine in treating maternal hypotension due to spinal anaesthesia for caesarean delivery: effects on neonatal catecholamine concentrations, acid base status and Apgar scores. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1995 Oct;39(7):901-5. PubMed PMID: 8848889. Epub 1995/10/01. eng.
46. Allen TK, George RB, White WD, Muir HA, Habib AS. A double-blind, placebo-controlled trial of four fixed rate infusion regimens of phenylephrine for hemodynamic support during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesia and analgesia*. 2010 Nov;111(5):1221-9. PubMed PMID: 20495139. Epub 2010/05/25. eng.
47. Stewart A, Fernando R, McDonald S, Hignett R, Jones T, Columb M. The dose-dependent effects of phenylephrine for elective cesarean delivery under spinal anesthesia. *Anesthesia and analgesia*. 2010 Nov;111(5):1230-7. PubMed PMID: 20841418. Epub 2010/09/16. eng.
48. Brenck F, Hartmann B, Jost A, Rohrig R, Obaid R, Bruggmann D, et al. Examining the influence of maternal bradycardia on neonatal outcome using automated data collection. *International journal of obstetric anesthesia*. 2007 Jul;16(3):208-13. PubMed PMID: 17459694. Epub 2007/04/27. eng.
49. Hidrocloruro de etilefrina. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. Consultado 18/10/2014. [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/22007/P\\_.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/22007/P_.pdf).
50. 203826 phenylephrine hydrochloride injection [Internet]. U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. 2014 [cited 10/10/2014].
51. Dugois P, Imbert R, Amblard P, Mallion JM, Martel J. [Cutaneous necrosis occurring after perfusion of 2 vasopressor agents]. *Lyon medical*. 1970 Apr 19;223(16):859-60. PubMed PMID: 5446109. Epub 1970/04/19. Necrose cutanee survenue apres perfusion de deux vaso-presseurs. fre.

52. Reynolds PM, MacLaren R, Mueller SW, Fish DN, Kiser TH. Management of extravasation injuries: a focused evaluation of noncytotoxic medications. *Pharmacotherapy*. 2014 Jun;34(6):617-32. PubMed PMID: 24420913. Epub 2014/01/15. eng.
53. Martin RW, McColgin SG. Evaluation of fetal and neonatal acid-base status. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 1990 Mar;17(1):223-33. PubMed PMID: 2192321. Epub 1990/03/01. eng.
54. Socol ML, Garcia PM, Riter S. Depressed Apgar scores, acid-base status, and neurologic outcome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1994 Apr;170(4):991-8; discussion 8-9. PubMed PMID: 8166220. Epub 1994/04/01. eng.
55. Thorp JA, Rushing RS. Umbilical cord blood gas analysis. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 1999 Dec;26(4):695-709. PubMed PMID: 10587963. Epub 1999/12/10. eng.
56. Goodwin TM. Clinical Implications of Perinatal Depression. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 1999 Dec;26(4):711-23, vii. PubMed PMID: 10617406. Epub 2000/01/05. eng.
57. Blechner JN. Maternal-fetal acid-base physiology. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1993 Mar;36(1):3-12. PubMed PMID: 8435946. Epub 1993/03/01. eng.
58. Vélez Jaramillo PH, C. Comparación del estado ácido-base en sangre del cordón en pacientes postcesárea y su relación con la técnica anestésica. *Revista Colombiana de Anestesiología*. 2001;XXIX(3).
59. ACOG Committee Opinion No. 348, November 2006: Umbilical cord blood gas and acid-base analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2006 Nov;108(5):1319-22. PubMed PMID: 17077266. Epub 2006/11/02. eng.
60. Francisco José Bernardez-Zapata CM-R. Valores normales de gases en la vena del cordón umbilical durante el postparto y postcesárea inmediato en fetos de término normales. *Ginecol Obstet Mex* 2014;82:170-6.
61. Blackwelder WC. "Proving the null hypothesis" in clinical trials. *Controlled clinical trials*. 1982 Dec;3(4):345-53. PubMed PMID: 7160191. Epub 1982/12/01. eng.
62. SALUD RDCMD. RESOLUCION N° 8430 DE 1993. In: SALUD MD, editor. [http://www.unisabana.edu.co/fileadmin/Documentos/Investigacion/comite\\_de\\_etica/Res\\_8430\\_1993\\_-\\_Salud.pdf1993](http://www.unisabana.edu.co/fileadmin/Documentos/Investigacion/comite_de_etica/Res_8430_1993_-_Salud.pdf1993).
63. The Nuremberg Code. <http://www.hhs.gov/ohrp/archive/nurcode.html1949>.
64. Association WM. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/1964>.
65. Johan PE Karlberg MAS. Reviewing Clinical Trials: A Guide for the Ethics Committee. Association for the accreditation of human research protection programs.inc. Clinical trials center tuohK, editor. [https://www.pfizer.com/files/research/research\\_clinical\\_trials/ethics\\_committee\\_guide.pdf2010](https://www.pfizer.com/files/research/research_clinical_trials/ethics_committee_guide.pdf2010).
66. Eslava-Schmalbach J, Gómez-Duarte OG. The Colombian Journal of Anesthesiology (RCA) welcomes the Declaration of Transparency and Guidelines for the publication of articles, including CARE, for case reports. *Colombian Journal of Anesthesiology*. 2014 1//;42(1):4-8.