



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

**PROTOCOLO DEL ENSAYO CLÍNICO:  
“DOPAMINA COMPARADA CON FENILEFRINA PARA  
PREVENCIÓN Y MANEJO DE LA HIPOTENSIÓN  
ARTERIAL ASOCIADA A ANESTESIA  
SUBARACNOIDEA PARA CESÁREA SEGMENTARIA  
CATEGORÍA NICE 3-4.**

**Un ensayo clínico aleatorizado, ciego, de no  
inferioridad”**

**Julián Felipe González Maldonado**

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

**PROCOLO DEL ENSAYO CLÍNICO:  
“DOPAMINA COMPARADA CON FENILEFRINA PARA  
PREVENCIÓN Y MANEJO DE LA HIPOTENSIÓN  
ARTERIAL ASOCIADA A ANESTESIA  
SUBARACNOIDEA PARA CESÁREA SEGMENTARIA  
CATEGORÍA NICE 3-4.**

**Un ensayo clínico aleatorizado, ciego, de no  
inferioridad”**

**Julián Felipe González Maldonado**

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para  
optar al título de:

**Especialista en Anestesiología y Reanimación**

Tutor:

MD. Pedro José Herrera Gómez  
Profesor Asociado

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

## Agradecimientos

En primer lugar deseo expresar mi agradecimiento al tutor de este Trabajo de Investigación, Dr. Pedro José Herrera, por la dedicación y apoyo que ha brindado a este trabajo, por el respeto a mis sugerencias e ideas y por la dirección y el rigor que ha facilitado a las mismas. Gracias por la confianza ofrecida desde que llegué a esta facultad.

Asimismo, agradezco a mis compañeros de la Unidad de Anestesiología su apoyo personal y humano. Deseo extender mi agradecimiento al Hospital La Victoria – Sede Instituto Materno Infantil por facilitar sus instalaciones e insumos para la implementación del presente estudio.

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 familia, 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

<p><b>Título: Protocolo Del Ensayo Clínico: “Dopamina Comparada Con Fenilefrina Para Prevención Y Manejo De La Hipotensión Arterial Asociada A Anestesia Subaracnoidea Para Cesárea Segmentaria Categoría NICE 3-4. Un ensayo clínico aleatorizado, ciego, de no inferioridad”</b></p>
<p><b>Registro del protocolo:</b>          Id del proyecto en HERMES (Sistema de Información de la Investigación UNAL): <b>27108</b>          Acta del Comité de Bioética del Hospital La Victoria: <b>No 004/14 de noviembre 20/2014.</b>          En proceso registro en ClinicalTrials.gov</p>
<p><b>Financiación:</b> Recursos propios. Hospital La Victoria – Sede Instituto Materno Infantil  <b>Valor total del proyecto:</b> \$ 70.298.000</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. Julián Felipe González. C.C. 1.053.780.986, Manizales. <a href="mailto:pipegoma87@hotmail.com">pipegoma87@hotmail.com</a>          Dr. Efraín Troncoso Prada. C.C. 80.154.912, Bogotá. <a href="mailto:eframed1@hotmail.com">eframed1@hotmail.com</a></p>
<p><b>Dirección para correspondencia:</b> Universidad Nacional de Colombia. Av. Cra. 30 # 45  <i>Facultad Medicina, primer piso. Unidad de Anestesiología</i>  <b>Teléfono:</b> 3165000 Extensión 15031</p>
<p><b>Lugar de Ejecución:</b> Hospital La Victoria - Sede Instituto Materno Infantil  <b>Duración (en meses):</b> 15 meses  <b>Tipo de Estudio:</b> Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, ciego, de no inferioridad  <b>Intervención:</b> Infusión profiláctica de vasopresor (fenilefrina o dopamina)  <b>Tamaño de muestra:</b> 64 pacientes  <b>Desenlace primario:</b> Frecuencia de hipotensión arterial materna</p>
<p><b>Tutores Académicos:</b>          Dr. Pedro José Herrera Gómez</p>
<p><b>Palabras claves:</b> profilaxis, hipotensión arterial, anestesia subaracnoidea, cesárea, vasopresor, dopamina, fenilefrina.</p>

## Resumen

**Antecedentes:** La anestesia subaracnoidea en cesárea se asocia hasta en un 90% a hipotensión arterial, la cual puede generar morbilidad materna y fetal. Entre las opciones de prevención y manejo están los vasopresores fenilefrina y efedrina. En Colombia se tiene mayor disponibilidad de otros vasopresores como la dopamina, sin embargo la evidencia sobre su efectividad y seguridad no es definitiva.

**Objetivo:** Establecer la no inferioridad de dopamina, comparada con fenilefrina, para prevenir la hipotensión arterial en anestesia subaracnoidea para cesárea.

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

# Tabla de contenido

<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>3</b>
<b>INFORMACIÓN GENERAL</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>23</b>
<b>4. OBJETIVOS</b>	<b>24</b>
4.1 OBJETIVO GENERAL	24
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
<b>5. DISEÑO DEL ESTUDIO</b>	<b>26</b>
5.1 HIPÓTESIS	26
5.2 POBLACIÓN	26
5.3 MUESTRA	27
5.4 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	27
<b>6. PROTOCOLO DEL ENSAYO CLÍNICO</b>	<b>28</b>
6.1 RECLUTAMIENTO, ASIGNACIÓN, ENMASCARAMIENTO	28
6.2 PREPARACIÓN DEL MEDICAMENTO VASOPRESOR	28
6.3 TÉCNICA DE ANESTESIA	28
6.4 PROTOCOLO PARA ADMINISTRACIÓN DEL VASOPRESOR	30
<b>7. DESENLACES</b>	<b>31</b>
7.1 DESENLACE PRIMARIO	31
7.2 DESENLACES SECUNDARIOS	31
<b>8. MEDICIÓN Y MANEJO DE LA INFORMACIÓN</b>	<b>32</b>
8.1 FUENTES DE INFORMACIÓN	32
8.2 VARIABLES	32
8.3 REGISTRO Y ALMACENAMIENTO DE DATOS	35
<b>9. PLAN DE ANÁLISIS</b>	<b>36</b>
<b>10. MONITORIZACIÓN DEL ESTUDIO Y CONTROL DE CALIDAD</b>	<b>37</b>
10.1 ENMIENDAS AL PROTOCOLO	37
10.2 MANEJO DE DATOS PERDIDOS	37

<b>10.3 REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS</b>	<b>37</b>
<b>10.4 VIOLACIONES AL PROTOCOLO</b>	<b>38</b>
<b>10.5 CRITERIOS DE TERMINACIÓN DEL ESTUDIO</b>	<b>38</b>
<b>10.6 DIFUSIÓN</b>	<b>38</b>
<b>11. LOGÍSTICA DEL ESTUDIO</b>	<b>39</b>
<b>11.1 LUGAR DE EJECUCIÓN</b>	<b>39</b>
<b>11.2 CRONOGRAMA</b>	<b>39</b>
<b>11.3 PRESUPUESTO Y FINANCIACIÓN</b>	<b>39</b>
<b>12. PRODUCTOS ESPERADOS</b>	<b>42</b>
<b>13. CONSIDERACIONES ÉTICAS</b>	<b>43</b>
<b>13.1 APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN</b>	<b>43</b>
<b>13.2 NORMATIVIDAD</b>	<b>43</b>
<b>13.3 RIESGOS Y BENEFICIOS</b>	<b>44</b>
<b>13.4 CONFIDENCIALIDAD</b>	<b>44</b>
<b>13.5 COMPENSACIÓN</b>	<b>44</b>
<b>13.6 CONSENTIMIENTO INFORMADO</b>	<b>44</b>
<b>13.7 CONFLICTO DE INTERESES</b>	<b>44</b>
ANEXO 1: FORMATO RECOLECCIÓN DE DATOS	45
ANEXO 2: FORMATO ENMIENDAS AL PROTOCOLO	46
ANEXO 3. FORMATO NOTIFICACIÓN EVENTOS ADVERSOS INESPERADOS RELACIONADOS	47
ANEXO 4: FORMATO CONSENTIMIENTO INFORMADO	49
ANEXO 5: FORMATO DECLARACIÓN CONFLICTO INTERESES	53
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>55</b>

## Lista de tablas

	<b>Pág</b>
<b>Tabla 1.</b> CLASIFICACIÓN NICE – OPORTUNIDAD DE CESÁREA _____	12
<b>Tabla 2.</b> VENTAJAS DE ANESTESIA NEUROAXIAL SOBRE ANESTESIA GENERAL EN CESÁREA _____	13
<b>Tabla 3.</b> FACTORES ASOCIADOS CON HIPOTENSIÓN _____	14
<b>Tabla 4.</b> REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS _____	20
<b>Tabla 5.</b> FACTORES DE RIESGO PARA LESIÓN POR EXTRAVASACIÓN _____	21
<b>Tabla 6.</b> VARIABLES _____	32
<b>Tabla 7.</b> PRESUPUESTO INICIAL _____	39

## Introducción

La cesárea es el procedimiento quirúrgico por el cual por vía abdominal se extrae un feto, vivo o muerto<sup>(1)</sup>. La cesárea es un procedimiento altamente usado<sup>(2)</sup>, se calcula que aproximadamente 18 millones de cesáreas son realizadas en el mundo cada año<sup>(3)</sup>. La recomendación de la OMS es una tasa entre el 10 y el 15% de nacimientos por vía abdominal<sup>(3)</sup>; 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<sup>(4)</sup>. 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%<sup>(5)</sup>.

La técnica anestésica es fundamental para garantizar una condición materna óptima y un adecuado bienestar fetal y del recién nacido. Por lo tanto todas las medidas que se tomen para disminuir las complicaciones de este procedimiento son de vital importancia e impactan la salud pública de las pacientes obstétricas que requieren ser llevadas a cesárea. Dentro de las complicaciones más frecuentes se encuentra la hipotensión arterial posterior a la administración de anestesia subaracnoidea 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 arterial secundaria a anestesia subaracnoidea 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 arterial en esta situación clínica; en este contexto, la dopamina 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 arterial materna, y en general se recomienda el uso de efedrina y fenilefrina<sup>(6)</sup>, sin embargo existen problemas para la adecuada disponibilidad de estos medicamentos en diferentes regiones. En Colombia la resolución 3962 de 2009<sup>(7)</sup> 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 metanfetaminas. A pesar de que la efedrina en la presentación que usamos no está prohibida, su difícil adquisición ha hecho que disminuya la disponibilidad en 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”*<sup>(8)</sup> y a pesar de que desde el año 2004 se estableció el marco regulatorio para facilitar la disponibilidad de estos medicamentos<sup>(9)</sup>, en las listas del Ministerio de Salud publicadas por la OMS, la fenilefrina aparece aun como uno de estos medicamentos<sup>(10)</sup>.

Un estudio transversal realizado por la Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación (SCARE), aún no publicado, desarrollado en Septiembre de 2014 en Colombia sobre la profilaxis y manejo de hipotensión arterial materna inducida por anestesia subaracnoidea que incluyó 608 anestesiólogos, encontró que para el manejo de la hipotensión arterial secundaria a anestesia subaracnoidea el 80% usan vasopresores, de los cuales el medicamento más usado es la etilefrina en el 54 % de los casos, la dopamina no usada y siendo la fenilefrina usada solo en el 18 % a pesar de ser la que mayor número de estudios clínicos tiene a favor, siendo la disponibilidad de la etilefrina como único vasopresor, la justificación más frecuente para su elección. Sin embargo ante la duda del uso de vasopresores profilácticos de hipotensión arterial se encontró en este mismo estudio que 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. Estos resultados muestran que se requiere evidencia sobre la efectividad y seguridad de otros vasopresores con mayor disponibilidad y que son usados a pesar de la falta de esta.

## **1.2 Pregunta de investigación**

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

## 2. Marco teórico

La asistencia durante el parto es una etapa vital para la salud de la madre y el recién nacido. Una atención inadecuada durante este episodio puede resultar en morbi-mortalidad materna y perinatal. Desde 1990 ha habido en Colombia un gran avance en la atención prenatal, durante el parto y el postparto, considerando que ahora es mayor la atención en establecimientos de salud por personal de salud calificado<sup>(5)</sup>. Los profesionales del área quirúrgica no son ajenos a esta situación, porque cada año la población gestante que requiere cesárea para la atención del parto es mayor en nuestro país<sup>(5)</sup>.

El Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (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<sup>(11)</sup>.

Tabla 1. CLASIFICACIÓN NICE – OPORTUNIDAD DE CESÁREA – (11)	
<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.

### Anestesia para Cesárea

La técnica anestésica “ideal” para la cesárea ha sido objeto de múltiples estudios; una revisión Cochrane<sup>(12)</sup> que incluyó 29 estudios con 1.793 mujeres, concluye que comparado con anestesia general, las mujeres que recibieron anestesia neuroaxial tuvieron menor pérdida sanguínea, pero hubo mayor satisfacción entre las mujeres que recibieron anestesia general, sin diferencias significativas en los puntajes APGAR o en la necesidad de reanimación neonatal entre ambas técnicas; concluyen 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<sup>(13)</sup>

No obstante, las técnicas neuroaxiales han ganado mayor difusión luego de que Hawkins y colaboradores<sup>(14)</sup> 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<sup>(15)</sup>. En pacientes con preeclampsia severa la anestesia subaracnoidea 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<sup>(16)</sup>.

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

<b>TABLA 2. VENTAJAS 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.

A pesar de estas ventajas, la anestesia neuroaxial no está exenta de eventos adversos, entre estos encontramos complicaciones serias como el bloqueo alto que requiere intubación orotraqueal, pero es de presentación rara<sup>(13)</sup>; sin embargo existen otras con mayor incidencia, una de la más estudiadas y que más controversia ha generado en su manejo es la hipotensión arterial materna; con una incidencia de hasta el 90%, según la definición utilizada, y cuando no se emplea ninguna medida profiláctica<sup>(18)</sup>.

## **Hipotensión Arterial Materna**

### *Definición*

No existe consenso para la definición de hipotensión arterial materna inducida por anestesia subaracnoidea, Klohr y colaboradores en el año 2010 realizaron una revisión sistemática de la literatura<sup>(19)</sup> que incluyó 63 estudios, donde se identificaron 12 definiciones de hipotensión arterial después de anestesia subaracnoidea 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% con una PAS por debajo del 80% del valor basal<sup>(18)</sup>.

### *Fisiopatología*

Se han sugerido varios mecanismos para explicar la alta frecuencia de hipotensión arterial 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<sup>(20)</sup>. Se han identificado varios factores de riesgo<sup>(21)</sup> (Tabla 3).

<b>TABLA 3. FACTORES ASOCIADOS CON 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 arterial materna puede disminuir el flujo uteroplacentario y sin tratamiento adecuado causar acidosis y bradicardia fetal<sup>(22)</sup>, aún no está claro el impacto a largo plazo de estas alteraciones. La hipotensión arterial materna es uno de los factores más importantes para el desarrollo de náuseas y vómito durante y después de la cesárea, se considera que provoca hipoperfusión e isquemia del centro del vómito en la médula oblonga, además la isquemia intestinal liberaría sustancias emetizantes como la serotonina<sup>(23)</sup>. En mucho menor frecuencia si la hipotensión arterial es severa puede generar alteración de la conciencia, aspiración de contenido gástrico, y las secuelas derivadas<sup>(24)</sup>.

### *Profilaxis y tratamiento*

Se han estudiado diferentes opciones para la prevención y el tratamiento de la hipotensión arterial en anestesia subaracnoidea para cesárea<sup>(25)</sup>, entre ellas están: desplazamiento uterino para descompresión aorto-cava, administración de líquidos endovenosos, vasopresores, o dosis bajas de anestésico local<sup>(21, 26, 27)</sup>.

### *Posición materna*

Uno de los factores más importantes para el desarrollo de hipotensión arterial es la compresión aorto-cava, se ha considerado que la posición materna puede tener una implicación importante para su prevención. Una revisión Cochrane<sup>(28)</sup> actualizada a 2013, evaluó 22 estudios donde se comparan diferentes posiciones. Concluye que hay evidencia limitada para soportar de manera clara el uso de inclinación lateral de la mesa, cuñas o desplazamiento mecánico. No encontró diferencias al comparar el

uso de cuñas lumbo-pélvicas con la posición horizontal, pero encontró menor hipotensión arterial cuando se utiliza cuña pélvica derecha comparada con cuña lumbar derecha. Sugieren que la inclinación lateral izquierda puede ser mejor que la inclinación lateral derecha, y que el desplazamiento manual puede ser mejor que la inclinación lateral izquierda, pero se requieren más estudios para confirmar estos datos.

### *Líquidos endovenosos*

Desde hace muchos años se ha propuesto la administración de líquidos endovenosos como técnica de prevención de hipotensión arterial, con variación en el tipo (cristaloides vs coloides), la velocidad y el tiempo de administración; se han usado como terapia única o en conjunto con vasopresores<sup>(24, 26)</sup>.

Con respecto al tiempo de administración existen dos regímenes, la precarga que corresponde a la administración antes del inicio de la anestesia subaracnoidea con el objetivo de administrar volumen antes de que la vasodilatación inducida genere una hipovolemia relativa; y la co-carga que se refiere al inicio de la administración cuando el líquido cefalorraquídeo es visto con el objetivo de administrar los líquidos en el momento que se genera la vasodilatación, dada la distribución al espacio intersticial que sucede con el tiempo<sup>(29)</sup>.

Un estudio comparó una carga de 15 mL/kg de solución de Hartmann como precarga o como co-carga en 60 pacientes, encontrando una menor incidencia de hipotensión arterial 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<sup>(30)</sup>.

Con respecto al tipo de líquido, existe la misma controversia que en otros escenarios clínicos, cristaloides o coloides, teniendo como beneficio de los coloides el uso de menores dosis por su menor difusión a espacio intersticial evitando el edema. Una revisión Cochrane publicada por Cyna y colaboradores<sup>(31)</sup> en 2010 que incluyó 75 estudios con un total de 4.624 mujeres, evaluó diversas técnicas; este estudio encontró que los cristaloides son más efectivos que no administrar líquidos (RR 0.78), que los coloides son más efectivos que los cristaloides (RR 0.68), sin detectar diferencias entre diferentes dosis, tasas o métodos de infusión.

Mercier y colaboradores en el 2014 publicaron un estudio (CAESAR trial) aleatorizado, multicéntrico, doble ciego<sup>(32)</sup> que evaluó el uso de hidroxietil almidón 6% (130/0.4) 500 mL + 500 mL de Lactato de Ringer (LR), comparado con 1.000 mL de LR + bolos para la prevención de hipotensión arterial (definida como 80% por debajo de la basal), encontrando una incidencia de hipotensión arterial de 36.6% versus 55.3% a favor de la mezcla coloide + cristaloides (OR ajustado 0.45); y 3.5 veces más hipotensión arterial sintomática en el grupo con sólo cristaloides. Sin embargo, dada la alta incidencia de la hipotensión arterial, y sus consecuencias fisiopatológicas asociadas, una frecuencia del 36.6% aún se considera un problema clínico importante. Sin olvidar que los coloides tienen efectos secundarios importantes, siendo en este momento una preocupación importante el aumento de la lesión renal aguda y de la necesidad de terapia de reemplazo renal<sup>(33)</sup>, razón por la cual la FDA publicó una advertencia en el uso de coloides<sup>(34)</sup>.

## Vasopresores

Los cambios hemodinámicos de la anestesia subaracnoidea son secundarios al bloqueo simpático preganglionar que genera vasodilatación, y como la terapia con líquidos endovenosos no tiene la efectividad requerida, el uso de vasopresores para mantener la actividad  $\beta$  y  $\alpha$  adrenérgica en los niveles basales es una aproximación lógica, y ha sido la más utilizada en los últimos años<sup>(35, 36)</sup>.

El uso de vasopresores en cesárea no es reciente; hace casi cinco décadas Labartino y colaboradores<sup>(37)</sup> publicaron una serie de 262 cesáreas bajo anestesia subaracnoidea en las que el 62% requirieron fenilefrina en infusión para el manejo de hipotensión arterial refractaria al manejo con desplazamiento uterino y líquidos endovenosos, la extensión de su uso se retardó por resultados de estudios animales que informaban alteraciones de la perfusión placentaria; pero estudios posteriores en animales y humanos demostraron la efectividad y seguridad de los vasopresores, haciéndolos hoy en día una terapia estándar en la profilaxis y tratamiento de la hipotensión arterial materna inducida por anestesia subaracnoidea, siendo recomendados por instituciones como el NICE<sup>(6)</sup>.

El vasopresor ideal debe compensar los efectos progresivos de la parálisis simpática ascendente, pero esto es difícil de lograr porque la actividad  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgica puede cambiar independientemente con el tiempo a medida que el bloqueo evoluciona<sup>(36)</sup>.

## Efedrina y Fenilefrina

Los 2 vasopresores usados e investigados más ampliamente son efedrina y fenilefrina. La efedrina tiene efecto dual  $\alpha$  y  $\beta$ , con predominio de la actividad  $\beta$  agonista, parte de su actividad es indirecta generada por la secreción de noradrenalina desde terminales nerviosas, el aumento en la tensión arterial se debe principalmente a un aumento del volumen sistólico y en mucho menor grado a su efecto  $\alpha$  agonista, por lo que en principio el aumento de las resistencias vasculares uterinas es menor y por tanto no genera compromiso del flujo placentario<sup>(26)</sup>.

La fenilefrina, por su efecto predominante sobre receptores  $\alpha$ , incrementa la tensión arterial por aumento de resistencias vasculares sistémicas, generando dos posibles efectos, el primero es vasoconstricción venosa con aumento de la volemia efectiva por paso de volumen 'no estresado' a 'estresado' aumentando el volumen de llenado ventricular<sup>(38)</sup>. El segundo mecanismo es el aumento de la resistencia vascular arterial en diferentes territorios entre ellos el uterino, pudiendo comprometer, al menos en teoría, la perfusión feto-placentaria.

Estas consideraciones llevaron a considerar durante muchos años la efedrina como el vasopresor "gold standard" para el manejo de la hipotensión arterial inducida por la anestesia subaracnoidea en cesárea<sup>(39, 40)</sup>. Sin embargo, los estudios de las dos últimas décadas han sugerido un mejor estado ácido-base fetal con el uso de fenilefrina comparado con efedrina<sup>(41, 42)</sup>, la razón de este efecto no es clara pero se cree que es secundaria al paso placentario de efedrina, que aumentaría el metabolismo fetal; esto ha hecho que la fenilefrina sea en la actualidad el medicamento más estudiado y usado para el tratamiento de hipotensión arterial materna<sup>(20)</sup>.

De acuerdo con la evidencia disponible, tanto efedrina como fenilefrina son efectivas. El meta-análisis realizado por Cyna y colaboradores<sup>(31)</sup> encontró que la efedrina fue

significativamente más efectiva que el grupo control (RR 0.51) o que los cristaloides (RR 0.70). No demostró diferencias entre efedrina y fenilefrina, siendo la fenilefrina más efectiva que el grupo control (RR 0.27). De igual forma halló que dosis altas de efedrina pueden aumentar la incidencia de hipertensión arterial y taquicardia.

Ngan Kee y colaboradores en el 2008<sup>(43)</sup> administraron combinaciones de efedrina y fenilefrina a diferentes infusiones, encontrando que al aumentar la proporción de efedrina: aumentaba la incidencia de náuseas y vómito, disminuía la presión arterial sistólica, el pH y la base exceso.

Un meta-análisis realizado por Heesen y colaboradores en el 2014<sup>(44)</sup> que incluyó 21 estudios, evaluó la efectividad de la fenilefrina en 1.504 pacientes, comparada con placebo la fenilefrina disminuyó la hipotensión arterial antes del nacimiento (RR 0.36) y después del nacimiento (RR 0.37); comparada con efedrina redujo la incidencia de hipotensión arterial antes del nacimiento (RR 0.58), y la incidencia de náuseas (RR 0.37), y vómito (RR 0.39) después del nacimiento.

La incidencia de náuseas y vómito es menor al 10% cuando la presión basal se mantiene con efedrina. El sostenimiento de la presión arterial en el 100% de la basal con fenilefrina, se asocia con una incidencia de náuseas y vómito del 4%, en contraste con el 16% si la presión se mantiene en el 90%, y una incidencia del 40% si se mantiene en el 80% de la basal<sup>(23)</sup>. La fenilefrina está asociada con 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<sup>(45)</sup>.

Se ha sugerido que la infusión profiláctica de fenilefrina, comparada con bolos, es más efectiva para reducir la incidencia de hipotensión arterial, náuseas y vómito intraoperatorios<sup>(18)</sup>. La dosis varía ampliamente entre los estudios, entre 25 - 120 mcg/min<sup>(44)</sup>. A dosis de 25 y 50 mcg/min, aunque se presentó mayor incidencia de hipotensión arterial, se observó mayor estabilidad hemodinámica comparados con dosis de 75 y 100 mcg/min, que presentaron mayor incidencia de hipertensión arterial (68% a 100 mcg/min, comparado con 15% a 50 mcg/min). No existieron diferencias en los desenlaces fetales (APGAR, gases arteriales)<sup>(46)</sup>.

Siddik-Sayyid y colaboradores publicaron un estudio en 2014<sup>(18)</sup> donde evaluaron la efectividad de infusiones variables de fenilefrina (infusión inicial de 0.75 mcg/kg/min con cambios de 0.25 mcg/kg/min y bolos de rescate) comparadas contra sólo bolos de rescate de fenilefrina, encontrando un NNT de 1.4 para la prevención de hipotensión arterial y de 3 para prevención de náuseas y vómito, y un NND para hipertensión arterial de 6.7

Stewart y colaboradores en 2010<sup>(47)</sup> reportan disminución del gasto cardiaco a los 20 minutos de administrar infusiones de fenilefrina a 25, 50 y 100 mcg/min, con disminución del 22% del GC en el grupo de 100 mcg/min. Si bien el uso de fenilefrina se asocia con un descenso del gasto cardiaco materno secundario a bradicardia, la significancia clínica de esta reducción en gestantes sanas de bajo riesgo es incierta<sup>(21)</sup>; hasta el momento parece que la bradicardia no tiene un efecto deletéreo en los desenlaces perinatales en madres sanas<sup>(48)</sup>. Se requieren estudios que evalúen el uso de fenilefrina en gestaciones de alto riesgo, como aquellos complicados por insuficiencia placentaria, preeclampsia y RCIU<sup>(42)</sup>.

## Dopamina

Una revisión realizada por Cooper DW. en 2012<sup>(36)</sup> muestra que además de efedrina y fenilefrina, se han usado otros vasopresores como dopamina, angiotensina-II, metaraminol, mefentermina, cafedrina/teoadrenalina. Entre las diferentes alternativas, la dopamina parecería una opción razonable y fácilmente disponible en nuestro medio.

Por sus propiedades farmacocinéticas es fácilmente titulable en infusión intravenosa, tiene un inicio de acción a los 5 minutos, un tiempo de vida media de eliminación de 2 minutos y una duración de acción menor 10 minutos; se utiliza desde 0.5-20 mcg/kg/min titulada según la respuesta deseada, dosis mayores no tienen efecto benéfico en PA y aumentan el riesgo de taquiarritmias<sup>(49)</sup>. A concentraciones plasmáticas bajas actúa principalmente sobre el receptor D<sub>1</sub> en vasculatura renal, mesentérica y coronaria produciendo vasodilatación, aumentando la tasa de filtración glomerular, flujo sanguíneo renal, excreción de Na<sup>+</sup> y el gasto urinario<sup>(50)</sup>. A concentraciones plasmáticas mayores estimula directamente los receptores β<sub>1</sub> y mejora la liberación de noradrenalina desde terminales nerviosas simpáticas para aumentar contractilidad miocárdica, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica y presión de pulso; la presión arterial diastólica es mínimamente afectada, pero la resistencia vascular pulmonar puede aumentar<sup>(51)</sup>. En concentraciones plasmáticas altas, predomina la estimulación de los receptores α<sub>1</sub>, resultando en vasoconstricción periférica generalizada<sup>(52)</sup>. Aunque se ha dicho que sus efectos hemodinámicos son dosis-dependiente, esto es relativo y hay superposición de efectos clínicos entre rangos de dosis; clínicamente los efectos hemodinámicos de la dopamina son difíciles de predecir en base a pautas de dosificación empíricas<sup>(49, 53)</sup>. En voluntarios sanos, la administración de dopamina según el peso mostró una variabilidad interindividual de hasta 75 veces en sus concentraciones plasmáticas<sup>(54)</sup>. Dado que ningún estudio a la fecha ha relacionado las concentraciones plasmáticas de dopamina con sus efectos, lo más racional sería titular la dosis al efecto deseado, en lugar de basarse en conceptos rígidos de actividad relativa sobre un receptor para una dosis determinada<sup>(52)</sup>.

Se desconoce si atraviesa la placenta y si se excreta en leche materna; se considera un medicamento categoría C del embarazo igual que fenilefrina, a la fecha no hay estudios adecuados controlados en gestantes humanas<sup>(49)</sup>. Se contraindica en hipersensibilidad, feocromocitoma, fibrilación ventricular, taquiarritmias no corregidas. Se debe tener precaución en enfermedad cardiovascular, infarto de miocardio reciente, consumo de IMAO. Requiere monitoría estrecha de PA, EKG, FC y ajuste de velocidad de infusión<sup>(49)</sup>.

Se ha investigado la administración de dopamina en hipotensión arterial durante anestesia subaracnoidea para cesárea. Hay varios estudios en animales publicados entre los años 70's y 80's<sup>(55, 56)</sup>, de pobre diseño, muestras pequeñas y resultados contradictorios. Cabalum y colaboradores en 1979<sup>(55)</sup> observaron que la circulación periférica de ovejas con embarazo a término era tan sensible como la de las mujeres gestantes al bloqueo autonómico de la anestesia subaracnoidea; este bloqueo causó disminución de la tensión arterial, la frecuencia cardíaca y el flujo sanguíneo uterino, al tiempo que aumentó la resistencia vascular uterina. La infusión de dopamina corrigió estas alteraciones, pudiendo ser útil en el manejo de hipotensión arterial por anestesia subaracnoidea.

La principal preocupación para la administración de dopamina en este escenario es su impacto sobre la circulación útero-placentaria. Rolbin y colaboradores en 1979<sup>(56)</sup> administraron 20-40 mcg/kg/min de dopamina luego de 3-5 minutos de hipotensión

arterial en 7 ovejas gestantes para restaurar la presión arterial al nivel basal, observando una disminución del 56% en el flujo sanguíneo uterino (FSU) y un aumento del 50% en la resistencia vascular uterina (RVU), en comparación con el grupo control. Una infusión entre 5-20 mcg/kg/min de dopamina luego de 30 minutos de hipotensión arterial, disminuyó el FSU un 29% y aumentó la RVU un 35%. Esta preocupación ha limitado la investigación de la dopamina en este escenario, por el temor a comprometer la perfusión útero-placentaria y el bienestar fetal. Esta misma preocupación está vigente incluso para la fenilefrina, con la cual se ha demostrado que ocurre disminución del gasto cardiaco de forma dosis-dependiente<sup>(47)</sup>, aunque la significancia clínica de esta disminución en el gasto cardiaco es incierta en gestantes sanas sin compromiso de la perfusión útero-placentaria<sup>(21)</sup>.

Estudios en mamíferos muestran que en condiciones fisiológicas el FSU excede el mínimo requerido para satisfacer la demanda fetal de oxígeno, y que la relación flujo sanguíneo placentario y transferencia placentaria de oxígeno no es lineal, lo que proporciona un alto margen de seguridad; por periodos limitados de tiempo el flujo sanguíneo útero-placentario podría disminuir hasta un 50%, antes de que la captación fetal de oxígeno disminuya y ocurra acidosis metabólica<sup>(58)</sup>; y que aunque el FSU varíe de manera amplia la captación fetal de oxígeno permanece relativamente constante al aumentar la extracción de oxígeno cuando la perfusión disminuye<sup>(59)</sup>.

Clark y Brunner en 1980<sup>(57)</sup>, considerando las ventajas farmacocinéticas de la dopamina para administración en infusión, y los datos inconsistentes de estudios animales con respecto al FSU, encontraron indicado un estudio clínico en humanos, con la hipótesis que dosis bajas de dopamina en la gestante tendrían poca probabilidad de reducir el FSU de forma significativa y su uso podría beneficiar a la madre y el feto. Administraron efedrina a 27 pacientes y dopamina a 26 pacientes que presentaron PAS menor de 100 mmHg luego de la anestesia subaracnoidea. 15 pacientes no presentaron hipotensión arterial por lo que no recibieron vasopresor. Se encontraron frecuencias cardiacas más elevadas en el grupo de efedrina (99.8 vs 85.4 latidos/min), PO<sub>2</sub> en arteria umbilical significativamente más bajo en los grupos de efedrina y dopamina, y menor PO<sub>2</sub> en vena umbilical en el grupo de dopamina. No hubo correlación entre la dosis total y los efectos anotados, pero de manera llamativa no se encontró diferencia clínicamente significativa en puntuación APGAR del neonato y no se documentaron eventos adversos relacionados con la dopamina en las madres ni en sus hijos. Ambos grupos de intervención, efedrina y dopamina, presentaron menores valores de pH en arteria umbilical, probablemente porque las gestantes ya habían presentado un episodio de hipotensión arterial.

Luego, en 1997 Yokoyama y colaboradores<sup>(60)</sup> en un estudio con 30 mujeres demostraron que la infusión profiláctica de dopamina 5 mcg/kg/min asociada a cristaloides era significativamente más efectivo que sólo cristaloides para prevenir hipotensión arterial (RR 0.05), y ningún neonato tuvo una puntuación de APGAR menor a 8 a los 5 minutos.

Hasta el momento, no se encontró en la literatura un estudio en gestantes a quienes se administra anestesia subaracnoidea para cesárea que compare dopamina y fenilefrina como infusiones profilácticas a velocidad variable en términos de incidencia de hipotensión arterial materna, estabilidad hemodinámica, efectos adversos medicamentosos y acidosis metabólica fetal.

### Reacciones adversas a medicamentos

La incidencia de las reacciones adversas de dopamina<sup>(49-52)</sup> y fenilefrina<sup>(60,61)</sup> no está establecido claramente (Tabla 4).

<b>TABLA 4. REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS</b>		
	<b>DOPAMINA</b>	<b>FENILEFRINA</b>
<b>Hemodinámicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento / Disminución FC</li> <li>- Taquiarritmia</li> <li>- Extrasístoles</li> <li>- Isquemia miocárdica / Angina</li> <li>- Hipotensión / HTA</li> <li>- Ensanchamiento QRS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminución FC</li> <li>- Bloqueo AV</li> <li>- Ectopias ventriculares</li> <li>- Isquemia miocárdica / Angina</li> <li>- Crisis HTA</li> </ul>
<b>Pulmonares</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reduce respuesta ventilatoria a hipoxemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edema pulmonar</li> <li>- Estertores</li> </ul>
<b>Gastrointestinales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Náuseas y vómito</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipoperfusión esplácnica</li> <li>- Isquemia intestinal</li> <li>- Náuseas y vómito</li> </ul>
<b>Metabólicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Descenso hormona del crecimiento, prolactina, TSH</li> <li>- Aumento de glicemia</li> </ul>	---
<b>Urinarias</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poliuria / Natriuresis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vasoconstricción renal</li> </ul>
<b>Neurológicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ansiedad</li> <li>- Dolor de Cabeza</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Excitabilidad / Ansiedad</li> <li>- Dolor de Cabeza</li> </ul>
<b>Otras</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Piloerección</li> <li>- Lesión por extravasación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diaforesis</li> <li>- Palidez</li> <li>- Piloerección</li> <li>- Lesión por extravasación</li> </ul>

#### *Lesión tisular por extravasación*

Muchos medicamentos pueden generar lesión tisular por extravasación por vía periférica, entre ellos todos los medicamentos vasopresores. Este evento se ha reportado incluso con fenilefrina<sup>(61)</sup>, por lo cual la Food and Drug Administration (FDA) en el año 2012 hace oficial la advertencia sobre la posibilidad de lesión tisular por extravasación al administrar fenilefrina<sup>(62)</sup>. Su incidencia está alrededor del 0.1% en adultos y está directamente asociada con varios factores<sup>(63)</sup> (Tabla 5).

TABLA 5. FACTORES DE RIESGO PARA LESIÓN POR EXTRAVASACIÓN (63)	
<b>Paciente</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Piel de color oscuro.</li> <li>2. Hipotensión.</li> <li>3. Enfermedad vascular periférica.</li> <li>4. Enfermedad de Raynaud.</li> <li>5. Antecedente de lesión por extravasación previa.</li> <li>6. Edades extremas.</li> <li>7. Incapacidad para comunicar dolor.</li> <li>8. Linfedema.</li> </ol>
<b>Técnicos</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Velocidad / duración de la infusión.</li> <li>2. Volumen de medicamento infiltrado.</li> <li>3. Cateter de calibre pequeño.</li> <li>4. Cateter de acero o teflón.</li> <li>5. Mala fijación.</li> <li>6. Cateter localizado en punto de flexión.</li> <li>7. Múltiples intentos de canalización en un punto proximal.</li> </ol>
<b>Personal sanitario</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Poca destreza para canalización venosa.</li> <li>2. Desconocer los medicamentos de mayor riesgo.</li> <li>3. No monitoría del sitio de punción durante la infusión.</li> <li>4. Horas de cambio de turno.</li> </ol>

Se recomiendan las siguientes medidas para prevenir la lesión tisular por extravasación<sup>(63)</sup>:

1. Reconocimiento de pacientes en alto riesgo.
2. Técnica de canalización venosa periférica adecuada.
3. Monitorizar las infusiones y equipos de alto riesgo.

### Bienestar fetal

Si se presenta hipotensión arterial secundaria a la anestesia subaracnoidea durante la cesárea, puede comprometerse el flujo sanguíneo uterino y el bienestar del binomio materno-fetal. Adicionalmente, al administrar medicamentos vasopresores en este contexto también se modifica la circulación útero-placentaria, por un lado podría aumentar la presión de perfusión utero-placentaria al aumentar la presión arterial; pero también podría disminuirla al inducir vasoconstricción en los espacios intervellosos.

Existen diversos métodos para evaluar el estado fetal. Uno de ellos es la puntuación APGAR que permite evaluar de forma objetiva y subjetiva el proceso de adaptación neonatal<sup>(64, 65)</sup>. Otro método consiste en el análisis de los gases de sangre arterial del cordón umbilical al momento de nacer, este último se considera uno de los parámetros más fiables del estado ácido-base y la oxigenación al nacer<sup>(66, 67, 68)</sup>, por lo cual se considera un marcador indirecto sensible de la función útero-placentaria. El análisis de gases venosos refleja la función placentaria, el estado fetal y adicionalmente el estado ácido-base materno; por otro lado el análisis en sangre arterial refleja de manera más específica la homeostasis fetal<sup>(69)</sup>.

Los valores sanguíneos promedio de una gasometría arterial umbilical normal son los siguientes<sup>(70)</sup>:

1. pH 7.27 – 7.28<sup>(70)</sup>.
2. pCO<sub>2</sub> 49.2 – 50.3 mmHg<sup>(70)</sup>.
3. HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 22 – 23.1 mEq/L<sup>(70)</sup>.
4. Base déficit 2.7 – 3.6 mEq/L<sup>(70)</sup>.
5. pO<sub>2</sub> 18 mmHg<sup>(70)</sup>.

El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) considera acidosis metabólica valores de pH < 7.0 y base déficit ≥ 12 mmol/L en arteria umbilical en el contexto de asfixia perinatal<sup>(71)</sup>.

### 3. Justificación

El parto es uno de los eventos más determinantes en el ciclo vital del ser humano, en donde la presentación de cualquier proceso patológico puede generar efectos deletéreos e incluso provocar secuelas permanentes en la materna y su descendencia. Muchos de estos partos requieren una vía quirúrgica para su término, la cual no está exenta de riesgos y complicaciones. La cesárea es uno de los procedimientos quirúrgicos que se realiza con mayor frecuencia a nivel mundial<sup>(2)</sup>, los datos publicados estiman que se alcanzan a realizar alrededor de 18 millones de cesáreas al año alrededor de todo el mundo<sup>(3)</sup>. Durante el procedimiento las pacientes pueden presentar hipotensión arterial con una frecuencia de hasta el 90%<sup>(18)</sup>, es por esta razón que durante varias décadas se han investigado múltiples estrategias para prevenir su presentación; muchas de las medidas estudiadas han tenido resultados poco constantes y eficaces, como son cambiar la posición de la paciente<sup>(22)</sup> y administrar líquidos intravenosos previos a la anestesia<sup>(31)</sup>. Por otro lado, la administración de medicamentos vasopresores (entre ellos los más estudiados son fenilefrina y efedrina) ha demostrado eficacia estadística y clínicamente significativa al compararlos con placebo y otras estrategias<sup>(25, 26, 36, 44)</sup>. En Colombia la disponibilidad de efedrina y fenilefrina está limitada por varias razones<sup>(7, 8, 9)</sup>, es por este motivo que el anestesiólogo debe recurrir a otras opciones farmacológicas de mayor disponibilidad en el medio y que, al menos en teoría, posean propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas para la profilaxis y manejo de la hipotensión arterial con un perfil de eficacia y seguridad adecuados; teniendo estas consideraciones, la dopamina se presenta como una alternativa razonable para este propósito. Sin embargo, los datos publicados en la literatura sobre la eficacia y la seguridad de la dopamina en esta población y en este contexto son escasos y no concluyentes.

Entre los estudios publicados sobre dopamina en este contexto, no se encontró un ensayo clínico aleatorizado de no inferioridad en gestantes llevadas a cesárea segmentaria bajo anestesia subaracnoidea, en el cual se compare la administración de dopamina y fenilefrina a velocidades de infusión variables, en el cual se evalúen todos los siguientes desenlaces: eficacia profiláctica (frecuencia de hipotensión arterial materna), estabilidad hemodinámica (número de ajustes de la infusión), reacciones adversas a medicamentos y bienestar fetal. Es por esta razón, que al determinar si la dopamina es o no inferior a la fenilefrina comparando los desenlaces previamente citados, siendo la fenilefrina el medicamento de mayor evidencia clínica en la actualidad, se considera un importante aporte clínico que impactaría la salud de las gestantes en quienes está indicada la cesárea.

## 4. Objetivos

### 4.1 Objetivo general

El presente ensayo clínico tiene como objetivo principal determinar que la administración de dopamina para prevenir la hipotensión arterial en gestantes llevadas a cesárea segmentaria categoría NICE 3 - 4 bajo anestesia subaracnoidea, no es inferior cuando se compara con la administración de fenilefrina.

### 4.2 Objetivos específicos

1. Comparar la frecuencia de hipotensión arterial materna (lo cual se consideraría falla profiláctica) que se presenta cuando se administra dopamina o cuando se administra fenilefrina en gestantes llevadas a cesárea segmentaria categoría NICE 3 - 4 bajo anestesia subaracnoidea.
2. Establecer si existen diferencias en el estado ácido-base del recién nacido cuando a una gestante llevada a cesárea segmentaria categoría NICE 3 - 4 bajo anestesia subaracnoidea se le administra dopamina o fenilefrina.
3. Establecer si existen diferencias en la puntuación APGAR de los recién nacidos de gestantes sometidas a anestesia subaracnoidea para realización de cesárea segmentaria categoría NICE 3 - 4 cuando se administra dopamina comparado con fenilefrina.
4. Determinar si la frecuencia de hipertensión arterial materna es mayor en las gestantes llevadas a cesárea segmentaria categoría NICE 3 - 4 bajo anestesia subaracnoidea que reciben dopamina o en las gestantes que reciben fenilefrina.
5. Analizar en las gestantes llevadas a cesárea segmentaria categoría NICE 3 - 4 bajo anestesia subaracnoidea si la necesidad de suspender la infusión de dopamina es mayor comparado con la infusión de fenilefrina.
6. Comparar la frecuencia con la cual la administración de dopamina no es efectiva para el tratamiento de la hipotensión arterial establecida cuando se presenta falla profiláctica (lo cual se consideraría falla terapéutica), con la frecuencia de este evento cuando se administra fenilefrina.
7. Determinar si la frecuencia de náuseas y vómito intraoperatorios y durante las primeras 24 horas posoperatorias es mayor en las gestantes llevadas a cesárea segmentaria categoría NICE 3 - 4 bajo anestesia subaracnoidea que reciben dopamina, o es mayor en las que reciben fenilefrina.

8. Establecer si se presentan diferencias en la frecuencia de reacciones adversas a medicamentos (hemodinámicas, respiratorias, gastrointestinales, metabólicas, urinarias, neurológicas, otras) cuando se administra dopamina comparado con fenilefrina en gestantes llevadas a cesárea segmentaria categoría NICE 3 - 4 bajo anestesia subaracnoidea.

## 5. Diseño del estudio

En el presente protocolo se presenta un ensayo clínico controlado, aleatorizado, ciego, de no inferioridad, que compara dos grupos paralelos con una razón de asignación 1:1, a un grupo se administrará dopamina y al otro grupo fenilefrina de manera profiláctica con el objetivo principal de determinar la eficacia para prevenir la presentación de hipotensión arterial. La población a estudio está compuesta por las gestantes a quienes se administra anestesia subaracnoidea 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

El presente ensayo clínico se plantea como hipótesis nula y como hipótesis alterna las siguientes:

Hipótesis nula ( $H_0: \pi_s \geq \pi_e + d$ )

El porcentaje de prevención de hipotensión arterial en el grupo que recibe fenilefrina (grupo estándar) es mejor que el porcentaje de prevención de hipotensión arterial del grupo que recibe dopamina (grupo experimental) en una cantidad “d”

Donde “d” corresponde al límite de no inferioridad (ver cálculo de tamaño de muestra)

Hipótesis alterna ( $H_1: \pi_s - d < \pi_e$ )

El porcentaje de prevención de hipotensión arterial en el grupo que recibe dopamina (grupo experimental) es igual o mejor que el porcentaje de prevención de hipotensión arterial del grupo que recibe fenilefrina (grupo estándar) – “d”

### 5.2 Población

#### ***Universo***

Pacientes gestantes a las que se realiza cesárea segmentaria.

#### ***Población blanco***

Pacientes gestantes a las que se realiza cesárea segmentaria que ingresan al Hospital La Victoria – Sede Instituto Materno Infantil.

#### ***Población a estudio***

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

## 5.3 Muestra

Para calcular el tamaño de la muestra del presente ensayo clínico controlado se tomó como base la hipótesis primaria<sup>(72)</sup>, tomando los datos encontrados en la literatura se observa una frecuencia de hipotensión arterial materna del 30% en gestantes en quienes se administra fenilefrina de manera profiláctica a las dosis empleadas en el presente ensayo<sup>(46)</sup>. Con respecto a la administración de dopamina de manera profiláctica en esta población la literatura es escasa y no concluyente, pero se ha reportado una frecuencia de hipotensión arterial materna de hasta un 0% en gestantes que la reciben<sup>(60)</sup>; Tomando como referencia estos resultados se puede asumir un porcentaje de prevención de hipotensión arterial materna del 90% en las pacientes a quienes se administra dopamina de manera profiláctica. Se utilizó el software STATA versión 12.0, el cual arrojó un tamaño de muestra de 54 pacientes, con una significancia de 5% y un poder de 80 % para excluir una diferencia a favor del grupo control de más de 6.5% (límite de no inferioridad). Al realizar el ajuste por 20% de pérdidas el tamaño de muestra total corresponde a 64 pacientes.

## 5.4 Criterios de elegibilidad

La paciente elegible debe cumplir los siguientes criterios en su totalidad:

### **Criterios de inclusión:**

1. Embarazada con clasificación del estado funcional ASA 1 y 2.
2. Edad de 14 años o más.
3. Gestación de 37 semanas o más determinado por obstetra.
4. Gestantes en quienes se indica cesárea segmentaria categoría NICE 3 y 4.
5. Ausencia de contraindicaciones para anestesia subaracnoidea.
6. Gestante que cumpla con el consentimiento informado.

### **Criterios de exclusión:**

1. Gestantes con estado fetal no satisfactorio (monitoría fetal ACOG 2-3) o condiciones que se asocien con insuficiencia placentaria (placenta previa, abrupcio de placenta, RCIU, preeclampsia/eclampsia, HELLP, embarazo gemelar).
2. Trastorno hipertensivo asociado con el embarazo.
3. Antecedente de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular.

## 6. Protocolo del ensayo clínico

### 6.1 Reclutamiento, asignación, enmascaramiento

Una vez inicie la fase de reclutamiento, se invitará a hacer parte del presente estudio a toda paciente elegible y quienes consientan serán incluidas, esto se realizará hasta completar el tamaño de muestra total calculado. Una vez incluida, cada paciente se asignará de forma aleatoria a recibir dopamina o fenilefrina con una asignación 1:1 de acuerdo a una tabla de números aleatorios del 01 al 64 dispuestos en columnas 2x32 generada por el software OpenEpi versión 2.3.1, cada una de las 2 columnas corresponderá a uno de los 2 grupos (dopamina, fenilefrina). El número de aleatorización se ocultará en un sobre sellado oscuro y será abierto al momento de la paciente firmar el consentimiento informado. El proceso de generación de la secuencia de números aleatorios y su ocultamiento serán realizados previo al reclutamiento y estará a cargo del químico farmacéutico de la institución; quien también preparará las mezclas de medicamentos en presentaciones físicamente idénticas, con las concentraciones definidas en el presente protocolo, etiquetadas con el número de identificación de la tabla de números aleatorios. Esta persona también 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 del medicamento vasopresor

El químico farmacéutico de la institución será capacitado para preparar la mezcla de los medicamentos vasopresores así:

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

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

### 6.3 Técnica de anestesia

En el primer contacto con la paciente el día de la cesárea, se obtendrá un acceso venoso con un catéter venoso periférico de calibre #18 por personal capacitado; en lo posible, la punción será lo más proximal posible en el miembro superior y evitando áreas de pliegues cutáneos; se hará monitoreo permanente del sitio de canulación venosa asegurando su correcta permeabilidad y funcionamiento antes y durante la administración de todo medicamento intravenoso en la paciente. Una vez ingresa la paciente a la sala de cirugía, se colocará en posición supino sobre una cuña pélvica derecha de 30 grados para desplazar el útero hacia la izquierda. No se utilizará

premedicación con benzodiazepinas. La monitoría ASA básica constará de electrocardiograma (EKG) continuo DII de 3 derivaciones, Presión Arterial No Invasiva (PANI) y oximetría de pulso registradas con un monitor DataScope Trio serial mc09683-L5; se administrará oxígeno suplementario mediante cánula nasal a 2 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 dato como la PAS basal, también se calculará el límite para hipotensión e hipertensión arterial restando y sumando respectivamente el 20% a este valor basal, y se registrarán en la hoja de recolección de datos. La PANI se seguirá registrando cada 5 minutos durante la permanencia de la paciente en sala de cirugía.

Con la mesa quirúrgica en posición neutra, se colocará la paciente en decúbito lateral izquierdo. Previa asepsia y antisepsia según protocolo institucional, se realizará una 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; la correcta ubicación de la punta de la aguja se confirmará 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 subaracnoidea, se administrarán 4 mL de solución anestésica conteniendo 8 mg de bupivacaína hiperbárica al 0.5%, fentanil 10 mcg y morfina 100 mcg, a una velocidad de inyección de 0.2 mL/segundo (20 segundos) 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. 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; estos datos se registrarán en la hoja de recolección de datos.

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 en dos puntos, se extraerá muestra de sangre arterial del cordón umbilical y se analizará gasometría evaluando pH, base déficit y pCO<sub>2</sub>. En este momento se administrará 1 mg de haloperidol IV y 30 mg/kg de dipirona 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 y a los 5 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 para administración del vasopresor

Una vez haya retorno de LCR en la punción lumbar, comenzará la infusión del vasopresor a 0.9 mL/kg/hora (equivalente a 0.3 mcg/kg/min de fenilefrina y 3 mcg/kg/min de dopamina), esta se mantendrá hasta concluir el procedimiento (cierre de herida quirúrgica). El objetivo será mantener la PAS entre 80 – 120% con respecto a la PAS basal, y la PAS menor 140 mmHg, para lo cual se ajustará la velocidad de infusión del vasopresor así:

- Si PAS menor 80% de la PAS basal en dos tomas aisladas, se aumentará la velocidad de infusión progresivamente a 1.2, 1.5, 1.8, 2.1, 2.4 y 2.7 mL/kg/hora (equivalente a 0.9 mcg/kg/min de fenilefrina y 9 mcg/kg/min de dopamina). Si persiste la hipotensión arterial con una velocidad de infusión máxima (2.7 mL/kg/hora), el anestesiólogo a cargo podrá tener conocimiento de la asignación de la paciente y manejar la hipotensión arterial según su situación clínica. La elección de este límite superior en la velocidad de infusión se debe a que dosis mayores a 10 mcg/kg/min de dopamina por vía periférica tienen mayor riesgo de lesión tisular por extravasación.
- Si PAS entre 80 – 120% de la PAS basal se mantendrá igual velocidad de infusión.
- Si PAS mayor a 140 mmHg o mayor 120% de la PAS basal en dos tomas aisladas, se disminuirá progresivamente la velocidad de infusión a 0.6 y 0.3 mL/kg/hora. Si persiste elevada se suspenderá la infusión del medicamento.
- Si durante la titulación de la velocidad de infusión se presenta hipertensión o hipotensión arterial 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. Frecuencia de hipotensión arterial materna (falla en la profilaxis) desde la administración de la anestesia subaracnoidea hasta la finalización del procedimiento quirúrgico. Se define hipotensión arterial materna como una Presión Arterial Sistólica (PAS) menor al 80% de la PAS basal.

### 7.2 Desenlaces secundarios

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

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

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

4. Frecuencia de necesidad de suspensión del medicamento vasopresor.

5. Frecuencia de falla terapéutica, definida como la persistencia de hipotensión arterial materna con una velocidad de infusión del vasopresor de 2.7 mL/kg/hora.

6. Frecuencia de náuseas y vómito intra y postoperatorios hasta 24 horas.

7. Frecuencia de efectos adversos medicamentosos (bradicardia, taquicardia, arritmias, palpitaciones, angina, ensanchamiento QRS, cefalea, lesión tisular por extravasación) durante la infusión del vasopresor.

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

La recolección de los datos se hará de manera prospectiva. El anesestesiólogo / residente de anesestesiología a cargo del caso durante la cesárea hará una recolección prospectiva de la información obtenida de los dispositivos de monitoría y de la paciente. 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-Anesestésicos y el área de hospitalización por el residente de anesestesiología; 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

Tabla 6. VARIABLES				
VARIABLE	NATURALEZA	DEFINICIÓN OPERACIONAL	MEDICIÓN	ESCALA DE MEDIDA
Edad	Cuantitativa-discreta	Años cumplidos al momento de la intervención	Razón	Años
Peso	Cuantitativa-continua	Peso en kilogramos al momento de la intervención	Razón	Kilogramos
Talla	Cuantitativa - continua	Talla en centímetros al momento de la intervención	Razón	Centímetros
Edad gestacional estimada	Cuantitativa-continua	Edad gestacional en semanas determinada por el obstetra al momento de la intervención	Razón	Semanas
Indicación de cesárea	Cualitativa	Diagnóstico que motiva el parto por cesárea según el concepto del obstetra	Nominal	Diagnóstico médico
Fórmula obstétrica	Cuantitativa discreta	Antecedente de # de gestaciones (G), partos (P), cesáreas (C) o abortos (A) previos	Razón	Número de eventos

<b>Posición</b>	Cualitativa	Posición en que se realiza la punción lumbar	Nominal	Decúbito lateral/ sentada
<b>Sitio de punción</b>	Cualitativa	Espacio intervertebral en el que se realiza la punción lumbar	Nominal	L1-L2/ L2-L3/ L3-L4
<b>Nivel sensitivo</b>	Cualitativa	Nivel sensitivo por discriminación térmica alcanzado a los 15 min de administrar la anestesia subaracnoidea	Nominal	Dermatoma
<b>Duración cirugía</b>	Cuantitativa-continua	Tiempo transcurrido desde la incisión cutánea hasta el cierre de piel	Razón	Minutos
<b>Presión Arterial Sistólica (PAS) basal</b>	Cuantitativa-discreta	Promedio de 3 tomas de PAS en intervalos de 2 minutos al momento de ingreso a sala de cirugía	Razón	mmHg
<b>Presión Arterial Sistólica (PAS)</b>	Cuantitativa-discreta	PAS registrada en intervalos de 5 minutos durante el procedimiento quirúrgico	Razón	mmHg
<b>Presión Arterial Diastólica (PAD)</b>	Cuantitativa-discreta	PAD registrada en intervalos de 5 minutos durante el procedimiento quirúrgico	Razón	mmHg
<b>Presión Arterial Media (PAM)</b>	Cuantitativa-discreta	PAM registrada en intervalos de 5 minutos durante el procedimiento quirúrgico	Razón	mmHg
<b>Frecuencia cardiaca (FC)</b>	Cuantitativa-discreta	FC registrada en intervalos de 5 minutos durante el procedimiento quirúrgico	Razón	Latidos por minuto
<b>pH de arteria umbilical</b>	Cuantitativa-continua	Valor de pH arteria umbilical tomado al momento del clampeo del cordón umbilical	Razón	pH
<b>Base déficit de arteria umbilical (BD)</b>	Cuantitativa-continua	Valor de BD de arteria umbilical tomado al momento del clampeo del cordón umbilical	Razón	mmol/L
<b>pCO<sub>2</sub> de arteria umbilical</b>	Cuantitativa-continua	Valor de pCO <sub>2</sub> de arteria umbilical tomado al momento del clampeo del cordón umbilical	Razón	mmHg

<b>Edad gestacional calculada por Capurro</b>	Cuantitativa-continua	Edad gestacional en semanas calculada por el pediatra por el método de Capurro al momento del nacimiento	Razón	Semanas
<b>APGAR 1 min</b>	Cuantitativa-discreta	Puntuación APGAR al minuto de nacido	Razón	0 a 10
<b>APGAR 5 min</b>	Cuantitativa-discreta	Puntuación APGAR a los 5 minutos de nacido	Razón	0 a 10
<b>Número de ajustes</b>	Cuantitativa-discreta	Número de veces que se cambió la velocidad de infusión del medicamento vasopresor	Razón	Número de ajustes
<b>Náuseas intra-operatorias</b>	Cualitativa	Presencia o no de náuseas intraoperatorias	Nominal	Si / No
<b>Náuseas post-operatorias</b>	Cualitativa	Presencia o no de náuseas 24 horas postoperatorias	Nominal	Si / No
<b>Vómito intra-operatorio</b>	Cualitativa	Presencia o no de vómito intraoperatorio	Nominal	Si / No
<b>Vómito post-operatorio</b>	Cualitativa	Presencia o no de vómito 24 horas postoperatorias	Nominal	Si / No
<b>Efectos Adversos a medicamento</b>	Cualitativa	Presencia de bradicardia, taquicardia, arritmias, palpitaciones, angina, ensanchamiento de QRS, cefalea, lesión por extravasación	Nominal	Si / No
<b>Falla profiláctica</b>	Cualitativa	Presencia de PAS < 20% de la PAS basal con la velocidad de infusión inicial del medicamento vasopresor	Nominal	Si / No
<b>Suspensión del medicamento vasopresor</b>	Cualitativa	Necesidad de suspender infusión del medicamento vasopresor por persistencia de criterios de HTA	Nominal	Si / No
<b>Falla Terapéutica</b>	Cualitativa	Persistencia de hipotensión arterial materna con una velocidad de infusión de 2.7 mL/kg/hora	Nominal	Si / No
<b>Líquidos endovenosos</b>	Cuantitativa-continua	Cantidad de cristaloides infundidos en intraoperatorio	Razón	Mililitros

<b>Sangrado intra-operatorio</b>	Cuantitativa-continua	Sangrado estimado por el anestesiólogo durante el procedimiento quirúrgico	Razón	Mililitros
<b>Satisfacción</b>	Cualitativa	Aceptación de la materna a recibir la misma técnica anestésica en un futuro	Nominal	Si / No

### 8.3 Registro y almacenamiento de datos

Para la recolección de los datos, estos se tomarán del registro prenatal, la historia clínica materna, la hoja de anestesia, los dispositivos de monitoría, el reporte de gases arteriales y la historia clínica neonatal. Inicialmente, el residente de anestesiología a cargo del caso registrará todos los datos en un formato previamente diseñado (Anexo 1) para cada caso. Posteriormente, los datos de todos los casos se ingresarán en una base de datos electrónica en formato EXCEL previamente diseñada; este registro electrónico 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 estadístico a cargo del análisis, los investigadores principales y los Comités de Ética en Investigación de la Universidad Nacional de Colombia y del Hospital La Victoria – Sede Instituto Materno Infantil, tendrán acceso a la base de datos final. Ninguno de los otros participantes en el presente estudio podrá tener acceso a esta información. El estadístico y los investigadores permanecerán ciegos hasta que concluya el análisis de los datos.

El análisis estadístico de los datos se realizará con el software STATA 12.0.

Las variables cualitativas se presentarán en forma de proporciones y números absolutos y las variables cuantitativas se presentarán en forma de promedios y desviación estándar en caso de distribuirse normalmente, en caso contrario se presentarán en forma de medianas y rangos intercuartílicos. La normalidad de las variables se medirá con la prueba estadística Shapiro-Wilks. Se plantea inicialmente un análisis descriptivo de las variables en los dos grupos. Se compararán los datos del grupo de dopamina contra el grupo de fenilefrina. Se compararán las medidas de resumen de las variables continuas con distribución normal mediante t de Student, aquellas que no se distribuyan normalmente se analizarán con pruebas no paramétricas (Kruskal-Wallis y Mann-Whitney) para evaluar diferencias entre los grupos. Las diferencias entre grupos para las variables cualitativas se evaluarán mediante una  $\chi^2$  de Pearson y una prueba Exacta de Fisher. Como medida 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 arterial en cada grupo de intervención. Los resultados serán considerados estadísticamente significativos cuando se obtenga un valor de  $p < 0,05$ .

No se plantea estratificación o un análisis multivariado por el tamaño de la muestra requerida. 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**

Cualquier modificación del protocolo que pueda impactar la realización del estudio, el bienestar o la seguridad de la paciente y/o el producto de su gestación, incluyendo cambios en los objetivos, diseño, población, tamaño de muestra, intervenciones o aspectos administrativos significativos requerirán una enmienda formal del protocolo; se diligenciará el formato de enmiendas al protocolo (Anexo 2) y se presentará 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 previo a su registro e implementación.

## **10.2 Manejo de datos perdidos**

Se espera una pérdida baja de pacientes por condiciones inherentes al diseño del estudio, el seguimiento y la recolección de los datos se extenderá solo por 24 horas en pacientes hospitalizadas. En caso de perderse menos del 5% de las pacientes no se realizará ningún análisis adicional por considerar que no afecta el resultado de manera significativa. En caso de perderse entre el 5-20% de las pacientes se hará un “análisis por intención a tratar” trazando un escenario del peor caso. En caso de perderse mas del 20% de las pacientes, no se podrán sacar conclusiones significativas del presente estudio.

Se considerarán pérdidas del estudio aquellas pacientes en las 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 35 semanas por el método de Capurro

## **10.3 Reporte de eventos adversos**

En nuestro estudio un evento adverso será definido como cualquier suceso médico inesperado en la paciente. Se registrarán todos los eventos adversos que ocurran desde la entrada en el estudio hasta el alta hospitalaria en la sección de observaciones de la hoja de registro de datos. Si la paciente experimenta un evento adverso después de firmar el consentimiento informado pero aún no ha comenzado a recibir intervención del estudio, se considerará como un Evento Adverso Inesperado no Relacionado con los fármacos del estudio. Si 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, se considerará como una complicación, lo cual está definido en el presente protocolo como efecto adverso medicamentoso y se registrará como desenlace secundario. Se garantizará el manejo integral e interdisciplinario de la gestante y su recién nacido durante su participación en el presente estudio y su estancia hospitalaria; así como el manejo de los efectos adversos medicamentosos y de los eventos adversos ocurridos derivados de su participación en el presente estudio y su atención médica.

## 10.4 Violaciones al protocolo

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 revisarán los procesos de reclutamiento, aleatorización, ocultamiento, enmascaramiento, intervención, recolección y manejo de datos, análisis y difusión a necesidad, para determinar su validez y transparencia. En caso de considerar incumplimiento o violación al protocolo en algún proceso, que pueda influir en la transparencia o validez de los resultados, podrán interrumpir la continuidad del presente estudio.

## 10.5 Criterios de terminación del estudio

Se terminará la investigación en la paciente en los siguientes casos según el artículo 12 de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud<sup>(73)</sup> **“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”.**

Se suspenderá 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

Los resultados del presente estudio clínico estarán publicados en el Repositorio Institucional de La Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá; adicionalmente se presentará al Comité Editor de la Revista Colombiana de Anestesiología para su publicación a la comunidad científica.

# 11. Logística del estudio

## 11.1 Lugar de ejecución

Salas de cirugía del Hospital La Victoria – Sede Instituto Materno Infantil

## 11.2 Cronograma

INICIO: MARZO DE 2014

TERMINACIÓN: ABRIL 2015

ACTIVIDAD / MES	2014										2015				
	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPT	OCTUBRE	NOV	DIC	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO
Preparación y aprobación trabajo de investigación															
Aprobación por Comités de Ética y registro.															
Implementación e intervención.															
Recolección y registro de datos.															
Análisis estadístico.															
Preparación del informe final y difusión															

## 11.3 Presupuesto y financiación

La Institución participante aportará la población a estudio, los equipos e insumos necesarios para la realización de la cesárea y la administración de la anestesia subaracnoidea, 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, y los insumos necesarios para la intervención del presente estudio que no disponibles en la institución, estarán a cargo de recursos propios de los investigadores.

<b>Tabla 7. PRESUPUESTO INICIAL</b>			
<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	\$ 3.248.000	\$ 53.168.000
<b>TOTALES</b>	<b>\$ 49.920.000</b>	<b>\$ 20.378.000</b>	<b>\$ 70.298.000</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 dopamina	Intervención del estudio	32	7.100	-	227.200	227.200
4	Equipo de bomba	Intervención del estudio	64	26.400	-	1.689.600	1.689.600
					49.920.000	3.248.000	53.168.000

## **12. Productos esperados**

Luego de culminada la investigación se contará con un protocolo de intervención efectivo para su implementación en las instituciones de salud.

Se espera que la investigación contribuya a generar argumentos para sugerir un nuevo manejo preventivo de la hipotensión arterial en gestantes a quienes se administra anestesia subaracnoidea para cesárea segmentaria categorías NICE 3 y 4, con el fin de mejorar desenlaces maternos y neonatales.

El proyecto aportará en el desarrollo del grupo y líneas de investigación de la Unidad Especializada de Anestesiología de la Universidad Nacional de Colombia.

## 13. Consideraciones éticas

### 13.1 Aprobación Comité de Ética en Investigación

Por tratarse de un ensayo clínico en humanos catalogado como de riesgo mayor que el mínimo, debido a que emplea métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos, se presentó este protocolo al Comité de Bioética del Hospital La Victoria E.S.E. – Sede Instituto Materno Infantil, para su revisión y aprobación con respecto al contenido científico y adherencia a regulaciones vigentes de investigación en seres humanos.

La realización del presente ensayo clínico en la Institución en mención fue aprobada por el Comité de Bioética de la misma, como consta en el Acta de Comité No 004/14 de noviembre 20/14.

### 13.2 Normatividad

El presente estudio se acoge a las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud contenidas en el Código de Nuremberg 1949<sup>(74)</sup>, la Declaración de Helsinki<sup>(75)</sup>, 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<sup>(76)</sup>, y en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia<sup>(73)</sup>.

Se incluirán pacientes de edad igual o mayor a 14 años, por lo cual en cumplimiento de la mencionada resolución, en las pacientes menores de 18 años de edad, se obtendrá el Consentimiento Informado de quien ejerza patria potestad sobre la menor o representante legal de la misma, Consentimiento Informado de la paciente, y certificación del sicólogo de la Institución sobre la capacidad de entendimiento, razonamiento y lógica del sujeto; según lo estipulado en los artículos 25 y 26, capítulo III de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia<sup>(73)</sup>.

**“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.”*

### **13.3 Riesgos y beneficios**

A las pacientes intervenidas se les administrará medicamentos vasopresores, los cuales no están exentos de efectos adversos medicamentosos en diversos sistemas. El riesgo de estos efectos es mitigado ya que se capacitará a todo el personal en el manejo de estos medicamentos, se cumplirán y se suministrarán todos los estándares de vigilancia y cuidados peri-operatorios, y no se modificarán otros aspectos de la técnica anestésica estándar de ninguna de los pacientes que ingresa al estudio. Las pacientes intervenidas se beneficiarán al recibir manejo adecuado de una de las complicaciones más frecuentes durante la anestesia subaracnoidea en cesárea, evitando todas las consecuencias fisiopatológicas de la hipotensión arterial materna durante el procedimiento en ella y en su hijo (a); con los resultados del presente estudio se espera beneficiar a toda la población de gestantes que requiere este procedimiento quirúrgico.

### **13.4 Confidencialidad**

Los datos obtenidos durante la realización del estudio estarán codificados, solo serán usados con un carácter científico, y solo tendrán acceso a estos el grupo de investigadores. La publicación de los resultados se hará de forma grupal y en ningún momento se publicarán datos individuales, por lo que la confidencialidad de los datos obtenidos en el desarrollo de este estudio estarán garantizados independientemente de su participación en el estudio.

### **13.5 Compensación**

Las pacientes que acepten participar del presente estudio no recibirán compensación económica ni material por parte de las personas relacionadas con el mismo.

### **13.6 Consentimiento informado**

Las pacientes elegibles para el estudio recibirán información de personal sanitario capacitado y discutirán con este las dudas al respecto. Esta persona obtendrá la firma del Consentimiento Informado (Anexo 4) de las gestantes que decidan participar en el estudio, para recibir una de las dos intervenciones explicando de forma amplia, clara, transparente y verídica el objetivo del presente estudio, los beneficios y los riesgos asociados y su posibilidad de disentir; adicionalmente consienten la toma de muestra de sangre del cordón umbilical y su posterior análisis, así como el uso del análisis de los datos surgidos del presente estudio para los objetivos planteados, sin revelar en ningún momento la identidad del paciente ni de su hijo(a).

### **13.7 Conflicto de intereses**

Ninguno de los investigadores ni participantes en el presente estudio declaró tener consultas pagas con compañías farmacéuticas y no es miembro de ninguna compañía que se pueda beneficiar de los resultados del presente estudio, como se hace constar en el formato de conflicto de intereses<sup>(77)</sup> (Anexo 5).

# Anexo 1: Formato Recolección de Datos

# ASIGNACIÓN PACIENTE: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_  
**“DOPAMINA COMPARADA CON FENILEFRINA PARA PREVENCIÓN Y MANEJO DE LA HIPOTENSIÓN ARTERIAL ASOCIADA A ANESTESIA SUBARACNOIDEA PARA CESÁREA SEGMENTARIA CATEGORÍA NICE 3-4. Un ensayo clínico aleatorizado, 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. pCO2 A. UMBILICAL \_\_\_\_\_ mmHg

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

## OBSERVACIONES

## Anexo 2: Formato 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"/>	<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:		
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

- Favorable
- No idóneo
- Rechazado

**Observaciones:**

## Anexo 3. Formato Notificación 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"/> Anomalia 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:		

## Anexo 4: Formato Consentimiento Informado

Fecha \_\_\_\_\_  
Paciente \_\_\_\_\_

### 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:

**“DOPAMINA COMPARADA CON FENILEFRINA PARA PREVENCIÓN Y MANEJO DE LA HIPOTENSIÓN ARTERIAL ASOCIADA A ANESTESIA SUBARACNOIDEA PARA CESÁREA SEGMENTARIA CATEGORÍA NICE 3-4.**

**Un ensayo clínico aleatorizado, 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 dopamina, 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 arterial, 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.

Fecha \_\_\_\_\_  
 Paciente \_\_\_\_\_  
 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:

**“DOPAMINA COMPARADA CON FENILEFRINA PARA PREVENCIÓN Y MANEJO DE LA HIPOTENSIÓN ARTERIAL ASOCIADA A ANESTESIA SUBARACNOIDEA PARA CESÁREA SEGMENTARIA CATEGORÍA NICE 3-4.**

**Un ensayo clínico aleatorizado, 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

Fecha \_\_\_\_\_  
 Paciente \_\_\_\_\_

## 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, siquiatra 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:

**“DOPAMINA COMPARADA CON FENILEFRINA PARA PREVENCIÓN Y MANEJO DE LA HIPOTENSIÓN ARTERIAL ASOCIADA A ANESTESIA SUBARACNOIDEA PARA CESÁREA SEGMENTARIA CATEGORÍA NICE 3-4.  
 Un ensayo clínico aleatorizado, 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

## Anexo 5: Formato Declaración Conflicto Intereses

Nombre del estudio:

- “Dopamina Comparada Con Fenilefrina Para Prevención Y Manejo De La Hipotensión Arterial Asociada A Anestesia Subaracnoidea Para Cesárea Segmentaria Categoría NICE 3-4. Un Ensayo Clínico Aleatorizado, 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 academico 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 anesthesia. 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 MdIP, editor. 2012.

11. Gholitabar M, Ullman R, James D, Griffiths M. Caesarean 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 anesthesia: the serious complication repository project of the Society for Obstetric Anesthesia 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 anestesiologia y reanimacion*. 2013 Nov;60(9):511-8. PubMed PMID: 23092743. Epub 2012/10/25. Profilaxis y tratamiento de la hipotensión 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. *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.htm> 013.
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 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. Dopamine Drug Information [Internet]. Wolters Kluwer. 2014.
50. McDonald RH, Jr., Goldberg LI, McNay JL, Tuttle EP, Jr. EFFECT OF DOPAMINE IN MAN: AUGMENTATION OF SODIUM EXCRETION, GLOMERULAR FILTRATION RATE, AND RENAL PLASMA FLOW. *The Journal of clinical investigation*. 1964 Jun;43:1116-24. PubMed PMID: 14171789. Pubmed Central PMCID: PMC289593. Epub 1964/06/01. eng.
51. Salomon NW, Plachetka JR, Copeland JG. Comparison of dopamine and dobutamine following coronary artery bypass grafting. *The Annals of thoracic surgery*. 1982 Jan;33(1):48-54. PubMed PMID: 6978111. Epub 1982/01/01. eng.

52. Hugh C. Hemmings B, MD, phd, Talmage D. Egan, MD CHAPTER 22. VASOPRESSORS AND INOTROPES. In: Saunders, editor. PHARMACOLOGY AND PHYSIOLOGY FOR ANESTHESIA: FOUNDATIONS AND CLINICAL APPLICATION: Elsevier; 2013. p. 390-404.
53. Goldberg LI, Rajfer SI. Dopamine receptors: applications in clinical cardiology. *Circulation*. 1985 Aug;72(2):245-8. PubMed PMID: 2860983. Epub 1985/08/01. eng.
54. MacGregor DA, Smith TE, Prielipp RC, Butterworth JF, James RL, Scuderi PE. Pharmacokinetics of dopamine in healthy male subjects. *Anesthesiology*. 2000 Feb;92(2):338-46. PubMed PMID: 10691218. Epub 2000/02/26. eng.
55. Cabalum T, Zugaib M, Lieb S, Nuwayhid B, Brinkman CR, 3rd, Assali NS. Effect of dopamine on hypotension induced by spinal anesthesia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1979 Mar 15;133(6):630-4. PubMed PMID: 426018. Epub 1979/03/15. eng.
56. Rolbin SH, Levinson G, Shnider SM, Biehl DR, Wright RG. Dopamine treatment of spinal hypotension decreases uterine blood flow in the pregnant ewe. *Anesthesiology*. 1979 Jul;51(1):37-40. PubMed PMID: 36821. Epub 1979/07/01. eng.
57. Clark RB, Brunner JA, 3rd. Dopamine for the treatment of spinal hypotension during cesarean section. *Anesthesiology*. 1980 Dec;53(6):514-7. PubMed PMID: 7457972. Epub 1980/12/01. eng.
58. Wilkening RB, Meschia G. Fetal oxygen uptake, oxygenation, and acid-base balance as a function of uterine blood flow. *The American journal of physiology*. 1983 Jun;244(6):H749-55. PubMed PMID: 6859277. Epub 1983/06/01. eng.
59. Clapp JF, 3rd. The relationship between blood flow and oxygen uptake in the uterine and umbilical circulations. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1978 Oct 15;132(4):410-3. PubMed PMID: 707583. Epub 1978/10/15. eng.
60. Yokoyama H KN, Toda K. Continuous infusión of dopamine to maintain stable arterial pressure during spinal anaesthesia for caesarean section. *European Journal of Anaesthesiology*. 1997;14:72-3.
61. 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.
62. 203826 phenylephrine hydrochloride injection [Internet]. U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. 2014 [cited 10/10/2014].

63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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).
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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).
74. The Nuremberg Code. <http://www.hhs.gov/ohrp/archive/nurcode.html1949>.

75. Association WM. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/1964>.
76. 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).
77. 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.