

# Efectos de la Infusión Continua Profiláctica de Fenilefrina sobre la Estrategia de Reducción de la Masa de Anestésico Local en Pacientes Sometidas a la Raquianestesia para Cesárea

Vinícius Pereira de Souza, TSA <sup>1</sup>, José Luiz Gomes del Amaral, TSA <sup>2</sup>, Maria Ângela Tardelli, TSA <sup>3</sup>, Américo Massafuni Yamashita, TSA <sup>4</sup>

**Resumen:** Souza VP, Amaral JLG, Tardelli MA, Yamashita AM - Efectos de la Infusión Continua Profiláctica de Fenilefrina sobre la Estrategia de Reducción de la Masa de Anestésico Local en Pacientes Sometidas a la Raquianestesia para Cesárea.

**Justificativa y objetivos:** La reducción de la masa del anestésico local minimiza los efectos de la hipotensión arterial postraquianestesia para cesárea, y reduce la incidencia de eventos adversos maternos preservando el bienestar fetal, pero puede conllevar a una anestesia insuficiente. La hipotensión asociada a las mayores masas de anestésico subaracnoideo puede ser controlada con una infusión continua profiláctica de fenilefrina. Fueron evaluados los efectos de la infusión continua profiláctica de fenilefrina para el control presórico sobre los resultados maternos y conceptuales, en cesáreas con diferentes dosis de bupivacaína hiperbárica en la raquianestesia.

**Método:** Se realizó un ensayo clínico prospectivo, no aleatorio con 60 embarazadas a término, admitidas para la cesárea electiva. Las pacientes fueron ubicadas en dos grupos, en dependencia de la dosis de bupivacaína hiperbárica administrada en la raquianestesia, 12 u 8 mg, añadida de 5 µg de sufentanil y 100 µg de morfina. Se realizó la hidratación con 10 mL.kg<sup>-1</sup> de solución de Ringer con lactato antes del bloqueo. Inmediatamente se inició la infusión continua de 100 µg.min<sup>-1</sup> de fenilefrina, manteniendo la presión arterial en los valores basales. Fueron evaluados: nivel de bloqueo anestésico, consumo de vasopresores, incidencia de eventos adversos maternos y condiciones del recién nacido.

**Resultados:** Los datos maternos fueron similares entre los grupos en cuanto al nivel de bloqueo anestésico, consumo de fenilefrina por tiempo, incidencias de hipotensión, bradicardia, náuseas, vómitos, disnea, dolor y temblores. Los datos conceptuales arrojaron una similitud entre los grupos en cuanto a la gasometría y a la dosificación de lactato en los vasos umbilicales. Todos los recién nacidos presentaron un pH > 7,2.

**Conclusiones:** Manteniendo la presión arterial con infusión profiláctica continua de fenilefrina, la incidencia de eventos adversos maternos y las condiciones de nacimiento conceptuales no son diferentes cuando la raquianestesia se hace con 12 mg u 8 mg de bupivacaína hiperbárica.

**Descriptor:** ANESTESIA: Obstétrica; ANESTÉSICOS: Local, bupivacaína; CIRUGÍA: Cesárea; COMPLICACIONES; FÁRMACOS: fenilefrina; TÉCNICAS ANESTÉSICAS: Regional, subaracnoidea.

[Rev Bras Anesthesiol 2011;61(4): 222-230] ©Elsevier Editora Ltda.

## INTRODUCCIÓN

La raquianestesia es la técnica anestésica más utilizada en todo el mundo para la cesárea <sup>1-4</sup>. La hipotensión arterial, sin embargo, persiste como la principal complicación relacionada con esa técnica <sup>5-7</sup>, asociándose a eventos adversos mater-

nos, como náuseas, vómitos, disnea, incomodidad, y elementos conceptuales, como la acidosis y sufrimiento fetal, daño neurológico y muerte <sup>8-9</sup>.

Varias estrategias se usan para la prevención de la hipotensión arterial relacionada con la raquianestesia, destacando la reducción de la masa de anestésico local y la infusión continua profiláctica de fenilefrina. La adición de analgésicos opiáceos liposolubles a la raquianestesia permitió reducir la masa de anestésico local administrada <sup>10</sup>, la incidencia, la gravedad y la duración de la hipotensión arterial, el consumo de vasopresores y la duración de bloqueo motor <sup>11-16</sup>. Ya la infusión de fenilefrina se muestra como segura y eficaz, y no presenta los riesgos de bloqueo anestésico insuficiente que provienen de la disminución de la masa de anestésico local <sup>17-19</sup>.

Este estudio tuvo el objetivo de evaluar, comparativamente, los efectos de la infusión continua profiláctica de fenilefrina sobre los resultados maternos y conceptuales, en la situación de dos masas diferentes de anestésico local habitualmente administradas en raquianestesia para la cesárea electiva.

Recibido del Hospital Mater Dei, Belo Horizonte, MG, Brasil.

1. Intensivista – AMIB; Coordinador del Servicio de Anestesiología del Hospital Mater Dei
2. Profesor Titular de la Asignatura de Anestesiología, Dolor y Cuidados Intensivos de la Escuela Paulista de Medicina de la Universidade Federal Estadual Paulista, EPM-UNIFESP
3. Profesora Adjunta de la Asignatura de Anestesiología, Dolor y Cuidados Intensivos de la EPM-UNIFESP
4. Profesor Asistente de la Asignatura de Anestesiología, Dolor y Cuidados Intensivos de la EPM-UNIFESP

Artículo sometido el 12 de agosto de 2010.

Aprobado para su publicación el 28 de diciembre de 2010.

Dirección para correspondencia:

Dr. Vinícius Pereira de Souza

Rua Araguari, 1331 / 1401

Santo Agostinho

30190111 – Belo Horizonte, MG, Brasil

E-mail: vinicius.ps@terra.com.br

## MÉTODO

Posteriormente a la aprobación de los Consejos de Ética del Hospital Mater Dei en Belo Horizonte/MG, y de la UNIFESP en São Paulo/SP y de la firma del término de consentimiento informado por parte de las pacientes, se realizó un ensayo clínico, prospectivo, no aleatorio, con 60 embarazadas a término (embarazo con más de 37 semanas), estado físico I y II por la Sociedad Norteamericana de Anestesiología (ASA), admitidas para la cirugía de cesárea electiva.

Fueron constituidos criterios de exclusión de obesidad con índice de masa corporal mayor que  $30 \text{ kg.m}^{-2}$ ; historial de pre-eclampsia y/o hipotensión arterial previa; presencia de enfermedades cardíacas o cerebrovasculares; rotura de la bolsa amniótica; presencia de señales que indicasen el inicio de trabajo de parto y situaciones que envolvían algunas contraindicaciones para la realización de la anestesia subaracnoidea.

Las pacientes fueron distribuidas en dos grupos,  $G_{12}$  y  $G_8$ , dependiendo de la dosis de bupivacaína hiperbárica inyectada en la raquianestesia.

La monitorización incluyó la cardioscopía, oximetría de pulso y la presión arterial no invasiva. La venoclisis fue realizada con catéter intravascular 18G. El sondeo vesical demoró a juicio del equipo de cirugía.

Todas las pacientes recibieron una expansión volémica con solución de Ringer con lactato, en dosis de  $10 \text{ mL.kg}^{-1}$ , administrada 10 a 15 minutos antes de la realización del bloqueo anestésico, con volumen total de 1000 mL hasta el momento del nacimiento.

La raquianestesia fue realizada con la paciente en posición sentada, punción entre la 2ª y la 3ª vértebras lumbares, con una aguja 27G, de punta de lápiz. Posteriormente a la punción, la paciente fue posicionada en decúbito dorsal, con una desviación uterina hacia la izquierda por medio de un cojín que se puso por debajo de la cadera derecha.

En el grupo  $G_{12}$ , fueron inyectados 12 mg de bupivacaína hiperbárica y en el grupo  $G_8$ , 8 mg. En los dos grupos se añadieron  $5 \mu\text{g}$  de sufentanil y  $100 \mu\text{g}$  de morfina a la solución anestésica. La velocidad de inyección fue de un mililitro a cada 10 segundos.

La presión arterial se obtuvo por medio de un método oscilométrico, con manguito de presión colocado en el brazo izquierdo. La presión inicial, considerada basal, se obtuvo después de la entrada de la paciente en quirófano, en decúbito dorsal, sin el cojín que estaba por debajo de la cadera. Después del bloqueo del neuro eje, la presión arterial se midió automáticamente a cada 3 minutos hasta el momento del nacimiento.

La infusión continua de fenilefrina fue realizada en una bomba de jeringa iniciada inmediatamente después de la raquianestesia. La velocidad de infusión inicial de fenilefrina fue de  $100 \mu\text{g.min}^{-1}$ , seguida de ajustes para mantener la presión arterial de la paciente en los valores obtenidos antes de la realización del bloqueo. La infusión del vasopresor fue interrumpida después de la extracción fetal, inmediatamente después del pinzamiento del cordón umbilical.

En presencia de la caída de la presión arterial por debajo de 10% de la presión inicial, se administró un bolo de  $50 \mu\text{g}$  de fenilefrina. La hipotensión arterial se definió como la reducción, además del 20% en la presión arterial sistólica inicial.

La hipotensión arterial, a su vez, fue definida como un aumento de la presión arterial sistólica por encima de un 20% de la presión inicial. En presencia de hipotensión, se interrumpía la infusión de fenilefrina, reiniciándose inmediatamente después de la primera medida de presión que indicaba el retorno de la presión arterial a su nivel basal.

La bradicardia quedó definida como la reducción de la frecuencia cardíaca por debajo de 50 lpm. Cuando la bradicardia venía seguida de presión arterial normal y/o hipotensión, se interrumpía la infusión de fenilefrina. Si la bradicardia viniese seguida de hipotensión arterial, se administraba  $1,0 \text{ mg}$  de atropina por vía venosa.

En caso de quejidos de dolor e incomodidad por parte de la paciente, a cualquier momento de la cirugía, se administraba un bolo por vía venosa de  $10 \mu\text{g}$  de sufentanil, asociado a la cetamina  $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ .

Inmediatamente después del nacimiento, se hacía el doble pinzamiento de un segmento de 10 a 15 cm del cordón umbilical para la recolección de una muestra de sangre de la vena y de la arteria umbilical del concepto, para la realización de la gasometría y la dosificación de lactato en una jeringa heparinizada. Las muestras fueron examinadas a más tardar en 60 minutos después de su recolección.

El proceso de anestesia previó niveles de bloqueo anestésico sensitivo, obtenidos 5 y 10 minutos después de la realización del bloqueo subaracnoideo, en ambas líneas axilares medias por el *pinprick-test*.

Los intervalos de tiempo registrados durante la anestesia fueron: tiempo entre el término de la realización del bloqueo subaracnoideo y el nacimiento en minutos; tiempo entre la uterotomía y el nacimiento, en segundos; y el tiempo entre el término de la realización del bloqueo anestésico y el término de la cesárea, en minutos.

Se registró la masa total infundida de vasopresor, el número de episodios de hipotensión, hipotensión arterial y bradicardia; la necesidad de administración de atropina; los eventos adversos maternos como náuseas, vómitos, disnea, dolor, incomodidad y temblores; y la necesidad de complementación anestésica hasta el término de la cesárea.

En los recién nacidos fueron analizados los siguientes datos: el peso; el índice de Apgar en el primer y quinto minutos; la gasometría y la dosificación de lactato de arteria y vena umbilicales.

El análisis estadístico usado para las variables numéricas continuas fue el test *t* de Student, estudiando la homogeneidad de los grupos con relación a la edad, edad gestacional, peso, presión arterial sistólica inicial y frecuencia cardíaca inicial, volumen y masa total de vasopresores administrados, y los valores gasométricos y la dosificación de lactato de los vasos umbilicales. Los tiempos entre el bloqueo anestésico y el nacimiento y entre la uterotomía y el nacimiento se evaluaron por el test Mann-Whitney. Se tuvo en cuenta un nivel de significancia de un 0,05%.

Las diferencias entre los grupos con relación al nivel de bloqueo anestésico sensitivo se analizaron por el test de Xi-Cuadrado ( $\chi^2$ ) de tendencia. La incidencia de eventos adversos maternos y la necesidad de administración de atropina se analizaron por el test exacto de Fisher y por el Xi-Cuadrado ( $\chi^2$ ).

Los softwares de estadística utilizados fueron el Excel 97-2003 y el SPSS 16.0.

Considerando el nivel de significancia de un 5%, poder de 80% y el objetivo primario de control de la presión arterial por el apareamiento de náuseas y vómitos, se calculó el tamaño de la muestra en 23 pacientes en cada grupo. Se estudiaron 30 pacientes en cada grupo, en virtud de la recolección de los datos haber sido realizada previamente al cálculo de muestreo.

## RESULTADOS

Las principales indicaciones para la realización de la cesárea aparecen en la Tabla I. Con relación al estado físico de las pacientes, observamos que en los grupos  $G_{12}$  y  $G_8$  73,3% y 86,7% de las pacientes eran ASA I y 22,7%, y 13,3% eran ASA II de las pacientes, respectivamente.

Los grupos fueron homogéneos en cuanto a las características de las pacientes. (Tabla II).

**Tabla I** – Indicaciones de Cesárea

	$G_{12}$ (n)	$G_8$ (n)
Cesárea previa	13	15
Desproporción céfalo-pélvica	11	9
Pedido materno	4	2
Otras*	2	4

Valores presentados como número de pacientes.

\*Otras: Miomatosis uterina, oligohidramnio, macrosomía fetal

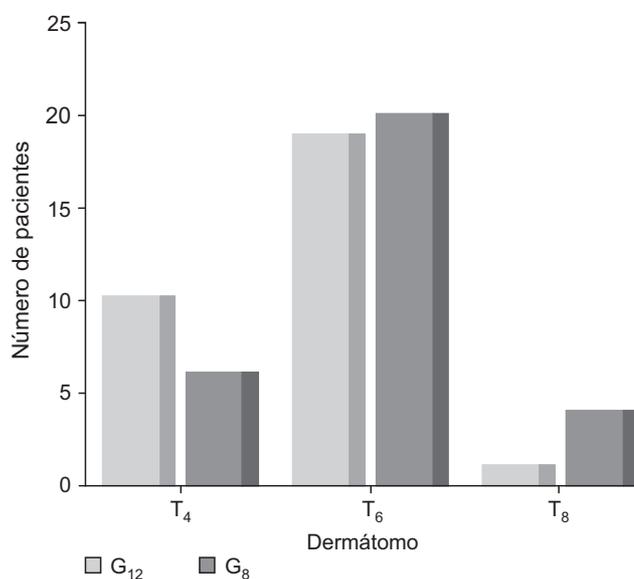
No hubo diferencias entre los grupos con relación a los niveles sensitivos de bloqueo anestésico, después de 5 y 10 minutos de aplicada la inyección subaracnoidea (Figuras 1 y 2). En los dos grupos, la mayor frecuencia del nivel del bloqueo sensitivo, después de 5 y 10 minutos de aplicada la inyección del anestésico local, fue en  $T_6$  y  $T_4$ , respectivamente.

Los promedios para el tiempo de bloqueo-nacimiento fueron de 23,3 minutos para  $G_{12}$  y 18,6 minutos para  $G_8$  (Tabla III), con una diferencia significativa entre grupos ( $p = 0,0009$ ). (Figura 3) El tiempo de uterotomía-nacimiento no presentó

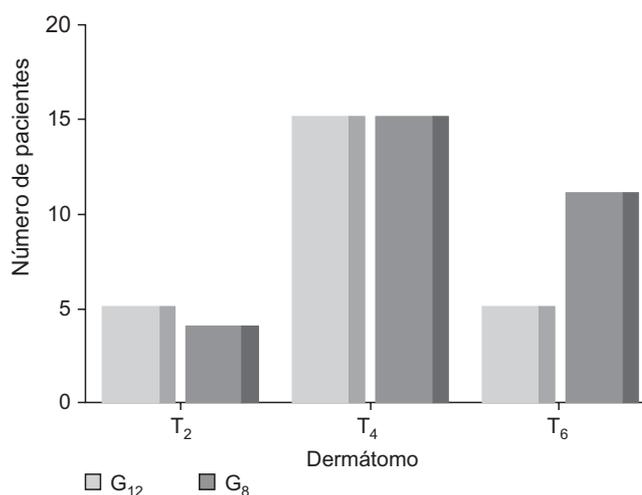
**Tabla II** – Características de las Pacientes

	$G_{12}$	$G_8$	p
Edad (años)	31 ± 6,2 (16 - 43)	31,1 ± 5,8 (23 - 43)	0,931
Peso (kg)	73,3 ± 10 (60 - 95)	74,5 ± 11,8 (54 - 104)	0,672
Altura (cm)	161,1 ± 20 (160 - 176)	163 ± 5,1 (153 - 171)	0,628
Edad gestacional (semanas)	38,6 ± 0,9	38,3 ± 0,7	0,154
Presión sistólica basal (mmHg)	122,3 ± 10,3 (105 - 142)	121,7 ± 10,6 (100 - 141)	0,825
Frecuencia cardíaca basal (lpm)	87,3 ± 12,3 (64 - 108)	87,9 ± 13,9 (60 - 115)	0,875

Valores presentados como promedio ± desviación estándar y (valor mínimo - valor máximo).



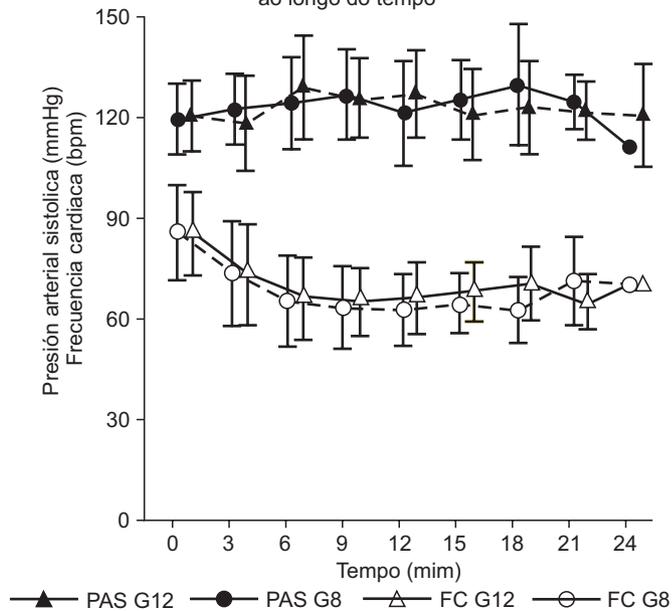
**Figura 1** – Nivel Sensitivo de Bloqueo Anestésico, después de 5 minutos de aplicada la inyección subaracnoidea en los grupos  $G_{12}$  y  $G_8$ .  $G_{12}$  - Grupo 12 mg ;  $G_8$  - Grupo 8 mg.



**Figura 2** – Nivel Sensitivo de Bloqueo Anestésico, después de 10 minutos de la inyección subaracnoidea en los grupos  $G_{12}$  y  $G_8$ .  $G_{12}$  - Grupo 12 mg ;  $G_8$  - Grupo 8 mg

ninguna diferencia significativa entre los grupos ( $p = 0,695$ ), registrando los promedios de 75,0 segundos para el grupo  $G_{12}$  y 73,9 segundos para el  $G_8$ . (Figura 4) La duración total del procedimiento, medida por el tiempo de bloqueo término

Evolución de la presión arterial sistólica e da frecuencia cardíaca ao longo do tempo



**Figura 3** – Evolución de los Promedios de la Presión Arterial Sistólica (mmHg) y de la frecuencia cardíaca (lpm) a lo largo del tiempo (min) en el G<sub>12</sub> y G<sub>8</sub>. PAS: Presión arterial sistólica; FC: Frecuencia cardíaca.

de la cirugía, presentó promedios de 72,44 minutos y 67,33 minutos en el G<sub>12</sub> y G<sub>8</sub>, respectivamente, sin diferencia significativa entre los grupos ( $p = 0,171$ ). (Tabla III).

La masa total de fenilefrina administrada presentó una diferencia significativa ( $p = 0,0023$ ) entre G<sub>12</sub> (promedio de 1024,3  $\mu\text{g}$ ) y G<sub>8</sub> (promedio de 794,2  $\mu\text{g}$ ). Comparando la relación entre la masa total de fenilefrina administrada por el tiempo de anestesia-nacimiento (tiempo de infusión de fenilefrina), no aparecieron diferencias entre los grupos ( $p = 0,9753$ ). No hubo diferencia entre los grupos, con relación a las incidencias de hipotensión e hipotensión arterial. La incidencia de bradicardia fue igual en los dos grupos y no hubo necesidad de administración de atropina (Tabla IV).

El mayor y el menor valor de presión arterial sistólica y de frecuencia cardíaca registrados no fueron diferentes entre los grupos (Tabla V). No hubo diferencias con relación a las evoluciones de los valores de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca entre los grupos. (Figura 3).

No hubo diferencias en la incidencia de eventos adversos maternos entre los grupos. (Tabla VI) Solamente una paciente (3,3%) del G<sub>12</sub> presentó náuseas y una paciente (3,3%) del G<sub>8</sub> disnea. Ninguna paciente se quejó de dolor, incomodidad o tuvo vómitos hasta el final de la operación. No fue necesaria una complementación anestésica en las pacientes estudiadas.

**Tabla III** – Tiempos Anestésico-quirúrgicos

	G <sub>12</sub>	G <sub>8</sub>	p
Bloqueo-nacimiento (minutos)	23,3 ± 5,6	18,6 ± 4,7	0,0009*
Uterotomía-nacimiento (segundos)	75 ± 53,6	73,9 ± 60,8	0,695
Bloqueo-término de la cirugía (minutos)	72,44 ± 15,70	67,33 ± 12,74	0,17

Valores presentados como promedio ± desviación estándar.

\*Estadística significativa:  $p < 0,05$

**Tabla IV** – Consumo de Vasopresores y Variables Hemodinámicas

	G <sub>12</sub>	G <sub>8</sub>	p
Masa total de fenilefrina administrada ( $\mu\text{g}$ )	1024,3 ± 277,4	794,4 ± 281,1	0,0023*
Masa de fenilefrina/tiempo de infusión ( $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$ )	44,06 ± 6,63	44,18 ± 13,97	0,957
Incidencia de Hipotensión Arterial**	7 (23%)	2 (6,6%)	0,145
Incidencia de Hipotensión Arterial**	11 (33,6%)	5 (16,7%)	0,144
Bradicardia**	4 (13,4%)	5 (16,7%)	0,735
Administración de atropina**	0 (0%)	0 (0%)	1

Valores presentados como promedio ± desviación estándar para el consumo de fenilefrina. Los otros datos (\*\*) aparecen como n y (%).

\*Estadística significativa:  $p < 0,05$

**Tabla V** – Valores de Presión Arterial y Frecuencia Cardíaca Máxima y Mínima en los Grupos G12 y G8

	G <sub>12</sub>	G <sub>8</sub>	p
Presión arterial sistólica			
Máxima (mmHg)	140,4 ± 10,8 (122-167)	137,2 ± 11,0 (115-155)	0,25
Mínima (mmHg)	108,5 ± 12,0 (77-140)	112,7 ± 10,3 (91-134)	0,15
Frecuencia cardíaca			
Máxima (lpm)	90,1 ± 11,8 (66-115)	89,6 ± 13,1 (66-112)	0,88
Mínima (lpm)	60,7 ± 7,9 (48-75)	60,8 ± 10,2 (46-89)	0,98

Los valores son presentados como promedio ± desviación estándar (máximo y mínimo).

**Tabla VI – Eventos Maternos Adversos**

	G <sub>12</sub>	G <sub>8</sub>	p
Náuseas	1 (3,3%)	0 (0%)	1
Vómitos	0 (0%)	0 (0%)	1
Dolor	0 (0%)	0 (0%)	1
Disnea	0 (0%)	1 (3,3%)	1
Temblores	4 (13,3%)	6 (20%)	0,729

Los valores presentados son lo números de episodios (porcentaje).

**Tabla VII – Características de los Recién nacidos**

	G <sub>12</sub>	G <sub>8</sub>	p
Peso (g)	3137,6 ± 352,9	3206,1 ± 405,2	0,488
APGAR 1 min < 7	1 (3,3%) *	0 (0%) *	1
APGAR 5 min < 7	0 (0%) *	0 (0%) *	1
Gasometría Arteria Umbilical:			
pH	7,33 ± 0,04	7,33 ± 0,04	0,839
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	45,8 ± 8,1	45,9 ± 6,9	0,925
Bicarbonato (mmol.L <sup>-1</sup> )	24 ± 4,5	23,8 ± 2,0	0,819
BE (mmol.L <sup>-1</sup> )	-1,2 ± 1,4	-1,3 ± 1,7	0,941
Lactato arterial (mmol.L <sup>-1</sup> )	1,8 ± 0,4	1,9 ± 0,5	0,781
Gasometría Vena Umbilical:			
pH	7,35 ± 0,04	7,35 ± 0,05	0,839
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	42,7 ± 6,1	42,7 ± 6,9	0,955
Bicarbonato (mmol.L <sup>-1</sup> )	23,6 ± 3,4	22,8 ± 1,9	0,275
BE (mmol.L <sup>-1</sup> )	-1,7 ± 1,3	-2,1 ± 1,7	0,412
Lactato venoso (mmol.L <sup>-1</sup> )	1,8 ± 0,4	1,9 ± 0,6	0,361
Acidosis fetal (pH < 7,2)	0 (0%)*	0 (0%)*	1

Los valores están presentados como promedio ± desviación estándar. \* Los valores están presentados como número y porcentaje de los pacientes.

Los datos de los recién nacidos de los dos grupos fueron homogéneos (Tabla VII). Solo un recién nacido del G<sub>12</sub> presentó Apgar igual a 3 en el primer minuto. Todos los otros presentaron una puntuación mayor que 7 en el Apgar del primer minuto. A los 5 minutos, la puntuación de ese índice fue mayor que 7 en todos los recién nacidos.

Los promedios de tiempo entre la recolección de sangre de la vena y la arteria umbilical y la realización de los exámenes gasométricos y las dosificaciones de lactato fueron de 20,29 minutos y 19,71 minutos para G<sub>12</sub> y G<sub>8</sub>, respectivamente. Los mayores intervalos de tiempo entre la recolección de la sangre y la realización de los exámenes fueron de 42 y 43 minutos para G<sub>12</sub> y G<sub>8</sub>, respectivamente.

## DISCUSIÓN

El estudio cuestiona los beneficios de la estrategia de reducción de la masa de anestésico local en la raquianestesia para cesárea electiva, sobre los resultados maternos y conceptuales, en la situación de infusión continua y profiláctica de la fenilefrina.

En la práctica clínica, la elección de la masa de anestésico local subaracnoidea administrada es realizada de manera intuitiva por parte de los profesionales, de acuerdo con la

agilidad y con la experiencia de los equipos de cirugía, considerando la mayor dispersión de los anestésicos en las parturientes. Optamos por administrar una mayor y una menor masa de anestésico, 12 mg u 8 mg de bupivacaína hiperbárica para los equipos quirúrgicos previamente conocidos con un mayor y un menor tiempo de cirugía, respectivamente. La homogeneidad de las características de las muestras y de los grupos estudiados, redujo el sesgo proveniente de la selección no aleatoria de los grupos.

La opción por la inyección subaracnoidea de 12 mg de bupivacaína hiperbárica está justificada por ser una dosis tradicionalmente administrada en raquianestesia para cesárea en la práctica clínica. Ya en la dosis de 8 mg, asociada a los opioides liposolubles, representa una reducción de un 33,33% de la masa total de bupivacaína administrada, y puede ser utilizada con seguridad para la realización de la raquianestesia para cesárea<sup>12,20</sup>. En una reciente publicación<sup>21</sup> se relata que las dosis entre 5 mg y 7 mg de bupivacaína hiperbárica, asociadas a los opioides, pueden ser utilizadas solamente por medio de un bloqueo combinado, siendo obligatoria la presencia del catéter epidural para la complementación analgésica. La dosis de 8 mg utilizada en nuestro estudio está por encima del límite mínimo preconizado por los autores, pudiendo ser administrada con seguridad en raquianestesia con una punción única, sin necesidad de bloqueo combinado. So-

lamente un estudio publicado por Bryson y col.<sup>22</sup> muestra la seguridad en la utilización de dosis de 4,5 mg de bupivacaína isobárica, asociadas a 50 µg de fentanil y 200 µg de morfina en raquianestesia para cesárea. Es necesaria sin embargo, la repetición de esos datos para las alteraciones de las conductas en la práctica clínica.

La asociación de los opioides liposolubles al anestésico local en la raquianestesia para cesárea ofrece una mejoría en la calidad del bloqueo anestésico, con una eficaz reducción del componente visceral del dolor durante la cesárea<sup>23</sup>. Dosis subaracnoideas mayores que 5 µg de sufentanil se asocian a una mejoría en la calidad del bloqueo anestésico, pero aumentan significativamente la incidencia de los efectos colaterales, como el prurito<sup>23,24</sup>. La asociación de sufentanil en una solución de raquianestesia reduce el período de latencia del bloqueo anestésico, mejora su calidad en el período intraoperatorio y proporciona una analgesia en el postoperatorio inmediato con una duración de cerca de 6 horas<sup>25</sup>.

Se asoció la morfina a la solución anestésica de raquianestesia para proporcionar una analgesia de mayor duración en el período postoperatorio inmediato. Al tratarse de un opioide hidrosoluble, la morfina presenta un inicio de acción más lento que los opioides liposolubles y una mayor duración de acción<sup>10</sup>. Fue estandarizada la dosis de 100 µg de morfina, porque los estudios relatan que las dosis mayores no añaden beneficios y están asociadas a una mayor incidencia de prurito<sup>26-28</sup>.

Una de los principales cambios de conceptos relacionados con la administración de la raquianestesia para la cesárea, está vinculado con la prevención de la hipotensión arterial postraquianestesia, por medio de la infusión profiláctica de fármacos alfa<sub>1</sub>-adrenérgicos, objetivando mínimas reducciones de la presión arterial. La administración profiláctica continua de fenilefrina reduce la incidencia de náuseas y vómitos maternos y trae como resultado un mayor pH de la sangre recogido en los vasos umbilicales<sup>17</sup>. En este estudio, optamos por la infusión profiláctica de fenilefrina para el control hemodinámico, objetivando mínimas caídas de la presión arterial.

Varias publicaciones en la literatura médica demostraron los beneficios de la reducción de la masa de anestésico local en raquianestesia para la cesárea, con la reducción de las incidencias de hipotensión arterial, náuseas y vómitos maternos, además de un menor consumo de vasopresores<sup>12,13,16,22,29</sup>. Sin embargo, esos estudios adoptaron una estrategia terapéutica de administración de vasopresores, frente a una reducción mayor o igual que un 30% de la presión arterial sistólica inicial o a la reducción de la presión arterial sistólica por debajo de 90 mmHg, después de la realización de la raquianestesia. Esa estrategia, sin embargo, ya no representa el "estándar oro" de la raquianestesia para la cesárea.

Por otro lado, los estudios que utilizaron la estrategia profiláctica de fenilefrina para el control de la presión, son pocos en ese contexto de reducción de la masa de anestésico local, teniendo en cuenta que su foco estaba básicamente en la perspectiva de comparación de modos diferentes de administración de fenilefrina. Por tanto, se adopta una dosis fija de

anestésico local, variando el modo de administración de ese vasopresor<sup>19</sup>.

En el presente estudio, los niveles sensitivos de bloqueo anestésico fueron medidos después de 5 y 10 minutos de haber aplicado la inyección subaracnoidea y nos sugieren una igual dispersión de los anestésicos en los dos grupos estudiados. Después de 10 minutos de bloqueo anestésico, el nivel sensitivo alcanzó T<sub>6</sub> en los dos grupos. Ese nivel de bloqueo se considera seguro para el inicio de la cirugía<sup>30</sup>.

El nivel de bloqueo simpático puede alcanzar hasta 4 dermatomas por encima del nivel sensitivo de bloqueo (31). El nivel de bloqueo evidenciado después de 10 minutos (T<sub>6</sub> en los dos grupos), de la realización de la raquianestesia, causa un bloqueo en prácticamente toda la cadena simpática de los dos grupos. La dispersión de anestésicos locales en el espacio subaracnoideo puede extenderse hasta 20 y 25 minutos, posterior a la inyección subaracnoidea<sup>31</sup>. Considerando el nivel del bloqueo a los 10 minutos, tal vez la dispersión adicional del anestésico no influyó en la incidencia de hipotensión arterial y en el consumo de vasopresores.

El consumo total de fenilefrina fue mayor en el G<sub>12</sub> que en el G<sub>8</sub>. Esa diferencia se justifica por la elección no aleatoria de los grupos estudiados, siendo que una masa mayor de anestésico local se administró en los equipos quirúrgicos que tenían un mayor tiempo de cirugía. El grupo de la masa de 12 mg de bupivacaína hiperbárica presentó un mayor intervalo de tiempo entre la realización del bloqueo y la extracción del concepto y por lo tanto, mayor tiempo de infusión y consumo total de fenilefrina.

La diferencia, con relación al consumo total de fenilefrina, no puede ser achacada a las diferencias de nivel sensitivo de bloqueo anestésico, en virtud de la homogeneidad de los niveles de bloqueo anestésico, que no presentaron diferencias entre los grupos.

El mayor consumo total de fenilefrina fue de 1024 µg en el G<sub>12</sub> y fue seguro para la utilización en raquianestesia para cesárea. La administración de masa total de fenilefrina de hasta 1500 µg ya ha sido descrita en la literatura, sin causar efectos adversos para la madre ni para el feto<sup>17</sup>. La fenilefrina es actualmente un fármaco de primera línea para la prevención de la hipotensión arterial postraquianestesia<sup>32</sup>.

La variación de la masa de anestésico local administrada no presentó un impacto para la reducción o el aumento del consumo de vasopresor por unidad de tiempo. Al ajustar el consumo total de la fenilefrina por el tiempo de infusión del fármaco (µg.min<sup>-1</sup>), no aparecieron diferencias entre los grupos estudiados, confirmando que el mayor consumo total observado en el G<sub>12</sub> provino del un mayor tiempo de infusión. Los estudios publicados, sin embargo, muestran una reducción del consumo de vasopresores con la disminución de la masa de anestésico local<sup>12-16</sup>. La diferencia con los resultados de nuestro estudio puede ser explicada por el hecho de que esos autores han adoptado una estrategia terapéutica de administración de vasopresores.

Varias publicaciones estipulan la dosis del anestésico local y evalúan las diferentes dosis y modos de administración de la fenilefrina, aisladamente o un conjunto con otros fármacos

vasopresores, analizando la seguridad y los efectos adversos de su administración<sup>17,19,33</sup>. Recientemente, los efectos de la infusión profiláctica de fenilefrina fueron analizados en 80 pacientes sometidas a la raquianestesia para cesárea con 10 mg o 7 mg de bupivacaína isobárica asociadas a 4 mcg de sufentanil<sup>34</sup>. La velocidad de infusión de la fenilefrina fue inferior a la velocidad de infusión de este estudio. Los autores mostraron que las menores alteraciones hemodinámicas están asociadas con la administración de bajas dosis de anestésico local, concomitante con la infusión continua de fenilefrina.

La incidencia de hipotensión arterial encontrada con la utilización del protocolo de administración profiláctica de fenilefrina está a tono con el estudio de Ngan Kee y col.<sup>17</sup>, cuando se observó una incidencia de hipotensión arterial de un 16%, definiendo la hipotensión como una caída superior al 20% de la presión arterial sistólica basal, en presencia de 10 mg de bupivacaína subaracnoidea.

Aunque hayamos registrado una baja incidencia de hipotensión arterial en el G<sub>8</sub>, un estudio publicado por el mismo grupo de Ngan Kee y col.<sup>19</sup> mostró una incidencia todavía menor de hipotensión arterial, 1,2%. Tal diferencia puede ser explicada por la infusión de un gran volumen de cristaloides (2000 mL de solución de Ringer Lactato), previamente a la administración del bloqueo anestésico en este artículo citado, en contrapartida con el volumen máximo de 1000 mL de Ringer Lactato administrado hasta la extracción fetal de esta disertación.

Los principales efectos adversos maternos causados por la infusión continua de fenilefrina fueron la hipotensión arterial y la bradicardia. La incidencia promedio de hipotensión arterial en ambos grupos fue inferior a los resultados relatados por la literatura, cuya incidencia puede alcanzar un 47%, sin causar repercusiones maternas y neonatales negativas<sup>19</sup>.

En la literatura, la incidencia de la bradicardia con infusión de fenilefrina llega a un 5%<sup>15,35</sup>, y puede que necesite administración de atropina. La bradicardia puede resultar del aumento de la resistencia vascular periférica causado por la fenilefrina, que conlleva al aumento de la post-carga del ventrículo izquierdo y la reducción de la frecuencia cardíaca<sup>36</sup>. El presente estudio mostró una mayor incidencia de bradicardia en el grupo de 8 mg (16,7%). Ngan Kee y col.<sup>19</sup> relatan una incidencia de bradicardia de un 24,8%, frente a la infusión de hasta 100 µg.min de fenilefrina.

Nuestros resultados muestran que los episodios de bradicardia no fueron seguidos de repercusiones hemodinámicas (hipotensión), y que no necesitaron administración de atropina, siendo tratados con la interrupción de la infusión de vasopresor. Esos datos también están a tono con la literatura<sup>15,19,35</sup>. Otras arritmias cardíacas, como el bigeminismo ventricular no se observaron aquí<sup>37</sup>.

La incidencia de eventos adversos maternos fue mínima; apenas 1/30 (3,3%) presentó un episodio de náuseas en el grupo de mayor masa de anestésico local. Este episodio de náusea ocurrió concomitantemente con un episodio de hipotensión arterial, registrando la reducción de la presión arterial sistólica de 115 mmHg para 90 mmHg. La incidencia de náu-

seas registrada en los dos grupos fue menor que la relatada en la literatura, cuya incidencia puede alcanzar el 16%<sup>17</sup>.

Las bajas incidencias de náuseas y vómitos evidenciadas provienen de la asociación del control presórico estricto con la asociación de opioides liposolubles a la solución de raquianestesia. Cerca de un 80% de los episodios intraoperatorios de náuseas y vómitos provienen de la hipotensión arterial. Otras causas de náuseas y vómitos intraoperatorios son estímulos quirúrgicos como la manipulación y la traición del peritoneo y de los órganos intra-abdominales. La adición de analgésicos subaracnoideos a la solución de anestésicos locales mejora la calidad del bloqueo anestésico y reduce la incidencia de náuseas y vómitos intraoperatorios<sup>23</sup>. Las estrategias no profilácticas de control presórico postraquianestesia presentan mayores incidencias de eventos adversos maternos como náuseas y vómitos, que pueden acometer hasta el 40% de las pacientes<sup>12,13,36,38</sup>.

Ninguna de las pacientes se quejó de dolor y/o incomodidad durante la realización del procedimiento quirúrgico, o necesitó complementación anestésica, mostrando la seguridad en la utilización de la dosis de 8 mg de bupivacaína hiperbárica en la raquianestesia con punción única, asociada a 5 µg de sufentanil y 100 µg de morfina para cesáreas con una duración promedio de 67 minutos. Las masas entre 5 mg y 7 mg de bupivacaína hiperbárica pueden ser administradas para las cesáreas con duración entre de 50 y 70 minutos<sup>21</sup>. Se recomienda sin embargo, la realización de un bloqueo combinado para tales dosis<sup>21</sup>.

Los resultados conceptuales nos presentaron ninguna diferencia significativa frente a la reducción de la masa de 12 mg para 8 mg. Solamente un recién nacido en el grupo de 12 mg presentó una puntuación 3 en el índice de Apgar al primer minuto. El tiempo de uterotomía-nacimiento de esa cesárea fue de 5 minutos y 33 segundos, lo que resultó en un mayor período de isquemia, justificando la baja puntuación inicial. Sin embargo, el pH de la arteria y de la vena umbilical de ese concepto, fue superior a 7,20 y la puntuación en el índice de Apgar al quinto minuto fue de 9, sin evidencias de sufrimiento fetal.

Los promedios registradas de pH arterial y venoso umbilicales fueron de 7,33 y 7,35 en los dos grupos estudiados. Esos valores están en niveles más elevados que otros resultados de la literatura<sup>17</sup> y aparecen contrapuestos en el metanálisis publicado por Reynolds y Seed<sup>39</sup>, en que la raquianestesia para la cesárea estaría asociada al empeoramiento del estado ácido-base fetal, cuando se les compara con las anestesiaciones epidural y general. Los autores evaluaron 27 estudios y demostraron que las pacientes sometidas a la raquianestesia tenían un pH inferior al pH de las pacientes sometidas a la anestesia general y epidural, siendo tal diferencia de 0,015, e incluyendo los estudios publicados desde la década del 60. La raquianestesia realizada en esa época presentaba conceptos y estrategias diferentes de aquellas que hoy tenemos y la administración de efedrina podrían ser la responsable de esas diferencias de resultados. La efedrina, que rebasa la barrera de la placenta, aumentaría el metabolismo fetal y la liberación de catecolaminas<sup>9,40-42</sup>. Existe una gran

transferencia placentaria de efedrina comparada con la fenilefrina, presentando repercusiones para el feto, con un gran aumento en la concentración de catecolaminas circulantes<sup>43</sup>. Se muestra la seguridad en la utilización de la fenilefrina en la raquianestesia para la cesárea electiva, resultados que han sido ya confirmados por varios artículos clínicos y experimentales<sup>44,47</sup>. La utilización de fármacos alfa<sub>1</sub>-adrenérgicos fue algo seguro y eficaz siendo que el pH de la arteria y de la vena umbilical fue de 7,33 y 7,35 en los grupos G<sub>12</sub> y G<sub>8</sub>, respectivamente. Ese pH revela buenas condiciones de nacimiento, relacionadas con la raquianestesia, como también la seguridad en la administración de la fenilefrina sobre el estado ácido-base fetal<sup>32</sup>.

La recolección de la sangre de la vena y de la arteria umbilical fue hecha por medio de la técnica de doble pinzamiento del cordón umbilical, con una jeringa previamente heparinizada y todas las muestras se analizaron con menos de 60 minutos, después de hecha su recolección. El Colegio Norteamericano de Ginecología y Obstetricia, recomienda el análisis de las muestras como máximo en 60 minutos después de la recolección en jeringuilla heparinizada<sup>48</sup>. Los estudios sobre los efectos del tiempo de examen sobre los resultados de la gasometría de la arteria y de la vena del cordón umbilical, mostraron que después de 60 minutos de la recolección de la muestra, los valores de pH no se alteraron<sup>49</sup>; sin embargo, los valores de pCO<sub>2</sub> disminuyeron significativamente, mientras los de pO<sub>2</sub> aumentaron. El estudio cuestiona, también, la eficacia de la utilización de la estrategia de reducción de la masa de anestésico local sobre los resultados maternos y conceptuales en pacientes sometidas a la raquianestesia para cesárea electiva, si se adopta un control estricto de la presión arterial, con infusión de la fenilefrina. La prevención de la hipotensión arterial con la utilización de una estrategia profiláctica de infusión de vasopresores reemplaza los efectos benéficos de la reducción de la masa de anestésico local sobre los resultados maternos y conceptuales.

Este estudio, sin embargo, no ha evaluado las diferencias entre los resultados maternos que podrían haber sido observados después de la extracción fetal, como el tiempo de regresión del bloqueo motor, la utilización de fármacos uterotónicos y la analgesia postoperatoria. Esos datos también estarían relacionados con la satisfacción materna<sup>22,50</sup>.

Concluimos entonces que en pacientes sometidas a la raquianestesia para cesárea electiva con control presórico estricto con fenilefrina, la variación de la masa de bupivacaína hiperbárica de 12 mg para 8 mg no se asocia a las diferencias en la incidencia de eventos adversos maternos, en la calidad del bloqueo anestésico hasta el término de la operación, y en las condiciones de nacimiento conceptuales.

## REFERENCIAS

01. Jenkins JG, Khan MM – Anaesthesia for Caesarean section: a survey in a UK region from 1992 to 2002. *Anaesthesia*, 2003;58:1114-1118.
02. Stamer UM, Wiese R, Stuber F et al. – Change in anaesthetic practice for Caesarean section in Germany. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2005;49:170-176.

03. Ng K, Parsons J, Cyna AM et al. – Spinal versus epidural anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004(2):CD003765.
04. Hawkins JL, Gibbs CP, Orleans M et al. – Obstetric anaesthesia work force survey, 1981 versus 1992. *Anesthesiology*, 1997;87:135-143.
05. Bloom SL, Spong CY, Weiner SJ et al. – Complications of anaesthesia for caesarean delivery. *Obstet Gynecol.*, 2005;106:281-287.
06. Khaw KS, Ngan Kee WD, Lee SW – Hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section: implications, detection, prevention and treatment. *Fetal Maternal Med Rev*, 2006;17:157-183
07. Kinsella SM, Lohmann G – Supine hypotensive syndrome. *Obstet Gynecol*, 1994;83(5 Pt 1):774-788.
08. Cyna AM, Andrew M, Emmett RS et al. – Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(4):CD002251.
09. Ngan Kee WD, Khaw KS, Lee BB et al. – A dose-response study of prophylactic intravenous ephedrine for the prevention of hypotension during spinal anaesthesia for caesarean delivery. *Anesth Analg*, 2000;90:1390-1395.
10. Rathmell JP, Lair TR, Nauman B – The role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain. *Anesth Analg*, 2005;101(5 Suppl):S30-43.
11. Lew E, Yeo SW, Thomas E – Combined spinal-epidural anaesthesia using epidural volume extension leads to faster motor recovery after elective caesarean delivery: a prospective, randomized, double-blind study. *Anesth Analg*, 2004;98:810-814.
12. Ben-David B, Miller G, Gavriel R et al. – Low-dose bupivacaine-fentanyl spinal anaesthesia for caesarean delivery. *Reg Anesth Pain Med*, 2000;25:235-239.
13. Fan SZ, Susetio L, Wang YP et al. – Low dose of intrathecal hyperbaric bupivacaine combined with epidural lidocaine for caesarean section—a balance block technique. *Anesth Analg*, 1994;78:474-477.
14. Vercauteren MP, Coppejans HC, Hoffmann VL et al. – Small-dose hyperbaric versus plain bupivacaine during spinal anaesthesia for caesarean section. *Anesth Analg*, 1998;86:989-993.
15. Vercauteren MP, Coppejans HC, Hoffmann VH et al. – Prevention of hypotension by a single 5-mg dose of ephedrine during small-dose spinal anaesthesia in prehydrated caesarean delivery patients. *Anesth Analg*, 2000;90:324-327.
16. Choi DH, Ahn HJ, Kim JA – Combined low-dose spinal-epidural anaesthesia versus single-shot spinal anaesthesia for elective caesarean delivery. *Int J Obstet Anesth*, 2006;15:13-17.
17. Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF – Compariso of phenylephrine infusion regimens for maintaining maternal blood pressure during spinal anaesthesia for Caesarean section. *Br J Anaesth*, 2004;92:469-474.
18. Ngan Kee WD, Khaw KS – Vasopressors in obstetrics: what should we be using? *Curr Opin Anaesthesiol*, 2006;19:238-243.
19. Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF – Prevention of hypotension during spinal anaesthesia for caesarean delivery: an effective technique using combination phenylephrine infusion and crystalloid cohydration. *Anesthesiology*, 2005;103:744-750.
20. Dyer RA, Joubert IA – Low-dose spinal anaesthesia for caesarean section. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2004;17:301-308.
21. Roofthoof E, Van de Velde M – Low-dose spinal anaesthesia for Caesarean section to prevent spinal-induced hypotension. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2008;21:259-262.
22. Bryson GL, Macneil R, Jeyaraj LM et al. – Small dose spinal bupivacaine for Caesarean delivery does not reduce hypotension but accelerates motor recovery. *Can J Anaesth*, 2007;54:531-537.
23. Balki M, Carvalho JC – Intraoperative nausea and vomiting during caesarean section under regional anaesthesia. *Int J Obstet Anesth*, 2005;14:230-241.
24. Braga Ade F, Braga FS, Poterio GM et al. – Sufentanil added to hyperbaric bupivacaine for subarachnoid block in Caesarean section. *Eur J Anaesthesiol*, 2003;20:631-635.
25. Gordon K, Lima RT, Yamashita AM – Anesthesia subaracnoidea para cesariana com bupivacaína hiperbárica a 0,5% associada a sufentanil e fentanil. *Rev Bras Anestesiologia*, 1997;47:211-218.
26. Palmer CM, Emerson S, Volgoropolous D et al. – Dose-response relationship of intrathecal morphine for postcesarean analgesia. *Anesthesiology*, 1999;90:437-444.

27. Dahl JB, Jeppesen IS, Jorgensen H et al. – Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia: a qualitative and quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesthesiology*, 1999;91:1919-1927.
28. Sarvela J, Halonen P, Soikkeli A et al. – A double-blinded, randomized comparison of intrathecal and epidural morphine for elective cesarean delivery. *Anesth Analg*, 2002;95:436-440.
29. Chen XZ, Chen H, Lou AF et al. – Dose-response study of spinal hyperbaric ropivacaine for cesarean section. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2006;7:992-997.
30. Yentis SM – Height of confusion: assessing regional blocks before caesarean section. *Int J Obstet Anesth*, 2006;15:2-6.
31. Hocking G, Wildsmith JA – Intrathecal drug spread. *Br J Anaesth*, 2004;93:568-578.
32. Ngan Kee WD – Prevention of maternal hypotension after regional anaesthesia for caesarean section. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2010;23:304-309.
33. Ngan Kee WD, Khaw KS – Low-dose spinal anesthesia with low-dose phenylephrine infusions for cesarean delivery: better but not necessarily best. *Anesthesiology*, 2009;111:210-211.
34. Langesaeter E, Rosseland LA, Stubhaug A – Continuous invasive blood pressure and cardiac output monitoring during cesarean delivery: a randomized, double-blind comparison of low-dose versus high-dose spinal anesthesia with intravenous phenylephrine or placebo infusion. *Anesthesiology*, 2008;109:856-863.
35. Mercier FJ, Bonnet MP, De la Dorie A et al. – Rachianesthésie pour césarienne: remplissage, vasopresseurs et hypotension. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2007;26:688-693.
36. Macarthur A, Riley ET – Obstetric anesthesia controversies: vasopressor choice for postspinal hypotension during cesarean delivery. *Int Anesthesiol Clin*, 2007;45:115-132.
37. Lai FM, Jenkins JG – Ventricular bigeminy during phenylephrine infusion used to maintain normotension during caesarean section under spinal anaesthesia. *Int J Obstet Anesth*, 2007;16:288-290.
38. Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF et al. – Prophylactic phenylephrine infusion for preventing hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg*, 2004;98:815-821.
39. Reynolds F, Seed PT – Anaesthesia for Caesarean section and neonatal acid-base status: a meta-analysis. *Anaesthesia*, 2005;60:636-653.
40. Cooper DW, Carpenter M, Mowbray P et al. – Fetal and maternal effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology*, 2002;97:1582-1590.
41. Ramin SM, Ramin KD, Cox K et al. – Comparison of prophylactic angiotensin II versus ephedrine infusion for prevention of maternal hypotension during spinal anesthesia. *Am J Obstet Gynecol*, 1994;171:734-739.
42. Ngan Kee WD, Lee A, Khaw KS et al. – A randomized double-blinded comparison of phenylephrine and ephedrine infusion combinations to maintain blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery: the effects on fetal acid-base status and hemodynamic control. *Anesth Analg*, 2008;107:1295-1302.
43. Ngan Kee WD, Khaw KS, Tan PE et al. – Placental transfer and fetal metabolic effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology*, 2009;111:506-512.
44. Lee A, Ngan Kee WD, Gin T – A quantitative, systematic review of randomized controlled trials of ephedrine versus phenylephrine for the management of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg*, 2002;94:920-926.
45. Erkinaro T, Kavasmaa T, Pakkila M et al. – Ephedrine and phenylephrine for the treatment of maternal hypotension in a chronic sheep model of increased placental vascular resistance. *Br J Anaesth*, 2006;96:231-237.
46. Magness RR, Rosenfeld CR – Systemic and uterine responses to alpha-adrenergic stimulation in pregnant and nonpregnant ewes. *Am J Obstet Gynecol*, 1986;155:897-904.
47. Reidy J, Douglas J – Vasopressors in obstetrics. *Anesthesiol Clin*, 2008;26:75-88.
48. ACOG Committee on Obstetric Practice – ACOG Committee Opinion No. 348, November 2006: Umbilical cord blood gas and acid-base analysis. *Obstet Gynecol*, 2006;108:1319-1322.
49. Valenzuela P, Guijarro R – The effects of time on pH and gas values in the blood contained in the umbilical cord. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2006;85:1307-1309.
50. Carvalho B, Cohen SE, Lipman SS et al. – Patient preferences for anesthesia outcomes associated with cesarean delivery. *Anesth Analg*, 2005;101:1182-1187.