

Eficacia del ondansetron en prevención de hipotensión materna posterior a anestesia raquídea

Efficacy of ondansetron in prevention of maternal hypotension after spinal anesthesia

Patricia Alegre Andrade^{1,a}

Resumen

La hipotensión materna es una complicación común de la anestesia raquídea durante la cesárea. El bloqueo de receptores de serotonina 5-HT podría reducir la incidencia de hipotensión y el uso de vasopresores. **Objetivo:** eficacia del ondansetron como prevención de hipotensión materna posterior a anestesia raquídea. **Métodos:** un total de 72 pacientes de forma aleatorizada, ensayo clínico y simple ciego. Se administró ondansetron 5 minutos antes del bloqueo anestésico. Grupo O4 (4 mg), grupo O8 (8 mg) y grupo P (placebo) en jeringa de 10 ml, se midió frecuencia cardíaca, presión arterial media, nivel de dermatoma alcanzado, las puntuaciones de Apgar y complicaciones maternas. **Resultados:** existe diferencia significativa entre los grupos en cuanto a la incidencia de hipotensión y se observó que el requerimiento de vasopresor fue menor en el grupo O8 ($p=0,000$), los eventos adversos maternos ($p=0,087$), fueron menores cuando se aplica ondansetron. Las puntuaciones del APGAR fueron similares en los grupos ($p=0,373$). **Conclusiones:** se determina que el uso de ondansetron atenúa la incidencia de hipotensión aunque no está claro la dosis exacta en las pacientes obstetras, además queda claro es que también disminuye el requerimiento de vasopresor, los efectos adversos como ser prurito, náuseas y vómitos. Limitaciones cantidad de pacientes de estudio y análisis gasométrico por falta de insumo en el hospital.

Palabras claves: ondansetron, hipotensión, cesárea electiva, norepinefrina, anestesia raquídea.

Abstract

Maternal hypotension is a common complication of spinal anesthesia during cesarean section. Blocking serotonin 5-HT receptors could reduce the incidence of hypotension and the use of vasopressors. **Objective:** efficacy of ondansetron as prevention of maternal hypotension after spinal anesthesia. **Methods:** a total of 72 patients randomized, clinic ensay and single-blind. Ondansetron was administered 5 minutes before the spinal anesthetic. Group O4 (4 mg), group O8 (8 mg) and group P (placeb) in a 10 ml syringe were measured heart rate, blood pressure mean, dermatome level reached, Apgar scores and maternal complications. **Results:** there was significant difference between the groups in terms of the incidence of hypotension and it was observed that the vasopressor requirement was lower in group O8 ($p=0,000$), maternal adverse events ($p=0,087$) were lower when ondansetron is applied. APGAR scores were similar in the groups ($p=0,373$). **Conclusion:** use of ondansetron is determined to attenuate the incidence of hypotension although the exact dose in obstetric patients is not clear, it is also clear that it also decreases the vasopressor requirement, adverse effects such as pruritus, nausea and vomiting. Limitations number of study patients and gasometric analysis due to lack of input in the hospital.

Keywords: ondansetron, hypotension, elective cesarean, norepinephrine, spinal anesthesia.

La técnica de elección en la mayor parte del mundo es la anestesia raquídea¹.

La hipotensión materna es una complicación común de la anestesia espinal durante la cesárea con una incidencia en 50% hasta el 60%^{2,3}, ya que la anestesia raquídea produce una simpaticolisis y se encontró que los antagonistas de los receptores de serotonina 5-Hidroxitriptanina 3 (5-HT₃) bloquea el reflejo de Bezold-Jarisch en modelos animales^{2,4}. Este reflejo se activa por una disminución en el retorno venoso al corazón derecho, desencadenando los receptores en la pared cardíaca, que lleva a una vasodilatación, bradicardia e hipotensión^{5,4}.

La activación del reflejo de Bezold- Jarisch causa una mayor inhibición del flujo simpático y desplaza el equilibrio autonómico cardíaco hacia la dominancia parasimpática, llevando a una bradicardia y una exacerbación de la hipotensión^{1,6}.

Los receptores responsables del reflejo son los mecanorreceptores que están localizado en la pared ventricular del corazón lo cual participa en respuesta sistémica hipervolemia-hipovolemia. También tenemos quimiorreceptores sensibles a la serotonina^{3,7,8}. Estos mecanorreceptores ubicados en todas las cámaras cardíacas son sensibles a la distensión, la disminución del retorno venoso como se observa después del bloqueo espinal, induce la deformación de la pared cardíaca, lo que produce irritación de los mecanorreceptores y la activación del reflejo Belzod Jarish⁹. Los quimiorreceptores se activan en respuesta a la disminución del volumen de sangre por la serotonina que se libera de los trombocitos activados^{9,10}.

Los receptores de serotonina 5 HT₃ están localizados tanto en el sistema nervioso periférico como central en humanos, y se encuentran tanto pre como postsinápticamente, la estimulación de estos receptores periféricos da como resultado un aumento de la actividad parasimpática y una disminución de la actividad simpática y el ondansetron es un antagonista selectivo del receptor de serotonina 5-HT₃.

El tratamiento de primera línea para la hipotensión materna post-anestesia espinal es la fenilefrina y más reciente la norepinefrina¹¹.

¹Hospital Obrero N° 2, Caja Nacional de Salud, Cochabamba, Bolivia.

^aMedico Anestesiólogo.

*Correspondencia a: Patricia Alegre Andrade

Correo electrónico: wonderful122.paa@gmail.com

Recibido el 1 de marzo de 2018. Aceptado el 23 de abril de 2018

La administración profiláctica de un antagonista de los receptores de serotonina, el ondansetron es de fácil disposición, económica y se administra comúnmente a las parturientas para prevenir las náuseas y los vómitos con efectos secundarios mínimos para la madre y sin efectos adversos para el feto¹.

El uso del ondansetron asociado a la precarga con cristaloides reduce la hipotensión materna y la necesidad de vasopresores para el tratamiento de la hipotensión materna⁴.

El ondansetron

Es usado en la prevención de náuseas y vómitos causado por el cáncer, quimioterapia, terapia radioactiva y cirugía. Los efectos adversos del ondansetron son cefalea, constipación, diarrea, astenia y somnolencia sin embargo el tratamiento específico para la sobredosis de ondansetron no ha sido reportado⁸.

Tiene una efectividad alta y especificidad de antagonista de los receptores de serotonina (5-HT₃), puede bloquear las plaquetas activadas con receptores de serotonina (5-HT₃) las terminaciones vágales del ventrículo izquierdo, atenúa los reflejos de Bezold-Jarisch producidos por mecanorreceptores del ventrículo izquierdo estimulados por serotonina (5-HT₃), inhibir la expansión posterior de sangre periférica a vasos sanguíneos y aumenta el retorno venoso, lo que reduce la incidencia de hipotensión¹².

Los resultados experimentales sugieren que existe una interacción funcional entre las vías serotoninérgicas y opioidérgicas en el cerebro de la rata como parte del complejo, el sistema multifactorial que regula la presión sanguínea en el sistema nervioso central, por lo tanto pueden estar involucrados ambos mecanismos periféricos y centrales¹³.

Otros efectos adversos

Reacciones adversas del ondansetron como síntomas neurológicos (cefalea, mareo) o síntomas digestivos (malestar abdominal, elevación anormal de enzimas hepáticas como alanina aminotransferasa) pero con una incidencia muy baja¹².

Con respecto a los efectos adversos, los más frecuentes son diarrea, fiebre, rubor cutáneo, aunque se han notificado efectos clínicos adversos en el electrocardiograma, actividad proarritmia, vasoespasmio coronario e isquemia miocárdica aguda¹⁴. Durante la cesárea bajo anestesia neuroaxial, el electrocardiograma sufre cambios con una incidencia de 25% a 60%; en esto la administración de droperidol, ondansetron y oxitocina puede estar asociado con prolongación del intervalo QTc, y la administración de oxitocina está asociado a depresión del segmento ST¹⁵.

Existe poca información sobre el uso del ondansetron durante la lactancia materna, aparentemente se utiliza con frecuencia para las náuseas y vómitos dosis de 4 a 8 mg de ondansetron, el uso después de la cesárea parece no afectar el inicio de la lactancia y no es motivo para suspender la lactancia materna¹⁶. Clasificado como categoría B de la FDA.

La infusión de cristaloides (precarga) antes de la anestesia

espinal tiene una eficacia limitada y la administración rápida de cristaloides después de la anestesia espinal (cocarga) es más efectivo¹⁷.

El ondansetron como un antagonista de los receptores de la serotonina atenúa la hipotensión después de la anestesia subaracnoidea en pacientes no obstétrico y obstétricos¹⁸.

El objetivo de este trabajo es determinar la eficacia del ondansetron como prevención de Hipotensión materna en cesárea electiva bajo anestesia raquídea y reducción de uso de vasopresores como la norepinefrina.

Material y métodos

El presente estudio es un ensayo clínico aleatorizado, randomizado controlado, simple ciego y aprobado por el departamento de Gineco-Obstetricia en el Hospital Obrero N°2 de la Caja Nacional de Salud con 72 pacientes sometidas a cesárea electiva con criterios de inclusión: edad gestacional de 38 a 40 semanas, clasificación del estado físico ASA I y II, edades comprendidas entre 18 a 43 años, todas las pacientes sin contraindicaciones a anestesia regional y que aceptaron participar en el estudio. Los criterios de exclusión: edad menor de 18 y mayor de 43 años, sensibilidad al ondansetron, morfina, bupivacaina, pacientes en tratamiento con inhibidores de la recaptación de serotonina o medicación para migraña, rechazo a la anestesia espinal, enfermedades endocrinas, uso de vasodilatadores y que no desearon participar en el estudio.

Grupos

Las participantes fueron aleatorizadas en tres grupos, 24 pacientes por grupo. Los grupos se formaron: grupo O4 (ondansetron 4 mg), grupo O8 (ondansetron 8 mg) y grupo 3 (placebo), todo se administra mas solución salina diluido a 10 mL.

La administración del medicamento fue realizado por un anesthesiólogo cinco minutos antes de realizar la anestesia.

Anestesia espinal

Ingreso a quirófano se realiza monitorización estándar incluye oximetría de pulso, electrocardiograma, frecuencia cardiaca, presión arterial no invasiva, la evaluación se realiza en la consulta pre-anestésica, basal en quirófano, antes del bloqueo, posterior al bloqueo, antes del nacimiento, posterior al nacimiento y en la Unidad de Cuidados Postanestésico (UCPA).

Las pacientes con branula número 18 gauge canalizadas en antebrazo por el personal de enfermería, posterior a los cinco minutos de administración del ondansetron se realiza el bloqueo raquídeo con fentanil 20 microgramos, bupivacaina hiperbárica 0,5% 2 ml y morfina 100 microgramos inyectada intratecalmente. Sitio de punción de preferencia en L4-L5.

La comprobación del nivel del bloqueo sensorial fue evaluada por la percepción de algodón humedecido con alcohol y el bloqueo motor usando la escala de Bromage y ambos fueron evaluados a los 5 y 10 min luego de la inyección anestésica. Debiendo alcanzar un nivel de bloqueo mayor a T5. Recibe 15 ml/kg/h de solución Ringer Lactato.

Tabla 1. Datos demográficos

GRUPO	Placebo Media	Ondansetron 4 mg Media	Ondansetron 8 mg Media	PRUEBA T P_04	PRUEBA T P_08	PRUEBA T O4_08
Edad (años)	34,2± 5,4	33,5±4,7	34,9±4,3	0,253	0,587	0,617
Peso(kg)	76,4	80	77,8	0,228	0,687	0,447
Talla(cm)	156	155	154	0,515	0,226	0,500
IMC	31,1±4,4	33,1±3,4	32,4±4,0	0,544	0,083	0,275
Edad Gestacional (sem)	38,4± 0,7	38,2±1,1	38,4±1,1	0,505	0,407	0,975
Peso Fetal (gramos)	3287±234,3	3342±381,5	3575±536,7	0,090	0,545	0,020
APGAR 1'	8 (24 px); 9 (0 px)	8 (16 px); 9 (8 px)	8 (14 px); 9 (10 px)	prueba chi cuadrado de Pearson ,373		
APGAR 5'	8 (0 px); 9 (24 px)	8 (1 px); 9 (23 px)	8 (0 px); 9 (24 px)	prueba chi cuadrado de Pearson ,583		
ASA I	7 px	4	6			
ASA II	17	20	18			

Fuente elaboración propia

En caso de hipotensión se definió como presión arterial sistólica por debajo de 80 mmHg o un descenso de 20 % al valor basal, la hipotensión fue tratada con norepinefrina 5 microgramos en bolo. Bradicardia por debajo de 50 latidos por minuto y se administró 0,5 mg de atropina. Si la saturación de oxígeno fue menor a 95 % se administró oxígeno a 2 L/minuto.

Después del nacimiento se administró 3 UI de oxitócina en 30 segundos.

Análisis estadístico

Se estimó 24 pacientes por grupo con una significancia de ($\alpha=0,05$) y poder ($\beta=0,20$). Para muestras independientes se usó la prueba de Student para comparar la media de las diferentes variables y prueba de Chi Cuadrado para datos categóricos usando el SPSS versión 22 y Microsoft Excel® 2013 y el valor P menor que 0,05 para ser considerado significativo.

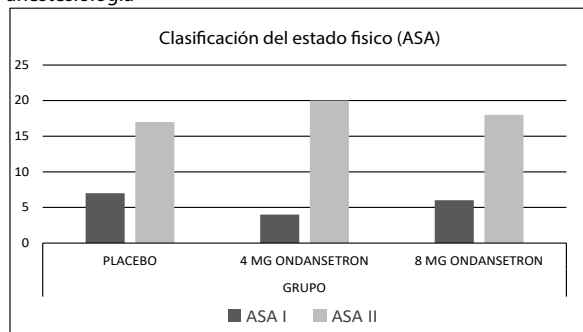
Resultados

Se recluto un total de 72 con los criterios de inclusión enero 2018 a mayo 2018.

No existe diferencia significativa en la edad, Índice de Masa Corporal (IMC), edad gestacional (EG), peso del recién nacido, las puntuaciones del APGAR del recién nacido y la clasificación del estado físico de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) (Tabla 1).

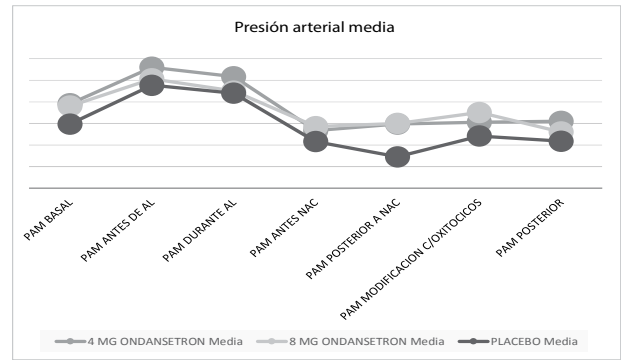
La clasificación del estado físico de la ASA es más frecuente ASA II con 17, 20 y 18 pacientes respectivamente. Figura 1.

Figura 1. Clasificación del estado físico de la sociedad americana de anestesiología



Fuente propia Chi - cuadrado de Pearson 0,583

Figura 3. Presión arterial media



Fuente elaboración propia

La incidencia de hipotensión fue más alto en el grupo placebo se usó norepinefrina en todos las pacientes del grupo, en el grupo O4 (4 mg de ondansetron) se usó vasopresor en 15 pacientes mientras que en grupo O8 (8 mg de ondansetron) solo se usó en 10 pacientes con un Chi-cuadrado (X^2) de 0,000. Estadísticamente significativo.

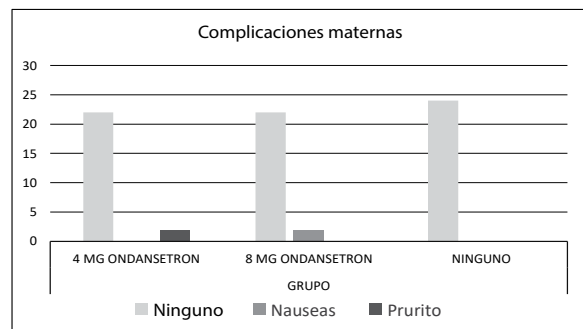
Dentro de la descripción de complicaciones maternas dos pacientes del grupo O4 presentaron prurito y 2 pacientes del grupo O8 presentaron náuseas, el resto de las pacientes no presentaron ninguna complicación, aunque este resultado no fue significativo con Chi-cuadrado (X^2) de 0,087 (Figura 2).

Los cambios hemodinámicos en los diferentes momentos de acto anestésico – quirúrgico, la presión arterial media en los grupos fueron similares en la toma basal (valor p 0,837; 0,051 y 0,089), posterior al nacimiento del producto se describe valor p estadísticamente significativo de 0,000 y 0,000 entre los grupos O4 placebo y O8 placebo, también se encontró estadísticamente significativo en la unidad de cuidados postoperatorio entre los grupo O4 placebo valor p 0,035. (Figura 3 y Tabla 2).

La evaluación de la frecuencia cardiaca no existe cambios significativos comparados entre los grupos de estudio para los datos basales, se observó diferencia estadística significativa posterior al uso de oxitócicos tanto en el grupo O4 placebo y grupos O8 placebo, prueba T 0,009 y 0,013 respectivamente. (Figura 4 y Tabla 2).

El nivel de dermatoma más frecuente alcanzado fue T4

Figura 2. Complicaciones maternas



Fuente propia Chi-cuadrado de Pearson 0,087.

Tabla 2. Prueba t de la presión arterial media y frecuencia cardiaca

Columna1	PRUEBA T O4_O8	PRUEBA T O4_P	PRUEBA T O8_P
PAM BASAL	0,837	0,051	0,089
PAM ANTES DE AL	0,201	0,057	0,54
PAM DURANTE AL	0,095	0,059	0,797
PAM ANTES Nac	0,749	0,306	0,144
PAM POSTERIOR A Nac	0,952	0,0000	0,0000
PAM MODIFICACION C/OXITOCICOS	0,417	0,187	0,01
PAM POSTERIOR	0,319	0,035	0,335
FC BASAL 1	0,804	0,178	0,235
FC ANTES de AL	0,141	0,273	0,66
FC DURANTE AL	0,363	0,939	0,354
FC ANTES Nac	0,475	0,756	0,275
FC MODIFICACION C/OXITOCICOS	0,817	0,009	0,013
FC POSTERIOR A NAC	0,781	0,419	0,305

Fuente elaboración propia

(54,2% en los tres grupos de estudio) con un Chi-cuadrado (X²) de 0,976 que no existe diferencia significativa entre los grupos. Figura 5.

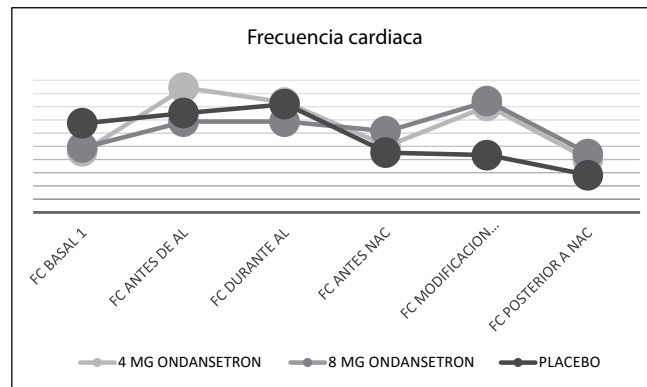
El requerimiento de vasopresor (norepinefrina 5µg/ml) entre 5 ml y 4 ml fue más frecuente en el grupo placebo y en el grupo O4 (4 mg de ondansetron) el requerimiento fue de 1 ml a 2 ml y por último en el grupo O8 (8 mg de ondansetron) 6 pacientes requirieron solo 1 ml de vasopresor. Lo cual es estadísticamente significativo p 0,000. Figura 6.

Discusión

Esta descrito que la hipotensión es una de las complicaciones más frecuentes posterior al bloqueo espinal y con la administración de ondansetron de forma profiláctica actúa como antagonista de los receptores de serotonina 5-HT3 para disminuir la incidencia de hipotensión posterior a la anestesia raquídea, el uso de vasopresor (norepinefrina) combinado con la infusión de líquidos cristaloides como cocarga a una velocidad de 15 ml/kg se asoció a una disminución de los mismos sin que tenga efectos adversos en el recién nacido o que afecte la circulación sanguíneo útero y placentaria.

Se observó una disminución en cuanto al prurito por el uso de opioides que era muy frecuente cuando no se administraba el ondansetron.

Figura 4. Frecuencia cardiaca



Fuente elaboración propia

No existe reportes que describan cambio hemodinámico que alteran la circulación útero placentaria o que exista una puntuación baja en el APGAR del recién nacido por el uso del ondansetron. En el estudio no se encontró cambios electrocardiográficos por la administración del ondansetron.

El mecanismo por el cual se produce la hipotensión es por un bloqueo simpático que posterior se activa el reflejo de Bezold – Jarisch mediante los mecanoreceptores que induce a vasodilatación, hipotensión y bradicardia sucesivamente.

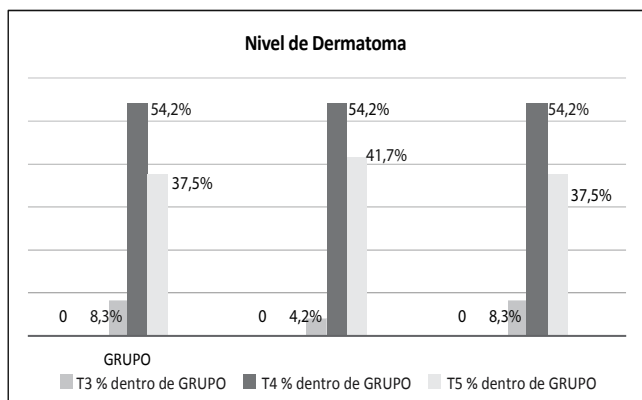
Existen trabajos realizados para atenuar las náuseas y vómitos con excelentes resultados a diferentes dosis del ondansetron.

En el estudio realizado con 4 mg y 8 mg de ondansetron mejora y mantiene la presión arterial antes, posterior a la obtención del recién nacido y en la unidad de recuperación. Siendo esto significativo comparado al usar un placebo. Sahoo y col⁷, Khouly y col². Además de Trabelsi y col¹⁹.

Conclusión

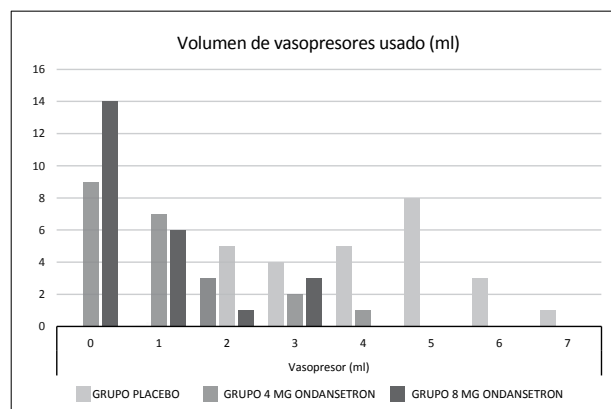
Concluyen que el uso de 4 mg de ondansetron antes del bloqueo espinal atenúa el descenso de la presión arterial en parturientas programadas para cesárea y el estudio de Wang Meng y col¹⁰. Consideraron que el uso de 4 mg de ondansetron

Figura 5. Nivel de dermatoma alcanzado posterior al bloqueo espinal



Fuente propia. Chi-cuadrado de Pearson 0,976

Figura 6. Uso de vasopresor



Fuente propia Chi-cuadrado de Pearson 0,000

de forma profiláctica fue dosis óptima para prevención de hipotensión, náuseas y otros efectos adversos durante la cesárea.

Mientras que Marashi y col²⁰., reporta que al uso de 6 y 12 mg de ondansetron atenúa hipotensión, en el estudio se demuestra que al usar ondansetron si disminuye los eventos de hipotensión pero no es significativo al usar 8 mg o 4 mg de ondansetron, contrario al usar un placebo al cual si es estadísticamente significativo.

Wang Qun y col¹⁷., indican que la precarga de ondansetron combinado con infusión rápida de cristaloides (cocarga) puede significativamente reducir la hipotensión materna durante la cesárea, sin embargo el efecto preventivo del uso de ondansetron puede ser superior a los vasoconstrictores como fenilefrina o efedrina que pueden afectar el flujo sanguíneo útero-placentario mientras que el ondansetron no tiene este efecto adverso. Con las pocas gasometrías que se tomó en el estudio hubo un reporte de equilibrio acido base.

Owczuk⁹ y col., Karacaer y col⁵. y El-Rahaman y col²⁴., observaron que la inyección de 8 mg de ondansetron 5 minutos antes de la anestesia espinal puede frenar la reducción de la presión arterial sistólica sin afectar la presión arterial diastólica y la frecuencia cardiaca. Se confirma que al administrar 8 mg de ondansetron reduce la dosis de vasopresores ya que al administrar 4 mg de ondansetron la dosis de uso del vasopresor se aumenta fácilmente. Ortiz-Gomez y col^{13,14}., la administración de 8 mg de ondansetron no reduce la incidencia de hipotensión materna pero disminuye el número de episodios hipotensivos por paciente. El uso de ondansetron reduce los episodios de hipotensión en 14/24 pacientes del grupo O8 y al usar 4 mg de ondansetron el requerimiento de vasopresor es menor frente al placebo en el cual es necesario usar hasta 2 ml de vasopresor, pero no está definido exactamente cuál es la dosis ideal de ondansetron para atenuar la hipotensión materna.

Es importante realizar la definición de hipotensión materna como menciona Terkawi y col^{6,18}., además indicaron

que la administración de ondansetron no atenúa o previene la hipotensión materna en las cesáreas. Zhou y col¹². Demuestra la reducción efectiva de la incidencia de náuseas y vómitos y la bradicardia durante la cesárea. Pero no así con la hipotensión que reportaron la incidencia diferente. Son reportes con conclusión diferente al estudio presentado.

Marcianiak y col²¹. No afirman la disminución de hipotensión con uso de ondansetron a 8 mg y no existió diferencia significativa. Al contrario se encontró una disminución pero es significativo si se usa 4 mg o 8 mg de ondansetron frente al placebo.

Heesen y col⁴ además de Gao L y col²³., después de metaanálisis reportó que los antagonistas de los receptores de serotonina son efectivos en reducir la incidencia de hipotensión y bradicardia pero que solo son significativos en el subgrupo de pacientes obstétricas y que el efecto podría no ser similar en la población no obstétrica. En el estudio no se reportó bradicardia.

Existen otros estudios con otros setrones como es el ramosetron y granisetron como menciona Megahed Mostafa y col²² - Shin y col⁸, donde demuestran la reducción significativa de hipotensión materna, náuseas, vómitos y escalofríos frente al uso del ondansetron, no tenemos disponibilidad de estos medicamentos en nuestro hospital.

El trabajo realizado determina que el uso de ondansetron atenúa la incidencia de hipotensión aunque no está claro la dosis exacta de su uso en las pacientes obstétricas además, lo queda claro es que también disminuye el requerimiento de vasopresor al usar 8 mg de ondansetron frente a 4 mg de ondansetron, los efectos adversos como ser prurito, náuseas y vómitos son menores.

Las limitaciones del estudio es la cantidad de pacientes de estudio, comparación con otras dosis y medicamentos y la solicitud gasometría limitada a todos los recién nacidos por la falta de insumos necesarios que tenemos actualmente en el hospital.

Conflictos de interés: los autores declaramos que no existe conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

- Friedly C, Simmons S. prophylactic ondansetron for prevention of maternal hypotension following spinal anesthesia in women undergoing cesarean section: a systematic review protocol. *JBIC Database System Revi Implement Reports*; 2015; 13(9):84-94. Acceso 20 de marzo 2018. Disponible en: https://www.nursingcenter.com/journalarticle?Article_ID=3470478&Journal_ID=3425880&Issue_ID=3470019.
- El Khouly N, Meligy AM. Randomized controlled trial comparing ondansetron and placebo for the reduction of spinal anesthesia-induced hypotension during elective cesarean delivery in Egypt. *Int J Gynaecol*; 2016; 135 (2):205-9. Acceso 11 de Febrero 2018. Disponible: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020729216302995>
- Mojtaba Marashi S, Soltani-Omid S, Soltani Mohammadi S, Aghajani Y, Movafegh A. Comparing Two Different Doses of Intravenous Ondansetron With Placebo on Attenuation of Spinal-induced Hypotension and Shivering. *Anesth Pain Med*; 2014; 4(2): 1-5. Acceso 11 Febrero 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3997945/>
- Heesen M, Klimek M, Hoeks S, Rossaint R. Prevention of Spinal Anesthesia-Induced Hypotension During Cesarean Delivery by 5-Hydroxytryptamine-3 Receptor Antagonists: A Systematic Review and Meta-analysis and Meta-regression. *Anesth Analg*; 2016; 123(4):977-88. Acceso 11 Marzo 2018. Disponible en: <file:///C:/Users/Hp/Downloads/A%20&am%3B%20A%202016%20Heesen%20Prevention%20of%20SA%20hypotension.pdf>.
- Karacaer F, Biricik E, Ünal I, Büyükkurt S, Ünlügenç. Does prophylactic ondansetron reduce norepinephrine consumption in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia?. *J Anesth*; 2018; 32(1):90-97. Acceso 02 de Enero 2018. Disponible en https://www.researchgate.net/publication/321805159_Does_prophylactic_ondansetron_reduce_norepinephrine_consumption_in_patients_undergoing_cesarean_section_with_spinal_anesthesia
- Terkawi A, Mavridis D, Flood B, Wetterslev J, Terkawi R, Bin Abdulhak A, Nunemaker M, Tiouririne M. Does Ondansetron Modify Sympathetomy Due to Subarachnoid Anesthesia? Meta-analysis, Meta-regression, and Trial Sequential Analysis. *Anesthesiology*; 16; 124:846-69. Acceso 11 de Febrero 2018. Disponible en:

<http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=2491390>

7. Sahoo T, SenDasgupta C, Goswami A, Hazra A. Reduction in spinal-induced hypotension with ondansetron in parturients undergoing caesarean section: A double-blind randomised, placebo-controlled study. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*; 2012; 21(1):24-8. Acceso 11 de Febrero 2018. Disponible en: <https://kundoc.com/pdf-effects-of-prophylactic-ondansetron-on-spinal-anesthesia-induced-hypotension-a-m.html>

8. Shin HJ, Choi ES, Lee GW, Do SH. Effects of Preoperative Serotonin-Receptor-Antagonist Administration in Spinal Anesthesia-Induced Hypotension A Randomized, Double-blind Comparison Study of Ramosetron and Ondansetron. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*; 2015; 40(5):583-88. Acceso 11 de Febrero 2018. Disponible en: <http://www.diamondl.ca/wrha/cme/file.php?id=000964>

9. Owczuk R, Wenski W, Polak-Krzeminska A, Twardowski P, Arszulowicz R, Dylczyk-Sommer A, Wujtewicz M, Sawicka V, Morzuch E, Smietanski M, Wujtewicz M. Ondansetron Given Intravenously Attenuates Arterial Blood Pressure Drop Due to Spinal Anesthesia: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study; *Reg Anesth and Pain Med*; 2008; 33 (4):332-9. Acceso 2 de Abril 2018. Disponible en: https://journals.lww.com/rapm/Abstract/2008/07000/Ondansetron_Given_Intravenously_Atenuates.8.aspx

10. Wang M, Zhuo L, Wang Q, Shen MK, Yu YY, Yu JJ, Wang ZP. Efficacy of prophylactic intravenous ondansetron on the prevention of hypotension during cesarean delivery: a dose-dependent study. *Int J Clin Exp Med*; 2014; 7(12):5210-6. Acceso 11 Febrero 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4307470/>

11. Onwochei DN et al. Norepinephrine Intermittent Intravenous Boluses to Prevent Hypotension During Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery: A Sequential Allocation Dose-Finding Study. *Anesth Analg*; 2017; 125(1):212-18. Acceso 08 de Noviembre 2017. Disponible en: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=28248702>

12. Zhou C, Zhu Y, Bao Z, Wang X, Liu Q. Efficacy of ondansetron for spinal anesthesia during cesarean section: a metaanalysis of randomized trials. *Journal International Medical Re-*

search; 2017; 0(0):1-9. Acceso 11 de Febrero 2018. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0300060517716502>

13. Ortiz-Gomez JR, Palacio-Abizanda FJ, Morillas-Ramirez F, Fornet-Ruiz I, Lorenzo-Jimenez A, Bermejo-Albares ML. The effect of intravenous ondansetron on maternal haemodynamics during elective caesarean delivery under spinal anaesthesia: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial; *Int J Obstet Anesth*; 2014; 23(2):138-143 Acceso 11 de Febrero 2018. Disponible en: <https://www.obstetanaesthesia.com/article/S0959-289X%2814%2900027-2/abstract>

14. Ortiz-Gómez JR, Palacio-Abizanda FJ, Morillas-Ramirez F, Fornet-Ruiz I, Lorenzo-Jiménez A, Bermejo-Albares ML. Reducing by 50% the incidence of maternal hypotension during elective caesarean delivery under spinal anesthesia: Effect of prophylactic ondansetron and/or continuous infusion of phenylephrine - a double-blind, randomized, placebo controlled trial. *Saudi J Anaesth*; 2017; 11(4):408-14. Acceso 06 de Febrero 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5637416/>.

15. Tsen Lawrence C. anesthesia for cesarean delivery. Chesnut D, Wong C, Ngan W, Beilin Y, Mhyre J, Nathan N. en *Chestnut's obstetric anesthesia: principles and practice*, Fifth edition. Philadelphia, Elsevier, 2014, p. 1303.

16. Drugs and lactation database (Lactmed) of the National Library of Medicines Toxicology Data Network (TOXNET). (Drugs and Lactation Database [LactMed]. Acceso 16 de mayo 2018. Disponible en:

17. Wang Q, Zhuo L, Shen MK, Yu YY, Yu JJ, Wang M. Ondansetron Preloading with Crystalloid Infusion Reduces Maternal Hypotension during Cesarean Delivery. *Am J Perinatol*; 2014; 31(10):913-22. Acceso 11 de Febrero 2018. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/DOI/DOI?10.1055/s-0033-1364189>

18. Terkawi A, Tiouririne M, Mehta S, Hackworth J, Tsang S, Durieux M. Ondansetron Does Not Attenuate Hemodynamic Changes in Patients Undergoing Elective Cesarean Delivery Using Subarachnoid Anesthesia A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial; *Regional Anesthesia and Pain Medicine*; 2015; 40 (4):344-48. Acceso 11 de Febrero 2018. Disponible en: <https://insights.>

[ovid.com/pubmed?pmid=26066384](http://pubmed?pmid=26066384)

19. Trabelsi W, Romdhani C, Elaskri H, Sammour W, Bensalah M, Labbene I, Ferjani M. Effect of Ondansetron on the Occurrence of Hypotension and on Neonatal Parameters during Spinal Anesthesia for Elective Caesarean Section: A Prospective, Randomized, Controlled, Double-Blind Study. *Anesthesiol Res Pract*; 2015 Acceso 2 de Abril 2018. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/arp/2015/158061/>

20. Marashi SM, Soltani-Omid S, Soltani S, Aghajani Y, Movafegh A Comparing Two Different Doses of Intravenous Ondansetron With Placebo on Attenuation of Spinal-induced Hypotension and Shivering. 2014; 4 (2): Acceso 16 de febrero 2018 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3997945/>

21. Marciniak A, Owczuk R, Wujtewicz M, Preis K, Majdylo K. The influence of intravenous ondansetron on maternal blood haemodynamics after spinal anaesthesia for caesarean section: a double-blind, placebo-controlled study. *Ginekol Pol*; 2015; 86 (6):461-67. Acceso 2 de Abril 2018. Disponible en: https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/download/45719/32508

22. Megahed M, Abdel Hady A, Mahmoud Sayed A, Mohamed M. Clinical Comparative Study Of The Effects Of Intravenous Ondansetron And Granisetron On Hemodynamic Changes, Shivering, And Motor & Sensory Blockade Induced By Spinal Anesthesia In Women Undergoing Cesarean Section. *New York Science Journal*; 2017; 10: 7 - 16. Acceso 21 de marzo 2018. Disponible en: http://www.sciencepub.net/newyork/ny100617/02_32155nys100617_7_16.pdf

23. Gao L, Zheng G, Han J, Wang Y, Zheng J. Effects of prophylactic ondansetron on spinal anesthesia-induced hypotension: a meta-analysis. *Int J Obstet Anesth*. 2015; 24(4):335-43. Acceso 04 de abril 2018. Disponible en: [https://www.obstetanaesthesia.com/article/S0959-289X\(15\)00123-5/fulltext](https://www.obstetanaesthesia.com/article/S0959-289X(15)00123-5/fulltext)

24. El-Rahaman G, Mahmoud M, Al-Mahdi W, Ramadan A. Effect of intravenous ondansetron on reduction of spinal induced hypotension in parturients undergoing caesarean section Disponible en http://www.sciencepub.net/nature/ns150917/03_32541nsj150917_12_17.pdf