

NOREPINEFRINA VS ETILEFRINA COMO PREVENCIÓN DE HIPOTENSIÓN MATERNA EN CESÁREA BAJO ANESTESIA RAQUÍDEA.

Norepinephrine and Etilefrin as prevention of maternal hypotension in cesarean section under spinal anesthesia

Patricia Alegre Andrade¹, Yercin Mamani Ortiz^{2a}, Alexander Árnica Gamón³

¹ Médico Anestesiólogo – Hospital Obrero N° 2 Caja Nacional de Salud.

² Doctorante – Enfermedades Crónicas no transmisibles.

³ Médico Residente de Anestesiología. Hospital Obrero N° 2 Caja Nacional de Salud.

^a Docente Investigador. Instituto Investigaciones Biomédicas (IBISMED). Facultad de Medicina UMSS.

Correspondencia a:

Patricia Alegre Andrade
wonderful122.paa@gmail.com
Celular: + (591) 72292297

Palabras claves: Hipotensión, anestesia raquídea, vasopresores

Keywords: hypotension, spinal anesthesia, vasopressors.

Recibido para publicación:

23 marzo 2018

Aceptado para publicación:

14 julio 2018

Citar como:

Rev Cient Cienc Med
2018;21(1):68-77

RESUMEN

Introducción: En Bolivia existe dificultad en la disponibilidad del medicamento como es la fenilefrina, surge la inmediata necesidad de evaluar otro medicamento con características farmacológicas que son útiles para este fin.

Objetivos: Comparar el uso de norepinefrina versus etilefrina como prevención de hipotensión materna posterior a anestesia raquídea en cesárea electiva.

Métodos: Se realizó un ensayo clínico randomizado, doble ciego, en 126 pacientes sometidas a cesárea bajo anestesia raquídea divididas en tres grupos de 42 pacientes. Grupo E recibió Etilefrina bolo 2mg, grupo Norepinefrina Bolo (NB) 5µg y grupo Norepinefrina en Infusión (NI) 0,01µg/kg/min para controlar la hipotensión, se realizó control de presión arterial media, frecuencia cardiaca, análisis de costo del medicamento y puntuaciones de APGAR. El análisis estadístico se realizó en SPSS® 22 y Microsoft Excel® 2010.

Resultados: La presión arterial media fueron similares hasta antes del nacimiento, posterior es mejor controlado con la infusión de norepinefrina (p 0,000). La frecuencia cardiaca más estable en el grupo de NB (p 0,000). No presentó efectos adversos maternos y en el recién nacido. Se evidencia un costo más elevado a usar Etilefrina en bolo $42,5 \pm 8,36$ (bolivianos) que usar norepinefrina en infusión $0,50 \pm 0,15$ (bolivianos) y norepinefrina en bolo $0,45 \pm 0,14$ (bolivianos) existe una diferencia estadísticamente significativa (p 0,000).

Conclusiones: Es eficaz la utilización de norepinefrina en infusión en comparación a etilefrina debido a que se controló mejor las variables hemodinámicas con un costo muy bajo para el manejo de la hipotensión materna posterior a anestesia raquídea.

ABSTRACT

Introduction: In Bolivia there is the difficulty on availability of the drug such as phenylephrine, there is the immediate need to evaluate another drug with pharmacological characteristics that are useful for this purpose

Objective: To compare the use of norepinephrine versus etilefrine as prevention of maternal hypotension after spinal anesthesia in elective cesarean section.

Methods: Was conducted a randomized double-blind clinical trial in 126 patients undergoing Cesarean section under spinal anesthesia divided into three groups of 42 patients. Group E received Etilefrine bolus 2 mg, group NB norepinephrine bolus 5 µg and group NI norepinephrine infusion 0,01µg /kg/min to control hypotension control of mean arterial pressure, heart rate, were performed an analysis of drug cost and scores of APGAR. Was performed the statistical analysis in SPSS 22 and Microsoft Excel 2010.

Results: Mean arterial blood pressure was similar until before birth, later it is better controlled with norepinephrine infusion (p 0,000). The most stable heart rate in the NB group (p 0,000). There were maternal adverse effects and in the newborn. There is a higher cost to use bolus ethylephrine 42.5 ± 8.36 (bolivianos) than to use norepinephrine in infusion 0.50 ± 0.15 (bolivianos) and bolus norepinephrine 0.45 ± 0.14 (bolivianos) there is a statistically significant difference (p 0,000).

Conclusions: The use of norepinephrine in infusion compared to etilefrine is effective because the hemodynamic variables were better controlled at a very low cost for the management of maternal hypotension after spinal anesthesia.

INTRODUCCIÓN

La anestesia regional es preferida para la cesárea porque evita riesgos maternos de la anestesia general como la aspiración de contenido gástrico y la dificultad en el manejo de la vía aérea¹. El Gold Standar para el manejo de cesárea continua siendo la anestesia raquídea y la hipotensión es una complicación muy común causada por bloqueo vasomotor simpático acompañado de síntomas maternos como náuseas, vómitos y los efectos adversos en el feto incluyen puntuaciones bajas de APGAR y acidosis umbilical. Esto ha sido correlacionado con la duración y severidad de la hipotensión².

La incidencia de hipotensión materna después de la anestesia espinal durante la cesárea sin la terapia profiláctica, es reportado desde 60 % hasta 95 % en mujeres normales^{3,4}. El manejo y la prevención de la hipotensión post anestesia espinal está continuamente investigado, puede ser manejado por carga de fluidos (precarga o cocarga), vasopresores y protocolos de posiciones materna (Aliviar la compresión aortocava y aumento de retorno venoso)^{5,6}.

La fenilefrina es el primer vasopresor ideal para la prevención y tratamiento de la hipotensión materna durante la anestesia espinal para la cesárea⁷.

La norepinefrina es similar a la fenilefrina en ser un potente agonista α -adrenérgico, pero además posee actividad agonista β -adrenérgica débil. El aclaramiento plasmático por los pulmones (45%), riñones (8%), sistema hepato-mesenterico (25%), es dependiente del gasto cardiaco. Es metabolizada por monoamino oxidasa y catecol-O-metiltransferasa a ácido vanililmandélico. Tiene una vida media de 1 a 2 minutos. Incrementa la presión sanguínea arterial por vasoconstricción y un incremento o mantenimiento de la frecuencia cardiaca, volumen sanguíneo y gasto cardíaco.

En Bolivia existe la dificultad de disponibilidad del medicamento como es la fenilefrina, surge la inmediata necesidad de evaluar otro medicamento con características farmacológicas que sean útiles para este fin; en la práctica clínica diaria del país la Etilerfrina es el vasopresor más usado para el tratamiento de la hipotensión posterior a la anestesia raquídea en este contexto, existe la disponibilidad de dos medicamentos en nuestro medio la etilerfrina y la norepinefrina las cuales serán comparadas en este trabajo, pero el acceso a la etilerfrina en el hospital es limitado.

El objetivo del estudio es comparar norepinefrina frente a etilerfrina como prevención para el manejo de la hipotensión materna en cesárea bajo anestesia raquídea en el servicio de Obstetricia del Hospital Obrero N°2.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio es de tipo analítico, ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y fue aprobado por el departamento de Gineco-obstetricia en el Hospital Obrero N°2 "CAJA NACIONAL DE SALUD" en la ciudad de Cochabamba – Bolivia. La población de estudio son todas las pacientes sometidas

a cesárea electiva y se obtuvo 126 pacientes, en base a los siguientes criterios de inclusión: Pacientes con edad gestacional de 37 a 42 semanas, clasificación del estado físico ASA I y II, edad mayor de 18 años, sin contraindicaciones para anestesia regional y que aceptaron el consentimiento informado. Criterios de exclusión: trastornos hipertensivos asociados al embarazo, enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, estado fetal no tranquilizador, pacientes de emergencias y que rehusaron tener participación en el estudio.

Grupos:

Todas las participantes fueron aleatorizadas en tres grupos, con una muestra de 42 pacientes por grupo. Los grupos se formaron: etilerfrina en bolo (grupo E), grupo Norepinefrina en Bolo (NB) y grupo Norepinefrina en Infusión (NI).

Procedimientos:

Anestesia espinal

La paciente fue preparada con catéter venoso periférico de calibre #18, los sitios de elección fueron la antecubital, cefálica o basilica, evitando pliegues cutáneos, asegurando permeabilidad y funcionamiento antes y durante la administración de los vasopresores utilizados.

En las pacientes en quirófano se efectuó la monitorización básica de signos vitales.

En las pacientes en sedestación se realizó asepsia y antisepsia, punción lumbar por abordaje mediano con aguja raquídea punta de Lapiz Whitacre N°27 a nivel del espacio L3–L4, L4–L5; confirmando la correcta colocación de la aguja por el libre flujo de líquido cefalorraquídeo, se administró solución anestésica que contiene: 10mg de bupivacaína hiperbárica al 0,5%, Fentanyl® 20µg y morfina 100µg. Paciente en posición supina con la cuña pélvica para el desplazamiento del útero hacia la izquierda. Se efectuó la monitorización básica de presión arterial no invasiva, electrocardiograma continuo, frecuencia cardíaca y oximetría de pulso; se realizó control de estos parámetros en la consulta pre-anestésica (2 semanas previas), al ingreso a quirófano, 5 minutos posterior al ingreso a quirófano, durante la administración de anestésico local, posterior a la administración de anestésico local, antes del nacimiento, posterior a la administración de oxitócicos y a la salida de quirófano.

Se administró soluciones cristaloides a razón de 15ml/kg, a su vez se registró la duración del procedimiento quirúrgico y la puntuación APGAR al minuto y a los 5 minutos.

Protocolo de administración de los vasopresores

a.- Etilerfrina a dosis respuesta de 2mg por bolo. Una ampolla de 10mg diluida con 9 ml de agua destilada (concentración 1mg/ml); de la misma preparación, una vez finalizada la anestesia. Se aplicó el medicamento las veces necesarias para tratar los episodios de hipotensión materna.

b.- Norepinefrina a bolo dosis respuesta de 5µg g por bolo; una vez iniciada la cirugía, se aplicó el medicamento las

veces necesarias para tratar los episodios de hipotensión materna. Preparada a concentración de 10µg /ml se toman 5ml en una jeringa de 10ml diluyendo la misma con agua destilada 5ml obteniendo una concentración de 5 µg /ml.

c.- Norepinefrina una vez comienza el acto quirúrgico en bomba de infusión SPACE 8713050 de BRAUN® a razón de 0,01 µg /kg/min, se mantuvo la infusión durante toda la cirugía y se suspendió al concluir o al presentarse algún efecto adverso en la paciente. Solución de 500 ml de dextrosa al 5% se descartó 100ml; quedando 400 ml de la misma, y

posteriormente se diluyó una ampolla de 4mg de norepinefrina (concentración 10 µg /ml).

Se utilizó Atropina 0,5 mg en caso de presentar una frecuencia cardiaca menor de 50 latidos por minutos (FC<50).

Análisis estadístico

Se utilizó una base de datos construida en Microsoft Excel versión 2013 y analizados por medio del programa estadístico SPSS versión 22. Para la descripción de variables numéricas y categóricas se utilizó la media y la moda respectivamente. El contraste de hipótesis y la comparación entre grupos se realizó utilizando la chi-cuadrado y la t-student, según correspondiera.

Se consideraron estadísticamente significativos valores de P menores a 0,05.

TABLA N° 1 : DATOS DEMOGRAFICOS

	ETILEFRINA BOLO	NOREPINEFRINA BOLO	NOREPINEFRINA INFUSION	GRUPO E y 2	GRUPO E y 3	GRUPO NB y 3
	Media-DE	Media- DE	Media-DE	VALOR P	VALOR P	VALOR P
EDAD (años)	28,64 ± 5,39	32,48 ± 5,23	32,19 ± 4,28	0,103	0,10	0,785
IMC*	30,08 ± 4,01	31,04 ± 4,50	32,42 ± 5,49	0,305	0,028	0,209
EDAD GESTACIONAL (sem)	38,41 ± 0,72	38,51 ± 0,70	38,86 ± 0,75	0,499	0,006	0,032
TIEMPO QUIRURGICO (minutos)	71,07 ± 6,40	70,12 ± 8,80	65,71 ± 16,25	0,572	0,05	0,126

*IMC:índice de masa corporal. ¹sem: semanas

FIGURA N°1. PRESION ARTERIAL MEDIA

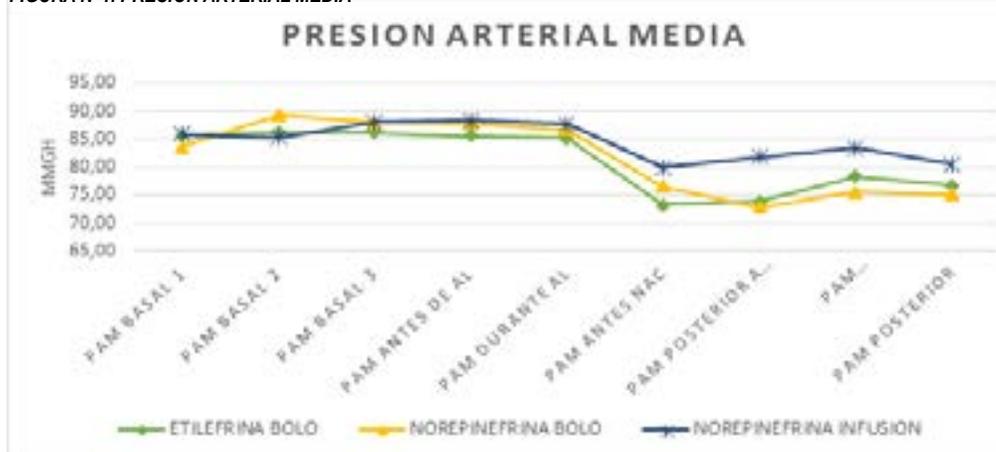
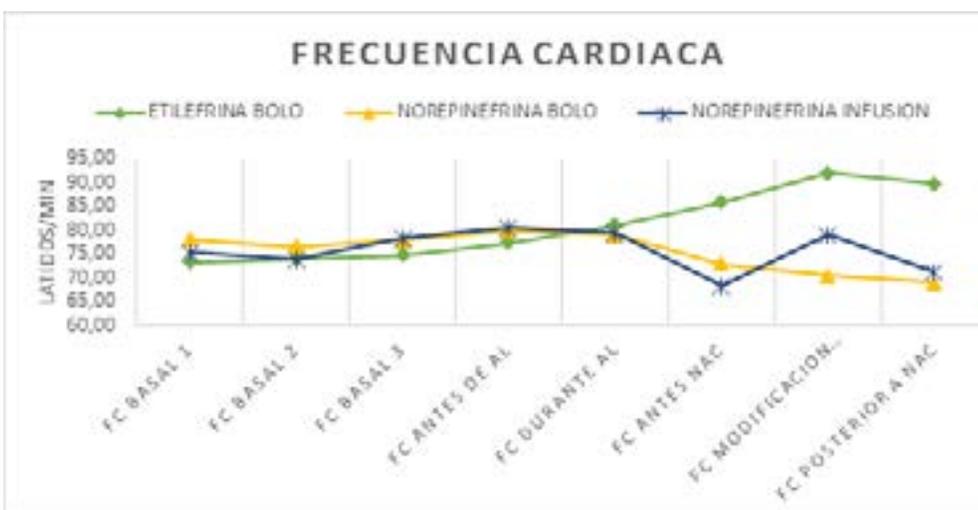


FIGURA N°2. FRECUENCIA CARDIACA



RESULTADOS

Durante enero del 2017 a enero del 2018, se estudiaron 126 pacientes programadas para cesárea que cumplieron los criterios de inclusión para el presente estudio.

Se dividieron aleatoriamente en tres grupos de 42 pacientes cada uno, a los que se les administró, para el grupo E, grupo NB y el grupo NI.

La edad promedio del grupo E es 29 ± 5,39 años, grupo NB

es 32 ± 5,23 años y el grupo NI es 32 ± 4,28 años. No existe diferencia significativa entre los grupos (valor p= > 0,05).

No existe diferencia significativa en el Índice de Masa Corporal (IMC), edad gestacional y tiempo quirúrgico entre los tres grupos de estudio (valor p= > 0,05). (Ver Tabla N°1) La clasificación del estado físico de la Sociedad Americana de Anestesiología se encontró ASA I: grupo E=15 pacientes, grupo NB=13 pacientes y grupo NI=11 pacientes y ASA II: grupo E=27 pacientes, grupo NB=29 pacientes y grupo NI=31 pacientes. Valor p=0,640.

En la valoración del APGAR no existe diferencia estadística significativa. El APGAR al minuto fue de 8 puntos y a los 5 minutos de 9 puntos. Valor p=0,046.

No se encontró complicaciones maternas ni hallazgos secundarios por uso de vasopresores por vía periférica.

Los valores basales de la Presión Arterial Media (PAM) tomados antes de la administración de anestésicos locales son valores similares Grupo E PAM = 86,17 ± 5,9

mmHg. Grupo NB PAM = 88,08 ± 6,97 mmHg. Grupo NI PAM = 88,10 ± 9,15 mmHg. Valor P entre grupo E y grupo NB es 0,175; Valor P entre grupo E y Grupo NI es 0,252; Valor P entre grupo NB y Grupo NI es 0,993. La presión arterial media antes del nacimiento, posterior al nacimiento, modificado con oxitócicos y a la salida de quirófano es estadísticamente significativa en los grupos E y Grupo NI (valor P: 0,000; 0,000; 0,001 y 0,004 respectivamente) y en el grupo NB y Grupo NI (valor P: 0,013; 0,000; 0,000 y 0,000 respectivamente). En cuanto al grupo E y Grupo NB no existe significancia entre ambos grupos (valor P: 0,005; 0,328; 0,053 y 0,207 respectivamente). Figura N° 1.

La frecuencia cardíaca mejor controlada ocurrió en el grupo NB, en el grupo de Etilerfrina en Bolo posterior a la administración se evidencia taquicardia y en el grupo de norepinefrina en infusión hubo oscilaciones de la misma. Se observó significancia estadística en 2 grupos tomada la frecuencia cardíaca antes del nacimiento del producto, posterior al uso de oxitócicos y posterior al nacimiento del producto. Grupo E y Grupo NB (valor P: 0,000; 0,000 y 0,000 respectivamente). Grupo E y Grupo NI (valor P: 0,000; 0,000 y 0,000 respectivamente). En el Grupo NB y Grupo NI no es significativo antes del nacimiento y posterior a nacimiento del producto, pero es significativo posterior al uso de oxitócicos (valor P: 0,005; 0,000 y 0,184 respectivamente). Figura N° 2.

A la media del análisis de costo se evidencia, un costo más elevado a usar Etilerfrina en bolo 42,5 ± 8,36 (bolivianos) que usar norepinefrina en infusión 0,50 ± 0,15 (bolivianos) y norepinefrina en bolo 0,45 ± 0,14 (bolivianos) existe una diferencia estadísticamente significativa. Grupo E y grupo NB (valor P = 0,000), Grupo E y Grupo NI (valor P = 0,000) y Grupo NB y Grupo NI (valor P = 0,077). El volumen total de vasopresores usado durante el acto quirúrgico no es estadísticamente significativo. Ver tabla 2.

DISCUSIÓN

El presente estudio evalúa y comparan la efectividad de la norepinefrina y la etilerfrina, dos fármacos vasopresores ampliamente utilizados en la práctica clínica.

En el estudio se demuestra que es estadísticamente significativo al usar norepinefrina en infusión comparado con grupo E-NI y NB-NI ya que los cambios hemodinámicos son más estables, según el informe de Hasanin los protocolos de administración para vasopresores en prevención y manejo de hipotensión no es claro tanto para infusión como para manejo de bolo de los vasopresores⁵. Ngan reporto que la norepinefrina tiene similar eficacia a fenilefrina pero en mantenimiento del gasto cardíaco y la frecuencia cardíaca materna es mejor⁹.

En el estudio realizado se encontró que el uso de norepinefrina a pesar de tener un tiempo de vida media biológica y de duración menor que la etilerfrina, su uso en infusión controlada demostró una mayor eficacia en cuanto a la prevención de la hipotensión materna, similar reportado en su trabajo. Ngan y col. indican que la infusión manual de 5 µg/ml de norepin-

TABLA N° 2 ANALISIS DE COSTO MEDICAMENTOS

	ETILERFRINA BOLO	NOREPINEFRINA BOLO	NOREPINEFRINA INFUSION	VALOR P GRUPO E y 2	VALOR P GRUPO E y 3	VALOR P GRUPO NB y 3
	Media DE	Media DE	Media DE			
COSTO (Bs.)	42,5 ± 8,36	0,45 ± 0,14	0,50 ± 0,15	,000	,000	,077
VOLUMEN TOTAL (ml/a)	4,1 ± 0,76	4,45 ± 1,4	5,04 ± 1,54	,110	,000	,077

*Bs: Pesos Bolivianos. * ml: mililitros.

efrina fue efectivo para disminuir la incidencia de hipotensión durante anestesia espinal para la cesárea¹⁰. También en otro estudio de Ngan y col. que la precisión del control de la presión arterial fue mejor con norepinefrina comparada con fenilefrina usado por el sistema de infusión controlado por computadora¹¹, al contrario tratándose del grupo de etilerfrina en bolos se pudo evidenciar buena respuesta del primer bolo pero con un aumento a nivel de la frecuencia cardíaca, probablemente por su efecto β adrenérgico.

La administración de norepinefrina en bolo de 5 µg fue más fácil de dosificar ya que la Dosis Efectiva de 90 es de 5,49µg determinado por Onwochei y col¹². Contrariamente Ngan en su estudio indica que la dosis equivalente de 7,6 µg (IC 95 %, 6 a 10 µg) es igual a 100 µg de fenilefrina¹³.

Con relación a la frecuencia cardíaca, el grupo que mejor control demostró fue el grupo de NB de 5 µg/ml mientras que en el grupo de NI presento descensos de aproximadamente 8 latidos entre una toma a la siguiente, sin embargo no se informó de bradicardia. Similar recomendación según Ngan que la norepinefrina puede ser una alternativa a la fenilefrina con la ventaja de menor disminución de la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco¹⁴. Contrario al estudio de Dong y col. administraron bolos de 10µg (10µg/ml) donde reportaron una incidencia de bradicardia de 2 % (bradicardia definido < 60 latidos por minuto)¹⁵.

El volumen total del grupo NI fue de 4,6ml/h equivalente a 0,38µg/min. Ngan y col. uso 2,14µg/min para cesárea electiva y 1,8µg/min en cesárea no electiva, probablemente esta diferencia se deba al tipo de población latinoamericana frente a la americana¹⁶. (Peso y talla)

No hubo diferencias significativas entre los grupos de estudio con respecto a las puntuaciones de APGAR y efectos secundarios en el recién nacido.

No se presentaron efectos adversos a nivel periférico por administración de etilerfrina y norepinefrina en ninguno de los grupos de estudio, el uso de norepinefrina fue diluida porque generalmente es muy concentrado y se limita su uso, solo en áreas de terapia intensiva y anestesia cardíaca, sin embargo el uso de norepinefrina en el campo obstétrico será un desafío y requiere acceso intravenoso de gran calibre y soluciones diluidas de norepinefrina según Carvalho y col¹⁷.

Al momento de comparar el costo-beneficio de ambos me-

dicamentos (Norepinefrina–Etilefrina), según el protocolo de preparación de los vasopresores y su uso tanto en infusión como en bolo, la presencia o no de efectos adversos, la norepinefrina tiene mayor ventaja en cuanto a costo y beneficio al usarla en forma de infusión.

Como conclusión observamos que el uso de norepinefrina en infusión mantiene mejor los parámetros hemodinámicos maternos sin repercusión en los puntajes del APGAR obtenidos en el estudio, además se evidencio que el costo es demasiado accesible y que si contamos con este medicamento en el Hospital.

REFERENCIAS

- 1.Ngan Kee W, Khaw K, Tan P, Karmakar M. **Placental Transfer and Fetal Metabolic Effects of Phenylephrine and Ephedrine during Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery.** *Anesthesiology* [Internet]. 2009 [Citado 4 de noviembre 2017]; 111:506-12. Disponible en: <http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1923792>
- 2.Kinsella SM et al. **International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia.** *Anaesthesia* [Internet]. 2018 [Citado 28 de noviembre 2017]; 73(1): 71-92. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/anae.14080>
- 3.Farber MK, Batman BT. **Phenylephrine Infusion Driving a Wedge in Our Practice of Left Uterine Displacement?** *Anesthesiology* [Internet].2017[Citado 28 de noviembre 2017]; 127: 212- Disponible en: <http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=2633153>
- 4.Hai-Fang Ni, Hua-yue and Fu-Hai Ji. **Crytalloid coload reduced the incidence of hypotension in spinal anesthesia for cesarean delivery, when compared to crystalloid preload: a meta-analysis.** *Biomed Res Int* [Internet]. 2017 [Citado 28 de noviembre 2017] ID:3462529. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5748285/>
- 5.Hasanin Ahmed, Mokhtar AM, Badawy AA, Fouad R. **Post-spinal anesthesia hypotension during cesarean delivery, a review article.** *Egyptian Journal of Anaesthesia* [Internet].2017 [Citado 11 de noviembre 2017]; 33 (2): 189–193. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1110184917300144>
- 6.Actualización de los protocolos Asistenciales de la sección de Anestesia Obstétrica de la SEDAR; 2da edición, 2016 [Citado 29 de abril 2017]; 311 – 20. Disponible en: <https://www.sedar.es/images/stories/documentos/Obstetricia/protocolo.pdf>
- 7.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* [Internet]. 2017[Citado 8 de noviembre de 2017]; 125 (1): 212-18. Disponible en <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=28248702>
- 8.Mets B. **Should Norepinephrine, Rather than Phenylephrine, Be Considered the Primary Vasopressor in Anesthetic Practice?** *Anesth analg* [Internet].2016 [Citado 5 de noviembre de 2017]; 122 (5): 1707-14. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/ae99/c4bf597d42290c93922768fc24e8053a6e4b.pdf>
- 9.Ngan W, Lee S, Tan P. **Randomized double-blinded Comparison of Norepinephrine and Phenylephrine for Maintenance of blood Pressure during Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery.** *Anesthesiology* [Internet].2015 [Citado 6 de noviembre de 2017]; 122: 736-45. Disponible en: <http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=2109838>
- 10.Ngan W, Lee S, Khaw K. **Prophylactic Norepinephrine Infusion for Preventing Hypotension During Spinal anesthesia for Cesarean Delivery;** 2017 [Citado 8 de noviembre de 2017]; jul 1 [epub ahead of print]. Disponible en: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=28678073>
- 11.Ngan W, Khaw K, Tam Y, Ng F, Lee S. **Performance of a closed-loop feedback computer-controlled infusion system for maintaining blood pressure during spinal anaesthesia for caesarean section: a randomized controlled comparison of norepinephrine versus phenylephrine.** *J Clin Monit Comput* [Internet].2017 [Citado 7 de noviembre de 2017]; 31: 617. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10877-016-9883-z#citeas>
- 12.Onwochei D, Ngan W, Fung L, Downey K, Ye X, Carvalho J. **Norepinephrine Intermittent Intravenous Boluses to Prevent Hypotension During Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery: A Sequential Allocation Dose-Finding Study** 2017 [Citado 8 de noviembre de 2017]; 125(1): 212–18. Disponible en: https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Abstract/2017/07000/Norepinephrine_Intermittent_Intravenous_Boluses_to34.aspx
- 13.Ngan W. **A random-allocation Graded Dose-Response Study of Norepinephrine and Phenylephrine for Treating Hypotension during Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery** 2017 [Citado 7 de noviembre de 2017]; 127: 934-41. Disponible en: <http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=2653526>
- 14.Warwick D, Nigan Kee. **The use of vasopressors during spinal anaesthesia for caesarean section.** *Obstetric and gynaecological anaesthesia* [Internet].2017; 30(3): 319-325. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/41bc/3e298b74f184e20967397e3db84df36cf28d.pdf>
- 15.Dong L, Dong Q, Song X, Liu Y, Wang Y. **Comparison of prophylactic bolus norepinephrine and phenylephrine on hypotension during spinal anesthesia for cesarean section.** *Int J Clin Exp Med* [Internet].2017 [Citado 7 de noviembre de 2017]; 10(8): 12315-21. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://www.ijcem.com/files/ijcem0057154.pdf&ved=2ahUKEwibotSbpezaAhWrrFkKHeKDAE0QFjABegQICRAB&usq=AOvVaw3jil6F14OxQ_gUGcg4e8cl
- 16.Ngan W. **Norepinephrine for maintaining blood pressure during spinal anaesthesia for caesarean section: a 12-month review of individual use.** *Int J Obstet Anesth* [Internet].2017 [Citado 5 de noviembre de 2017]; 30: 73-4. Disponible en: [https://www.obstetanaesthesia.com/article/S0959-289X\(16\)30195-9/fulltext](https://www.obstetanaesthesia.com/article/S0959-289X(16)30195-9/fulltext)
- 17.Carvalho B, Dyer R. **Norepinephrine for Spinal Hypotension during Cesarean Delivery. Another paradigm shift** [Internet].2015 [Citado 6 de noviembre de 2017]; 122(4): 728-30. Disponible en: <http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=2111044>