

**EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LA ETILEFRINA Y DE LA NOREPINEFRINA EN
EL TRATAMIENTO DE LA HIPOTENSIÓN INTRAOPERATORIA SECUNDARIA A
ANESTESIA ESPINAL EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL CARIBE, CARTAGENA
DE INDIAS**

HELBERT LEONEL NÚÑEZ PÉREZ

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIONES
ESPECIALIZACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2017**

**EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LA ETILEFRINA Y DE LA NOREPINEFRINA EN
EL TRATAMIENTO DE LA HIPOTENSIÓN INTRAOPERATORIA SECUNDARIA A
ANESTESIA ESPINAL EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL CARIBE, CARTAGENA
DE INDIAS**

HELBERT LEONEL NÚÑEZ PÉREZ

Trabajo de grado para optar el título de Anestesiología y Reanimación.

ASESORES

ASESOR CLÍNICO

DR. ANTONIO JOSÉ MARZÁN ESQUIVEL

**Médico Anestesiólogo. Profesor asociado. Universidad de Cartagena. Sección de
Anestesiología. Cartagena, Colombia.**

ASESOR METODOLÓGICO

DR. ISMAEL DE JESÚS YEPES BARRETO

**Profesor auxiliar. Departamento de Investigaciones. Facultad de Medicina.
Universidad de Cartagena.**

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIONES
ESPECIALIZACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.**

2017

Nota de aceptación

**Nombre y firma del
Presidente del jurado**

Nombre y firma del Jurado

Nombre y firma del Jurado

**Nombre y firma del Jefe de
la Unidad Académica**

Cartagena, 3 de Marzo de 2017

Cartagena, 3 de Marzo de 2017

Doctora

VIRNA CARABALLO OSORIO

Jefe Departamento de Postgrado y Educación Continua

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Cordial saludo.

La presente tiene como fin el dar a conocer la nota cuantitativa del informe final del proyecto de investigación: EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LA ETILEFRINA Y DE LA NOREPINEFRINA EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPOTENSIÓN INTRAOPERATORIA SECUNDARIA A ANESTESIA ESPINAL EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL CARIBE, CARTAGENA DE INDIAS. Realizado por el estudiante de postgrado: HELBERT LEONEL NÚÑEZ PÉREZ, del programa de: ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN.

Calificación obtenida: _____

Atentamente,

ANTONIO JOSÉ MARZÁN ESQUIVEL

Profesor asociado

Sección de Anestesiología

y Reanimación

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

ROBERTO PALOMINO ROMERO

Coordinador de la Sección de Anestesiología y Reanimación

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

Cartagena, 3 de Marzo de 2017

Doctor

ZENEN CARMONA MEZA

Jefe Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Cordial saludo.

Por medio de la presente, autorizo que nuestro trabajo de investigación titulado: **EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LA ETILEFRINA Y DE LA NOREPINEFRINA EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPOTENSIÓN INTRAOPERATORIA SECUNDARIA A ANESTESIA ESPINAL EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL CARIBE, CARTAGENA DE INDIAS** realizado por **HELBERT LEONEL NÚÑEZ PÉREZ**, bajo la asesoría de **ANTONIO JOSÉ MARZÁN ESQUIVEL** y de **ISMAEL DE JESÚS YEPES BARRETO**, sea digitalizado y colocado en la web en formato PDF, para la consulta de toda la comunidad científica. Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena según circular 021 de la vicerrectoría académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012:

Atentamente,

HELBERT LEONEL NÚÑEZ PÉREZ
ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN
C.C. 1098717485

ANTONIO JOSÉ MARZÁN ESQUIVEL
Profesor asociado
Sección de Anestesiología
y Reanimación
Facultad de Medicina
Universidad de Cartagena

ISMAEL DE JESÚS YEPES BARRETO
Profesor auxiliar
Departamento de Investigaciones
Facultad de Medicina
Universidad de Cartagena

Cartagena, 3 de Marzo de 2017

Doctor

ZENEN CARMONA MEZA

Jefe Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Cordial saludo.

A través de la presente cedemos los derechos de propiedad intelectual del trabajo de investigación de nuestra autoría titulado: **EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LA ETILEFRINA Y DE LA NOREPINEFRINA EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPOTENSIÓN INTRAOPERATORIA SECUNDARIA A ANESTESIA ESPINAL EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL CARIBE, CARTAGENA DE INDIAS** realizado por **HELBERT LEONEL NÚÑEZ PÉREZ**, bajo la asesoría de **ANTONIO JOSÉ MARZÁN ESQUIVEL** y de **ISMAEL DE JESÚS YEPES BARRETO** a la Universidad de Cartagena para la consulta y préstamos a la biblioteca únicamente con fines académicos y/o investigativos descartándose cualquier fin comercial, permitiendo de esta manera su acceso al público. Esto exonera a la Universidad por cualquier reclamo de tercero que invoque autoría de la obra. Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena circular 021 de la vicerrectoría académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012:

Hago énfasis de que conservamos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,

HELBERT LEONEL NÚÑEZ PÉREZ
ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN
C.C. 1098717485

ANTONIO JOSÉ MARZÁN ESQUIVEL
Profesor asociado
Sección de Anestesiología
y Reanimación
Facultad de Medicina
Universidad de Cartagena

ISMAEL DE JESÚS YEPES BARRETO
Profesor auxiliar
Departamento de Investigaciones
Facultad de Medicina
Universidad de Cartagena

Cartagena, 3 de Marzo de
2017

Doctor

ZENEN CARMONA MEZA

Jefe Departamento de Investigaciones
Facultad de Medicina
Universidad de Cartagena
L. C.

Cordial saludo.

Con el fin de optar por el título de: ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN, he presentado a la Universidad de Cartagena el trabajo de grado titulado: EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LA ETILEFRINA Y DE LA NOREPINEFRINA EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPOTENSIÓN INTRAOPERATORIA SECUNDARIA A ANESTESIA ESPINAL EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL CARIBE, CARTAGENA DE INDIAS.

Por medio de este escrito autorizo en forma gratuita y por tiempo indefinido a la Universidad de Cartagena para situar en la biblioteca un ejemplar del trabajo de grado, con el fin de que sea consultado por el público.

Igualmente autorizo en forma gratuita y por tiempo indefinido a publicar en forma electrónica o divulgar por medio electrónico el texto del trabajo en formato PDF con el fin de que pueda ser consultado por el público.

Toda persona que consulte ya sea en la biblioteca o en medio electrónico podrá copiar apartes del texto citando siempre la fuente, es decir el título y el autor del trabajo. Esta autorización no implica renuncia a la facultad que tengo de publicar total o parcialmente la obra. La Universidad no será responsable de ninguna reclamación que pudiera surgir de terceros que reclamen autoría del trabajo que presento

Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena según circular 021 de la vicerrectoría académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012:

Hago énfasis de que conservamos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,

HELBERT LEONEL NÚÑEZ PÉREZ
ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN
C.C. 1098717485

ANTONIO JOSÉ MARZÁN ESQUIVEL
Profesor asociado
Sección de Anestesiología
y Reanimación
Facultad de Medicina
Universidad de Cartagena

ISMAEL DE JESÚS YEPES BARRETO
Profesor auxiliar
Departamento de Investigaciones
Facultad de Medicina
Universidad de Cartagena

Cartagena, 3 de Marzo de
2017

Señores
REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS
Departamento de Investigaciones
Facultad de Medicina
Universidad de Cartagena

Estimados señores:

Es mi deseo que el informe final del trabajo de grado: EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LA ETILEFRINA Y DE LA NOREPINEFRINA EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPOTENSIÓN INTRAOPERATORIA SECUNDARIA A ANESTESIA ESPINAL EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL CARIBE, CARTAGENA DE INDIAS, que realizado en conjunto con mis asesores y del cual los abajo firmantes somos autores:

SI, sea considerado, evaluado editorialmente y revisado por pares y publicado en la REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS, órgano de información científica de la Facultad de MEDICINA DE LA Universidad de Cartagena.

NO, sea considerado, evaluado editorialmente y revisado por pares y publicado en la REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS, órgano de información científica de la Facultad de MEDICINA DE LA Universidad de Cartagena.

Atentamente,

HELBERT LEONEL NÚÑEZ PÉREZ
ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN
C.C. 1098717485

ANTONIO JOSÉ MARZÁN ESQUIVEL

Profesor asociado

Sección de

Anestesiología y

Reanimación

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

ISMAEL DE JESÚS YEPES BARRETO

Profesor auxiliar

Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

AGRADECIMIENTOS

Al universo y al destino por haberme dado la oportunidad, el deseo y la dedicación para realizar esta investigación.

A mi familia: Lina Rosa, Carlos, Oscar Javier y Juan Carlos, quienes siempre me brindan lo mejor y me impulsan a esforzarme cada día.

A mis profesores asesores: Doctor Antonio Marzán y Doctor Ismael Yepes, cuya guía fue indispensable en cada etapa del proceso.

Al grupo de investigación PHAROS, que fue centro de acopio para la recopilación de información.

A la doctora María Benavides, quien asesoró y apoyó el proceso estadístico y de redacción.

Y a todas aquellas personas, que contribuyeron al desarrollo y culminación exitosa de este proyecto.

CONFLICTO DE INTERESES: Ninguno que declarar.

FINANCIACIÓN: Recursos propios de los autores.

**EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LA ETILEFRINA Y DE LA
NOREPINEFRINA EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPOTENSIÓN
INTRAOPERATORIA SECUNDARIA A ANESTESIA ESPINAL EN EL HOSPITAL
UNIVERSITARIO DEL CARIBE, CARTAGENA DE INDIAS**

***EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF ETILEFRINE AND NOREPINEPHRINE
IN THE TREATMENT OF INTRAOPERATIVE HYPOTENSION SECONDARY TO
SPINAL ANESTHESIA IN HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL CARIBE, CARTAGENA
DE INDIAS***

Antonio Marzán¹, Ismael Yepes², Helbert Nuñez³.

(1) Médico Anestesiólogo. Profesor asociado. Universidad de Cartagena. Sección de Anestesiología. Cartagena, Colombia.

(2) Docente Departamento de Investigaciones. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.

(3) Estudiante de Postgrado en Anestesiología, Universidad de Cartagena.

RESUMEN:

Introducción: La hipotensión intraoperatoria (HIO) es una complicación frecuente asociada a la anestesia espinal secundario a la vasodilatación que provoca el bloqueo. Los fármacos vasopresores es la piedra angular de su tratamiento. La etilefrina y norepinefrina se usan de forma indistinta en la práctica clínica, algunos estudios sugieren que la etilefrina es más efectiva que la norepinefrina, sin embargo a la fecha no existen estudios que los comparen directamente.

Objetivo: Comparar la efectividad de la etilefrina y la norepinefrina en el tratamiento de la HIO clínicamente significativa en el Hospital Universitario del Caribe (Cartagena).

Métodos: Se realizó un estudio observacional, analítico, de corte transversal en el Hospital Universitario del Caribe (Cartagena, Colombia), donde se utilizan dos protocolos (etilefrina y norepinefrina) de forma indistinta para el tratamiento de la HIO en función de la preferencia del anestesiólogo. Se incluyeron 193 pacientes entre 18 y 65 años ASA 1 sometidos a anestesia neuroaxial espinal para realizar cirugía general,

ginecológica, ortopédica o urológica que requieran nivel sensitivo igual o superior a T6, que presentaron HIO y se trataron con etilefrina o norepinefrina en el periodo comprendido entre Febrero y Junio de 2015. Cada evento de HIO se trató con el vasopresor, registrando el promedio de número de bolos requeridos para cada evento, el porcentaje de efectividad global y el porcentaje de efectividad al primer bolo.

Resultados: El uso de etilefrina se asoció con una disminución en el promedio de número de bolos requeridos por cada evento y con un aumento en el porcentaje de efectividad al primer bolo.

Conclusión: Los análisis comparativos de las variables mostraron mayor efectividad vasopresora de la etilefrina.

PALABRAS CLAVES: (fuente DeCS-BIREME)

Hipotensión. Anestesia Raquídea. Etilefrina. Norepinefrina. Efectividad.

SUMMARY.

Introduction: Intraoperative hypotension (IOH) is a frequent complication associated with spinal anesthesia, due to vasodilatation that is caused by the blockade. Vasopressor drugs are the cornerstone of its treatment. Etilerfrine and norepinephrine are used indistinctly in clinical practice; some studies suggest that etilerfrine is more effective than norepinephrine. However, no studies at the date compare them directly.

Objective: To compare the effectiveness of etilerfrine and norepinephrine in the treatment of IOH at the Hospital Universitario del Caribe (Cartagena).

Methods: It was made an observational, analytical, cross-sectional study at the Hospital Universitario del Caribe (Cartagena, Colombia), where there are two protocols (etilerfrina y norepinephrine) used indistinctly for the treatment of IOH according to anesthesiologist's preference. There were included 193 patients between 18 and 65 years of age, ASA 1, undergoing spinal neuroaxial for general, gynecologic, orthopedic or urological surgery, requiring sensitive level T6 or above, whom presented IOH and were treated with etilerfrine or norepinephrine, on date between February and June 2015. Each event of IOH was treated with vasopressor drug, registering average number of bolus per event, percentage of global effectiveness and

percentage of first-bolus effectiveness.

Results: The use of etilefrine was associated with diminished average number of bolus per event and augmented percentage of first-bolus effectiveness.

Conclusion: The comparative analysis of the variables showed more effectiveness for vasopressor effects of etilefrine.

KEY WORDS: (source MeSH, NLM)

Hypotension. Spinal anesthesia. Etilefrine. Norepinephrine. Effectiveness.

INTRODUCCION

La hipotensión intraoperatoria (HIO) es una complicación común de la anestesia (1–3). Bijker y cols. encontraron que según la definición empleada, la incidencia de HIO puede variar desde un 5% a un 99% (4). La HIO es el principal factor asociado a muertes relacionadas con anestesia (5,6) y a otros desenlaces adversos después de cirugías cardiovasculares y no cardiovasculares durante los primeros 30 días posoperatorios e incluso algunos estudios señalan su asociación con el incremento de la mortalidad un año después del procedimiento quirúrgico (7). Las complicaciones más importantes incluyen infarto agudo de miocardio perioperatorio (IAM), síndromes neurovasculares agudos (SNA) y lesión renal aguda (LRA) (8–10).

La HIO es también la complicación más frecuente de la anestesia espinal (11–13). Este tipo de anestesia produce una hipotensión inducida por mecanismos simpaticolíticos. Hay una disminución de la resistencia vascular sistémica, que lleva a una caída brusca del retorno venoso (14–16).

La piedra angular del tratamiento de la HIO es el uso de fármacos vasopresores (17,18). El vasopresor ideal para el tratamiento de la HIO, debe tener un bajo costo, estar disponible rápidamente, tener un rápido inicio de acción, ser seguro y tener efectos benéficos en la frecuencia cardíaca (19,20). Los agentes de acción mixta (como la efedrina y la etilefrina) actúan por vasoconstricción, aumentando el retorno venoso y el llenado ventricular; por lo que son los agentes de elección en la HIO inducida por anestesia espinal (17,18). Desafortunadamente, la disponibilidad de Etilefrina en Colombia es limitada y actualmente se utiliza la norepinefrina como el fármaco alternativo de elección en muchos centros hospitalarios.

La norepinefrina es una catecolamina endógena, agonista de receptores adrenérgicos alfa 1, alfa 2 y beta 2, que se utiliza como fármaco vasopresor, con efectos constrictores directos sobre vasos arteriales y venosos. La etilefrina es un vasopresor indirecto que actúa aumentando la disponibilidad de catecolaminas (21).

A la fecha no existen estudios a nivel local o regional diseñados para comparar directamente la efectividad de la etilefrina y de la norepinefrina en el tratamiento de la HIO en pacientes sometidos a anestesia espinal.

El objetivo del presente proyecto es comparar la efectividad de la etilefrina y de la norepinefrina en el tratamiento de la HIO.

MATERIALES Y METODOS

Diseño y población del estudio

El Hospital Universitario del Caribe (HUC) es una institución hospitalaria de tercer nivel, de referencia en el departamento de Bolívar. El medicamento más utilizado para el manejo de la HIO en la institución es la etilefrina, en bolo a dosis de 1 a 2 mg.

Se realizó un estudio observacional, analítico, de corte transversal.

Se incluyeron pacientes con edades entre 18 a 65 años, con riesgo quirúrgico según la American Society of Anesthesiologists (ASA) I, sometidos a anestesia espinal para realizar cirugía ortopédica, urológica, ginecológica, y de cirugía general que requieran nivel sensitivo igual o superior a T6 que presentaron episodios de HIO y fueron tratados con etilefrina o norepinefrina; en el HUC (Cartagena, Colombia), en el periodo comprendido entre Febrero y Junio de 2015. Aquellos pacientes con una puntuación de ASA grado II o superior, en estado de embarazo, labilidad hemodinámica preoperatoria, con historia de consumo de medicamentos, sustancias o alimentos que afecten la presión arterial o que requirieran la administración perioperatoria de hemoderivados fueron excluidos del estudio.

La utilización de etilefrina o norepinefrina para el tratamiento de la HIO dependió de la preferencia del anesthesiólogo responsable pero se siguió un protocolo sistemático para la preparación y aplicación del medicamento en cada caso, así:

1. Se verificó la disponibilidad inmediata de insumos y equipos, teniendo previamente preparadas las dosis bolo de cada medicamento para el tratamiento de la HIO de la siguiente forma:
 - a. Norepinefrina: De una bolsa de solución salina normal (SSN) de 250 ml, se descartan 4 ml con una jeringa de 10 ml nueva, quedando 246 ml. Con la misma jeringa, se diluye una ampolla de 4 mg por 4 ml, quedando la dilución a 16 mcg por ml. Esta solución se conservó refrigerada. Se obtuvieron 10 ml de esta solución con una jeringa nueva cada vez que un paciente lo requiriera.
 - b. Etilefrina: Con una jeringa de 10 ml nueva, se diluyen dos ampollas de 10 mg por 1 ml en 8 ml de SSN, quedando la dilución a 2 mg por ml. Esto se realizó cada vez que un paciente lo requiriera.

De esta manera, cada dosis bolo equivale a un ml de las jeringas de ambos medicamentos.

Para conservar las medidas de bioseguridad, se descartó cada aguja y cada jeringa

utilizada para cada paciente después de finalizado el procedimiento quirúrgico.

2. Se realizó a cada paciente el monitoreo no invasivo mínimo establecido en las guías (22,23) durante todo el intraoperatorio: Presión arterial no invasiva cada tres minutos, electrocardiograma de tres derivadas continuo, frecuencia cardíaca continua y pulso-oximetría continua.
3. Se consignó el valor de la PAM previo a la realización de la anestesia (basal).
4. Se realizó la anestesia neuroaxial espinal con Bupivacaína pesada al 0,5% o Levobupivacaína pesada al 0,75% con la técnica adecuada y las debidas normas de asepsia y antisepsia, a las dosis necesarias para lograr un nivel sensitivo igual o superior a T6.
5. Se limitó en lo posible la aplicación de fármacos intraoperatorios a los siguientes (a menos que esté totalmente indicado):
 - a. Dipirona 2,5 gramos para analgesia
 - b. Tramadol 100 miligramos para analgesiaEn caso de aplicarse cualquier otro medicamento, se consignó en el formato de recolección de datos el fármaco, la dosis y el momento en el que se aplicó.
6. Se limitó la administración de líquidos intravenosos intraoperatorios a los siguientes:
 - a. Mantenimiento basal y pérdidas insensibles: 1 ml/kg/h
 - b. Pérdidas por sangrado: 3 ml de cristaloides por cada ml de sangre. Se repusieron por bolo cada 30 minutos.Los líquidos intravenosos por cirugía se repusieron por bomba de infusión con Lactato de Ringer, que es la solución más balanceada disponible en nuestro medio.
7. El paciente se mantuvo en posición neutra desde el momento en que se lograba el nivel sensitivo hasta que finalice el procedimiento quirúrgico.
8. Desde el momento en que se lograba el nivel sensitivo igual o superior a T6 (por medio de evaluación clínica de la sensibilidad termoalgésica de los dermatomas), se tomó y se consignó la PAM cada 3 minutos, tomando como minuto 0 el momento en el que se logró el nivel sensitivo T6.

Tratamiento de la HIO

9. En caso de presentarse cualquier episodio de HIO, se aplicó el tratamiento correspondiente a criterio del anesestesiólogo:
 - a. Norepinefrina a dosis bolo de 16 mcg IV
 - b. Etilerfrina a dosis bolo de 2 mg IV
10. En caso de haber falla terapéutica se aplicó inmediatamente otra dosis de medicamento.
11. Se aplicó el medicamento cuantas veces fuera necesario para tratar los episodios de HIO.
12. Se procedió a realizar el resto de monitoreo y el resto de manejo anestésico de acuerdo al plan quirúrgico.
13. Se vigiló al paciente sobre las posibles complicaciones durante la estancia en unidad de cuidados postanestésicos (UCPA) temprana, tratándolas según las

guías de manejo y consignándolas en el estudio.

Este protocolo fue diseñado siguiendo los lineamientos de la declaración de Helsinki para investigación en humanos y de la Resolución 8431 de 1993 del Ministerio de Salud y Protección Social colombiano. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado previo a su inclusión en el estudio.

Definición de variables

La información clínica y demográfica de los pacientes se recogió en el momento de la inclusión en el estudio. Previo al ingreso a quirófano al inicio del acto anestésico se recogieron los siguientes datos: sexo, edad, peso, procedimiento quirúrgico a realizar y la presión arterial media (PAM) basal preinducción; esta última se utilizó para establecer la ocurrencia de un episodio de HIO.

La HIO se definió en este estudio como una disminución igual o mayor al 25% de la PAM preinducción y/o disminución de la PAM por debajo de 65 mmHg durante tres minutos.

El éxito terapéutico se definió como el retorno de la PAM a un valor igual o superior al observado en la preinducción o igual o superior a 65 mmHg a los tres minutos de aplicado el fármaco. Se consideró una falla terapéutica cuando la PAM no alcanzó estos valores normales en dos tomas sucesivas de PAM cada tres minutos.

Se registró el número de episodios de HIO, así como la cantidad de bolos necesarios para tratar cada episodio. Se calcularon los siguientes indicadores de efectividad:

1. **PROMEDIO DE NÚMERO DE BOLOS REQUERIDOS PARA CADA EVENTO** – Se calculó sumando el número total de bolos requeridos para tratar todos los eventos de HIO y dividiendo este entre el total de eventos de HIO.
2. **PORCENTAJE DE EFECTIVIDAD GLOBAL** – Se calculó dividiendo el número total de eventos de HIO en cada paciente sobre el número total de bolos requeridos para su tratamiento durante el acto quirúrgico. Esta variable pretende estimar la efectividad global de cada fármaco en el tratamiento de la HIO. (Eventos HIO totales/bolos x 100).
3. **PORCENTAJE DE EFECTIVIDAD AL PRIMER BOLO** – Se calculó dividiendo el número de HIO que se resolvieron después de la aplicación del primer bolo sobre el número de eventos de HIO presentados por cada paciente durante el acto operatorio. (eventos de HIO resueltos con primer bolo/eventos HIO totales x 100).

Análisis estadístico

Los datos fueron registrados en una base de datos construida en Excel y analizados por medio del programa estadístico SPSS-v15. Para la descripción de variables numéricas y categóricas se utilizó la media (DE) y los porcentajes, respectivamente. El contraste de hipótesis y la comparación entre grupos se realizó utilizando la chi-cuadrado y la t-student, según correspondiera.

Para identificar los factores asociados al porcentaje de efectividad global se utilizó una regresión logística univariante.

Un análisis de regresión logística univariante identificó los factores asociados a la efectividad global y la efectividad al primer bolo. En ambas situaciones se consideró que había ocurrido el evento de interés cuando los pacientes alcanzaban un 100% de efectividad en cada una de estas variables.

Solamente las variables identificadas en este paso se tuvieron en cuenta para el análisis multivariante.

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

Aspectos éticos

El estudio planteado es un estudio observacional en el que no se realiza ninguna intervención ni modificaciones a las intervenciones que lleva a cabo el médico tratante (anestesiólogo) durante el perioperatorio. Se realizó un estudio analítico comparativo entre dos tratamientos debidamente respaldados por la literatura. Con esto se siguen los lineamientos establecidos en los artículos 5 al 16 del Título II (De la investigación en seres humanos) de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, referente a las consideraciones éticas de la investigación biomédica, y los reglamentos éticos de la Universidad de Cartagena. Este proyecto tiene la categoría de investigación sin riesgo de acuerdo con el Artículo 10 literal a) de la resolución en mención. Además, para su realización se obtuvo autorización del HUC.

Los detalles y objetivos del estudio fueron explicados a los pacientes seleccionados, de manera verbal y escrita a través de un consentimiento informado, obteniendo su firma si estaban de acuerdo con participar. Se le explicó al paciente que en caso de no aceptar la invitación al estudio, esto no tendría ninguna consecuencia para su cirugía, que la decisión de participar es completamente voluntaria y sin ningún costo adicional en su procedimiento o su estancia hospitalaria e igualmente no recibiría ningún pago por su participación. Se hace la aclaración que este consentimiento informado es completamente diferente al realizado para la cirugía.

Se tomaron todas las precauciones para asegurar la confidencialidad de la

información personal de los pacientes.

RESULTADOS

El HUC es una institución hospitalaria de tercer nivel. En el año 2015, se realizaron 473 cirugías programadas bajo anestesia espinal. Para este estudio se analizaron los resultados de 197 cirugías en 193 pacientes en las cuales se presentaron eventos de HIO y se trataron con bolos de etilefrina o norepinefrina desde febrero hasta junio de 2015. En el análisis de las variables demográficas de ambos grupos no se encontraron diferencias significativas salvo en el peso, observándose una diferencia de aproximadamente de 3 Kg en aquellos sujetos que recibieron etilefrina (Tabla 1).

Tabla 1. Características basales de los pacientes en función al tipo de fármaco utilizado. PAM: Presión arterial media. HIO: hipotensión intraoperatoria. ml: mililitros. T4/T6: Nivel sensitivo dermatoma torácico 4/6.

Variable	Etilefrina	Norepinefrina	p
Edad	40,46	39,24	0,297
Peso	72,98	69,93	0,05
Duración de cirugía (minutos)	53,68	53	0,21
PAM basal	85,34	84,79	0,945
PAM mínima	68,85	68,25	0,374
Eventos HIO	1,15	1,15	0,9
Bolos	1,2	1,4	0,3
Líquidos (ml)	93,1	88,6	0,27
Complicaciones			
	Sí	12	11
	No	102	72
			0,55
Sexo			
	Femenino	35,1	43,4
	Masculino	64,9	56,6
			0,238
Fentanil intratecal			
	No	40,4	48,2
	Sí	59,6	51,8
			0,273
Morfina intratecal			
	No	93,9	91,6
	Sí	6,1	8,4
			0,536
Nivel sensitivo			
	T4	36,8	34,9
	T6	63,2	65,1
			0,784
Sedación			
	No	70,2	69,9
	Sí	29,2	30,1
			0,831

Se registraron las complicaciones en el intraoperatorio y durante la estancia en la UCPA temprana. La más frecuente en ambos grupos de pacientes fue la hipotensión en la sala de recuperación, la cual se presentó en 9 de 83 pacientes (10,84%) del grupo de la norepinefrina, comparado con 11 de 114 (9,65%) del grupo de la etilefrina, sin encontrar diferencia significativa ($p = 0,55$).

La etilefrina obtuvo un mayor porcentaje de efectividad global, porcentaje de efectividad al primer bolo y un menor promedio de bolos necesarios por evento de HIO en comparación con la norepinefrina (Tabla 2).

Tabla 2. Análisis comparativo de la efectividad de los vasopresores.

Variable	Etilefrina	Norepinefrina	<i>p</i>
Promedio bolo por evento	1	1,2	<0,001
% efectividad total de bolos	96	84	<0,0001
% efectividad en primer intento	94	71	<0,0001

El análisis del sexo, el nivel sensitivo, anestésico utilizado, uso de fentanil o morfina intratecal y la presencia de complicaciones intraoperatorias, sobre el promedio de bolos, independientemente del tipo de fármaco utilizado no arrojó diferencias estadísticamente significativas (Tabla 3).

Tabla 3. Factores relacionados con el promedio de bolos por evento de HIO. Bupi: Bupivacaina. Levo: Levobupivacaina. T4/T6: Nivel sensitivo dermatoma torácico 4/6.

Promedio bolo por evento			
Sexo	Femenino	Masculino	<i>p</i>
	1,1498	1,1733	0,303
Nivel	T4	T6	<i>p</i>
	1,1579	1,1686	0,583
Anestésico	Bupi	Levo	<i>p</i>
	1,1716	1,1111	0,164
Fentanil intratecal	No	Sí	<i>p</i>
	1,1943	1,1459	0,152
Morfina intratecal	No	Sí	<i>p</i>
	1,1686	1,1117	0,058
Complicaciones intraoperatorias	No	Sí	<i>p</i>
	1,15	1,23	0,28

En el análisis de regresión logística univariante se identificó la duración de la cirugía en horas ($p < 0,009$, OR 0,2 IC 95% 0,06-0,67) y el uso norepinefrina ($p < 0,002$, OR 0,27 IC 95% 0,11-0,63). De igual forma, en el análisis de regresión logística

multivariante identificó el tiempo quirúrgico ($p < 0,001$, OR 0,2 IC 95% 0,08-0,52): y el uso de norepinefrina ($p < 0,002$, OR 0,13 IC 95% 0,03-0,48) como los únicos predictores independientes de la disminución de la efectividad global y de la respuesta vasopresora del primer bolo (Tabla 4 y Tabla 5).

Tabla 4. Análisis de regresión logística univariante de la efectividad global.

Norepinefrina	OR	IC95	p
Sexo	1,05	0,47-2,3	0,89
Edad	0,46	0,96-1,01	0,46
Peso	1,02	0,98-1,06	0,24
Anestésico	1,4	0,4-5,5	0,54
Nivel	1,07	0,48-2,3	0,85
Fentanil intratecal	1,4	0,63-3,1	0,4
Morfina intratecal	0,41	0,12-1,3	0,15
Duración de cirugía (horas)	0,2	0,06-0,67	0,009*
Líquidos (ml)	0,99	0,98-1,0	0,15
Vasopresor (norepinefrina)	0,27	0,11-0,63	0,002*

* $p < 0,05$ Comparando Norepinefrina versus Etilefrina

Se consideró que el evento de interés ocurría cuando todos los bolos administrados al paciente corregían el episodio de HIO.

Tabla 5. Análisis de regresión logística multivariante de la efectividad global

Norepinefrina vs etilefrina	OR	IC95	p
Duración de cirugía (horas)	0,2	0,08-0,52	0,001*
Vasopresor (norepinefrina)	0,13	0,03-0,48	0,002*

* $p < 0,05$ Comparando Norepinefrina versus Etilefrina

Se consideró que el evento de interés ocurría cuando todos los bolos administrados al paciente corregían el episodio de HIO.

DISCUSIÓN

Este estudio es de los primeros en comparar la etilefrina y la noradrenalina en el tratamiento de la HIO. La etilefrina se asoció con una mejor respuesta vasopresora y mayor rapidez de acción que la noradrenalina.

La norepinefrina ha sido estudiada ampliamente en varios tipos de shock. Entre sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas se encuentran su corta vida media (duración de acción de 2 a 10 minutos, por lo que se suele utilizar en infusión continua) (2,7) y su afinidad por los receptores adrenérgicos alfa 1, alfa 2 y beta 2, estimulando en menor medida los beta 1, con lo cual su efecto hemodinámico neto es el aumento de las resistencias vasculares sistémicas (aumento en la postcarga) acompañado de un aumento del crono e inotropismo cardíaco, lo cual va a aumentar ostensiblemente la presión arterial sistémica y el gasto cardíaco (24).

La etilefrina, agonista mixto alfa y beta con efecto similar a la efedrina, también se ha utilizado con éxito en el tratamiento de la HIO (19,25). Como otros agonistas indirectos, ejerce su acción principalmente mediante la liberación de catecolaminas endógenas. Actúan por vasoconstricción (principalmente esplácnica), aumentando el retorno venoso y el llenado ventricular (14,26–28).

En la literatura se encuentran múltiples trabajos que comparan la etilefrina con otros medicamentos. Taivainen realizó un ensayo clínico aleatorizado comparando efedrina y etilefrina en el tratamiento de hipotensión por anestesia espinal en 30 pacientes ancianos a quienes se les realizó cirugía de cadera. No encontró diferencias con respecto al intervalo en minutos entre la administración de bolos (efedrina 20.2 +/- 17.1 min, etilefrina 16.6 +/- 7.0 min) ni con la cantidad de bolos requeridos (efedrina 3.8 +/- 1.9, etilefrina 3.6 +/- 2.2); con aumentos similares en presión arterial sistólica y frecuencia cardíaca (29). En otro ensayo clínico aleatorizado comparando también efedrina y etilefrina en 120 pacientes embarazadas sometidas a cesárea bajo anestesia espinal, Belzarena reportó una incidencia de HIO de 68% en el grupo de etilefrina y 63% en el grupo de efedrina; no se encontró diferencia en la efectividad del primer bolo (66% etilefrina, 58% efedrina), ni la aparición de hipertensión reactiva, complicaciones o alteraciones en los gases arteriales fetales (30). También en pacientes a quienes se realizó cesárea, Bolaños y cols. compararon la etilefrina con la fenilefrina mediante un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego en 196 pacientes, en el cual se estudiaron como variables de efectividad la dosis total de vasopresor (5,66 para etilefrina vs. 6,6 ml para fenilefrina; $p=0,024$) y el tiempo total de hipotensión (2,78 para etilefrina vs. 3,25 min para fenilefrina; $p=0,021$), las cuales fueron significativamente menores para la etilefrina (31).

Por otro lado, El Shafei y cols. realizaron un ensayo clínico aleatorizado doble ciego comparando bolos de efedrina 5 mg versus bolos de norepinefrina 5 mcg para el tratamiento de HIO en 100 pacientes con enfermedad coronaria a quienes se realizó artroscopia de rodilla bajo anestesia espinal. Se encontró eficacia significativamente mayor (80% para norepinefrina versus 40% efedrina; $p<0,0001$) con menor incidencia de taquicardia con la norepinefrina y sin diferencias en bradicardia, hipotensión o hipertensión reactiva (32,33).

En la práctica clínica diaria del país hay disponibilidad limitada de los fármacos de elección (efedrina y fenilefrina), siendo estos muy costosos o simplemente imposibles de conseguir en ciertas instituciones (como el Hospital Universitario del Caribe), por lo que se ha optado por utilizar otros fármacos que tienen más evidencia en otras patologías como la etilefrina y la norepinefrina (34).

En el estudio realizado encontramos que el uso de etilefrina se asoció con un menor número de bolos necesarios para tratar cada evento de HIO y con un mayor porcentaje de efectividad global y a la primera dosis del vasopresor (también evaluada en el estudio de Belzarena y cols.) (30). Esta última variable evalúa la capacidad del fármaco de tratar rápidamente un evento de HIO, e indirectamente la duración del evento de HIO. Este beneficio potencial de la etilefrina es de vital importancia para evitar complicaciones en pacientes en los que la inestabilidad

hemodinámica puede asociarse a la aparición de eventos cardiovasculares graves como el IAM, la LRA y los SNA.

La etilefrina ha demostrado ser más efectiva y segura en el tratamiento de la HIO al compararla con otros fármacos vasopresores en publicaciones previas. Además, al compararla con los fármacos de elección en el tratamiento de la HIO (efedrina y fenilefrina) se observaron resultados similares en términos de efectividad global (29), efectividad en el primer bolo (30) y en disminución del tiempo de hipotensión (31).

Al igual que en otros estudio no se observó relación entre algunas variables clínicas como edad, peso, sexo, uso de adyuvantes, el uso de sedación, el nivel sensitivo logrado y la efectividad de los fármacos en el tratamiento de la HIO, sugiriendo que el efecto vasopresor de los fármacos utilizados es uniforme en un rango amplio de pacientes con diferentes fenotipos e independiente del esquema anestésico utilizado.

En el análisis multivariante los dos únicos predictores independientes de efectividad global fueron el tiempo quirúrgico y el tipo de fármaco vasopresor utilizado.

El tiempo quirúrgico disminuyó la efectividad del vasopresor independientemente del fármaco utilizado. Aunque el incremento del tiempo quirúrgico puede incrementar el riesgo acumulativo de presentar más eventos de HIO, la efectividad global evalúa cada evento de HIO de forma independiente por lo cual este hecho no debe afectarla. Sin embargo, la duración de la cirugía ha podido incrementar la exposición a algunos factores que no pudieron controlarse de forma adecuada por el diseño de esta investigación y que pueden explicar este hallazgo. La disminución de la volemia por pérdidas sanguíneas no cuantificadas, las pérdidas insensibles (35,36), cambios en la respuesta neurohormonal y a las catecolaminas por el estrés quirúrgico, cambios de temperatura, cambios de posición (37), la ansiedad perioperatoria y reflejos simpático-vagales secundarios a la manipulación del peritoneo y a la misma anestesia espinal (38,39) han podido aumentar la severidad de los eventos de HIO y disminuir la respuesta a los vasopresores (40).

La norepinefrina a pesar de tener una potencia considerablemente mayor que la etilefrina (8) tiene un tiempo de vida media biológica y de duración de efecto menor que la etilefrina. Esta característica farmacocinética de la norepinefrina explicaría porque su efecto fue inferior en el tratamiento de la HIO y el menor número de bolos, el incremento de la efectividad global y después del primer bolo que se observaron con la etilefrina en la que la vida media es mayor y por lo tanto su efecto más sostenido. Es posible, aunque no fue evaluado durante esta investigación, que este hecho provoque un efecto acumulativo y que el efecto de la etilefrina se incremente con el número de bolos administrados.

El presente es de los primeros estudios a la fecha que evalúan y comparan la efectividad de la etilefrina y la norepinefrina, dos fármacos vasopresores ampliamente utilizados en la práctica clínica, con una muestra considerable de pacientes (193), sometidos a distintos tipos de cirugías, aportando información potencialmente útil en la toma de decisiones en nuestro medio donde se utiliza la etilefrina y la norepinefrina

de forma indistinta en el tratamiento de la HIO.

Limitaciones

Una de las principales limitaciones en todos los estudios realizados sobre este tema es la ausencia de una definición universal para los episodios de HIO lo que dificulta la interpretación y generalización de los resultados. Sin embargo, la definición utilizada (disminución igual o mayor al 25% de la PAM preinducción y/o disminución de la PAM por debajo de 65 mmHg durante tres minutos) fue catalogada como la más consistente en un estudio que evaluó 48 distintas definiciones (4).

Por otra parte, solamente se incluyeron pacientes sin comorbilidades (ASA 1), mujeres no embarazadas, pacientes sin labilidad hemodinámica preoperatoria, sin historia de consumo de medicamentos que afecten la presión arterial y pacientes que no hayan requerido la administración perioperatoria de hemoderivados fueron excluidos del estudio, limitando la aplicación de estos resultados a estas poblaciones en las que el proceso anestésico suele ser más difícil y complejo y es posible que en este contexto la efectividad de estos fármacos no sea la misma observada que en la población de estudio por lo que es importante que se realicen estudio que incluyan a un grupo de pacientes más heterogéneos.

Los índices efectividad (promedio de número de bolos requeridos por cada evento, porcentaje de efectividad global y porcentaje de efectividad al primer bolo) no se encuentran validados para este contexto clínicos, sin embargo son los utilizados en otros estudios en los que se evalúa la efectividad de los fármacos en la HIO y hasta el momento son probablemente los que deban utilizarse porque permitieran la comparación de los resultados en este campo.

CONCLUSION

La etilefrina fue más efectiva que la norepinefrina para el tratamiento de la HIO en pacientes sanos en edad productiva a quienes se realizaron procedimientos ambulatorios bajo anestesia espinal.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Baraka A, Haroun S, Baroody MA, Sibai A, Dabbous A, el-Siddik S, et al. The hemodynamic effects of intravenous norepinephrine versus epinephrine and phenylephrine in patients with ischemic heart disease. *Middle East J Anesthesiol.* 1991 Feb;11(1).
2. Hamzaoui O, Georger J-F, Monnet X, Ksouri H, Maizel J, Richard C, et al. Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension. *Crit Care Lond Engl.* 2010 Jul;14(4).
3. Lonjaret L, Lairez O, Minville V, Geeraerts T. Optimal perioperative management of arterial blood pressure. *Integrated Blood Pressure Control.* 2014;7:49-59.
4. Bijker JB, van Klei WA, Kappen TH, van Wolfswinkel L, Moons KGM, Kalkman CJ. Incidence of intraoperative hypotension as a function of the chosen definition: literature definitions applied to a retrospective cohort using automated data collection. *Anesthesiology.* 2007 Aug;107(2):213–20.
5. Bijker JB, van Klei WA, Vergouwe Y, Eleveld DJ, van Wolfswinkel L, Moons KGM, et al. Intraoperative hypotension and 1-year mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2009 Dec;111(6):1217–26.
6. Lienhart A, Auroy Y, Pequignot F, Benhamou D, Warszawski J, Bovet M, et al. Survey of anesthesia-related mortality in France. *Anesthesiology.* 2006 Dec;105(6):1087–97.
7. Hulting J, Thorstrand C. Hemodynamic effects of norepinephrine in severe hypnotic drug poisoning with arterial hypotension. *Acta Med Scand.* 1972 Nov;192(5):447–53.
8. Xue F-S, Li R-P, Wang S-Y. Association of intraoperative hypotension with postoperative acute kidney and myocardial injuries in noncardiac surgery patients. *Anesthesiology.* 2014 May;120(5):1278–80.
9. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology.* 2013 Sep;119(3):507–15.
10. Brady K, Hogue CW. Intraoperative hypotension and patient outcome: does “one size fit all?”. *Anesthesiology.* 2013 Sep;119(3):495–7.
11. Carpenter RL, Caplan RA, Brown DL, Stephenson C, Wu R. Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. *Anesthesiology.* 1992 Jun;76(6):906–16.

12. Reich DL, Osinski TK, Bodian C, Krol M, Sarier K, Roth R, et al. An algorithm for assessing intraoperative mean arterial pressure lability. *Anesthesiology*. 1997 Jul;87(1):156–61.
13. Tarkkila P, Isola J. A regression model for identifying patients at high risk of hypotension, bradycardia and nausea during spinal anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1992 Aug;36(6):554–8.
14. Stanton-Hicks M, Hock A, Stuhmeier KD, Arndt JO. Venoconstrictor agents mobilize blood from different sources and increase intrathoracic filling during epidural anesthesia in supine humans. *Anesthesiology*. 1987 Mar;66(3):317–22.
15. Bishop SM, Yarham SI, Navapurkar VU, Menon DK, Ercole A. Multifractal analysis of hemodynamic behavior: intraoperative instability and its pharmacological manipulation. *Anesthesiology*. 2012 Oct;117(4):810–21.
16. Hartmann B, Junger A, Klasen J, Benson M, Jost A, Banzhaf A, et al. The incidence and risk factors for hypotension after spinal anesthesia induction: an analysis with automated data collection. *Anesth Analg*. 2002 Jun;94(6):1521–9.
17. Tsai T, Greengrass R. Spinal anesthesia. In: Hadzic A. *New York School Of Regional Anesthesia's Textbook of Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. McGraw-Hill Companies. 2007: 193-228.
18. Greene NM, Brull SJ. *Physiology of spinal anesthesia*. Fourth edition. Baltimore. Williams & Wilkins. 1993. p IX. pp 93-126.
19. Bouaggad A, Harrar RA, Bouderkha MA, Abassi O. The effect of oral etilefrine premedication on the incidence of hypotension during spinal anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*. 2000 Mar;17(3):177–81.
20. Cooper DW. Caesarean delivery vasopressor management. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2012 Jun;25(3):300–8.
21. Brunton, L. Goodman and Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition. 2006.
22. Ministerio de Salud y Protección social. República de Colombia. Resolución 1441 del 6 de mayo de 2013. Por la cual se definen los procedimientos y condiciones que deben cumplir los Prestadores de Servicios de Salud para habilitar los servicios y se dictan otras disposiciones. 2013. 117-132.
23. Schroeder B, Barbeito A, Bar-Yosef S, Mark Jb. Cardiovascular Monitoring. In: Miller Rd (Ed). *Anesthesia*, 8th Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier.; 2015: 1345-1395.
24. Mueller H, Ayres SM, Gregory JJ, Giannelli SJ, Grace WJ. Hemodynamics, coronary blood flow, and myocardial metabolism in coronary shock; response of 1-norepinephrine and isoproterenol. *J Clin Invest*. 1970 Oct;49(10):1885–902.

25. Frost BR, Frewin DB, Downey JA. Vascular effects of etilefrine. Further studies to substantiate the predominant indirect sympathomimetic action of this agent. *Aust J Exp Biol Med Sci.* 1979 Aug;57(4):443–6.
26. Coleman AJ, Leary WP, Asmal AC. The cardiovascular effects of etilefrine. *Eur J Clin Pharmacol.* 1975;8(1):41–5.
27. Ekestrom S, Liljeqvist L, Lothigius B, Nordhus O. The effect of etilefrine (Effortil) on central hemodynamics and aorto-coronary bypass blood flow. A pre-operative study. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1979 Oct;27(5):300–3.
28. Hengstmann JH, Weyand U, Dengler HJ. The physiological disposition of etilefrine in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1975 Dec 19;9(2-3):179–87.
29. Taivainen T. Comparison of ephedrine and etilefrine for the treatment of arterial hypotension during spinal anaesthesia in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1991 Feb;35(2):164–9.
30. Belzarena SD. [Ephedrine and etilefrine as vasopressor to correct maternal arterial hypotension during elective cesarean section under spinal anesthesia. Comparative study]. *Rev Bras Anesthesiol.* 2006 Jun;56(3):223–9.
31. Bolaños-Arboleda D, Fonseca-Ruiz N, Socha-García N, García-Peñuela E, Monsalve-Mejía G. Etilefrina vs. fenilefrina en hipotensión por anestesia espinal para cesárea: ensayo clínico multicéntrico, controlado, aleatorizado y doble ciego. *Rev Colomb Anesthesiol* 2016; 44:89-96.
32. El Shafei MM, El Gendy HA, El Fawy DM. Norepinephrine versus ephedrine for the prevention of spinal anesthesia-induced hypotension in coronary artery disease patients undergoing knee arthroscopy. *Ain-Shams Journal of Anesthesiology* 2015, 8(3):424–428.
33. Ngan Kee WD, Lee SWY, Ng FF, Tan PE, Khaw KS. Randomized Double-blinded Comparison of Norepinephrine and Phenylephrine for Maintenance of Blood Pressure during Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery. *Anesthesiology.* 2015 Apr;122(4):736–45.
34. Marrugo-Marrugo J, Granados-Vergara L, Marrugo-Vergara J. Líquidos y vasopresores en prevención y manejo de hipotensión inducida por anestesia espinal durante cesárea programada en mujeres colombianas. *Rev. Cienc.Biomed.* 2014;5(2):263–71.
35. Van Regenmortel N, Jorens PG, Malbrain MLNG. Fluid management before, during and after elective surgery. *Curr Opin Crit Care.* 2014 Aug;20(4):390–5.
36. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology.* 2008 Oct;109(4):723–40.

37. Anzai Y, Nishikawa T. Heart rate responses to body tilt during spinal anesthesia. *Anesth Analg*. 1991 Oct;73(4):385–90.
38. Liao Y, Li X, Zhang Y, Chen S, Tang C, Du J. alpha-Adrenoceptor agonists for the treatment of vasovagal syncope: a meta-analysis of worldwide published data. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2009 Jul;98(7):1194–200.
39. Gratadour P, Viale JP, Parlow J, Sagnard P, Counieux H, Bagou G, et al. Sympathovagal effects of spinal anesthesia assessed by the spontaneous cardiac baroreflex. *Anesthesiology*. 1997 Dec;87(6):1359–67.
40. Retief LW, Roelofse JA, Meyer BH. Cardiovascular effects of etilefrine hydrochloride during abdominal aortic surgery. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneeskd*. 1984 Oct 6;66(14):526–8.