



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
DEPARTAMENTO DE POSTGRADO
HOSPITAL SERMESA BOLONIA

Tesis monográfica para optar al título de: Especialista en Anestesiología

EFICACIA COMPARATIVA DEL GRANISETRON VERSUS PLACEBO COMO PROFILAXIS DE LA HIPOTENSIÓN SECUNDARIA AL BLOQUEO ESPINAL EN CESÁREAS ELECTIVAS EN EL HOSPITAL SERMESA BOLONIA DURANTE EL PERÍODO DE OCTUBRE A DICIEMBRE 2018

Autora:

Dra. Lastenia Auxiliadora Gutiérrez Alfaro
Residente de Tercer Año de Anestesiología.

Tutora clínica:

Dra. María Auxiliadora Espinoza
Especialista en Anestesiología.

Tutor metodológico:

Dr. Erasmo Antonio Martínez Rivas
Especialista en Pediatra, Fármaco-epidemiólogo.

Managua, Nicaragua, Marzo del 2019

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer y dedicar este estudio monográfico a Dios en primera instancia, a mis padres, a mi esposo y mis tres hijos bellos a quienes amo con locura, a mi tutora la Dra. María Auxiliadora Espinoza por sus enseñanzas y guía durante la realización del presente estudio, a todos mis maestros, residentes y compañeros de trabajo con quienes he compartido muy gratos momentos de enseñanza y trabajo arduo que quedarán atesorados en mi corazón hasta el final de mis días. Y no podrían faltar mis pacientes quienes han sido la razón de mi esfuerzo y desvelo durante los turnos y días de estudio de esta residencia que finalmente culmina.

Se agradece también al personal del laboratorio alemán Denk Pharma en Managua, Nicaragua, por suministrar sin costo alguno el total de dosis requeridas de Granisetron para el presente ensayo clínico controlado.

OPINIÓN DEL TUTOR

El arte de investigar, nace de la necesidad de ofrecer a nuestros pacientes mejores alternativas para un estilo de vida, dentro de ello el anestesiólogo busca cada día ofrecer mejores condiciones anestésicas que conlleven al paciente a sentirse mejor luego de un acto quirúrgico, es algo más sencillo llevar al paciente a un plano anestésico y mantenerlo en inconciencia. Nuestro primordial objetivo en todo acto anestésico es ver a nuestro paciente salir mejor a como entró a nuestra sala quirúrgica, con una buena sonrisa y con actitud positiva.

Las cesáreas son parte de las cirugías de mayor frecuencia en nuestro hospital y las cuales pueden complicarse de un momento a otro por ende el anestesiólogo debe buscar alternativas que sean más seguras para el binomio madre-hijo.

La anestesia regional es la mejor opción, la anestesia espinal ofrece esas condiciones por ser técnicas rápidas de administrar, y con menos repercusiones para el binomio, sin embargo, es de las técnicas que nos pueden dar mayores cambios hemodinámicos en la paciente llevándonos a consecuencias mortales, por tal razón debemos evitar dichos cambios y el uso de Granisetron ha demostrado ser eficaz para disminuir la incidencia de dichos cambios.

Quiero felicitar en gran manera a la Dra. Lastenia Gutiérrez, que nació de ella este interés de poder ofrecer ese beneficio a nuestros pacientes y mostrar mucho afán en desarrollar esta investigación. Le deseo éxito profesional y que Dios la bendiga grandemente.

Creo en gran manera que la investigación de la Dra. Gutiérrez ofrece mucho aporte a la anestesiología y a tener en consideración este método para disminuir la incidencia de hipotensión arterial y bradicardia en pacientes sometidas a cesárea.

Dra. María Auxiliadora Espinoza

Médico Anestesióloga

Hospital Sermesa Bolonia

RESUMEN

Objetivo general: Evaluar la eficacia del Granisetron versus placebo como profilaxis de la hipotensión secundaria al bloqueo espinal en embarazadas sometidas a cesáreas electivas en el Hospital Sermesa Bolonia, durante el periodo de Octubre a Diciembre del 2018.

Material y método: Un total de 50 parturientas candidatas a cesárea electiva con edades comprendidas entre 18-37 años y sin complicaciones fueron asignadas de manera aleatoria a dos grupos. El Grupo A experimental compuesto de 25 embarazadas a las que se les administró 1 mg de Granisetron IV de manera lenta 5 minutos previo al bloqueo espinal. El Grupo B control compuesto de 25 embarazadas a las que se les administró lentamente 10 ml de Solución Salina Normal 0.9% con una jeringa premontada 5 minutos previos al bloqueo espinal. Se midió la Presión Arterial Media (PAM), Frecuencia Cardíaca (FC) y Oximetría de Pulso (OP) a su ingreso y luego cada 5 minutos hasta la finalización del acto quirúrgico. Se registró además el nivel de bloqueo sensorial alcanzado, uso y dosis de vasopresores durante la realización de la cesárea, así como la presencia de náuseas y vómitos.

Resultados: La incidencia de hipotensión posterior al bloqueo espinal fue significativamente menor en el Grupo A que en el Grupo B, 3 pacientes (12%) vrs 12 pacientes (48%) respectivamente [RR:0.25, (IC:0.08-0.77)] ($p < 0.006$). El total de pacientes y dosis de efedrina (Grupo A: 3 pacientes, 6 dosis de efedrina, promedio 1.8mg vrs Grupo B: 12 pacientes, 16 dosis de efedrina, promedio 4.4mg) requeridas en ambos grupos respectivamente fue significativamente menor en el Grupo A en comparación al Grupo B ($p < 0.012$). Ninguna paciente presentó bradicardia, ni desaturación posterior al bloqueo espinal en ambos grupos. La incidencia de náuseas y vómitos fue menor en el Grupo A (1 paciente) que en el Grupo B (4 pacientes) aunque sin alcanzar significancia estadística [RR: 0.25, IC: (0.03-2.08)] ($p < 0.17$).

Conclusiones: En pacientes embarazadas, sin complicaciones, con edades comprendidas entre 18-37 años, sometidas a cesárea electiva, el uso de 1mg intravenoso de Granisetron de manera profiláctica 5 minutos previo al bloqueo espinal reduce de manera significativa los eventos de hipotensión y el uso de vasopresores para su corrección en comparación al placebo.

Palabras claves: bloqueo espinal, hipotensión, Granisetron, cesárea electiva, efedrina.

ÍNDICE DE CONTENIDO

	Página
Introducción	1
Antecedentes	3
Justificación	6
Planteamiento del problema	8
Objetivos	9
Hipótesis	10
Marco conceptual	11
Material y método	26
Resultados	33
Análisis de los resultados	35
Conclusiones	38
Recomendaciones	39
Referencias bibliográficas	40
Abreviaturas	42
Anexos	43

ÍNDICE DE FIGURAS, TABLAS Y GRÁFICOS

	Página
Figura No. 1 Molécula del Granisetron	16
Figura No. 2 Clasificación del riesgo según la FDA	18
Figura No. 3 Dermatomas sensoriales	24
Figura No. 4 Comparación de dos proporciones	27
Tabla No. 1 Caracterización de los grupos en estudio	45
Tabla No. 2 Valores basales al ingreso a Sala de Operaciones	45
Tabla No. 3 Incidencia de hipotensión	48
Tabla No. 4 Nivel de bloque e hipotensión	48
Tabla No. 5 Uso de vasopresores	49
Tabla No. 6 Incidencia de náuseas y vómitos	49
Gráfico No. 1 Cambios en la Presión Arterial Media	46
Gráfico No. 2 Cambios en la Frecuencia Cardíaca	47

INTRODUCCIÓN

Las técnicas de anestesia regional neuroaxiales son consideradas mucho más seguras para el bienestar del binomio madre-hijo en comparación a la anestesia general. Al comparar el bloqueo epidural con el bloqueo espinal, éste último es un procedimiento más sencillo, con un inicio de acción más rápido del anestésico, menores tasas de fallos durante la realización del bloqueo, menores dosis farmacológicas, y provee además una excelente relajación muscular durante la cirugía abdominal por lo que el bloqueo espinal es considerado actualmente la técnica anestésica de primera elección en los nacimientos por cesárea electiva.

Sin embargo si tomamos en consideración que se requiere un bloqueo desde T4 para que el efecto anestésico sea el adecuado, es de esperarse el bloqueo de algunas de las fibras simpáticas adyacentes, lo que conlleva a una disminución de la resistencia vascular sistémica, mayor acumulación de sangre venosa periférica, con la consiguiente disminución del retorno venoso, exacerbado por la compresión de la vena cava inferior por el útero grávido, resultando en una disminución del gasto cardíaco e hipotensión sistémica, pudiendo acompañarse de náuseas, vómitos, bradicardia y alteración de la conciencia de la embarazada durante el bloqueo espinal. Por lo que no es de extrañar que estudios epidemiológicos grandes describan una incidencia de hipotensión entre un 25-85% en las embarazadas durante el bloqueo espinal y la realización de la cesárea electiva.

Se ha postulado que estos efectos adversos son exacerbados por el desbalance del Sistema Nervioso Autónomo (SNA), producto de la acción de mecano y quimiorreceptores localizados a nivel de la pared posteroinferior del ventrículo cardíaco izquierdo, los cuales son activados por la disminución del retorno venoso y la consiguiente reducción del gasto cardíaco, efecto conocido como Reflejo de Bezold-Jarisch (RBJ). Este reflejo da como resultado una mayor respuesta inhibitoria del tono simpático por un aumento drástico de la actividad del sistema parasimpático -mediada también por la respuesta de barorreceptores-, resultando en hipotensión, bradicardia y vasodilatación.

Se conoce además que la liberación de serotonina o 5 hydroxitriptamina (5-HT3) durante estos estados de bajo gasto cardíaco activa el RBJ por medio de la estimulación de quimiorreceptores a nivel cardíaco, desencadenando una potente actividad parasimpática a través de la estimulación de fibras aferentes del nervio vago.

El Granisetron es un potente antagonista de los receptores 5-HT3 que confiere importantes beneficios terapéuticos y posee un adecuado nivel de seguridad en embarazadas que requieren cirugía abdominal.

El presente ensayo clínico controlado aleatorizado valora la eficacia del uso del Granisetron versus placebo como profilaxis de la hipotensión durante el bloqueo espinal en embarazadas candidatas a cesárea electiva, en el Hospital Sermesa Bolonia durante el período de Octubre a Diciembre del 2018.

ANTECEDENTES

En 1867, von Bezold y Hirt describieron la tríada hipotensión, bradicardia y apnea como resultado de la inyección intravenosa de un extracto alcaloide obtenido del *Veratrumviride* o *Viscum album* en animales de laboratorio. La respuesta desaparecía al seccionar ambos nervios vagos. Esta publicación fue olvidada hasta que Jarisch en 1939 repitió el experimento, obteniendo la misma tríada, y lo consideró de naturaleza refleja. De ahí en adelante, fisiólogos y farmacólogos se refirieron a esta tríada como Reflejo de Bezold-Jarisch (RBJ).

Se han realizado varios estudios en animales, pacientes obstétricas y no obstétricas que han sugerido la utilidad de los antagonistas de los receptores 5-HT₃ como prevención de la hipotensión y bradicardia mediada por el RBJ, aunque algunos estudios de baja calidad describen que no son útiles en disminuir la incidencia de hipotensión y bradicardia.

Mowafi et al (2008) concluyó que la administración IV de Granisetron no tuvo ningún efecto en las variables hemodinámicas.

Rashad Manal y Farmaw Manal, publicaron en el 2013 un ensayo clínico cuyo objetivo general era comparar los efectos del Ondasetron y el Granisetron en los cambios hemodinámicos, y en el bloqueo motor y sensorial inducido por anestesia espinal en parturientas sometidas a cesáreas. De un total de 60 embarazadas, se dividieron en tres grupo de 20 cada uno.

El primer grupo recibió 4 mg de Ondansetron IV diluido en 10 ml de SSN, administrado lento por más de 1 minuto y 5 minutos previo al bloqueo espinal, el segundo grupo recibió 1 mg de Granisetron IV diluido en 10 ml de SSN, y el tercer grupo recibió 10 ml de SSN IV, administrados de la misma manera en los tres grupos. Se midió la PAM, FC, Saturación de Oxígeno (Sat O₂) cada 2 minutos los primeros 20 minutos, luego cada 5 minutos hasta el final de la cirugía. Se valoró también el uso de vasopresores y se evaluó el bloqueo motor y sensorial.

Se concluyó que hubo una menor disminución de la PAM con el uso del Ondansetron en comparación al Granisetron o al placebo (SSN). Con una recuperación sensorial más rápida con el uso de Granisetron en comparación al Ondansetron y al placebo. Se comprobó además una disminución significativa de las náuseas con el uso de ambos antagonistas de los receptores de serotonina en comparación al placebo.

Ortiz-Gómez et al (2014) describió que el uso profiláctico de 2, 4 y 8 mg de Ondansetron IV tuvo un pequeño efecto en la incidencia de hipotensión en parturientas sanas que requirieron bloqueo espinal para un nacimiento por cesárea electiva.

Shrestha et al (2015) concluyó que la administración IV de Granisetron no disminuye la incidencia de hipotensión y bradicardia secundaria al bloqueo espinal en pacientes sometidos a cirugía abdominal.

Eldaba y Amr realizaron un ensayo clínico doble ciego randomizado en Egipto el 2015, con el objetivo de determinar la eficacia del Granisetron intravenoso (IV) en la prevención de hipotensión durante el bloqueo espinal en nacimientos por cesárea electivas. Un total de 200 embarazadas fueron distribuidas aleatoriamente en grupos de 100 cada uno. Todas las embarazadas recibieron hidratación profiláctica con 500ml de cristaloides previo al bloqueo. El grupo experimental recibió además 1 mg de Granisetron diluido en 10 ml de Solución Salina Normal (SSN) y administrado por vía IV lentamente 5 minutos previos al bloqueo espinal. Al grupo control se le administró 10 ml de SSN como placebo, igualmente de forma IV, lenta, 5 minutos previos al bloqueo anestésico. Se midió la Presión Arterial Media (PAM) y la Frecuencia cardíaca (FC) previo al bloqueo y cada 3 minutos hasta la finalización de la cesárea. Se cuantificó además el consumo total de vasopresores y atropina durante la cirugía. Se menciona el score de Apgar de los bebés al minuto y a los 5 minutos.

Se describe en sus resultados una disminución significativa de la incidencia de hipotensión en el grupo experimental (3%) en comparación al grupo control (64%), ($P < 0.0001$). También se encontró una disminución significativa de las dosis de efedrina (4.07 ± 3.87 mg vs 10.7 ± 8.9 mg, $P < 0.0001$), Fenilefrina (0.0 mcg vs 23.2 ± 55.1 mcg, $P < 0.0001$) y de atropina (0.0 mg vs 0.35 ± 0.49 mg $P < 0.0001$) consumida en ambos grupos respectivamente, con una disminución significativa en el grupo experimental que recibió el Granisetron IV

Concluyéndose que la premedicación con 1 mg IV de Granisetron antes del bloqueo espinal en las cesáreas electivas, reduce de forma significativa la ocurrencia de hipotensión, bradicardia y el consumo de vasopresores.

Sayed et al, publicaron en el 2017 un estudio comparativo cuyo objetivo general era evaluar los efectos del Ondasetron IV versus el Granisetron en la estabilidad hemodinámica durante el bloqueo espinal en las cesáreas. Contaron con una población de 75 embarazadas, divididas en tres grupos iguales de 25. Al primer grupo se administró 4mg IV de Ondansetron, al segundo grupo se le aplicó 1 mg de Granisetron, y al tercer grupo 10 ml de SSN, 5 minutos previo al bloqueo espinal. Concluyéndose que la administración profiláctica de ambos fármacos antagonistas de los receptores 5-HT₃ reduce de manera significativa la hipotensión, las náuseas y los vómitos. Se encontró además que la regresión del bloqueo sensorial fue más rápida con el uso de Granisetron que los que recibieron Ondansetron y SSN.

Chooi C, Cox JJ, et al, describen en una revisión Cochrane del 2017 -"Técnicas para prevención de hipotensión con el uso de anestesia espinal en nacimientos por cesárea"- que el Ondansetron es más efectivo que placebo para prevenir eventos de hipotensión que requieren tratamiento (RR 0.67, IC 95% 0.54-0.83, 740 mujeres, 8 estudios, baja calidad de evidencia); eventos de bradicardia que requieren tratamiento (RR 0.49, IC 95% 0.28-0.51, 8 estudios, baja calidad de evidencia); náuseas y vómitos (RR 0.35, IC 95% 0.24-0.51, 653 mujeres, 7 estudios, baja calidad de evidencia). No hubo diferencias claras en relación a las tasas de acidosis neonatal (RR 0.48, IC 95% 0.05-5.09, 134 bebés, 2 estudios, baja calidad de evidencia) o en el score de Apgar menor de 8 a los 5 minutos (284 bebés, baja calidad de evidencia).

Se describe una prevención significativa de la hipotensión con el uso de 4 mg de Ondansetron IV, no así con el uso de dosis más altas de 6 y 8 mg de Ondansetron, aunque la explicación para esta situación aún no está clara. Al valorar el uso de Granisetron solo incluyen al estudio realizado por Eldaba en Egipto en el 2015, encontrándose tasas de hipotensión más bajas con el uso de Granisetron que con el grupo control (SSN), (RR 0.05, IC 95% 0.02-0.14, un estudio con 200 mujeres). Finalizan la revisión brindando recomendaciones para nuevos estudios que incluyan un reporte más claro de los aspectos metodológicos para confirmar la validez interna.

JUSTIFICACIÓN

El presente ensayo clínico controlado randomizado se realizó para valorar la eficacia del Granisetron como profilaxis de la hipotensión secundaria al bloqueo espinal en embarazadas candidatas a cesárea electiva, porque aunque se han publicado varios estudios recientemente con evidencia creciente que apoyan la utilidad de los antagonistas de los receptores 5-HT₃ para prevención de la hipotensión y bradicardia mediada por el Reflejo de Bezold-Jarisch durante el acto anestésico, también existen estudios donde se refleja que no son eficaces para dichas indicaciones terapéuticas.

Es por esto que se requiere de estudios bien elaborados con poblaciones adecuadas y de alta calidad metodológica para poder determinar por medio de ensayos clínicos controlados aleatorizados y sus posteriores Revisiones Sistemáticas o Metanálisis, la verdadera eficacia del uso de los antagonistas de los receptores de 5-HT₃ tipo Granisetron como profilaxis de la hipotensión secundaria al bloqueo espinal.

Se realizó el presente ensayo clínico contra placebo debido a que actualmente el Granisetron tiene aprobada su eficacia terapéutica para su comercialización como antiemético, pero no como profilaxis de la hipotensión secundaria al bloqueo espinal, por lo que desde el punto de vista de evaluación de nuevos efectos terapéuticos, el Granisetron se encuentra en la Fase III de pre-aprobación para la indicación de profilaxis de la hipotensión, donde en dicha fase usualmente se prueba la nueva droga, en comparación con la terapia estándar que normalmente se usa para el evento de estudio, que es lo que se realizó en el presente ensayo clínico.

Ambos grupos de estudio (experimental y control) recibieron igual tratamiento y monitoreo según los estándares hospitalarios normados para el manejo y cuidado de las embarazadas sometidas a cesáreas electivas bajo bloqueo espinal, con la única diferencia que el grupo experimental recibió el "extra" de una dosis profiláctica de 1 mg de Granisetron 5 minutos previos al bloqueo espinal vrs el grupo control que recibió una dosis de placebo.

En la búsqueda de estudios a nivel nacional no se encontró ningún estudio que valorara la eficacia del Granisetron en la prevención de la hipotensión en embarazadas sometidas a bloqueo espinal y aunque éste fármaco no forma parte de la lista básica de medicamentos de Nicaragua, -ni de las normativas de atención al parto de bajo y alto riesgo-, se encuentra disponible a nivel nacional dentro del arsenal terapéutico del anestesiólogo para tratar de evitar complicaciones como hipotensión, bradicardia y emesis secundarias al bloqueo espinal.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la eficacia del Granisetron en comparación al placebo como profilaxis de la hipotensión secundaria al bloqueo espinal en pacientes sometidas a cesárea electiva, en el Hospital Sermesa Bolonia, durante el período de Octubre a Diciembre del 2018?

OBJETIVOS

Objetivo General:

Evaluar la eficacia del uso del Granisetron versus placebo como profilaxis de la hipotensión secundaria al bloqueo espinal en embarazadas sometidas a cesáreas electivas en el Hospital Sermesa Bolonia, durante el periodo de Octubre a Diciembre del 2018.

Objetivos Específicos:

1. Caracterizar a la población en estudio.
2. Comparar las alteraciones hemodinámicas secundarias al bloqueo espinal en los grupos en estudio.
3. Evaluar el nivel de bloqueo sensorial secundario a la anestesia espinal en los grupos en estudio.
4. Cuantificar el uso de vasopresores o de atropina requeridos en los grupos en estudio posterior al bloqueo espinal.
5. Determinar la incidencia de náuseas y vómitos posterior al bloqueo espinal en los grupos en estudio.

HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

H1: La administración profiláctica de 1 mg intravenoso de Granisetron es más efectiva que el placebo en la disminución de eventos de hipotensión secundarios al uso de anestesia espinal en embarazadas sometidas a cesárea electiva en el Hospital Sermesa Bolonia en Managua, Nicaragua, durante el período en estudio.

MARCO CONCEPTUAL

TÉCNICAS ANESTÉSICAS EN CESÁREAS

La cesárea es una de las cirugías más frecuentes en el mundo, y seguramente la cirugía obstétrica más común, con una incidencia que varía entre países, centros hospitalarios e incluso entre grupos obstétricos entre el 23% y más del 50% de los embarazos. El tipo de anestesia que se emplea depende de múltiples factores, entre otros: disponibilidad de anesthesiólogo, urgencia del procedimiento, estado preoperatorio materno, indicación de la cesárea, preferencia personal, etc. Actualmente, el tipo de anestesia más usado para este tipo de procedimientos es la anestesia regional neuroaxial (epidural y/o subaracnoidea), que ofrece como ventajas el mantener a la madre despierta, lo que le permite un contacto precoz con el recién nacido; minimizar el riesgo potencial de aspiración del contenido gástrico; evitar la depresión neonatal por drogas de la anestesia general y asociarse a un riesgo 16 veces menor de mortalidad materna por causas anestésicas, si se lo compara con el de la anestesia general.

Anestesia en cesáreas electivas

La anestesia regional es el método preferido para cesáreas en la mujer sana y es por lo general más segura que la anestesia general para la madre y su bebé. Los casos de muerte materna son mayormente debidos a complicaciones por anestesia general.

La anestesia epidural fue la técnica más usada para cesáreas electivas. Recientemente, por la disponibilidad de nuevas agujas espinales, muchas instituciones han cambiado de epidural a la anestesia subaracnoidea. Además algunos autores observaron mejor analgesia intraoperatoria y menor discomfort con la anestesia subaracnoidea. Otros prefieren la anestesia espinal para cesáreas electivas por su rápido inicio de acción, por su menor tasa de complicaciones y su mayor costo efectividad. Sin embargo un factor importante a destacar es la alta incidencia de hipotensión arterial asociada con anestesia subaracnoidea.

Técnica de la administración de anestesia espinal o subaracnoidea

Siguiendo las recomendaciones internacionales para una anestesia regional, se debe monitorizar a la paciente con electrocardiografía continua, oximetría de pulso y medición de presión arterial no invasiva. Previamente a la administración de la anestesia se ha recomendado prehidratar a la paciente con una solución cristaloides en dosis de 10-20 ml x kg, para evitar un descenso en la presión arterial luego del bloqueo simpático propio de la anestesia regional neuroaxial. Sin embargo, éste es un punto controversial, ya que existe un muy bajo nivel de evidencia que apoya una discreta reducción del riesgo de presentar hipotensión (RR 0.84, 95% IC 0.72 a 0.98) al compararse el uso de cristaloides vrs grupo control sin prehidratación.

En relación a la prehidratación con coloides, se han documentado cambios hemodinámicos que se correlacionan con una menor incidencia de hipotensión luego de la anestesia subaracnoidea, (RR 0.68, 95% IC 0.58 a 0.80); pero se trata de estudios con baja calidad de evidencia. La modificación hemodinámica más importante parece ser un aumento del débito cardíaco con el coloide administrado, protegiendo a la paciente contra la hipotensión en forma dosis dependiente. Sin embargo aún faltan más estudios que determinen la seguridad o aparición de reacciones adversas secundarias a la administración de coloides en las embarazadas.

La posición de la paciente para realizar la punción subaracnoidea (decúbito lateral o posición sentada) dependerá de varios factores, entre los que se encuentran: baricidad de los fármacos, preferencia del anestesiólogo, contextura física materna, etc. Con respecto a los materiales, la aguja más utilizada es la de punta cónica (Whitacre, Sprotte o Gertie Marx) y de calibre pequeño (25-27G); ambos factores son los más importantes en la prevención de la cefalea post punción dural. Con dicha técnica, se reporta una incidencia menor del 1% en la literatura internacional.

Existen agujas de menor calibre aun, con las que se logra una menor incidencia de cefalea post punción dural; sin embargo, se debe optar entre esto y una mayor dificultad de inserción de la aguja y de fracasos de la técnica. Probablemente, la aguja con el mejor perfil riesgo-beneficio sea la de calibre 27G con punta cónica no cortante (punta de lápiz).

Con respecto a los anestésicos locales, el más utilizado en nuestro centro es la bupivacaína 0,75% hiperbárica, asociada a fentanilo. Las dosis utilizadas son de 7,5-15 mg del anestésico

local y 25 mcg del opiáceo, con lo que se logra un nivel anestésico quirúrgico T4, con bloqueo motor completo (Bromage 1), que se recupera aproximadamente a los 90 minutos.

De acuerdo con la literatura, lo más importante para un bloqueo subaracnoideo, en términos de calidad analgésica, es la masa del fármaco anestésico y no la baricidad de éste, o el volumen en el cual es inyectado. Existen otros esquemas farmacológicos con resultados variables.

El uso de la bupivacaína hiperbárica por vía subaracnoidea para la operación por cesárea, es el anestésico local de elección, debido a su duración, bloqueo motor, y se puede manejar el nivel de bloqueo con la posición, siguiendo los Principios de Stout, para la difusión de las soluciones, las cuales comprenden

- La intensidad de la anestesia varía directamente con la concentración.
- La extensión de la anestesia es inversamente proporcional a la rapidez de la fijación.
- La extensión de la anestesia es directamente proporcional a la velocidad de inyección.
- La extensión de la anestesia es directamente proporcional al volumen de líquido.
- La extensión de la anestesia es inversamente proporcional a la presión del líquido raquídeo.
- La extensión de la anestesia es directamente proporcional al peso específico para soluciones hiperbáricas.
- Con soluciones isobáricas o hipobáricas, la extensión de la anestesia depende de la posición del paciente.

En la práctica, el control y la difusión de soluciones se lleva a cabo observando:

- Cantidad y tipo de fármaco.
- Volumen de solución.
- Sitio de inyección.
- Velocidad de inyección.
- Peso específico, densidad y gravitación bárica de la solución.
- Chapoteo.

Una vez administrada la anestesia, se posiciona a la paciente en decúbito dorsal con desplazamiento uterino hacia la izquierda 15° a 30°, para evitar el síndrome de hipotensión supino. Además se recomienda administrar oxígeno suplementario por una mascarilla facial, para aumentar la pO₂ tanto materna como fetal y así tener una reserva de oxígeno en caso de urgencia materna y/o fetal.

Uno de los principales problemas de la técnica anestésica espinal o subaracnoidea es la alta frecuencia de hipotensión arterial (25-85%), a pesar del uso de medidas profilácticas tales como desplazamiento uterino y prehidratación. Esta hipotensión puede ser asintomática, y evidenciarse sólo en el monitor de presión arterial, o bien presentarse con una amplia gama de síntomas tales como náuseas, vómitos, dificultad respiratoria, mareos y otros.

Algunos autores recomiendan el uso de efedrina profiláctica 30-50 mg intramuscular, 15 minutos antes de la anestesia, o aplicar 5-10 mg endovenosos, inmediatamente después de la administración del anestésico. Con esta medida se disminuye la incidencia de hipotensión sin afectar el flujo útero-placentario ni al neonato, a pesar de que el paso placentario de efedrina es del 70%. Al comparar la eficacia del uso de Efedrina vs Fenilefrina como profilaxis de la hipotensión secundario al bloqueo espinal no se encontró diferencia significativa en 8 ensayos clínicos (RR 0.92, 95% IC 0.71 a 1.18). Pero si se documentó menor incidencia de bradicardia con el uso de Efedrina vs Fenilefrina como profilaxis (RR 0.37, 95% IC 0.21 a 0.64), aunque dicha evidencia aún es de baja calidad.

En relación a la aparición de otras complicaciones, la técnica anestésica subaracnoidea ha estado siempre íntimamente ligada al diagnóstico de cefalea post punción dural. Existen factores dependientes de la técnica y otros de la población. Los materiales actualmente en uso han disminuido considerablemente su incidencia, reduciéndola a valores cercanos al 1% de cefalea luego de una punción con aguja cónica no cortante (Whitacre) calibre 25G en la población obstétrica, igualando la incidencia de cefalea post punción dural de la técnica epidural, por lo que este factor no debería condicionar la elección de la técnica anestésica.

Otros efectos colaterales menos frecuentes, aunque no menos importantes, se pueden encontrar: el Neumoencéfalo y embolia aérea, el Hematoma epidural, daño neurológico permanente de la médula espinal y/o raíces nerviosas, Síntomas Neurológicos Transitorios

(SNT), parestesia persistente, meningitis séptica y absceso peridural, meningitis aséptica, entre otras.

Otras medidas preventivas de la hipotensión secundaria al bloqueo espinal

Además del uso de prehidratación y de la cocarga, con soluciones cristaloides o coloides, del uso de vasopresores como Efedrina y Fenilefrina antes descritos, se ha evidenciado que la compresión de los miembros inferiores es más efectiva que el grupo control sin compresión para prevenir eventos de hipotensión posterior al bloqueo espinal en embarazadas sometidas a cesáreas electivas (RR 0.61, 95% IC 0.47 a 0.78) aunque con una calidad de evidencia muy baja aún.

Más recientemente se han publicados ensayos clínicos sobre la eficacia de los antagonistas de 5HT₃ –principalmente con el uso del Ondansetron- que sugieren que el uso de manera profiláctica puede disminuir los eventos de hipotensión (RR 0.67, 95% IC 0.54 a 0.83), náuseas/vómitos (RR 0.35, 95% IC 0.24 a 0.51) y de eventos de bradicardia (RR 0.49, 95% IC 0.28 a 0.87) que requirieron de intervención, sin embargo debido al relativo bajo número de embarazadas estudiadas Chooi C, Cox JJ, et al -en su revisión Cochrane publicada el 2017- consideran que la evidencia es de muy baja calidad y se requieren aún de mayores estudios de alta calidad metodológica para poder verificar con certeza este aparente efecto benéfico con el uso de los antagonistas de los 5HT₃.

Granisetron

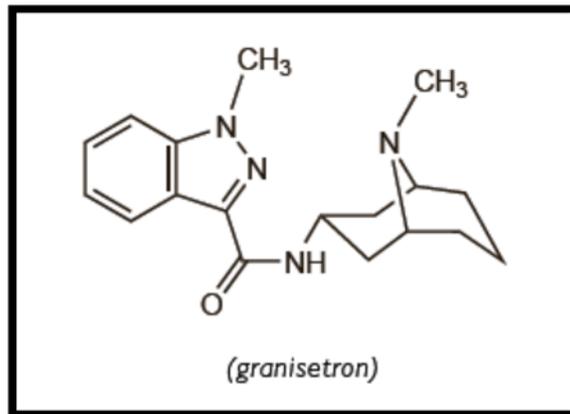


Fig. No. 1

El Granisetron es un fármaco miembro de los antagonistas de los receptores de serotonina (5HT₃) de primera generación. Fue introducido al mercado en la década de 1990 junto al Ondansetron y el Dolasetron. Está indicado para el tratamiento tanto las náuseas y vómitos inducidos por quimio y radioterapia, como las náuseas y vómitos postoperatorios, más recientemente hay estudios que evalúan su eficacia y seguridad en niños mayores de 2 años con vómitos secundarios a gastroenteritis aguda. Es un fármaco altamente soluble en agua, escasamente soluble en diclorometano y ligeramente soluble en alcohol metílico. Una solución al 1% en agua contiene un pH de 4.0 a 6.5.

Disponibilidad

Se encuentra disponible a nivel internacional en su forma IV (ampollas de 1mg/ml), oral (suspensión de 0.2mg/ml y tabletas 1 mg) y transdérmica. Su formulación intranasal se encuentra en investigación. El Granisetron está fuera de la lista básica de medicamentos de Nicaragua y no se encuentra dentro de la cobertura del Instituto Nicaragüense de Seguridad Social (INSS). En el país solamente está disponible su presentación en ampollas para uso IV y en tabletas.

Seguridad

El etiquetado de algunos de los antagonistas 5-HT₃ aprobados actualmente indica el potencial de eventos adversos cardíacos, principalmente la prolongación del intervalo QT pero también otros cambios en los intervalos del electrocardiograma (ECG). En el 2010 y 2011, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) requirió la retirada del Dolasetron intravenoso para el tratamiento de las Náuseas y Vómitos Inducidos por Quimioterapia (NVIQ) debido a problemas de seguridad cardíaca y amplió dichas advertencias en el etiquetado del Ondansetron y Granisetron debido al potencial de producir arritmias cardíacas. Posteriormente, en 2012, la FDA solicitó la retirada de la indicación de 32 mg Ondansetron IV para el tratamiento de las NVIQ y se estableció una dosis máxima de 16 mg de Ondansetron IV para esta misma indicación.

Uso durante el embarazo y la lactancia

La utilización de los sistemas de clasificación más ampliamente conocidos sobre el uso de fármacos durante el embarazo: FDA (Food and Drug Administration) de los Estados Unidos y ACPM (Advisory Committee on Prescription Medicines) de Australia, clasifican al Granisetron dentro de la categoría B.

La clasificación B implica que se acepta su uso durante el embarazo, porque aunque el fármaco sólo ha sido administrado a un número limitado de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil, no se ha observado aumento de la frecuencia de malformaciones u otros efectos dañinos, directos o indirectos sobre el feto.

Tabla 1. Clasificación del riesgo FDA y ACPM^{1,15}

Categoría	Descripción FDA	Descripción ACPM
A	Estudios no controlados no han demostrado riesgo para el feto durante el primer trimestre del embarazo (no existen evidencias de riesgo en trimestres posteriores). Riesgo remoto de daño fetal.	Fármacos administrados a un gran número de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil. NO se ha observado aumento probado de la frecuencia de malformaciones u otro efecto dañino, directo o indirecto, sobre el feto.
B	Estudios de reproducción en animales no han demostrado riesgo para el feto. No existen estudios controlados en embarazadas. Se acepta su uso durante el embarazo.	B1: Fármacos administrados a un número limitado de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil. No se ha observado aumento de la frecuencia de malformaciones u otro efecto dañino, directo o indirecto, sobre el feto. Estudios en animales no han evidenciado un incremento en la aparición de daño fetal. B2: Fármacos administrados a un número limitado de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil. No se ha observado aumento de la frecuencia de malformaciones u otro efecto dañino, directo o indirecto, sobre el feto. Estudios en animales son inadecuados o insuficientes pero los datos disponibles no han evidenciado un incremento en la aparición de daño fetal. B3: Fármacos administrados a un número limitado de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil. No se ha observado aumento de la frecuencia de malformaciones u otro efecto dañino, directo o indirecto, sobre el feto. Estudios en animales han evidenciado un incremento en la aparición de daño fetal. El significado de estos datos en humanos es incierto.
C	Estudios de reproducción en animales han demostrado efectos adversos en el feto. No existen estudios controlados en embarazadas. Su utilización debe realizarse valorando la relación beneficio/riesgo.	Fármacos, que debido a su efecto farmacológico, han causado o son sospechosos de causar efectos dañinos en el feto humano o neonato sin causar malformaciones. Estos efectos pueden ser reversibles.
D	Existe evidencia positiva de daño fetal en humanos pero existen ocasiones en las que el beneficio puede superar a los riesgos. Utilizar si no existencia de alternativa.	Fármacos que han causado, son sospechosos de que cause o se espera que causen un incremento de malformaciones en el feto humano o daños irreversibles. Estos fármacos también pueden producir efectos adversos.
X	Estudios en animales y humanos han demostrado anomalías fetales y/o existe evidencia positiva de daño fetal en humanos. El riesgo potencial supera claramente los posibles beneficios. Contraindicado durante el embarazo.	Fármacos que debido al alto riesgo de daño permanente en el feto no deben de utilizarse durante el embarazo o ante una posibilidad del mismo.

Fig. No. 2

Se revisó a finales de Septiembre del año en curso, la base de datos de drogas y lactancia Lactmed la cual se actualiza mensualmente y pertenece a la red de base de datos toxicológicas de la Biblioteca Nacional de los Estados Unidos, y usualmente provee amplia información sobre los niveles de los fármacos detectados en la leche materna y la sangre del lactante, así como los posibles efectos adversos en el lactante, pero no se encontró ninguna información al respecto relacionada al uso del Granisetron. Sin embargo si brinda información sobre otro antagonista de los receptores 5HT₃ de primera generación como es el Ondansetron y se refiere que el uso del Ondansetron a dosis de 4-8 mg IV después de una cesárea no afecta el inicio de la lactancia materna y tampoco se han reportado efectos adversos en los bebés. Se concluye que en caso que la madre requiera el uso del tratamiento con Ondansetron, está no es una razón para discontinuar la lactancia materna, aunque se prefiere el uso de alternativas

farmacológicas – como la metoclopramida- especialmente en aquellas madres que amamantan a un recién nacido o pretérmino.

Farmacodinamia del Granisetron

El Granisetron es un potente antagonista selectivo de los receptores serotoninérgicos 5-HT₃. Actúa bloqueando su unión a la serotonina tanto en las terminaciones periféricas de los nervios vagales como en los quimiorreceptores centrales de la zona desencadenante del área postrema.

Se ha postulado también que al bloquear los receptores 5-HT₃ localizados en la pared posteroinferior del ventrículo cardíaco izquierdo inhibe la activación del reflejo de Bezold-Jarisch inducido por la mayor liberación de serotonina durante los estados de bajo gasto cardíaco. Esto explicaría la reducción del efecto vasodilatador del bloqueo espinal, mejorando el retorno venoso y el gasto cardíaco, dando como resultado en una mejoría de la presión diastólica y en la PAM observada con el uso profiláctico de los antagonistas de los receptores 5-HT₃ como son el Granisetron y el Ondansetron.

Farmacocinética del Granisetron

El Granisetron tiene un gran Volumen de distribución de alrededor de 3 litros / kg. Plasma. La unión a proteínas es de alrededor del 65%.

Inicio de acción:

- IV < 30 min (4-10 minutos)

- VO = 1 h

Efecto máximo:

- IV/VO = 2-3 h

Duración:

- IV/VO > 24 horas

Metabolismo:

- Hepático por el citocromo P-450
- El aclaramiento de Granisetron no se ve afectado por la presencia de insuficiencia renal.
- Pero es menor en ancianos y en pacientes con insuficiencia hepática.
- El metabolismo del Granisetron es inducido por el fenobarbital, aumentando su aclaramiento plasmático.
- Los inhibidores del citocromo P-450 disminuyen el aclaramiento del Granisetron.

Toxicidad:

- Experiencia muy limitada de sobredosificación (únicamente algunos casos de cefalea). No existe antídoto (tratamiento sintomático y de soporte)

Interacciones:

- Inductores del citocromo P-450 (rifampicina, barbitúricos) o inhibidores de dicho sistema (ketoconazol y otros azoles, cimetidina, ritonavir) podrían modificar sus niveles plasmáticos
- En combinación con apomorfina puede producir hipotensión muy severa (contraindicada su asociación)
- Evitar la combinación con pimozida por aumentar el riesgo de prolongación del QT y de arritmias.

Excreción:

Principalmente por orina y heces.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al Granisetron o a cualquier componente del producto o a otros antagonistas de los receptores 5-HT₃.

Efectos secundarios:

- Hematológicos: leucopenia, anemia, trombocitopenia
- SNC: cefalea, mareo, somnolencia, insomnio
- Cardiovasculares: hipertensión. Arritmia, síncope y dolor torácico (raro)
- Gastrointestinales: estreñimiento, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, anorexia, trastornos del gusto
- Hepatobiliares: aumento de enzimas hepáticas
- Dermatológicos-alérgicos: erupciones exantemáticas. En raras ocasiones reacciones de hipersensibilidad que pueden ser graves (broncoespasmo, hipotensión, angioedema, síncope, anafilaxia).

Usar con precaución:

- En presencia de enfermedad hepática
- Trastornos de la conducción o arritmias cardíacas.

Eficacia del Granisetron para prevenir hipotensión posterior al bloqueo espinal en cesáreas electivas

Un ensayo clínico doble ciego randomizado, de alta calidad metodológica y con el mayor número de pacientes descrito en la literatura mundial -200 embarazadas-, realizado en Egipto el 2015, cuyo objetivo era determinar la eficacia del Granisetron intravenoso (IV) en la prevención de hipotensión durante el bloqueo espinal en nacimientos por cesárea electivas, describe en sus resultados una disminución significativa de la incidencia de hipotensión en el grupo experimental (3%) en comparación al grupo control (64%), ($P < 0.0001$). También se encontró una disminución significativa del uso de vasopresores en el grupo experimental que recibió el Granisetron IV. Se concluyó que la premedicación con 1 mg IV de Granisetron antes del bloqueo espinal en las cesáreas electivas, reduce de forma significativa la ocurrencia de hipotensión, bradicardia y el consumo de vasopresores.

En el 2017 Sayed et al, publicaron un ensayo clínico cuyo objetivo general era evaluar los efectos del Ondasetron IV versus el Granisetron en la estabilidad hemodinámica y evaluar el nivel sensorial y motor posterior al bloqueo espinal en embarazadas sometidas a cesáreas electivas. Una población de 75 embarazadas, se dividió de manera aleatoria en tres grupos iguales de 25. Al primer grupo se administró 4mg IV de Ondansetron (Grupo O), al segundo grupo se le aplicó 1 mg de Granisetron (Grupo G), y al tercer grupo 10 ml de SSN (Grupo S), 5 minutos previo al bloqueo espinal. Las variables hemodinámicas: PAM, FC, SO_2 , y cambios en el EKG se registraron cada 2 minutos los primeros 15 minutos y luego cada 15 minutos hasta la finalización del procedimiento.

Dentro de sus principales resultados se describe que hubo un descenso significativo en la PAM entre el grupo control S y ambos grupos O y G, a los 4, 6, 8, 10, 12, y 60 minutos; pero no hubo diferencia en el descenso de la PAM entre los grupos O y G. En relación a la FC y SO_2 no hubo diferencia entre los tres grupos. En relación a la FC y SO_2 no hubo diferencia significativa entre los tres grupos.

En relación al bloqueo sensorial, no hubo diferencias significativas en cuanto al máximo nivel sensorial cefálico logrado. Sin embargo si hubo una regresión más rápida a los 60 minutos en el grupo del Granisetron en comparación al grupo con Ondansetron y el grupo con Solución Salina ($p < 0.001$). De igual manera se registró una mayor regresión de forma significativa a los

90, 120 y 240 minutos en el grupo G en comparación a ambos grupos O y S ($p < 0.001$). En relación al bloqueo motor no hubo diferencias significativas entre los tres grupos en relación al tiempo en que se alcanzó el máximo bloqueo motor y en el tiempo de recuperación completa.

En relación a la presencia de náuseas y vómitos, hubo un incremento significativo de presentar náuseas en el grupo S en relación a los grupos G y O (30% vrs 5% y 5% respectivamente: $p < 0.05$), pero no se encontró diferencias al compararse entre los grupos G y O. También hubo un incremento tres veces mayor de presentar vómitos en el grupo S en comparación a un caso en el grupo O y ningún caso en el grupo G ($p < 0.001$). En relación a la presentación de escalofríos, hubo tres casos en el grupo S vrs ningún caso en el grupo O y G ($p < 0.01$).

Concluyéndose que la administración profiláctica de ambos fármacos antagonistas de los receptores 5-HT₃ Granisetron y Ondasetron reducen de manera significativa la hipotensión, las náuseas y los vómitos. Se encontró además que la regresión del bloqueo sensorial fue más rápida con el uso de Granisetron que los que recibieron Ondansetron y SSN.

Valoración del nivel sensorial y motor

La altura del bloqueo sensorial a nivel de los distintos dermatomas se puede evaluar con la pérdida de la sensación al dar dos pinchazos finos en tiempos consecutivos, siendo el nivel cefálico de T4 el sugerido para la realización de cesáreas.

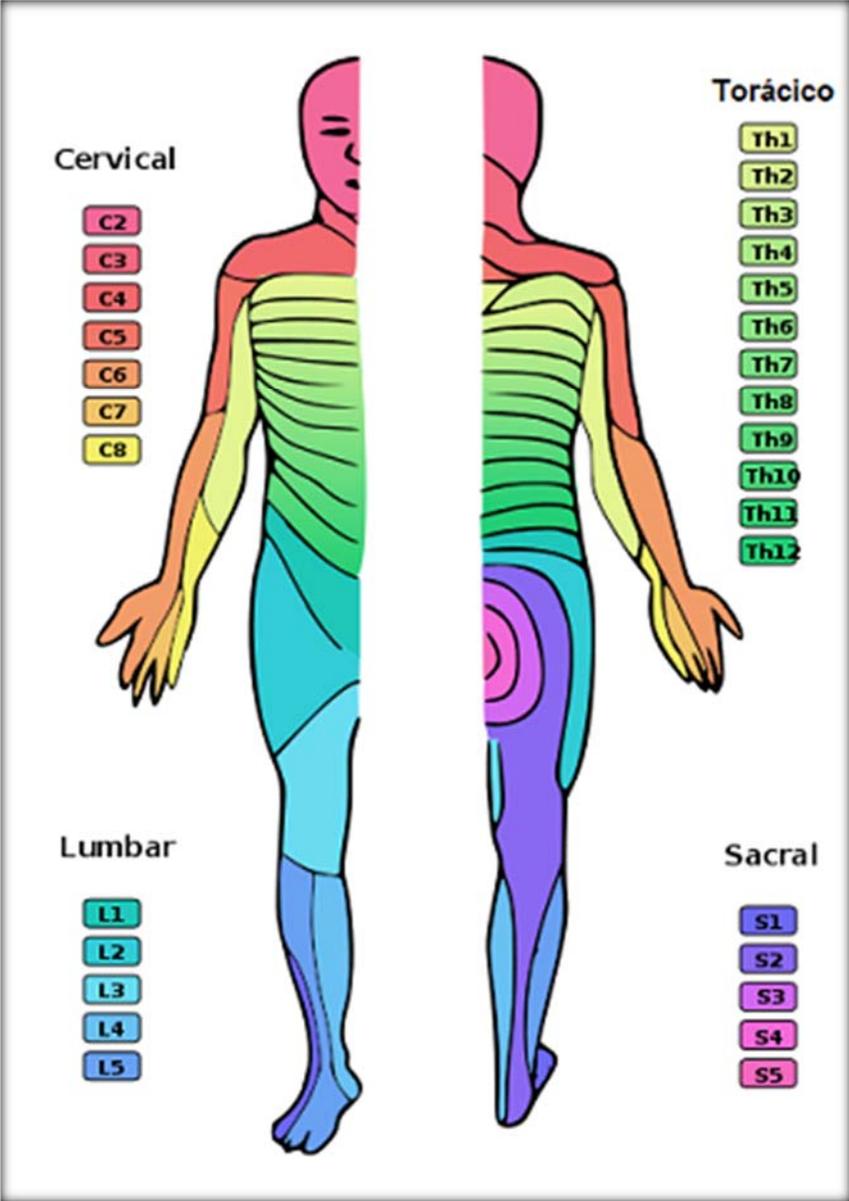


Fig. No. 3

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DEL ESTADO FÍSICO ASA

Sistema de clasificación que utiliza la American Society of Anesthesiologists (ASA) para estimar el riesgo que plantea la anestesia para los distintos estados físicos del paciente.

Clase	Estado preoperatorio
I	Paciente sano.
II	Paciente con enfermedad sistémica controlada.
III	Paciente con enfermedad sistémica no controladas, no incapacitante.
IV	Paciente con enfermedad sistémica no controlada, incapacitante que es un riesgo constante para la vida.
V	Paciente moribundo quien no tiene una expectativa de supervivencia con o sin la cirugía.
VI	Donador de órganos.

MATERIAL Y MÉTODO

Tipo de estudio: experimental

Diseño: se realizó un ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego, donde la paciente, ni el anestesiólogo tratante sabían si el contenido administrado de manera profiláctica era Granisetron o placebo.

Universo: correspondió al total de 75 embarazadas sometidas a cesárea durante el período de estudio.

Muestra: correspondió a un total de 50 embarazadas, muestra estimada previamente según cálculos estadísticos para disminuir los errores sistemáticos. Las pacientes fueron asignadas de manera aleatoria a dos grupos, 25 al grupo experimental A: a quienes se les administró 1 mg IV de Granisetron y el 25 restante al grupo de control B: a las que se les aplicó SSN con una jeringa como placebo.

Criterios de inclusión

- Pacientes con embarazo de término que acepten participar del estudio.
- Pacientes con estado físico ASA I y II
- Pacientes sometidas a bloqueo espinal
- Pacientes que requieran cesárea electiva

Criterios de exclusión

- Antecedente de alergia a la administración de anestésicos locales como bupivacaína.
- Antecedente de alergia al uso de Granisetron u otro antagonista de los receptores 5-HT3.
- Negativa de la paciente a firmar el consentimiento informado.
- Presencia de alguna contraindicación para la administración de anestesia regional

- Paciente con antecedente de arritmia o cardiopatía isquémica
- Paciente con diagnóstico de Pre-eclampsia o Hipertensión relacionada con el embarazo.
- Pacientes con antecedentes de hipertensión crónica.
- Pacientes con difícil abordaje en el área del bloqueo espinal
- Pacientes con enfermedades Neurológicas pre-existentes.

Técnica Muestral: Se utilizó la Calculadora de Excel - disponible en la página web de Fistera.com- para determinar el tamaño de la muestra, tomando como base un nivel de confianza del 95% y un poder estadístico del 80%, una proporción esperada de eventos en el grupo control del 50% y en el grupo experimental o de tratamiento del 25%, ajustándose el tamaño de la muestra a una pérdida estimada del 10%, obteniéndose el total de una muestra del 50 pacientes.

COMPARACIÓN DE DOS PROPORCIONES
(Se pretende comparar si las proporciones son diferentes)

	Indique número del tipo de test
Tipo de test (1.unilateral o 2.bilateral)	1 UNILATERAL
Nivel de confianza o seguridad (1- α)	95%
Poder estadístico	80%
P_1 (proporción en el grupo de referencia, placebo, control o tratamiento habitual)	50%
P_2 (proporción en el grupo del nuevo tratamiento, intervención o técnica)	25%
TAMAÑO MUESTRAL (n)	45

EL TAMAÑO MUESTRAL AJUSTADO A PÉRDIDAS

Proporción esperada de pérdidas (R)	10%
MUESTRA AJUSTADA A LAS PÉRDIDAS	50

Fig. No. 4

Detalle del procedimiento: Las 50 pacientes se distribuyeron aleatoriamente mediante un sorteo de fichas en dos grupos, 25 del grupo A y 25 del grupo B. Las 25 embarazadas en el grupo experimental (A) recibieron, previa firma del consentimiento informado, una dosis de 1 mg IV de Granisetron, 5 minutos previo a la realización del bloqueo espinal, diluido en 10ml de Solución Salina Normal, a pasar en 1 minuto; y las 25 embarazadas en el grupo de control (B) recibieron placebo en una jeringa pre-montada con 10ml de Solución Salina, 5 minutos previo a la realización del bloqueo espinal, a pasar en 1 minuto.

La preparación de la medicación en las jeringas prellenadas con Granisetron y SSN fue realizada por un personal ajeno al protocolo del estudio. Ambas soluciones eran incoloras e indiferenciables a la observación a simple vista.

Se determinó la Presión Arterial Media (PAM), Frecuencia Cardíaca (FC) y Oximetría de Pulso (OP) al ingreso a Sala de Quirófano. Luego mediante uso de monitorización automatizada se midió la PAM, FC y OP al minuto durante 5 minutos, después cada 3 minutos por 10 minutos y posteriormente cada 5 minutos hasta finalizar la cirugía, y también, según las necesidades, en caso de presentar hipotensión, bradicardia o desaturación.

Se administró Solución con cristaloides tipo Solución Salina Normal 0.9% o Solución Hartman, a dosis de 10 mg/kg, a las embarazadas previo al bloqueo espinal. El bloqueo espinal se realizó en posición sentada, a nivel de L3 - L4, con Bupivacaína pesada con presentación de 15mg/3ml, administrando 10 mg de anestésico local más Fentanilo 25 mcg en el espacio subaracnoideo, con una velocidad de infusión de 1ml por segundo. Posterior al bloqueo se colocó a la paciente en posición supina y se mantuvo en esa posición hasta el final de la cirugía, sin realizar cambios de posición con la camilla en el quirófano.

La altura del bloqueo sensorial se evaluó como el dermatoma más alto con pérdida de la sensación al dar dos pinchazos finos en dos tiempos consecutivos y este se tomó como el nivel sensorial máximo.

Se administró a todas las embarazadas, del Grupo A y el Grupo B, sus fármacos coadyuvantes: Ranitidina 50mg IV, Ceftriaxona 1 gramo IV y Dexametazona 8mg IV según los criterios clínicos del Médico Anestesiólogo tratante.

Se cuantificó el uso de fármacos vasopresores anotando el número de eventos hemodinámicos posterior al bloqueo espinal que requirieron tratamiento, anotando dosis y miligramos del fármaco administrado. De igual manera se registró la incidencia de náuseas y vómitos durante la cirugía.

Plan de tabulación y análisis de la información

La recolección de los datos se realizó mediante el llenado de ficha de información acorde a los objetivos planteados por el presente estudio. Se utilizó el análisis por intención de tratar. Para la presentación de los resultados se utilizó el Programa Excel para la realización de tablas y cuadros de información y se analizó los datos con el Programa Epi Info™, actualizado al 24 de Enero del 2018.

ASPECTOS ÉTICOS

Por tratarse de un estudio experimental tipo ensayo clínico, se solicitó a todas las participantes el llenado de un Consentimiento Informado, el cual fue presentado como parte del protocolo de investigación y fue aprobado por la Dirección y el Departamento de Docencia e Investigación (ver anexos).

Se deja constancia además que se recibió el apoyo del laboratorio alemán Denk Pharma -por medio de sus representantes en Managua, Nicaragua-, consistente en 25 ampollas de 3 mg de Granisetron para uso intravenoso, las que fueron utilizadas en el presente ensayo clínico, pero no se recibió ninguna remuneración o regalía extra por parte del equipo investigador. Todos los demás gastos para la realización e impresión de la presente investigación monográfica estuvieron por cuenta de la autora.

ENUNCIADO DE VARIABLES

Objetivo No. 1

1. Edad
2. Peso
3. ASA
4. Duración de la cirugía

Objetivo No. 2

5. Presión Arterial Media (PAM)
6. Frecuencia cardiaca (FC)
7. Oximetría de pulso (OP)

Objetivo No. 3

8. Bloqueo Sensorial

Objetivo No. 4

9. Fármacos vasopresores
10. Atropina

Objetivo No. 5

11. Náuseas
12. Vómitos

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	--Concepto	Indicador	Escala
Objetivo 1			
Edad	Tiempo de existencia desde el nacimiento expresada en años.	Años	Ordinal
Peso	Masa corporal del paciente expresada en kilogramos	Kilogramos	Ordinal
ASA	Método de evaluación preoperatoria del estado físico del paciente adoptado por la Sociedad Americana de Anestesiología	Asa I Asa II	Ordinal
Objetivo 2			
PAM	Presión arterial constante reflejada por medición automatizada cada 5 minutos durante el monitoreo anestésico	mmHg	Ordinal
FC	Frecuencia cardíaca reflejada por medición automatizada cada 5 minutos durante el monitoreo anestésico	Latidos cardíacos por minuto	Ordinal

Variable	Concepto	Indicador	Escala
OP	Oximetría de pulso reflejada por medición automatizada cada 5 minutos durante el monitoreo anestésico	Porcentaje	Ordinal
Objetivo 3			
Bloqueo sensorial	Ausencia de respuesta a estímulos dolorosos aplicados en los distintos dermatomas para evaluar el nivel de anestesia	- T4 - T6 - T8 - T10 - T12	Ordinal
Objetivo 4			
Vasopresores	Fármacos administrados para tratar la hipotensión: Efedrina, Fenilefrina, Adrenalina	Miligramos ó Microgramos	Ordinal
Atropina	Fármaco administrado para revertir la bradicardia	Miligramos	Ordinal
Objetivo 5			
Náuseas	Sensación referida por la paciente que indica proximidad de presentar un vómito	Presente Ausente	Nominal
Vómitos	Expulsión violenta del material gástrico a través de la boca y nariz de la paciente	Presente Ausente	Nominal

RESULTADOS

En la tabla No.1 se puede apreciar que tanto el Grupo Experimental A como el Grupo Control B son homogéneos en relación a la edad, el peso, la clasificación ASA, y la duración de la cirugía. La mediana en la edad fue de 30 años en el Grupo A contra 29 años en el Grupo B. Con una edad mínima de 18 años y máxima de 37 en ambos grupos. El peso correspondió a una mediana de 75 kg en el Grupo A (\pm DE 11.3 kg) vrs 73 kg (\pm DE 13.5 kg) en el Grupo Control. En cuanto a la Clasificación ASA tampoco hubo diferencia significativa en el Grupo A (40% ASA I, 60% ASA II) vrs el Grupo B (44% ASA I, 56%ASA II). La mediana en la duración de la cirugía fue de 48 minutos en el Grupo A (\pm DE 14.5 minutos) vrs 49 minutos (\pm DE 14.6 minutos) en el Grupo B.

En la tabla No.2 se observa que tampoco hubo diferencia significativa respecto a la PAM, FC y SO₂ basal al ingreso a Sala de Operaciones. El Grupo A presentó PAM: 92 mmHg (\pm DE 11.5) , FC: 89/minuto (\pm DE 15) y OP 99% (\pm DE 0.74) vrs PAM: 93 mmHg (\pm DE9.5), FC: 82 (\pm DE 14.5) y OP 100% (\pm DE 0.76) en el Grupo B.

Sin embargo si se logra apreciar en el Gráfico No. 1, cifras de PAM -expresadas como el valor de la mediana a través del tiempo- mayores en el Grupo A en comparación al Grupo B hasta el final de la cirugía. Pero al observar el Gráfico No.2 no hubo diferencia al valorar los cambios de la FC durante la duración de la cesárea electiva, ninguna paciente en ambos grupos presentó bradicardia.

Al valorar la tabla No.3 se observa que la incidencia de hipotensión fue significativamente menor en el Grupo A, solamente 3 de las 25 pacientes presentaron hipotensión vrs 12 de 25 pacientes en el Grupo Control B [RR: 0.25, IC (0.08-0.77)], ($p < 0.006$), RRR: 75%, RAR: 36%, NNT: 2.7.

Como un hallazgo del presente estudio, al relacionar la presencia de hipotensión con el nivel del bloqueo sensorial, se logra observar en la tabla No. 4 que todas las 15 embarazadas con un bloqueo a nivel de T4 presentaron hipotensión, en comparación a 2 pacientes de 37 con un bloqueo a nivel de T6 que presentaron hipotensión, demostrando que el bloqueo a nivel de T4 es un factor de riesgo significativo para la ocurrencia de hipotensión [RR: 18.5 (4.8-71.2)] ($p < 0.00001$).

En la tabla No. 5 se aprecia una reducción significativa con el uso de vasopresores en el Grupo Experimental A (3/25; 12%) vrs (12/25; 48%) en el Grupo Control B [RR: 0.25, IC (0.08-0.77)] ($p < 0.012$). El 100% de las pacientes fueron tratadas con efedrina, con un máximo de dos dosis de 10 mg requeridos por evento para mejorar la hipotensión. Ninguna paciente ameritó uso de Fenilefrina, ni de Atropina.

Al valorar la tabla No. 6 se encontró una disminución no significativa en la incidencia de náuseas o vómitos en las pacientes del Grupo A (1/25; 4%) en comparación a las pacientes del Grupo B (4/25; 16%) [RR: 0.25, IC (0.03-2.08) ($P > 0.17$)].

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Como es de esperarse al hacer uso de un adecuado proceso de aleatorización sistemática, no hubo diferencia entre el Grupo Experimental A y el Grupo Control B en cuanto a la caracterización de la población en estudio específicamente lo relacionado a la edad, peso y clasificación ASA de las pacientes, así como tampoco en la duración de la cirugía. De igual forma tampoco hubo diferencia significativa en relación a las variables hemodinámicas basales a su ingreso a Sala de Operaciones.

Se logró apreciar a través del tiempo de duración de la cesárea en el Grupo Experimental una tendencia a presentar cifras de PAM mayores que en el Grupo Control, similar a lo descrito por Eldaba Ahmed y Amr Yasser en el 2015, sin embargo a diferencia con dichos autores no se observó la misma tendencia en relación a la FC. Esto probablemente se debe a que ninguna de las pacientes en el presente ensayo clínico presentó bradicardia y al menor tamaño muestral en relación al de Eldaba y Amr que incluyó 200 embarazadas.

El Riesgo Relativo (RR) de presentar algún evento de hipotensión en las pacientes premedicadas con 1mg IV de Granisetron fue de 0.25 , [IC (0.08-0.77), ($p < 0.006$)], lo que favorece el empleo del Granisetron como un factor protector, ya que las pacientes tratadas con placebo presentaron 4 veces mayor riesgo de presentar hipotensión y las pacientes del Grupo Experimental presentaron una Reducción Relativa del Riesgo del 75% con respecto al riesgo de presentar hipotensión en comparación con las pacientes del Grupo Control tratadas con placebo. Debido que los Intervalos de Confianza son menor de 1 y el valor de p es menor de 0.01, son resultados estadísticamente muy significativos, similar a lo descrito por Sayed et al y Choi et al en el 2017 en su revisión sistemática sobre Técnicas para la prevención de la hipotensión durante el bloqueo espinal en los nacimientos por cesárea.

Al calcular la Reducción Absoluta del Riesgo (RAR) se encontró el valor de 0.36, lo que significa que por cada 100 pacientes premedicadas con Granisetron se evitarán 36 casos de hipotensión en comparación a las tratadas con placebo.

Este valor del RAR permite calcular además el NNT ó Número Necesario de Pacientes a Tratar ($1/RAR$) de 2.7 (≈ 3), lo que se traduce en que se requiere premedicar a 3 embarazadas con Granisetron previo al bloqueo espinal para evitar un evento de hipotensión, lo que indica que el Granisetron es un fármaco con eficacia clínica, porque la disminución de eventos de hipotensión se relacionó además de manera significativa con la menor necesidad de usar vasopresores para su corrección.

Estudio fisiológicos indican que la hipotensión relacionada al bloqueo espinal resulta por la acumulación periférica de sangre producto de la pérdida del tono vascular que ocasiona una disminución en el retorno venoso y una disminución del gasto cardíaco. Se ha documentado que el bloqueo espinal es un disparador del Reflejo de Bezold-Jarisch debido a la estimulación de mecano y quimiorreceptores localizados a nivel del ventrículo cardíaco izquierdo principalmente, lo que origina una hiperestimulación de los receptores de 5-HT₃ en las terminaciones nerviosas vagales, mediado en parte por la liberación de serotonina por trombocitos activados. Esto explicaría la eficacia de los fármacos antagonistas de los receptores 5-HT₃ como el Granisetron en la prevención de la hipotensión por el bloqueo espinal.

Como un hallazgo se calificó a la asociación estadísticamente significativa entre el mayor riesgo de presentar hipotensión en las embarazadas que tuvieron un bloqueo alto a nivel de T₄, lo que puede explicarse por múltiples razones, especialmente las reunidas en los Principios de Stout para la difusión de las soluciones, las cuales comprenden

- La intensidad de la anestesia varía directamente con la concentración.
- La extensión de la anestesia es inversamente proporcional a la rapidez de la fijación.

- La extensión de la anestesia es directamente proporcional a la velocidad de inyección.
- La extensión de la anestesia es directamente proporcional al volumen de líquido.
- La extensión de la anestesia es inversamente proporcional a la presión del líquido raquídeo.
- La extensión de la anestesia es directamente proporcional al peso específico para soluciones hiperbáricas.
- Con soluciones isobáricas o hipobáricas, la extensión de la anestesia depende de la posición del paciente.

En la práctica, el control y la difusión de soluciones se lleva a cabo observando:

- Cantidad y tipo de fármaco.
- Volumen de solución.
- Sitio de inyección.
- Velocidad de inyección.
- Peso específico, densidad y gravitación bérica de la solución.
- Chapoteo.

No se encontró una disminución significativa en la incidencia de náuseas o vómitos en las pacientes del Grupo Experimental en comparación a las pacientes del Grupo B en el presente estudio, debido probablemente a que se requiere de un mayor tamaño en la muestra para alcanzar significancia estadística (error tipo II) debido a la menor incidencia de la náuseas y vómitos posterior al bloqueo espinal en comparación a la incidencia de hipotensión por el bloqueo espinal.

CONCLUSIONES

1. Ambas poblaciones en estudio fueron similares en relación a la edad, peso, clasificación ASA y duración de la cirugía.
2. Los valores basales de la PAM, FC y OP en ambos grupos también fueron similares previo a la aplicación del bloqueo espinal, sin embargo se encontró una disminución significativa en la incidencia de hipotensión y uso de efedrina para su corrección en el Grupo Experimental A premedicado con Granisetron en comparación al Grupo Control B tratado con placebo.
3. A pesar que un número importante de embarazadas recibieron un bloqueo alto a nivel de T4, si se demostró una mayor reducción de la incidencia de hipotensión al hacer uso de la premedicación con Granisetron en el Grupo Experimental previo al bloqueo espinal en comparación al Grupo Control.
4. Hubo una disminución no significativa en la incidencia de náuseas y vómitos en las embarazadas premedicadas con 1mg IV de Granisetron en comparación a las tratadas con placebo.
5. En pacientes embarazadas, sin complicaciones, con edades comprendidas entre 18-37 años, sometidas a cesárea electiva, el uso de 1mg intravenoso de Granisetron de manera profiláctica 5 minutos previo al bloqueo espinal reduce de manera significativa los eventos de hipotensión y el uso de vasopresores para su corrección en comparación al placebo.

RECOMENDACIONES

1. Se recomienda a la Dirección de Docencia e Investigación del Hospital Sermesa Bolonia promover la realización de un estudio de costo-efectividad sobre el uso de Granisetrón como premedicación previo al bloqueo espinal en las embarazadas sin complicaciones candidatas a cesárea electivas.
2. Se recomienda al Servicio de Anestesiología del Hospital Sermesa Bolonia considerar el uso de 1mg de Granisetrón como premedicación 5 minutos previos al bloqueo espinal en aquellas embarazadas jóvenes ASA I y ASA II que sean candidatas a cesárea electiva.
3. Se recomienda a los residentes de Anestesiología hacer uso de los principios de Stout al momento de realizar los bloqueos espinales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Canto Antonio, Higgins Luis. Anestesia obstétrica. Editorial El Manual Moderno, Segunda Edición 2008.
2. Collins Vincent. Anestesiología. Tercera edición, Interamericana McGraw-Hill, Volumen II.
3. Chooi C, Cox JJ, Lumb RS, Middleton P, Chemali M, Emmett RS, Simmons SW, Cyna AM.
Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 8. Art. No.: CD002251.
DOI: 10.1002/14651858.CD002251.pub3. www.cochranelibrary.com
4. Drug and Lactation Database (LACTMED), a database of the National Library of Medicine's TOXNET system, National Library of Medicine (US); updated and cited September 2018. Lactmed: Ondansetron (about 3 p). Available from: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~YR0ED6:1>
5. Eldaba Ahmed, Amr Yasser. Granisetron and hypotension during spinal anesthesia in caesarean delivery. Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology/ July-September 2015| Vol 31|Issue3.
6. Gallego Ubeda M, et al. Actualización del uso de fármacos durante el embarazo: categorías de riesgo. Revista Farmacia Hospitalaria, órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2014;38(4):364-378
7. Guttenberg R.A. et al. Reflejos cardiopulmonares, implicación en anestesiología. Revista Española de Anestesiología y Reanimación. 2013; 60(8):448-456.
8. Lacassie J. Héctor. Simposio sobre Obstetricia y Anestesia. Revista Argentina de Anestesiología, (2000), 58, 6: 385-393.
9. Mason Jay et al. A randomized, placebo-controlled, four- period crossover; definitive QT study of the effects of APF530 exposure, high-dose intravenous Granisetron, and Moxifloxacin on QTc prolongation. Dove Press journal: Cancer Management and Research, published 26 March, 2014.
10. Rashad Manal, Farmawy Manal. Effects of intravenous ondansetron and granisetron on hemodynamic changes and motor and sensory blockade induced by spinal anesthesia in

parturients undergoing cesarean section. Egyptian Journal of Anaesthesia (2013) 29, 369–374.

11. Pita Fernandez S. Determinación del tamaño muestral. Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. <https://www.fisterra.com/mbe/investiga/9muestras/9muestras2.asp> Actualizada el 01/12/2010. Revisado en Septiembre del 2018.
12. Sayed Alaa et al. Ondansetron versus granisetron effects on hemodynamic instability during spinal anesthesia for cesarean section. European Journal of Pharmaceutical and Medical Research, 2017,4 (6), 758-765.
13. Sweetman, Sean, BPharm, FRPharmS et al. Martindale: The Complete Drug Reference. Thirty six edition, Pharmaceutical Press 2009.

ABREVIATURAS

- **ASA:** American Society of Anesthesiologists, Sociedad Americana de Anestesiología.
- **DE:** desviación estándar
- **FC:** frecuencia cardíaca
- **IV:** intravenoso
- **KG:** kilogramo
- **L3:** vértebra lumbar número 3
- **L4:** vértebra lumbar número 4
- **NNT:** número necesario a tratar
- **OP:** oximetría de pulso
- **PA:** presión arterial
- **PAM:** presión arterial media
- **RAR:** reducción absoluta del riesgo
- **RBJ:** reflejo de Bezold-Jarisch
- **RR:** riesgo relativo
- **RRR:** reducción relativa del riesgo
- **T4:** torácica 4
- **T 6:** torácica 6
- **5-HT3:** serotonina

ANEXOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del ensayo clínico:

"USO DE GRANISETRON COMO PROFILAXIS DE LA HIPOTENSIÓN SECUNDARIA AL BLOQUEO ESPINAL EN CESÁREAS ELECTIVAS, HOSPITAL SERMESA BOLONIA, PERIODO OCTUBRE A DICIEMBRE DEL 2018".

Yo: _____

En pleno uso de mis facultades mentales, bajo ningún tipo de acción coercitiva o discriminatoria;

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: Lastenia Auxiliadora Gutiérrez Alfaro, Médico y Cirujano, Residente de tercer año de Anestesiología en el Hospital SERMESA BOLONIA, con código MINSA 20767, quien es la autora del presente ensayo clínico.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar mayores explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el presente ensayo clínico.

Fecha: _____

Firma del participante: _____

Con número de cédula de identificación: _____

Testigo: _____

Con número de cédula de identificación: _____

Tablas y gráficos

Resultados

Tabla No. 1

Caracterización de los grupos en estudio *					
	GRUPO A	±DE	GRUPO B	±DE	Valor de p
1. Edad	30	3.6	29	5.1	1.00
2. Peso	75	11.3	73	13.5	0.66
3. ASA I+	10	40	11	44	1.00
ASA II+	15	60	14	54	1.00
4. Duración de la Cx	48	14.5	49	14.6	1.00

* Expresados como mediana y su respectiva desviación estándar DE
 + La clasificación ASA está expresada en números de frecuencia absoluta y su relativo valor porcentual.
 - El valor de P se calculó mediante la prueba exacta de Fisher.
Fuente: ficha de recolección de la información

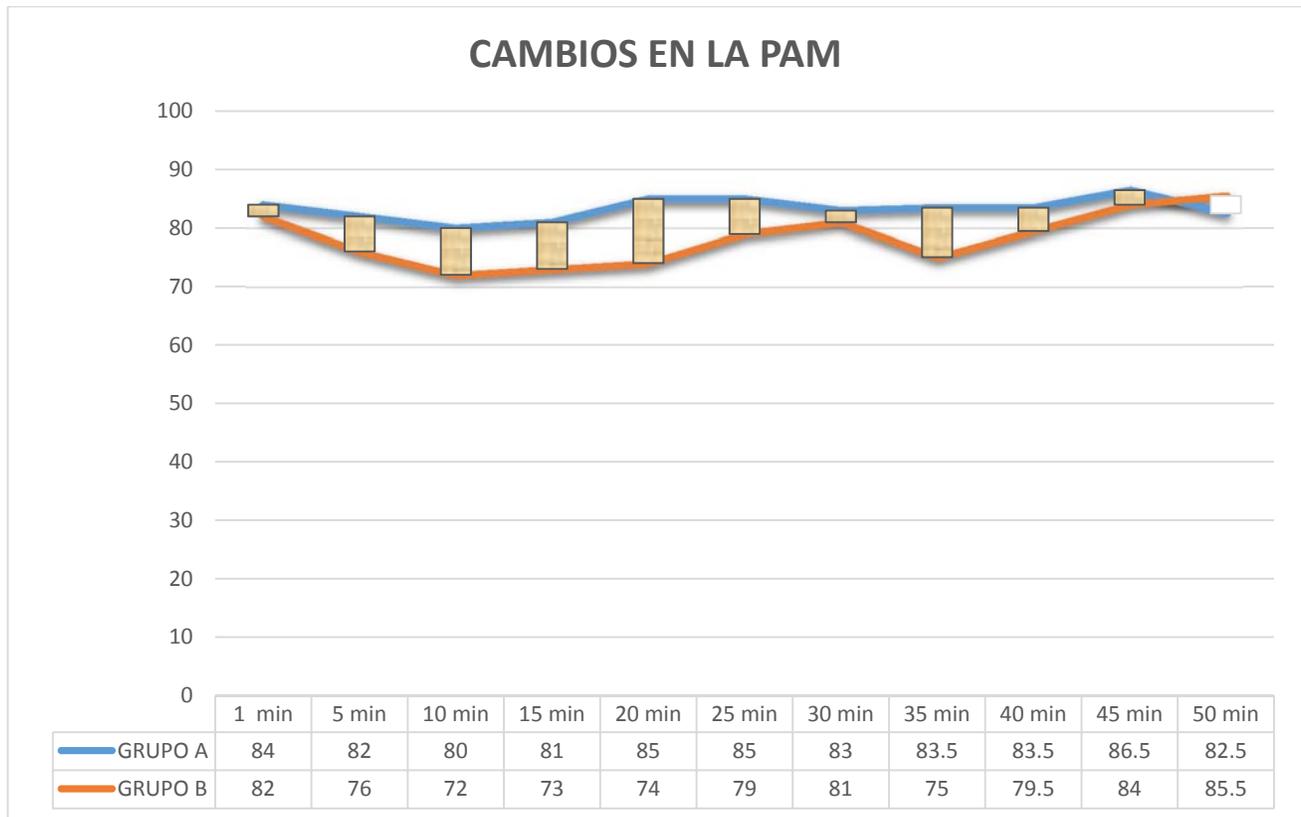
Tabla No. 2

VALORES BASALES AL INGRESO A SALA DE OPERACIONES*					
	GRUPO A	±DE	GRUPO B	±DE	Valor de p
PAM	92	11.5	93	9.5	0.82
FC	89	15	82	14.5	0.84
OP	99	0.74	100	0.76	1.00

* Expresados como mediana y su respectiva desviación estándar DE
 - El valor de P se calculó mediante la prueba exacta de Fisher.

Fuente: ficha de recolección de la información

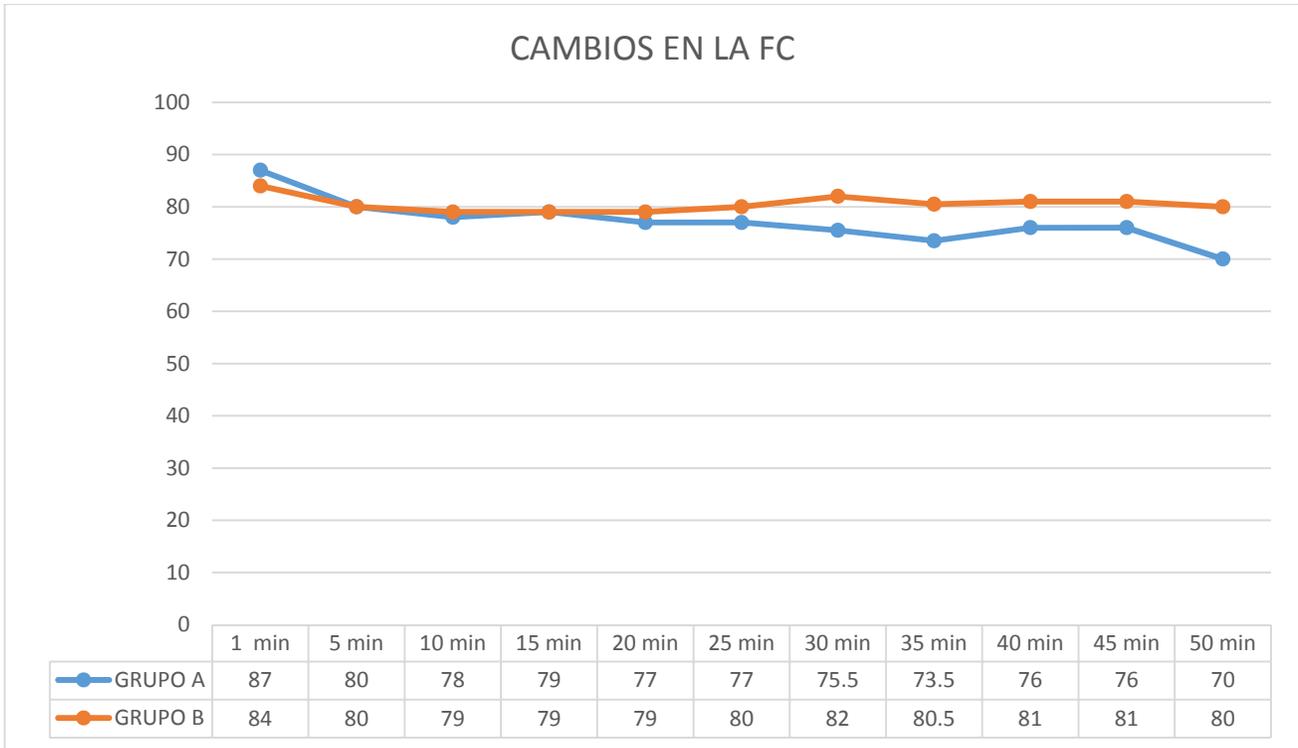
Gráfico No. 1



Cambios en la PAM expresados como el valor de la mediana a través del tiempo en ambos grupos durante la realización de la cesárea electiva.

Fuente de la información: ficha de recolección del estudio.

Gráfico No. 2



Cambios en la FC expresados como el valor de la mediana a través del tiempo en ambos grupos durante la realización de la cesárea electiva.

Fuente de la información: ficha de recolección del estudio

Resultados

Tabla No. 3

INCIDENCIA DE HIPOTENSION EN AMBOS GRUPOS						
	SI	%	NO	%	Total	%
Grupo A	3	12	22	88	25	100
Grupo B	12	48	13	52	25	100
Total	15	30	35	70	50	100

RR: 0.25, IC (0.08-0.77), RAR: 36%, NNT: 2.7 (p< 0.006)

Fuente: ficha de recolección de la información.

Tabla No. 4

INCIDENCIA DE HIPOTENSION Y ALTURA DEL BLOQUEO						
	SI	%	NO	%	Total	%
T4	13	86.67	0	0	13	26
T6	2	13.33	35	100	37	74
TOTAL	15	100	35	100	50	100

RR: 18.5, IC (4.8-71.2) (p< 0.00001)

Fuente: ficha de recolección de la información.

Resultados

Tabla No. 5

USO DE VASOPRESORES*						
	SI	%	NO	%	TOTAL	%
Grupo A	3	12	22	88	25	100
Grupo B	12	48	13	52	25	100
Total	15	100	35	100	50	100

*Todas las pacientes que presentaron hipotensión fueron tratadas con efedrina
RR: 0.25, IC (0.08-0.77) ($p < 0.012$)

Fuente: ficha de recolección de la información

Tabla No. 6

INCIDENCIA DE NAÚSEAS Y VÓMITOS					
	SI	%	NO	%	TOTAL
Grupo A	1	4	24	96	25
Grupo B	4	16	21	84	25
Total	5	10	45	90	50

RR: 0.25, IC (0.03-2.08) ($p < 0.17$)

Fuente: ficha de recolección de la información

FICHA DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

NOMBRE: _____ NÚMERO DE EXPEDIENTE: _____

EDAD: _____ años PESO: _____ kg ASA: I _____ II _____

HORA DE APLICACIÓN DE LA PREMEDICACIÓN: _____ HORA DEL BLOQUEO ESPINAL: _____

INICIO DE LA CIRUGÍA: _____ FIN DE LA CIRUGÍA: _____ DURACIÓN DE LA CIRUGÍA: _____

REGISTRO DE VARIABLES HEMODINÁMICAS

Minutos	Basal	1	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90
PAM																				
FC																				
OP																				

NÚMERO DE EVENTOS DE HIPOTENSIÓN QUE REQUIRIERON TRATAMIENTO: _____

NÚMERO DE EVENTOS DE BRADICARDIA QUE REQUIRIERON TRATAMIENTO: _____

NÚMERO DE EVENTOS DE DESATURACIÓN QUE REQUIRIERON TRATAMIENTO: _____

REGISTRO DE ANESTESIA SENSORIOMOTOR

NIVEL SENSITIVO: _____

PRESENCIA DE NÁUSEAS: SI ___ NO ___

PRESENCIA DE VÓMITO: SI ___ NO ___

USO DE VASOPRESORES:

1. Efedrina: _____ mg Número de dosis: _____
2. Fenilefrina: _____ mg Número de dosis: _____
3. Adrenalina: _____ mcg Número de dosis: _____

USO DE ANTICOLINÉRGICOS

4. Atropina: _____ mg Número de dosis: _____