

Solving the problem of spinal-induced hypotension in obstetric anesthesia

Alison Macarthur MD

THIS issue's quantitative systematic review of ephedrine's effect in reducing maternal hypotension during spinal anesthesia for Cesarean delivery is of interest to obstetric anesthesiologists.¹ Unfortunately the review does not hand us the "Holy Grail" of obstetric anesthesia – an infallible technique to prevent spinal anesthesia-induced hypotension. We can however, reflect upon the scientific study of this topic and re-evaluate our clinical approach to this problem.

The authors of the review combed the medical literature of 1966–2000 for randomized clinical trials (RCT) which compared ephedrine with a control for its effect upon preventing maternal hypotension. In this review the included RCTs compared ephedrine to various controls, including no intervention, *iv* crystalloid boluses, or placebo. Maternal hypotension, the primary outcome, was defined within each individual clinical trial and varied from decreases of > 20%–30% in systolic blood pressure at baseline, decreases > 20–30% in mean arterial blood pressure, or systolic blood pressures < 100 mmHg. The effect of the intervention (ephedrine use) on the primary outcome was then combined statistically from each appropriate study for a meta-analysis result. Ephedrine was shown to be more effective than the control manoeuvre in preventing hypotension, with a relative risk reduction between 0.63 and 0.86 (95% confidence interval). Said another way; the risk of hypotension for a woman who received ephedrine is 14 to 37% less frequent than compared to a woman receiving the control therapy. The risk reduction depends upon the baseline incidence of hypotension in the control group, (a prevalent problem), and therefore the ephedrine treatment group still had a 32–55% incidence of maternal hypotension. Their result is consistent with a recently published Cochrane Collaboration Systematic Review on the topic of preventing hypotension during spinal anesthesia for Cesarean section.² This persisting clinical problem has long been recognized

(since the 1930's), however we carry it through into the 3rd millennium.

In a comprehensive historical review³ of parturients' supine hypotension we are led through the years prior to left uterine displacement, where the incidence of significant maternal hypotension without anesthesia was estimated between 2.5 to 20.6%. Astute obstetricians and anesthesiologists felt they could identify women "predisposed" to this ailment during later pregnancy, an important factor to consider should they require regional or general anesthesia. Once labour was established the likelihood of the event appeared to diminish. Caution was advised in the use of anesthesia, due to its detrimental association with parturients in the supine position. Four maternal cardiac arrests were identified in the review with one eventual maternal death. Frank Holmes, an Edinburgh anesthesiologist who practiced at the renowned Simpson Memorial Maternity Pavilion, reflected upon the obstetric deaths due to sudden and unpredictable circulatory failure under spinal blocks.⁴ His opinion at the time was that "supine hypotension together with extensive sympathetic paralysis was the probable cause of at least a proportion of the maternal deaths which have occurred when spinal analgesia was employed for Cesarean section". His classic paper described the events of four women, two of whom were pregnant women with almost unrecoverable hypotension following induction of spinal anesthesia. Most recently, several reviews of maternal anesthetic deaths identified inadequately treated maternal hypotension as the major source of spinal anesthesia's morbidity and mortality.^{5,6} After 60 years of recognition why have we not eliminated the problem? Has the answer been hidden by the methods in which we examine the problem?

Scientific experimentation in clinical medicine has traditionally been designed to determine the effect of one intervention at a time. This methodology has necessitated the control of other variables associated with the outcome of interest (potential confounders)

From the Department of Anesthesia, Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontario, Canada.

Address correspondence to: Dr. Alison Macarthur, Department of Anesthesia, Mount Sinai Hospital, 600 University Avenue, Toronto, Ontario M5G 1X5, Canada. Phone: 416-586-5270; Fax: 416-586-8664; E-mail: alison.macarthur@sympatico.ca

to accurately quantify the effect between an intervention and outcome. The interventions in past RCTs evaluating maternal hypotension have included one of the following: *iv* prehydration with crystalloid or colloid; leg compressive therapy or leg elevation; administration of vasopressors including ephedrine and phenylephrine. The control groups for comparison have typically received therapy only when symptomatic hypotension occurred. Yet each intervention had a discouragingly high incidence of maternal hypotension, although lower than the control group.

In our attempt to precisely define each intervention's effect on maternal hypotension we have missed the opportunity to examine the efficacy of combination therapy. I wonder if we have overlooked a common anesthetic technique, leg wrapping with Esmarch bandages from foot to mid-thigh.⁷ Future scientific examination will refine our techniques, and might include use of atrial natriuretic factor, or altering the rate of local anesthetic administration with spinal techniques.^{8,9}

The important outcome of spinal anesthesia for Cesarean delivery is to ensure adequate anesthesia and maternal cardiovascular perfusion. The concern for fetal well-being with spinal anesthesia-induced hypotension has largely been theoretical, as none of the techniques which reduce maternal hypotension have been shown to change indirect fetal outcomes, such as the proportion of neonates with acidosis (pH < 7.2) or Apgar scores < 8 at five minutes.^{2,4} To evaluate the effect of various interventions on rare events (such as perinatal morbidity) would require clinical studies of thousands of women receiving spinal anesthesia. To date, the systematic reviews include 1,228 women and thus rare events such as neonatal morbidity and mortality are unlikely to occur. More sophisticated means to evaluate the fetus's response to spinal anesthesia-induced hypotension are not yet clinically available.¹⁰ So we are left with only the philosophy that by caring for the mother and preventing hypotension we are also appropriately caring for the fetus.

Anna Lee's article should be commended for its contribution to our continuing education in medical biostatistics. We are introduced to a term, the number needed to treat (NNT), used more commonly by colleagues in internal medicine. The NNT, designed by Canadians, is a measure to assess the consequences of therapy.¹¹ It is derived from the difference in incidence of maternal hypotension between the group that received the control therapy and those that received ephedrine therapy (this difference is the absolute risk reduction, ARR). The NNT is obtained from the reciprocal of the ARR ($1/ARR$), to give the number of women who need to be treated with ephedrine in

order to prevent one complication of spinal anesthesia (hypotension). The calculation of the NNT has been simplified with the development of a nomogram, which requires only the baseline incidence of the disease in the control group and the relative risk estimation from comparative studies (randomized clinical trials or cohort studies).¹² In this study the derived NNT was 5; interpreted as five women need to receive ephedrine in order to prevent one woman having hypotension. The risks and cost appear acceptable, yet still four women will require further management.

The usefulness of the NNT is its simplicity in conveying the likelihood of benefit, the economic cost and the risk associated with therapy. For example, to decide whether to recommend lipid-lowering agents for a patient we must first consider what complication we are trying to avoid. From RCT evidence we can obtain the information on the reduction in risk and baseline incidence of events, such as coronary artery disease events. The calculated NNT indicates the number of patients required to take the medication for a certain period of time to prevent one myocardial infarction. We can estimate the economic costs of administering the medication against the costs of therapy for the complication. And we can weigh the risks of the intervention (side effects, toxicity) for those individuals who are treated yet do not benefit from the intervention. Perhaps this term has had little utility in anesthesia as a result of the transient nature of our interventions and involvement, and the relatively small burden of our costs on health care resources. The challenge is for each of us to familiarize ourselves with this measure and determine its value in the anesthetic world.

Traiter l'hypotension induite par la rachianesthésie en obstétrique

La revue méthodique quantitative du présent numéro sur la réduction de l'hypotension maternelle induite par l'éphédrine, utilisée pour la rachianesthésie pendant la césarienne, devrait intéresser les anesthésiologistes spécialisés en obstétrique.¹ Malheureusement, elle ne nous livre pas le "Saint-Graal" de l'anesthésie

obstétricale, à savoir une technique infaillible pour prévenir l'hypotension induite par la rachianesthésie. Nous pouvons toutefois rendre compte de l'étude scientifique du sujet et réévaluer notre vision clinique du problème.

Les auteurs ont méthodiquement fouillé les publications médicales de 1966–2000 à la recherche des essais randomisés et contrôlés (ERC) où on comparait les effets de l'éphédrine et une technique témoin visant à prévenir l'hypotension maternelle. Dans les ERC retenus pour analyse, on comparait l'éphédrine à différentes approches témoins dont l'absence d'intervention, des bolus *iv* de cristalloïdes ou un placebo. L'hypotension maternelle, principale complication, définie à l'intérieur de chacun des essais cliniques, variait d'une baisse > 20–30 % de la tension artérielle systolique de base, à une baisse > 20–30 % de la tension artérielle moyenne ou à une tension artérielle systolique < 100 mmHg. L'effet de l'intervention (usage d'éphédrine) sur la principale complication a ensuite été combiné statistiquement à partir de chaque étude pertinente afin d'obtenir le résultat par méta-analyse. L'éphédrine y a été reconnue comme plus efficace que le traitement témoin, selon une réduction du risque relatif de 0,63 à 0,86 (intervalle de confiance de 95 %). Autrement dit, le risque d'hypotension avec l'éphédrine est de 14 à 37 % moins fréquent qu'avec un médicament témoin. La réduction du risque dépend de l'incidence de base d'hypotension dans le groupe témoin (un problème répandu) et, par conséquent, les femmes traitées à l'éphédrine présentaient toujours une incidence d'hypotension de 32–55 %. Le résultat cadre avec une revue méthodique publiée par le Centre de collaboration Cochrane sur la prévention de l'hypotension pendant la rachianesthésie pour césarienne.² Ce problème clinique persistant, connu depuis les années 1930, existe donc toujours au 3^e millénaire.

Une revue historique détaillée³ sur l'hypotension en décubitus chez des parturientes, nous ramènent aux années antérieures au déplacement prophylactique de l'utérus où on estimait l'incidence d'hypotension maternelle significative entre 2,5 et 20,6 %, sans anesthésie. Les obstétriciens et anesthésiologistes expérimentés croyaient pouvoir reconnaître les femmes "prédisposées" à ce malaise vers la fin de la grossesse, un important facteur à considérer quant au type d'anesthésie nécessaire, régionale ou générale. Une fois le travail commencé, la probabilité de l'événement semblait diminuer. On conseillait une utilisation prudente de l'anesthésie, étant donné son incidence défavorable chez les parturientes en décubitus dorsal. Dans cette revue, on relevait quatre arrêts cardiaques maternels dont un suivi de décès. Frank

Holmes, un anesthésiologiste d'Edinburgh qui pratiquait au célèbre Simpson Memorial Maternity Pavilion, a rendu compte des décès obstétricaux provoqués par une défaillance circulatoire soudaine et imprévisible survenus sous rachianesthésie.⁴ À l'époque, son opinion était que "l'hypotension de décubitus combinée à une paralysie sympathique étendue pouvait expliquer, en partie du moins, la mortalité puerpérale survenue avec l'emploi de rachianalgésie pendant la césarienne." Son article, qui fait autorité, décrivait des complications chez quatre femmes, dont deux étaient enceintes et ont souffert d'hypotension pratiquement irréversible à la suite de l'induction d'une rachianesthésie. Plus récemment, certaines revues sur la mortalité puerpérale liée à l'anesthésie ont reconnu l'hypotension maternelle non adéquatement traitée comme source principale de la morbidité et de la mortalité de la rachianesthésie.^{5,6} Pourquoi n'avons-nous pas éliminé le problème, 60 ans après l'avoir identifié ? La réponse a-t-elle été occultée par les méthodes d'examen de la situation ?

L'expérimentation scientifique en médecine clinique a traditionnellement été conçue pour déterminer l'effet d'une intervention à la fois. Cette méthodologie a nécessité le contrôle d'autres variables associées au paramètre testé (facteurs de confusion possibles) afin de quantifier précisément le lien entre une intervention et son résultat. Lors des ERC antérieurs sur l'évaluation de l'hypotension maternelle, les interventions ont comporté la préhydratation *iv* avec des cristalloïdes ou des colloïdes, la compression ou l'élévation des jambes, l'administration de vasopresseurs dont l'éphédrine et la phényléphrine. En comparaison, les patientes témoins avaient généralement été traitées seulement lorsqu'une hypotension symptomatique était survenue. Malgré tout, chaque approche présentait une incidence élevée et décourageante d'hypotension maternelle, même si elle était plus faible que chez les patientes témoins.

En voulant définir précisément l'effet de chaque intervention sur l'hypotension maternelle, nous avons raté une occasion de vérifier l'efficacité d'une thérapie combinée. N'avons-nous pas laissé de côté une technique anesthésique courante comme l'enveloppement des jambes avec des bandages d'Esmarch du pied à mi-cuisse ?⁷ Un futur examen scientifique devrait améliorer nos techniques et pourrait inclure l'usage du facteur natriurétique auriculaire ou une modification du débit d'anesthésique local administré par des techniques rachidiennes.^{8,9}

La rachianesthésie pour la césarienne vise à assurer à la mère une anesthésie et une perfusion cardiovasculaire adéquates. Le souci du bien-être du fœtus est

demeuré largement théorique dans le contexte de l'hypotension liée à la rachianesthésie, car aucune des techniques de prévention de l'hypotension maternelle n'a pu modifier les conséquences indirectes pour le fœtus comme la proportion de nouveau-nés qui présentent de l'acidose (pH < 7,2) ou un indice d'Apgar < 8 à cinq minutes.^{2,4} L'évaluation de l'effet de diverses interventions sur des incidents rares (comme la morbidité périnatale) exige des études cliniques auprès de milliers de femmes recevant une rachianesthésie. À ce jour, les revues méthodiques comprennent 1 228 femmes, ce qui rend plutôt improbables la survenue d'événements rares comme la morbidité et la mortalité néonatales. Des moyens d'évaluation plus poussés de la réponse du fœtus à l'hypotension induite par la rachianesthésie n'existent pas encore.¹⁰ On est laissé avec l'hypothèse selon laquelle en prévenant l'hypotension maternelle on traite aussi le fœtus de manière appropriée.

L'article d'Anna Lee devrait être recommandé pour sa contribution à notre formation continue en biostatistiques médicales. On y présente la notion du nombre nécessaire pour traiter (NNT), utilisé plus communément par nos collègues de médecine interne. Le NNT, élaboré par des Canadiens, est une mesure d'évaluation des effets d'un traitement.¹¹ Il est dérivé de la différence d'incidence d'hypotension maternelle entre les patientes qui ont reçu le traitement témoin et celles qui ont eu de l'éphédrine (cette différence est la réduction du risque absolu, RRA). Le NNT est obtenu de la réciproque de la RRA (1/RRA), et donne le nombre de femmes à traiter avec de l'éphédrine dans le but de prévenir une complication de la rachianesthésie, en l'occurrence l'hypotension. Le calcul du NNT a été simplifié grâce au développement d'un nomogramme qui n'exige que l'incidence de base de la maladie dans le groupe témoin et l'estimation du risque relatif à partir d'études comparatives (essais randomisés et contrôlés ou études des cohortes).¹² Dans cette étude, le NNT dérivé était de 5 ; ce qui veut dire que cinq femmes doivent recevoir de l'éphédrine afin de prévenir l'hypotension chez une femme. Les risques et le coût semblent acceptables même si quatre femmes ont besoin de traitement ultérieur.

L'intérêt du NNT réside dans sa simplicité à transmettre la probabilité des avantages, du coût économique et du risque associés au traitement. Par exemple, décider s'il faut recommander des agents hypolipidémiques exige d'abord de déterminer la complication que nous tentons d'éviter. En nous fondant sur les résultats d'ERC, nous pouvons connaître la réduction du risque et l'incidence de base de complications, comme la maladie coronarienne. Le NNT cal-

culé indique le nombre de patients qui doivent suivre le traitement pendant un certain temps afin de prévenir un infarctus du myocarde. On peut estimer le coût économique de l'administration du médicament par opposition au coût du traitement de la complication. Et on peut évaluer les risques de l'intervention (effets secondaires, toxicité) pour ceux qui sont traités même s'ils ne bénéficient pas de l'intervention. Ce terme n'a peut-être pas été très utile en anesthésie étant donné la nature transitoire de nos interventions et de notre participation, et du fardeau relativement mineur du coût de notre travail sur les ressources en santé. Le défi est pour chacun de se familiariser avec cette mesure et de déterminer sa valeur en anesthésie.

References

- 1 Lee A, Ngan Kee WD, Gin T. Prophylactic ephedrine prevents hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery but does not improve neonatal outcome: a quantitative systemic review. *Can J Anesth* 2002; 49: 588-99.
- 2 Emmett RS, Cyna AM, Andrew M, Simmons SW. Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 3: CD 002251.
- 3 Kinsella SM, Lohmann G. Supine hypotensive syndrome. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 774-88.
- 4 Holmes F. The supine hypotensive syndrome. *Anaesthesia* 1995; 50: 972-7.
- 5 Hawkins JL, Koonin LM, Palmer SK, Gibbs CP. Anesthesia-related deaths during obstetric delivery in the United States, 1979-1990. *Anesthesiology* 1997; 86: 277-84.
- 6 Chadwick HS, Posner K, Caplan RA, Ward RJ, Cheney FW. A comparison of obstetric and nonobstetric anesthesia malpractice claims. *Anesthesiology* 1991; 74: 242-9.
- 7 Morgan PJ, Halpern SH, Tarshis J. The effects of an increase of central blood volume before spinal anesthesia for cesarean delivery: a qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2001; 92: 997-1005.
- 8 Frölich MA. Role of the atrial natriuretic factor in obstetric spinal hypotension. *Anesthesiology* 2001; 95: 371-6.
- 9 Anderson L, Walker J, Brydon C, Serpell MG. Rate of injection through Whitacre needles affects distribution of spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 2001; 86: 245-8.
- 10 Marcus MAE, Mollhoff T, Buerkle H, Brodner G, Van Aken H. Which parameter measures the effectiveness of volume preload in pregnant patients? (Letter). *Anesthesiology* 2000; 93: 1364.