

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
UNAN-MANAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN

Eficacia y seguridad de ondansetrón o granisetron comparados con metoclopramida más dexametasona en la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios en pacientes sometidos a cirugías electivas, ginecológicas (no obstétricas) y colecistectomías, bajo anestesia regional en el Hospital Alemán Nicaragüense en el período comprendido de Diciembre de 2015 y Enero de 2016.

Autora:

Dra. Elizamara Mairena Argueta
Residente 3er año de Anestesiología

Tutor:

Dr. Jaime Fuentes Pereira
Medico de base
Anestesiología

Asesor metodológico:

Dr. Edgar Narváez Delgado
Médico, Master en Farmacoepidemiología, Máster en Economía y Gestión de la Salud

Carta del Tutor Académico

Me da mucha satisfacción como tutor brindar mi aval académico al trabajo de investigación monográfica de la Dra. Elizamara Mairena Argueta, titulado **Eficacia y seguridad de ondansetrón o granisetron comparados con metoclopramida más dexametasona en la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios en pacientes sometidos a cirugías electivas, ginecológicas (no obstétricas) y colecistectomías, bajo anestesia regional en el Hospital Alemán Nicaragüense en el período comprendido de Diciembre de 2015 y Enero de 2016.**

Este tema me parece de mucho interés, y considero que los resultados del estudio son de mucha importancia tanto para la formación de la Dra. Mairena como para conocer y mejorar el problema de la emesis postoperatoria en nuestro hospital.

Este estudio, al comparar eficacia y seguridad de tres tipos de profilaxis, incluyendo los costos de su administración, nos brinda conclusiones y recomendaciones de gran utilidad clínica para la prevención de las náuseas y vómitos postoperatorios. Encontramos así recomendaciones costo efectivas, así como aquellas que tienen que ver con la seguridad de nuestros pacientes.

Managua, 22 de febrero de 2016.

Dr. Jaime Fuentes Pereira
Especialista en Anestesiología
Código MINSA 8801

RESUMEN

Se realizó un ensayo clínico controlado y aleatorizado, sobre la eficacia de la prevención de náuseas y vómitos posoperatorios, en pacientes sometidos a cirugías electivas, ginecológicas (no obstétricas) y colecistectomías, bajo anestesia regional comparando ondansetrón o granisetron con metoclopramida más dexametasona. El fin del estudio fue establecer cuál es la mejor opción de manejo de las náuseas y vómitos postoperatorios en este tipo de cirugías, y ayudar a establecer pautas para crear una normativa del manejo adecuado de esta eventualidad propia del período posquirúrgico, con la consecuente disminución de complicaciones tales como hemorragia, dehiscencia de herida, alteraciones electrolítica; disminuir el tiempo de hospitalización, con la consiguiente repercusión en los costos económicos del proceso quirúrgico y un impacto positivo en la calidad de vida del propio paciente y su familia. Para la recolección de datos se utilizaron dos fichas, una para evaluar la eficacia de los medicamentos en estudio, y otra para el registro de reacciones adversas medicamentosas, previo a la firma del consentimiento informado por parte del paciente.

Según este estudio, la profilaxis antiemética que demostró mejor eficacia fue la combinación de metoclopramida más dexametasona, sin embargo, también ésta presentó más efectos adversos, siendo el más frecuente prurito genital seguido de alteraciones de tipo sensorial. La profilaxis de mayor costo es la de granisetron, con una eficacia parecida a la de metoclopramida más dexametasona, sin registrar efectos adversos. El tipo de cirugía y el tipo de anestesia, no demostraron ser factores determinantes en la presentación de náuseas y vómitos postoperatorios.

AGRADECIMIENTO

A Dios, por la vida, en la que me ha permitido cada día ser mejor, con triunfos pero también con tropiezos, ya que he encontrado en cada uno de ellos enseñanzas valiosas.

A mis tutores, Dr. Jaime Fuentes Pereira, por toda su paciencia, empeño y dedicación a este trabajo, así como al Dr. Edgar Narváez por su invaluable apoyo en la metodología.

A mis maestros, por haber compartido sus conocimientos y enseñarnos el bello arte de la Anestesiología.

A los pacientes, por su participación en este trabajo permitiéndome la realización del mismo.

DEDICATORIA

Dedico este trabajo

A mi madre, por el apoyo incondicional, la comprensión, el amor y la confianza que siempre ha tenido en mí, haciéndome ver que con esfuerzo uno logra lo que se propone.

A mis dos hijas, por el amor que cada día me demuestran, perdonando mis ausencias a causa de perseguir un sueño, que hoy se hace realidad.

Contenido

Tema:.....	7
Planteamiento del problema:	8
Hipótesis:.....	9
Objetivo General:	10
Objetivos Específicos:.....	10
Antecedentes.....	11
Justificación	13
Introducción	14
Marco teórico.....	15
Material y método	36
Universo:	36
Muestra:.....	36
Unidad de análisis:	38
Criterios de inclusión:.....	38
Criterios de exclusión:.....	38
Área de estudio:	39
Variables a estudio:	39
Operacionalización de las variables	40
Plan de análisis:	42
Resultados y discusión de los resultados	43
Conclusiones	46
Recomendaciones	47

Bibliografía	48
Anexos	49
I. Ficha de recolección de datos	49
II. Ficha de Notificación de Reacciones Adversas Medicamentosas.....	52
III. Ficha de consentimiento informado	53
Tablas y Gráficos	54

Tema:

Eficacia y seguridad de ondansetrón o granisetron comparados con metoclopramida más dexametasona en la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios en pacientes sometidos a cirugías electivas, ginecológicas (no obstétricas) y colecistectomías, bajo anestesia regional en el Hospital Alemán Nicaragüense en el período comprendido de Diciembre de 2015 y Enero de 2016.

Planteamiento del problema:

¿Cuál es la diferencia en la eficacia o seguridad para la prevención de náuseas y vómitos posoperatorios entre pacientes en los que se usa ondansetrón y granisetron comparados con pacientes en los que se usa metoclopramida más dexametasona, sometidos a cirugías electivas, ginecológicas (no obstétricas) y colecistectomías, bajo anestesia regional en el Hospital Alemán Nicaragüense, en el período comprendido de Diciembre de 2015 y Enero 2016?

Hipótesis:

La profilaxis antiemética con ondansetrón o granisetron por vía intravenosa en comparación con metoclopramida más dexametasona intravenosas disminuye la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios en pacientes sometidos a cirugías electivas de alto riesgo emético, con menos reacciones adversas.

Objetivo General:

Comparar el uso de ondansetrón o granisetron vs. metoclopramida más dexametasona en la prevención de náuseas y vómitos en pacientes sometidos a cirugías electivas, ginecológicas (no obstétricas) y colecistectomías, bajo anestesia regional.

Objetivos Específicos:

1. Comparar eficacia en la prevención de náuseas y vómitos posoperatorios en cada grupo de pacientes.
2. Determinar el riesgo de efectos adversos relacionados a cada fármaco.
3. Establecer el costo económico de la profilaxis antiemética en cada uno de los grupos de estudio.

Antecedentes

Existen numerosos estudios y publicaciones relacionadas al tema de las náuseas y vómitos postoperatorios, que no hace muchos años se consideraban como una consecuencia inevitable y hasta aceptable de la cirugía y la anestesia.

Publicaciones recientes, como la de Acosta-Villegas en un artículo especial de la revista de Cirugía Española de editorial Elsevier, **Manejo de las náuseas y vómitos postoperatorios**, 2010;88(6) :369–373 detallan claramente factores asociados a la mayor incidencia de dicho problema, sobre los cuales se debe incidir de manera no farmacológica para disminuir el riesgo de su presentación. Sin embargo, a pesar de cumplir con estas medidas existe aún la necesidad de emplear profilaxis farmacológica para una mayor disminución de este problema.

Un metaanálisis de 58 artículos realizado en el año 1999 por **Karen B. Domino et al**, comparó la eficacia del ondansetrón, droperidol y metoclopramida, en la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios. El mismo abarcó 58 artículos. No se encontró diferencia significativa en la prevención de náuseas entre ondansetrón y metoclopramida, pero el ondansetrón fue más efectivo para la reducción de vómitos.

En un estudio realizado por **Jokela et al** en 179 pacientes sometidos a cirugía tiroidea y paratiroidea con alto riesgo de náuseas y vómitos, se comparó el uso de ondansetrón, tropisetron administrados por vía oral con respecto al uso de antieméticos tradicionales como la metoclopramida. No hubo diferencia significativa respecto a la incidencia de náuseas entre los agentes mencionados, pero sí la metoclopramida tuvo mayor incidencia de vómitos postoperatorios.

En The American Journal of Surgery, **Wilson et al**, publicaron en el año 2001, un artículo realizado sobre 232 pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica, comparando el ondansetrón, la metoclopramida y el placebo. No hubo diferencia significativa en la eficacia antiemética de ondansetrón y metoclopramida, pero sí de éstos sobre placebo.

En Nicaragua, particularmente en el Hospital Alemán Nicaragüense destacan un estudio reciente, realizado por Silvia Paz Munguía, **Profilaxis de náuseas y vómitos postoperatorios en pacientes bajo anestesia general**. Encontró mayor incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios en pacientes sometidos a cirugía abdominal, ginecológica y laparoscópica, con disminución de su incidencia con el uso de metoclopramida más dexametasona comparado con metoclopramida sola.

No se encontraron estudios que comparen ondansetrón y granisetron con metoclopramida con o sin dexametasona en la profilaxis antiemética perioperatoria.

Justificación

Dentro de los efectos colaterales más comunes y desagradables en el período postoperatorio, además del dolor, están las náuseas y el vómito.

Son complicaciones habituales de la anestesia y la cirugía en la práctica diaria, por lo que todo anesthesiólogo debe ser capaz de reconocerlas y enfrentarlas como tal. Habitualmente se presenta dentro de las primeras 24 horas posteriores a la cirugía, y su manejo se debe más a un método profiláctico que terapéutico. Las complicaciones por emesis postoperatorias son variadas y van desde el retraso en el inicio de la vía oral, hasta deshidratación severa con trastornos hidroelectrolíticos, dehiscencia de sutura, evisceración, broncoaspiración y otros.

Las náuseas y vómitos postoperatorios no han recibido el suficiente interés hasta la fecha. Se han considerado molestias inherentes e inevitables tras muchas intervenciones quirúrgicas. Sin embargo, esta desagradable complicación tiene un manejo que puede resultar eficaz.

Existe una amplia variedad de opciones profilácticas disponibles relacionadas con la técnica anestésica. Sin embargo, la prevención y manejo de éstos no siempre es el adecuado, lo cual repercute en el confort de los pacientes. Es necesario tener conocimiento respecto al arsenal farmacológico disponible en nuestro medio, de tal manera que permita un postoperatorio mejor tolerado.

Por lo anterior, el objetivo de este trabajo fue proporcionar evidencia respecto al óptimo manejo de estas complicaciones, utilizando tres opciones: una a base de ondansetrón, otra a base de granisetron y otra a base de metoclopramida más dexametasona. Con esto se pretendía establecer cuál es la mejor opción de manejo de las náuseas y vómitos postoperatorios en cirugías ginecológicas (no obstétricas) y colecistectomías convencionales, y ayudar a establecer pautas para crear una normativa del manejo adecuado de esta eventualidad propia del período posquirúrgico, con la consecuente disminución de complicaciones tales como hemorragia, dehiscencia de herida, alteraciones electrolíticas, así como la disminución del tiempo de hospitalización de los pacientes, con la consiguiente repercusión en los costos económicos del proceso quirúrgico y un impacto positivo en la calidad percibida por el propio paciente.

Introducción

Por mucho tiempo los anestesiólogos se han enfrentado a náuseas y vómitos, eventos que han sido reconocidos como dos de los principales problemas asociados con el postoperatorio inmediato.

Las náuseas y vómitos postoperatorios no han recibido el suficiente interés hasta la fecha. Se han considerado molestias inherentes e inevitables tras muchas intervenciones quirúrgicas.

Constituyen uno de los efectos adversos más frecuentes de este periodo, con una incidencia de hasta 70% en poblaciones de riesgo.^{3, 4}

Además de ser considerada por los pacientes una de las experiencias más desagradables asociadas a la cirugía, puede resultar en complicaciones quirúrgicas y prolongar la estadía en la Unidad de Recuperación Anestésica, incrementando los costos del tratamiento.³

Su etiología es multifactorial, algunas causas están perfectamente definidas mientras que otras siguen siendo motivo de debate.

Una historia preanestésica indagando la presencia de factores desencadenantes permitirá establecer, a priori y con cierta credibilidad, la posibilidad que tendrá determinado paciente de padecer síntomas eméticos.^{4, 5}

En función de su riesgo se pueden establecer distintas estrategias de prevención o tratamiento. Las opciones terapéuticas disponibles para las náuseas y vómitos postoperatorios poseen una eficacia moderada y difieren entre sí por el perfil de sus efectos adversos y por sus precios.⁶

Marco teórico

➤ Naturaleza y mecanismo del vómito

El vómito es un complejo proceso de naturaleza preferentemente refleja, en el que intervienen: a) la actividad de los músculos respiratorios, que, al contraerse de manera peculiar, originan cambios de presión abdominal y torácica esenciales para la expulsión del contenido gastrointestinal; b) la actividad del tracto gastrointestinal, cuya función motora (tono y peristalsis) se modifica radicalmente, y c) la actividad vegetativa, que con frecuencia acompaña en forma de sudoración, salivación, vasoconstricción cutánea, dilatación pupilar, hiposecreción y cambios en la frecuencia cardíaca.¹

El sistema nervioso central juega un papel crítico en la fisiología de náuseas y vómitos, recibiendo y procesando los impulsos eméticos aferentes y generando las señales eferentes que son enviadas a diferentes órganos y tejidos en el proceso que produce el vómito, aunque existen muchas áreas de incertidumbre. Los estímulos aferentes pueden ser iniciados en diferentes lugares de la anatomía: en el tracto digestivo, en la orofaringe, esófago, estómago e intestino; en el mediastino; en la pelvis renal; en el peritoneo, etc. y en el sistema nervioso central, en la corteza cerebral, laberinto y otros componentes del oído.^{1, 6}

Para coordinar una respuesta tan compleja, se precisa la actuación de un núcleo integrador: *el centro del vómito*, situado bilateralmente en la formación reticular del bulbo raquídeo, en posición ventral y lateral con respecto al tracto solitario y próximo a otros núcleos que han de participar en la respuesta emética: centro respiratorio, vasomotor, salivatorio, etc. Más que un centro propiamente dicho, es un sistema que regula las complejas interacciones existentes entre la formación reticular, el núcleo del tracto solitario y los núcleos somáticos y vegetativos que coordinan la respuesta emética.¹

En el proceso del vómito es preciso distinguir la náusea, la arcada y el vómito propiamente dicho. La *náusea* es una sensación subjetiva intensamente desagradable, a menudo acompañada de hipersalivación, sudor, palidez, cambios cardiovasculares, mareo y otros signos de alteración vegetativa.

Las *arcadas* son movimientos no expulsivos en los que predomina la contracción más o menos rítmica de músculos inspiratorios, tanto los intercostales externos como el diafragma, por lo general con la glotis cerrada. En consecuencia, se crea una presión negativa intratorácica que opera como bomba succionante del contenido intragástrico hacia el compartimento esofágico; el propio *fundus* gástrico es desplazado hacia arriba, llegando a sobrepasar, a veces, el hiato diafragmático.

El *vómito* propiamente dicho constituye la etapa expulsiva en que predomina la contracción intensa y sinérgica de los músculos abdominales, responsables del intenso aumento de la presión intraabdominal; el diafragma permanece contraído, aunque es empujado hacia arriba. En consecuencia, se ejerce una intensa presión sobre el contenido gastroesofágico que provoca su expulsión al exterior.^{1, 2}

No es imprescindible que las arcadas precedan al vómito, porque existen vómitos «en escopeta» en los que la expulsión sobreviene sin aviso previo. Igualmente, hay náuseas y arcadas que no están seguidas de vómito.¹

En la actividad motórica del tubo digestivo hay que destacar, por una parte, la relajación intensa de la porción fúndica del estómago, bien visible incluso en la fase de náuseas, y la profunda perturbación de la secuencia normal de potenciales de acción y contracciones de la pared, tanto en el antro gástrico como en el duodeno y el yeyuno. Esta perturbación se manifiesta en la inversión de la dirección de propagación de las ondas de despolarización y contracción, que, en lugar de ir en dirección anal, lo hacen en dirección oral.¹

Numerosas sustancias químicas, incluidos ciertos neurotransmisores y fármacos, producen vómito. Esta acción emetizante puede deberse a la estimulación a diversos niveles: *a)* sobre el propio centro del vómito; *b)* por acción directa sobre terminaciones nerviosas vegetativas ubicadas mayoritariamente en la mucosa del tubo digestivo; *c)* por liberación de

neurotransmisores que activan después a dichas terminaciones, y d) por activación de una región quimiosensible situada en el tronco cerebral, que, a su vez, activa el centro del vómito. Esta región quimiorreceptora se encuentra situada en la porción lateral de cada *área postrema* del suelo del IV ventrículo y es activada por sustancias de naturaleza química muy diversa que provocan vómito: por esta razón se le ha denominado zona «gatillo» quimiorreceptora (ZGQ) (*chemoreceptor trigger zone*).

El área postrema carece de barrera hematoencefálica, por lo que sus estructuras nerviosas (terminaciones, neuronas y glía) son fácilmente accesibles a muchos compuestos químicos que no difundirían a través de barreras lipídicas. En las neuronas del área postrema se han identificado numerosos neurotransmisores situados en terminaciones y en somas (noradrenalina, acetilcolina, 5-HT, sustancia P, péptidos opioides). Recibe abundantes aferencias vagales y proyecta en gran parte al núcleo del tracto solitario que está subyacente a ella, concretamente al subnúcleo gelatinoso.^{1,2}

➤ **Neurotransmisores implicados en la producción del vómito^{1,2}**

Se han descrito distintos tipos de receptores que intervienen en la generación de náuseas y vómitos, como los receptores de dopamina tipo 2 (D₂), receptores de serotonina tipo 3 (5-HT₃), receptores de histamina tipo 1 (H₁) y receptores colinérgicos muscarínicos tipo 1 (M1).

La mayoría de los fármacos antieméticos ejercen su acción por bloqueo de uno o más de estos receptores.

- ✓ Los *receptores dopaminérgicos* están implicados, ya que numerosos fármacos dopaminérgicos que activan receptores D₂ provocan el vómito cuando se administran por vía sistémica o cuando se aplican directamente a la ZGQ; asimismo, existen receptores D₂ en el área postrema cuya activación ocasiona un incremento de la actividad bioeléctrica de las neuronas en aquel área, y los bloqueantes D₂ son buenos antieméticos para vómitos en los que participa la ZGQ.

Los fármacos opioides provocan con facilidad náuseas y vómitos, principalmente por activar la ZGQ, ya que la lesión de esta zona anula su actividad emética.

En el área postrema existen neuronas opioides y *receptores opioides*, por lo que cabe pensar que su activación participa o contribuye a la respuesta emética.

En los opioides, sin embargo, se distingue una acción proemética, a la que se crea tolerancia con relativa facilidad, y una acción antiemética claramente demostrable cuando se suprime la anterior.

- ✓ Los *receptores 5-HT₃* participan en el proceso del vómito a varios niveles, tanto en el SNC como en el periférico: en el área postrema (ZGQ), núcleo del tracto solitario, corteza cerebral, terminaciones nerviosas de las neuronas aferentes del vago y de otras terminaciones sensoriales (p. ej., espláncnicos) localizadas en la mucosa gastrointestinal, y terminaciones aferentes del vago en el bulbo. Numerosos fármacos, entre los que destacan los más emetizantes, como son los fármacos antineoplásicos y otras sustancias químicas, como el sulfato de cobre, activan los receptores 5-HT₃: directamente, estimulándolos en las terminaciones sensoriales de la mucosa gastrointestinal y en la ZGQ, y *b*) indirectamente, liberando 5-HT₃ por un mecanismo dependiente del Ca² en las células enterocromafines del tubo digestivo o de las neuronas serotoninérgicas de la mucosa que la contienen, la cual activará sus receptores.

- ✓ Algunas de las fibras vagales que inervan el núcleo del tracto solitario contienen *sustancia P*; de hecho, la aplicación de sustancia P a las neuronas del tracto solitario provoca vómito. Esta acción se debe a la activación de los receptores de neurocinina-1 (NK-1) activados por la sustancia P, que se encuentran ampliamente representados en dicho núcleo y en el área postrema. Se ha propuesto que estas neuronas puedan participar en los procesos responsables de los *vómitos diferidos* provocados por algunos fármacos antineoplásicos, como el cisplatino.

Al estimularse estos receptores, ejecutan la señal al centro del vómito, originando el estímulo eferente, el que se transmite por las vías eferentes vegetativas (pares craneales V, VII, IX, X y XII) y somáticas (nervios frénicos, intercostales y abdominogenitales), para finalmente producir el reflejo del vómito. Los receptores D_2 se encuentran también a nivel gástrico y al parecer intervienen en la inhibición de la motilidad gástrica, retardando el vaciamiento gástrico.

También existen otros estímulos que generan náuseas y vómitos, tales como hipotensión arterial, hipovolemia, estimulación vagal, dolor, hipoxemia y fármacos (opiáceos, etomidato, neostigmina y óxido nitroso).

➤ Manejo farmacológico del vómito

Bloqueantes de los receptores D_2 :

a) Metoclopramida:

Acciones farmacológicas y mecanismo de acción. La metoclopramida favorece la transmisión colinérgica en el músculo liso de la pared gastrointestinal al facilitar la liberación de acetilcolina en el plexo mientérico. Como consecuencia, aumenta el tono del esfínter esofágico inferior, y el tono y amplitud de las contracciones del estómago, relaja el esfínter pilórico y aumenta la peristalsis; reduce el tono muscular basal del duodeno y de ese modo facilita el vaciado gástrico de sólidos y líquidos, tanto en condiciones normales como en situaciones de gastroparesia. La actividad procinética de la metoclopramida es antagonizada por la atropina, pero no por la vagotomía, lo que demuestra que su acción tiene lugar a la altura del propio plexo mientérico y no a un nivel superior en el SNC.¹

Farmacocinética. Se absorbe casi por completo por vía oral, el tiempo en que se alcanza la concentración máxima ($t_{máx}$) de 0,5 -2 h, pero su biodisponibilidad es muy variable, del 32 -98 % debido a su metabolismo presistémico. Se distribuye ampliamente con un volumen de distribución (V_D) de 2,2 a 3,4 L/kg, se une a proteínas pobremente (40%) y se metaboliza extensamente, siendo excretada por orina de forma activa en el 20%. El aclaramiento total plasmático es de 4 -7 L/kg. La semivida de absorción ($t_{1/2}$) es de 2,5 a 5 h (media de 4,5 h), similar en niños y adulto, pero, si existe insuficiencia renal, aumenta hasta 14 h.¹

Pasa a la leche materna, pero las concentraciones alcanzadas en el niño, al parecer, son muy pequeñas.

Reacciones adversas e interacciones. Las *reacciones adversas* se deben a sus efectos en el SNC, que se presentan en el 10-20% de los pacientes; su gravedad varía desde la leve ansiedad, depresión, nerviosismo e insomnio hasta síntomas más incapacitantes, con marcada ansiedad, confusión, desorientación y alucinaciones. La acción antidopaminérgica ocasiona manifestaciones extrapiramidales. Las agudas pueden manifestarse en forma de acatisia, que aparece poco después de haber iniciado el tratamiento y cede al suspender la medicación, pero en niños son más frecuentes las distonías con trismo, tortícolis, espasmo facial, opistótonos o crisis oculogiras, que ceden con anticolinérgicos centrales o con diazepam. El parkinsonismo es más frecuente en los ancianos sometidos a tratamientos prolongados: se ha descrito también la aparición de discinesia tardía. Puede producir hiperprolactinemia, con galactorrea, ginecomastia y amenorrea. En pacientes con feocromocitoma puede desencadenar crisis hipertensoras. Ocasionalmente puede ocasionar diarrea. No parece que sea teratógena.

Algunas de las *interacciones* se deben a la mayor rapidez del tránsito gastrointestinal, que dificulta la absorción del fármaco y *reduce* sus efectos farmacológicos. Esto sucede con la atovacuna, cimetidina, digoxina, fosfomicina y ketoprofeno. Otras veces, en cambio, *augmenta* la biodisponibilidad de los fármacos y sus acciones: es el caso de la ciclosporina, tacrolimus, morfina, quinidina y dantroleno. Puede aumentar la actividad de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, provocando un síndrome serotoninérgico o suscitando extrapiramidalismo. Reduce la actividad de la levodopa e incrementa la de otros antagonistas D₂, favoreciendo la aparición de cuadros extrapiramidales.^{1,2}

Aplicaciones terapéuticas. Por su actividad procinética, la metoclopramida se emplea en trastornos de la motilidad del tracto gastrointestinal alto. Facilita el vaciado gástrico en la gastroparesia diabética cuando se emplea de forma crónica por vía oral a dosis de 30-60mg/día (divididas en tres tomas), así como en la paresia posvagotomía; la que acompaña al ataque agudo de migraña puede tratarse con una dosis de 10mg por vía intravenosa, pues la vía oral suele ser muy poco útil, y lo mismo sucede en la gastroparesia posquirúrgica. Su acción aguda es útil también cuando hay que practicar una intervención quirúrgica con urgencia y se sospecha que hay contenido gástrico, o en el parto cuando la mujer ha estado

sometida a tratamiento con opioides. Por vía intravenosa a dosis de 10 mg (de 1 a 5 mg en niños entre 2 -3 y 1 2 años) facilita el diagnóstico radiológico, al acelerar el tránsito del contraste opaco y relajar la pared duodenal. La facilitación del vaciado gástrico contribuye a reducir el reflujo gastroesofágico, aunque su eficacia clínica es inferior a la de los inhibidores de la bomba de protones. Diversos síntomas inespecíficos relacionados con trastornos funcionales digestivos (dispepsias) suelen tratarse con metoclopramida de manera convencional; sin embargo, los estudios suelen ser poco o mal controlados, sin que se tenga una opinión convencida de su eficacia.

La dosis por vía oral en el adulto es de 10-20 mg cada 8 h, administradas antes de las comidas. Por vía parenteral es preferible no rebasar los 10 mg en cada dosis, que puede repetirse cada 6 -8 h. En los vómitos por citotóxicos muy emetizantes, las dosis serán mayores. En los niños, la dosis máxima diaria no debe superar a los 0,5 µg/kg/día; las dosis recomendadas son las siguientes: hasta 1 año de edad, 1 mg dos veces al día; 1-3 años, 1 mg 2-3 veces al día; 3-5 años, 2 mg 2-3 veces al día, y 5-9 años, 2,5 mg tres veces al día.

La actividad antiemética se debe a la acción procinética y a su capacidad de bloquear el procesamiento de estímulos emetizantes mediante el bloqueo de receptores D₂ (dosis convencionales) y receptores 5-HT₃ (dosis elevadas). Por ello, vómitos provocados por la activación de receptores 5-HT₃, como es el caso de los provocados por fármacos citotóxicos o por la radioterapia, requieren dosis muy elevadas de metoclopramida: 2 mg/kg por vía intravenosa cada 2 h, o bien una dosis de carga de 3 mg/kg seguida de infusión intravenosa hasta un total de 10 mg/kg en 24 h. Con esta dosis es posible que aparezcan reacciones adversas en forma de sedación, diarrea y movimientos extrapiramidales. Para mejorar la eficacia y reducir la toxicidad, resulta útil asociar otros antieméticos, como los corticoides o las benzodiacepinas. A dosis más convencionales, la metoclopramida suele controlar los vómitos del embarazo, los postoperatorios, los relacionados con diversos procesos digestivos agudos, los que acompañan a los ataques de migraña, donde pueden ser de elección por facilitar el tránsito gástrico, y los causados por fármacos no citotóxicos (opioides, digitálicos, teofilina, etc.), siempre y cuando no sean agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, etc.), porque en este caso antagonizan su efecto.^{1, 2}

b) Domperidona^{1,2}

Posee exclusivamente actividad anti-D₂ y limitada al área postrema ya que no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que no produce sedación ni movimientos involuntarios, y puede administrarse a pacientes en los que no convenga bloquear los receptores D₂ centrales, bien porque están siendo sometidos a medicación dopaminérgica (p. ej., antiparkinsonianos) o porque están recibiendo tratamiento con neurolépticos y no conviene aumentar el bloqueo D₂ en personas con mayor riesgo de desencadenar movimientos discinéticos (niños, jóvenes y ancianos).

Sus principales indicaciones son los vómitos debidos a uremia, migraña, pancreatitis, dismenorrea, síndrome posgastrectomía o dispepsias. En los vómitos por citotóxicos su eficacia es similar a la de la metoclopramida. Su V_D es de 6L/kg, y su t_{1/2} de 7.5 horas.

La dosis habitual es de 10 a 20mg por vía parenteral, y por vía oral de 20mg cada 8 horas.

c) Neurolépticos^{1,2}

La actividad antiemética de las fenotiazinas se debe a su capacidad de bloquear, en grado variable, los receptores D₂ y H₁(de ahí su eficacia en los procesos que cursan con vértigo) y colinérgicos muscarínicos. Su eficacia e indicaciones son similares a las de la metoclopramida en los diversos tipos de vómitos, si bien es mayor el riesgo de producir sedación y movimientos anormales del tipo de las distonías y acatisia, e hipotensión. La tietilperazina se utiliza especialmente en vómitos de origen vertiginoso y citotóxico, en dosis de 5 -10 mg por vía parenteral y de 10 m g cada 8 h por vía oral y rectal. La sulpirida es particularmente útil en los episodios y vómitos por vértigo (50 -100 mg).

El haloperidol es una *butirofenona*, neuroléptico potente que bloquea receptores D₂, pero no los H₁ ni los muscarínicos. Su semivida es de 15 -25 h. A dosis elevadas (3 mg por vía intravenosa cada 2 días por un total de cinco dosis) es tan eficaz como la metoclopramida a dosis altas en los vómitos por el citotóxico cisplatino.

Antagonistas 5-HT₃

Su acción farmacológica fundamental es la capacidad para prevenir o bloquear las náuseas y los vómitos, especialmente los causados por quimioterapia anticancerosa o por radioterapia. La acción antiemética se debe al bloqueo de los receptores 5-HT₃ tanto centrales en la zona quimiorreceptora del área postrema, como periféricos en las aferencias vagales del tracto gastrointestinal alto.¹

Acciones farmacológicas y mecanismo de acción. Los receptores 5-HT₃ que se encuentran en el tubo digestivo activan la sensación del dolor aferente visceral a través de las neuronas sensoriales extrínsecas desde el intestino hasta la medula espinal y el sistema nervioso central. La inhibición de los receptores 5-HT₃ de las aferentes del tubo digestivo inhibe la sensación aferente visceral desagradable, lo que comprende náusea, meteorismo y dolor abdominal.

El bloqueo de los receptores 5-HT₃ centrales también disminuye la respuesta central a la estimulación aferente visceral. Además, el bloqueo del receptor 5-HT₃ en las terminales de las neuronas colinérgicas entéricas inhibe la motilidad colónica, sobre todo del hemicolon izquierdo, aumentando el tiempo de tránsito colónico total.

Los antagonistas 5HT-₃ destacan su actividad antiemética por bloquear selectivamente receptores 5-H T₃ sin afectar los D₂, ni los muscarínicos ni los histamínicos; de ahí que su eficacia antiemética se muestre en situaciones en que el mecanismo responsable del vómito implica la transmisión mediada por 5-HT₃. Destacan los vómitos provocados por fármacos citotóxicos y otros muchos fármacos, pero también los vómitos graves del embarazo (hiperémesis gravídica), los vómitos postoperatorios, los causados por radioterapia, la uremia y ciertos traumatismos neurológicos.

Dada la abundancia de receptores 5-HT₃, en el tubo digestivo y su posible participación en reflejos locales, los antagonistas pueden causar otros efectos gastrointestinales: pueden mejorar diversos síntomas del síndrome carcinoide (náuseas, vómitos, diarrea y episodios de calor sofocante), del síndrome de intestino irritable que cursa con diarrea, de la gastroparesia y diarrea asociada a la diabetes que resisten a otros fármacos.

También pueden mejorar el prurito generalizado, por ejemplo, el de origen colestásico o urémico, o el provocado por opioides cuando se aplican por vía espinal.^{1,2}

Mucho más incierto es su posible efecto en el tratamiento del abuso del alcohol, el vértigo, la psicosis o la ansiedad. Su actividad antiemética se ve incrementada con la asociación de otros fármacos, en especial los corticoides (dexametasona).

Características farmacocinéticas. La biodisponibilidad es de alrededor del 60 %, la mayoría se elimina principalmente por metabolización hepática, pero el palonosetrón lo hace también por el riñón en casi el 50%. Las $t_{1/2}$ eliminación del ondansetrón y el granisetrón son de 3 -4 y 5 -9h, respectivamente; en el caso del tropisetron se distinguen los metabolizadores rápidos, cuya $t_{1/2}$ es de 7 -8 h, y los lentos con $t_{1/2}$ de 30 -40 h; el palonosetrón destaca por tener una semivida de 40 h, que en un 10 % de pacientes se puede prolongar hasta las 100 h. En cualquier caso, las diferencias en la $t_{1/2}$ de estos compuestos no influyen de manera significativa en la duración de su actividad antiemética, que se prolonga mucho más de lo que dura su presencia en el plasma. Pero en el caso de palonosetrón, su elevada $t_{1/2}$ contribuye a que la eficacia antiemética pueda ser mayor e incluso, si la actividad emetógena no es muy alta, pueda servir para controlar los vómitos diferidos.

No parece que sea necesario ajustar la dosis en niños, ancianos o pacientes con insuficiencia renal, pero es necesario hacerlo en caso de insuficiencia hepática.^{1, 2}

Reacciones adversas. Las más frecuentes son las cefaleas (hasta el 15%) , el mareo y el vértigo, el estreñimiento y la sensación de fatiga o el aturdimiento; aunque, dadas las situaciones en que se emplean, es difícil relacionar algunos de estos síntomas con los fármacos. En cambio, no producen distonías. De forma ocasional se ha descrito algún caso de convulsiones, alguna reacción extrapiramidal y reacciones anafilácticas.¹

Aplicaciones terapéuticas La utilización fundamental es en la prevención de vómitos y náuseas causados por la medicación citotóxica, dentro de la cual el cisplatino constituye el fármaco de referencia por su violenta capacidad emetizante. Tanto el ondansetrón como el tropisetron y el granisetrón controlan eficazmente la fase aguda de la respuesta emética. Para fármacos muy emetizantes, se utilizan por vía intravenosa el ondansetrón (8 -32 mg), el granisetrón (3mg), el tropisetron (5-40 mg) y el palonosetrón (250µg) en dosis única administrada en forma de corta infusión, unos 15 minutos antes de aplicar la medicación antineoplásica.^{1,2}

Si la actividad emetizante es más moderada, las dosis intravenosas pueden estar en la parte más baja del intervalo; si se utiliza la vía oral, las dosis son: para el ondansetrón, 8 mg 1 -2 h

antes del inicio de administración del fármaco, seguidos de 8 mg cada 12 h; para el tropisetron, 5mg/día, para el granisetron 1mg cada 12 h.

La administración de estos antieméticos en el mismo día en que se administra la quimioterapia antineoplásica no previene la aparición de la fase de *vómitos diferidos*, particularmente resistentes a la terapia antiemética y cuyo mecanismo permanece oscuro todavía, si bien la elevada semivida del palonosetrón consigue reducirlos si no son de gran intensidad. Los anti 5HT₃, se administran por vía oral durante 5 -6 días, solos o combinados con corticoides.

En los vómitos postoperatorios son tan eficaces como el droperidol.

Se administra ondansetrón de forma preventiva 4 mg por vía intravenosa, y después de la operación 4 m g por vía oral cada 12 h. Dosis algo mayores pueden servir para tratar las náuseas y vómitos provocados por dosis tóxicas de fármacos (teofilina, colchicina, paracetamol y baclofeno) o en la uremia. Para el prurito de origen colestásico, se recomienda la dosis de 4-8 mg por vía oral cada 12 h.^{1,2}

Antagonistas de receptores NK₁

El aprepitant es un antagonista de los receptores N K₁, que son activados por la sustancia P. Esta activación contribuye a la presencia de náuseas y *vómitos diferidos* que se aprecian cuando determinados fármacos citotóxicos provocan intensa actividad emetógena. Por este motivo, el fármaco es recomendado para el tratamiento de los vómitos diferidos producidos por la quimioterapia. Su acción antiemética, sin embargo, se extiende también a la prevención de otro tipo de vómitos, como son los postoperatorios. Se absorbe bien por vía oral, se une a proteínas en más del 95 % , es metabolizado abundantemente por CYP3A4 (y, en menor grado, por CYP1A2 y CYP2C19) y tiene una t_{1/2} de eliminación de 9 -13 h. Puede interactuar con otros fármacos que sean sustratos de CYP3A4 . De hecho, induce CYP3A4 y CYP2C9 e inhibe CYP3A4 . Se administra en dosis de 125 mg, 1h antes de iniciar la quimioterapia en el primer día, seguido de 80 mg una vez al día en el segundo y tercer días. Se asocia generalmente a la dexametasona. Las reacciones adversas son similares a las producidas por otros antieméticos; puede aparecer astenia, estreñimiento o diarrea, y cefalea. Pueden aparecer con más frecuencia cuando se asocia a antineoplásicos que también son metabolizados por CYP3A4 (etopósido, alcaloides de la vinca, taxanos).¹

Existe una forma de administración intravenosa, el fosaprepitant, que es un profármaco que se convierte en menos de media hora en aprepitant; la dosis es de 115 o de 150 mg.

Otros antieméticos^{1,2}

Los glucocorticoides en dosis altas se emplean como coadyuvantes de los demás antieméticos, especialmente en los vómitos provocados por antineoplásicos, aunque su acción no es conocida.

Los cannabinoides A-9-tetrahydrocannabinol o dronabinol, nabilona y levonantradol son eficaces en vómitos producidos por fármacos antineoplásicos, en los que muestran una eficacia superior a la de la proclorperazina, pero no mayor o incluso inferior a la de las benzamidas, si se emplean estas con el ritmo adecuado. Su mayor inconveniente reside en las reacciones adversas, que se aprecian más en ancianos: somnolencia, hipotensión ortostática y sequedad de boca; algunos pacientes notan vértigo, dificultad para andar y desorientación. Dosis altas pueden producir ansiedad, nerviosismo, taquicardia, paranoia o alucinaciones visuales.

La dosis de dronabinol más recomendada es de 10 a 15 mg/m² cada 3 h por vía oral; la de nabilona, 1-2 mg cada 8 h por vía oral, y la de levonantradol, 1-1,5 mg cada 4 h por vía oral o parenteral. La benzodiazepina lorazepam, es eficaz coadyuvante en vómitos provocados por agentes antineoplásicos, en dosis de 3 mg.

➤ Náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO)^{4,6}

Las náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO) son complicaciones habituales en el ámbito anestésico y quirúrgico, alcanzando en pacientes de bajo riesgo una incidencia de 25-30% y en los de alto riesgo hasta 70-80%.

Además del discomfort que genera en los pacientes, determinan mayor morbilidad postoperatoria, dada principalmente por alteraciones hidroelectrolíticas y riesgo de broncoaspiración. Asimismo, el fenómeno de valsalva aumenta la tensión en la línea de sutura, favoreciendo la formación de hematomas y dehiscencias.

Por otra parte, no deja de ser importante el aumento que genera en los costos en salud, ya que el 76% y 78% de los pacientes ambulatorios considera a las náuseas y los vómitos, respectivamente, como un factor importante de ser abolido en el postoperatorio.

La etiología de las NVPO es multifactorial. Existen pocos estudios que demuestren la asociación de factores de riesgo independiente con la presentación de un episodio de NVPO, sin embargo dentro de los más nombrados se encuentran el sexo, antecedentes de tabaquismo, cinetosis, tipo y duración de la cirugía, fármacos anestésicos y tratamiento del dolor pre y postoperatorio.

Rara vez un solo factor es el único causante, siendo habitual que factores del paciente, de la anestesia o de la cirugía aparezcan combinados en el enfermo que las padece. Son factores de riesgo aquéllos que en la mayoría de los estudios se han revelado como predictores independientes. Entre ellos, el tipo de la cirugía no es unánimemente admitido como factor independiente del riesgo, quizá por las múltiples variables que ocurren en el contexto quirúrgico, salvo cuando las consecuencias de las NVPO pueden ser especialmente graves (postoperatorio de cirugía maxilofacial con oclusión bucal, riesgo de dehiscencia de sutura, etc.), lo cual implicaría riesgo inverso.

Otros factores no independientes de riesgo son la gastroparesia con vaciado lento del estómago (diabéticos), el ayuno prolongado, la ansiedad, la irritación peritoneal, o el uso de neostigmina para revertir la acción de los bloqueantes neuromusculares. Pueden serlo también los antecedentes de migraña, pertenecer a ciertos grupos étnicos y el uso de opiáceos de larga duración. No parecen serlo, sin embargo, la fase precoz de la menstruación, la obesidad o la administración de oxígeno a concentraciones intermedias-bajas (30%). Existen pacientes con un bajo umbral para náuseas y vómitos en otras situaciones (cinetosis, dispepsia, etc.) que presentan un riesgo más elevado de NVPO quizá debido a un arco reflejo para el vómito muy desarrollado.

➤ **Escalas de riesgo de NPVO³**

Se han desarrollado distintas escalas que permiten estratificar a los pacientes según el riesgo de padecer NVPO. Entre ellas cabe destacar:

- Escala de Palazzo, 1993: Los factores independientes significativos hallados fueron el sexo, historia previa de emesis, la administración de opiáceos postoperatorios, y la interacción entre el sexo y antecedentes de emesis.

- Escala de Koivuranta, 1997: Se trata de una escala simplificada basada en los cinco factores predictivos más fuertes y equipotentes para NVPO: sexo femenino, antecedentes de NVPO, duración de la intervención mayor de 60 minutos, historia de cinetosis y el hecho de no ser fumador. Según su presencia, el riesgo de náuseas aumenta del 17% cuando no existe ningún factor, al 18%, 42%, 54%, 74% y 87% al aumentar el número de factores presentes. De forma correspondiente, el riesgo de vómito es del 7%, 7%, 17%, 25%, 38% y 61%.
- Escala de Apfel, 1999: Los cuatro factores predictivos más importantes fueron: sexo femenino, antecedentes de cinetosis o NVPO previos, no fumador, y el uso de opiáceos postoperatorios. La probabilidad estimada de NVPO es 10%, 21%, 39%, 61% y 78% si ninguno, uno, dos, tres o cuatro de los factores de riesgo están presente. No sólo se creó una puntuación de riesgo para padecerlas, sino que los autores investigaron si dichas escalas eran válidas en distintos centros, así como si se podía simplificar sin perder su poder discriminativo. Mientras que la clasificación de riesgo de Apfel tiene un elevado valor predictivo en el caso de las NVPO ocurridas en las primeras 24 horas de postoperatorio, no ha podido establecerse una correlación entre dicha clasificación predictiva y la incidencia de NVPO tardíos.
- Escala de Sinclair, 1999 (27): Recoge variables tanto del paciente como de la anestesia, y da mucha importancia a los factores derivados de la intervención.

Todas las escalas de riesgo evaluadas parecen tener una precisión moderada en la predicción de NVPO siendo las más simples, y por tanto de mayor aplicación clínica, igual de precisas que las más complejas.

➤ **Factores de riesgo para presentar NVPO^{5, 6, 7}**

Se han descrito diversos factores asociados a náuseas y vómitos postoperatorios, que se pueden clasificar en dependientes del paciente, de la intervención quirúrgica y de la técnica anestésica.

1) *Inherentes al paciente*

Los factores de riesgo descritos como predictores independientes de NVPO son:

- I. Relacionados con el paciente
Edad (niños y jóvenes).
- II. Predisposición personal (pacientes vomitadores)
 - Sexo femenino, hasta tres veces más riesgo de sufrir NVPO.
 - No fumadores, dos veces más riesgo que los fumadores, sin embargo, el mecanismo fisiopatológico de este efecto protector no está claro.
 - Obesidad
 - Antecedentes de cinestosis
 - Ansiedad preoperatoria
 - Pacientes jóvenes o menores de edad
 - Situaciones médicas que predisponen a NVPO, como patologías gastrointestinales (hernia hiatal, reflujo gastroesofágico), metabólicas (diabetes mellitus, uremia elevada, desequilibrios hidroelectrolíticos), tumores cerebrales (por aumento de la presión intracraneana), abdomen agudo y/o obstrucción intestinal.

2) *Propios de la intervención quirúrgica*

- I. Las cirugías con mayor incidencia de NVPO, según Apfel son la colecistectomía laparoscópica y las histerectomías. Sin embargo, existe controversia si es que constituye un factor de riesgo independiente. Además se incluyen dentro de las cirugías con mayor riesgo de NVPO: Cirugía de oído medio y oftalmológica, cirugía de abdomen con manipulación de tubo digestivo, distensión gástrica
- II. La duración de la cirugía se ha establecido como un predictor independiente de NVPO. Se estima que cada 30 minutos de aumento en el tiempo quirúrgico, incrementa el riesgo de NVPO en un 60%, a partir de un riesgo basal del 10%. Por lo tanto, luego de 30 minutos, el riesgo aumentaría de un 10% a un 16%.

3) Relacionados con la técnica anestésica

A diferencia de los anteriores, los factores relacionados con la anestesia se pueden controlar, dependiendo de la técnica anestésica utilizada, por lo que se deben tener en cuenta en el enfrentamiento inicial, de esto pueden resultar provechosas medidas que cambien el manejo anestésico perioperatorio que, si bien no eliminarán el riesgo de NVPO, contribuirán a reducirlo.

Los factores que influyen y que se podrían modificar son los siguientes:

- ✓ Uso de anestésicos volátiles y empleo de óxido nitroso.
- ✓ Anestesia balanceada frente a anestesia total intravenosa. La anestesia general inhalatoria presenta un riesgo de NVPO dos veces mayor, comparada con la anestesia intravenosa total con propofol.
- ✓ Reversión de bloqueadores neuromusculares, dosis de neostigmina mayor de 2,5mg.
- ✓ Utilización de opiáceos intra y postoperatorios, de larga duración frente a corta duración. Se conoce que su acción emetizante se debe a estimulación directa de la ZQG, prolongación del vaciamiento gástrico, reducción de la motilidad gastrointestinal y sensibilización del sistema vestibular. Se ha determinado una clara relación entre la incidencia de NVPO con las dosis elevadas de opioides pre y postoperatorios utilizados.
- ✓ Aunque la anestesia regional puede asociarse a reacción vagal, se describe una menor incidencia de NVPO cuando se emplean técnicas de anestesia regional frente a anestesia general.
- ✓ Hipoxia e hipercarbia
- ✓ Ventilación con mascarilla (sobredistensión gástrica)
- ✓ Ayuno muy prolongado o demasiado breve (contenido gástrico)

Además de modificar estos factores, se puede disminuir aún más el riesgo, utilizando ansiolíticos preoperatorios y llevar a cabo una hidratación adecuada con cristaloides de preferencia sobre los coloides.

➤ Recomendaciones para el manejo de NVPO

Profilaxis

El objetivo principal respecto a las NVPO es la prevención. Actualmente, la estrategia aceptada es identificar el riesgo basal y según su estratificación, adoptar medidas de reducción del riesgo y aplicar la profilaxis farmacológica.

El beneficio del uso de un fármaco antiemético profiláctico depende del riesgo de desarrollar los resultados adversos que se previenen y de la gravedad de éstos, considerando los efectos no deseados provocados por el uso del fármaco. Es así como muchos de los pacientes no se beneficia con la administración de un antiemético profiláctico, pero todos están expuestos al riesgo de desarrollar los efectos secundarios asociados a su uso.

Para reducir la exposición de los pacientes a la profilaxis antiemética innecesaria, se han utilizado sistemas de calificación para predecir las náuseas o vómitos postoperatorios, pero estos sistemas pueden no ser siempre predictores útiles.

Las estrategias sugeridas para el manejo de las NVPO son estratificar en los pacientes el riesgo de sufrir NVPO, reducir los factores de riesgo basal, realizar profilaxis sólo en pacientes de alto riesgo y considerarla en pacientes de moderado riesgo, utilizar terapia de rescate en aquellos pacientes en que la profilaxis no fue efectiva y en aquellos pacientes con NVPO que no recibieron.^{3,4}

Profilaxis farmacológica^{3,4,5}

Los agentes empleados actualmente para la profilaxis de las NVPO son, casi todos, antagonistas de los receptores implicados en activar el reflejo emético.

Antagonistas dopaminérgicos D2: Droperidol (0,625-1,25 mg), haloperidol a dosis bajas (1-2 mg) es eficaz en la profilaxis y tratamiento de las NVPO. La metoclopramida es un antiemético procinético muy utilizado en nuestro entorno a dosis de 10mg, dosis más altas (20-50 mg) es efectiva, pero aumenta la tasa de efectos adversos.

Corticosteroides: La dexametasona ha mostrado efectividad, en la prevención de las NVPO. Las dosis empleadas varían de 4 a 10 mg IV. Es más eficaz cuando se administra antes o durante la inducción anestésica.

Antagonistas de los receptores de serotonina (5-HT₃): El ondansetrón (4 a 8 mg iv) es útil (IA) en la prevención de las NVPO. Se aconseja administrarlo al final de la cirugía. Dentro de este grupo se incluyen otros fármacos para la prevención de las NVPO: dolasetrón (12,5 mg), tropisetron (5 mg), granisetron (0,35-1 mg) y palonosetrón (1 µg/kg). No existe evidencia de diferencias en cuanto a eficacia o perfil de seguridad entre ellos, sin embargo el palonosetrón presenta la vida media más largos.

Antagonistas neuroquinérgicos (NK₁): El aprepitant (40 mg oral, 1-3 h antes cirugía) es el único antagonista NK1 admitido en la actualidad para la profilaxis de las NVPO. Su eficacia en la prevención de vómitos parece superior y de más larga duración que la de otros antieméticos, aunque no muestra superioridad en el caso de la prevención de las náuseas.

Antagonistas colinérgicos muscarínicos: El parche transdérmico de escopolamina (4 h antes finalizar la cirugía) es útil en la profilaxis de las NVPO. Presenta el inconveniente de sus efectos secundarios colinérgicos (4).

Antagonistas histaminérgicos (H₁): La prometazina (12,5-25 mg iv), la dexclorfeniramina (5 mg iv) y el dimenhidrinato (1 mg/kg iv) son fármacos útiles pero menos empleados debido a su efecto sedante.

Efectos secundarios e interacciones en el manejo farmacológico de NVPO

Antagonistas 5HT₃: Son bien tolerados en general y tienen un perfil terapéutico apropiado. Los efectos secundarios del ondansetrón incluyen cefalea, estreñimiento, vértigo ligero y sedación muy ligera, mientras se ha demostrado que carece de efectos extrapiramidales y disfóricos. Ocasionalmente se ha observado aumento de las enzimas hepáticas. Todos los antagonistas 5HT₃ bloquean *in vitro* los canales cardiacos de sodio y tienen por lo tanto posibilidad de alterar la conducción cardiaca. Ondansetrón, tropisetron y granisetron pueden causar aumento del intervalo QT y disminución de la frecuencia cardiaca.^{3, 5}

No existen interacciones clínicamente importantes entre antagonistas 5HT₃ y otros fármacos comúnmente utilizados en el periodo perioperatorio. Dado el metabolismo a través del sistema del citocromo P450, en teoría la utilización de fármacos que aumenten o disminuyan esta vía

metabólica podría variar la eficacia de aquéllos. La competición entre los antagonistas 5HT₃ y la serotonina podría ser una interacción potencial en aquellos enfermos en tratamiento con inhibidores de su recaptación.³

Metoclopramida: Se ha descrito sedación, ansiedad y reacciones extrapiramidales que incluyen inquietud, distonía muscular (trismus, tortícolis, opistótonos y crisis oculogiras), pseudoparkinsonismo y discinesia tardía, como principales efectos secundarios a dosis altas. Por otra parte, su administración puede asociarse a efectos cardiovasculares como hipotensión arterial y bradicardia o taquicardia. Excepcionalmente se pueden desarrollar arritmias graves, quizá en relación con la administración simultánea de ondansetrón o incluso asistolia en relación con neuropatía diabética.⁴

Neurolépticos: En la prevención y tratamiento de las NVPO se ha utilizado fundamentalmente droperidol. La incidencia global de eventos adversos asociados a la administración de droperidol con dosis hasta 2,5 mg no es diferente de la observada con placebo. La incidencia, sin embargo, aumenta al incrementar las dosis. Cuando éstas se mantienen entre 0,625 y 1,250 mg la tasa es similar a la observada tras 4 mg de ondansetrón pero con menor incidencia de cefalea (63). En general, la tolerabilidad de droperidol es similar a la de los setrones, siendo los principales problemas la sedación y la cefalea respectivamente. Otros efectos colaterales a dosis más altas que las recomendadas como antiemético son la inquietud, ansiedad y reacciones extrapiramidales. A dosis altas las butirofenonas se han relacionado con síndrome neuroléptico maligno. La inyección intravenosa de droperidol puede prolongar el intervalo QT en el electrocardiograma. Dicha prolongación se debe probablemente a su acción bloqueante sobre la corriente rectificadora de los canales de potasio. Como ya se ha mencionado, la coadministración de droperidol y ondansetrón es tan segura como la monoterapia. No existe tampoco interacción aparente entre droperidol y dexametasona teniendo su combinación un perfil de seguridad similar. Cabe señalar, finalmente, que la mezcla en solución salina de droperidol y morfina es estable hasta 14 días.^{4,5}

Antihistamínicos: Sus mayores desventajas son sequedad de boca, visión borrosa, sedación y retención urinaria que pueden retrasar el alta del paciente.³

Dexametasona: No se han descrito efectos secundarios graves relacionados con la administración de una dosis única. Existen dudas sobre algunos efectos potenciales como inmunosupresión e infección de herida, disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, retraso de cicatrización, y necrosis avascular de la cabeza femoral. Los pacientes diabéticos, aquéllos con úlcus o gastritis y los pacientes inmunodeprimidos deberían ser considerados de riesgo para la administración de corticoides. Se presenta escozor perineal en la mayoría de los pacientes tras la inyección por lo que se suele administrar tras la inducción anestésica.^{3, 4}

Escopolamina transdérmica: Sus efectos secundarios son importantes: boca seca, alteraciones visuales, vértigo y agitación. Además, existe la posibilidad de sedación, disfunción de memoria, disforia y ocasionalmente confusión, desorientación y alucinaciones. Estos efectos son más acusados en las poblaciones infantil y geriátrica.⁵

Antagonistas de la neuroquininérgicos: El perfil de seguridad de aprepitant y su profármaco intravenoso fosaprepitant es elevado, sin producción de sedación, cefalea o prolongación del intervalo QT. Sin embargo, tienen un metabolismo complejo a través del sistema del citocromo P450.^{2, 3}

Medidas no farmacológicas

Hay técnicas alternativas para la prevención de las NVPO: acupuntura, electroacupuntura (punto P6), acupresión, estimulación eléctrica transcutánea y la hipnosis que pueden resultar eficaces. Estas técnicas son difíciles de aplicar en la clínica.³

Abordaje multimodal^{3,4,7}

En pacientes con riesgo moderado o alto se recomienda aplicar un abordaje multimodal, también denominado "antiemesis balanceada" o "manejo antiemético multimodal", utilizando por un lado técnicas perioperatorias y anestésicas que reduzcan el riesgo basal y por otro profilaxis farmacológica. El empleo adecuado de esta estrategia podría reducir la incidencia de NVPO. Como se ha mencionado anteriormente, las medidas generales incluyen: anestesia regional en vez de general; propofol en la inducción y mantenimiento; evitar el óxido nitroso y los agentes halogenados; disminuir los opiáceos perioperatorios; evitar dosis altas de neostigmina (> 2,5

mg); hiperhidratación (> 20 ml/kg/h); así como otras medidas con evidencia cuestionable: reducir la ansiedad con midazolam, mantener FiO₂ perioperatorias altas (> 0,8), evitar la bradicardia y/o la hipotensión con efedrina (0,5 mg/kg/im), evitar la hipoxia, la hipoglucemia y el dolor.

La profilaxis puede realizarse con monoterapia o mediante la asociación de varios fármacos. Pese a no ser factor independiente de riesgo, como ya se ha mencionado, la mayoría de autores consideran el tipo de cirugía en la indicación de la profilaxis.

La utilización de un solo fármaco para prevenir la aparición de NVPO puede ser adecuada para algunos pacientes con riesgo bajo o moderado, pero ninguno ofrece una protección completa frente al vómito. La administración de un solo fármaco reduce la incidencia de NVPO aproximadamente en un 26%. La combinación de fármacos que bloquean diferentes receptores es aditiva y está indicada para la profilaxis en algunos pacientes con riesgo moderado y en todos los pacientes de riesgo alto. En estos pacientes, si además se emplea un abordaje multimodal, se podría reducir un 56% el riesgo basal (desde 80% hasta 24%). Las combinaciones de antieméticos más estudiadas han sido el droperidol y/o la dexametasona con un antagonista de la serotonina y han mostrado una eficacia similar pero superior respecto a un fármaco único.

Material y método

Se realizó un ensayo clínico controlado y aleatorizado (ECCA) comparando la eficacia de la prevención de náuseas y vómitos posoperatorios en tres grupos de pacientes sometidos a cirugías electivas, ginecológicas (no obstétricas) y colecistectomías, bajo anestesia regional en el Hospital Alemán Nicaragüense. Un grupo recibió ondansetrón, otro granisetron, y otro metoclopramida más dexametasona.

Fue un tipo de ECCA en fase IV (ensayo post-comercialización que busca valorar riesgo beneficio, efectos adversos y farmacoeconomía, en condiciones autorizadas de uso), a doble ciego, de superioridad, con grupos paralelos (los pacientes fueron asignados a uno u otro grupo de intervención), secuencial (ya que el número de pacientes que se incluyó en el ensayo no estuvo predeterminado de antemano y el análisis de las observaciones se realizó a medida que se dispuso de ellas) y factorial (se incluyeron combinaciones de factores o intervenciones con la finalidad de poder analizar las interacciones entre ellos).^{9,10}

Universo:

Estuvo constituido por la totalidad de pacientes programados para cirugías electivas ginecológicas (no obstétricas) y colecistectomías a los cuales se les aplicó anestesia regional en el período de estudio.

Muestra:

La técnica de **muestreo fue aleatoria**, probabilística.

Para obtener el tamaño de la muestra se empleó la fórmula: $n = K^2 Npq / e^2 (N-1) + K^2 pq$.

Según esta fórmula para un universo **N** de 360, con un nivel de confianza del 95%, en un período de dos meses; se obtuvo una muestra **n** de 25 pacientes para cada grupo que se pretendía estudiar.^{11, 12}

Metodología para la recolección de datos:

Su **ubicación en cada uno de los tres brazos (tipo de profilaxis antiemética) se realizó aleatoriamente**, mediante un sorteo que se hizo en el momento de su llegada al quirófano, en el que cada tercer paciente se incluyó en el estudio, hasta completar el número total de pacientes de cada grupo.

A su llegada a quirófano, los pacientes fueron monitorizados sus valores de presión arterial, la presión arterial media, la frecuencia cardiaca, el trazo electrocardiográfico y la saturación de oxígeno. Cada paciente autorizó su participación en el estudio, mediante la **firma del consentimiento informado**, en el cual se detallaron los fines que se perseguían con el estudio, y las posibles complicaciones que se podrían presentar.

Se realizó **enmascaramiento a doble ciego**, es decir el paciente fue informado de su participación en el estudio y de las opciones de tratamiento incluidas, pero no se le dijo qué tipo de profilaxis se le administró. De igual manera el personal que estuvo a cargo de evaluar al paciente tampoco sabía qué tipo de profilaxis se administró.

Para la recolección de datos se utilizaron dos fichas, una para evaluar la eficacia de los medicamentos en estudio, que incluía una escala para determinar la presencia e intensidad de náuseas y vómitos, y otra para el registro de reacciones adversa medicamentosas, esta última es la ficha oficial de la normativa 063 del Ministerio de Salud.

La asignación de los pacientes a los grupos de estudio fue al azar, divididos en tres grupos:

Grupo A: pacientes a los que se administró ondansetrón 4mg diluido en 10ml de solución fisiológica en una jeringa de 10ml, seguido de 10ml de solución fisiológica en otra jeringa de 10ml, las dos soluciones aplicadas por vía intravenosa.

Grupo B: pacientes a los que se administró granisetron 1mg diluido en 10ml de solución fisiológica en una jeringa de 10ml, seguido de 10ml de solución fisiológica en otra jeringa de 10ml, las dos soluciones aplicadas por vía intravenosa.

Grupo C (comparador): pacientes en los que se administró metoclopramida 10mg diluido en 10ml de solución fisiológica en una jeringa de 10ml, seguido de dexametasona 8mg diluido en 10ml de solución fisiológica en una jeringa de 10ml, las dos soluciones aplicadas por vía intravenosa.

En los tres grupos (brazos) los fármacos fueron administrados 10 minutos antes del inicio de la técnica anestésica.

La información se procesó con tablas dinámicas con el sistema informático Excel avanzado de Microsoft , estableciendo la incidencia de los eventos de manera absoluta, y para determinar la superioridad o no de los fármacos a estudio, de acuerdo a la hipótesis planteada, se calculó, a partir de los siguientes medidas de asociación de cada intervención: el riesgo relativo (RR) entre

éstos, la reducción absoluta del riesgo (RAR), reducción relativa del riesgo (RRR) y el número necesario a tratar (NNT). Tablas y gráficos fueron realizados igualmente con Excel avanzado. Para el análisis de los costos, únicamente se incluyeron los costos de los medicamentos incluidos en el estudio y los insumos que directamente se usaron para su administración

Unidad de análisis:

Pacientes programados para cirugías electivas ginecológicas (no obstétricas) y colecistectomías a los cuales se les aplicó anestesia regional en el período de estudio y que cumplieran con los siguientes criterios

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos.
- Edad 17 años a más edad.
- Pacientes ASA I y II.
- Pacientes sometidos a colecistectomía convencional y cirugía ginecológica (no obstétrica).
- Pacientes sometidos a anestesia regional (bloqueo epidural y espinal).
- Que no requirieron sonda nasogástrica.

Criterios de exclusión:

- Pacientes en los que se estaba utilizando antieméticos dentro 24 hrs. previas a la cirugía.
- Antecedentes de náuseas y vómitos postoperatorios.
- Alergia a los medicamentos utilizados en el estudio.
- Paciente que no aceptó participar en el estudio.
- Enfermedades concomitantes que aumentaran el riesgo de reacciones adversas de los medicamentos que serán utilizados.
- Uso de medicamentos con potenciales interacciones farmacológicas con respecto a los medicamentos del estudio.
- Cirugías diferentes a colecistectomía convencional no complicada y cirugía ginecológica (no obstétrica).
- Colecistectomía por laparoscopia.
- Pacientes sometidos a anestesia general.

Área de estudio:

Hospital Alemán Nicaragüense, un hospital general público sin fines de lucro, con atención gratuita, ubicado en el sector nor-oriental de la ciudad de Managua. Cuenta con 246 camas censables y 46 no censables, con los servicios de cirugía general, medicina interna, ginecoobstetricia, pediatría y unidad de cuidados intensivos. En el año 2014 presentó un índice ocupacional de 84.29%, con un promedio de estancia de 3.67 días. El total de egresos directos fue de 22,582. El total de cirugías mayores programadas fue de 4893, de las cuales 1220 (25%) correspondieron a cirugías generales y 1439 (29.4%) a cirugías ginecológicas.

Variables a estudio:

- Objetivo No 1:
 - Edad
 - Sexo
 - Cirugía realizada
 - Tipo de cirugía
 - Tipo de anestesia regional
 - Tipo de profilaxis antiemética
 - Presentación de náuseas
 - Presentación de vómitos
- Objetivo No 2:
 - Reacciones adversas
- Objetivo No 3:
 - Costo de profilaxis

Operacionalización de las variables

Variable	Tipo	Descripción	Escala
Edad	Cuantitativa Continua	Tiempo en años transcurrido desde el nacimiento hasta la realización de su cirugía	17-24 años 25-40 años 41-55 años 55-más años
Sexo	Cualitativa Nominal dicotómica	Características gonadales fenotípicas y genotípicas del individuo.	Masculino Femenino
Cirugía realizada	Cualitativa nominal politómica	Procedimiento quirúrgico según órgano afectado por dicha intervención.	Histerectomía abdominal Histerectomía vaginal Colpoperineoplastia Colecistectomía convencional Otras
Tipo de profilaxis antiemética	Cualitativa	Agentes farmacológicos utilizados para la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios	Ondansetrón Granisetron Metoclopramida más dexametasona
Tipo de anestesia regional	Cualitativa nominal dicotómica	Procedimiento anestésico neuroaxial según técnica y fármaco utilizado.	Espinal Epidural
Costo de profilaxis	Cuantitativa continua	Precio en dólares de los fármacos utilizados	0 a 9.99 10 a 19.99 20-más

Reacciones adversas	Cualitativa nominal politómica	Alteraciones fisiológicas no deseadas secundarias a la acción de un medicamento.	Cefalea Hipotensión Extrapiramidalismo Sedación Inquietud Fatiga Anafilaxia Diarrea Pirosis Alteraciones en la actividad eléctrica del corazón. Prurito Otros
Presentación de náuseas	Cualitativa nominal dicotómica	Sensación subjetiva manifestada por deseo de expulsar contenido gástrico por la boca.	Si No
Presentación de vómitos	Cualitativa nominal dicotómica	Manifestación objetiva de expulsión de contenido gástrico por la boca.	Si No

Plan de análisis:

Objetivo #1:

- Presentación de náuseas/tipo de profilaxis/edad
- Presentación de náuseas/tipo de profilaxis/tipo de cirugía
- Presentación de náuseas/tipo de profilaxis/sexo
- Presentación de náuseas/tipo de profilaxis/tipo de anestesia
- Presentación de vómitos/tipo de profilaxis/edad
- Presentación de vómitos/tipo de profilaxis/tipo de cirugía
- Presentación de vómitos/tipo de profilaxis/sexo
- Presentación de vómitos/tipo de profilaxis/tipo de anestesia

Objetivo #2:

- Reacciones adversas/ tipo de profilaxis

Objetivo #3:

- Costo de profilaxis/ tipo de profilaxis

Resultados y discusión de los resultados

En las características demográficas de la población en estudio, se evidencia que, en casi su totalidad son pacientes del sexo femenino (95%, 71 pacientes). Esto puede deberse a que se incluyeron cirugías ginecológicas, lo cual es importante ya que se ha demostrado en estudios anteriores y según las diferentes escalas de riesgo, que el sexo femenino es un factor predisponente para presentar náuseas y vómitos en el posquirúrgico (NVPO). En cuanto a la distribución etárea de la muestra obtenida, la mayor parte de la población en estudio se encuentra entre los rangos de 25 a 40 años y de 41 a 55 años, sumando entre ambos el 66% del total (49 pacientes). Esto es importante ya que son grupos de pacientes económicamente activos y por lo tanto, una mayor estancia intrahospitalaria por causa de cualquier tipo de complicación posquirúrgica, puede significar ausentismo laboral prolongada que al final repercute en la calidad de vida propia y de su familia. (Tablas 1 y 2).

La mayor parte de las cirugías realizadas fueron de tipo ginecológicas (56.6%, 41 pacientes), de estas principalmente histerectomías abdominales y colpoperineoplastías, aunque las colecistectomías convencionales también representaron, por si solas, un buen porcentaje de la muestra (45.3%, 31 pacientes), por lo tanto se puede hablar de una muestra equilibrada en cuanto al tipo de cirugía. En su mayoría se les aplicó anestesia epidural con marcada diferencia sobre la anestesia espinal; esto, según las escalas de riesgo, no es factor determinante en la predisposición a presentar NVPO.

La presentación de náuseas y vómitos, tuvo diferentes comportamientos de acuerdo a la edad, el sexo, el tipo de cirugía, el tipo de anestesia y tipo de profilaxis antiemética al que se sometió cada paciente. En ninguno de los casos, de acuerdo a la escala de puntuación presentada en este estudio, el puntaje de NVPO excedió de 3 puntos, considerándose eventos de leve importancia clínica. De manera general, los resultados demuestran que, del total de la muestra, solamente el 5% de los pacientes presentaron NVPO, en su totalidad pacientes del sexo femenino, lo que coincide con la evidencia de que en las mujeres, el riesgo de presentar NVPO se aumenta hasta tres veces. La mayoría de los que presentaron náuseas y vómitos, fueron pacientes tratados con ondansetrón. En cuanto a las náuseas, el 8% de los pacientes que recibieron ondansetrón la tuvieron, y sólo el 4% para cada uno de los grupos de metoclopramida

más dexametasona y granisetron. (Tabla 3). En cuanto al vómito, también el grupo de ondansetrón fue el que lo presentó más (12%); en cambio para granisetron fue el 4% y para metoclopramida más dexametasona 0%. (Tabla 4)

Para náuseas y vómitos, los únicos grupos etáreos afectados fueron los de 25 a 40 años y de 55 a más. En el grupo de 25 a 40 años el granisetron tuvo 0% de presentación de náuseas y vómitos, en cambio para el grupo de 55 a más años la metoclopramida más dexametasona y el ondansetrón, igualmente tuvieron 0% de presentación de náuseas. El comportamiento para los vómitos fue igual en dicho grupo para metoclopramida más dexametasona (0% de casos). Esta distribución etárea difiere de la bibliografía, ya que según la evidencia, mientras más joven es un paciente, tiene más riesgos de presentar NVPO. Es decir se podría haber esperado que fueran los pacientes de 17 a 24 años los que presentaran NVPO, aunque esto podría deberse a que la mayor parte de la población estudiada estuvo entre 25 a 54 años. (Tablas 5 y 6).

Según el tipo de cirugía, los pacientes que presentaron náuseas fueron mayoritariamente colecistectomías convencionales e hysterectomías. La presentación de náuseas no fue mayor del 4% para cada tipo de profilaxis. En cambio en los que presentaron vómitos, hubo una distribución más variada entre el tipo de cirugía y, siendo estas: colecistectomías, hysterectomías abdominales, hysterectomías vaginales y colpoperineplastías. La presentación de vómitos igualmente no superó el 4% tanto para pacientes tratados con ondansetrón y granisetron. No hubo vómitos con metoclopramida más dexametasona en ningún tipo de cirugía efectuada. Se puede decir que el tipo de cirugía en este estudio no fue determinante para la presentación de náuseas y vómitos. (Tablas 7 y 8).

De los pacientes que presentaron náuseas, todos fueron sometidos a anestesia epidural. El antiemético con más incidencia en dicho grupo fue ondansetrón con 8% de presentación de náuseas. En cambio de los que presentaron vómitos hubo tanto en anestesia epidural y espinal, pero siempre predominando en la anestesia epidural. Igualmente, el grupo con más incidencia fue el de ondansetrón, con 8% de presentación de vómitos para el grupo de epidural y 4% para el grupo de espinal. (Tablas 11 y 12).

Se presentaron reacciones adversas medicamentosas (RAM), en el 15% de los pacientes. El 36% de los pacientes que recibieron metoclopramida más dexametasona tuvieron alguna RAM.

Este porcentaje fue de 8% para ondansetrón y 0% para granisetron. Para metoclopramida más dexametasona la RAM que más se presentó fue el prurito genital (16%), seguido de inquietud (8%) y sedación (4%) y extrapiramidalismo (4%). Para ondansetrón las RAM presentadas fueron alteración del EKG (QT prolongado) y sedación, ambas con el 4%. (Tabla 13)

En cuanto a los costos, la intervención de menos costo fue metoclopramida más dexametasona, que con un costo promedio de US\$2.13 fue casi diez veces menor a la intervención de mayor costo que fue granisetron, con un costo promedio de US\$23.58. (Tabla 14)

Al analizar las medidas de asociación se observó que la probabilidad de evitar náuseas es menor con ondansetrón que con granisetron y metoclopramida más dexametasona. El riesgo relativo para ondansetrón fue de 1.04 en relación con el comparador, lo que significa que usar ondansetrón incrementa el riesgo de náuseas y vómitos en un 4% comparado con metoclopramida más dexametasona. El riesgo relativo de granisetron fue de 1, lo que significa que fue igualmente eficaz (no hay diferencias estadísticamente significativa) que metoclopramida más dexametasona. (Tabla 15)

Siempre respecto a náuseas, el número necesario a tratar (NNT) para ondansetrón fue de 25, lo que significa que cada 25 pacientes observaríamos un evento nauseoso en comparación con el grupo de metoclopramida más dexametasona. Como ya observamos, no hubo diferencias para la eficacia de granisetron en relación con el comparador. (Tabla 18)

Los indicadores de asociación para vómitos muestran que hubo menos eficacia para el grupo de ondansetrón (riesgo relativo 1.14), seguido de granisetron (riesgo relativo 1.04). Metoclopramida más dexametasona fue el grupo con mejor prevención al no presentarse ningún paciente con vómitos en dicho grupo. (Tabla 16)

El NNT para ondansetrón fue de 8.33, lo que significa que cada 8 a 9 pacientes observaríamos un episodio de vómitos. El NNT de granisetron fue de 25 pacientes. (Tabla 18)

Conclusiones

1. El comparador, metoclopramida más dexametasona demostró tener mayor eficacia en la prevención de vómitos posoperatorios, que las otras profilaxis; en cambio en la prevención de las náuseas fue superior a ondansetrón, pero de igual eficacia que granisetron.
2. El tipo de cirugía y el tipo de anestesia que se utilizó, no demostraron ser factores determinantes en la presentación de náuseas y vómitos en el posoperatorio.
3. En cuanto al sexo, no es posible determinar una relación de causalidad de eventos eméticos con los tipos de profilaxis, ya que la aleatorización arrojó una cantidad de pacientes masculinos inferior a los números necesarios para tratar, tanto de náuseas como de vómitos.
4. En cuanto a la edad, la eficacia antiemética para el grupo de 25 a 40 años fue mayor con granisetron. Para el grupo de 55 a más años fue más eficaces la metoclopramida más dexametasona.
5. La presentación de reacciones adversas, fue mayor para los pacientes que recibieron metoclopramida más dexametasona; siendo el prurito genital la más frecuente, seguido de otras de tipo sensorial.
6. No se presentaron reacciones adversas con granisetron. Con ondansetrón hubieron pocas reacciones adversas, siendo una de ellas la prolongación del intervalo QT.
7. La metoclopramida más dexametasona resultó ser la profilaxis más eficaz y la de menor costo, pero con mayores efectos adversos.

Recomendaciones

1. Es recomendable el uso de metoclopramida más dexametasona como profilaxis antiemética preoperatoria, sobretodo en cirugías ginecológicas y colecistectomías.
2. Para mitigar la molestia del prurito genital y alteraciones sensoriales asociadas a metoclopramida más dexametasona, se recomienda aplicar dicha profilaxis después de sedar al paciente.
3. Debido a su alto costo pero buena eficacia con menor frecuencia de efectos adversos, sólo es recomendable el uso de granisetron en pacientes de alto riesgo de presentar efectos adversos asociados a metoclopramida más dexametasona.
4. Se recomienda el uso cauteloso de ondansetrón y granisetron en pacientes portadores de alteraciones electrocardiográficas, como prolongación del intervalo QT.
5. Realizar otros estudios para determinar los costos asociados a las complicaciones derivadas de las náuseas y vómitos postoperatorios, así como medir la satisfacción de los pacientes con los distintos tipos de profilaxis.

Bibliografía

1. Flórez, Jesús. Farmacología humana. 6ta ed. México. Elsevier Masson. 2014. p 695-702.
2. Brunton, Laurence L. Goodman y Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica. Undécima ed. Colombia. MacGraw Hill Interamericana Editores. 2007. p 1000-1005.
3. Perez Garcia A, Cruz Anguiano V, “Ondasetron vrs Metoclopramida en prevencion del vomito postoperatorio”. Revista Mexicana de Anestesiologia Oct-2000.
4. Cháfer RM, Domínguez RJP, Reyes SA, Gorchs MM, Ocaña GMA, Martín CJA, Merino AJ. Recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico perioperatorio. Cir Esp 2009. p130-138.
5. Rusch D, Eberhart LHJ, Wallenborn J, Kranke P. Nausea and vomiting after surgery. Unsch Arztebl Int p733-741.
6. Acosta VF, García LJA, Aguayo AJL. Manejo de las náuseas y vómitos postoperatorios. Cir Esp 2010. p369-373.
7. Hernan RM, Mauricio EI, Veronica FM Eficacia de la dexametasona en tratamiento agudo de emesis postoperatoria comparada con droperidol y ondasetron. Ver Med Chile 2006. p 647-702.
8. Ruiz J, Kee S, Frenzel J, Ensor J, Selvan M, Riedel B. The effect of an anatomically classified procedure on antiemetic adminis- tration in the postanesthesia care unit. Anesth Analg. 2010;110:403–9. 10. Habib A, Gang T. Con: Postoperative nausea and vomiting database research. Limitations and opportunities. Anesth Analg. 2010.
9. Fernández, Pita. Elementos básicos en el diseño de un estudio. Epidemiología. Conceptos básicos. Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Alicante: 1995. p. 25-47.
10. Fernández, Pita. Estudios experimentales en la práctica clínica. Investigación terapéutica. Elementos para su desarrollo y aplicación en Atención Primaria. Madrid: Jarpyo Editores; 1998. p. 147-163.
11. Fernández, Pita. Cálculo del tamaño muestral para la determinación de factores pronósticos. Cad Aten Primaria 2002; 9: 30-33.
12. Pértega Díaz, S. Cálculo del tamaño muestral en estudios de casos y controles. 2002; 9:148-150.

Anexos

I. Ficha de recolección de datos

Fecha:

No de Expediente:

1. Sexo: F_____ M_____

2. Edad

a. 17-24____

b. 25-40____

c. 41-55____

d. 55 a más____

3. Cirugía:

- Colectomía_____
- Cirugía ginecológica_____Especificar:_____

4. Tipo de anestesia regional utilizada:

- Epidural_____
- Subdural_____

5. Fármaco utilizado:

- Granisetrón_____
- Ondansetrón_____
- Metoclopramida más dexametasona_____

6. Escala para evaluar náuseas y vómitos en sala de recuperación y en las primeras 6 horas postoperatorias

I. ¿Vomitó o realizó esfuerzo de vómito no productivo?

- a) No _____ 0pts
- b) 1 o 2 veces _____ 2pts
- c) 3 o más veces _____ 50pts

II. Sintió náuseas (¿“una indisposición gástrica y ligeros deseos de vomitar”? Si la respuesta es sí, ¿la sensación de náusea interfirió en sus actividades cotidianas, como levantarse de la cama, moverse sin restricciones en la cama, caminar normalmente o comer y beber?

- a) No _____ 0pts
- b) A veces _____ 1pts
- c) A menudo o la mayor parte del tiempo _____ 2pts
- d) Siempre _____ 25pts

III. Los episodios de náusea fueron predominantemente:

- a) intermitentes (¿“surgen y desaparecen?”) _____ 1pts
- b) constantes (¿“siempre o casi siempre presentes?”) _____ 2pts

IV. ¿Cuál fue la duración del episodio de náuseas? (en horas o fracción de horas)
__:__ horas

Puntuación total: _____pts.

Náuseas y vómitos clínicamente importantes se definen como una puntuación ≥ 50 en cualquier período del estudio.

7. Presentó efectos adversos relacionados con el fármaco:

- Si _____
- No _____

8. Tipos de efectos adversos que se presentaron:

- Sedación___
- Hipotensión___
- Fatiga___
- Diarrea___
- Inquietud___
- Síntomas extrapiramidales___
- Cefalea___
- Pirosis___
- Estreñimiento___
- Alteraciones electrocardiográficas:_____
- Prurito___
- Otras___
- Ninguna___

9. Hubo interacciones con otros medicamentos anestésicos:

- Si___
- No___

II. Ficha de Notificación de Reacciones Adversas Medicamentosas

FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A INSUMOS MÉDICOS

1. NOMBRE DEL PACIENTE: _____ Sexo Masculino Femenino Edad _____ Peso (Kg) _____

No. Expediente: _____ Establecimiento de Salud _____ Departamento/Municipio _____

2. INSUMO (S) MÉDICO (S) (Indique nombre genérico o comercial)	Fecha de Vencimiento, No. de Lote, Fabricante	Dosis diaria y Via de admón.	Fecha		Motivo de la prescripción
			Comienzo	Final	
			___/___/___	___/___/___	
			___/___/___	___/___/___	
			___/___/___	___/___/___	
			___/___/___	___/___/___	

3. REACCIONES (Naturaleza, localización, intensidad)	Fecha		Desenlace (recuperado, secuelas, mortal, otro)
	Comienzo	Final	
	___/___/___	___/___/___	
	___/___/___	___/___/___	
	___/___/___	___/___/___	

Requirió Ingreso: SI No

4. MEDICAMENTO (S) CONCOMITANTE (S) (Incluir automedicados)	Dosis diaria y Via de admón.	Fecha		Motivo de la medicación
		Comienzo	Final	
		___/___/___	___/___/___	
		___/___/___	___/___/___	
		___/___/___	___/___/___	

5. Comorbilidades _____

6. Antecedentes Familiares _____

7. Factores de Riesgo _____

8. OBSERVACIONES ADICIONALES

(Emplee hojas adicionales si lo requiere)

9. NOTIFICADOR

Nombre: _____ Profesión: _____ Especialidad: _____

Teléfono (s) de contacto: _____ Correo Electrónico: _____

10. Marque si necesita más formularios

11. Marque si requiere informe

___/___/___

Fecha

Firma

Ver Instructivo de llenado al reverso de la hoja

III. Ficha de consentimiento informado

Nombres y apellidos del (a) usuario/a _____.

Número de cédula _____.

A las _____ horas, del día _____, del mes _____ del año _____.

Se hace constar por medio del presente consentimiento que el profesional de la salud _____, me ha explicado la siguiente información sobre el estudio que se está realizando con el fin de comparar la eficacia de tres medicamentos para evitar que se presenten náuseas y vómitos después de la cirugía que se me va a realizar.

- I. Definición del procedimiento: administración por vía intravenosa de cualquiera de los tres tipos de medicamentos que se están estudiando.
- II. Tipo de profilaxis que se podría utilizar:
 - a. Ondansetrón
 - b. Granisetron
 - c. Metoclopramida más dexametasona
- III. Estos fármacos se me administrarán con el objetivo de prevenir las náuseas y vómitos después de la cirugía
- IV. Este procedimiento no está libre de complicaciones, por lo tanto se me ha explicado que puedo presentar una o más de las siguiente complicaciones:
 - a. Cefalea
 - b. Hipotensión
 - c. Extrapiramidalismo
 - d. Sedación
 - e. Anafilaxia
 - f. Diarrea
 - g. Alteraciones en la actividad eléctrica del corazón.
- V. Si en el transcurso de llevarse a cabo el procedimiento ocurriese una complicación, autorizo al médico y su equipo a se realicen todas las medidas y procedimientos necesarios y adicionales para preservar mi vida y estado de salud.

Firma del(a) usuario(a) _____

Tablas y Gráficos

Tabla 1

Distribución de la muestra por grupo etáreo

	Grupo etáreo				Total
	17 a 24 años	25 a 40 años	41 a 55 años	55 a más años	
n	4	25	24	22	75

Fuente: elaboración propia

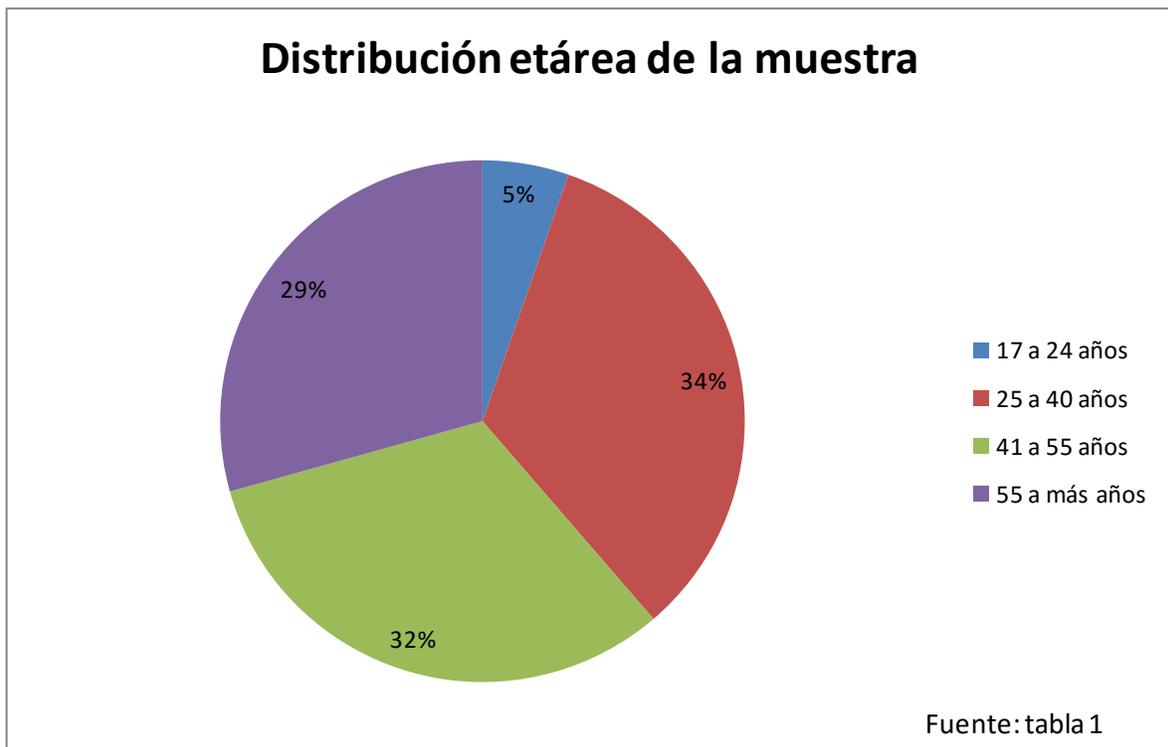


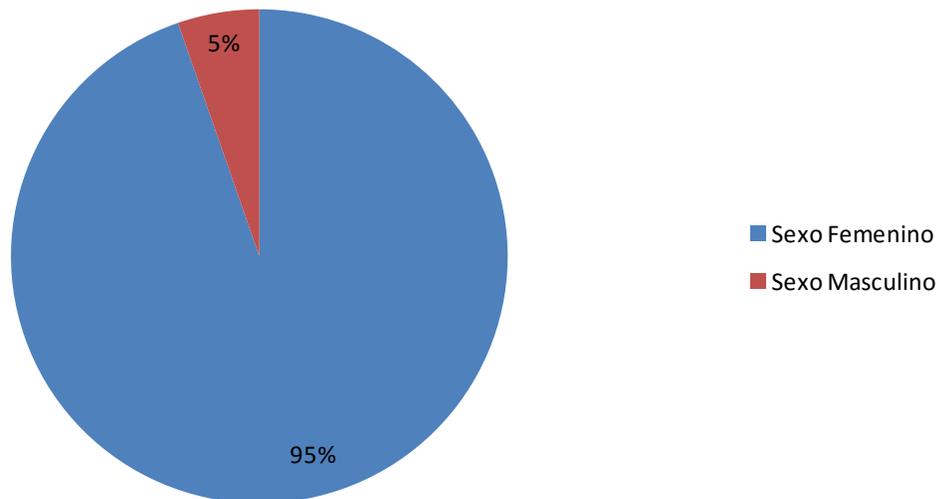
Tabla 2

Distribución de la muestra por sexo

	Sexo		Total
	Femenino	Masculino	
n	71	4	75

Fuente: elaboración propia

Distribución por sexo de la muestra



Fuente: tabla 2

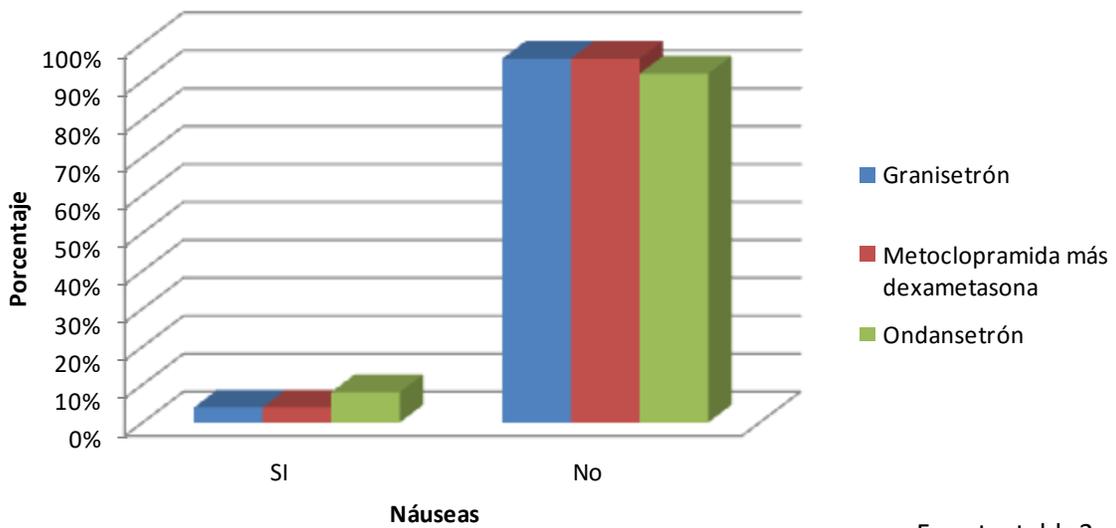
Tabla 3

Presentación de náuseas por tipo de profilaxis

Tipo de profilaxis antiemética	Náuseas		Total
	SI	No	
Granisetrón	4%	96%	100%
Metoclopramida más dexametasona	4%	96%	100%
Ondansetrón	8%	92%	100%

Fuente: elaboración propia

Presentación de náuseas por tipo de profilaxis



Fuente: tabla 3

Tabla 4

Presentación de vómitos por tipo de profilaxis

Tipo de profilaxis antiemética	Vómitos		Total
	Si	No	
Granisetrón	4%	96%	100%
Metoclopramida más dexametasona	0%	100%	100%
Ondansetrón	12%	88%	100%

Fuente: elaboración propia

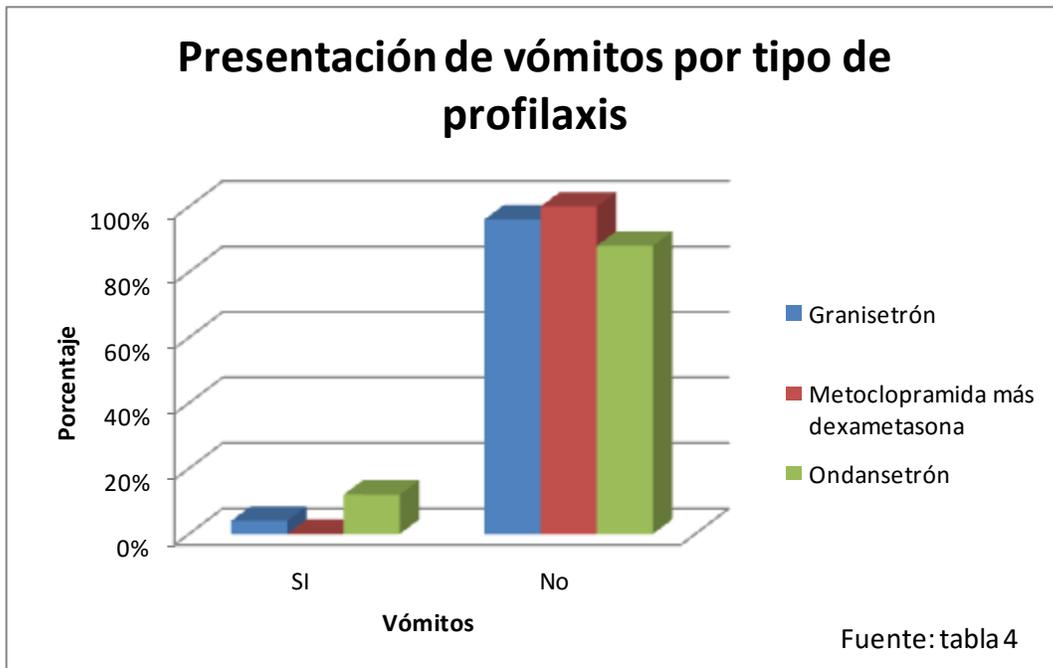


Tabla 5
Distribución de casos de náuseas según grupo de edad y tipo de profilaxis

Tipo de profilaxis	Con náuseas		Sin náuseas				Casos	Dist. %	
	25 a 40	55 a más	17 a 24	25 a 40	41 a 55	55 a más			Total No
Granisetrón	0%	4%	0%	28%	36%	32%	96%	25	100%
Metoclopramida más dexametasona	4%	0%	8%	24%	40%	24%	96%	25	100%
Ondansetrón	8%	0%	8%	36%	20%	28%	92%	25	100%
Total	4%	1%	5%	29%	32%	28%	95%	75	100%

Fuente: Elaboración propia

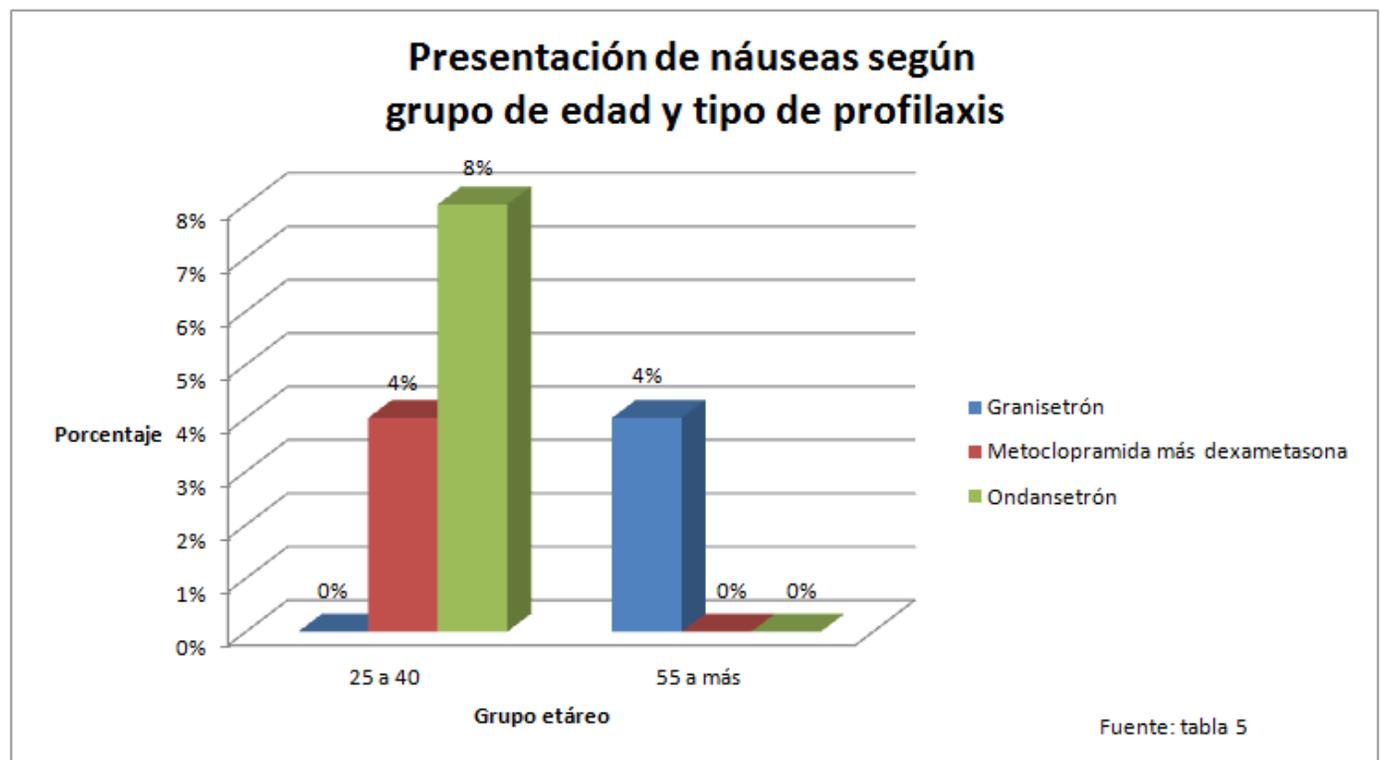


Tabla 6
Distribución de casos de vómitos según grupo de edad y tipo de profilaxis

Tipo de profilaxis	Con vómitos					Sin vómitos					Casos	Dist. %
	17 a 24	25 a 40	41 a 55	55 a más	Total Sí	17 a 24	25 a 40	41 a 55	55 a más	No Total		
Granisetrón	0%	0%	0%	4%	4%	0%	28%	36%	32%	96%	25	100%
Metoclopramida más dexametasona	0%	0%	0%	0%	0%	8%	28%	40%	24%	100%	25	100%
Ondansetrón	0%	8%	0%	4%	12%	8%	36%	20%	24%	88%	25	100%
Total	0%	3%	0%	3%	5%	5%	31%	32%	27%	95%	75	100%

Fuente: Elaboración propia

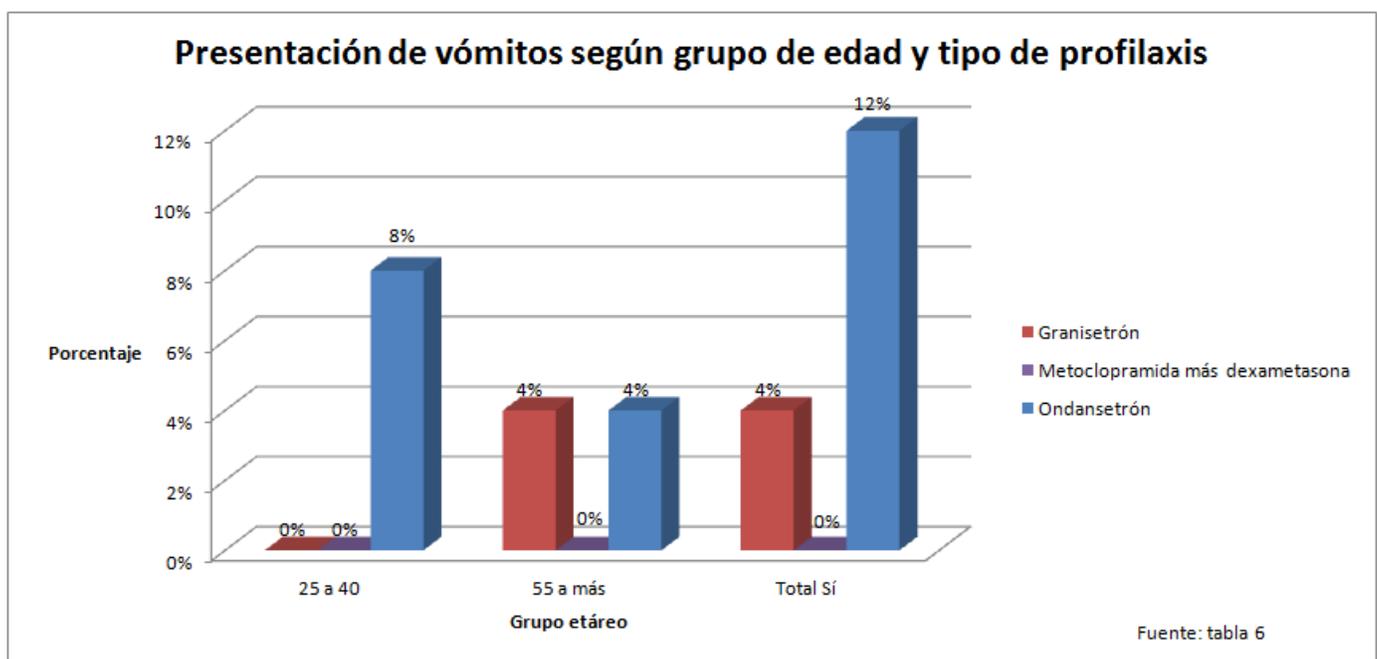


Tabla 7
Distribución de casos de náuseas por tipo cirugía y profilaxis efectuada

Tipo de profilaxis	Con Náuseas				Sin Náuseas								Casos	Dist. %
	Colecistectomía	Histerectomía abdominal	Histerectomía vaginal	SI Total	Colecistectomía	Colpoperineoplastia	Esterilización quirúrgica	Exéresis quiste ovárico	Histerectomía abdominal	Histerectomía vaginal	Recanalización tubárica	No Total		
Granisetrón	0%	4%	0%	4%	56%	24%	0%	4%	12%	0%	0%	96%	25	100%
Metoclopramida más dexametasona	4%	0%	0%	4%	44%	8%	4%	4%	24%	8%	4%	96%	25	100%
Ondansetrón	4%	0%	4%	8%	28%	20%	8%	8%	16%	4%	8%	92%	25	100%
Total	3%	1%	1%	5%	43%	17%	4%	5%	17%	4%	4%	95%	75	100%

Fuente: elaboración propia

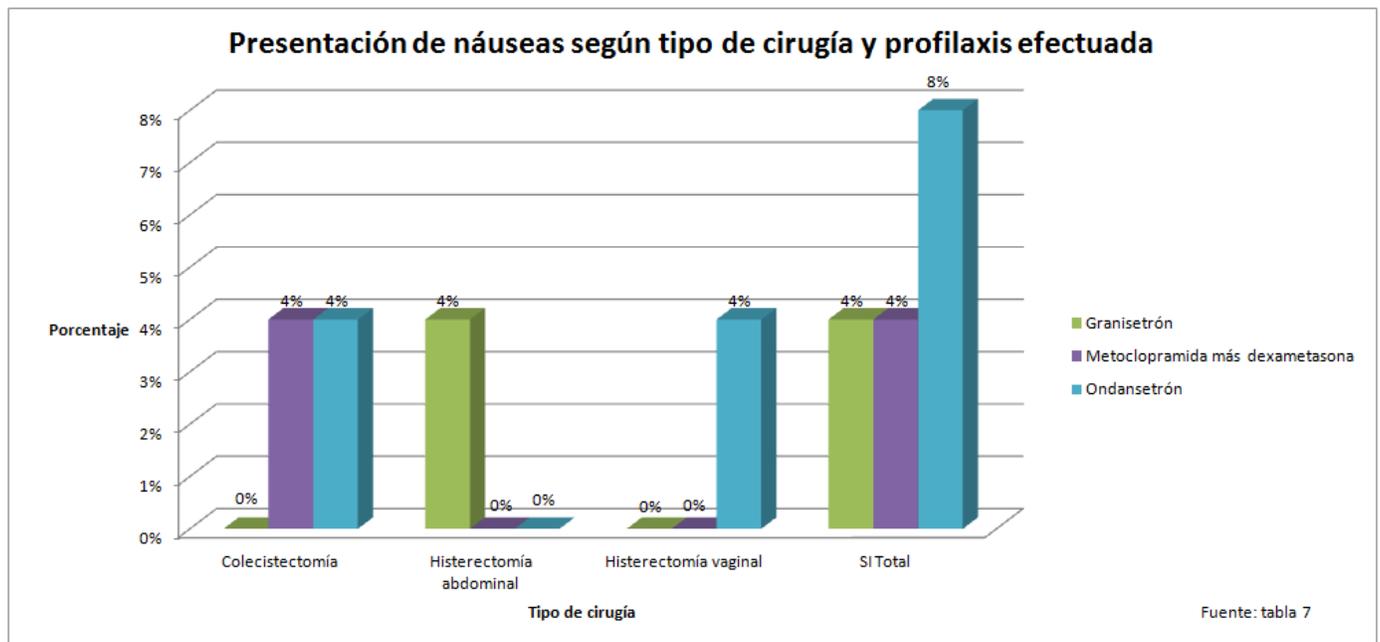


Tabla 8
Distribución de casos de vómitos según el tipo de cirugía y profilaxis efectuada

Tipo de profilaxis	Con vómitos					Sin vómitos							Casos	Dist. %	
	Colecistectomía	Colpoperineo-plastia	Histerectomía abdominal	Histerectomía vaginal	SI Total	Colecistectomía	Colpoperineo-plastia	Esterilización quirúrgica	Exéresis quiste ovárico	Histerectomía abdominal	Histerectomía vaginal	Recanalización tubárica			No Total
Granisetron	0%	0%	4%	0%	4%	56%	24%	0%	4%	12%	0%	0%	96%	25	100%
Metoclopramida más dexametasona	0%	0%	0%	0%	0%	48%	8%	4%	4%	24%	8%	4%	100%	25	100%
Ondansetrón	4%	4%	0%	4%	12%	28%	16%	8%	8%	16%	4%	8%	88%	25	100%
Total	1%	1%	1%	1%	5%	44%	16%	4%	5%	17%	4%	4%	95%	75	100%

Fuente: elaboración propia

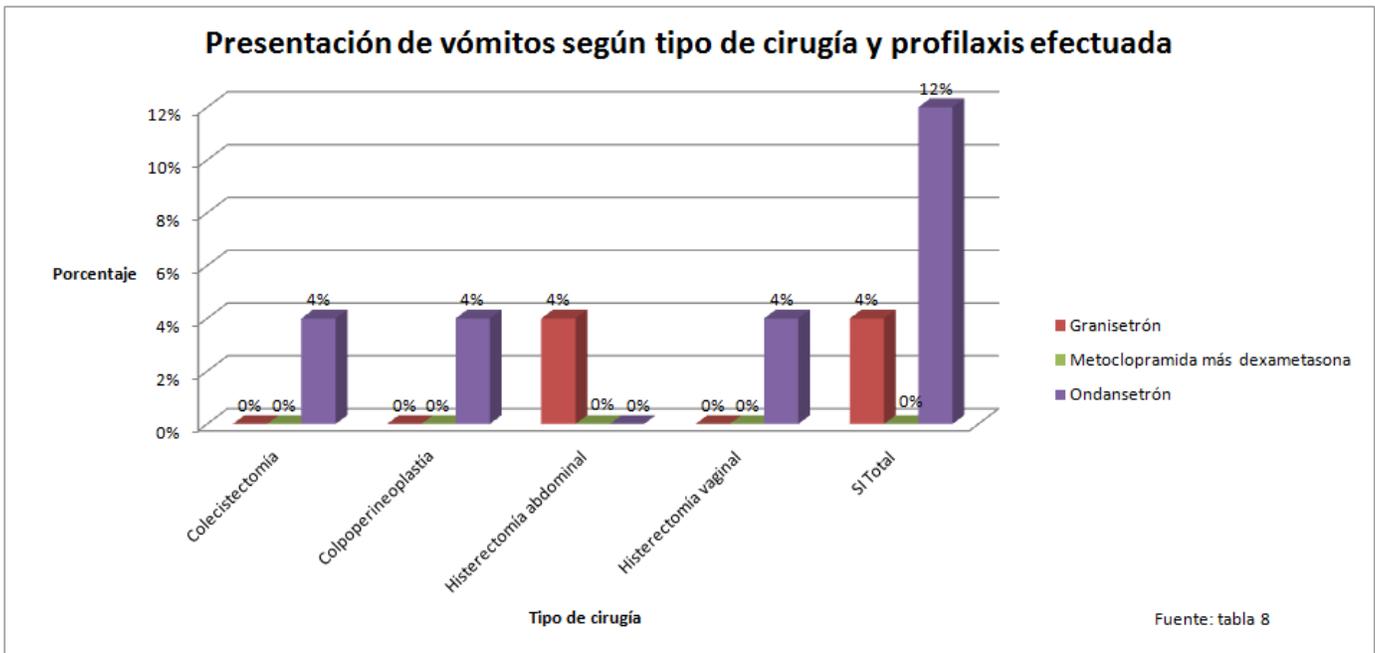


Tabla 9

Distribución de casos de náuseas según sexo y tipo de profilaxis

Tipo de profilaxis	SI	No	Si	No	Casos	Dist. %
	Femenino		Masculino			
Granisetrón	4%	88%	0%	8%	25	100%
Metoclopramida más dexametasona	4%	88%	0%	8%	25	100%
Ondansetrón	8%	92%	0%	0%	25	100%
Total	5%	89%	0%	5%	75	100%

Fuente: elaboración propia

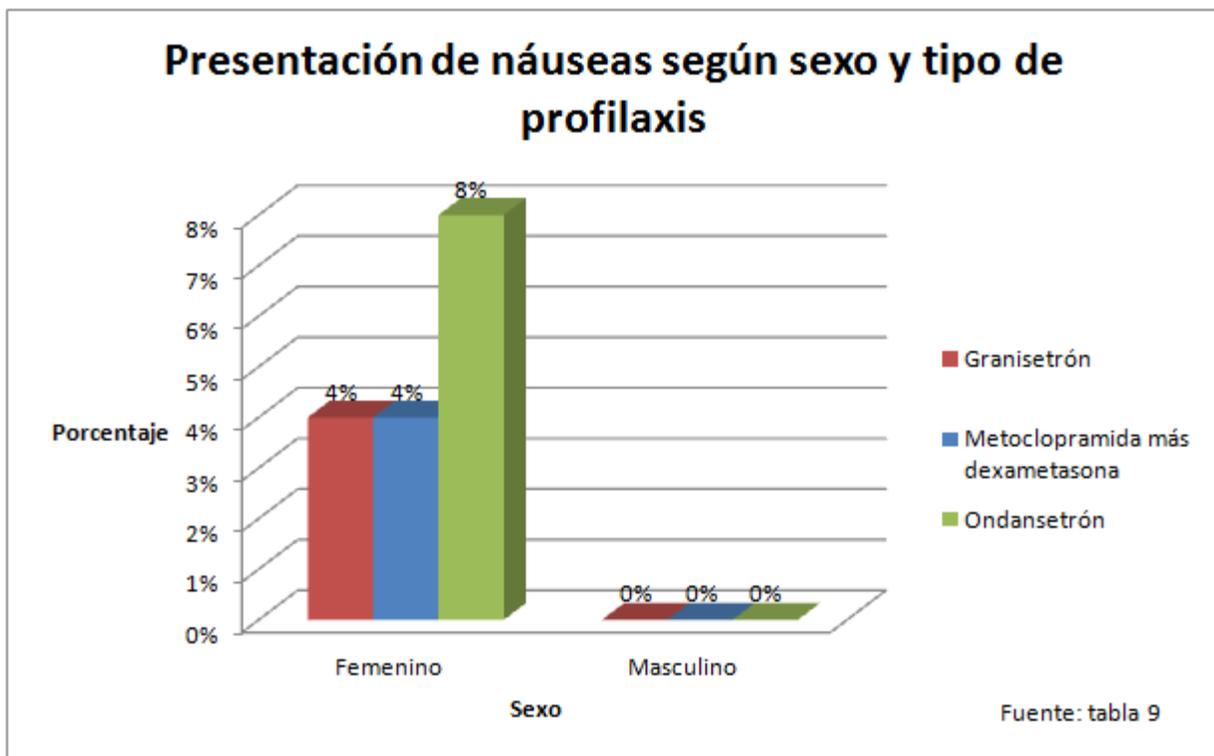


Tabla 10

Distribución de los casos de vómitos según sexo y tipo de profilaxis

Tipo de profilaxis	SI	No	Si	No	Casos	Dist. %
	Femenino		Masculino			
Granisetrón	4%	88%	0%	8%	25	100%
Metoclopramida más dexametasona	0%	92%	0%	8%	25	100%
Ondansetrón	12%	88%	0%	0%	25	100%
Total	5%	89%	0%	5%	75	100%

Fuente: elaboración propia

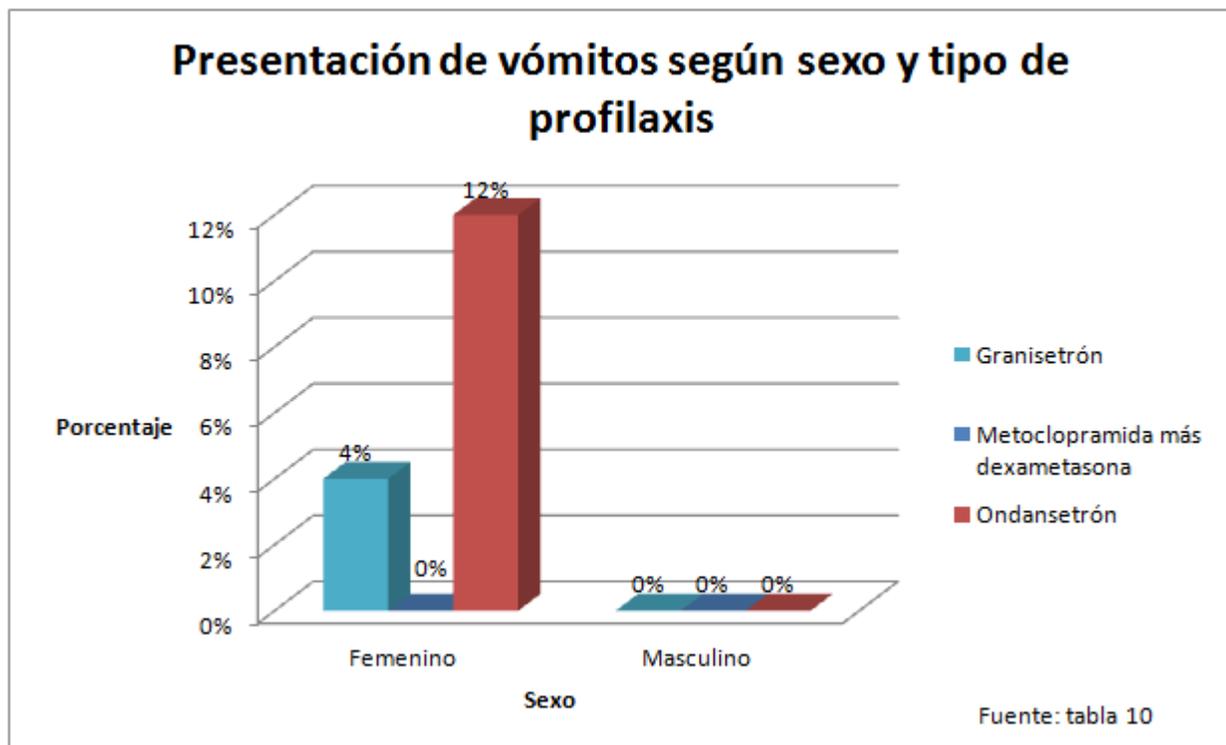


Tabla 11

Distribución de casos de náuseas según tipo de anestesia regional y tipo de profilaxis

Tipo de anestesia	SI	No	SI	No	Casos	Dist. %
	Epidural		Espinal			
Granisetrón	4%	80%	0%	16%	25	100%
Metoclopramida más dexametasona	4%	76%	0%	20%	25	100%
Ondansetrón	8%	72%	0%	20%	25	100%
Total	5%	76%	0%	19%	75	100%

Fuente: elaboración propia

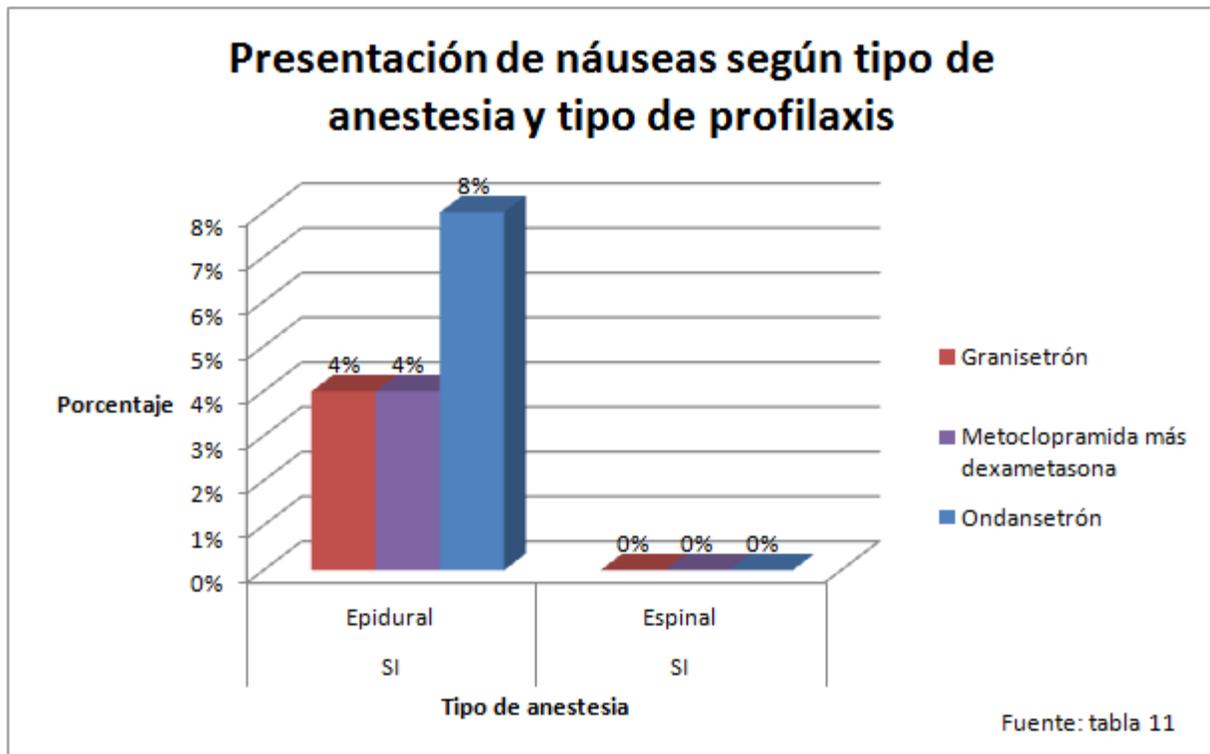


Tabla 12

Distribución de vómitos según tipo de anestesia regional y tipo de profilaxis

Tipo de profilaxis	Epidural		Espinal		Casos	Dist. %
	SI	No	SI	No		
Granisetron	4%	80%	0%	16%	25	100%
Metoclopramida más dexametasona	0%	80%	0%	20%	25	100%
Ondansetrón	8%	72%	4%	16%	25	100%
Total	4%	77%	1%	17%	75	100%

Fuente: elaboración propia

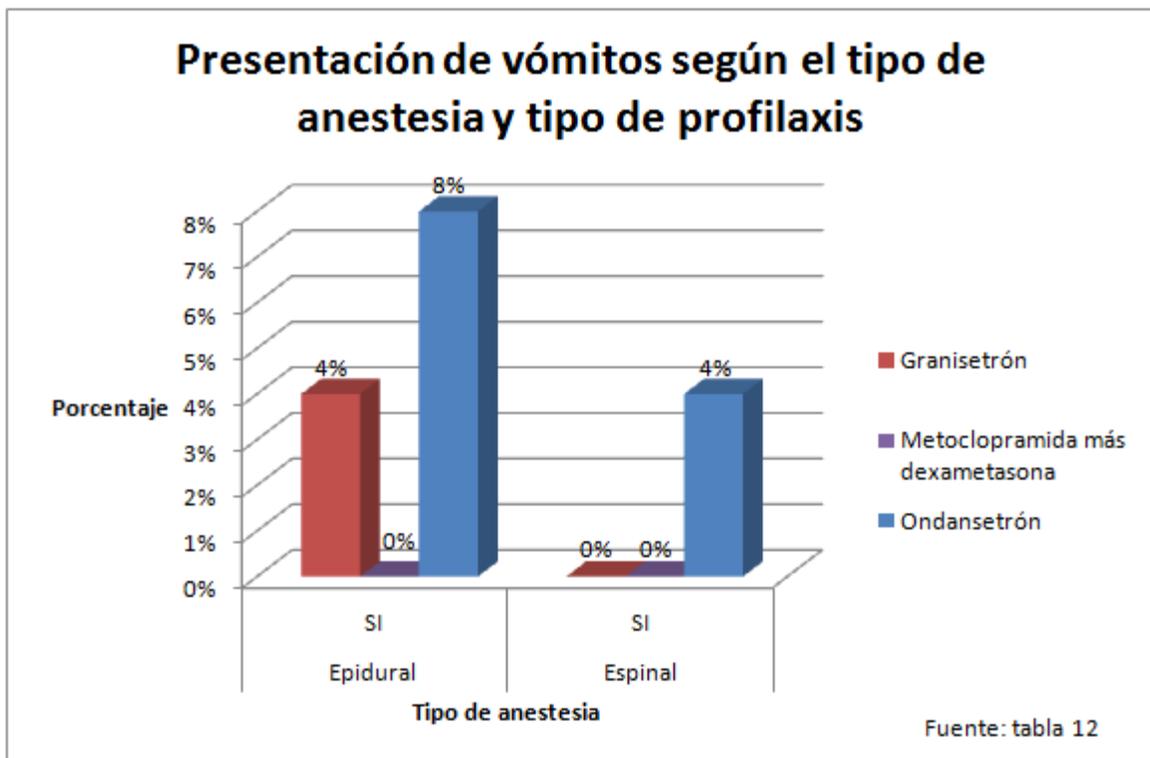


Tabla 13
Reacciones adversas según tipo de profilaxis

Tipo de profilaxis	Alteración EKG	Extrapiramid.	Inquietud	Náuseas	Prurito	Sedación	Ninguna	Gran Total
Granisetron	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%	100%
Metoclopramida más dexametasona	0%	4%	8%	4%	16%	4%	64%	100%
Ondansetrón	4%	0%	0%	0%	0%	4%	92%	100%
Total	1%	1%	3%	1%	5%	3%	85%	100%

Fuente: elaboración propia

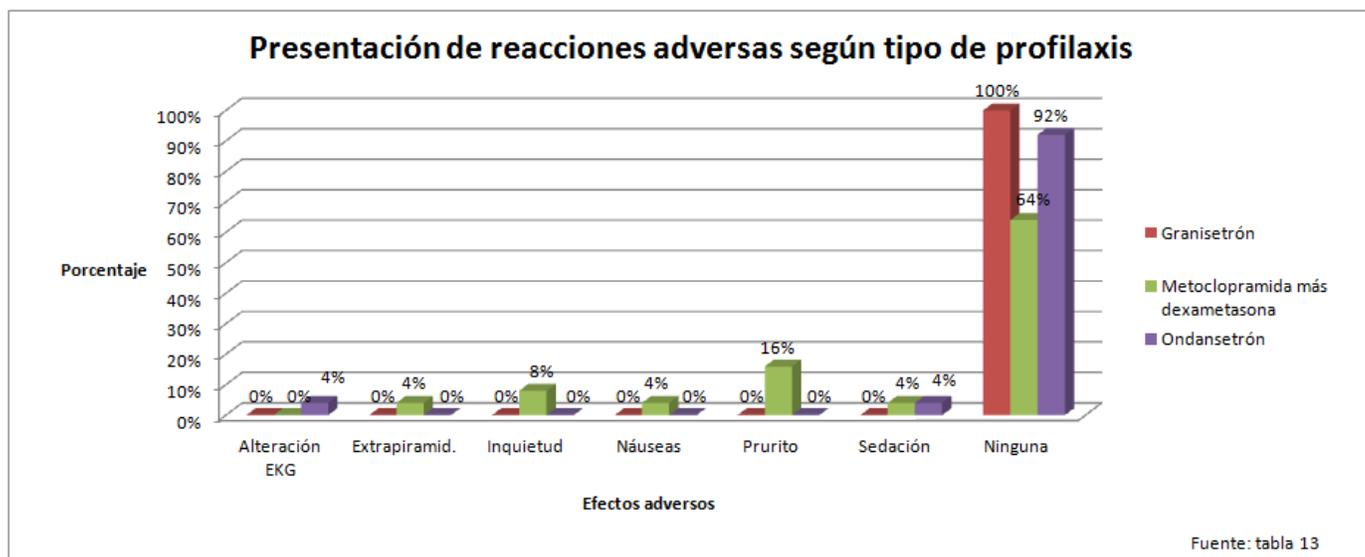


Tabla 14

Costo económico según tipo de profilaxis

Tipo de profilaxis	*Costo dólares
Granisetron, 1 mg	\$ 23.58
Metoclopramida, 10 mg más dexametasona, 8 mg	\$ 2.13
Ondansetrón, 4 mg	\$ 13.07

Fuente: elaboración propia.

*Precio promedio de 3 hospitales privados.

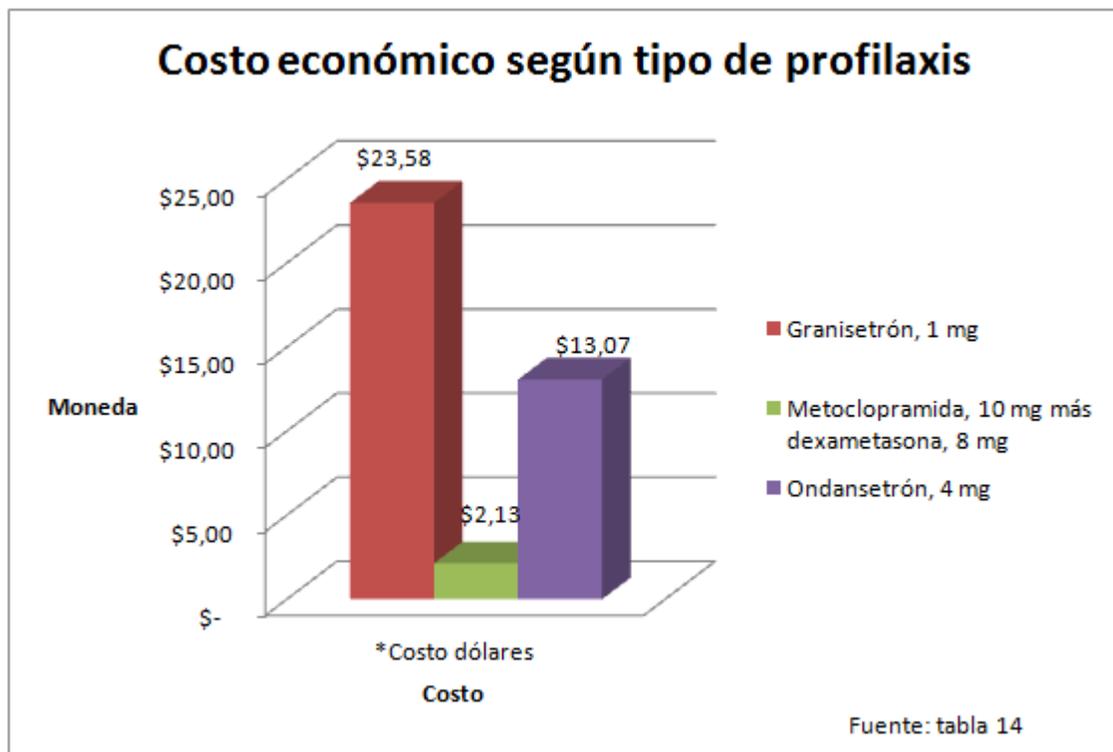


Tabla 15

Indicadores de asociación de presentar náuseas en relación con metoclopramida más dexametasona

Tipo de profilaxis	Ondansetrón	Granisetrón	Metoclopramida más dexametasona
Riesgo absoluto	0.92	0.96	0.96
Riesgo Relativo	1.04	1.00	1.00
Dism. Relativa de Riesgo	-0.04	0.00	0.00

Fuente: elaboración propia

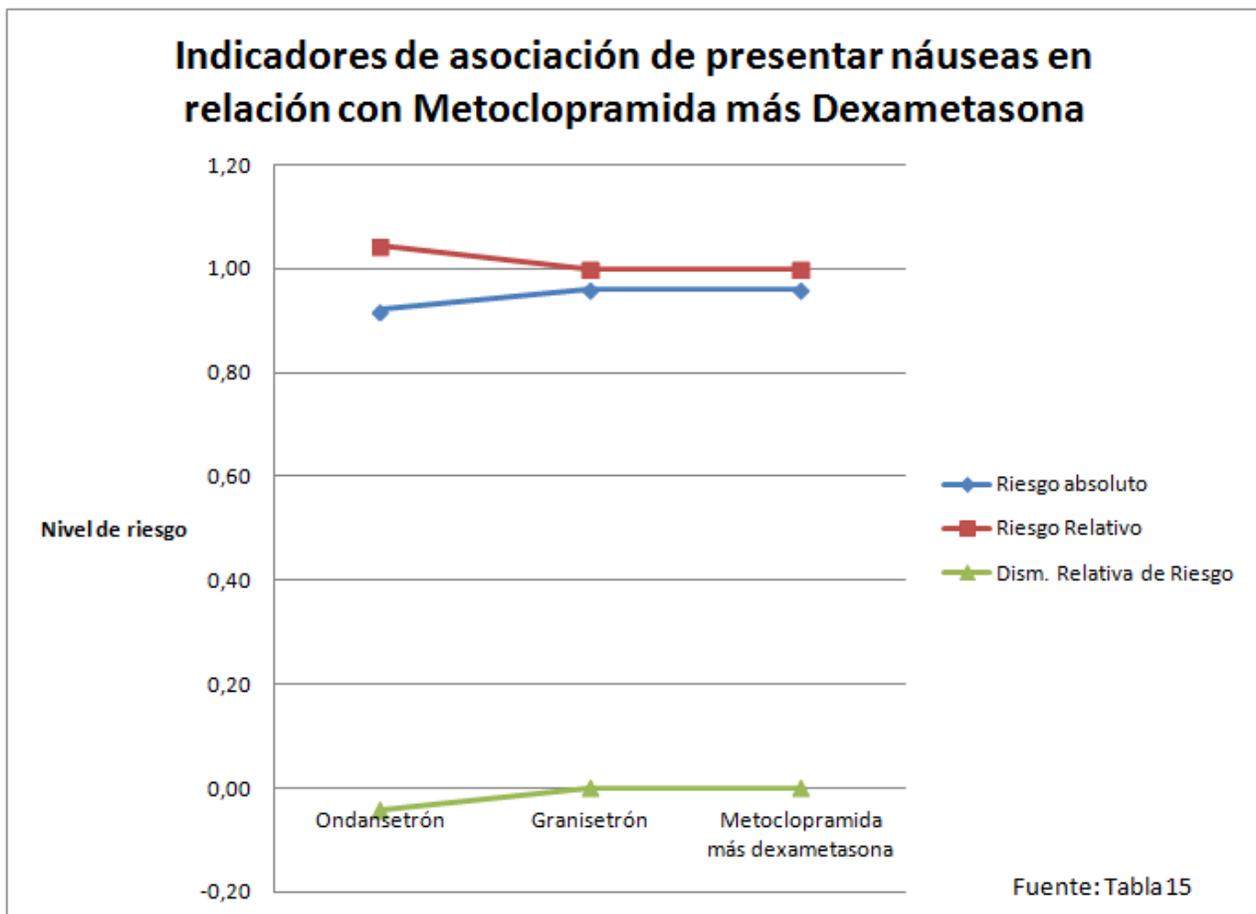


Tabla 16

Indicadores de asociación de presentar náuseas en relación con metoclopramida más dexametasona

Tipo de profilaxis	Ondansetrón	Granisetrón	Metoclopramida más dexametasona
Riesgo absoluto	0.88	0.96	1
Riesgo Relativo	1.14	1.04	1
Dism. Relativa de Riesgo	-0.12	-0.04	0

Fuente: elaboración propia

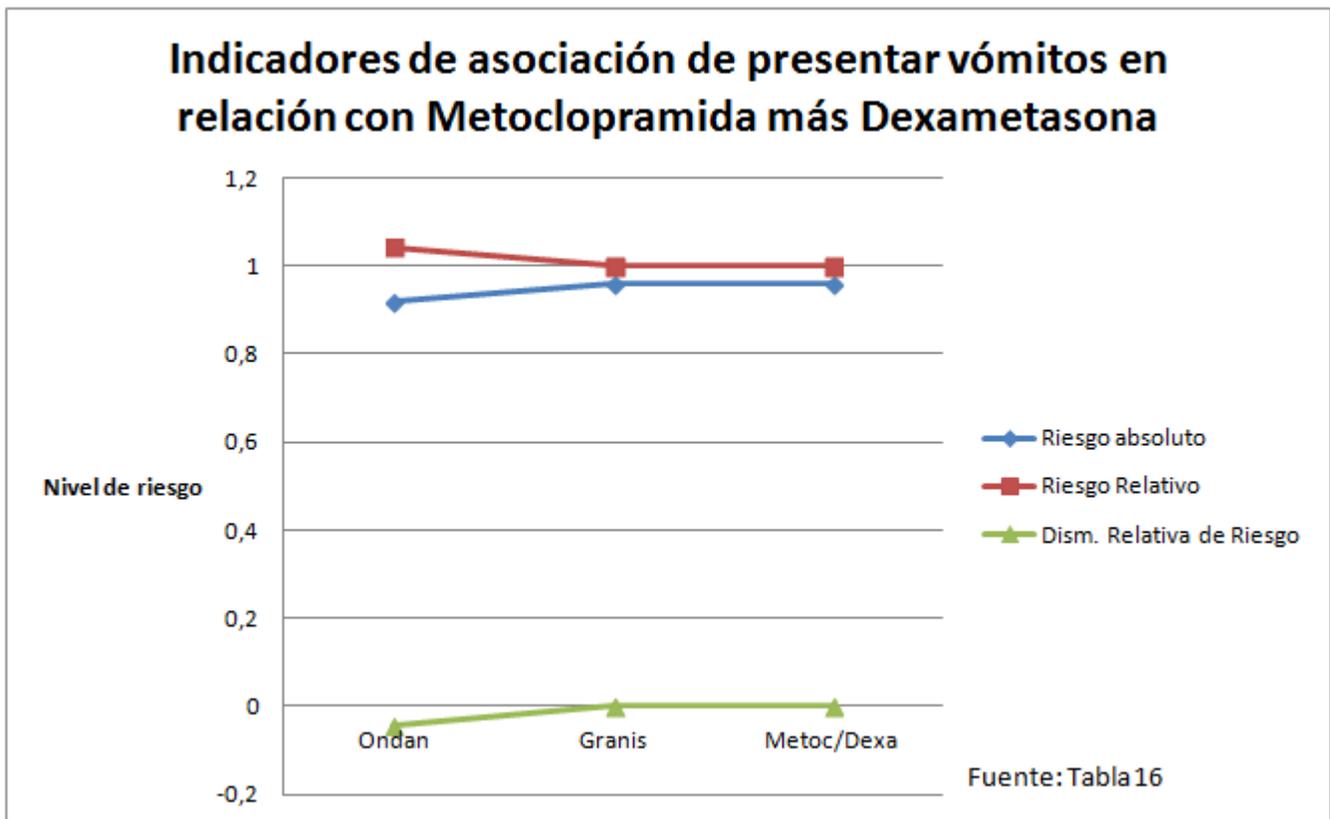


Tabla 17

Indicadores de asociación de presentar RAM en relación con metoclopramida más dexametasona

Tipo de profilaxis	Ondansetrón	Granisetrón	Metoclopramida más dexametasona
Riesgo absoluto	0.08	0	0.36
Riesgo Relativo	4.5	NE	1
Dism. Relativa de Riesgo	-0.78	-1	0

Fuente: elaboración propia

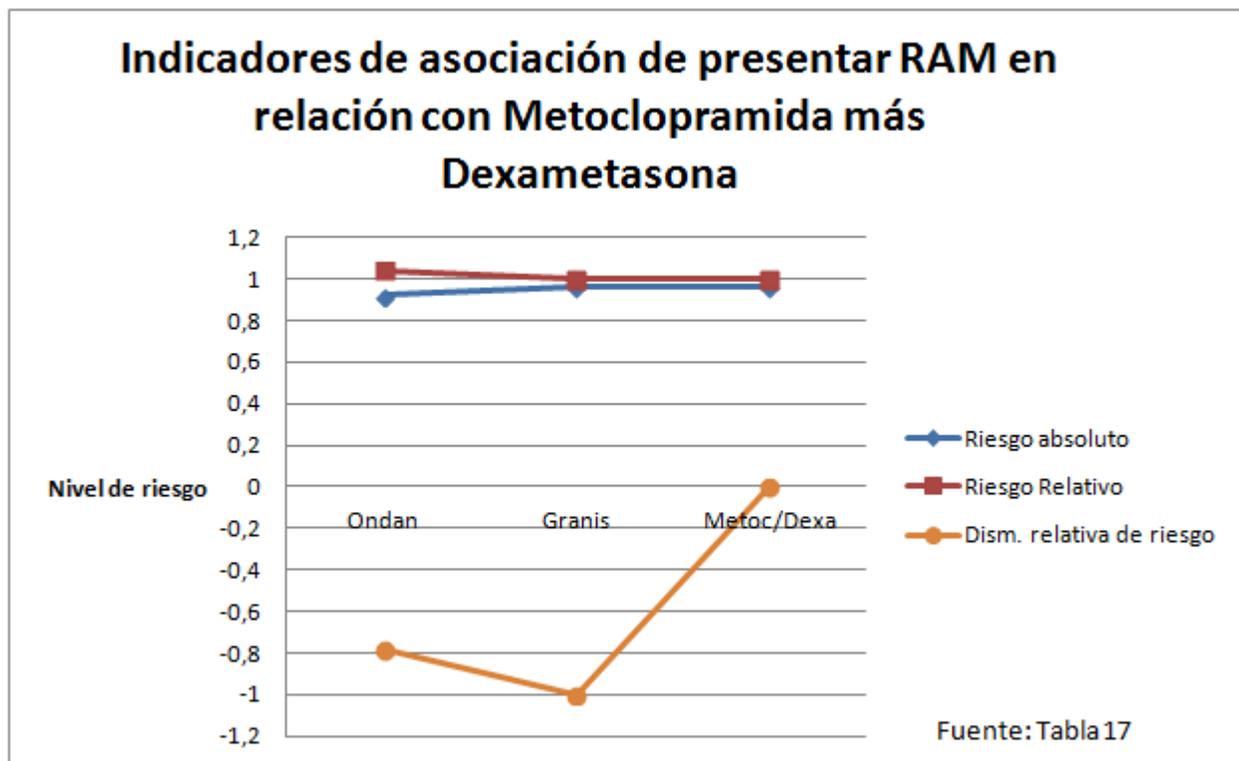


Tabla 18

Número Necesario a Tratar para eventos eméticos en relación al comparador

	Ondansetrón	Granisetron
Náuseas	25	NE
Vómitos	8.33	25

Fuente: elaboración propia

