



Universidad Veracruzana

**COMPARACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE ONDANSETRON vs. ONDANSETRON
+ METOCLOPRAMIDA EN LA PREVENCIÓN DE NAUSEA Y VOMITO
POSTOPERATORIO EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA BAJO ANESTESIA
GENERAL**

MODALIDAD: PROTOCOLO DE INVESTIGACION

Investigación de Postgrado

Investigador: Ricardo F. Bonilla Cortes

Médico residente de primer año anestesiología

Asesor temático: Dra. Luz Vanessa Hernández Olivares

Medico Anestesiólogo adscrita al hospital general regional de Orizaba
"Dr. Ignacio García Téllez "

Orizaba Veracruz

FEBRERO 2014

INTRODUCCION

Las náuseas y los vómitos postanestésicos son un efecto indeseable y desagradable. Se presentan en 20 a 50 % de los casos de anestesia general de distintos procedimientos quirúrgicos.

La náusea y el vómito postoperatorio (NVPO) es una complicación de mucho interés para los anestesiólogos. Se estima que entre el 25% y el 30% de los pacientes presentan NVPO, y que alrededor del 0,2% no obtienen mejoría clínica a pesar del uso adecuado de las intervenciones disponibles para la prevención y el tratamiento. En grupos de pacientes de alto riesgo la incidencia de NVPO puede alcanzar el 70%. Esta complicación anestésica es una causa importante de tránsito lento por la unidad de cuidados post-anestésicos (UCPA) y de disminución en la satisfacción de los pacientes. Esto se presenta a pesar de la introducción de nuevas técnicas quirúrgicas y anestésicas menos inductoras de emesis. Pero la NVPO no solo genera incomodidad en los pacientes, sino que también induce algunas complicaciones más graves al incrementar la tensión de las suturas, aumentando el sangrado postoperatorio y la dehiscencia del sitio quirúrgico, además eleva el riesgo de aspiración pulmonar, deshidratación y desequilibrios hídricos y electrolíticos.

JUSTIFICACION:

A pesar de los adelantos tecnológicos, farmacológicos y el conocimiento de la fisiopatología de NVPO, aún no se ha logrado disminuir significativamente su incidencia, así como tener un tratamiento de referencia.

La mayoría de estudios para NVPO presentan resultados muy variados debidos más que todo a la falta de homogeneidad al momento de escoger las poblaciones a estudiar. Los resultados de efectividad de las intervenciones tanto para la prevención como la terapéutica en NVPO son poco entendidas, así como la relación de dosis y respuesta que se ha observado en los estudios doble ciego , controlados y aleatorizados. La aproximación optima de las intervenciones terapéuticas para prevenir las náuseas y vomito pos operatorio no están muy bien dilucidadas.

Actualmente se recomienda utilizar combinación de drogas, la metoclopramida debido a su mecanismo de acción es usada extensamente en la práctica clínica, sin embargo la dosis respuesta de la metoclopramida en la prevención de NVPO nunca se ha establecido y permanece con resultados contradictorios.

Fui la hipótesis que con dosis mayores de metoclopramida que las convencionalmente usadas y asociadas a Ondansetron era posible disminuir la incidencia de las NVPO en paciente sin aumentar los eventos adversos.

MARCO TEORICO:

Las náuseas y los vómitos son una secuela indeseable y desagradable durante la etapa de recuperación anestésica, observándose con una frecuencia de 25 a 55 % en pacientes adultos, sobre todo después de la anestesia general.

Las náuseas se definen como una sensación de malestar, que el sujeto refiere como deseo de vomitar. Se perciben en la parte posterior de la faringe y en el epigastrio; y se acompañan de: pérdida del tono gástrico, contracciones duodenales y reflujo del contenido intestinal al estómago.

Los arqueos se definen como las contracciones rítmicas y espasmódicas de los músculos respiratorios torácicos y abdominales, sin expulsión del contenido gástrico.

El vómito o emesis, es la expulsión violenta del contenido gástrico a través de la boca, siendo causado por la contracción fuerte y sostenida de los músculos abdominales, el descenso del diafragma y la apertura del cardias. El acto del vómito implica una secuencia de eventos que pueden dividirse en tres fases: pre-eyectiva, eyectiva y post-eyectiva

La fase pre-eyectiva se caracteriza por náuseas, acompañadas de signos autonómicos como salivación, deglución, palidez, taquicardia.

La fase eyectiva comprende al vómito, caracterizado por contracciones fuertes y sostenidas en la porción proximal del intestino, del esfínter pilórico y de la porción pilórica del estómago. Estas tres respuestas llenan el cuerpo y el fondo del estómago, dilatándolo; a continuación hay relajación de los esfínteres superior e inferior del esófago, inspiración y cierre de la glotis. La contracción de los músculos abdominales y del diafragma ocasionan que el estómago expulse su contenido.

La fase post-eyectiva consiste en respuestas autonómicas y viscerales que devuelven al organismo a un estado de reposo, con o sin náuseas residuales.

CENTRO DEL VOMITO

El vómito es un acto de naturaleza refleja, integrado en el bulbo raquídeo. El centro del vómito está situado en la substancia reticular del bulbo y es activado por el área postrema que a su vez, recibe los impulsos aferentes capaces de originar el reflejo del vómito. Los impulsos aferentes provienen principalmente del aparato digestivo, sin embargo, los impulsos aferentes originados en un infarto del miocardio, un cólico renal, una pleuritis, etc., pueden desencadenar el vómito.

La zona desencadenante quimiorreceptora (ZDQ) se localiza en el área postrema del bulbo raquídeo, en la parte inferior del cuarto ventrículo.

El bulbo raquídeo tiene gran diversidad de neurotransmisores, entre los que figuran los receptores de dopamina, serotonina, histamina, acetilcolina y de opiáceos. Los distintos estímulos del vómito pueden tener relación con varios de estos receptores por lo que el bloqueo de éstos es un mecanismo de acción de los fármacos antieméticos. Los medicamentos anticolinérgicos y antihistamínicos son utilizados para controlar el vómito asociado con la Cinetosis. La metoclopramida bloquea los receptores dopaminérgicos

La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) desempeña un papel importante en las náuseas y vómitos inducidos por radiación y fármacos citotóxicos. Parece ser que también interviene en las náuseas y vómitos postoperatorios (NAVPO). Se han identificado receptores 5-HT no sólo en el área postrema (donde se localiza la ZDQ y el centro del vómito) sino también periféricamente en el tracto gastrointestinal.

Los receptores de la 5-HT se han clasificado en cuatro grupos principales: 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3 y 5-HT4. Este último parece tener que ver con la motilidad gastrointestinal y se encuentra ampliamente distribuido en el cerebro.

Se han identificado otros subtipos de los receptores 5-HT1: 5-HT1a, 5-HT1b, 5-HT1c y 5-HT1d. Al parecer los receptores 5-HT1b no existen en el hombre

Las náuseas y vómitos postoperatorios representan serios problemas para los pacientes que se someten a procedimientos anestésico-quirúrgicos. La frecuencia de vómitos postoperatorios está influenciada por varios factores, siendo más frecuente en los pacientes jóvenes y en los pacientes pediátricos; las mujeres tienen de 2 a 4 veces más probabilidades de experimentar náuseas y vómitos en el postoperatorio con relación a los varones. También es más frecuente en los pacientes obesos, se dice que una causa probable puede ser la dificultad para establecer una vía aérea, lo que ocasiona mayor incidencia de insuflación gástrica durante la ventilación manual con mascarilla oronasal.

Con la administración de anestesia general, sobre todo si se utilizan narcóticos para la inducción o el mantenimiento, aumenta la incidencia de náuseas y vómitos en el período postoperatorio.

Los niños sometidos a cirugía para corrección de estrabismo, orquidopexia, adenoamigdalectomía y adenoidectomía, cursan con mayor frecuencia de náuseas y vómitos postoperatorios.

En los adultos se ha reportado una mayor incidencia después de procedimientos gastrointestinales, cirugía abdominal, cirugía otológica, oftálmica y laparoscópica, así como después de dilatación cervical y legrado uterino instrumental.

Los antecedentes de náuseas, vómitos y Cinetosis en el preoperatorio son factores predisponentes de náuseas y vómitos postoperatorios. Se ha afirmado que estos pacientes podrían tener un arco reflejo bien desarrollado.

Otros autores reportan que la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios llega a ser hasta de 92 % y representan un riesgo potencial para desarrollar complicaciones como, deshidratación, desequilibrio electrolítico, hipertensión venosa, dehiscencia de la herida quirúrgica, etc.

La complicación más temida, con una mortalidad que va de 3 a 70 % es el Síndrome de Mendelson, que es una neumonitis causada por la aspiración del contenido gástrico a la tráquea, los bronquios y las vías aéreas inferiores.

Los pacientes con náuseas y vómitos suelen permanecer 50 % más de tiempo en la sala de recuperación, que aquellos que no presentan esta complicación; alterándose así el flujo de pacientes en el hospital. Además el paciente queda con una experiencia desagradable del procedimiento anestésico-quirúrgico.

Lo ideal es que se lleve a cabo un manejo PREVENTIVO, más que curativo, para llevar al mínimo la morbilidad y proporcionar bienestar al paciente.

Se han empleado muchos fármacos para controlar las náuseas y los vómitos postoperatorios. El problema con la mayor parte de ellos es que tienen una elevada incidencia de efectos secundarios indeseables, sobre todo cuando se aumenta la dosis, siendo la sedación uno de los efectos secundarios que puede retrasar el alta de los pacientes.

Entre los medicamentos más utilizados se incluyen el Dehidrobenzoperidol y la Metoclopramida

DEHIDROBENZOPERIDOL (DHBP)

Pertenece al grupo de las butirofenonas, es un tranquilizante mayor con actividad antiemética importante; antagoniza los receptores dopaminérgicos y bloquea la estimulación de la ZDQ en el bulbo raquídeo. Es excretado en la orina y las heces en una proporción de 75 y 25 % respectivamente, sobre todo en forma de metabolitos.

Antes de su excreción sufre un proceso metabólico importante en el hígado. Aunque la vida media del DHBP es de dos horas y media, sus metabolitos pueden permanecer en el organismo a niveles significativos durante un período de 8 a 12 horas.

El pre tratamiento con DHBP por vía endovenosa disminuye la incidencia de vómitos hasta en 80 %. Se han realizado estudios para establecer la dosis apropiada del droperidol como agente antiemético, diversos autores recomiendan de 10-20 ug/Kg. para los adultos, estableciendo que la dosis de 20 ug/Kg. ofrece mayor protección contra el vómito postoperatorio.

En los niños las dosis utilizadas oscilan de 25 a 75 ug/Kg.

El DHBP puede ocasionar vasodilatación periférica e hipotensión en el postoperatorio, por lo que se debe utilizar con precaución en personas hipovolémicas o que cursen con hipotensión.

Otros autores refieren que el droperidol está asociado con mayor incidencia de agitación postoperatoria, así como somnolencia significativa. Los efectos extrapiramidales que pueden causar nerviosismo y ansiedad se presentan con dosis mayores y pueden retrasar el alta de los pacientes.

METOCLOPRAMIDA

La metoclopramida pertenece al grupo de las benzamidas, con acciones antieméticas centrales y periféricas. Tiene efectos antidopaminérgicos centrales. Actúa en vías gastrointestinales superiores. Sensibiliza al estómago a la acción de la acetilcolina y con ello estimula la motilidad gástrica. También aumenta el tono en reposo del esfínter esofágico inferior, en tanto que relaja el esfínter pilórico y el bulbo duodenal durante las contracciones gástricas y acelera el peristaltismo en la porción proximal del intestino delgado. De lo que resulta un aceleramiento en el tiempo de vaciamiento gástrico y el acortamiento de tránsito por el intestino delgado.

En el período pre anestésico auxilia a eliminar el contenido gástrico con lo que se puede prevenir la bronco aspiración, al mismo tiempo que reduce la incidencia de náusea y vómito. Su duración es de 2 horas. Las dosis usuales son de 10 a 20 mg por cada 70 Kg. de peso en el adulto promedio. Al administrar metoclopramida a la dosis de 150 ug/Kg. profilácticamente, algunos autores reportan una efectividad como antiemético que va de 40 a 75 %, dependiendo del tipo de cirugía y de la edad del paciente, ya que la efectividad fue mayor al aumentar la edad del paciente.

La metoclopramida tiene como ventajas que, la duración de la somnolencia, el regreso de la orientación y el tiempo para dar de alta al paciente son menores que con droperidol.

ONDANSETRON

El Ondansetron es un antagonista del receptor de serotonina (5-HT₃), se ha utilizado desde hace varios años para controlar las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia y la radioterapia. Recientemente se ha introducido en la práctica anestésica para control de la emesis ya que tiene acción central y periférica.

El Ondansetron es un potente antagonista, altamente selectivo, de los receptores 5-HT₃, que se localizan en gran cantidad en el área postrema, tracto del núcleo solitario y otras áreas del cerebro, así como en las terminales aferentes del nervio vago.

Fue estudiado en relación con el vómito inducido por la quimioterapia para el cáncer, que está asociado con la liberación de serotonina de las células enterocromafines del intestino delgado. Presumiblemente la liberación de serotonina estimula los receptores aferentes vágales 5-HT y/o el reflejo central del vómito.

El peso molecular del Ondansetron es de 365.8 daltons. A la dosis de 4 mg las concentraciones plasmáticas pico se alcanzan en aproximadamente 7 a 11 minutos dependiendo de la velocidad de administración. La vida media de eliminación está entre 3 y 5 horas. Su unión a las proteínas plasmáticas es de 70 a 76 %. Se metaboliza en el hígado y se excreta principalmente por la orina como metabolitos de fase 1 (glucuronidos y sulfatos), encontrando en ella menos de 10 % del fármaco intacto. Los metabolitos son excretados en orina y heces.

La dosis óptima de Ondansetron en la profilaxis de las náuseas y vómitos postoperatorios ha sido establecida en 4 mg, administrados intravenosamente antes de inducir la anestesia.

La administración profiláctica de Ondansetron es superior al Dehidrobenzoperidol y a la Metoclopramida en la prevención de las náuseas y vómitos después de la anestesia general, con una eficacia que va de 70 a 86 %, sin los efectos indeseables que son más frecuentes con los otros medicamentos (somnolencia, nerviosismo, etc.).

No hay evidencia de efectos adversos en la función cardíaca (EKG, gasto cardíaco, presión sanguínea y frecuencia cardíaca) ni en la función hemostática de pacientes

voluntarios. La depresión respiratoria inducida durante la anestesia general no es potencializada por el Ondansetron.

Aproximadamente 60% de los procedimientos quirúrgicos se llevan al cabo bajo anestesia general y la frecuencia de náuseas y vómitos postoperatorios oscila entre 30 y 40 %. Habitualmente no se utiliza tratamiento profiláctico y cuando se presenta el vómito, excepcionalmente, se ha usado el difenidol.

Por lo anterior, se realizara la siguiente investigación con el fin de conocer si la efectividad del Ondansetron aumenta con la adición de Metoclopramida, en base a que por el mecanismo de acción de ambos fármacos, se pueden obtener efectos sinérgicos.

OBJETIVO GENERAL

Demostrar que la frecuencia de náuseas y vómitos postoperatorios son menores en pacientes a los que se administra Metoclopramida con Ondansetron, en comparación a los que se administra Ondansetron únicamente.

Se estudiarán pacientes operados bajo anestesia general Divididos al azar, en 2 grupos; uno tratado con Metoclopramida-Ondansetron y el otro con Ondansetron solamente.

Después del procedimiento anestésico-quirúrgico se evaluarán las náuseas en una escala numérica lineal del 0 al 10 en donde 0 correspondió a la ausencia de náuseas y 10 a la náusea más intensa posible. También se midió el vómito

METODOLOGIA

HIPOTESIS:

¿Será menor la frecuencia de náuseas y vómitos postoperatorios en pacientes que reciben Metoclopramida-Ondansetron, en comparación con los que reciben Ondansetron únicamente?.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo Clínico Controlado (longitudinal, prospectivo, comparativo y experimental)

UNIVERSO DE TRABAJO

Queda constituido por los pacientes que se someterán a intervención quirúrgica en diversos turnos bajo anestesia general, en el período comprendido de abril de 2014 a marzo de 2015

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES SEGÚN LA METODOLOGÍA

VARIABLES INDEPENDIENTES:

-La administración de Ondansetron

-La administración de Metoclopramida + Ondansetron

VARIABLES DEPENDIENTES:

La intensidad y frecuencia de las náuseas

La frecuencia de vómitos

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes de cualquier sexo: masculino o femenino

Con edad de 15 a 60 años

Con estado físico de 1 a 3, según la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA)

Que ameriten cirugía bajo anestesia general

Que no requirieran colocación de sonda nasogástrica

Que no estén recibiendo antieméticos en los 3 días previos a la cirugía

Que acepten participar en el estudio

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

Pacientes menores de 15 y mayores de 60 años

Pacientes embarazadas

Con estado físico de 4 a 5 según la ASA

Que estén utilizando antieméticos en forma crónica

Que no acepten participar en el estudio

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Cuando se coloque sonda nasogástrica durante el transoperatorio.

Paciente que permanezcan intubados.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Larijani GE, Gratz Y, Afshar M, Minassian S. Treatment of postoperative nausea and vomiting with Ondansetron: a randomized, double blind comparison with placebo. *Anesth Analg* 1991; 73:246-9.

Jacob SW, Francone CA, Lossow WJ. Anatomía y fisiología humana 4th. Ed México: Interamericano 1992: 499-500

Nava SJ: Neurología clínica. 3a. de. México: Impresiones Modernas 1 978: 1 00.

Parnass SM. Problemas terapéuticos en la unidad de cuidados postanestesia de cirugía ambulatorio. *Anesthesiol Clin North Am* 1990; 2:375-94.

Camu F, Laurence MH, Verbessem: Incidence and aetiology of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anesthesiol* 1992; 9 (Suppl 6): 25-31.

Anonymous. Nausea and vomiting after general anesthesia *Lancet* 1989; 1:651-2.

Naylar RJ, Rudd JA. Pharmacology of Ondansetron. *Eur J Anesthesiol* 1992; 9 (Suppl 6):3-1 0.

Alon E, Himmeischor S. Ondansetron in the treatment of postoperative vomiting a randomized, double blind comparison with droperidol and metociopramide. *Anesth Anaig* 1992; 75:561-5.

Kapur PA. Editorial. The biq "little problem" *Anesth Anaig* 1991; 73:243-5.

Rose JB, Martin TM, Corddry DH, Zagnoev M, Kettrick RG. Ondansetron reduces the incidence and severity of postestrabism repair vomiting in children *Anesth Anaig* 1 994; 79:486-9

Litman RS, Wu CI, Catanzaro FA. Ondansetron decreases emesis after tonsillectomy in children. *Anesth Analg* 1994; 8:478-81

Ferrari LR, Danion JV. Metoclopramide reduces the incidence of vomiting after tonsillectomy in children. *Anesth Analg* 1992; 75:351-4

Bodner M, White PF. Antiemetic efficacy of ondansetron after outpatient laparoscopy. *Anesth Analg* 1991; 73:250-4.

Parnass SM. Consideraciones anestésicas en pacientes otorrinolaringológicos ambulatorios. *Anesthesiol Clin North Am* 1993; 3:545-64

Litwack K, Saleh D. Recuperación del paciente otorrinolaringológico operado. *Anesthesiol Clin North Am* 1993; 3:709-18.

Gómez de la Cortina RJ. Complicaciones anestésicas en el postoperatorio. En: Aldrete JA, eds *Texto de Anestesiología teórico-práctico*. México: Salvat, 1986: Vol. I: 881.

Mingus MI, Zahl K, Brandorf et al. Droperidol dose-response in outpatients following alfentanil-N₂O anesthesia. *Anesthesiology* 1990; 73:A34

Khalil SN, Kataria B, Pearson K et al. Ondansetron prevents postoperative nausea and vomiting in women outpatients. *Anesth Analg* 1994; 79:845-51

Smit Y, White PF. History and scope of day case anaesthesia: past, present and future. En: Whitwam JG: *Day-case anaesthesia and sedation*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994:1-16

Dob DP, Whitman. Pharmacology and day-case anaesthesia. En: Witwam, eds *Day-case anaesthesia and sedation*. Oxford. Blackwell Scientific Publications, 1994: 20-48

Mc Kenzie R, Kovac A, O'Conner T et al. Comparison of ondansetron versus placebo to prevent postoperative nausea and vomiting in women undergoing ambulatory gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1993; 8:21-8.

Scudery P, Wetchier B, Sung Y, et al. Treatment of postoperative nausea and vomiting after outpatient surgery with 5-HT₃-antagonist ondansetron. *Anesthesiology* 1993; 78:15-20.

Baber N, Palmer JI, Frazer NM, Pritcher JF. Clinical pharmacology of ondansetron in postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anesthesiol* 1992; 9(Suppl 6):11-18.