



**MEDICINA
UNIVERSITARIA**

www.elsevier.es



ARTÍCULO ORIGINAL

Palonosetrón vs. ondansetrón con metoclopramida para la profilaxis de náusea y vómito postoperatorio

Ana María Espinosa-Galindo,¹ José Raymundo Torres-Fabela,¹ Ulises Cruz-Ferretti,¹ Josué Israel Gómez-Aguilera,¹ Dionicio Palacios-Ríos,¹ Óscar Vidal-Gutiérrez²

¹ Servicio de Anestesiología, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L., México

² Servicio de Ginecología, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L., México

Recibido: Febrero 2013. Aceptado: Septiembre 2013

PALABRAS CLAVE

Náusea, vómito, histerectomía, antiemético, México.

Resumen

Objetivo: Comparar la eficacia antiemética de palonosetrón vs. ondansetrón/metoclopramida para la profilaxis de náusea y vómito postoperatorio inducido por morfina epidural, en mujeres a quienes se les realizó histerectomía.

Material y métodos: Ensayo clínico controlado, longitudinal, prospectivo, comparativo, aleatorizado, doble ciego en 80 pacientes, programadas para histerectomía abdominal o vaginal. Se investigó la presencia de náusea y vómito a la una, dos, 12 y 24 del periodo postoperatorio, así como la intensidad del dolor, según escala visual análoga.

Resultados: La náusea se presentó en el 10% de las pacientes tratadas con palonosetrón a las 12 horas, y en las pacientes tratadas con ondansetrón/metoclopramida se presentó a la una, dos, 12 horas en un 2.5%. El vómito se observó en el grupo tratado con palonosetrón en el 10% a las 12 horas, y en el 2.5% durante la recuperación en el grupo ondansetrón/metoclopramida, sin observar diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$).

Conclusiones: No se encontró una superioridad de palonosetrón sobre el empleo de ondansetrón/metoclopramida, para la profilaxis de náusea y vómito secundario al uso de morfina epidural.

Correspondencia: Dra. med. Ana María Espinosa Galindo. Servicio de Anestesiología, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León. Av. Madero y Gonzalitos s/n, Colonia Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L., México. Teléfono: 8389 1136. Correo electrónico: anamariaeg@yahoo.com.mx

KEYWORDS

Nausea, vomiting, hysterectomy, antiemetic, Mexico.

Palonosetron vs. ondansetron with metoclopramide for prophylactic postoperative nausea and vomiting

Abstract

Objective: To compare the efficacy of palonosetron vs. ondansetron/metoclopramide for postoperative nausea and vomiting induced by epidural morphine in female patients subjected to an hysterectomy.

Material and methods: A controlled, longitudinal, prospective, comparative, randomized, double blind clinical trial was carried out in 80 patients (40 per group) programmed for abdominal or vaginal hysterectomy. Nausea and vomiting was investigated at one, two, 12 and 24 hours postoperative, and the level of pain using the visual analogue scale.

Results: Nausea was present in 10% of the patients treated with palonosetron at 12 hours and in patients treated with ondansetron/metoclopramide at different intervals with a incidence 2.5%. Vomiting was observed in the palonosetron group in 10% at 12 hours and in 2.5% during recovery in the ondansetron/metoclopramide group. However, no significant difference was observed ($p>0.05$).

Conclusions: The superiority of palonosetron over ondansetron/metoclopramide for prophylaxis of nausea and vomiting secondary to epidural morphine was not found.

Introducción

La histerectomía abdominal es el procedimiento quirúrgico ginecológico realizado más frecuentemente en el mundo.¹ Constituye un evento quirúrgico mayor, con efectos fisiopatológicos similares a otras laparotomías de abdomen bajo; el dolor agudo e intenso es la molestia más común en las pacientes sometidas a este procedimiento quirúrgico.^{2,3}

Los opioides como la morfina, siguen constituyendo la piedra angular para el tratamiento del dolor postoperatorio.³ La morfina surgió en 1806 y se ha usado para el tratamiento del dolor postoperatorio desde 1850.^{4,5} Es un potente agonista de los receptores opiáceos μ . Los receptores opiáceos incluyen los μ (miu), κ (kappa) y δ (delta), todos ellos acoplados a proteína G y actuando como moduladores, tanto positivos como negativos, de la transmisión sináptica que tiene lugar a través de estas proteínas.^{6,7}

Los opioides actúan como agonistas de los receptores κ , cerrando los canales de potasio voltaje-dependientes y abriendo los canales de potasio calcio-dependientes (agonistas de los receptores μ y δ), lo que ocasiona una hiperpolarización y una reducción de la excitabilidad de la neurona.⁸ El tratamiento efectivo del dolor está asociado a un aumento en la satisfacción del paciente, movilización más temprana, estancia hospitalaria más corta y disminución en los costos.⁹

Después de la utilización de morfina epidural se ha observado que la náusea y el vómito son los efectos adversos más frecuentes y desagradables, es por ello que el mejor entendimiento de estas fisiopatologías, contribuye de una manera positiva en la eliminación de las mismas y en el desarrollo de mejoras sustanciales en el control

emético, lo que conlleva a una mejor calidad de vida para el paciente intervenido.¹⁰⁻¹² Se han empleado combinaciones de antieméticos, con diferente mecanismo de acción, para la profilaxis y tratamiento de estos síntomas en el postoperatorio, entre los más utilizados está el palonosetrón antagonista de los receptores 5-HT₃ de la serotonina que bloquea la transmisión serotoninérgica hasta el centro del vómito.¹³⁻¹⁴ El palonosetrón presenta una elevada selectividad para los receptores 5-HT₃, sin ninguna actividad significativa frente a otros tipos de receptores serotoninérgicos;¹⁵ su potencia inhibidora es de 10-30 veces mayor que la del ondansetrón.¹⁶ El ondansetrón es un antagonista potente altamente selectivo de los receptores tipo 3 de la serotonina (5-HT₃),¹⁷ el efecto de ondansetrón en la prevención de la náusea y el vómito se debe al antagonismo de la serotonina en los receptores 5-HT₃ localizados a niveles central y periférico; la metoclopramida es un antagonista dopaminérgico que estimula la motilidad del músculo liso del tracto gastrointestinal superior sin estimular las secreciones pancreáticas biliares o gástricas.^{18,19}

Se han identificado factores que aumentan el riesgo de presentar náusea y vómito en el periodo postoperatorio, entre estos están el género femenino, no fumadores, historia de náusea y vómito postoperatorios, y cinetosis. Algunos estudios han descrito también como factores de riesgo independientes: antecedente de migraña, corta edad, ansiedad, y encontrarse en la clase I o II de la clasificación de ASA.^{19,20}

El objetivo de nuestro estudio fue comparar la eficacia antiemética de palonosetrón vs. ondansetrón/metoclopramida para la profilaxis de náusea y vómito postoperatorio inducido por morfina epidural, en mujeres a quienes de les realizó histerectomía.

Material y métodos

Previo aprobación por el Comité de Ética, y el Comité de Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario Universidad Autónoma de Nuevo León, realizamos este ensayo clínico controlado, longitudinal, prospectivo, comparativo, aleatorizado, doble ciego, durante el periodo de septiembre 2011 a agosto 2012. Todas las pacientes fueron programadas electivamente para histerectomía abdominal o vaginal, aceptaron participar voluntariamente en nuestro estudio mediante la firma del consentimiento informado. Se incluyeron: pacientes entre 35 y 55 años de edad, ASA I-II, quienes recibieron morfina epidural como analgesia postoperatoria. Se excluyeron a aquellas con el antecedente de haber desarrollado náusea y vómito postoperatorio, antecedentes de trastornos psiquiátricos, tratadas con depresores del sistema nervioso central (SNC), así como pacientes alérgicas a morfina, palonosetrón, ondansetrón o metoclopramida.

A todas las pacientes se les administró midazolam 1 mg y fentanilo 50 mcg intravenoso, como medicación preanestésica. Posteriormente, se realizó un bloqueo neuroaxial epidural, una vez efectuado este, se verificó el nivel anestésico para la realización de la cirugía. Las pacientes fueron monitorizadas con electrocardiograma continuo con las derivaciones DII y V5, pulso-oximetría y presión arterial no invasiva cada 5 minutos durante todo el procedimiento, recibieron oxígeno a 5 litros por minuto mediante mascarilla facial. En la etapa final del procedimiento quirúrgico, de acuerdo al grupo en estudio se les administró intravenosamente palonosetrón 0.075 mg; u ondansetrón con metoclopramida 4 mg + 10 mg dosis única, 30 minutos antes de la administración de 1.25 mg de morfina epidural ($-0.01 \cdot \text{edad} + 1.85$)²¹ y se le administró ketorolaco 30 mg intravenoso cada 8 horas para analgesia. La evaluación se realizó a la una, dos, 12 y 24 horas del postoperatorio, se registró la presencia o ausencia de náusea y/o vómito, y la presencia de dolor evaluado utilizando la escala visual análoga (EVA) donde el 0 es igual a "no dolor" y 10 a "dolor intenso", además se documentó el uso de medicamentos de rescate Tramadol 50 mg intravenoso (Tradol®).

Análisis estadístico

Los resultados obtenidos se recabaron en una base de datos desarrollada en programa Excel®, y analizados mediante el programa IBM SPSS® Statistics versión 20. Se obtuvieron los estadísticos descriptivos tradicionales, así como las frecuencias observadas en las variables de tipo cualitativas. Los valores de estudio fueron segmentados, según el medicamento administrado (palonosetrón y ondansetrón con metoclopramida), mediante pruebas de hipótesis para medias y proporciones, según sea el caso para cada tipo de variable (cuantitativas y cualitativas, respectivamente), a una confiabilidad del 95%. La búsqueda de asociación estadística entre las variables se determinó mediante la prueba de *ji cuadrada*, con una confiabilidad del 95%.

Resultados

Un total de 80 pacientes, las cuales fueron divididas aleatoriamente en 40 pacientes por grupo. La edad promedio fue de 44.2 años en el grupo de palonosetrón y de 44.9 años en el grupo ondansetrón con metoclopramida (DE=5.8 años). El principal diagnóstico observado fue la hemorragia uterina anormal y miomatosis, en ambos grupos. No hubo diferencia estadísticamente significativa (Figura 1). Así, en los dos grupos, el principal procedimiento quirúrgico fue histerectomía abdominal (72.5% de las pacientes del grupo de palonosetrón y 80% del grupo de ondansetrón/metoclopramida), sin diferencia significativa, al resto de las pacientes se les realizó histerectomía vaginal.

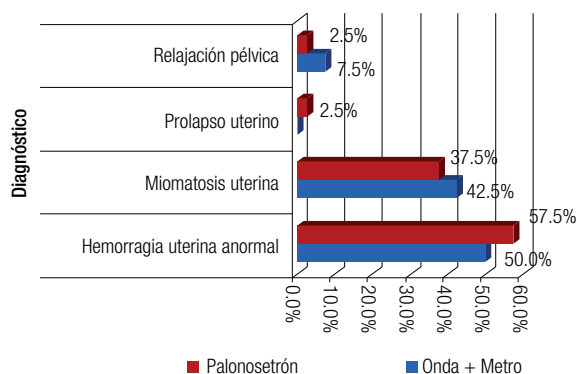
La náusea se presentó a las 12 horas en el 10% de las pacientes tratadas con palonosetrón; las pacientes tratadas con ondansetrón/metoclopramida presentaron náusea en la primera, segunda y 12 horas en el 2.5% (Figura 2). El 10% de las pacientes tratadas con palonosetrón presentaron vómito a las 12 horas, y las pacientes del grupo ondansetrón/metoclopramida tuvieron una incidencia del 2.5% de vómito en la primera hora. Al analizar la presencia de náusea y vómito en ambos grupos (Figuras 2 y 3), no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cada una de las evaluaciones.

El promedio de dolor en todas las pacientes en la EVA fue menor de 4, por lo cual no fue necesario el uso de medicamentos de rescate.

Discusión

La incidencia de náusea y vómito postoperatorios varía de 20%-40%, hasta 70%-80% en pacientes de alto riesgo.²² El género femenino, la historia de mareo, no fumadoras, náusea y vómito postoperatorios previos, son factores de riesgo del paciente.²³ Las pacientes a quienes se les efectuó histerectomía abdominal tienen alto riesgo de presentar náusea y vómito postoperatorios. El género

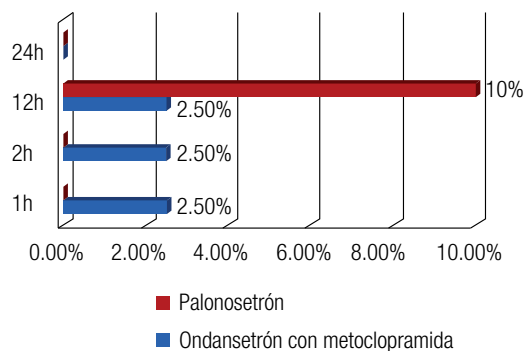
Figura 1. Distribución porcentual de grupo en estudio según diagnóstico.



N=80 pacientes (40 por grupo).

Fuente: Instrumento estandarizado.

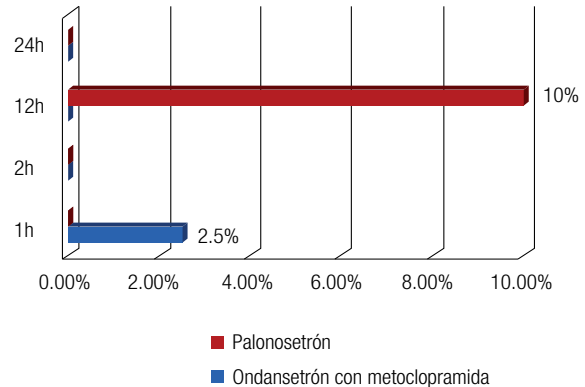
No hubo diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$).

Figura 2. Distribución porcentual de grupo en estudio según incidencia de náusea.

N=80 pacientes (40 por grupo).

Fuente: Instrumento estandarizado.

No hubo diferencia estadísticamente significativa ($p>0.05$).

Figura 3. Distribución porcentual de grupo en estudio según incidencia de vómito.

N=80 pacientes (40 por grupo).

Fuente: Instrumento estandarizado.

No hubo diferencia estadísticamente significativa ($p>0.05$).

femenino y la cirugía ginecológica tienen una mayor incidencia comparada con el género masculino.²⁴ La anestesia espinal se relaciona con baja incidencia en comparación con anestesia general.²⁵

Según las guías de manejo actuales, se recomienda administrar combinación de antieméticos en pacientes con factores de riesgo. Una doble o triple combinación está descrita para su prevención (dexametasona, 5-HT₃, metoclopramida).^{26,27}

La incidencia de náusea y vómito posterior a la administración intratecal o epidural de morfina, se reporta en 30%-74% de los pacientes; la náusea usualmente se presenta en las primeras cuatro horas posteriores a la administración de morfina, y el vómito poco después de la aparición de la náusea.^{5,7,9}

Pérez y colaboradores, compararon la efectividad del ondansetrón vs. ondansetrón/metoclopramida en la prevención de náusea y vómito postoperatorios, reportaron efectividad del ondansetrón en 88%, comparado con 87% en el grupo de ondansetrón más metoclopramida.²⁷ Kontrimaviciute y colaboradores, reportaron una incidencia significativamente menor en el grupo de ondansetrón a las cuatro, seis y nueve horas del postoperatorio.²⁸ Mohamed y colaboradores reportaron que el palonosetrón puede ser una alternativa efectiva a la combinación de metoclopramida más dexametasona, en la profilaxis de náusea y vómito postoperatorios.²⁹

En nuestro estudio, la náusea se presentó a las 12 horas, en el 10% de los pacientes tratados con palonosetrón y, en el grupo ondansetrón/metoclopramida en el 2.5% de las pacientes en la hora uno, dos y 12 del periodo postoperatorio. Además, 10% de las pacientes tratadas con palonosetrón presentaron vómito a las 12 horas y las del grupo de ondansetrón/metoclopramida tuvieron una incidencia del 2.5% del vómito en la primera hora. Apreciamos que la utilización profiláctica del palonosetrón para la náusea y el vómito postoperatorios, presentó una inciden-

cia estadísticamente igual a la observada en pacientes tratados con ondansetrón más metoclopramida, por lo que ambos tratamientos presentaron la misma eficacia.

Conclusiones

Los resultados obtenidos en este estudio no demuestran superioridad de palonosetrón sobre el empleo de ondansetrón/metoclopramida, para la profilaxis de náusea y vómito secundario al uso de morfina epidural.

Sin embargo, si se demostró una tendencia en la reducción de la incidencia de náusea y vómito postoperatorios, asociados al uso de morfina epidural comparada con lo escrito en la literatura en ambos grupos.

La utilización profiláctica de palonosetrón para la disminución de la náusea y el vómito inducido por morfina epidural para la analgesia postoperatoria, presenta una incidencia estadísticamente igual a la observada en pacientes tratados con ondansetrón/metoclopramida, por lo que ambos tratamientos presentan la misma eficacia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores no recibieron ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Referencias

1. Jensen K, Kehlet H, Lund C. Postoperative recovery profile after elective abdominal hysterectomy: a prospective, observational study of a multimodal anaesthetic regime. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26:382-388.
2. Asantila R, Eklund P, Rosenberg PH. Continuous epidural infusion of bupivacaine and morphine for postoperative

- analgesia after hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;35:513-517.
3. Takahashi R, Yamada K, Waseda Y, et al. Postoperative Analgesia with Epidural Morphine for Abdominal Hysterectomy and Cesarean Section. *Journal of Clinical Anesthesia* 2000;24:996-1000.
 4. Bromage PR, Camporesi EM, Durant PA, et al. Nonrespiratory Side Effects of Epidural Morphine. *Anesth Analg* 1982;61:490-495.
 5. Barash PG, Cullen Bruce F, Stoeling RK. *Clinical Anesthesia*, 5th edition. Indianapolis Indiana, EU: Lippincott Williams & Wilkins;2005.
 6. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al. Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Vol II. 9^a edición. México: McGraw-Hill Interamericana; 1996.
 7. Chaney MA. Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can J Anaesth* 1995;42:891-903.
 8. De la Paz Estrada C. Analgesia Postoperatoria con sulfato de morfina en cirugía de abdomen. *Revista Mexicana de Anestesiología* 2004;27:29-32.
 9. Gan TJ, Meyer TA, Apfel CC, et al. Society for Ambulatory Anesthesia Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg* 2007;105:1615-1628.
 10. Hesketh PJ. Chemotherapy induced nausea and vomiting. *N Eng J Med* 2008;358:2482-2494.
 11. American Society of Anesthesiologists. Practice guidelines for Postanesthetic Care. *Anesthesiology* 2013;118:291-307.
 12. Feyer P, Jordan K. Update and new trends in antiemetic therapy. *Ann Oncol* 2011;22:30-38.
 13. Burgos San JA. Palonosetrón. Prevención de las náuseas y vómitos. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital General Universitario de Alicante. Julio 2008.
 14. Saucedo JL, Juárez JC, Carreras S, et al. Palonosetrón. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Hospital Vall d' Hebron, Junio 2006.
 15. Palonosetrón. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Hospitales de Andalucía, Noviembre 2008.
 16. Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetrone compared with ondansetrone in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic-chemotherapy. *Ann Oncol* 2006;17:1441-1449.
 17. Glaxo Laboratory, Ondansetron, Technical monograph, 1992.
 18. Mc Evoy (ed). *Drug Information* 93. Bethesda, USA: American Hospital Formulary Service; 1993.
 19. Watson S, Abbott A. *Tips Receptor Nomenclature Supplement* 1993. Cambridge, England:Elsevier Trends J: 1993. p. 21-22.
 20. Fernández EJ. Receptores y su importancia clínica. En: Morón F, Levy M. *Farmacología General*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2002. p. 55-99.
 21. Ochi G, Yamane C, Arai T. Optimum Dose of Epidural Morphine for Postsurgical Analgesia. *Journal Anesthesia* 1990;4:35-39.
 22. Zeitz K, McCutcheon H, Albrecht A. Postoperative complication in the first 24 hrs: a general surgery. *J Adv Nurs* 2004;46:633-640.
 23. Apfel CC, Roewer N. Postoperative nausea y vomiting. *Anaesthesia* 2004;53:377-389.
 24. Kenny GN. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1994;49Suppl:6 - 10.
 25. Sinclair DR, Chung F, Mezei G. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? *Anesthesiology* 1999;91:109-118.
 26. Gan TJ, Meyer T. Consensus guideline for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2003;97:62-71.
 27. Piper SN, Triem JG, Röhm KD, et al. Prevention for postoperative nausea and vomiting. Randomized comparison of dolasetron versus dolasetron plus dexametazone. *Anaesth* 2003;52:120-126.
 28. Kontrimaviciute E, Baublys A, Ivaskevicius J. Postoperative nausea and vomiting in patients undergoing total abdominal hysterectomy under spinal anaesthesia: a randomized study of ondansetron prophylaxis. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22:504-509.
 29. El Ahl, Mohamed S, Abd El Maksoud, et al. Palonosetrone versus metoclopramide/dexametasone for prevention of postoperative and postdischarge nausea and vomiting in day-case gynecological laparoscopic a double blind randomized controlled study. *Evidence Based Women's Health Journal* 2013;3:127-131.