

## Valoración del tratamiento antiemético con tropisetron por vía oral en la cirugía laparoscópica

Gilberto López Herrera\*, Javier Sólis Soriano\*\*, Ubaldo Ramírez Delgado\*\*, Fernando Rosales Delgado<sup>§</sup>

### RESUMEN

Este trabajo se realizó para evaluar el control de la náusea y el vómito postoperatorio (NVPO) en la cirugía laparoscópica, con tropisetron por vía oral, que es un inhibidor de los receptores de la 5 hidroxitriptamina subtipo 3 (5HT<sub>3</sub>). Nosotros estudiamos 40 pacientes ASA 1 y 2; programados en forma electiva para colecistectomía laparoscópica, administrándose 5 mg de tropisetron por vía oral, preoperatoriamente. Se evaluaron los cambios hemodinámicos, el tipo de cirugía, y la NVPO en forma separada, midiendo la eficacia por el número de eventos presentados durante las primeras 24 horas y la satisfacción del paciente por medio de una escala visual análoga. Dentro de los resultados encontrados se observó que la mayor incidencia del NVPO fue dentro de las primeras 8 horas, en las cuales 24 pacientes presentaron náuseas (60%) y solo 13 vómito (32.5%). Del total de pacientes, 38 en la escala visual análoga lo refirieron como nulo, leve y moderado con aceptación adecuada de la vía oral 95%; solo 2 (5%), pacientes tuvieron NVPO en forma importante. No se presentaron efectos colaterales concernientes al medicamento. Se concluye que la vía oral del tropisetron es una buena alternativa para el control de NVPO en cirugía laparoscópica; pero, en vista de los resultados, sería útil valorar el aumento de la dosis, o bien, valorar la vía intravenosa en forma alternativa con la finalidad de mejorar el efecto. (*Rev Mex Anest*, 1997;20:61-66)

**Palabras clave:** Cirugía laparoscópica, náusea/vómito, tropisetron.

### ABSTRACT

**Oral Tropisetron in the Treatment of Postoperative Nausea and Vomiting in Laparoscopic Cholecistectomy.** This work was made to evaluate tropisetron in the control of postoperative nausea and vomiting (PONV). The study was made in 40 patients ASA 1 and 2 scheduled for elective laparoscopic cholecistectomy. 5 mg. of tropisetron were administred by oral route before surgery. We evaluated hemodynamic changes, type of surgery, and PONV, during the first 24 hours and the degree of satisfactory outcome of each patient in a visual analogous scale (VAS). We found the more incidence in the first 8 hours; in the total group of patients, 24 of them had nausea and only 13 vomiting. , 38 at the VAS refered to it as absent, mild and moderate, with an adequate acceptance of the oral administration (95%), only 2 (5%), patients had PONV in an alarming way. No side effects were found concerning the drug. We concluded that oral administration of tropisetron is a good alternative for the control of the PONV in laparoscopic surgery but due to the results it would be useful to evaluate the intravenous route as an alternative to get better effect. (*Rev Mex Anest*, 1997;20:61-66)

**Key words:** Laparoscopic cholecistectomy, nausea/vomiting, tropisetron.

LA NAÚSEA y el vómito postoperatorios han sido acompañantes frecuentes para muchos pacientes que han sido sometidos a anestesia general y/o alguna de las

cirugías que se han visto asociadas con más frecuencia de estos síntomas, entre ellas se encuentra la cirugía oftalmológica por la tracción de los músculos del ojo, la cirugía de cabeza y cuello, la cirugía abdominal en donde se realiza manipulación visceral, la cirugía laparoscópica por las alteraciones que las concentraciones de bióxido de carbono producen en el organismo<sup>1-3</sup>. La forma de prevenir estos síntomas ha venido

Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional No. 1 "Gabriel Mancera", Departamento de Anestesiología. \*Jefe del Servicio de Anestesiología. \*\*Medico de Base de Anestesiología. §Medico de Base de Cirugia General. Correspondencia: Gilberto López Herrera. Mitla 464 Col. Independencia, Delegación Benito Juárez C. P. 03630. México D.F.

evolucionando desde el reconocimiento de la náusea y el vómito como un mal inevitable y normal en el postoperatorio, pasando por la administración de algunos fármacos como el droperidol, la metoclopramida, etc., hasta la aparición de algunos fármacos novedosos que son capaces de inhibir la ocupación de los receptores de la 5 hidroxitriptamina en especial los 5HT<sub>3</sub>, como el ondansetron con una vida media de 3.5 h y una acción de 8 horas, el genisetron con vida media de 4 horas y su acción de 10 horas, y más recientemente, del tropisetron, que tiene 2 presentaciones, cápsulas y ampollitas, ambas tienen buena absorción por vía oral y una duración de 24 horas con una sola dosis; con estas nuevas cualidades, se requiere su valoración clínica fuera del ámbito oncológico en el que se ha venido ensayando hasta ahora. De esta forma, se hace necesario un estudio que ayude a determinar su eficacia y seguridad en el manejo profiláctico de la náusea y vómito postoperatorio (NVPO) luego de anestesia general para cirugía laparoscópica que en la actualidad es una cirugía intrabdominal rutinaria en nuestro medio y que conlleva alteraciones fisiológicas dadas por los cambios de posición, el establecimiento de neumoperitoneo con CO<sub>2</sub> y la potencial absorción de este gas que, debido a su gran difusibilidad por dilución en el peritoneo y/o a través de los lechos sangrantes, puede causar acumulación en diferentes órganos, causando una irritación en forma constante, sobre los receptores de la 5 hidroxitriptamina en el postoperatorio ocasionando la aparición de NVPO en forma temprana o tardía.

## MATERIAL Y METODOS

Este estudio se llevó a cabo en las instalaciones del Hospital General Regional No. 1 del IMSS "Gabriel Mancera", con los recursos humanos y materiales que habitualmente se utilizan en los casos de cirugía laparoscópica bajo anestesia general. El protocolo de estudio se presentó ante el Comité Local de Investigación para su aprobación.

Se tomó un grupo de 40 pacientes, obteniéndose su consentimiento por escrito; programados en forma electiva para cirugía laparoscópica, con estado físico 1 y 2 de acuerdo con la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA). A todos los pacientes se les administró una cápsula de 5 mgs. de tropisetron con 30 ml. de agua, cuando menos 60 minutos antes del inicio de la anestesia. Se les monitorizó transoperatoriamente con un monitor Artema mod MM 203, para obtener tendencias de EKG, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, tensión arterial no invasiva, concentración

de CO<sub>2</sub> en el gas espirado (capnografía), concentración de O<sub>2</sub> espirado y concentración del agente anestésico en forma automatizada, obteniéndose registros con una impresora HP 500C. Con la finalidad de proporcionar un adecuado neumoperitoneo, se mantuvo en forma constante un monitoreo de relajación neuromuscular con un monitor de relajación (TOF-GUARD®) valorando tanto el tren de 4 como la fase postetánica para medir la calidad de la relajación.

El manejo anestésico se realizó en forma convencional para este tipo de cirugía y de acuerdo con el criterio del médico anestesiólogo encargado del caso, tomando como base un manejo de normoventilación con un ventilador para anestesia (Plarre mod 2400) y sólo realizando cambios de acuerdo a la capnografía cuando fueran necesarios.

Para la evaluación de la náusea y vómito postoperatorios (NVPO), se creó una hoja de control en la cual se anotaron la edad, sexo, peso, tipo de cirugía; tratamiento antiemético, la vía de administración, la dosis, la hora y efectos secundarios. De este modo se realizó la evaluación en 2 partes identificando la eficacia y la satisfacción de la siguiente manera:

La eficacia del producto (eficacia) fue evaluada desde el momento de la administración del tropisetron recopilándose información cada 4 horas desde la salida del quirófano hasta completar las primeras 24 horas de la administración. Se cuantificaron el número de episodios de náusea y/o vómito en cada evaluación definiéndose A1.-Eficacia-náusea y A2.-Eficacia-vómito.

El grado de satisfacción personal con el tratamiento (satisfacción) se valoró de forma subjetiva por cada paciente por medio de una escala visual análoga con 10 valores a elección, marcando con una X el valor correspondiente de acuerdo a la satisfacción del paciente: en donde el valor 1 es "sin molestia alguna" y

**Cuadro I.** Número de eventos presentados de NVPO. Se observa una mayor incidencia de náusea (ver fig. 2).

| Eventos | A-1 Eficacia - Náusea | B-1 Eficacia - Vómito |
|---------|-----------------------|-----------------------|
|         | Pacientes             | Pacientes             |
| 1       | 9                     | 8                     |
| 2       | 7                     | 3                     |
| 3       | 2                     | 2                     |
| 4       | 4                     | 0                     |
| 5       | 1                     | 0                     |
| 6 o más | 1                     | 0                     |
| Total   | 24                    | 13                    |

**Cuadro II.** Distribución del número de eventos presentados con tropisetron 5 mgs por vía oral, donde se observa la mayor incidencia del NVPO entre las 4 a 8 hrs (ver fig. 1).

| No.<br>Eventos | Eficacia - Náusea |   |   |   |       | Eficacia - Vómito |   |   |       |
|----------------|-------------------|---|---|---|-------|-------------------|---|---|-------|
|                | 1                 | 2 | 3 | 4 | Total | 1                 | 2 | 3 | Total |
| Qx             | 1                 | 0 | 0 | 0 | 1     | 0                 | 0 | 0 | 0     |
| Rec            | 4                 | 0 | 0 | 0 | 4     | 1                 | 0 | 0 | 1     |
| 4 hr           | 16                | 1 | 0 | 0 | 17    | 4                 | 2 | 0 | 6     |
| 8 hr           | 8                 | 1 | 0 | 1 | 10    | 6                 | 0 | 0 | 6     |
| 12 hr          | 6                 | 0 | 0 | 0 | 6     | 1                 | 0 | 0 | 1     |
| 16 hr          | 3                 | 1 | 0 | 0 | 4     | 2                 | 0 | 0 | 2     |
| 20 hr          | 1                 | 1 | 0 | 0 | 2     | 1                 | 0 | 0 | 1     |
| 24 hr          | 1                 | 0 | 0 | 0 | 1     | 0                 | 0 | 0 | 0     |
| Total          | 40                | 4 | 0 | 1 | 45    | 15                | 2 | 0 | 17    |

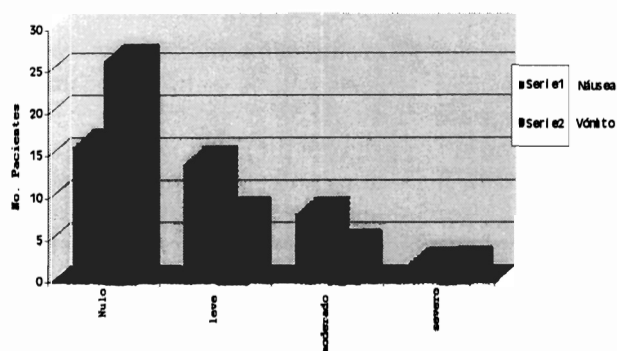
el valor 10 es "el máximo malestar" debido tanto a la náusea como al vómito, definiéndose B1.-Satisfacción-náusea y B2.-satisfacción-vómito. Tales valores fueron clasificados de la siguiente manera: nulo: 1, leve: 2-4, moderado: 5-7, severo: 8-10

También se tomaron en cuenta, la hora de inicio y la aceptación de la dieta para valorar el efecto de tropisetron: cuando la escala visual análoga se mostró como nulo, leve o moderado, se inició la dieta, y ésta solo se suspendió si persistían la náusea y/o el vómito; en caso de referirse como severo se limitó el inicio de la vía oral hasta la próxima valoración a las 4 horas siguientes o más, hasta obtener una disminución de la escala visual análoga, y se valoraron también los efectos secundarios que pudieran presentarse como: constipación, cefalea y efectos extrapiramidales.

## RESULTADOS

Del grupo de 40 pacientes 36 fueron del sexo femenino y 4 del sexo masculino con una edad promedio de  $43.3 \pm 14.5$  años, con un peso promedio de  $67.04 \pm 10.9$  Kg. Todos los pacientes fueron programados en forma electiva para colecistectomía laparoscópica teniendo 22 pacientes un estado físico 1 y 18 pacientes un estado físico 2; a todos se le administró una cápsula de tropisetron de 5 mg con 30 ml de agua por vía oral en un tiempo promedio de  $121 \pm 62$  min antes de la inducción de la anestesia.

El manejo anestésico se realizó en la forma habitual. Como inductor se usó tiopental en 2 casos, en 22 pacientes etomidato, propofol en 14 y midazolam en 2, a dosis habituales. Se utilizó fentanyl como narcótico de base a razón de  $5 \mu\text{g/Kg}$  de peso como promedio e isoflurano como anestésico inhalado a concentraciones variables; como relajante neuromuscular se utilizó vecuronio a razón de  $100 \mu\text{g/Kg}$  de peso en promedio, siempre monitorizando la relajación a través de un monitor de nervios periféricos y teniendo en forma constante como mínimo el TOF en el 50% y una fase postetánica del 70% de efectividad. El manejo ventilatorio se llevó a efecto con normoventilación con un volumen corriente de  $12 \text{ ml/kg}$  de peso, una presión de  $21.38 \text{ mm Hg}$ , la frecuencia respiratoria fue de  $11 \text{ x'}$ , en promedio, con una relación inspiración-espriación de 1:2, con esto se mantuvo la capnografía preinsuflación en  $32.25 \pm 4.9 \text{ mmHg}$  contra la capnografía postinsuflación en  $31.90 \pm 4.3 \text{ mmHg}$ . El tiempo anestésico fue de  $106 \pm 28 \text{ min}$ ; el tiempo quirúrgico fue de  $83 \pm 25 \text{ min}$ . y el tiempo de insuflación



**Figura 1.** Satisfacción NVPO. Obsérvese del total de 40 pacientes, sólo 2 lo refieren como severo (5%)..

**Cuadro 3.** Resultados de la satisfacción con tropisetron con 5 mgs por vía oral, y aceptación de la dieta. Obsérvese que de los 40 pacientes sólo en 2 se retrasó el inicio de la dieta por NVPO

| A - 2 Satisfacción - Náusea |           |    | B - 2 Satisfacción - Vómito |    |                        |    |  |
|-----------------------------|-----------|----|-----------------------------|----|------------------------|----|--|
|                             | Pacientes | %  | Pacientes                   | %  | Aceptación<br>vía oral | %  |  |
| Nulo                        | 16        | 40 | 26                          | 65 | si                     |    |  |
| Leve                        | 14        | 35 | 8                           | 20 | si                     |    |  |
| Moderado                    | 8         | 20 | 4                           | 10 | si                     |    |  |
| Severo                      | 2         | 5  | 2                           | 5  | no                     |    |  |
| Total                       | 40        |    | 40                          |    | 38                     | 95 |  |

fue de  $60 \pm 23$  min. con 15 mmHg de  $\text{CO}_2$  en forma constante. Del grupo de 40 pacientes, 24 (60%) presentaron náusea y 13 vómito (32.5%, Cuadro II).

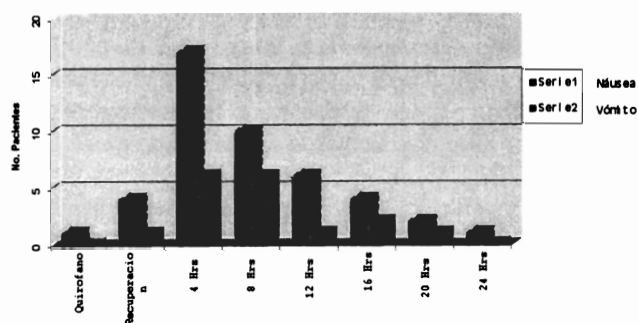
De la valoración de NVPO los resultados se encontraron de la siguiente manera: la eficacia del fármaco respecto a la náusea (A1) fue valorada en relación al número de eventos presentados, teniendo su mayor incidencia a las 4 horas del postoperatorio con 17 eventos nauseosos (Cuadro I); al relacionar esto con el grado de satisfacción (o bienestar) respecto a la náusea (B1), se encontró que 16 pacientes no tuvieron molestia alguna (40 %), 14 lo refirieron leve 35% y 8 como moderado 20% y solo 2 pacientes refirieron como severo 5% (Cuadro III).

En cuanto a la eficacia-vómito (A2) se encontró que la mayor incidencia se presentó entre las 4 y 8 horas. Diez pacientes presentaron vómito en una ocasión, dos lo presentaron en 2 ocasiones 5% (tabla 1). Con relación a la satisfacción-vómito (B2), 26 pacientes lo refirieron como nulo 65%), 8 leve 20%; 4 moderado 10% y solo 2 pacientes lo identificaron como severo el 5% (tabla 3). En cuanto a la tolerancia de la vía oral, 38 pacientes iniciaron la dieta a las  $7.66 \pm 3$  hrs

en promedio, con una buena aceptación en el 95% de ellos, excepto 2 casos; uno tuvo náusea constante desde su salida del quirófano hasta las 24 horas, no se le inició dieta y se retrasó su egreso por 6 horas y el otro presentó náusea y vómito en forma tardía a las 16 horas y se le inicio la dieta hasta las 24 horas con buena tolerancia.

## DISCUSION

La náusea y vómito postoperatorios son un problema en el ámbito anestésico-quirúrgico que puede estar asociado a diferentes factores donde se incluyen la edad, el sexo, la obesidad, historia previa de gastroparesia, la ansiedad, el tipo de anestésico usado, la manipulación del intestino en la cirugía abdominal, las aferencias vagales cardiovasculares y respiratorias o la estimulación del nervio trigémino y la cirugía intrabdominal de invasión mínima (cirugía laparoscópica), en la cual se aprecian alteraciones fisiológicas dadas por cambios en la posición, el establecimiento de un pneumoperitoneo con  $\text{CO}_2$ , y la potencial absorción de este gas debido a su difusibilidad por dilución en el peritoneo y/o a través de los lechos sangrantes transoperatorios con la posibilidad de almacenamiento en reservorios del organismo como la grasa, el hueso y el músculo<sup>1,2,3,11</sup>; esto último es un factor importante en la presentación de náuseas y vómito postoperatorios porque se produce una irritación periférica persistente de las células enterocromafines sobre los receptores intestinales de la 5 hidroxitriptamina; de estos receptores han sido identificados hasta el momento cinco tipos<sup>4,5</sup>. Se sabe que existen dos formas de estimulación para la producción del efecto emético, una periférica y la otra central; la periférica es despertada a través del intestino y el estímulo es retransmitido al núcleo del fascículo solitario en el sistema nervioso



**Figura 2.** Eficacia NVPO. Obsérvese la mayor incidencia de NVPO en las primeras 8 horas y la mejor protección del vómito.

central por las vías aferentes del nervio vago; así también, se produce una estimulación semejante a nivel central de estos receptores en el área postrema, que podría ser activada por los agentes irritativos que circulan en la sangre; la activación periférica y/o central resulta en activación del centro del vómito localizado en la formación reticular parvocelular del bulbo raquídeo<sup>4,5,6</sup>.

En los últimos años se han elaborado algunos fármacos que tienen selectividad sobre los receptores de la 5HT<sub>3</sub> inhibiendo su función, lo que ha evitado la presencia nociva del factor emético<sup>4</sup>. En un principio éstos fármacos se han usado en la quimioterapia debido a que ésta es un tratamiento que condiciona situaciones de citotoxicidad y alta incidencia de náusea y vómito. Dentro de estos fármacos inhibidores de 5HT<sub>3</sub>, con una alta selectividad (hasta de 1000:1), se encuentra el tropisetron el cual tiene como característica importante una semejanza estructural con la 5-hidroxitriptamina que le permite actuar en los sitios periféricos y/o centrales, su inicio de acción se presenta en 20 minutos aproximadamente y su absorción total por vía oral, dentro de las 2 horas, alcanzando su meseta farmacológica de acción máxima a las 3 horas<sup>4,6</sup>. Tiene una unión a proteínas moderada de aproximadamente el 70% lo que le permite tener una vida media de 8 horas; su estructura se modifica poco en su primer paso por el hígado, sufriendo su principal transformación a través del sistema oxidativo por medio de la cadena enzimática del citocromo P450 IID6, por lo mismo tiene una duración de acción de 24 horas, aproximadamente. Como efectos colaterales, se cuentan: cefalea, constipación ligera, y efectos extrapiramidales tales como ataxia, temblor fino, y/o calambres en aproximadamente el 0.2 % de los pacientes<sup>4,5,6,9</sup>.

En la revisión de la literatura no se encontraron antecedentes del uso del tropisetron en anestesiología por vía oral y para la cirugía laparoscópica, pero por los resultados obtenidos y de acuerdo con lo mencionado anteriormente consideramos que en el grupo en estudio la edad y el peso de los pacientes no fueron factor condicionante para la presentación de NVPO. En relación al sexo, Zomers y *et al*<sup>7</sup> han establecido que en la mujer es mas frecuente el fenómeno NVPO y este factor sí podría condicionar la incidencia del presente estudio ya que el 90% de la población en él fue del sexo femenino (4:1). En cuanto al manejo anestésico, éste se podría considerar estandarizado con pocas variables como el inductor de los cuales los mas utilizados fueron el etomidato y el propofol, los que

han demostrado una disminución del efecto emetizante en la clínica; así mismo, el uso del isoflorane ha incidido en disminuir el mismo efecto en relación a otros halogenados. También, el soporte ventilatorio normal reflejado por la capnografía, el tiempo anestésico-quirúrgico y de insuflación se consideran adecuados, pero el efecto acumulativo del CO<sub>2</sub> sí puede ser un condicionante importante del NVPO<sup>3,7,8,9,10</sup>.

En cuanto a eficacia y satisfacción respecto a NVPO, de los resultados encontrados en forma individual se observó que del grupo de 40 pacientes, 24 presentaron un estado nauseoso 60% y vómito, solamente 13 pacientes 32.5%, que lo refirieron entre leve y moderado (figura 2), lo que no modificó el inicio de la dieta en forma adecuada (38 pacientes); en solo 2 pacientes se tuvo que modificar el inicio de la dieta, esto significa el 95% de efectividad; lo que se podría considerar como un efecto farmacológico adecuado. Esto concuerda con lo referido por algunos autores en el manejo del paciente sometido a tratamiento de quimioterapia, en donde el tropisetron se ha visto que confiere mejor protección del vómito<sup>6,7</sup> (figura 1).

Una posible explicación de la incidencia presentada en el presente trabajo está en el uso de narcóticos, lo que aunado a la acumulación del CO<sub>2</sub> podría provocar un sinergismo sobre el centro del vómito, debido a que la mayor incidencia del NVPO se presentó en la fase temprana del postoperatorio figura 1. Otro factor a considerar es la hora de administración del tropisetron (106 +- 28 min previo al acto anestésico), ya que se podría encontrar un efecto irritativo con liberación de serotonina que activara los receptores previo al efecto máximo del tropisetron (3 horas), de acuerdo con lo señalado por Zomers *et al* en comunicación personal de Lab. Sandoz<sup>4,7</sup>. Así mismo, cabe la pena considerar que la absorción del tropisetron por vía oral en cirugía puede no completarse en forma oportuna y/o completa, según Kaufmann *et al* se requiere una concentración de 3 ng/ml en sangre para poder causar un bloqueo efectivo de los receptores 5 HT<sub>3</sub> y con 5 mgs de tropisetron aplicados intravenosamente se alcanza una concentración mayor a 2 ng/ml; alternativamente podría necesitarse mayor cantidad de la droga en el postoperatorio por diferencias farmacocinéticas. En conclusión, se necesita valorar en otro estudio el aumento de la dosis, o bien, la vía intravenosa como una medida alternativa, ya que al ingresar el fármaco al torrente circulatorio en forma directa, se podría mejorar el efecto antiemético al evitar las barreras naturales de la absorción del tropisetron.

## REFERENCIAS

1. Kazama T, Ikeda K. Carbon dioxide output in laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth* 1966;76:530-535.
2. O'Leary, Hubbard K, Tormey W, Cuninghame AJ. Laparoscopic cholecystectomy: haemodynamic and neuroendocrine responses after pneumoperitoneum and changes in position. *Br J Anaesth* 1996;86:640-644.
3. Bongard F, Dubecz S, Klein S. complications of Therapeutic Laparoscopy. Current problems in surgery. vol. XXXI; number 11; november 1994. pag. 86-878.
4. Jones RM. Ondansetron in postoperative nausea and vomiting; Netherlands Congress Center, The Hague, 16 june 1992.
5. Kaufmann MA, Rosow C, Schnieper P, Schneider M. Prophylactic antiemetic therapy with patient-controlled analgesia: a double-blind, placebo-controlled comparison of droperidol, metoclopramide, and tropisetron. *Anesth Analg* 1994; 78:988-994.
6. Morrow GR, Hickok JT, Rosenthal SN. Progress in reducing nausea and emesis. *Cancer* 1995;76:313
7. Zomers PJW, Langerber CJM, de Bruijn KM. Tropisetron for postoperative nausea and vomiting in patients after gynecological surgery. *Br J Anaesth*
8. Alon E, Kocian R, Neff PC, Koechli OR, Baettig U, Grimaudo V. Tropisetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting in women undergoing gynecologic surgery. *Anesth Analg* 1996;82:338-341.
9. Capouet V, De Pauw C, Vernet B. Single dosis IV. tropisetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting after gynecological surgery. *Br J Anaesth* 1996;76:54-60.
10. Alon E, Roman K, Neff P. Double-blind comparison of tropisetron versus placebo in the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1995;80;S6 (suppl. 2).
11. Watcha M.F, White P.F. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology* 1992 77: 162-171.