

Valoración del ondansetrón versus tropisetron en cirugía laparoscópica como tratamiento antiemético

Gilberto López Herrera*, Fco. Javier Solís Soriano**

RESUMEN

Objetivos: este trabajo se realizó con la finalidad de evaluar la incidencia de náusea y vómito postoperatorios (NVPO) comparando Ondansetrón y Tropisetron, inhibidores de los receptores de la 5 hidroxitriptamina subtipo 3(5HT₃). **Material y Métodos:** se estudiaron 40 pacientes ASA 1 y 2 divididos en dos grupos, programados en forma electiva para cirugía laparoscópica, Al grupo I se le administraron 4 mg IV de ondansetrón en el preoperatorio y posteriormente 4 mg cada 8 horas durante las primeras 24 horas; al grupo II se le administró tropisetron 5 mg IV 10 minutos antes del inicio de la anestesia en dosis única. Se evaluaron los cambios hemodinámicos, el tipo de cirugía, y la NVPO en forma separada, midiendo la eficacia entre ambos grupos por el número de eventos presentados durante las primeras 24 horas y la satisfacción del paciente por medio de una escala visual análoga (EVA). Se valoró la frecuencia de presentación, así como los efectos colaterales. **Resultados:** la mayor incidencia de NVPO ocurrió dentro de las primeras 8 a 12 horas, en los dos grupos, con una mayor presencia de náusea en el Grupo I ($p < 0.05$). No se encontraron diferencias significativas en la satisfacción (bienestar) del paciente respecto a NVPO, y en ambos grupos hubo una aceptación adecuada de la dieta (de acuerdo a EVA). No se presentaron efectos colaterales atribuibles a los fármacos. **Conclusiones:** el ondansetrón y el tropisetron por vía intravenosa son una buena alternativa para el control de NVPO en cirugía laparoscópica; sin embargo, debe considerarse un aumento en la dosis y/o periodos más cortos en el tiempo de administración del ondansetrón versus la dosis única del tropisetron (Rev Mex Anest 2000;23:89-93).

Palabras Clave: cirugía laparoscópica, náusea y vómito postoperatorio, serotonina, ondansetrón, tropisetron

ABSTRACT

The efficacy of ondansetron versus tropisetron as antiemetics in the postoperative of laparoscopic surgery. **Objectives:** Evaluate the efficacy of ondansetron versus tropisetron in postoperative nausea and vomiting in patients scheduled for laparoscopic cholecistectomy. **Material and Methods:** Forty patients ASA 1 and 2, electively scheduled for laparoscopic surgery were admitted in the study. Two groups were randomly assigned. First group patients received IV ondansetron (4 mg) preoperatively and then 4 mg every 8 hours during the first 24 hours. Patients in group two received IV tropisetron (5 mg) as a unique doses, just before the anesthetic procedure. We evaluated hemodynamic changes, type of surgery and PONV during the first 24 hours. Outcome of the patients were evaluated with VAS as respect the satisfaction or acceptance with the procedure. Collateral effects presence also was determinated. **Results:** We found a great incidence of PONV in the first 8 to 12 hours in both groups; Group 1 (O) have the more incidence of nausea ($p < 0.05$) when compared with tropisetron group. No other significant differences were observed in the study and no side effects were presented. **Conclusions:** IV ondansetron and tropisetron are a good alternative to control of PONV in laparoscopic surgery. We consider the dose of ondansetron must be increased in order to obtaining a better efficacy in the treatment of PONV (Rev Mex Anest 2000;23:89-93).

Key Words: laparoscopic surgery, postoperative nausea and vomiting, ondansetron, tropisetron

DURANTE LOS últimos años en Anestesiología se ha tenido la idea de poder contar con el fármaco antiemético ideal, es decir que tenga una gran potencia, una selectividad importante, y que se encuentre libre de efectos colaterales. El ondansetrón y el tropisetron son fármacos novedosos capaces de in-

hibir la ocupación de los receptores de la 5 hidroxitriptamina, en especial los 5HT₃. Con estas cualidades, se justifica su valoración clínica fuera del ámbito oncológico en el que se han venido ensayando hasta ahora, a fin de determinar su eficacia y seguridad en el manejo profiláctico de la náusea y vómito postoperatorios (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 secundarias a los cambios de posición, el establecimiento de un neumoperitoneo con CO₂ y su potencial absorción debido a su gran difusibilidad por dilución en el peritoneo y/o a través de los lechos sangrantes¹⁻³, lo que puede causar acumulación en diferentes órganos, causando una irritación constante sobre los receptores de la 5 hidroxitriptamina, y la aparición de NVPO en forma temprana o tardía⁴.

MATERIAL Y METODOS

Este estudio se llevó a cabo en las instalaciones del Hospital General Regional No. 1 "Gabriel Mancera", del Instituto Mexicano del Seguro Social 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 formaron dos grupos de 20 pacientes cada uno (obteniéndose su consentimiento por escrito), con estado físico 1 y 2 de acuerdo con la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) y se programaron en forma electiva para cirugía laparoscópica. Al grupo I se le administraron 4 mg IV de ondansetrón diez minutos antes del inicio de la anestesia y cada 8 horas durante las primeras 24 hrs. Al grupo II se les administraron 5 mg IV de tropisetron como dosis única, 10 minutos antes del inicio de la anestesia. se les monitorizó transoperatoriamente con un monitor Artema (MM 203), para obtener tendencias de EKG, frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, tensión arterial no invasiva, concentración de CO₂ en el gas espirado (capnografía), concentración de O₂ espirado y concentración del agente anestésico en forma automatizada, obteniéndose registros con una impresora HP 500C. Con la finalidad de proporcionar una adecuada ventilación y un buen neumoperitoneo, se mantuvo en forma constante un monitoreo de relajación neuromuscular con un monitor de relajación (TOFGUARD^R), 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 a normoventilación con un ventilador para anestesia (Plarre 2400), y solo 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 la aparición de efectos secundarios. De este modo, en ambos grupos se realizó la evaluación en 2 partes identificando la eficacia y la satisfacción de la siguiente manera: la eficacia se evaluó desde el momento de la administración según el número de episodios de náusea y/o vómito, recopilándose información cada 4 horas desde la salida del quirófano hasta completar las primeras 24 horas de la administración. Se cuantificó 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 (EVA) 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 el valor 10 es "el máximo malestar", debido tanto a la náusea como al vómito, definiéndose a B1 como el bienestar del paciente con respecto a la náusea (satisfacción-náusea) y a B2 como el bienestar del paciente con respecto al vómito (satisfacción- vómito). Tales valores fueron clasificados de la siguiente manera: nulo: 1; leve: 2 - 4; moderado: 5 - 7; severo: 8 - 10. También se tomó en cuenta, la hora de inicio y la aceptación de la dieta para valorar el efecto; cuando la EVA se mostró como nulo, leve o moderado, se inició la dieta y ésta solo se suspendió si persistía la náusea y/o el vómito; en caso de referirse como severo se limitó el inicio de la dieta, hasta la próxima valoración a las 4 horas siguientes o más, hasta obtener una disminución de la EVA

También se valoró la presencia de efectos secundarios que pudieran presentarse como: constipación, cefalea y efectos extrapiramidales.

El análisis se realizó comparando la eficacia - náusea = A1 del grupo (O) *versus* A1 del grupo (T) y de igual manera para la eficacia-vómito = A2 (O) *versus* A2 (T). La satisfacción - náusea = B1 del grupo (O) *versus* B1 del grupo (T) y la satisfacción - vómito = B2 (O) *versus* B2 (T) realizando el análisis

estadístico de tipo descriptivo con la prueba t de student para valorar la significancia estadística.

RESULTADOS

En el análisis demográfico del Grupo I (O), fueron 17 mujeres y 3 hombres, con un promedio de edad de 39.12 ± 12.33 , con un peso promedio de 62.25 ± 10.73 kg, con 14 pacientes un estado físico 1 y seis un estado físico 2. En el grupo II (T), 16 fueron del sexo femenino y 4 del sexo masculino con una edad promedio de 44.65 ± 17.95 años, con un peso promedio de 60.80 ± 16.75 kg con 13 pacientes en estado físico 1 y siete un estado físico 2. En ambos grupos los pacientes fueron programados en forma electiva para cirugía laparoscópica, siendo 37 colecistectomías y 3 funduplicaturas. El manejo anestésico se realizó en la forma habitual. Como inductor en el Grupo I (O) y el grupo II (T) se usó, en 4 pacientes etomidato, propofol en 16, ambos a dosis habituales y en forma semejante. En ambos grupos se utilizó fentanyl a razón de $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso como promedio e isoflurano como anestésico inhalado a concentraciones variables. Como relajante neuromuscular se utilizó vecuronio a razón de $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso en promedio, teniendo en forma constante como mínimo el TOF en el 50 % y una fase postetánica del 70 % de efectividad. El manejo ventilatorio en ambos grupos se llevó a efecto con normoventilación a un volumen corriente de $13 \text{ mL}/\text{kg}$ de peso, una presión de 22.38 mmHg ; la frecuencia respiratoria fue de 11 por minuto en promedio, con una relación inspiración - espiración de 1:2; con esto se mantuvo la capnografía preinsuflación en $33.25 \pm 4.9 \text{ mm Hg}$ contra la capnografía postinsuflación en $31.95 \pm 4.5 \text{ mm Hg}$. El tiempo anestésico fue de $128 \pm 38 \text{ min}$; el tiempo quirúrgico fue de $93 \pm 25 \text{ min}$ y el tiempo de insuflación fue de $70 \pm 23 \text{ min}$, con una presión intraabdominal de 15 mm Hg de CO_2 , para ambos grupos.

Para eficacia del fármaco respecto a la náusea (A1) (valorada con relación al número de eventos presentados), ambos grupos tuvieron su mayor incidencia entre las 4 a 8 horas del postoperatorio; el grupo I (O) presentó una incidencia de náusea de 13 eventos (65%) en 9 pacientes ($t = 0.004$), contra 5 (25%) eventos en 5 pacientes del grupo II (T) ($p < 0.03$). En relación con el grado de satisfacción (o bienestar) respecto a la náusea (B1), se encontró que en el grupo I (O), 12 se refirieron sin molestia (60%), 5 como leve (25%), 2 como moderado (10%) y 2 severo (5%); para el grupo II (T), 15 pacientes no

tuvieron molestia alguna (75%), 1 lo refirió leve (5%), 3 como moderado (15 %) y ningún paciente lo refirió como severo.

En cuanto a la eficacia - vómito (A2), se encontró en ambos grupos que la mayor incidencia se presentó entre las 8 y 12 horas. Para el grupo I (O) 3 pacientes presentaron vómito en una ocasión y un paciente lo presentó en 2 ocasiones (20%), contra 3 del grupo II (T) que presentaron vómito en una ocasión (15%). La valoración de satisfacción - vómito (B2) fue como sigue: en el grupo I (O) un paciente lo refirió como leve (5%), uno como moderado (5%), y dos como severo (10%); en el grupo II (T) 1 paciente lo refirió como leve (5%); 2 moderado (10%) y ningún paciente lo identificó como "severo". Dieciocho pacientes del grupo I iniciaron la vía oral a las 7.66 horas y 2 pacientes lo hicieron a las 16 hrs del postoperatorio; para el grupo II (T) los 20 pacientes (100%), iniciaron la dieta a las $7.60 \pm 3 \text{ hrs}$ en promedio, sin contratiempos.

DISCUSION

La náusea y vómito postoperatorios son un problema en el ámbito anestésico - quirúrgico que puede estar asociado a diferentes factores entre los que se incluye la cirugía intraabdominal de invasión mínima (cirugía laparoscópica), en la cual se aprecian alteraciones fisiológicas por cambios en la posición, el establecimiento de un pneumoperitoneo con 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^{1-3,5,6}; esto último es un factor importante en la presentación de náusea y vómito postoperatorio porque se produce una irritación periférica persistente de las células enterocromafines sobre los receptores intestinales de la 5-hidroxitriptamina; de estos receptores se han sido identificados hasta el momento cinco tipos^{4,7}. 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 se retransmite al núcleo del fascículo solitario en el sistema nervioso 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^{4,7,8}.

En los últimos años se han elaborado algunos fármacos que tienen selectividad sobre los receptores de la 5HT₃ inhibiendo su función, lo que ha evitado la presencia nociva del factor emético⁴. 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 5HT₃, con una alta selectividad (hasta de 1000:1), se encuentran el ondansetrón y el tropisetron que tienen como característica importante una semejanza estructural con la 5-hidroxitriptamina, que les permite actuar en los sitios periféricos y/o centrales, donde se encuentran estos receptores; su inicio de acción por vía parenteral es rápido y su acción máxima se presenta en 30 minutos, promedio^{4,8}. Tienen diferencias en cuanto a su vida media, para el ondansetrón es de 3.5 hrs y para el tropisetron de 8 hrs. En cuanto a su duración de acción, al primero se le describen 8 horas y al segundo, 24 horas; esta diferencia se debe a que el tropisetron tiene una unión moderada a proteínas de aproximadamente el 70%; 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 P₄₅₀IID₆. 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^{4,7-9}. En la revisión de la literatura respecto a la quimioterapia, se encontró una similitud entre el mecanismo de acción de los fármacos utilizados y la irritación producida por el CO₂ en la cirugía laparoscópica, así mismo, el único trabajo localizado en Anestesiología con esta metodología es el trabajo previo realizado por nosotros¹⁰. Por los resultados obtenidos y de acuerdo con lo mencionado anteriormente consideramos que en los 2 grupos en estudio, la edad y el peso de los pacientes no fueron factor condicionante para la presentación de NVPO. Con relación al sexo, Zomers y cols¹¹ han establecido que en la mujer es más frecuente el fenómeno de la NVPO por diferencias hormonales y este factor sí podría condicionar la incidencia del presente estudio ya que el 82.5% de la población en él, fue del sexo femenino. En cuanto a la técnica anestésica, ésta se podría considerar estandarizada y con pocas variables; manejos como este han demostrado una disminución del efecto emetizante en la clínica⁶. También, el soporte ventilatorio normal reflejado por la capnografía, el

tiempo anestésico - quirúrgico y de insuflación se consideran adecuados, aunque el efecto acumulativo del CO₂ sí podría ser un condicionante importante de NVPO^{3,7,9,10,12,13}.

Comparando los 2 grupos en los resultados encontrados para eficacia - náusea (A1-O *versus* A1-T), se aprecia un incremento de la náusea en el grupo I (O), de mas de 40% y en el número de eventos presentados (13, *p* < 0.05). Por otro lado, si se relacionan la náusea con la satisfacción del paciente B1 (O) *versus* B1 (T) se aprecia un mejor efecto, aunque discreto, a favor del tropisetron del 15%. Asimismo, valorando en forma independiente la eficacia -vómito de ondansetrón (4 pacientes), contra tropisetron (3 pacientes), la diferencia es mínima, demostrándose prácticamente la misma efectividad; lo mismo podría decirse del grado de satisfacción de los pacientes de acuerdo con la EVA, donde la única diferencia está en la presencia del vómito severo con el Ondansetrón, lo que podría deberse, de primera instancia, a una variabilidad biológica de los pacientes en su respuesta farmacológica y/o a una disminución de la dosis efectiva para bloquear los receptores en forma permanente y continua, recordando que la vida media de ondansetrón es de 3.5 hrs, con duración de acción de 8 hrs y que la mayor incidencia de NVPO, en el presente estudio, fue entre las 8 a 12 horas en ambos grupos. Algo que es importante mencionar, es que se confiere con ambos productos mejor prevención del vómito que de la náusea, lo que podría considerarse como un efecto adecuado, tanto del ondansetrón como del tropisetron. Esto concuerda con lo referido por algunos autores en el manejo del paciente sometido a tratamiento de quimioterapia y con los resultados del primer trabajo realizado por nosotros^{8,10,11}. Una posible explicación a la incidencia de NVPO manifestada en el presente trabajo, a diferencia de la administración por vía oral, está en el hecho de que la administración de los fármacos por vía parenteral permite una absorción completa y la ocupación temprana de los receptores a la 5HT₃^{4,11}. De acuerdo con Kaufmann y cols⁷ se requiere una concentración de 3 ng/mL en sangre para poder causar un bloqueo efectivo de los receptores 5 HT₃ usando tropisetron; con la vía de administración usada en este estudio, es probable se obtenga esa concentración más fácilmente. Al valorar la relación costo - beneficio del tropisetron, hay un efecto protector durante 24 horas con una sola dosificación, mientras que con el ondansetrón se debe, de acuerdo a su vida media, aumentar la dosis y/o reducir los tiempos de administración a cada 6 horas, en ciru-

gía laparoscópica, con la finalidad de mantener adecuadamente bloqueados los receptores de la 5 – Hidroxitriptamina

REFERENCIAS

1. Kazama T, Ikeda K, Et Al. Carbon dioxide output in laparoscopic cholecistectomy. *Br J Anaesth* 1966;76:530-5.
2. O'Leary, HK, Tormey W, Cuningham AJ. Laparoscopic cholecistectomy: haemodynamic and neuroendocrine responses after pneumoperitoneum and changes in position. *Br J Anaesth* 1996;640-4.
3. Bongard F, Dubecz S, Klein S. complications of Therapeutic Laparoscopy. *Current problems in surgery*. Vol. XXXI; number 11; november 1994. pag. 861-78.
4. Jones RM. Ondansetron in postoperative nausea and vomiting; Netherlands Congress Center, The Hague, 16 june 1992.
5. Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology*. 1992;77:162-1.
6. Klockgether-Radke A, Piorek V. Nausea and vomiting after laparoscopic surgery: a comparison of propofol and thiopentone/ halothane anaesthesia. *Europ J Anaesth* 1996;13:3-9.
7. 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: 988-94.
8. Morrow GR, Hickok JT, Rosenthal SN. Progress in reducing nausea and emesis. *Cancer* 1995;76:89-75
9. Capouet V, De Pauw C, Vernet B. Single dosis IV tropisetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting after gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 1996;76:54-60.
10. López HG, Solís SJ. Valoración del tratamiento antiemético con tropisetron por vía oral en la cirugía laparoscópica. **Rev Mex Anest** 1997;20:61-6.
11. Zomers PJW, Langerber CJM, de Bruijn KM. Tropisetron for postoperative nausea and vomiting in patients after gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 1993;71:677-80.
12. Alon E, Kocian R, Nett PC, Koechli OR, Baettig U, Grimaudo V. Tropisetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting in women undergoing gynecologic surgery. *Anesth Analg* 1996; 82:338-41.
13. Alon E, Roman K, Nett P. Double- blind comparison of tropisetron versus placebo in the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1995;80:S6 (suppl 2 Abstract)