Eficacia de la dexametasona en el tratamiento agudo de náuseas y vómitos posoperatorios. Comparación con droperidol y ondansetrón

Hernán R Muñoz, Mauricio E Ibacache, Verónica F Mertz.

Controlled trial of dexamethasone compared with droperidol and ondansetron for the treatment of postoperative nausea and vomiting

Background: Dexamethasone is useful as prophylaxis for postoperative nausea and vomiting (PONV). **Aim:** To study the short term efficacy of dexamethasone to treat PONV in adults without prophylaxis, and compare its efficacy with that of droperidol and ondansetron. **Material and methods:** A prospective study was performed with 120 consecutive adult patients presenting PONV in the postanesthesia care unit (PACU) at a University teaching hospital. During the occurrence of PONV, patients were randomized to receive in a double blind manner dexamethasone 8 mg IV (Group 1, n=40), droperidol 1.25 mg IV (Group 2, n=40), or ondansetron 2 mg IV (Group 3, n=40). Risk factors for PONV were recorded. Evaluations were made until discharge from the PACU and included presence of PONV, degree of sedation, and other potential adverse effects of the study drugs. Short term efficacy was defined as the percentage of patients free of PONV during all the stay in PACU after treatment. **Results:** General data was similar for the 3 groups. Mean $\pm$ SD stay in PACU after treatment was 101 $\pm$ 34 minutes in Group 1, 93 $\pm$ 33 minutes in Group 2, and 99 $\pm$ 32 minutes in Group 3 (NS). Short term efficacy (CI 95%) was 55% (40-70%) in Group 1, 90% (81-99%) in Group 2, and 63% (48-78%) in Group 3 ($p < 0.05$ for group 2 vs 1 and 3). There were no adverse effects attributable to the study drugs. **Conclusions:** Short term efficacy of dexamethasone to treat PONV was similar to ondansetron, but inferior to droperidol. Further studies are needed to define the duration of this effect of dexamethasone (Rev Méd Chile 2006; 134: 697-702). **(Key words:** Dexamethasone; Droperidol; Ondansetron; Postoperative nausea and vomiting)

Recibido el 24 de junio, 2005. Aceptado el 15 de diciembre, 2005.
Este estudio sólo utilizó fondos departamentales para su ejecución.
Departamento de Anestesiología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Correspondencia a: Dr. Hernán R Muñoz. Departamento de Anestesiología, Hospital Clínico UC. Marcoleta 367, Santiago, Chile. PO Box: 114-D. Fonos: (2) 6382933 - (2) 6398766. Fax: (2) 6327620. E mail: hmunoz@med.puc.cl

Las náuseas y vómitos posoperatorios (NVPO) constituyen uno de los efectos adversos más frecuentes de este período, con una incidencia de hasta 70% en poblaciones de riesgo¹. Además de ser considerada por los pacientes una de las experiencias asociadas a la cirugía más desagradables, puede resultar en complicaciones quirúrgicas y prolongar la estadía en la Unidad de Recuperación Anestésica, incrementando los costos del tratamiento². La gran mayoría de los estudios sobre el manejo de esta complicación se refieren al uso profiláctico de diferentes drogas antieméticas y sólo unos pocos al tratamiento de las NVPO ya establecidos². En el caso de la dexametasona, está demostrado que administrada sola o en combinación con otros antieméticos, es una efectiva profilaxis de NVPO²⁻⁴. Aunque su mecanismo de acción no se conoce, suponiéndose que puede ser a través del antagonismo de prostaglandinas o disminución de la secreción de serotonina intestinal⁵, su uso en el ambiente perioperatorio deriva de la observación de la efectividad de la dexametasona como profilaxis de emesis por quimioterapia⁵. El bajo costo y falta de efectos adversos importantes de esta droga, a las dosis administradas para la prevención de emesis posoperatoria, la hacen una alternativa atractiva para el manejo de NVPO, sin embargo, su efectividad como tratamiento no ha sido evaluada.

El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia de la dexametasona como tratamiento de NVPO y compararla con la eficacia del droperidol y del ondansetrón.

MATERIALES Y MÉTODOS

Luego de la aprobación por el Comité de Ética de la Escuela de Medicina (Pontificia Universidad Católica de Chile) y de obtener consentimiento informado, se estudiaron prospectivamente 120 pacientes adultos consecutivos, sin límite de edad, sin profilaxis antiemética y que presentaron NVPO en la Unidad de Recuperación Anestésica (URA). En el caso de náuseas, los pacientes debían referir espontáneamente la presencia de ellas para ser enrolados en el estudio. Los únicos criterios de exclusión fueron antecedentes de efectos adversos previos o posibles efectos adversos a las drogas en estudio, tales como la presencia de antecedentes de

gastritis y diabetes mellitus. Los pacientes que, una vez admitidos a la URA, presentaron náuseas o arcadas/vómitos fueron asignados por medio de números aleatorios generados por un computador a uno de 3 grupos de tratamiento: Grupo 1 (n=40): dexametasona 8 mg IV; Grupo 2 (n=40): droperidol 1,25 mg IV; y Grupo 3 (n=40): ondansetrón 2 mg IV. Todas las drogas fueron preparadas hasta igual volumen con solución de NaCl 0,9% en jeringas de 5 mL y administradas en forma de doble ciego. Las evaluaciones, realizadas cada 15 min durante la primera hora y luego cada 30 min hasta el alta de la URA, incluyeron: presencia de NVPO, grado de sedación (0=despierto, 1=somnoliento, 2=dormido, pero fácilmente despertable con estímulo verbal o táctil, 3=sueño profundo, difícil de despertar), puntajes de dolor en reposo usando una escala visual análoga (EVA: 0 mm, sin dolor, hasta 100 mm: máximo dolor imaginable). En caso de persistir los síntomas a los 15 min de administrado el antiemético en estudio o en cualquier momento posterior durante la estadía en la URA, el doble ciego fue roto y se administró un antiemético distinto del inicial. Eficacia antiemética fue definida como el porcentaje de pacientes libres de NVPO durante toda la estadía en la URA después del tratamiento. Se registraron los efectos adversos tales como cefalea, mareos, signos extrapiramidales y ardor o prurito perineal. Los factores de riesgo de NVPO registrados incluyeron: 1) sexo femenino, 2) antecedentes de cinetosis o NVPO previos, 3) ser no fumador, 4) uso de opioides en el posoperatorio¹, y 5) tipo de cirugía (otorrinolaringológica, estrabismo, ginecológica, laparoscópica y reducción mamaria)².

Estadística. La generación de la tabla de números aleatorios y los cálculos estadísticos fueron realizados con StatsView, SE+Graphics, v1.04. (Abacus Concepts, Inc. CA, USA). El análisis estadístico fue con ANOVA de una vía y Chi². Los valores son promedio ± DE o porcentaje (IC_{95%}) a menos que se especifique lo contrario. Un valor de P <0,05 fue considerado significativo.

RESULTADOS

No hubo diferencias entre los grupos en los datos demográficos ni generales (Tabla 1). Las caracterís-

Tabla 1. Datos generales de los pacientes en los 3 grupos

	Grupo 1 (n=40)	Grupo 2 (n=40)	Grupo 3 (n=40)
Edad (años)*	45,2±18,0	45,0±15,8	45,1±16,7
Peso (kg)*	71±17	71±16	68±13
Estatura (cm)*	164±9	162±8	161±6
Sexo (F/M)	28/12	29/11	30/10

*promedio ± DE. No hubo diferencias significativas entre los grupos.

ticas de la anestesia, de la cirugía, fluidos administrados, factores de riesgo para NVPO, y tiempo de estadía en URA fueron similares entre los grupos (Tabla 2). El porcentaje de pacientes enrolados en el estudio debido a náuseas o arcadas/vómitos fue de 63% y 37% en el grupo 1, 68% y 32% en el grupo 2, y 65% y 35% en el grupo 3, respectivamente (NS). El porcentaje (IC_{95%}) de pacientes que respondieron dentro de 15 min del tratamiento fueron 78% (65-91%) en el Grupo 1, 95% (88-100%) en el Grupo 2, y 78% (65-91%) en el Grupo 3 (NS). La eficacia de corto plazo (i.e: el porcentaje de pacientes libre de NVPO durante toda la estadía en la URA después del tratamiento) fue 55% (40-70%) en el Grupo 1, 90% (81-99%) en el Grupo 2, y 63% (48-78%) en el Grupo 3 (P <0,05 para el grupo 2 versus 1 y 3) (Figura 1). La eficacia de cada droga para tratar ya sea las náuseas o las arcadas/vómitos

se muestra en la Figura 2. Los puntajes de dolor y nivel de sedación durante el estudio fueron similares entre los grupos. Ningún paciente presentó efectos adversos atribuibles a las drogas en estudio.

DISCUSIÓN

Hasta donde sabemos, éste es el primer estudio que evalúa la eficacia de la dexametasona como tratamiento de la emesis posoperatoria y la compara con aquella de otros antieméticos más tradicionales. El principal hallazgo fue que en pacientes adultos sin profilaxis antiemética y que requieren tratamiento por NVPO en la URA, dexametasona 8 mg tiene una efectividad similar a ondansetrón 2 mg, aunque inferior a droperidol 1,25 mg.

Tabla 2. Datos intra y posoperatorios en los 3 grupos

	Grupo 1 (n=40)	Grupo 2 (n=40)	Grupo 3 (n=40)
Duración de la anestesia (min)*	128±67	117±62	115±49
Tipo de anestesia			
General/regional/local	34/3/3	37/1/2	37/0/3
Fluidos intraoperatorios (mL)*	1.580±938	1.553±956	1.516±859
Factores de riesgo de NVPO			
≤2/≥3	25/15	22/18	20/20
Estadía en URA postratamiento (min)*	101±34	93±33	99±32
Estadía total en URA (min)*	124±36	125±36	136±40

NVPO= Náuseas y vómitos posoperatorios, URA= Unidad de Recuperación Anestésica. *promedio ± DE. No hubo diferencias significativas entre los grupos.

Figura 1. La eficacia del tratamiento (definida como el porcentaje de pacientes sin NVPO) a los 15 min de administrado el antiemético es similar para las 3 drogas. La eficacia durante todo el resto de la estadía en la Unidad de Recuperación Anestésica (URA), luego de administrado el tratamiento, fue significativamente mayor con droperidol (*= $P < 0,05$ versus dexametasona y ondansetron).

Figura 2. Eficacia, expresada como el porcentaje de pacientes sin síntomas, de las 3 drogas para tratar ya sea las náuseas o los vómitos. Sólo en el grupo que recibió dexametasona se apreció una clara tendencia para un mejor control de las náuseas comparado con los vómitos, sin embargo, no alcanzó significación estadística ($P=0,09$ con χ^2).

Aunque el uso profiláctico de antieméticos ha sido ampliamente evaluado en el ambiente perioperatorio y en quimioterapia, hay pocos estudios sobre el uso de estas drogas como tratamiento de NVPO. Además, mientras para los pacientes que presentan NVPO a pesar de recibir

profilaxis se recomienda el uso de una droga de una clase diferente de antieméticos^{2,6-8}, la mejor terapia para pacientes que presentan emesis posoperatoria sin profilaxis no es clara². En este contexto, y debido al aceptable perfil de la dexametasona como profilaxis de NVPO^{2-4,7}, deci-

dimos evaluar esta droga como tratamiento de este efecto adverso en la URA.

Nuestros resultados muestran que las 3 drogas tienen una eficacia similar (más de 70%) para tratar las NVPO a los 15 min de administración. Aunque no conocemos estudios que hayan evaluado el efecto de un placebo a los 15 min de administración para determinar el real efecto de los antieméticos utilizados, estos resultados parecen sugerir que el inicio de acción de ellos es bastante rápido y pudiera ser similar. Cuando se considera todo el período del estudio, que se extiende por alrededor de dos horas, aunque las tres drogas exhiben una eficacia superior a la del placebo que es aproximadamente 30%⁹⁻¹¹, el droperidol exhibe la mayor eficacia con una tasa de falla de sólo 10% (no respuesta o nuevos episodios de NVPO). Esta cifra es similar al 4% de tasa de falla en el corto plazo (dentro de los siguientes 60 min) luego de droperidol 1,25 mg para tratar NVPO encontrada por Lacroix et al¹², a pesar de diferentes criterios para la administración del tratamiento y tiempo de seguimiento de los pacientes. Esos resultados demuestran que, como tratamiento de NVPO, el droperidol tiene un éxito inmediato de 90% o más. En el caso del ondansetrón, la tasa de éxito de 63% encontrada en este estudio concuerda con el 60% encontrado dentro de las 2 h posteriores a la administración de ondansetrón 1 ó 4 mg⁹. Aunque 2 mg de ondansetrón pudiera ser considerado una dosis baja, no hay evidencia de una relación dosis-respuesta clínicamente relevante entre 1 y 8 mg administrados por vía intravenosa^{9,13}. La dexametasona a una dosis de 8 mg, que está dentro del rango de dosis recomendada para profilaxis en adultos^{1,3}, mostró una eficacia similar al ondansetrón pero significativamente inferior al droperidol, sugiriendo que esta última droga debería ser normalmente la primera alternativa para tratar las NVPO en pacientes sin profilaxis. Sin embargo, el «*Black Box Warning*» de la *Food and Drugs Administration* de Estados Unidos de Norteamérica sobre el droperidol, que ha resultado en su menor uso por razones médico-legales e incluso su retiro del mercado en varios países, hace que sea necesario buscar alternativas eficaces, seguras, y en lo posible baratas, para el tratamiento de las NVPO. Desde el punto de vista de la eficacia, la dexametasona y el ondansetrón fueron similares tanto a

los 15 min de administradas como durante las 2 h siguientes. Aunque habría sido interesante un seguimiento más prolongado de los pacientes, la eficacia inmediata y de corto plazo de cualquier antiemético es extremadamente importante para acelerar el proceso de alta de una URA. Ciertamente se necesitan más estudios para establecer la eficacia en el largo plazo de estas drogas, particularmente de la dexametasona.

En relación a la seguridad de los antieméticos utilizados, ningún paciente presentó efectos adversos atribuibles a las drogas en estudio. Esto es posiblemente por la baja incidencia global de los efectos adversos con estas drogas. Así, en el caso del droperidol la sedación es uno de los más frecuentes, sin embargo, con dosis de 1,25 mg en adultos su incidencia no es mayor a 4%¹⁴, y más raros aún son los síntomas extrapiramidales¹⁴. Con ondansetrón está descrita la aparición de cefalea y aumento de las transaminasas hepáticas con una frecuencia aproximada de 3%¹⁵. La falta de efectos adversos con la dexametasona concuerda con la revisión sistemática de Henzi et al³ que no encontraron efectos adversos en casi 2.000 pacientes que recibieron dexametasona profiláctica. Sin embargo, como destaca el autor, esta droga debería ser usada con precaución en pacientes con historia de hemorragia gastrointestinal, diabetes mellitus, inmunosupresión e hipertensión. Un efecto adverso de la dexametasona que ha sido reportado y descrito con mayor precisión, sólo recientemente, es la presencia de ardor o prurito perineal. Este efecto es autolimitado y tiene una incidencia que varía entre 25% y 100%, dependiendo de la dilución y velocidad de administración de la droga¹⁶. Ninguno de nuestros pacientes presentó este efecto adverso y en esto puede haber influido el hecho que la dexametasona siempre fue administrada diluida en suero fisiológico.

Finalmente, con respecto al costo de estas drogas, dependiendo si se usa medicamentos genéricos o no, de las condiciones de compra y otros factores propios de cada centro, una dosis de ondansetrón puede costar 7 o más veces que su equivalente de dexametasona o droperidol. Ante la eventualidad de no disponer de droperidol y teniendo la dexametasona un perfil de eficacia y seguridad similar al ondansetrón, se debería optar por la droga más barata que en este caso es la dexametasona.

Una aparente desventaja del diseño de nuestro estudio se refiere a la falta de estandarización del tipo de anestesia y cirugía. Sin embargo, los grupos fueron similares en cuanto al riesgo de los pacientes de presentar NVPO de acuerdo a un score ampliamente utilizado como es el de Apfel¹ y hasta donde se sabe no hay estudios que muestren que la efectividad de un antiemético varía dependiendo del tipo de anestesia y cirugía previa. Además, dado que la población que requiere un efectivo tratamiento para NVPO en la URA es altamente heterogénea con respecto a estas variables, creemos que nuestros resultados son clínicamente útiles. Mientras este

estudio es un primer intento por definir el lugar de la dexametasona en el tratamiento de NVPO ya establecidos, otros estudios serán necesarios para establecer si la eficacia de esta droga varía en distintos subgrupos de pacientes.

En conclusión, en pacientes sin profilaxis antiemética, la eficacia de corto plazo de la dexametasona para tratar las NVPO es similar al ondansetrón pero inferior al droperidol. Dado el bajo costo y falta de efectos adversos puede ser una de las primeras drogas a considerar para el tratamiento de la emesis posoperatoria en caso de no poder utilizarse el droperidol.

REFERENCIAS

1. APFEL CC, LAARA E, KOIVURANTA M, GREIM CA, ROEWER N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999; 91: 693-700.
2. HABIB AS, GAN TJ. Evidence-based management of postoperative nausea and vomiting: a review. *Can J Anesth* 2004; 51: 326-41.
3. HENZI I, WALDER B, TRAMER MR. Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2000; 90: 186-94.
4. APFEL CC, KORTILA K, ABDALLA M, KERGER H, TURAN A, VEDDER I ET AL. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2004; 350: 2441-51.
5. ACALOVSKI I. Postoperative nausea and vomiting. *Cur Anaesth Crit Care* 2002; 13: 37-43.
6. KOVAC AL, O'CONNOR TA, PEARMAN MH, KEKOLER LJ, EDMONDSON D, BAUGHMAN VL ET AL. Efficacy of repeat intravenous dosing of ondansetron in controlling postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Clin Anesth* 1999; 11: 453-9.
7. WATCHA MF. The cost-effective management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 2000; 92: 931-3.
8. HABIB AS, GAN TJ. The effectiveness of rescue antiemetics after failure of prophylaxis with ondansetron or droperidol: a preliminary report. *J Clin Anesth* 2005; 17: 62-5.
9. SCUDERI P, WETCHLER B, SUNG YF, MINGUS M, DUPEN S, CLAYBON L ET AL. Treatment of postoperative nausea and vomiting after outpatient surgery with the 5-HT₃ antagonist ondansetron. *Anesthesiology* 1993; 78: 15-20.
10. KHALIL S, RODARTE A, WELDON BC, WEINSTEIN M, GRUNWALD Z, GINSBERG B ET AL. Intravenous ondansetron in established postoperative emesis in children. S3A-381 Study Group. *Anesthesiology* 1996; 85: 270-6.
11. DIEMUNSCH P, SCHOEFFLER P, BRYSSINE B, CHELI-MULLER LE, LEES J, MCQUADE BA ET AL. Antiemetic activity of the NK1 receptor antagonist GR205171 in the treatment of established postoperative nausea and vomiting after major gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 1999; 82: 274-6.
12. LACROIX G, LESSARD MR, TRÉPANIÉ CA. Treatment of postoperative nausea and vomiting: comparison of propofol, droperidol and metoclopramide. *Can J Anaesth* 1996; 43: 115-20.
13. TRAMER MR, MOORE RA, REYNOLDS DJ, MCQUAY HJ. A quantitative systematic review of ondansetron in treatment of established postoperative nausea and vomiting. *BMJ* 1997; 314: 1088-92.
14. HENZI I, SONDEREGGER J, TRAMER MR. Efficacy, dose-response, and adverse effects of droperidol for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Can J Anaesth* 2000; 47: 537-51.
15. TRAMER MR, REYNOLDS DJ, MOORE RA, MCQUAY HJ. Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Anesthesiology* 1997; 87: 1277-89.
16. PERRON G, DOLBEC P, GERMAIN J, BECHARD P. Perineal pruritus after i.v. dexamethasone administration. *Can J Anaesth* 2003; 50: 749-50.