

REVISION

Aprepitant para la prevención de la náusea y el vómito postoperatorio, una revisión sistemática de la literatura.

Leonardo Moreno^a, Jose Rueda^b, Geovanny Rodríguez^c, David Rincón^d.

^a Residente de Anestesiología Universidad Nuestra Señora del Rosario, Bogotá, Colombia

^b Residente de Anestesiología Unisanitas, Bogotá, Colombia

^c Anestesiólogo HOK, Epidemiólogo, Bogotá, Colombia

^d Anestesiólogo, Candidato a Magister en Epidemiología Clínica, Bogotá, Colombia

RESUMEN

Objetivo: Comparar la efectividad y seguridad del uso de aprepitant contra placebo y otros antieméticos para la prevención de náusea y vómito posoperatorio (NVPO).

Métodos: Se realizó una revisión sistemática incluyendo experimentos clínicos controlados realizados en pacientes adultos sometidos a cirugías bajo anestesia general. Se hizo una búsqueda en bases de datos (PUBMED, EMBASE, LILACS) y con los estudios pertinentes, se complementó con una nueva búsqueda en bola de nieve y en fuentes de literatura gris

Resultados: Se incluyeron seis estudios, dos considerados de bajo riesgo, uno de riesgo incierto y tres de alto riesgo, comparando aprepitant contra placebo y contra otros antieméticos, encontrando el aprepitant tiene diferencia significativa con respecto a placebo como profilaxis de náusea y vómito postoperatorio (NVPO) con (RR 0,48; IC 95%, 0,37 a 0,64 con una $p < 0.001$), no hay diferencia significativa comparando su efectividad contra ondansetron (RR: 0.90, IC 95%, 0.75 a 1.07 con una $p = 0.24$). Al igual no se encontró diferencias significativas de estancia en unidad de cuidado post anestésicos (UCPA) (RR: 6.5, IC 95%: -21.54 a 8.54 con una $p = 0.40$) ni en efectos adversos cuando se compara contra otros antieméticos de (RR: 0.95 con IC 95%: 0.86 a 1.04 con una p de 0.67)

Conclusiones: El aprepitant es una opción atractiva para su uso como profilaxis de NVPO comprobada eficacia contra placebo, aunque no ha demostrado superioridad ante los otros grupos de fármacos y con un perfil de seguridad similar a los otros medicamentos antieméticos.

ABSTRACT

Objective: Compare the effectiveness and safety of the use of aprepitant versus placebo and other antiemetics for preventing postoperative nausea and vomiting (PONV).

Methods: We conducted a systematic review of controlled clinical trials including studies in adult patients undergoing surgery under general anesthesia, we searched the database (PUBMED, EMBASE, LILACS), with selected relevant studies, we supplemented the search with the snowball strategy and sources of gray literature

Results: Six studies were included: two considered low risk, one uncertain risk and three high-risk, comparing aprepitant against placebo and other antiemetics, was found that aprepitant has a significant difference against placebo for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting (PONV) with (RR 0.48, CI 95%: 0.37-0.64, $p < 0.001$), no significant difference was found when comparing its effectiveness against ondansetron (RR 0.90, CI 95%: 0.75-1.07 with $p = 0.24$), otherwise no significant difference was found in length of stay in the post anesthetic care unit (PACU) (RR: 6.5, CI 95%: -21.54-8.54 with $p = 0.40$) or adverse effects (RR: 0.95, CI 95%: 0.86-1.04 with p 0.67) when compared against other antiemetics.

Conclusions: Aprepitant is an attractive option for use as prophylaxis of PONV proven effectiveness against placebo, but has not demonstrated superiority to the other drug groups and with a safety profile similar to other antiemetics.

Palabras clave: Antieméticos, Aprepitant, Ondansetrón, Náusea y Vómito Postoperatorio (NVPO), NK₁ antagonistas.

INTRODUCCIÓN:

La NVPO es una de las complicaciones más comunes siguiendo los procedimientos quirúrgicos ocurriendo en más de un 30% de las pacientes y llegando a ser tan alta como 70 – 80% en ciertas poblaciones de riesgo (1), Apfel y colegas desarrollaron una escala de predicción de NVPO para ubicar esas poblaciones de riesgo y esta cuenta con factores que son: género femenino, historia de alteración de la motilidad y de NVPO previa, ser no fumador y el uso de opioides perioperatorios; la presencia de 0,1, 2, 3 o 4 de estos factores se asocia con incidencia de NVPO de 10%, 21%, 39%, 61% y 79% respectivamente (2–4) Aunque la NVPO generalmente es no fatal y autolimitada; su presentación puede conllevar serias consecuencias medicas incluyendo: deshidratación, desbalance hidroelectrolítico, hipertensión venosa, sangrado, formación de hematomas, dehiscencia de suturas, ruptura esofágica, ceguera, broncoaspiración(5,6). La NVPO también tiene impacto en la calidad de vida y en la satisfacción del paciente así como en los costos, retardo en el egreso, cuidados de enfermería prolongados y reingresos(6). De otro lado el tratamiento no adecuado en el periodo postoperatorio inmediato se puede asociar con nausea y vomito sobre las 24 a 72 (nausea, vomito post descarga NVPD) el cual puede llegar a tener una incidencia tan alta como 20 – 50%. (7,8)

Tradicionalmente los antieméticos más comunes usados para NVPO incluyen antagonistas del receptor 5 hidroxitriptamina como ondansetrón, corticoides como la dexametasona, antidopaminérgicos como el droperidol, haloperidol y la metoclopramida los cuales solo han llegado a reducir la incidencia de NVPO hasta un 26% para cada uno(4); aunque existe un gran arsenal de medicamentos para la prevención y el tratamiento estos no son 100 % efectivos(9), por lo que aun hay cabida de una búsqueda de nuevas opciones entre los cuales se encuentran los antagonistas del receptor de la neurokinina 1 (NK1-RAs). Estos fármacos que inhiben la fijación de la sustancia P al receptor NK1 en el tracto gastrointestinal y el área postrema, suprimen la nausea y emesis posiblemente por bloqueo de señales entre en núcleo del tracto solitario y el centro del vomito así como disminuir las señales enviadas desde el intestino (10–12). Siendo medicamentos altamente selectivos, con buena penetrancia al sistema nervioso central, se ha demostrado la eficacia para control de nausea y emesis post quimioterapia alta y medianamente emetogénica(13–15)

Aprepitant un antagonista del receptor NK1 desarrollado por laboratorios Merck Sharp &Dohme y aprobado por la FDA en 2003, fue el primer antagonista del receptor NK1 aprobado para su uso clínico para nausea y vomito asociado a quimioterapia (16,17) tiene una alta selectividad y afinidad para fijarse al receptor NK1 en el sistema nervioso central, con mínima para los receptores NK2 y NK3, poca o ninguna para otros receptores involucrados en el control de la emesis(18); cruza la barrera hematoencefálica y se ha encontrado que una dosis de 125 mg resulta en una ocupación mayor del 90% de los receptores en el sistema nervioso central (19). No se ha encontrado efecto en la función motora gastro-intestinal (20). Tiene un tiempo de vida media de 9 – 13h con un pico plasmático de 4h, biodisponibilidad plasmática de 60 – 65% vía oral, fijación a proteínas

>95%, volumen de distribución de 70L, metabolismo hepático por medio de las citocromos principalmente CYP3A4, eliminación urinaria y fecal (18).

JUSTIFICACIÓN:

Actualmente se carece de una estrategia antiemética sólida que cubra enteramente el periodo postoperatorio completo y que disminuya la incidencia de NVPO y NVPD, los antagonistas del receptor de la neurokinina 1 (NK $_1$ -RA $_s$) pueden ser opciones adecuadas una vez sean incluidas en la aproximación multimodal al manejo antiemético. Adicionalmente no hay ninguna revisión sistemática de la literatura que evalúe el aprepitant para la prevención de náuseas y vómito posoperatorio, por lo que este trabajo busca resolver la pregunta clínica que si al agregar el uso de aprepitant dentro de la estrategia multimodal para control de emesis postoperatoria algún beneficio al manejo de pacientes sometidos a cirugía bajo anestesia general balanceada.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

NVPO y PDNV impacta negativamente la recuperación en la unidad de postanestésica, retarda el alta de los pacientes, prolonga la hospitalización, afecta la calidad de vida, expone al paciente a serias complicaciones médicas, aumenta los reingresos e incrementa los costos de la atención. Por lo tanto cuando se planea una estrategia de profilaxis antiemética además de estimar el riesgo basal del paciente y del procedimiento quirúrgico, se debe contar con varias posibilidades terapéuticas para realizar una aproximación multimodal que resulte efectiva y es aquí donde la implementación y uso de nuevas terapias tiene cabida.

MARCO CONCEPTUAL

Con respecto al uso de aprepitant para control de Náusea y vómito posoperatorio, Diemunsch realizó un análisis de dos grandes estudios randomizados controlados en cirugía abdominal abierta utilizando tres tratamientos antieméticos: aprepitant 40 mg vo, aprepitant 125 mg vo, ondansetrón 4 mg iv, y placebos para prevención de PONV, se demostró que en las primeras 24h aprepitant 40 mg fue más efectivo que ondansetrón para los puntos evaluados (21), y describieron los efectos adversos más comunes son pirexia, constipación, cefalea, y bradicardia sin diferencia entre los grupos y sin efectos mayores asociados al aprepitant (21).

Las posibles ventajas del aprepitant en el escenario de náusea y vómito posoperatorio incluyen formulación vía oral, fácil administración como premedicación, disponibilidad para administración endovenosa (fosaprepitant), la posibilidad de usar otras terapias de rescate en caso de falla de la profilaxis, y sus ventajas por ser de larga duración por su vida media larga.

El objetivo del presente trabajo es investigar si el uso de aprepitant previo al procedimiento quirúrgico bajo anestesia general balanceada disminuye la incidencia y severidad de náusea y vómito posoperatorio contra placebo y otros medicamentos como posibilidad terapéuticas para realizar una aproximación multimodal que resulte efectiva.

OBJETIVOS

General:

- Determinar la eficacia del uso de aprepitant para prevención de emesis y náusea postoperatoria.

Específicos:

- Evaluar la utilidad del uso de antagonistas del receptor de la neurokinina 1 (NK1-RAs) dentro de la estrategia de aproximación multimodal a la prevención de NVPO.
- Comparar la efectividad de los (NK1-RAs) contra los medicamentos de uso actual para profilaxis de NVPO y contra placebo.
- Evaluar la seguridad del uso profiláctico de aprepitant para prevenir NVPO comparado contra otros antieméticos y placebo.

METODOS

Tipo y diseño general del estudio:

Revisión sistemática de la literatura con énfasis en ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis.

Población de referencia y muestra:

Pacientes adultos de ambos géneros sometidos a procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general balanceada, no hubo restricción con respecto al número de pacientes reclutados por los ensayos.

Criterios de inclusión:

Ensayos clínicos aleatorizados incluyendo cegamiento simple o doble

- Población adulta mayor de 18 años clasificación ASA I - III
- Procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general con uso de agentes inhalados

Criterios de exclusión:

- Se excluyeron los ensayos que evaluaban el efecto del aprepitant para la prevención de náusea y vómito postquimioterapia.

Tipo de desenlace

Primario

- Episodios de náusea y vómito postoperatorio en las primeras 24 horas.

Secundarios

- Uso como terapia suplementaria para control de náusea y vómito
- Estancia en unidad de cuidados postanestésicos y hospitalización.
- Efectos adversos

Técnicas y procedimiento para la recolección de información

La estrategia de búsqueda fue desarrollada en MEDLINE abarco el periodo de 1966 hasta noviembre de 2011. La búsqueda en EMBASE se realizó el 02 de enero de 2012 y modificada para las otras bases de datos. La búsqueda se basa en la estrategia PICO, (participantes, la intervención y la exposición, comparación, los resultados y el diseño del estudio). Ver.: Cochrane Group methods used in reviews.

Para identificar estudios para la inclusión en esta revisión, las estrategias de búsqueda detallada se desarrollan para cada base de datos electrónica de la búsqueda. The Cochrane Central Register of Controlled Trials: Cochrane Library (current issue), MEDLINE/PubMed (from 1966 to present), LILACS (from 1992 to present) y otras bases de datos electrónicas y literatura gris., Se realizó una búsqueda en el Science Citation Index para obtener estudios adicionales (6 de Enero de 2012).

Búsqueda

Para esta búsqueda se utiliza una combinación de control de vocabulario y términos de texto libre sobre la base de la siguiente estrategia de búsqueda para MEDLINE:

- P: Pacientes adultos de ambos géneros sometidos a procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general balanceada.
- I: Profilaxis Aprepitant
- C: Placebo o uso de otro medicamento para profilaxis de NVPO.
- O: Episodios de NVPO en UCPA, necesidad de suplementarios medicamentos, estancia en UCPA.

Se usaron los siguientes términos MeSH:

clinical [Title/Abstract] AND trial [Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic" [MeSH Terms] OR clinical trial [Publication Type OR randomized [Title/Abstract] OR randomized/blind [Title/Abstract] OR randomized/blinded [Title/Abstract] OR randomized/controlled [Title/Abstract] OR randomizedcrossover [Title/Abstract] OR randomly [Title/Abstract] OR "therapeutic use" [Subheading] AND "aprepitant" [Supplementary Concept] OR "aprepitant" [All Fields]

COCHRANE CENTRAL y la librería Cochrane, Issue 2 2012, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Trials (The Cochrane Library, Issue 2, 2012), usando los siguientes términos: aprepitant, postoperative nausea and vomiting, recovery.

Más allá de estos datos, nosotros buscamos en diferentes fuentes adicionales, potenciales estudios elegibles como LILACS y SciELO.

La estrategia de búsqueda encontró un meta-análisis reciente (22) pero no evaluaba NVPO sino como prevención de nausea y vomito posterior a la quimioterapia tema que no nos ocupa en esta investigación; sin embargo se tuvieron en cuenta para retroalimentar el proceso de evaluación y análisis. La base de datos de revisiones sistemáticas Cochrane y la base de datos de resúmenes de revisiones de efectos (DARE) fueron utilizadas en la

búsqueda para todas las revisiones sistemáticas relacionadas con la prevención o profilaxis de náusea y vómito posoperatorio con el uso de aprepitant. No hubo restricción de idioma ni en tiempo. Se revisaron las bibliografías de los artículos recuperados en busca de estudios adicionales. Para reducir el impacto del sesgo de publicación, también se buscaron los resúmenes de conferencias de los Congresos Internacionales.

Métodos para el control de calidad de los datos (control de sesgo y error):

Después de emplear la estrategia de búsqueda descrita anteriormente, dos investigadores-revisores llevaron a cabo la identificación de los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión de forma independiente. Se resolvieron las discrepancias entre los investigadores por consenso y para el manejo de diferencias, se incluyó un tercer investigador-revisor para conciliar acuerdos hacia la toma de decisiones. Se obtuvieron los artículos texto completo para todos aquellos que por los criterios de inclusión el título, resumen o ambos ameriten ser revisados. Se detalla claramente los motivos de la exclusión de cualquier estudio para la revisión. Se descartó las revisiones narrativas, las series de casos y los informes de casos. Si no había un resumen, el informe se recuperó de forma completa. Todos los resúmenes e informes que hacían referencia a un ensayo del uso de aprepitant para la prevención NVPO se recuperaron de forma completa. Los estudios fueron evaluados de forma independiente por dos revisores. No se enmascararon los informes para su evaluación.

Los dos investigadores-revisores de forma independiente llevaron a cabo el análisis y la evaluación de la calidad de los ensayos clínicos aleatorizados de acuerdo a los siguientes criterios: adecuada aleatorización, ocultamiento de la asignación, adecuado enmascaramiento, seguimiento completo sistemático.

Proceso de extracción de datos

Los datos fueron extraídos por dos revisores independientes, ver apéndice 2 para la lista de datos

Riesgo de sesgo de los estudios

Valoración crítica de los estudios

Se obtuvieron los datos utilizando la estrategia PICO. Se evaluó la calidad de todos los ensayos que cumplieron con los criterios de inclusión. Los ítems o dominios evaluados fueron:

2. Si el ensayo era aleatorio
3. Si se ocultó la asignación al azar
4. Si las evaluaciones eran doble ciego. (participantes y personal)
5. El cegamiento de la evaluación de resultados
6. Si se informaban los abandonos. (datos de resultados incompletos)
7. Informe selectivo de resultados
8. Otros sesgos

Se utilizó el método previamente descrito recomendado por Cochrane, para evaluar el riesgo de sesgo, categorizando en tres grupos:

- Alto riesgo de sesgo
- Bajo riesgo de sesgo
- Riesgo incierto de sesgo

Los estudios que presentaban bajo riesgo en todos los ítems fueron incluidos en el análisis. Si la calificación que generó la evaluación completa presentaba un solo ítem de alto riesgo de sesgo o sesgo incierto fueron analizados de forma independiente, categorizado como alto riesgo de sesgo.

Medidas de resumen

Para desenlaces dicotómicos, se calculó con modelo de riesgos aleatorios RR.

Para todos los estimadores se calculó intervalos de confianza de 95% (IC 95%)

Unidad de análisis:

Para combinar los estudios se utilizó un modelo de efectos aleatorios y se tomó como unidad de análisis a cada paciente aleatorizado.

Evaluación de heterogeneidad

La heterogeneidad y la inconsistencia se evaluaron mediante cuatro estrategias: comparación de los métodos, participantes e intervenciones de los estudios (heterogeneidad metodológica), comparación del tipo de pacientes (heterogeneidad clínica), evaluación visual del gráfico de bosque (en inglés forrest Plot), y estadísticos Chi^2 , Tau^2 e I^2 . La heterogeneidad estadística existirá cuando el valor P del estadístico Chi^2 sea menor a 0,10 o la prueba I^2 sea mayor a 50%. La infravaloración del valor P para detectar heterogeneidad se hace con el fin de evitar resultados falsos negativos cuando se evalúan pocos estudios o aquellos que cuentan con tamaños de muestra pequeños. También se evaluó el grado de inconsistencia entre los estudios mediante el estadístico I^2 , donde un valor mayor a 50% indica la presencia de inconsistencia significativa. (23)

Síntesis de resultados

Los resultados de los estudios se combinaron cuantitativamente de acuerdo al desenlace medido, para lo cual se usó el programa estadístico de la Colaboración Cochrane, Review Manager (RevMan 5.1)

Aspectos éticos:

Dado el tipo de estudio que estamos realizando no se presentan inconvenientes éticos.

RESULTADOS

Descripción de los estudios: se encontraron en la búsqueda 291 artículos potencialmente relevantes de estos se excluyeron por título 271 quedando 20 a los cuales se les leyó el resumen y se excluyeron 14, se identificaron 7 ensayos clínicos, se excluyeron uno, Timothy 2010, por ser un estudio retrospectivo sin aleatorización, y el artículo de John J Hache del 2008 por ser una serie de casos (ver 'Características de los estudios excluidos'). Se consideraron elegibles seis ensayos, el proceso de selección de los estudios se describe en la figura 1.

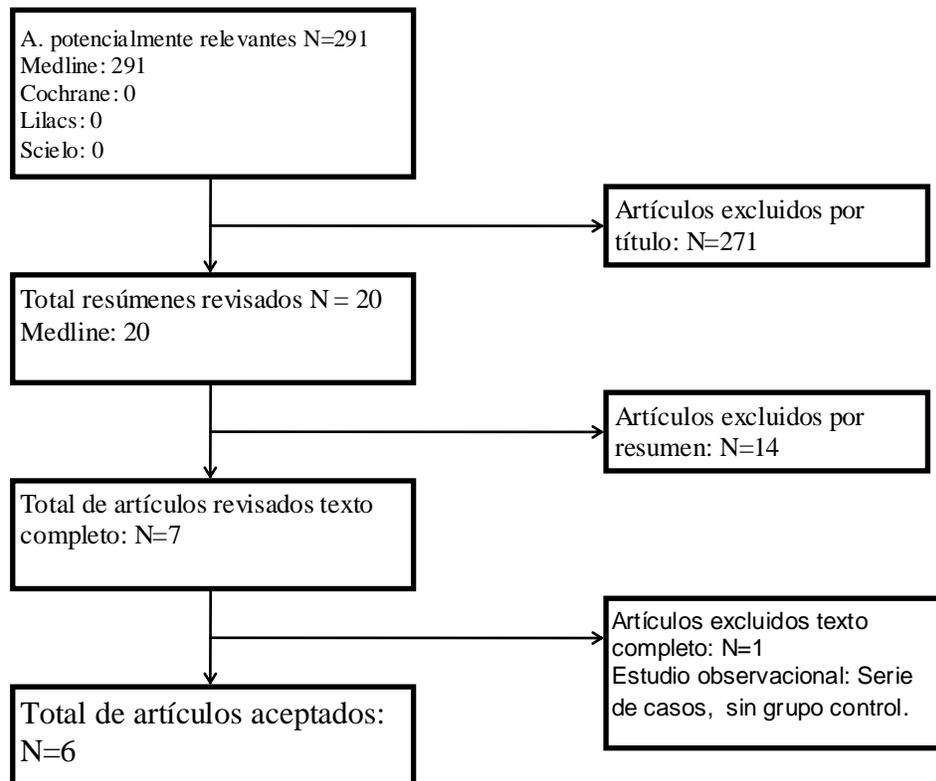


Figura 1.

Los estudios incluidos se relacionan a continuación en la tabla 1. Los estudios excluidos se relacionan en la tabla 2. Dos de los seis estudios incluidos dos fueron considerados de bajo riesgo, uno de riesgo incierto y tres de alto riesgo de sesgo, ver apéndice 2: valoración crítica de los estudios.

Estudios incluidos									
Autor	Ref.	Edad	ASA	Cirugía	Intervención	Control	Otros	Desenlace	Riesgo de sesgo
P. Diemunsch 2007	24	18 - 84	I - III	Abdominal abierta	Aprepitant 40 mg vo 3h antes de cirugía N=293 Aprepitant 125 mg vo o 3h antes de cirugía N293	Ondansetrón 4 mg iv 2 a 5 min antes de la inducción N=280	No	1. Respuesta completa: no emesis, no uso de terapia de rescate de 0 a 24h 2. No emesis sobre las primeras 24h,	+++++(-)'
Tong J. Gan 2007	25	18 - 83	I - III	Abdominal abierta	Aprepitant 40 mg vo 3h antes de cirugía N=248 Aprepitant 125 mg vo, 3h antes de cirugía N=239	Ondansetrón 4 mg iv o placebo, 2 a 5 min antes de la inducción N= 246	No	1. Respuesta completa: no emesis, no uso de terapia de rescate de 0 a 24h	+++++(-)'
Ashraf Habib 2011	S. 26	35 - 64	I - III	Craneotomía	Aprepitant: 40 mg vo 1 a 3 horas antes de la anestesia N=51	Ondansetrón 4 mg 30 min antes del final de la cirugía N=53	Todos dexametasona 10 mg luego de la inducción	1. Incidencia acumulativa de emesis de las 0 a las 48 h	++++++(+)
Nami Kakuta 2011	27	20 - 70	I - II	Laparoscopia Ginecológica	Aprepitant 80 mg vo 180 min antes de la anestesia N=30	Placebo vo 180 min antes de la anestesia N=30	No	1. incidencia de nausea y/o vomito en etapa aguda 0 - 2h y tardía 2 - 24h posoperatorio	++?+++(?)*
Manuel Vallejo 2011	C. 28	18 - 65	I - III	Cirugía plástica	Aprepitant 40 mg vo 2 h antes de cirugía mas ondansetrón 4 mg iv al momento de la inducción N=75	Placebo vo mas ondansetrón 4 mg iv al momento de la inducción N=74	No	1. La incidencia de vomito en cualquier momento de las 48	++++++(+)
Dilorio 2010	29	44 - 94	N. E.	Artroplastia de cadera	Aprepitant 40 mg vo 2h antes de cirugía N=50	No recibieron antieméticos N=50	Ondansetrón si NVPO a los dos grupos	1. Episodios de NVPO a las 48 horas	-----+(-)°

Tabla #1: estudios incluidos, ' administración de ondansetrón en la inducción de la anestesia, * no está descrita la forma de aleatorización, del cegamiento de participantes y personal y de evaluadores ° pseudoexperimento

Estudio excluido									
Autor	Ref.	Edad	ASA	Cirugía	Intervención	Control	Otros	Desenlace	Riesgo de sesgo
Jhon Hache 2008	J 30	Promedio 49,4	N. E.	Variable	Aprepitant 40 mg vo 3h antes de cirugía N=81	No hubo grupo control	Mínimo otro antiemético	1. incidencia de NVPO	-----+(-)*

Tabla #2: estudios excluidos, * serie de casos, sin grupo control, uso de otros antieméticos, varios tipos de cirugías.

Desenlace principal:

El principal objetivo de esta trabajo es determinar la probabilidad de episodios de nausea y vomito postoperatorio en las primeras 24 horas, comparando aprepitant versus placebo para control de NVPO, una vez hecho el análisis estadístico se encontró un efecto a favor del aprepitant con una significativa $p < 0.001$ con un RR: 0.48 CI 95% (0.37, 0.64) sin heterogeneidad dentro de los estudios. (Fig. 2).

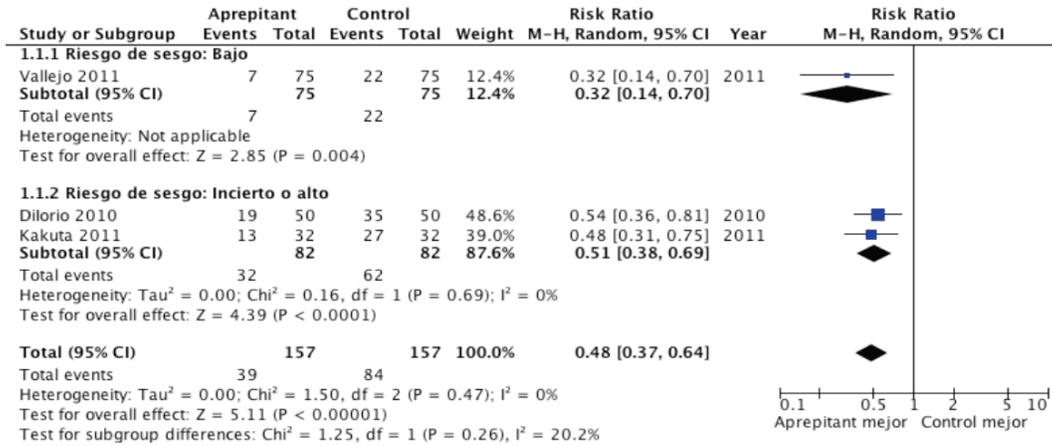


Fig. 2 - Efecto del Aprepitant frente a placebo sobre la nausea y el vomito posoperatorio

En el análisis aprepitant versus otros antieméticos solo encontramos relevante la comparación contra ondansetrón sin encontrar diferencia significativa con un resultado neto de RR: 0.90 con IC (0.75 a 1.07) con una $p = 0.24$, el análisis de subgrupos de riesgo de sesgo, en los trabajo de riesgo alto o incierto si se encontró una diferencia significativa a favor de aprepitant RR 0.82 IC (0.75 a 0.89), $p < 0.001$ (Fig. 3). En la discusión profundizaremos sobre estos resultados.

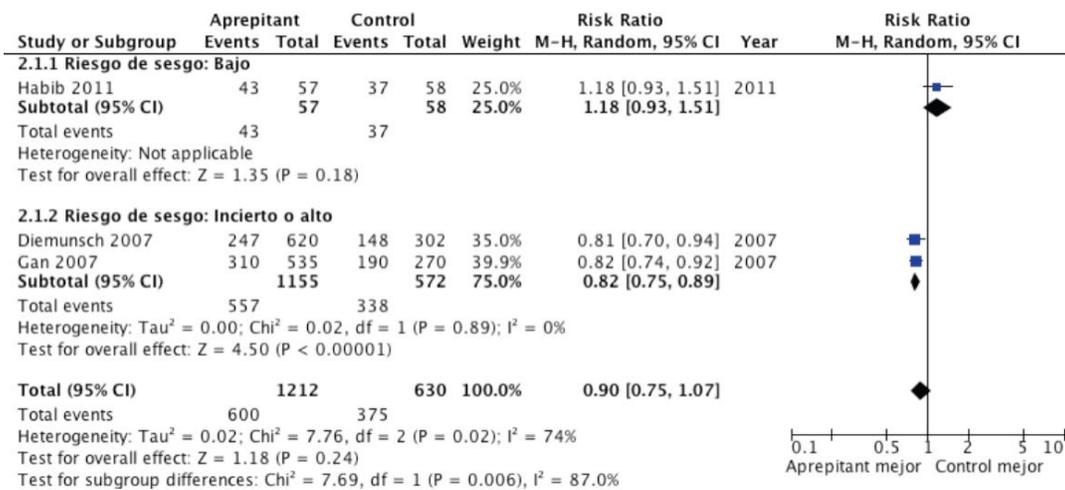


Fig. 3- Aprepitant versus otros antieméticos para profilaxis de NVPO

Desenlaces secundarios:

Aprepitant como terapia de rescate

Se encontró solo un estudio evaluándolo contra placebo siendo de riesgo de sesgo alto y con un bajo número de pacientes, encontrando resultados con tendencia significativa a favor del aprepitant: RR 0.11, CI 95% (0.01, 0.83), $p = 0.03$, (Fig. 4)

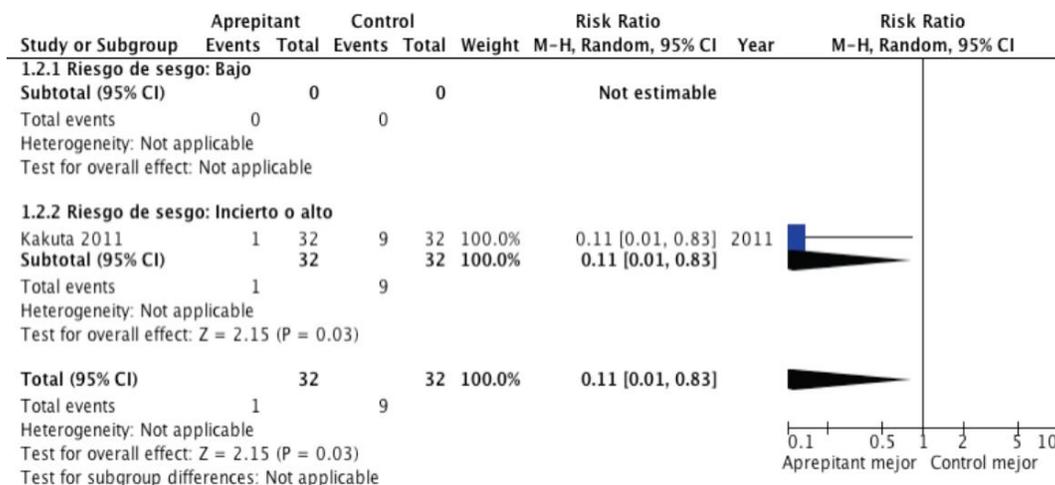


Fig. 4- Aprepitant versus placebo como rescate

Comparado aprepitant contra otros antieméticos (ondansetrón) como rescate, no hay diferencia significativa sin heterogeneidad en los estudios con una RR: 0.93 con IC (0.85 a 1.02) con una $p = 0.14$, (Fig. 5)

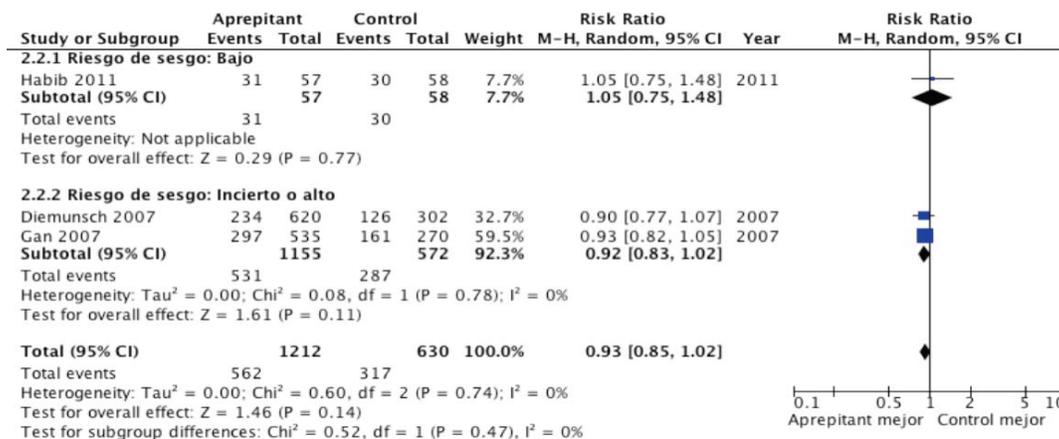


Fig. 5- Aprepitant versus otros antieméticos como rescate de NVPO

Aprepitant y tiempo de permanencia en UCPA

Con respecto a este t3pico solo encontramos un estudio que permiti3 la evaluaci3n contra placebo, no se pudo realizar contra otros antiem3ticos; este estudio est3 dentro de los de riesgo bajo de sesgo, no hay diferencia significativa en el tiempo de permanencia en la UCPA con RR -6.5 CI 95% $(-21.54, 8.54)$ con una $p = 0.40$ (fig. 6)

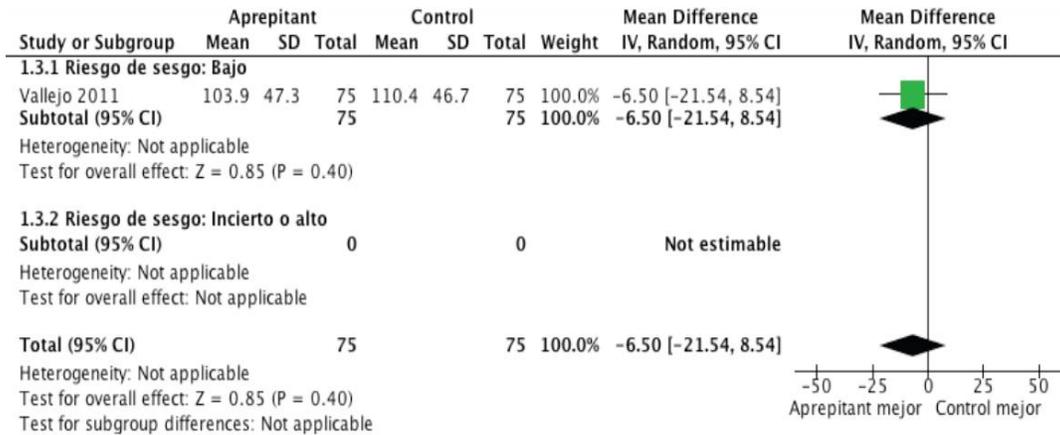


Fig. 6- Aprepitant versus placebo evaluando estancia en UCPA.

Efectos adversos

No se encontraron estudios que permitieran evaluar los efectos adversos contra placebo, con respecto a su comparaci3n contra otros antiem3ticos (ondansetr3n) no hay diferencia significativa en la presentaci3n de efectos adversos un resultado neto de RR: 0.95 con IC (0.86 a 1.04) con una $p = 0.67$ (Fig. 7).

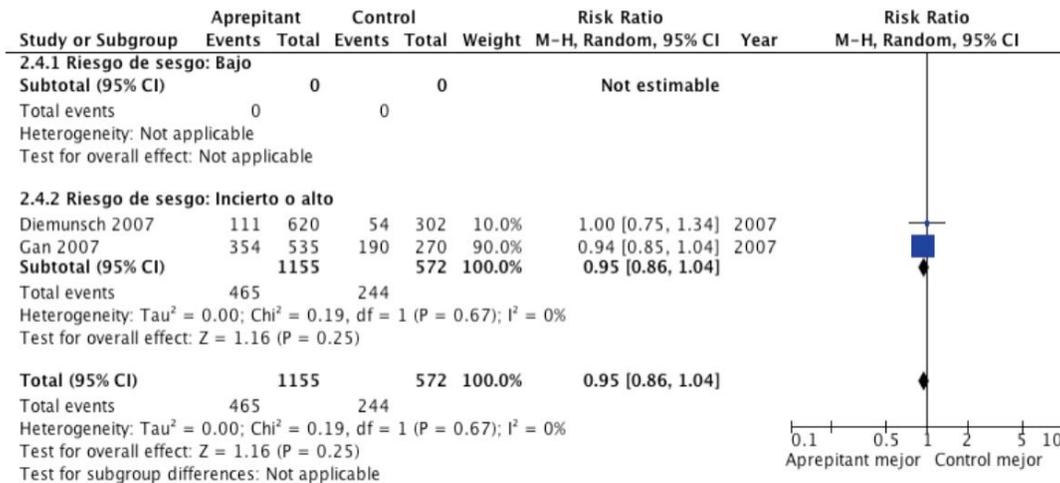


Fig. 7- Presentaci3n de efectos adversos Aprepitant versus otros antiem3ticos

DISCUSION

Cada grupo de agentes antieméticos actúa en solo uno de los múltiples receptores relacionados con el desencadenamiento de la náusea y el vómito, por lo cual no hay un solo medicamento que bloquee todas las vías y se considere completamente efectivo contra NVPO.

Los antagonistas de la serotonina son los pilares de la profilaxis y tratamiento moderno de NVPO(31), actuando en el subtipo 5-HT₃ el que se encuentra en gran concentración en las zonas involucradas con el desencadenamiento del vómito. (32,33), el más estudiado es el ondansetrón a dosis de 4 mg iv con NNT de 4.6 para prevención de vómito, 6.4 para prevención de náusea (34,35), pero se ha encontrado una mayor incidencia de náusea y vómito post descarga posiblemente por su vida media corta (36)

Recientes investigaciones sugieren que los NK₁-RAs pueden ser opciones adecuadas una vez sean incluidas en la aproximación multimodal al manejo antiemético. En esta revisión se encontraron 6 estudios relevantes para responder la pregunta de investigación planteada. No se puede pasar por alto que cuatro artículos de los seis (66%) fueron considerados con riesgo de sesgo alto o incierto, de los cuales dos P. Diesmunch 2007 y Gan 2007(21,25) a pesar de su adecuado desarrollo metodológico se consideraron en este grupo debido a que la administración del ondansetrón se realizó en el momento de la inducción según recomendación del fabricante, pero la evidencia es suficientemente fuerte para recomendar su uso al final del procedimiento (37,38), por lo cual nos disminuye la cantidad de evidencia con resultados confiables sobre el tema.

Dentro de los estudios analizados no fue posible la inclusión del desenlace respuesta completa debido a que no fue evaluada de manera consistente y sistemática en los estudios primarios. Al igual que se decidió no disociar el desenlace náusea o vómito debido a que la náusea es una medida subjetiva que no fue evaluada consistentemente en los estudios y que bajo presencia de emesis siempre hay náuseas. Tampoco se encuentran en los artículos revisados medidas para evaluar la efectividad del aprepitant como control de náusea y vómito post descarga teniendo en cuenta que el aprepitant tiene un perfil farmacocinético favorable para este efecto dado su vida media más larga.

Se encontró que en la evaluación de la eficacia del aprepitant comparado contra placebo hay una diferencia significativa a favor del antagonista NK₁, presente tanto en los estudios clasificados de riesgo bajo como en los de riesgo incierto, estos hallazgos son consistentes con los reportes previos (39); con respecto a su uso como terapia de rescate contra placebo hay un efecto a favor del aprepitant, aunque por su farmacocinética con un pico plasmático de 3 horas (18), no lo haría una buena opción por su demora en el tiempo de acción comparado con otros antieméticos; pero por su vida media larga si se podría considerar benéfica para control NVPO, recalamos que este resultado fue obtenido de un único estudio con riesgo alto de sesgo y con un número bajo de pacientes.

No hubo diferencia en el tiempo de estancia en la UCPA entre la comparación placebo vs aprepitant, la posible explicación de esto pensamos esta en el debate si en los pacientes sin factores de riesgo para NVPO hay alguna diferencia entre la profilaxis versus en tratamiento y en los estudios evaluados en esta revisión las poblaciones estaban más con tendencia a riesgo bajo.

En la comparación de aprepitant versus otros antieméticos (específicamente ondansetrón) para profilaxis de NVPO, como uso de terapia de rescate y en la presentación de efectos

adversos, no hay diferencia significativa esto concuerda, con los hallazgos de la revisión sistemática publicada por Carlisle en 2006 en la cual no se incluían los antagonistas del receptor de la neurokinina₁ (9) donde no se demuestra superioridad de ningún grupo de fármacos para control de la NVPO ni del diferencia en perfil de efectos adversos.

En conclusión el uso del aprepitant es una alternativa dentro del arsenal de medicamentos antieméticos disponibles actualmente dada su efectividad superior comparada contra placebo y similar a ondansetrón para la profilaxis de NVPO y su perfil de efectos adversos y seguridad similares al ondansetrón.

No existen trabajos con suficiente poder que permitan evaluar como resulta ser el efecto aditivo del aprepitant con otros antieméticos en términos de NVPO, ni de cuál es su papel en cuanto a respuesta completa y control completo en la profilaxis de la náusea y vómito postdescarga

Se deben realizar más estudios controlados para determinar el momento ideal de la administración del ondansetrón como profilaxis de NVPO ya que en nuestra práctica diaria lo aplicamos sobre el final de la cirugía pero la recomendación aprobada para su uso en profilaxis de NVPO es sobre el comienzo de la cirugía.

Se necesitan más estudios clínicos aleatorizados de alta calidad para comparar la efectividad del aprepitant contra otros antieméticos.

AGRADECIMIENTOS:

Agradecimientos especiales al Doctor David Rincón quien nos ayudo con el análisis estadístico.

POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS: Ninguno conocido.

FUENTES DE FINANCIACIÓN: Recursos propios.

BIBLIOGRAFIA

1. Apfel CC, Korttila 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 Jun 10;350(24):2441–51.
2. Apfel CC, Kranke P, Eberhart LHJ, Roos A, Roewer N. Comparison of predictive models for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth.* 2002 Feb;88(2):234–40.
3. Apfel CC, Kranke P, Eberhart LHJ. Comparison of surgical site and patient's history with a simplified risk score for the prediction of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia.* 2004 Nov;59(11):1078–82.
4. Apfel CC, Läärä 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 Sep;91(3):693–700.
5. Zhang GS, Mathura JR Jr. Images in clinical medicine. Painless loss of vision after vomiting. *N. Engl. J. Med.* 2005 Apr 28;352(17):e16.
6. Nanji GM, Maltby JR. Vomiting and aspiration pneumonitis with the laryngeal mask airway. *Can J Anaesth.* 1992 Jan;39(1):69–70.
7. Apfel CC, et al. A prediction model for postdischarge nausea and vomiting after ambulatory surgery. Proceedings of the 2009. Conference.
8. Carroll NV, Miederhoff P, Cox FM, Hirsch JD. Postoperative nausea and vomiting after discharge from outpatient surgery centers. *Anesth. Analg.* 1995 May;80(5):903–9.
9. Carlisle JB, Stevenson CA. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD004125.
10. Apfel CC, Malhotra A, Leslie JB. The role of neurokinin-1 receptor antagonists for the management of postoperative nausea and vomiting. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008 Aug;21(4):427–32.
11. Saito R, Takano Y, Kamiya H-O. Roles of substance P and NK(1) receptor in the brainstem in the development of emesis. *J. Pharmacol. Sci.* 2003 Feb;91(2):87–94.
12. Minami M, Endo T, Kikuchi K, Ihira E, Hirafuji M, Hamaue N, et al. Antiemetic effects of sendide, a peptide tachykinin NK1 receptor antagonist, in the ferret. *Eur. J. Pharmacol.* 1998 Dec 11;363(1):49–55.
13. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2003 Nov 15;21(22):4112–9.
14. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Julie Ma G, Eldridge K, Hipple A, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer.* 2003 Jun 15;97(12):3090–8.
15. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, Muss HB, Herrstedt J, Eisenberg PD, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2005 Apr 20;23(12):2822–30.
16. Herrstedt J, Roila F. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: ESMO clinical recommendations for prophylaxis. *Ann. Oncol.* 2009 May;20 Suppl 4:156–8.

17. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N. Engl. J. Med.* 2008 Jun 5;358(23):2482–94.
18. Merck & Co., Inc. EMEND_ (aprepitant) capsules: prescribing information. USA [online]. Available from URL: <http://www.merck.com> [Accessed 2009 Apr 10].
19. Hargreaves R. Imaging substance P receptors (NK1) in the living human brain using positron emission tomography. *J Clin Psychiatry.* 2002;63 Suppl 11:18–24.
20. Madsen JL, Fuglsang S. A randomized, placebo-controlled, crossover, double-blind trial of the NK1 receptor antagonist aprepitant on gastrointestinal motor function in healthy humans. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008 Apr 1;27(7):609–15.
21. Diemunsch P, Apfel C, Gan TJ, Candiotti K, Philip BK, Chelly J, et al. Preventing postoperative nausea and vomiting: post hoc analysis of pooled data from two randomized active-controlled trials of aprepitant. *Curr Med Res Opin.* 2007 Oct;23(10):2559–65.
22. Fang Z, Zhai S. [A meta-analysis of aprepitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting]. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2010 Dec 18;42(6):756–63.
23. Carlisle JB, Stevenson CA. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD004125.
24. Diemunsch P, Gan TJ, Philip BK, Girao MJ, Eberhart L, Irwin MG, et al. Single-dose aprepitant vs ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blind phase III trial in patients undergoing open abdominal surgery. *Br J Anaesth.* 2007 Aug;99(2):202–11.
25. Gan TJ, Apfel CC, Kovac A, Philip BK, Singla N, Minkowitz H, et al. A randomized, double-blind comparison of the NK1 antagonist, aprepitant, versus ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth. Analg.* 2007 May;104(5):1082–1089, tables of contents.
26. Habib AS, Keifer JC, Borel CO, White WD, Gan TJ. A comparison of the combination of aprepitant and dexamethasone versus the combination of ondansetron and dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing craniotomy. *Anesth. Analg.* 2011 Apr;112(4):813–8.
27. Kakuta N, Tsutsumi YM, Horikawa YT, Kawano H, Kinoshita M, Tanaka K, et al. Neurokinin-1 receptor antagonism, aprepitant, effectively diminishes post-operative nausea and vomiting while increasing analgesic tolerance in laparoscopic gynecological procedures. *J. Med. Invest.* 2011 Aug;58(3-4):246–51.
28. Vallejo MC, Phelps AL, Ibinson JW, Barnes LR, Milord PJ, Romeo RC, et al. Aprepitant plus Ondansetron Compared with Ondansetron Alone in Reducing Postoperative Nausea and Vomiting in Ambulatory Patients Undergoing Plastic Surgery. *Plast. Reconstr. Surg.* 2012 Feb;129(2):519–26.
29. DiIorio TM, Sharkey PF, Hewitt AM, Parvizi J. Antiemesis after total joint arthroplasty: does a single preoperative dose of aprepitant reduce nausea and vomiting? *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2010 Sep;468(9):2405–9.
30. Hache JJ, Vallejo MC, Waters JH, Williams BA. Aprepitant in a multimodal approach for prevention of postoperative nausea and vomiting in high-risk patients: is there such a thing as “too many modalities”? *ScientificWorldJournal.* 2009;9:291–9.
31. Pierre S, Corno G, Benais H, Apfel CC. A risk score-dependent antiemetic approach effectively reduces postoperative nausea and vomiting--a continuous quality improvement initiative. *Can J Anaesth.* 2004 Apr;51(4):320–5.
32. Hesketh PJ, Gandara DR. Serotonin antagonists: a new class of antiemetic agents. *J. Natl. Cancer Inst.* 1991 May 1;83(9):613–20.

33. Scuderi PE. Pharmacology of antiemetics. *Int Anesthesiol Clin.* 2003;41(4):41–66.
34. Kazemi-Kjellberg F, Henzi I, Tramèr MR. Treatment of established postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *BMC Anesthesiol.* 2001;1(1):2.
35. Tramèr 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 Dec;87(6):1277–89.
36. Jokela RM, Cakmakkaya OS, Danzeisen O, Korttila KT, Kranke P, Malhotra A, et al. Ondansetron has similar clinical efficacy against both nausea and vomiting. *Anaesthesia.* 2009 Feb;64(2):147–51.
37. Sun R, Klein KW, White PF. The effect of timing of ondansetron administration in outpatients undergoing otolaryngologic surgery. *Anesth. Analg.* 1997 Feb;84(2):331–6.
38. Tang J, Wang B, White PF, Watcha MF, Qi J, Wender RH. The effect of timing of ondansetron administration on its efficacy, cost-effectiveness, and cost-benefit as a prophylactic antiemetic in the ambulatory setting. *Anesth. Analg.* 1998 Feb;86(2):274–82.
39. 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 Feb;82(2):274–6.

Apéndice 1
LISTA DE DATOS

- Mayores de 18 años, ASA I – III.
- Cirugía abdominal abierta.
- Cirugía de craneotomía electiva bajo anestesia general.
- Cirugía laparoscopia ginecológica bajo anestesia general balanceada.
- Cirugía plástica ambulatoriamente bajo anestesia general.
- Anestesia general con agentes volátiles incluyendo oxido nitroso.
- Todos los episodios de emesis productivas o no productivas.
- Registro con VAS de la nausea de 0 a 10 a las 2, 6, 24, 48h y en cualquier momento que lo refiriera el paciente y antes de terapia de rescate.
- Registro de EKG al inicio y a las 24h, especial atención al QTc.
- Tiempo de recuperación de conciencia y recuperación de anestesia.
- Severidad de la nausea.
- Incidencia y frecuencia de vomito.
- Necesidad de terapias de rescate.
- Escala de sedación.
- Consumo de analgésicos 0, 30, 60, 90, 120 min y 24 y 48 h
- Satisfacción con el control de la nausea y el vomito a las 24 y 48 h en una escala de 5 puntos.
- Reporte de efectos adversos: síntomas signos, laboratorios.
- Incidencia acumulativa de vomito en cualquier momento de las 48 horas posoperatorias.
- Extensión de la nausea y el vomito en escala de 4 puntos
- Demanda de analgésicos.
- Incidencia de PONV en la fase aguda (2h).
- Vomito, intensidad de la nauseas y el uso de rescates.
- Con dos o más factores de riesgo para PONV
- Evaluación para nauseas mediante VAS
- Comparación de la nausea y su intensidad.
- Tiempo para descarga de la URPA y del hospital.
- Numero de admisiones no planeadas.

Apéndice # 2

Valoración crítica de los estudios seleccionados: tablas # 3 a 9:

P. Diesmunsch	2007	Cirugía abdominal
<i>Entrada</i>	<i>Juzgamiento</i>	<i>Comentario de juzgamiento</i>
Ensayo aleatorizado	Bajo riesgo	Si
Ocultamiento de asignación	Bajo riesgo	Cita: la programación de la aleatorización fue generada por computador, para asegurar el cegamiento la programación fue hecha por un asistente del estadístico, quien no estaba involucrado de otra manera en el estudio. Comentario: probablemente hecho
Cegamiento de los participantes y personal	Bajo riesgo	Cita: "Doble ciego", pastillas de placebo vs intervención fueron indistinguibles Comentario: probablemente hecho
Cegamiento de la evaluación de resultados	Bajo riesgo	Cita: "Doble ciego" Comentario: probablemente hecho
Resultado datos incompletos (2-6 semanas)	Bajo riesgo	4/307, pérdida grupo de intervención 1 9/313, pérdida grupo de intervención 2 9/302, pérdida grupo de control
Información de selectiva	Bajo riesgo	Protocolo de estudio disponible, desenlaces de interés revisados y analizados
Otros sesgos	Riesgo incierto	Administración de ondansetrón en la inducción
Tabla # 3		

Gan T J	2007	Cirugía abdominal ambulatoria
<i>Entrada</i>	<i>Juzgamiento</i>	<i>Comentario de juzgamiento</i>
Ensayo aleatorizado	Bajo riesgo	Si
Ocultamiento de asignación	Bajo riesgo	Cita: la programación de la aleatorización fue generada por computador, hecha por un estadístico no involucrado de otra forma en el estudio. Comentario: probablemente hecho
Cegamiento de los participantes y personal	Bajo riesgo	Cita: "Doble ciego", pastillas de placebo vs intervención fueron indistinguibles Comentario: probablemente hecho
Cegamiento de la evaluación de resultados	Bajo riesgo	Cita: "Doble ciego" Comentario: probablemente hecho
Resultado datos incompletos (2-6 semanas)	Bajo riesgo	11/272, pérdida grupo de intervención 1 11/263, pérdida grupo de intervención 2 17/270, pérdida grupo de control
Información de selectiva	Bajo riesgo	Protocolo de estudio disponible, desenlaces de interés revisados y analizados
Otros sesgos	Riesgo incierto	Administración de ondansetrón en la inducción
Tabla # 4		

Jhon J Hache	2008	Cirugía electiva en pacientes de alto riesgo de nausea y vomito
<i>Entrada</i>	<i>Juzgamiento</i>	<i>Comentario de juzgamiento</i>
Ensayo aleatorizado	Alto riesgo	Comentario: no doble ciego
Ocultamiento de asignación	Alto riesgo	Cita: estudio observacional serie de casos
Cegamiento de los participantes y personal	Alto riesgo	Cita: no intervención
Cegamiento de la evaluación de resultados	Alto riesgo	Cita: estudio observacional serie de casos Comentario: no cegamiento
Resultado datos incompletos (2-6 semanas)	Alto riesgo	No seguimiento
Información de selectiva	Bajo riesgo	Protocolo de estudio disponible, desenlaces de interés revisados y analizados
Otros sesgos	Alto riesgo	No grupo de control
Tabla # 5		

Timothy	2010	Artroplastia de cadera
<i>Entrada</i>	<i>Juzgamiento</i>	<i>Comentario de juzgamiento</i>
Ensayo aleatorizado	Alto riesgo	Comentario: no doble ciego, pseudoexperimento
Ocultamiento de asignación	Alto riesgo	Cita: estudio retrospectivo sin aleatorización Comentario: no doble ciego
Cegamiento de los participantes y personal	Alto riesgo	Cita: no intervención
Cegamiento de la evaluación de resultados	Bajo riesgo	Cita: análisis por investigadores de forma retrospectiva
Resultado datos incompletos (2-6 semanas)	Alto riesgo	No seguimiento
Información de selectiva	Bajo riesgo	Protocolo de estudio disponible, desenlaces de interés revisados y analizados
Otros sesgos	Riesgo incierto	Control no recibió ni placebo ni otro antiemético
Tabla # 6		

Manuel C Vallejo	2011	Cirugía Plástica
<i>Entrada</i>	<i>Juzgamiento</i>	<i>Comentario de juzgamiento</i>
Ensayo aleatorizado	Bajo riesgo	Si
Ocultamiento de asignación	Bajo riesgo	Cita: la programación de la aleatorización fue generada por computador mediante de tabla de números. Comentario: probablemente hecho
Cegamiento de los participantes y personal	Bajo riesgo	Cita: "Doble ciego", pastillas de placebo vs intervención fueron indistinguibles Comentario: probablemente hecho
Cegamiento de la evaluación de resultados	Bajo riesgo	Cita: "Doble ciego" Comentario: probablemente hecho
Resultado datos incompletos (2-6 semanas)	Bajo riesgo	0/75, pérdida grupo de intervención 1/75, pérdida grupo de control
Información de selectiva	Bajo riesgo	Protocolo de estudio disponible, desenlaces de interés revisados y analizados
Otros sesgos	Bajo riesgo	No
Tabla # 7		

A. Habib	2011	Craneotomía
<i>Entrada</i>	<i>Juzgamiento</i>	<i>Comentario de juzgamiento</i>
Ensayo aleatorizado	Bajo riesgo	Si
Ocultamiento de asignación	Bajo riesgo	Cita: la programación de la aleatorización fue generada por computador, mediante el programa NQuery Advisor version 6.0 Comentario: probablemente hecho
Cegamiento de los participantes y personal	Bajo riesgo	Cita: "Doble ciego", pastillas de placebo vs intervención fueron indistinguibles Comentario: probablemente hecho
Cegamiento de la evaluación de resultados	Bajo riesgo	Cita: "Doble ciego" Comentario: probablemente hecho
Resultado datos incompletos (2-6 semanas)	Bajo riesgo	1/51, pérdida grupo de intervención (ventilación prolongada) 2/55, pérdida grupo de control (ventilación prolongada)
Información de selectiva	Bajo riesgo	Protocolo de estudio disponible, desenlaces de interés revisados y analizados
Otros sesgos	Bajo riesgo	No
Tabla # 8		

Nami Kakuta	2011	Laparoscopia Ginecológica
<i>Entrada</i>	<i>Juzgamiento</i>	<i>Comentario de juzgamiento</i>
Ensayo aleatorizado	Bajo riesgo	Si
Ocultamiento de asignación	Bajo riesgo	Cita: aleatorizada, no descrito método Comentario : se envió correo electrónico a los autores sin darnos respuesta
Cegamiento de los participantes y personal	Riesgo incierto	Cita: no está descrito Comentario: se envió correo electrónico a los autores sin darnos respuesta
Cegamiento de la evaluación de resultados	Riesgo incierto	Cita: no descrito Comentario: se envió correo electrónico a los autores sin darnos respuesta
Resultado datos incompletos (2-6 semanas)	Bajo riesgo	64 población total 60 analizados 30 en cada brazo 4 rechazados por conversión a abierta
Información de selectiva	Bajo riesgo	Protocolo de estudio disponible, desenlaces de interés revisados y analizados
Otros sesgos	Bajo riesgo	No
Tabla # 9		