

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA

MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD



**ESTUDIO COMPARATIVO EN EL TRATAMIENTO DE LA
NÁUSEA Y EL VÓMITO POSTOPERATORIOS CON
PALONOSETRÓN VS ONDANSETRÓN**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTA:

Alfonso Romo Zúñiga

Tijuana, Baja California, a 05 de Marzo del 2015.

COMITÉ DE ESTUDIOS DE POSGRADO
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA

ASUNTO: Voto Aprobatorio

Habiendo fungido como Director de la tesis titulada **"ESTUDIO COMPARATIVO EN EL TRATAMIENTO DE LA NAUSEA Y VOMITO POST OPERATORIO CON PALONOSETRON V/S ONDANSETRON"**, elaborada por el **C. Alfonso Romo Zúñiga**, manifiesto a ustedes que reúne los requisitos académicos establecidos para ser considerada por el jurado de examen.

ATENTAMENTE



Dr. Rufino Merchaca Díaz
Director de Tesis

C.c.p. Archivo

Tijuana, Baja California, a 17 de Marzo del 2015.

COMITÉ DE ESTUDIOS DE POSGRADO
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA

ASUNTO: Voto Aprobatorio

Habiendo fungido como Sinodal de la tesis titulada "ESTUDIO COMPARATIVO EN EL TRATAMIENTO DE LA NAUSEA Y VOMITO POST OPERATORIO CON PALONOSETRON V/S ONDANSETRON", elaborada por el C. Alfonso Romo Zúñiga, manifiesto a ustedes que reúne los requisitos académicos establecidos para ser considerada por el jurado de examen.

ATENTAMENTE


Dra. Adriana Carolina Vargas Ojeda
Sinodal

C.c.p. Archivo


Tijuana, Baja California, a 17 de Marzo del 2015.

COMITÉ DE ESTUDIOS DE POSGRADO
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA

ASUNTO: Voto Aprobatorio

Habiendo fungido como Sinodal de la tesis titulada "ESTUDIO COMPARATIVO EN EL TRATAMIENTO DE LA NAUSEA Y VOMITO POST OPERATORIO CON PALONOSETRON V/S ONDANSETRON", elaborada por el **C. Alfonso Romo Zúñiga**, manifiesto a ustedes que reúne los requisitos académicos establecidos para ser considerada por el jurado de examen.

ATENTAMENTE



Dra. Ana Maria Valles Medina
Sinodal

C.c.p. Archivo

AGRADECIMIENTOS

Para redactar estas palabras fue necesario que tuviera conciencia de que necesitamos de todos los que nos rodean, y que he recibido amor, protección, incentivos, cuidados y sabiduría de los que han estado a mi lado.

Mi existencia ha estado llena de dones como la vida, la salud, la amistad, la lealtad y las enseñanzas, por este motivo extendiendo mi reconocimiento y agradezco a todas las personas que han contribuido a que cumpla esta meta de mi existencia.

Por su apoyo, agradezco a la Dra. Adriana Carolina Vargas Ojeda, por el cariño y esmero en nuestra preparación; al Dr. Carlos Vera, por enseñarme un nuevo horizonte; al Dr. Rufino Menchaca Díaz, por su amistad, y a la Dra. Ana María Valles Medina, por su guía.

Dedico este trabajo a aquellos que han sido fundamentales en mi formación personal. En primer lugar a mi familia: Judith, Carmen, Alfonso y Juan Carlos, por su incomparable comprensión y amor. Además a Margarita cuya incansable amistad y apoyo han sido permanente en mi vida.

DATOS GENERALES DE LOS PARTICIPANTES

Investigador Responsable: Alfonso Romo Zúñiga
Dirección: Manuel Doblado 402
Teléfonos: (664) 674 4892, 681 7279, 684 3276
Correos electrónicos: romo.alfonso@uabc.edu.mx, aromoz@yahoo.com.mx

Investigador asesor o tutor: Dr. Rufino Menchaca Díaz
Dirección: Paseo de los Héroeos 10999, consultorio 307.
Zona Río, Tijuana B.C., México, C.P. 22010.
Teléfonos: 635 18 00, 635 19 00 ext. 4308.
Correo electrónico: rufino_menchaca_diaz@hotmail.com

Investigadores Asociados:
Dr. Rogelio Marroquín Romero
Puesto: Jefe Anestesiología UNEME
Tipo de apoyo: Co investigador
Teléfono: (664) 331 0760
Correo electrónico: roge_marroquin@hotmail.com

Dra. Ana Graciela Santoscoy Rodríguez (anestesiólogo UNEME)
Puesto: Anestesiólogo UNEME
Tipo de apoyo: Co investigador
Teléfonos: (664) 190 0625, 609 4087
Correo electrónico: anag_santoscoy@hotmail.com

Dra. Jessica Cortez Martínez
Teléfonos: (664) 2040676, 681 4414
Correo electrónico: jessicapipilla@hotmail.com

RESUMEN

Introducción

La náusea y el vómito son síntomas asociados a la anestesia que preocupan tanto a pacientes como a tratantes en el perioperatorio y que pueden estar asociados a la morbilidad. Este problema no ha sido resuelto, se necesita continuar evaluando nuevas terapias para disminuir su incidencia.

El palonosetrón es un fármaco antagonista de los 5HT3 Rs de segunda generación con acción en el centro de la náusea y el vómito (1), sin estudios de investigación en México. En este estudio se comparará la efectividad del palonosetrón con la de otro fármaco similar, el ondansetrón.

Metodología

Se realizó un estudio prospectivo, transversal, doble ciego, comparativo, de equivalencia que compara dos tratamientos: palonosetrón .075 mg y ondansetrón 4 mg en D.U.I.V. más dexametasona 8 mg preoperatorios en dos grupos, A (n 31) y B (n 33), con un total de 63 pacientes de género femenino programados para Oclusión Tubaria Bilateral (OTB). En ambos grupos fue usada anestesia general inhalada con igualdad de parámetros farmacológicos y de técnica. Se observaron la frecuencia y la incidencia de la náusea y el vómito, así como los efectos secundarios y adversos de ambos fármacos. Los resultados se analizaron con el sistema estadístico SSPS para determinar sus valores y probar la hipótesis.

Resultados

Se estudió la frecuencia de la náusea P (.079), O (.159) y el vómito P (.32), O (.63), se determinó RR (.97), I.C. 95 (.91 a 1.03) y se aplicó un análisis de la distribución de Ji^2 para la prueba de hipótesis, evaluando las frecuencias de

presentación de los eventos. Se concluyó que no existe diferencia estadística para probar que el palonosetrón es superior al ondansetrón; sin embargo, la tendencia y la frecuencia estiman que el palonosetrón reduce la incidencia a partir de las 24 horas postquirúrgicas.

Conclusión

La literatura publicada ofrece conclusiones similares a los obtenidos en este estudio, por lo que será necesario evaluar este fármaco en el futuro mediante una revisión sistemática.

Palabras clave

Palonosetrón, ondansetrón, náusea, vómito, profilaxis.

ÍNDICE DE CONTENIDO

1. ANTECEDENTES	8
1.1. Historia	8
1.2. Uso en Anestesiología	9
1.3. Marco teórico	11
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
3. JUSTIFICACIÓN	16
4. HIPÓTESIS	17
5. OBJETIVOS	18
5.1. Objetivos generales	18
5.2. Objetivos específicos	18
6. METODOLOGÍA	19
6.1. Diseño	19
6.2. Ubicación	19
6.3. Criterios de selección de la muestra	19
6.3.1. Criterios de exclusión	20
6.3.2. Criterios de inclusión	20
6.3.3. Criterios de eliminación	21
6.4. Recolección y análisis de datos	21
6.5. Admisión	23
6.6. Pre-medicación y técnica anestésica	23
7. VARIABLES DEL ESTUDIO	25
8. RESULTADOS	27
9. DISCUSIÓN	36
10. CONCLUSIONES	44
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Variables del estudio.	25
Figura 1. Flujograma de pacientes evaluados durante el estudio.	27
Tabla 2. Comparación preoperatoria de los grupos.	28
Tabla 3. Comparación de dosis de fármacos administrados y tiempo de anestesia entre los grupos.	29
Tabla 4. Comparación de eventos adversos durante el seguimiento entre los grupos.	29
Tabla 5. Comparación de eventos adversos combinados durante el seguimiento entre los grupos.	30
Figura 2. Casos con náusea.	31
Figura 3. Casos con vómito.	32
Figura 4. Casos de mareo.	32
Figura 5. Casos de cefalea.	33
Figura 6. Casos de estreñimiento.	34
Figura 7. Casos de antiemesis de rescate.	34
Tabla 5. Bibliografía relevante.	42

1. ANTECEDENTES

La farmacoterapia de la náusea y el vómito en perioperatorio es compleja, multifactorial, y preocupa de igual manera a médicos como a pacientes. Con una prevalencia que oscila entre el 20 y el 80%, especialmente en mujeres no fumadoras. (2, 3), este par de efectos adversos presentes en los procedimientos anestésico-quirúrgicos no ha podido ser eliminado por completo con las intervenciones preventivas o los fármacos utilizados para su manejo, como setrones de primera generación, butirofenonas, metoclopramida y dexametasona, debido a su compleja fisiopatología; esto resultas ser la razón por la cual la náusea y el vómito perioperatorios son tratados de manera multimodal. En este momento, el ondansetrón y la dexametasona son los fármacos más utilizados en México asociados a otras intervenciones (4).

Palonosetrón es un inhibidor de la 5 HT (serotonina) de reciente aparición, puede ofrecer ventajas en el tratamiento de la náusea y el vómito post-operatorios por su tiempo de acción y vida media prolongada (40 hrs). (5)

Con estos antecedentes se plantea la posibilidad de que el palonosetrón sea considerado un fármaco a evaluarse en el campo de la Anestesiología, en el área del control de la náusea y el vómito postoperatorios, ya que los antagonistas de los receptores de la 5-HT₃ son considerados con evidencia 1A. (6)

1.1. Historia

El Palonosetrón inicia su fase de estudio farmacológico en Syntex, Palo Alto, California, EUA, con la síntesis inicial del químico racémico 3-Aminoquinuclidine Dihydrochloride, molécula que se denominó RS2525 en 1993 (7), haciéndose su primera comunicación en 1996 por el grupo de científicos liderados por Bruce A. Kowalczy (8); en 1995 el fármaco y la investigación fueron adquiridos por Roche (Hoffman-LaRoche), y en 1998 Helsinn Healthcare, S. A., compró los derechos

llevando al fármaco a la Fase II y III de la investigación clínica, quienes presentaron los resultados en el Clinical Oncology Meeting (May. 18-21, 2002), mostrando un excelente perfil en el manejo de la náusea y el vómito ocasionados por la acción de la quimioterapia en Oncología.

En 2003 Helsinn y Schering-Plough Corp. firmaron un acuerdo de cesión de derechos para la comercialización del palonosetrón, siendo utilizado ampliamente en la profilaxis de la emesis post-quimioterapia en Oncología desde 2004 hasta la fecha (9-11). El comportamiento de Palonosetrón en la clínica se ha validado en su eficacia y seguridad por diferentes autores, como Eisenberg, Fase III, 2003; Stoltz R., seguridad, 2004; Apro MS, población geriátrica; Sepúlveda-Vildosola, población pediátrica (IMSS), 2008. (12-15)

1.2. Uso en Anestesiología

En el perioperatorio la náusea y el vómito siguen siendo “el pequeño gran problema”, como lo comenta Dennis M. Fisher M.D. en su editorial en *Anesthesiology* (1997). Dentro de los fármacos usados para el manejo de este problema, en los 90 emergen los setrones: alosetrón, ondansetrón, granisetrón, dolasetrón, llamados de primera generación y usados en el tratamiento de la emesis postoperatoria y postquimioterapia con resultados satisfactorios. Esta línea de fármacos ha sido recomendada como de primera elección en el artículo especial de consenso sobre el manejo de la náusea y el vómito postoperatorios, autoría de Tong J. Gan en *Anestesia y Analgesia*, 2003. Por su parte, Candiotti y Kovac determinan la dosis de .075 mg (16) como la apropiada para el manejo de la profilaxis de la náusea y el vómito postoperatorios (NVPO) asociados a la anestesia, según su ensayo clínico doble ciego donde en el tratamiento compara las dosis de .025 mg, .050 mg y .075 mg contra un placebo en 540 y 570 pacientes; el artículo de esta investigación fue publicado en el 2008. (17)

A partir de esta fecha, el palonosetrón es de interés en anestesia para la prevención de la náusea y el vómito posoperatorios, existiendo 33 artículos en la

base de datos Pub-Med, donde se encontraron cuatro artículos de revisión y 23 ensayos clínicos, dos reportes de caso más uno de ciencia básica. Por otro lado, la base Clinical Trials.gov. tiene seis ensayos completos y cuatro en período de reclutamiento, es decir, existe aún una ventana para ampliar el conocimiento de este fármaco así como para explorar su comportamiento en la población mexicana.

En México, el palonosetrón fue empleado entre el 2000 y el 2001 para un estudio multicéntrico, doble ciego, fase III, con la intención de evaluar la eficacia y la seguridad al utilizarlo en pacientes oncológicos para la prevención de la náusea o el vómito posterior a la quimioterapia. Como resultado se obtuvo que el palonosetrón es igual de eficiente que el ondansetrón en su tratamiento. En este estudio participaron quince hospitales mexicanos y se determinaron los principales efectos adversos, los cuales fueron cefalea, constipación y diarrea a la dosis de .250 mg. Se registró también la falta de diferencia en relación al ondansetrón, fármaco más comúnmente usado en México para el tratamiento de la náusea y el vómito secundarios a la quimioterapia. (18)

En el área de la Anestesiología, en México existen dos revisiones del palonosetrón (2011 y 2012) (19, 20) y un artículo original de la revista Medicina Universitaria con un estudio donde contrastan el palonosetrón con el ondansetrón, ambos asociados a metoclopramida, con una n 80. Los autores no señalan una significancia estadística para probar la superioridad del palonosetrón. (21)

Por su naturaleza compleja y multifactorial, la farmacoterapia de la náusea y el vómito perioperatorios sigue preocupando no solo a los médicos, sino también a los pacientes. Existe una prevalencia de entre el 20 y el 80%, especialmente en mujeres no fumadoras, con uso perioperatorio de opiodes y antecedentes de cinetosis. (3)

1.3. Marco teórico

El acto del vómito es controlado por el sistema nervioso en el área postrema, localizada en la formación reticular de la médula oblongada. Este centro recibe estímulos aferentes de los centros corticales superiores, los nervios óptico, olfatorio, vago, glossofaríngeo y trigémino, así como de estructuras somáticas en el tracto gastrointestinal, mediastino, testículos, faringe y corazón, los impulsos eferentes del centro del vómito viajan a través de los nervios vagos, frénicos y espinales a los músculos abdominales. (22, 23)

Gran variedad de receptores del vómito se encuentran en la zona gatillo quimiorreceptora (ZQG) y en el núcleo del tracto solitario. La ZQG es rica en receptores de dopamina tipo 2 (D2), receptores opioides y receptores 5-hidroxitriptamina tipo 3 (5-HT3). El núcleo del tracto solitario tiene una gran cantidad de receptores para encefalina, histaminérgicos y colinérgicos muscarínicos. Estos receptores, cuando son estimulados, reenvían la señal al centro del vómito, donde se genera el estímulo eferente y es conducido a través de los nervios frénico, vago y espinales de la musculatura abdominal, para finalmente producir el reflejo del vómito. Esta naturaleza multifactorial del vómito hace necesario un abordaje combinado para la prevención y el tratamiento. (24)

Intentar prevenir al 100% la náusea y el vómito postoperatorios con solo un fármaco sería imposible. Los autores han propuesto diferentes enfoques multimodales incluyendo intervenciones no farmacológicas como acupresión, dieta, hidratación adecuada, anestesia endovenosa, manejo juicioso de la vía aérea y de las medidas farmacológicas, pues recomiendan drogas que actúan sobre los receptores de la serotonina, entre ellos el ondansetrón a dosis de 4mg cada 6 hrs como primera opción y, recientemente, el palonosetrón a .075 mcg cada 72 hrs.

El palonosetrón (25, 26) ha pasado la etapa de ensayos clínicos II y III (18), es un fármaco reciente para la anestesia, aprobado por la FDA. Por el momento, solo existen 15 artículos en Pub-Med, obtenidos usando las palabras clave

palonosetron, postoperative, nausea and vomit, solo siete de ellos son ensayos clínicos, y en la página Clinical Trials.gov actualmente existen cinco ensayos de su uso en adultos y dos en niños, cuatro completos y uno en fase de reclutamiento; en México, la dosis de .075 mg está recomendada en el manejo de la náusea y el vómito postoperatorios, desde abril de 2011. (14)

El mecanismo de acción del palonosetrón es bloquear en forma altamente selectiva los receptores de serotonina subtipo 3 5HT3 (5)(7), logrando unirse a ellos mediante un proceso holostérico, posteriormente el receptor se interioriza en la membrana celular, disminuyendo la cantidad de unidades disponibles, causando que su semivida media de eliminación sea de 40 hrs. (26, 27)

El palonosetrón por vía intravenosa tiene un volumen de distribución de 6.9 a 7.9 l/Kg con una fijación a proteínas plasmáticas del 62%, su metabolismo es hepático, usa el sistema enzimático CYP2D6 y, en menor medida, las isoenzimas CYP3A4 y CYP1A2, el 50% se metaboliza formando dos metabolitos secundarios con 1% de la actividad antagonista de los 5HT3. (22, 26, 28) Por vía renal se elimina el 40% de la dosis de forma inalterada, el aclaramiento corporal total fue de 173 ± 73 ml/min y el aclaramiento renal fue 53 ± 29 ml/minuto, la semivida de eliminación es de 40 hrs y el 10% de los pacientes presentan una semivida de eliminación superior a 100 hrs. (5)

Su seguridad farmacológica es excelente en el paciente oncológico a dosis de 0.25 mg, por lo tanto, la dosis que se planea usar, de 0.075 mg (29, 30) (Gonullu G, Lily PH Yang), cumple con estar por debajo de la dosis de Oncología. En el uso de cualquier fármaco, así pasa también con el palonosetrón, existen efectos adversos reportados en la literatura, referentes al caso del palonosetrón, los reportados en Drugs (2009) a dosis de 0.250 mg fueron cefalea, constipación, diarrea, mareo, fatiga, dolor abdominal e insomnio. Quedaría comentar la inquietud de algunos autores relacionada con los inhibidores de la serotonina y la posibilidad de producir cambios en el electrocardiograma (30) en artículos recientes (2011, Yavas C, Gonullu G) se concluyó que no existe evidencia que soporte esta aseveración.

En la actualidad el palonosetrón es un fármaco que cumple con mejores expectativas a las de sus predecesores en el tratamiento de la náusea y el vómito postoperatorios aunque, como se mencionó, existe poca evidencia. Esto abre la posibilidad de investigarlo en el campo de la Anestesiología validando su utilidad, seguridad y eficacia en la población mexicana. (22, 26, 31)

El ondansetrón es el fármaco a contrastar en este estudio, considerado actualmente de primera generación, es antagonista del receptor 5-HT₃ del sistema serotoninérgico, cuya acción antiemética se produciría a nivel de la zona quimiorreceptora (ZQ), así como de las aferencias vagales del tracto gastrointestinal. (32)

La dosis recomendada para la profilaxis de la NVPO es de 4 mg intravenosos^{8,9}. Tramer et al, en una revisión sistemática, refieren que la dosis de ondansetrón para prevenir la NVPO es de 4 mg. Sin embargo, no observaron diferencias clínicamente significativas entre las dosis de 1 mg y 8 mg intravenosos para los tratamientos ya establecidos. (33) Existen artículos donde se propone administrar el ondansetrón antes de la cirugía, en los que se asocia a menores requerimientos de terapia de rescate en la unidad de reanimación postanestésica (URPA).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En Anestesiología, la náusea y el vómito postoperatorios son un problema médico que afecta a toda la población, especialmente a mujeres, estimándose una prevalencia de entre 21 al 80%, lo cual preocupa de manera importante a pacientes y médicos (3, 34). La presencia de náusea y vómito es una complicación relacionada con la cirugía y la anestesia, asociada a complicaciones propias como la deshidratación, el desequilibrio hidroelectrolítico, las alteraciones del EKG, la dehiscencia de la herida quirúrgica y el síndrome de Mallory-Weiss (35).

Este problema médico no resuelto es motivo de que los investigadores continúen su labor aplicando medidas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas, los setrones de primera generación son el grupo de fármacos que, en conjunto con intervenciones multimodales (4) asociadas como butirofenonas, metoclopramida, dexametasona, aprepitant (NK1) (36) nabilona (CB1) y otras, ha logrado disminuir la prevalencia de estas complicaciones. En este momento, el ondansetrón es el Gold estándar en México (37) para el manejo de la náusea y el vómito postanestésicos (38).

El palonosetrón como inhibidor de la 5 HT3 (serotonina) de segunda generación ofrece un mecanismo de acción molecular innovador ya que no solo ocupa el sitio de receptor 5HT3, si no que se adhiere a él de manera alostérica y posteriormente interioriza el receptor en la membrana celular. Este fármaco de reciente aparición puede ofrecer ventaja en el tratamiento de la náusea y el vómito postoperatorios por su mecanismo de acción y vida media prolongada (40 hrs), facilita el apego terapéutico y el uso en monodosis (5), además del antecedente de su utilidad desde el 2003 (Fase III) en el manejo de la náusea y el vómito de pacientes en quimioterapia, brinda certeza en relación a su comportamiento

farmacológico y perfil de seguridad, ya que existe suficiente evidencia clínica y bibliográfica en pacientes oncológicos. (18)

Es importante generar nuevas propuestas terapéuticas para la resolución de este grupo de efectos adversos. Con estos antecedentes se plantea la decisión de que el Palonosetrón sea considerado el fármaco a evaluarse en el campo de la Anestesiología, en el área del control de la náusea y el vómito postoperatorios, evidencia (1 A.) en la literatura científica.(16)

3. JUSTIFICACIÓN

La náusea y el vómito tienen una incidencia significativa que varía entre .2 y .8% (3, 39) según el tipo de paciente, cirugía y fármacos de uso en la anestesia; por otra parte, su presencia inquieta tanto a los pacientes, como a los familiares y a los médicos. (24) En este sentido, el presente estudio cumple la función de ofrecerle a los pacientes mejores alternativas para el tratamiento de la náusea y el vómito postoperatorios.

Esta incidencia de presentación es justificación suficiente para seguir investigando los diferentes recursos cuyo objetivo es mejorar la evolución postanestésica, así como sus complicaciones, conociendo que la persistencia de la náusea y el vómito podrá conllevar complicaciones asociadas. (40) Dos motivos más para continuar estudiando estos fármacos es el de buscar el bienestar y la seguridad del paciente, así como el de aportar en los conocimientos acerca del tratamiento de estos padecimientos.

Elaborar el ensayo nos ofrece la posibilidad de obtener conocimiento acerca del comportamiento de un fármaco novedoso, en fase IV de investigación, mismo que ayudará a tomar las decisiones terapéuticas más adecuadas en cuanto a su administración. También otorga la posibilidad de obtener datos para verificar su bioequivalencia clínica y la no inferioridad al Gold estándar, así como avanzar en la solución del problema planteado, al comunicar a la comunidad científica los resultados obtenidos mediante su publicación, para después utilizarlos como referencia en la toma de las mejores decisiones terapéuticas, basadas en el conocimiento. (26)

4. HIPÓTESIS

La pregunta de investigación nace de la inquietud de mejorar la calidad, la predictibilidad y la seguridad de la anestesia, este trabajo estima que se contraste el palonosetrón, considerando que es un fármaco superior o igual al ondansetrón, en su efectividad para reducir tanto la prevalencia de la náusea y el vómito como la de los efectos adversos reportados para estos fármacos. (1, 30, 41)

Hipótesis θ

La prevalencia de la náusea y el vómito tiene la misma efectividad con la intervención farmacológica de ondansetrón-dexametasona que con la de palonosetrón-dexametasona en el postanestésico para cirugía laparoscópica.

Hipótesis α

La prevalencia de la náusea y el vómito tiene mayor efectividad con la intervención farmacológica palonosetrón-dexametasona que la de ondansetrón-dexametasona en el postanestésico para cirugía laparoscópica.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivos generales

- I. Identificar la prevalencia e incidencia de la náusea y el vómito con el uso del Palonosetrón vs Ondansetrón en mujeres sometidas a cirugía laparoscópica para OTB.

5.2. Objetivos específicos

- I. Comparar la prevalencia e incidencia de la náusea, vómito y otros efectos secundarios en mujeres sometidas a cirugía laparoscópica para OTB con la administración de Palonosetrón vs Ondansetrón.
- II. Comparar la prevalencia e incidencia combinada de náusea y vómito en mujeres sometidas a cirugía laparoscópica para OTB con la administración de Palonosetrón vs Ondansetrón.
- III. Analizar las propiedades terapéuticas del Palonosetrón vs Ondansetrón sobre la náusea, vómito y otros efectos secundarios durante el periodo perioperatorio, hasta las 72 horas posteriores a la cirugía.

6. METODOLOGÍA

6.1. Diseño

Se trata de un ensayo clínico, aleatorizado, controlado, prospectivo, doble ciego y de equivalencia (42). La investigación realizada respetó la legislación internacional y la de México, obligatoria para la elaboración de ensayos clínicos, y contó con la aprobación de los Comités de Investigación y Ética de la UABC y la Dirección General de UNEME para la investigación médica en seres humanos. (43)

6.2. Ubicación

El ensayo se llevo a cabo en la Unidad de cirugía ambulatoria anexa al Hospital General de Tijuana (dependiente del ISESALUD y del Seguro Popular), parte de la Unidad de Especialidades Médicas de Baja California (UNEME), localizada en Av. Padre Kino 10861, Zona Río, Tijuana, del 14 de diciembre de 2012 al 27 de junio de 2013. En este sitio se efectuó el reclutamiento de pacientes del género femenino programadas para OTB bajo anestesia general y por laparoscopia, con paridad satisfecha, consideradas según los criterios de riesgo simplificado de Apfel en la categoría de riesgo elevado, 40% o más, para la presencia de náusea o vómito postoperatorios. (28)

6.3. Criterios de selección de la muestra

La muestra de este estudio incluye a pacientes femeninas ASA I y II de 18 a 60 años, con 40 a 110 kg de peso que aceptaron libremente y sin coacción su participación, que firmaron el consentimiento informado y se ajustan a los criterios de inclusión. La elección de la estrategia farmacología aplicada a cada paciente fue cegada por el responsable de la farmacia de la unidad, aplicando un criterio de

selección discrecional para la intervención farmacológica en dos grupos: (A) ondansetrón 8 mg más dexametasona 8 mg, (B) palonosetrón .075 mg más dexametasona 8mg, ambos por vía endovenosa y 15 mins previos a la anestesia. (17)

En la selección de los criterios de exclusión se tomaron en cuenta las condiciones que pudieran incrementar o enmascarar el efecto específico de los fármacos en contraste, así como acrecentar la seguridad de los pacientes (41, 44, 45), por lo que se establecieron los siguientes criterios.

6.3.1. Criterios de exclusión

ASA III y IV.

No tener un ECG normal.

Ser paciente psiquiátrico medicado o no.

Diabetes.

Historia de adicción o abuso a drogas.

Enfermedad pulmonar.

Condiciones previas que condicionen náusea o vómito.

Embarazo.

Cursar con síndrome premenstrual.

Anemia.

Desequilibrio hidroelectrolítico.

IMC por encima de 30.

No tener expediente clínico completo.

6.3.2. Criterios de inclusión

Género femenino

ASA I y II.

18 a 60 años.

Con IMC de 18 a 29.9.
Con criterios de Adfel de riesgo por arriba 40% para NVPO.
Programados para cirugía laparoscópica.
Tener teléfono o Internet.
Vivir en la ciudad de Tijuana, B. C.
Aceptar y firmar el consentimiento informado.
EKG normal.
Condiciones patológicas de criterios de exclusión.

6.3.3. Criterios de eliminación

Que existan alteraciones electrocardiográficas.
Que el paciente decida retirarse del protocolo.
Que el expediente o la hoja de recolección de datos no esté completa.
Que presente complicaciones quirúrgicas no relacionadas al estudio.

6.4. Recolección y análisis de datos

En la recolección de datos se utilizó la encuesta con cuestionario y la entrevista personal estructurada, posteriormente se continuó el seguimiento vía telefónica, además se usó el registro de anestesia y el expediente clínico para la verificación documental de las variables.

Se planeó una entrevista inicial de manera directa investigador-paciente o investigador asociado-paciente para hacer la invitación a participar en el estudio, explicando el objetivo del estudio así como de la intervención farmacológica, la verificación de los criterios de inclusión y exclusión; se le solicitó al paciente la lectura y firma del consentimiento informado, además se les pidió que hicieran las preguntas necesarias para aclarar sus dudas, explicando la garantía de confidencialidad y la normatividad vigente en los Derechos del paciente y en la Ley General de Salud para México, artículo 96 al 103, cumpliendo con las

formalidades ético-legales del protocolo. Al terminar este procedimiento se inició el llenado de la encuesta.

La recolección de datos y las entrevistas indirectas fueron llevadas a cabo por el personal de enfermería y los anesthesiólogos, todos ellos recibieron una capacitación a cargo del investigador principal al inicio del protocolo.

La administración de las UNEME reportó que la población promedio anual de pacientes femeninas programadas para laparoscopia ginecológica y OTB es de 335 pacientes por año, la cual será considerada el universo muestral de la investigación y, calculando una $p = .05$ y un Intervalo de confianza de 95%, la muestra calculada fue de 69 a 73 pacientes. De estas, se obtuvo una $n = 63$ y, realizada la corrección muestral, quedó con I.C. 92.6% y una p igual a .07. Para realizar el cálculo se utilizó la herramienta del portal de la biblioteca de la Universidad Nacional del Noroeste de Argentina, tomando como base la fórmula de proporciones para poblaciones finitas y el programa EPIDAT.

Del total del universo muestral se estudió al .19% ($n = 63$). Posterior a su ingreso y al llenado inicial de su expediente clínico hospitalario, el personal de enfermería procedió con el llenado del cuestionario que fue utilizado como instrumento de recolección de datos, ya validado por los anesthesiólogos de la UNEME en noviembre de 2012 y aceptado por el Comité de Ética de la UABC.

En el llenado del cuestionario participaron el investigador, los investigadores asociados, el equipo de enfermería de la UNEME, los anesthesiólogos que intervinieron en los procedimientos y aceptaron llenar el instrumento de recolección de datos referentes al procedimiento anestésico, el personal de recuperación, además de la enfermera y el médico responsable del alta hospitalaria para determinar la presencia de náusea o vómito en las primeras 3 horas del post-operatorio.

En relación a la consigna, almacenamiento, verificación de caducidad de los fármacos de intervención, ondansetrón y palonosetrón, participó el personal de farmacia. Por otro lado, en la determinación del método se utilizó la aleatorización por tómbola y cegamiento (42), realizados por el responsable de farmacia.

La recolección de datos posterior al egreso de la unidad la llevó a cabo el investigador principal vía telefónica, entrevistando a las 63 participantes, una vez cada 24 hrs, hasta el término propuesto de 72 hrs. De las entrevistas efectuadas vía telefónica, 154 fueron en el horario propuesto: 24 hrs después (\pm 2 h.) y 35 de manera diferida.

6.5. Admisión

Al ingreso del paciente a la sala de pre-anestesia de la UNEME y aceptado el consentimiento informado, se tomó el EKG de 12 derivaciones en reposo, utilizando un electrocardiógrafo marca Burdick Elite I no-interpretativo, con el objetivo de descartar alteraciones del intervalo QT y cualquier arritmia que aplicaría como criterio de eliminación.

6.6. Pre-medicación y técnica anestésica

El grupo de investigación consensó tratar de estandarizar lo más posible la técnica anestésica para evitar el sesgo, así que todos los pacientes fueron medicados preanestésicamente con midazolam .05 mg/kg como sedante, dexametasona 8 mg como terapia multimodal para dolor postoperatorio, metoclopramida 10 mg para mejoría de vaciamiento gástrico y el fármaco de intervención palonosetrón u ondansetrón, estos últimos de manera aleatoria y cegada.

Las 63 pacientes fueron programadas para el mismo tipo de procedimiento anestésico-quirúrgico (OTB), el tipo de anestesia fue general inhalatoria con desflurano marca Baxter como agente inhalatorio, controlando la vía aérea con mascarilla laríngea tipo i-gel números (3 o 4), según el peso y la anatomía de las pacientes. Los fármacos usados para la inducción anestésica fueron citrato de fentanilo de 2 a 3 mcg/kg, propofol 1.5 a 2 mg/kg y bromuro de vecuronio dosis 50 mcg/kg como bloqueador neuromuscular.

El mantenimiento se realizó con anestesia inhalatoria con desflurano entre .9 y 1.3 de CAM en mezcla con oxígeno al 70%, se administró utilizando la estación de anestesia Dräger Primus®. La duración promedio de los procedimientos anestésicos fue de 35 mins para ambos grupos de investigación. La emersión fue por lisis saliendo de quirófano con *score* de recuperación de Aldrete de 9 a 10, administrando ketorolaco 30 mg I.V. para analgesia postquirúrgica.

Todas las pacientes fueron monitorizados en recuperación postoperatoria (URPA) con monitores Criticare Poet plus 800 multiparámetros hasta su egreso.

El proceso de recolección de datos se realizó mediante el llenado del formato, ya preestablecido y validado, así como la revisión del expediente clínico de cada una de las pacientes. Los datos obtenidos fueron vaciados en una base de datos Excel de Microsoft Office 2011, para su análisis se separaron en dos grupos de fármaco: A y B. El dispositivo de almacenamiento de datos fue una MacBook Pro con número de serie W80041M866E desde el inicio del proceso de investigación hasta el mes de junio de 2013, cuando terminaron el periodo de recolección de datos y el estudio en su fase de cegamiento.

A partir de diciembre de 2012, fecha en que el encargado de la farmacia hospitalaria dio por concluido el periodo de cegamiento e informó para fines de análisis de resultados que el fármaco (A) corresponde a ondansetrón y el fármaco (B) a palonosetrón, se dio inicio a la fase de análisis estadístico y la preparación de resultados mediante el programa de estadística SSPS.

Con la ayuda de este programa se analizaron los datos obtenidos, dividiéndose en variables descriptivas para realizar la comparación de los dos grupos, calculando la desviación estándar y la probabilidad; posteriormente se evaluó la estandarización del método anestésico empleado para demostrar que no existió sesgo por la técnica y, al final, se analizaron las variables dependientes e independientes, utilizando estadística no paramétrica mediante la obtención de χ^2 y el cálculo del RR como prueba de asociación de la variables.

7. Variables del estudio

En el desarrollo de la presente investigación, se consideraron las ocho variables que se describen en el siguiente cuadro.

Tabla 1. Variables del estudio.				
Variable	Definición	Nivel de Medición	Tipo de variable	Unidades de medida
Náusea	Sensación subjetiva, desagradable, experimentada en la garganta y el epigastrio, asociada a la necesidad inminente de vomitar.	Nominal	Dependiente cualitativa discreta	Ausente o presente Todo el estudio
Vómito	Expulsión forzada del contenido gástrico a través de la boca.	Nominal	Dependiente cualitativa discreta	Ausente o presente Todo el estudio
Cefalea	Dolor de cabeza.	Nominal	Independiente cualitativa discreta	Ausente o presente Todo el estudio
Sedación	Estado de disminución de la consciencia sin que se produzca una pérdida de la misma, pudiéndose despertar al paciente con una llamada o con un leve estímulo doloroso.	Nominal	Independiente cualitativa discreta	Ausente o presente 24 a 48 hrs.

Estreñimiento	Alteración intestinal que se caracteriza por una dificultad para evacuar las heces, ya sea por el volumen acumulado o por la consistencia de las mismas.	Nominal	Independiente cualitativa discreta confusora	Ausente o presente 24 a 48 hrs.
Cualquier efecto secundario no mencionado		Nominal	Independiente cualitativa discreta	Ausente o presente Todo el estudio
T/A	Fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias. Cada vez que el corazón late, bombea sangre hacia las arterias.	Intervalos	Independiente cuantitativa	mmHg Hospitalario
F.C.	Número de veces que late el músculo cardíaco.	Intervalos	Independiente cuantitativa	N/min. Hospitalario
Oximetría		Intervalos	Independiente cuantitativa	% sat. Hospitalario
Pulso		Intervalos	Independiente cuantitativa	N/min. Hospitalario

8. RESULTADOS

El estudio fue aprobado por los Comités de Ética de la Facultad de Medicina y Psicología de la Universidad Autónoma de Baja California y el de la Dirección de la UNEME. Durante los meses de noviembre de 2012 y junio de 2013 se evaluaron 123 pacientes para cirugía de oclusión tubaria laparoscópica, incluyéndose para el estudio a las 63 pacientes que aceptaron participar. Las razones principales de exclusión fueron obesidad (n 7), medicamentos (n 6), rechazaron participar (n 12).

En la Figura 1 se puede observar el flujograma de pacientes evaluados durante el estudio.

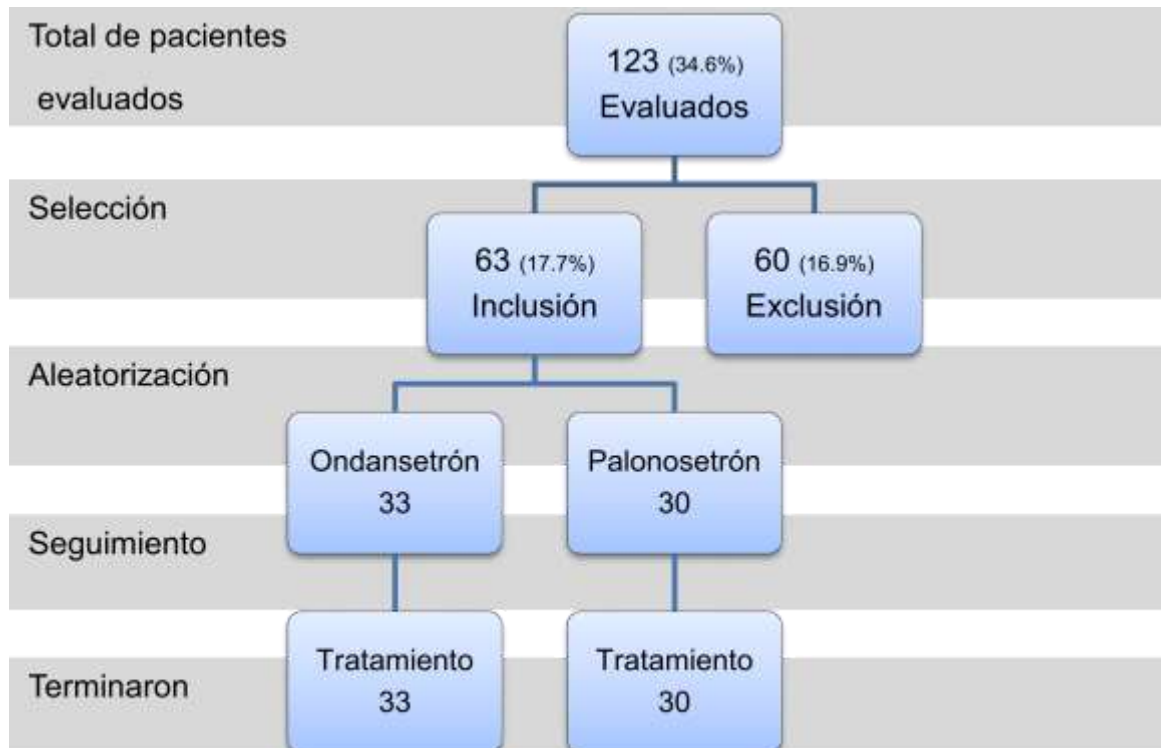


Figura 1. Flujograma de pacientes evaluados durante el estudio.

La muestra del estudio estuvo compuesta por 63 mujeres (100%). Sus edades estuvieron comprendidas entre los 18 y los 57 años, con una media de 32.7 años (d.e. 8.0). 33 de ellas fueron asignadas aleatoriamente al ondansetrón (52.4%) y 30 al palonosetrón (47.6%). En la Tabla 2 se pueden observar las características preoperatorias principales observadas entre los dos grupos.

Tabla 2. Comparación preoperatoria de los grupos.			
Variable	Ondansetrón media (d.e.)	Palonosetrón media (d.e.)	p*
Edad	30.9 (7.0)	34.7 (8.6)	0.065
IMC	28.2 (6.1)	27.2 (4.8)	0.465
P. Sistólica	117.0 (12.9)	117.0 (9.1)	0.975
P. Diastólica	70.6 (10.9)	71.4 (8.2)	0.755
Temperatura	36.0 (1.8)	36.4 (0.3)	0.266
F.C.	75.9 (9.9)	78.4 (6.7)	0.254
Adfel	58.4 (10.6)	60.0 (11.7)	0.593
* Valor de p obtenido mediante la prueba t de Student.			

A las 63 pacientes (100%) que participaron en el estudio se les efectuó la cirugía OBT en la cual todas recibieron anestesia general. Excepto una de las pacientes, todas tuvieron control de la vía aérea con dispositivo supraglótico tipo I Gel No. 3 y 4, la paciente restante recibió mascarilla laríngea (LMA) No. 4.

Las dosis de los fármacos administrados y el tiempo de anestesia entre los grupos se muestran en la Tabla 3 con el fin de probar que no existe sesgo significativo relativo a la técnica anestésica y la premedicación, además de exponer la uniformidad tanto en la técnica anestésica como en las dosis de los fármacos para inducción anestésica, así como para el mantenimiento de la anestesia para mantenimiento usándose el desflurano a una concentración de 1.1, concentración alveolar mínima inhibitoria (C.A.M.), como anestésico inhalado en el 100% de las pacientes.

Tabla 3. Comparación de dosis de fármacos administrados y tiempo de anestesia entre los grupos.					
Variable	Ondansetrón		Palonosetrón		p*
	n	media (d.e/σ)	n	media(d.e/σ)	
Midazolam Mg.	32	1.53 (0.67)	27	1.31 (0.46)	0.163
Propofol Mg	33	167.5 (27.9)	30	165.0 (45.7)	0.792
Fentanil	33	137.5 (30.7)	30	132.3 (29.5)	0.494
Vecuroneo	33	2.93 (0.99)	30	3.33 (0.88)	0.162
Duración	33	32.9 (9.6)	30	28.0 (7.8)	0.071

* Valor de p obtenido mediante la prueba t de Student.

Al final del procedimiento anestésico hubo necesidad de revertir el efecto del bloqueador neuromuscular manejado (vecuroneo), esto se realizó en 3 pacientes (9%) del grupo de ondansetrón y 6 pacientes (20%) del grupo de palonosetrón. Los fármacos usados para la reversión fueron prostigmina en 5 pacientes y combinación de prostigmina y atropina en 4 pacientes. Esta diferencia observada entre los grupos no es estadísticamente significativa (p 0.217). Un solo incidente durante la cirugía se reportó en todos los sujetos del estudio, correspondiendo a un evento de presión de brazo en un sujeto del grupo que recibió ondansetrón.

La incidencia de eventos adversos, principalmente de náusea, vómito, mareo, cefalea, estreñimiento y necesidad de medicación antiemética de rescate se presenta en la Tabla 4. En ella se observa que en las variables dependientes existe una asociación positiva dado que el RR es superior a 1.

Tabla 4. Comparación de eventos adversos durante el seguimiento entre los grupos.					
Variable		Ondansetrón	Palonosetrón	RR	p*
		n (%)	n (%)	(IC 95%)	
Náusea	Sí	13 (39.4)	9 (30.0)	1.21	0.435
	No	20 (60.6)	21 (70.0)	(0.75-1.93)	
Total		33 (100)	30 (100)		

Vómito	Sí	5 (15.2)	2 (6.7)	1.42	0.285
	No	28 (84.8)	28 (93.3)	(0.83-2.44)	
	Total	33 (100)	30 (100)		
Mareo	Sí	14 (42.4)	10 (33.3)	1.19	0.458
	No	19 (57.6)	20 (66.7)	(0.75-1.91)	
	Total	33 (100)	30 (100)		
Cefalea	Sí	10 (30.3)	6 (20.0)	1.27	0.348
	No	23 (69.7)	24 (80.0)	(0.79-2.06)	
	Total	33 (100)	30 (100)		
Estreñimiento	Sí	10 (30.3)	8 (26.7)	1.08	0.750
	No	23 (69.7)	22 (73.3)	(0.65-1.79)	
	Total	33 (100)	30 (100)		
Antiemético	Sí	5 (15.2)	3 (10.0)	1.22	0.540
	No	28 (84.8)	27 (90.0)	(0.67-2.22)	
	Total	33 (100)	30 (100)		

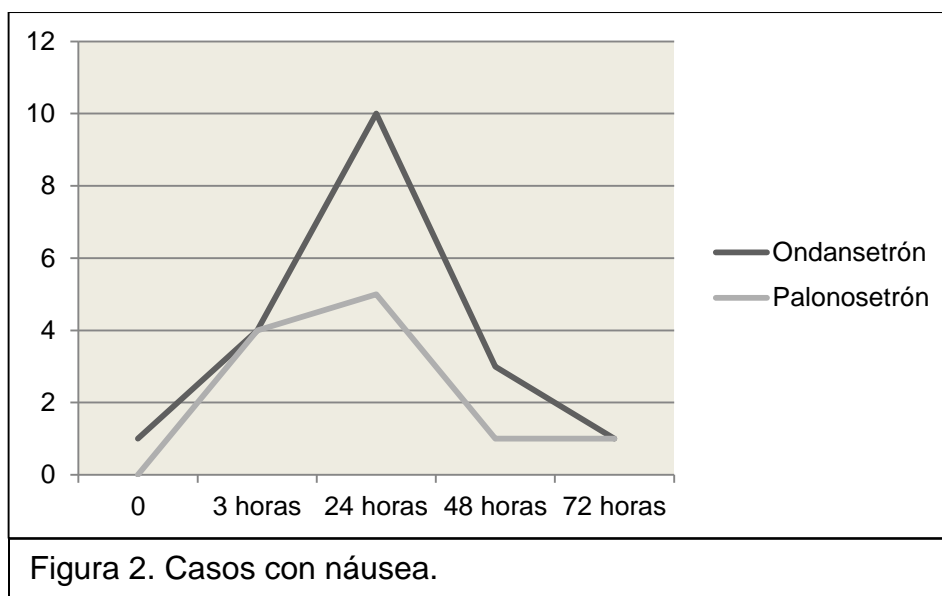
* Valor de p obtenido mediante la prueba de X² de Pearson.

También se analizó la incidencia de casos con náusea, vómito y/o mareo entre los grupos, así como la de casos con cefalea y/o estreñimiento. En la Tabla 5 se presentan estos resultados.

Variable		Ondansetrón n(%)	Palonosetrón n (%)	RR (IC 95%)	p*
Náusea, vómito o mareo	Sí	18 (54.5)	11 (36.7)	1.40	0.155
	No	15 (45.5)	19 (63.3)	(0.87-2.25)	
	Total	33 (100)	30 (100)		
Cefalea o	Sí	15 (45.5)	13 (43.3)	1.04	0.866
	No	18 (54.5)	17 (56.7)	(0.65-1.67)	

estreñimiento	Total	33 (100)	30 (100)		
* Valor de p obtenido mediante la prueba de X ² de Pearson.					

Las gráficas de incidencia de las variables dependientes y las independientes que se utilizaron en este trabajo de investigación nos indican más resultados.



24 sujetos experimentaron náusea durante el seguimiento, 13 (39.4%) del grupo expuesto al ondansetrón y 9 (30.0%) de los expuestos al palonosetrón. Aún cuando la diferencia no resulta estadísticamente significativa ($p = 0.435$), se aprecia una tendencia a observar más casos de náusea dentro del grupo expuesto al fármaco A. En la Figura 2 se pueden observar los eventos de náusea sucedidos entre los grupos (los casos pueden ser contados más de una vez).

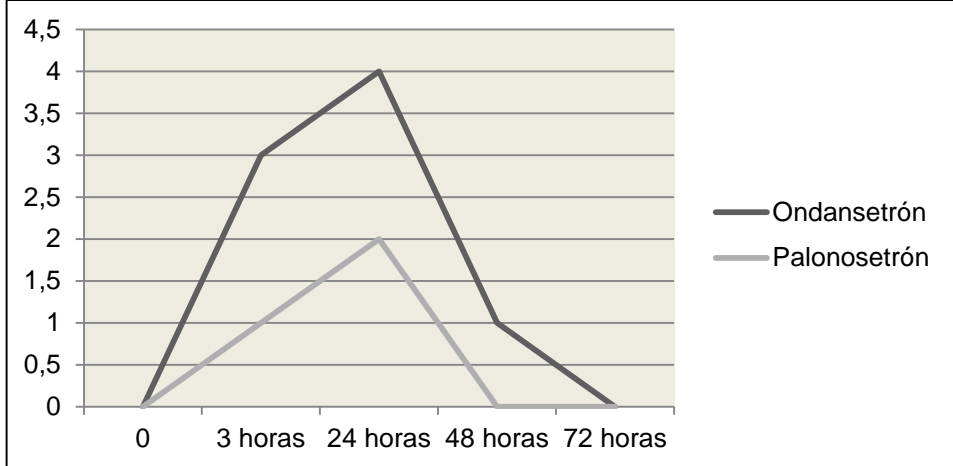


Figura 3. Casos con vómito.

En cuanto a la incidencia de vómitos durante el estudio, se obtuvo que en total 7 sujetos experimentaron vómito durante el seguimiento, 5 (15.2%) del grupo expuesto al ondansetrón y 2 (6.7%) de los expuestos al palonosetrón. Aún cuando la diferencia no resulta estadísticamente significativa ($p = 0.285$), se aprecia una tendencia a observar más casos de vómito dentro del grupo expuesto al ondansetrón. Los eventos de vómito observados entre los grupos (los casos pueden ser contados más de una vez) se muestran en la Figura 3.

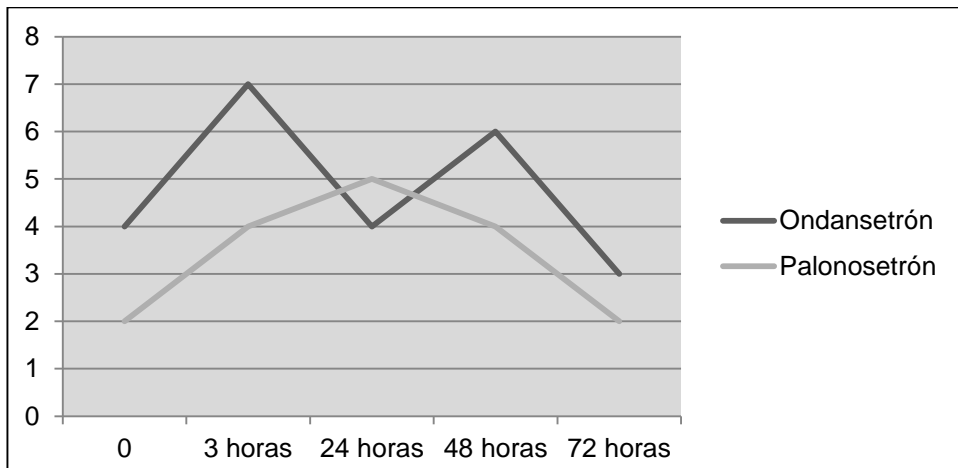
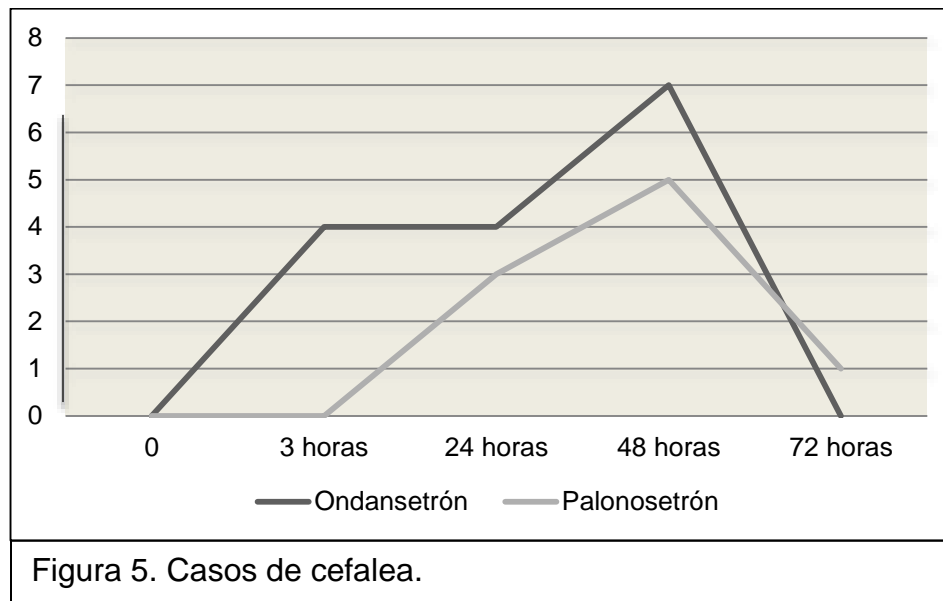


Figura 4. Casos de mareo.

La Figura 4 grafica los eventos de mareo observados entre los grupos (los casos pueden ser contados más de una vez). Al evaluar la incidencia de mareo durante el estudio, resultó que 24 sujetos experimentaron mareo durante el seguimiento, 14 (42.4%) del grupo expuesto al ondansetrón y 10 (33.3%) de los expuestos al palonosetrón. Aún cuando la diferencia no resulta estadísticamente significativa ($p = 0.458$), se aprecia una tendencia a observar más casos de mareo dentro del grupo expuesto al ondansetrón.



En la Figura 5 se pueden observar los eventos de cefalea aparecidos entre los grupos (los casos pueden ser contados más de una vez). Durante el estudio se encontró que 16 sujetos experimentaron cefalea durante el seguimiento, 10 (30.3%) del grupo expuesto al ondansetrón y 6 (20.0%) de los expuestos al palonosetrón. Aún cuando la diferencia no resulta estadísticamente significativa ($p = 0.348$), se aprecia una tendencia a observar más casos de cefalea dentro del grupo expuesto al ondansetrón.

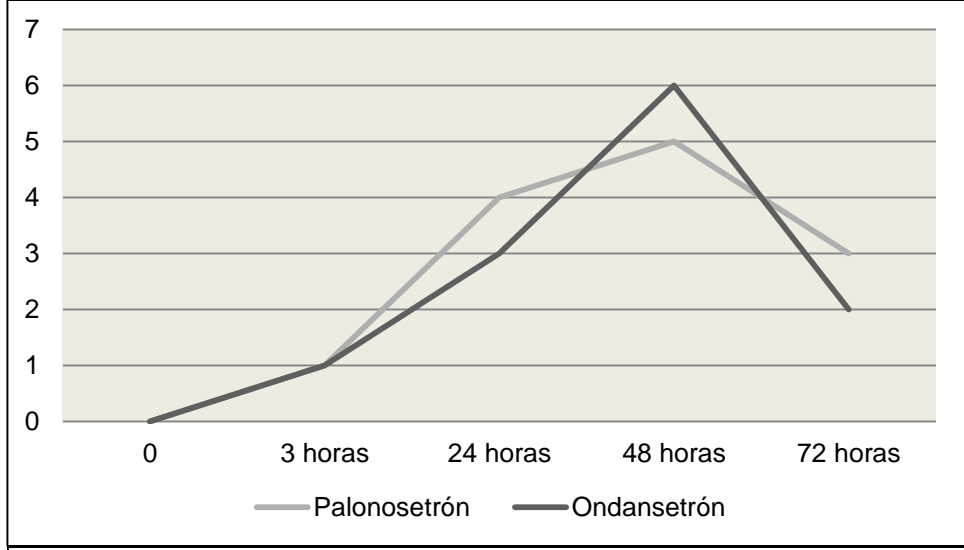


Figura 6. Casos de estreñimiento.

Otro evento estudiado fue la incidencia de estreñimiento, como se ve en la Figura 6, en total 18 sujetos experimentaron estreñimiento durante el seguimiento, 10 (30.3%) del grupo expuesto al ondansetrón y 8 (26.7%) de los expuestos al palonosetrón. Aún cuando la diferencia no resulta estadísticamente significativa ($p = 0.750$), se aprecia una tendencia a observar más casos de estreñimiento dentro del grupo expuesto al ondansetrón.

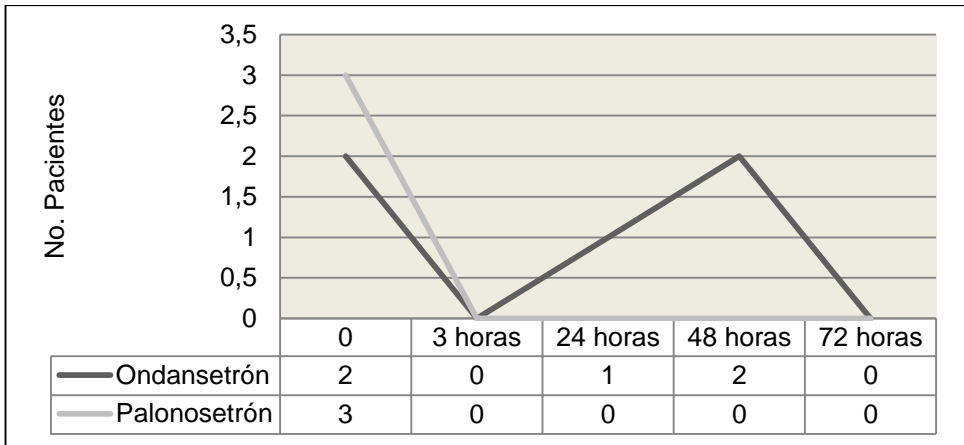


Figura 7. Casos de antiemesis de rescate.

En cuanto a la incidencia de uso de la estrategia de rescate antiemético, se obtuvo que 8 sujetos requirieron uso de antiemético durante el seguimiento, 5 (15.2%) del grupo expuesto al ondansetrón y 3 (10.0%) de los expuestos al palonosetrón. Aún cuando la diferencia no resulta estadísticamente significativa ($p = 0.540$), se aprecia una tendencia a observar más casos de rescate dentro del grupo expuesto al ondansetrón. La Figura 7 presenta estos eventos (los casos pueden ser contados más de una vez).

Las pruebas de estadística identifican que no existe una diferencia significativa entre ambos grupos en los eventos adversos observados, aunque se apreció una mayor frecuencia en el grupo expuesto al ondansetrón.

9. DISCUSIÓN

Esta investigación tiene como propósito identificar, describir, analizar la seguridad, la no inferioridad y la bioequivalencia clínica, así como intentar identificar el lugar que tienen los inhibidores de la 5HT3 (palonosetrón y ondansetrón) en el tratamiento de la náusea y el vómito perioperatorios, además el de analizar la frecuencia de los efectos secundarios asociados a los fármacos usados: ondansetrón y palonosetrón.

De acuerdo con el objetivo y las hipótesis planteadas para esta tesis, se analizó la frecuencia de presentación de náusea, vómito y otros efectos secundarios que se presentaron durante el estudio, desde noviembre de 2012 hasta junio de 2013, los cuales fueron analizados con SSPS, utilizándose estadística descriptiva e inferencial. Mediante la prueba de t de Student para muestras pequeñas se calcularon los datos que describen a la población y a la estrategia farmacológica empleada para la anestesia, esto con finalidad de exhibir grupos homogéneos y disminuir los sesgos. Los datos relacionados con las variables dependientes e independientes se manejaron con estadística no paramétrica X^2 de Pearson para verificar la distribución, comparar la frecuencia y buscar una probabilidad de .09 a .01 para aceptar la hipótesis.

El análisis del riesgo relativo para las variables dependientes e independientes nos indica que existe una asociación positiva entre ambos fármacos de estudio, palonosetrón y ondansetrón, y el efecto que se busca, ya que en todos los casos de las variables de estudio el RR se calculó entre 1.08 para estreñimiento, correlación más débil y 1.42 para el vómito como correlación.

Las pruebas estadísticas muestran que no existe diferencia significativa entre los fármacos contrastados, ya que para aceptar la hipótesis alterna α se estimó un rango de probabilidad (P) de entre .09 a .01. Esta se rechazó y se aceptó la hipótesis nula θ en relación a la náusea, el vómito y los eventos adversos observados, determinando que la asociación de palonosetrón–

dexametasona no es inferior a la de ondansetrón–dexametasona, y que se aprecia una tendencia más alta a observar una mayor frecuencia de presentación de náusea o vómito en el grupo expuesto al ondansetrón-dexametasona.

Es importante hacer notar que en el trabajo presentado se planteó la posibilidad de realizarlo como estudio comparativo de superioridad con placebo, pero al analizarlo el Jefe de servicio de Anestesiología y el Comité de Ética de la UNEME se decidió que fuera de equivalencia (fármaco A versus fármaco B), sabiendo que solo se podría demostrar que no existe diferencia significativa entre ambos tratamientos y que resultan equivalentes, como en este estudio. (46)

Durante el proceso y el desarrollo de la investigación existieron diversas dificultades y limitaciones. La primera dificultad se relaciona con la aceptación del consentimiento informado, se entrevistó al 34.6% de la población anual (355) que tiene la UNEME para OTB laparoscópica; de esta población, 63 pacientes (17.7%) participaron en el estudio y 60 pacientes (16.9%) fueron excluidos; de estos, el 11.8% se eliminó por no aceptar el consentimiento bajo información, factor que de inicio no se tomó en cuenta pues se asumió que como las fármacos a contrastar cuentan con patente nacional no existiría problema para que las pacientes aceptaran el cegamiento y aprobaran el consentimiento bajo información.

La segunda dificultad fue la necesidad de ajustar la muestra, dado que en abril de 2013 cambió la dirección de la UNEME y se suspendió el convenio entre el proveedor del fármaco de estudio MSD para palonosetrón, el cual ya no se licitó. Hubo que ajustar la muestra a 63 pacientes en lugar de los 73 que fueron calculados inicialmente con el programa EPIDAT, obteniendo un I.C. 92.6 y una P de .074. Se consideró que, aunque no se apega estrictamente a los criterios comunes de investigación al utilizar el método de análisis probabilístico, aportaría más conocimientos que una muestra no probabilística.

Como limitante en las variables dependientes náusea y vómito, se utilizó una codificación de leve, moderada y severa en su operacionalización al interrogar tanto en la unidad médica como en la encuesta telefónica. No existió igualdad de criterio para este cuestionamiento ni dificultad de integrar su expresión, por lo que

aumenta la probabilidad de sesgo. En la entrevista telefónica no se cumplió con la observación, por lo que es significativo comentar que para próximas observaciones en este campo es importante utilizar algún método psicométrico que brinde mayor precisión para su evaluación e integración, sugiriendo como opción una escala numérica (1 a 10) para un manejo y análisis más adecuado de estas variables cualitativas. (47)

De la misma manera, en el método de recolección de datos se puede encontrar que en la investigación no se planeó utilizar la reentrevista para minimizar los errores muestrales.

El no uso de placebo en el grupo control implica, en principio, que ese grupo de participantes no recibirá un tratamiento farmacológicamente activo. Esto no genera problemas éticos cuando no existe otro tratamiento disponible, ya que en este caso ese es el único comparador posible. Pero si existe un tratamiento estándar como el ondansetrón, de eficacia probada, el uso de placebo desafía la obligación terapéutica de brindar el mejor tratamiento existente para el paciente. (46)

Sin embargo, en 2014 Chun, H. R., et al, del Departamento de Anestesia del Hospital Universitario de Seoul, Corea, en marzo de 2014 en el British journal of anaesthesia publicó un estudio donde contrastó el uso del palonosetrón contra el de un placebo en 189 pacientes. Como resultado reportó una disminución similar a la de nuestro estudio en la incidencia de la náusea y el vómito postoperatorios, además determina la incidencia del 47% de presencia de NVPO a las 24 hrs y 11% a las 72 hrs, así como del 52% para náusea de 0 a 72 hrs, 15% para vómito y 52% de incidencia combinada (48). La relevancia de la cita anterior estriba en que anteriormente no se había elaborado un ensayo contrastando el placebo por la situación ética y la existencia de un fármaco Gold estándar.

La literatura científica publicada sobre palonosetrón y su uso en Anestesiología para el tratamiento de la náusea y el vómito perioperatorios, en el buscador de ciencia Web of Science con las palabras clave Palonosetrón, postoperative nausea and vomiting, se encontraron 41 documentos publicados,

existentes hasta diciembre de 2014. De estos, 29 son ensayos clínicos y 27 de ellos en la áreas de investigación de Anestesiología, Farmacología, Toxicología y Medicina experimental. También existen siete artículos que contrastan a palonosetrón con ondansetrón (49-55), siete ensayos clínicos y uno de revisión, siendo este último el más citado. Fue publicado por Drugs (2009) y escrito por la Dra. Yang Lily PH (Palonosetrón para la prevención de la náusea y vómito). Cuenta con 17 citas (55), es un artículo de revisión en el cual se analiza metodológicamente la farmacología del palonosetrón, así como el contraste con el ondansetrón. La Dr. Yang es doctorada en Biología en UCLA y ha publicado 47 artículos indexados en la Pub med, la mayoría de ellos publicados por Drugs, por lo que su revisión se consideró confiable.

Se localizaron siete artículos que contrastan ondansetrón con palonosetrón, todos ellos ensayos clínicos, aleatorizados, controlados, doble ciegos y de equivalencia. Al comparar tres, publicados por el British Journal of Anaesthesia, revista con excelente ranking, verificada a través del Journal Citation Report's y Eigenfactor, dos artículos por Korean Journal of Anesthesiology, y los demás publicados por Indian Journal of Pharmacology, Anesthesia and Pain Medicine, Journal of International Medical Research con un artículo publicado, los autores más citados son Sun-Kyung Park y Young Eun Moon (52, 54), ambos pertenecen al St. Mary's Hospital y a la universidad de Corea. Ellos tienen el mayor número de citas, 23 entre los dos, quienes, sumados a la Revista Coreana de Anestesiología de Kil, Hae-Keum, Ji Won Kang, completan a los autores que han elaborado la mayoría de los ensayos clínicos que contrastan los inhibidores de 5HT3 ondansetrón contra palonosetrón. (48, 49, 51, 53, 56)

De la literatura revisada, en cinco de los artículos expresan equivalencia de tratamientos con porcentajes de respuesta completa (CR) al tratamiento con una diferencia promedio .062 ($\sigma \pm .0024$) y en la tesis corresponde a .089 calculado. Tres de estos artículos tienen un tiempo de observación y recolección de datos de 72 hrs. (48, 49, 56). Todos ellos refieren que no encontraron diferencias estadísticamente significativas, pero existe tendencia a que la incidencia de

náusea y vómito disminuye en porcentajes que oscilan entre 5 y 9% a favor de palonosetrón; en cambio, el Dr. Chun HR de la Universidad de Corea, publicó en 2013 un estudio de placebo y palonosetrón donde se analiza una muestra suficiente con una metodología estadística aceptable, con sesgo en relación al que se evaluaron los procedimientos anestésicos diferentes, como lo comenta Gan TJ (Risk Factors for Postoperative Nausea and Vomiting. *AnestAnalg* 2006; 102:1884–98.) en relación a la existencia de correlación entre los diferentes procedimientos quirúrgicos y la náusea y el vómito, aún así, la diferencia entre las dos variables independientes se estimó en 21% con una p .05, lo que lo califica como un estudio de superioridad.

Ya que esta tesis presenta al palonosetrón y al ondansetrón en contraste como estudio de equivalencia, pero en la unidad de trabajo de campo en el protocolo de analgesia preventiva se utiliza dexametasona preoperatoria (8 mg), se revisaron dos publicaciones recientes que asocian palonosetrón y palonosetrón-dexametasona. Para determinar la importancia de esta asociación farmacológica, ambos autores reúnen 144 pacientes (60 y 84 pacientes cada uno) con un porcentaje CR de 85.6% para palonosetrón y 88.1% para palonosetrón-dexametasona, una diferencia de 2.5% en la serie de Bala I. 2014 (57) y con CR de 83.3% para palonosetrón contra 86.6% palonosetrón-dexametasona de Soumyendu Ghosh 2011 (58). La conclusión de ambos ensayos es antagónica, pues Bala I, el más reciente, concluye que sí hay diferencia mientras que Soumyendu Ghosh implica que no la hay. En el caso de la muestra del presente estudio, el ICR fue 93.3 para palonosetrón-dexametasona, sin embargo, de acuerdo a la literatura este incremento en el índice de respuesta completa podría entenderse dado que en nuestro estudio el tiempo quirúrgico es menor a 40 min, factor que puede influir en la incidencia de NVPO, según lo mencionan Eberhart, et al (59). El impacto que tiene el tipo de cirugía lo discute Watchaen en su artículo Prevención y tratamiento, etiología y prevención de la náusea y el vómito post-operatorio (60).

Como parte final de la discusión se presenta una tabla elaborada con el propósito de analizar la cantidad y la relevancia de las publicaciones actuales, ya que en general son pocas. Utilizando como palabras clave palonosetrón, náusea y vómito, en PubMed se encontraron 55 artículos de 2004 a 2014, en EBSCO 29 artículos de 2014 a 2011, en Web of Science 14 artículos de 2008 a 2014. Esto denota que aún es un tema no explorado en la anestesiología, pues, por ejemplo, en enero de 2015 se accedió a PubMed con las palabras clave tratamiento, postoperatorio, náusea y vómito, encontrando 6132 artículos de 1948 a 2015, la mayor producción es de 2013 con 374 artículos, habiendo repuntado anteriormente la producción en 1999. Por otro lado, usando las palabras clave medicación, tratamiento, náusea y vómito perioperatorio aparecen 832 artículos que van desde los neurolépticos clásicos, prometazina, tietilperazina, hasta los cetrones y NK1.

La Tabla 5 presenta una muestra de la literatura científica relevante relacionada al manejo actual de la náusea y el vómito con palonosetrón, aprepitant como los más nuevos inhibidores de los receptores 5Ht3, NK1 respectivamente. La bibliografía presentada se usó como soporte para determinar algunas de las líneas de investigación que siguieren los autores como las siguientes.

A. La terapia de rescate para evaluar la terapéutica desde otro punto de vista y no como medicamento de primera línea, parece una línea útil si de inicio de usa un tratamiento multimodal que no cumplió con el resultado esperado.

B. Continuar en la búsqueda de factores relevantes que originan la náusea y el vómito en el perioperatorio, pues lo revisado en la tesis sugiere la disminución de la frecuencia, se podría asociar al corto tiempo quirúrgico de nuestra serie, así como la exposición corta a los fármacos empleados sugiere líneas a investigar. (61)

C. Continuar evaluando seguridad, toxicidad, eficacia de medicamentos con corto tiempo en fase IV adaptando sus dosis al estrato poblacional de México. (62, 63)

D. Evaluar el palonosetrón en escenarios de profilaxis de náusea y vómito en diferentes escenarios clínicos, por ejemplo, Urgencias, UCI, etcétera. (54)

E. Mejorar el conocimiento de palonosetrón en cirugía ambulatoria y corta estancia. (64)

F. Considerar diferentes asociaciones que incluyan palonosetrón en terapia multimodal de náusea y vómito (65).

Tabla 5. Bibliografía relevante.

	Autores	Autor principal	Revista	Fecha	Títulos
1	Candiotti KA, Ahmed SR, Cox D, Gan TJ	Candiotti	Bmc Pharmacology & Toxicology	ago-14	Palonosetron versus ondansetron as rescue medication for postoperative nausea and vomiting: a randomized, multicenter, open-label study
2	Odom-Forren J, Jalota L, Moser DK, Lenie TA, Holtman J, Hooper V, Apfel CC	Odom-Forren	Journal of Clinical Anesthesia	nov-13	Incidence and predictors of postdischarge nausea and vomiting in a 7-day population
3	Dogan U, Yavas G, Tekinalp M, Yavas C, Ata OY, Ozdemir K	Dogan	European Review for Medical and Pharmacological Sciences Pd Apr 2012	abr-12	Evaluation of the acute effect of palonosetron on transmural dispersion of myocardial repolarization
4	Melton MS, Klein SM, Gan TJ	Melton	Current Opinion in Anesthesiology	dic-12	Management of postdischarge nausea and vomiting after ambulatory surgery
5	Park SK, Cho EJ	Park	Journal of International Medical Research	oct-11	Randomized controlled trial of two different interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting: total intravenous

					anaesthesia using propofol and remifentanyl versus prophylactic palonosetron with inhalational anaesthesia using sevoflurane-nitrous oxide
6	Park SK, Cho EJ	Park	Journal of International Medical Research	abr-11	A randomized, double-blind trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing postoperative nausea and vomiting after gynaecological laparoscopic surgery
7	George E, Hornuss C, Apfel CC	George	Current Opinion in Anesthesiology	dic-09	Neurokinin-1 and novel serotonin antagonists for postoperative and postdischarge nausea and vomiting
8	Kolodzie K, Apfel CC	Kolodzie	Current Opinion in Anesthesiology	ago-09	Nausea and vomiting after office-based anesthesia
9	Kovac AL, Eberhart L, Kotarski J, Clerici G, Apfel C	Kovac	Anesthesia and Analgesia	ago-08	A randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and safety of three different doses of palonosetron versus placebo in preventing postoperative nausea and vomiting over a 72-hour period

10. CONCLUSIONES

Como se comentó anteriormente, este estudio no puede presentar una evidencia estadística significativa en relación a la probabilidad pero sí en relación al RR que se muestra especialmente para la variable de vómito, de 1.42 (IC 95% .83-2.44), además la tendencia de los gráficos de frecuencia nos deja visualizar que el palonosetrón deberá seguirse estudiando.

En cuanto a la verificación de efectos adversos con palonosetrón, no se identificó ninguno con un grado de significancia que sea relevante.

Se puede afirmar que el estudio elaborado ha aportado conocimiento del palonosetrón, especialmente en lo que se refiere a su comportamiento en nuestra población, ya que la información en general pertenece a ensayos no realizados en México.

En nuestro país es complicada la elaboración de ensayos clínicos originales relacionados a fármacos, pues existe poca cultura de las instituciones en evaluar cada fármaco para demostrar evidencia de beneficio clínico, baja incidencia de efectos adversos y toxicidad en el estrato poblacional correspondiente.

Este estudio también evidencia lo que anteriormente habían expuesto otros autores en estudios similares, tanto para palonosetrón como palonosetrón-dexametasona.

La información y publicación de nuestros resultados definitivamente será útil para poder sumarse a los estudios previos y futuros haciendo factibles rescisiones sistemáticas del tema o, más adelante, meta análisis.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hussar DA. New drugs of 2003. Journal Of The American Pharmacists Association. 2003.
2. Aapro FM, Blower P. Drugs Source. Palonosetron. RS 25259, RS 25259 197. Drugs in R&D. 1999;2(4):251-2.
3. 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;91(3):693-700.
4. Ho KY, Chiu JW. Multimodal antiemetic therapy and emetic risk profiling. Ann Acad Med Singapore. 2005; 34(2):196-205.
5. Aapro FM, Blower P. Drugs Source. Palonosetron. RS 25259, RS 25259 197. Drugs in R&D. 1999;2(4):251-2.
6. Carrillo-Esper R, Espinoza de los Monteros-Estrada I, Nava-López JA. Náusea y vómito postoperatorio. Rev Mex Anest. 2012;35(2):122-31.
7. Wong EH, Clark R, Leung E, Loury D, Bonhaus DW, Jakeman L, et al. The interaction of RS 25259-197, a potent and selective antagonist, with 5-HT₃ receptors, in vitro. Br J Pharmacol. 1995;114(4):851-9.
8. Kowalczyk BA, Rohloff JC, Dvorak CA. & Gardner JO. Improved Preparation of (R) and (S)-3-Aminoquinuclidine Dihydrochloride. Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry. 1996;26(10): 2009-15.
9. Braglia E, Helsinn. Poised for First U.S. Drug Launch. Chemical Week. 2002.
10. Cersosimo R, DiVall M. Palonosetron: a novel 5-HT₃ receptor antagonist for treatment of chemotherapy induced nausea and vomiting. Formulary 2003;38:44-430.

11. Tyler A. Exclusive Rights on Palonosetron. *European Chemical News*. 2003;79(2072):29.
12. Sepúlveda-Vildósola AC, Betanzos-Cabrera Y, Lastiri GG, Rivera-Márquez H, Villasis-Keever MA, Del Angel VW, et al. Palonosetron hydrochloride is an effective and safe option to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting in children. *Archives of medical research*. 2008;39(6):601-6.
13. Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, Charu V, Hajdenberg J, Cartmell A, et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer*. 2003;98 (11):2473-82.
14. Stoltz R, Cyong JC, Shah A, Parisi S. Pharmacokinetic and safety evaluation of palonosetron, a 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist, in U.S. and Japanese healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2004;44(5):520-31.
15. Aapro MS, Macciocchi A, Gridelli C. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in elderly patients. *J Support Oncol*. 2005;3(5):369-74.
16. Gan TJ, Meyer T, Apfel CC, Chung F, Davis PJ, Eubanks S, et al. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia & Analgesia*. 2003;97(1):62-71.
17. Candiotti KA, Kovac AL, Melson TI, Clerici G, Joo Gan T, Palonosetron 04-06 Study G. A randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and safety of three different doses of palonosetron versus placebo for preventing postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia & Analgesia*. 2008;107(2):445-51.
18. Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, Olivares G, Suarez T, Tjulandin SA, et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Annals of*

- oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2006;17(9):1441-9.
19. Mille-Loera E. Manejo Actual de la náusea y vómito postoperatorios. *Rev Mex Anest.* 2011;34(1):231-4.
 20. Delgado-Cortés R, Martínez-Segura RT. Náusea y vómito en anestesia ambulatoria. *Rev Mex Anest.* 2012;35(1):116-8.
 21. Espinoza-Galindo AM, Torres-Fabela JR, Cruz-Ferretti U, Gómez-Aguilera JI, Palacios-Ríos D, Vidal-Gutiérrez Ó. Palonosetrón vs. Ondansetrón con Metoclopramida para la profilaxis de la náusea y vómito postoperatorio. *Medicina Universitaria.* 2013;15(61):147-51.
 22. Ho KY, Gan TJ. Pharmacology, pharmacogenetics, and clinical efficacy of 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists for postoperative nausea and vomiting. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2006;19(6):606-11.
 23. Horn CC. Why is the neurobiology of nausea and vomiting so important? *Appetite.* 2008;50:430-4.
 24. Royston D, Cox F. Anaesthesia: the patient's point of view. *Lancet* 2003;362(9396):1648-58.
 25. Stacher G. Palonosetron (Helsinn). *Curr Opin Investig Drugs.* 2002;3(10):1502-7.
 26. Bajwa SS, Bajwa SK, Kaur J, Sharma V, Singh A, Singh A, et al. Palonosetron: A novel approach to control postoperative nausea and vomiting in day care surgery. *Saudi Journal of Anaesthesia.* 2011;5(1):19-24.
 27. Navari RM. Pharmacological Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *Drugs in R & D.* 2009 ;69(5):515-33.
 28. Apfel C, Läärä E, Koivuranta M, Roewer N. A Simplified Risk Score for Predicting Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesthesiology.* 1999;91(3):693-700.
 29. Kovac AL, Eberhart L, Kotarski J, Clerici G, Apfel C. A randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and safety of three different doses of

- palonosetron versus placebo for preventing postoperative nausea and vomiting over a 72-hour period. *Anesth Analg*. 2008;107(2):439-44.
30. Likun Z, Xiang J, Yi B, Xin D, Tao ZL. A Systematic Review and Meta-Analysis of Intravenous Palonosetron in the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Adults. *Oncologist*. 2011;16(2):208-16.
 31. Rüsç D, Eberhart LHJ, Wallenborn J, Kranke P. Nausea and Vomiting After Surgery Under General Anesthesia: An Evidence-Based Review Concerning Risk Assessment, Prevention, and Treatment. *Deutsches Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(42): 733-41.
 32. Wolf H. Preclinical and clinical pharmacology of the 5-HT₃ receptor antagonists. *Scand J Rheumatol* 2000;113:37-45.
 33. Tramèr MR, Moore RA, Reynolds DJ, McQuay HJ. A quantitative systematic review of ondansetron in treatment of established postoperative nausea and vomiting. *B.M.J.* 1997;314:1088-92.
 34. Fisher DM. The "Big Little Problem" of Postoperative Nausea and Vomiting: Do We Know the Answer Yet? *Anesthesiology*. 1997;12(87):1271-3.
 35. Pareja Sierra T, Jiménez Jiménez MP, Chaves López R. Náuseas, vómitos y diarrea. *Tratado de geriatría para residentes*. 2007;1.
 36. Diemunsch P, Schoeffler P, Bryssine B, Cheli-Muller LE, Lees J, McQuade BA, et al. Antiemetic activity of NK₁ receptor antagonist GR205171 in the treatment of established postoperative nausea and vomiting after major gynaecological surgery. *Br J Anaesth*. 1999;82(2):274-6.
 37. López HG, Solís SFJ. Valoración del ondansetrón versus tropisetron en cirugía laparoscópica como tratamiento antiemético. *Rev Mex Anest* 2000; 23 (2):89-93.
 38. Mille-Loera JE. Manejo actual de las náuseas y vómito postoperatorio. *Rev Mex Anest*. 2011;34:231-4.
 39. Gan TJ. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2006;102(6):1884-98.

40. Williams KS. Postoperative Nausea and Vomiting. *Surg Clin North Am.* 2005;Volume 85,(6):1229-41.
41. Kim HJ, Lee HC, Jung YS, Lee J, Min JJ, Hong DM, et al. Effect of palonosetron on the QTc interval in patients undergoing sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2014;112(3):460-8.
42. Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio P. *Metodología de la Investigación.* Macgraw-Hill. Primera Edición; 1997:Cap 6-7.
43. Salud Cd. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación de Salud. *Diario Oficial Mex.* 1983.
44. Gupta YK, Shanmugam SP, Padhy BM, Goyal A. Palonosetron induced anaphylaxis in an adult female. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70(1):149-50.
45. Macario MA, Weinger M, Carney S, Kim A. Wich Clinical Anesthesia Outcomes Are Important to Avoid? The Perspective of Patients. *Anesth Analg.* 1999;89(3):652-8.
46. Lazovski J. Problemas éticos en el diseño de ensayos clínicos (Parte II). *Rev Arg Salud Pública.* 2010;1(2):36-9.
47. Domínguez YS. El análisis de información y las investigaciones cuantitativa y cualitativa. *Rev Cubana Salud Pública* 2007;33(2):1-11.
48. Chun HR, Jeon IS, Park SY, Lee SJ, Kang SH, Kim SI. Efficacy of palonosetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Br J Anaesth.* 2014;112(3):485-90.
49. Candiotti KA, Ahmed SR, Cox D, Gan TJ. Palonosetron versus ondansetron as rescue medication for postoperative nausea and vomiting: a randomized, multicenter, open-label study. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2014;15:45.
50. Laha B, Hazra A, Mallick S. Evaluation of antiemetic effect of intravenous palonosetron versus intravenous ondansetron in laparoscopic cholecystectomy: A randomized controlled trial. *Indian J Pharmacol.* 2013;45(1):24-9.

51. Kim SH, Hong JY, Kim WO, Kil HK, Karm MH, Hwang JH. Palonosetron has superior prophylactic antiemetic efficacy compared with ondansetron or ramosetron in high-risk patients undergoing laparoscopic surgery: a prospective, randomized, double-blinded study. *Korean J Anesthesiol.* 2013;64(6):517-23.
52. Moon YE, Joo J, Kim JE, Lee Y. Anti-emetic effect of ondansetron and palonosetron in thyroidectomy: a prospective, randomized, double-blind study. *Br J Anaesth.* 2012;108(3):417-22.
53. Kim YY, Song DU, Lee KH, Lee IJ, Song JW, Lim JH. Comparison of palonosetron with ondansetron in preventing postoperative nausea and vomiting after thyroidectomy during a 48-hour period. *Anesth and Pain Med.* 2012;7(4):312-6.
54. Park SK, Cho EJ. A randomized, double-blind trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing postoperative nausea and vomiting after gynaecological laparoscopic surgery. *J Int Med Res.* 2011;39(2):399-407.
55. Yang LP, Scott LJ. Palonosetron: in the prevention of nausea and vomiting. *Drugs.* 2009;69(16):2257-78.
56. Kim YY, Moon SY, Song DU, Lee KH, Song JW, Kwon YE. Comparison of palonosetron with ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting in patients receiving intravenous patient-controlled analgesia after gynecological laparoscopic surgery. *Korean J Anesth.* 2013;64(2):122-6.
57. Bala I, Bharti N, Murugesan S, Gupta R. Comparison of palonosetron with palonosetron-dexamethasone combination for prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Anesthesiol.* 2014;80(7):779-84.
58. Soumyendu G, Anirban P, Amita A, Chaitali B, Tirtha Ratan G, Subhabrata G. Palonosetron and palonosetron plus dexamethasone to prevent postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic

- cholecystectomy: A prospective, randomized, double-blind comparative study. *Anesth Essays Res.* 2011;5(2):134-7.
59. Eberhart LH, Morin AM, Felbinger TW, Falkner Y, Georgieff M, Seeling W. Results of a survey of anesthesiologists on postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 1998;33(9):545-51.
 60. Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology.* 1992;77(1):62-84.
 61. Odom-Forren J, Jalota L, Moser DK, Lenie TA, Holtman J, Hooper V, et al. Incidence and predictors of postdischarge nausea and vomiting in a 7-day population. *J Clin Anesth.* 2013;25(7):551-9.
 62. Dogan U, Yavas G, Tekinalp M, Yavas C, Ata OY, Ozdemir K. Evaluation of the acute effect of palonosetron on transmural dispersion of myocardial repolarization. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(4):462-8.
 63. Kovac AL, Eberhart L, Kotarski J, Clerici G, Apfel C. A randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and safety of three different doses of palonosetron versus placebo in preventing postoperative nausea and vomiting over a 72-hour period. *Anesth Analg.* 2008;107(2):439-44.
 64. Melton MS, Klein SM, Gan TJ. Management of postdischarge nausea and vomiting after ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011;24(6):612-9.
 65. George E, Hornuss C, Apfel CC. Neurokinin-1 and novel serotonin antagonists for postoperative and postdischarge nausea and vomiting. *Curr Opin Anesthesiol.* 2010;23(6):714-21.