




DOI: <https://doi.org/10.5554/22562087.e1087>

¿Cuáles son los efectos de medicamentos para prevenir náuseas y vómito en adultos luego de anestesia general? Resumen y comentarios de un metaanálisis en red de la Colaboración Cochrane

What are the effects of drugs for nausea and vomiting prevention following general anesthesia? Summary and comments regarding a Cochrane Collaboration network meta-analysis

Mario Zamudio Burbano^{a,b} , José A. Calvache^c , Iván Darío Flórez^b 

^a Anestesiología, Hospital Alma Máter de Antioquia. Medellín, Colombia.

^b Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

^c Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca. Popayán, Colombia.

Correspondencia: IPS Universitaria Clínica León XIII, Anestesiología. Calle 45 F No. 75 – 37. Medellín, Colombia.

Cómo citar este artículo: Zamudio A, Calvache JA, Flórez ID. What are the effects of drugs for nausea and vomiting prevention following general anesthesia? Summary and comments regarding a Cochrane Collaboration network meta-analysis. Colombian Journal of Anesthesiology. 2023;51:e1087.

Email: mario.zamudio@udea.edu.co

Resumen

Este artículo especial tiene el objetivo de resumir y discutir desde la perspectiva de la anestesiología, el metaanálisis en red sobre fármacos para prevenir náuseas y vómito posoperatorio luego de anestesia general, en acuerdo con la colaboración Cochrane Colombia y en el marco de la estrategia Cochrane Corners. Mediante la combinación de la evidencia y el uso de comparaciones indirectas, se ha recomendado con alto grado de certeza el uso de aprepitant, ramosetrón, granisetron, dexametasona y ondansetrón para la reducción de náuseas y vómito posoperatorio.

Palabras clave

Náusea y vómito posoperatorios; Revisión sistemática; Metaanálisis; Antieméticos; Anestesiología.

Abstract

The aim of this special article is to summarize and discuss, from an anesthesia perspective, the network meta-analysis on drugs used for the prevention of postoperative nausea and vomiting after general anesthesia, in agreement with the Cochrane Colombia collaboration and within the framework of the Cochrane Corners strategy. Through the combination of indirect comparisons and based on the evidence, the use of aprepitant, ramosetron, granisetron, dexamethasone and ondansetron is recommended with a high degree of certainty for the reduction of postoperative nausea and vomiting.

Key words

Postoperative nausea and vomiting; Systematic review; Meta-analysis; Antiemetics; Anesthesiology.

INTRODUCCIÓN

El personal clínico necesita información basada en evidencias, libre de potenciales sesgos, reproducible y precisa para la toma de decisiones sobre intervenciones en salud. Por esta razón, se requieren estudios que evalúen la eficacia y seguridad de las intervenciones que se implementan en la práctica diaria, y para ello, los ensayos clínicos aleatorizados se han convertido en herramientas fundamentales. Sin embargo, dada la acumulación exponencial de numerosos estudios clínicos, es necesario desarrollar procesos de síntesis de toda la evidencia disponible para facilitar su lectura y la interpretación de sus resultados. Las revisiones sistemáticas y la síntesis cuantitativa de estas, los metaanálisis, permiten realizar dicha tarea y, así mismo, verificar la reproducibilidad de la información y aumentar la precisión de los efectos de las intervenciones documentadas en estudios individuales (1).

Tradicionalmente, las revisiones sistemáticas y metaanálisis se enfocan en comparar una intervención con placebo o con un control, el cual puede ser un tratamiento estándar o la no administración de intervención alguna. Sin embargo, hay escenarios clínicos en los que se cuenta con más de dos alternativas terapéuticas y al mismo tiempo pueden existir múltiples ensayos clínicos aleatorizados (ECA) comprando estas intervenciones entre sí. En respuesta a dicha heterogeneidad en las intervenciones, se han desarrollado metodologías tales como metaanálisis en red, un tipo de estudio secundario que permite aumentar la precisión de los efectos, identificar brechas de la evidencia disponible y estimar diferencias entre intervenciones que no han sido comparadas directamente (1).

El presente artículo especial es un resumen con comentarios de un metaanálisis en red, publicado por la Colaboración Cochrane (2), sobre intervenciones para la profilaxis de náuseas y vómito posoperatorio (NVPO) en pacientes adultos sometidos a anestesia general. Se tiene como objetivo discutir el artículo, desde la perspectiva de

la anestesiología, para brindar elementos de lectura crítica y entendimiento de los métodos utilizados en los metaanálisis en red.

ANTECEDENTES

Las NVPO tienen una alta incidencia, cercana al 31 % de los pacientes en el perioperatorio en nuestro medio (3), lo que incrementa el tiempo de estancia en recuperación posanestésica y disminuye los niveles de satisfacción posoperatoria. Hay una gran variedad de medicamentos para prevenir náuseas y vómito en adultos sometidos a anestesia general, con eficacias diferentes, por lo que, así mismo, hay incertidumbre sobre cuáles medicamentos deben ser considerados como primera opción para prevenir las NVPO.

¿Cuál fue el objetivo de la revisión Cochrane?

El objetivo de la revisión de Weibel et al. (2) fue comparar la eficacia y la seguridad de diferentes terapias farmacológicas antieméticas, solas o en combinación, versus no dar tratamiento, placebo, u otras terapias para la prevención de NVPO en pacientes adultos sometidos a cualquier tipo de modelo quirúrgico bajo anestesia general y, además, generar una clasificación de las mejores terapias y las dosis más adecuadas.

¿Qué se estudió en la revisión Cochrane?

Se incluyeron adultos sometidos a cualquier procedimiento quirúrgico bajo anestesia general. Los estudios elegibles fueron ECA, que incluyeron como intervención el uso de cualquier medicamento antiemético de las familias: antagonistas de los receptores 5-HT₃, antagonistas de los receptores D₂, antagonistas de los receptores NK₁, corticosteroides, antihistamínicos y anticolinérgicos para los desenlaces de vómito en las primeras 24 horas, eventos adversos graves (EAG) y cualquier evento adverso (EA).

Búsqueda e identificación de la literatura de la revisión Cochrane

Los autores de la revisión Cochrane buscaron artículos originales desde 1946 hasta abril 20 de 2020, sin restricciones de idioma, se excluyeron aquellos estudios solo publicados en forma de resumen, en las bases de datos Embase, Medline, CENTRAL, CINAHL, el registro de protocolos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (WHO ICTRP), y la plataforma clinicaltrials.gov; además, se buscaron las referencias de seis revisiones sistemáticas previas.

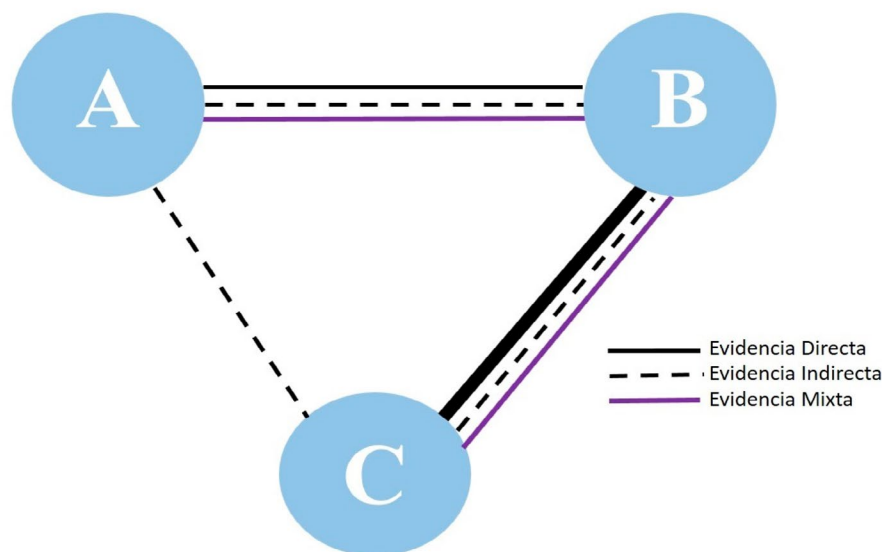
¿Cuáles son los principales resultados de la revisión Cochrane?

Once revisores de la colaboración, recolectaron 585 estudios, que en total incluyeron 97.516 pacientes, la media de edad de la población fue 42 años, 83 % fueron mujeres, 72 % ASA I y II, y 88 % recibieron opioides en el intraoperatorio. Los estudios evaluaron 44 antieméticos individuales y 51 combinaciones de estos: ondansetrón, dexametasona y droperidol fueron los tres más estudiados, en 246, 120 y 97 estudios, respectivamente. En total, 27 % de los estudios fueron valorados como de bajo riesgo de sesgos y 17 %, como de alto riesgo de sesgos. La Figura 1 muestra la red de comparaciones disponibles entre todos los antieméticos estudiados.

Los autores de la revisión, encontraron que la combinación de medicamentos—en general— tiene mayor eficacia que la monoterapia. Adicionalmente, con una alta certeza de evidencia, cinco fármacos únicos tienen eficacia clínicamente relevante para disminuir NVPO en las primeras 24 horas: aprepitant RR 0,26 (IC 95 % [0,18; 0,38]), ramosetrón RR 0,44 (IC 95 % [0,32; 0,59]), granisetrón RR 0,45 (IC 95 % [0,38; 0,54]), dexametasona RR 0,51 (IC 95 % [0,44; 0,57]) y ondansetrón RR 0,55 (IC [0,51; 0,60]).

En relación con los EAG y EA, los autores de la revisión encontraron con una baja a muy baja certeza de la evidencia, que los medicamentos en dosis única estudiados

Figura 2. Representación esquemática de metaanálisis en red*.



*El grosor indica el número de estudios.

Fuente: Autores.

innovaciones para comparar todas las intervenciones (4). Primero, permite estimar cuáles serían las diferencias en el efecto entre dos intervenciones que no se han comparado entre sí; es decir, permite saber si A y B son diferentes entre sí, utilizando información de estudios que han comparado A y B con un comparador común, C (Figura 2). Por ejemplo, supóngase que ondansetrón y amisulprida no se han comparado entre sí, pero ambos se han comparado con placebo. Con la información de esos estudios, ondansetrón-placebo y amisulprida-placebo, es posible estimar las diferencias entre ondansetrón y amisulprida, evidencia que se denomina indirecta. Segundo, el metaanálisis en red permite combinar la evidencia directa con evidencia indirecta, calcular una evidencia mixta que permite mayor precisión estadística sobre los resultados (4,5).

Los metaanálisis en red serán confiables si cumplen unos supuestos clave de transitividad y consistencia. Transitividad quiere decir que la evidencia proveniente de las comparaciones directas, en cuanto a las características de sus poblaciones, intervenciones y desenlaces en los estudios primarios, son lo suficientemente similares

para poder obtener el efecto relativo de C basados en los efectos de A y B. Consistencia, se refiere a que la evidencia directa e indirecta debe arrojar resultados similares (4). De cumplir supuestos, los metaanálisis en red son herramientas poderosas para ayudar a resolver incertidumbre sobre las diferencias en los efectos en varias intervenciones para la misma indicación.

Los autores de este artículo especial analizaron una revisión sistemática de la literatura, realizada por Weibel y colaboradores que incluyó 585 ECA. La revisión Cochrane, evaluada con la herramienta AMSTAR 2 (6), resultó de muy alta calidad, y por lo tanto presenta resultados confiables para ser usados en la práctica. La herramienta AMSTAR-2 (A measurement tool to assess systematic reviews 2, por sus siglas en inglés), es una lista de chequeo que permite discriminar la calidad de una revisión sistemática en cuatro niveles de confianza: alta, moderada, baja y críticamente baja. La aplicación de esta herramienta se realiza en siete dominios: protocolo registrado antes de la revisión, adecuada búsqueda en la literatura, justificación de los estudios excluidos, riesgo de sesgo de los estudios

individuales incluidos, métodos metaanalíticos apropiados, consideración del riesgo de sesgo en la interpretación de los resultados de la revisión y evaluación de la presencia y el impacto probable de sesgo de publicación.

Adicionalmente, la revisión Cochrane presenta los resultados con tablas de resumen de evidencia GRADE (7) publicadas en la versión completa de la revisión, que facilitan la síntesis e interpretación de estos. Las tablas de síntesis de evidencia GRADE son herramientas que permiten, en un formato riguroso, incluir información detallada sobre una intervención. Contiene una lista de los desenlaces clínicos más importantes, el número de estudios con sus diseños, información de factores sobre la calidad de la evidencia encontrada —por ejemplo, riesgo de sesgo, inconsistencia, imprecisión— o evidencia indirecta, información del riesgo basal —por ejemplo, la incidencia estimada de náuseas y vómito sin tratamientos que la mitiguen—, el riesgo atribuible, el efecto absoluto y relativo de la intervención y finalmente notas al pie que expliquen los juicios sobre el cuerpo de la evidencia.

Las NVPO son un problema vigente en la anestesiología, y hay consensos de diferentes sociedades científicas y gremiales para el manejo de las mismas (8,9). El primer impacto de la revisión Cochrane es que la alta certeza de evidencia sobre la eficacia de los fármacos: aprepitant, ramosetrón, granisetrón, dexametasona y ondansetrón debería ser un insumo clave para elaboración de recomendaciones, que sumando la eficacia, eventos adversos, relación costo beneficio, las preferencias de los pacientes y otros factores —por ejemplo, los utilizados en la estrategia GRADE ETD (10)—, podrían sugerir estándares de alta calidad de atención en el perioperatorio y posteriormente implementarlas a nivel poblacional, por ejemplo, mediante guías de práctica clínica.

Aunque las combinaciones de medicamentos podrían tener un efecto un poco mayor, la revisión Cochrane sugiere que es posible que la monoterapia sea suficiente

para un porcentaje importante de los pacientes, incluso con factores de riesgo.

Los resultados podrían ayudar a dirigir terapias, a mejorar la selección de esquemas de tratamiento con menos eventos adversos medicamentosos y menores costos. Para los pacientes de alto riesgo en quienes ha sugerido el uso de combinaciones, puede tenerse en cuenta, desde el razonamiento fisiológico, combinar diferentes mecanismos de acción, enfocados en aumentar la eficacia o en disminuir eventos adversos. En la revisión sistemática comentada las combinaciones más frecuentes fueron: dexametasona-ondansetrón, dexametasona-granisetron y droperidol-ondansetrón. Una especial anotación merece la metoclopramida, un antiemético muy popular utilizado en la práctica diaria, que en la revisión Cochrane ocupó el lugar número 62, debido a falta de certeza en los resultados por limitaciones metodológicas de los estudios originales, imprecisión e incoherencia. Por último, cabe resaltar que la revisión Cochrane únicamente incluyó terapias farmacológicas, por lo que sus conclusiones no pueden extrapolarse a otro tipo de intervenciones.

La revisión realizada por Weibel y colaboradores, tiene limitaciones, propias de los metaanálisis en red. Por ejemplo, al tener un alto número de ensayos clínicos incluidos es posible que algunas diferencias entre las poblaciones estudiadas, es decir limitaciones de transitividad, no puedan ser correctamente consideradas y analizadas. Adicionalmente, los tamaños de muestra entre los estudios varían, y para algunas comparaciones la evidencia proviene de estudios con pocos pacientes, creando incertidumbre sobre las diferencias entre las intervenciones. Por esta razón, las clasificaciones evaluadas de forma aislada pueden llegar a ser engañosas. El grupo GRADE propuso recientemente un abordaje para sacar conclusiones de los metaanálisis en red, mediante agrupaciones, para capturar mejor la incertidumbre alrededor de las diferencias entre medicamentos individuales (11), que podría aplicarse a futuras revisiones para sacar conclusiones considerando la incertidumbre descrita. Por último, la clasificación de los tratamientos no incluye

variables clínicas ni de contexto, por ejemplo, la disponibilidad de los tratamientos o el costo, por lo que está limitada únicamente a eficacia.

Cabe destacar entre los impactos, el efecto sobre la equipoise clínica y la dirección de los esfuerzos de investigación original. La equipoise clínica significa la genuina incertidumbre, respecto a la superioridad de un tratamiento sobre otro (12,13). En el presente caso, según los autores de la revisión Cochrane, la incertidumbre sobre la eficacia de cinco medicamentos queda resuelta, por lo que ya no existe duda razonable que justifique futuras investigaciones sobre eficacia de dichos medicamentos contra placebo. En caso de requerirse, se sugiere plantear nuevos ECA sobre, nuevos fármacos contra los ya establecidos como estándar, que mejoren la eficacia (superioridad) o perfil de seguridad de los medicamentos (no inferioridad), o como lo menciona la síntesis, dirigir las nuevas investigaciones sobre estudios de superioridad en eventos adversos de los fármacos usados como profilaxis de NVPO. Por último, se requieren estudios pragmáticos de gran escala y revisiones sistemáticas de estos, que ayuden a evaluar las diferencias entre ellos en cuanto a eventos adversos de los medicamentos en la práctica clínica.

CONCLUSIÓN

En este artículo especial se evaluaron y discutieron los resultados de una revisión sistemática y metaanálisis de alta calidad de Cochrane, que pudiera tener impacto constructivo sobre la práctica de la anestesiología en la prevención de las NVPO y la introducción de síntesis de evidencias con nuevas herramientas metodológicas, como el metaanálisis en red. Esta forma de divulgación hace parte integral de la estrategia Cochrane Corners.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses. El autor JAC es Editor en Jefe de la Colombian Journal of Anesthesiology.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

REFERENCIAS

- Chandler J, Cumpston M, Thomas J, Higgins JPT, Deeks JJ, Clarke MJ. Introduction. En: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editores). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. [citado: 2022 nov 15]. Disponible en: www.training.cochrane.org/handbook
- Weibel S, Rücker G, Eberhart LH, Pace NL, Hartl HM, Jordan OL, et al. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10(10):CD012859. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012859.pub2>
- Zamudio-Castilla LM, Martínez-Ruiz DM, Satizábal-Padrián N, Victoria-Salcedo JD, Gómez-Martínez JD, Billefals-Vallejo ES, et al. Factors associated with failure of postoperative nausea and vomiting prophylaxis in a high complexity health center in Cali, Colombia: case-control study. *Colombian Journal of Anesthesiology.* 2019;47(3):162-8. doi: <https://doi.org/10.1097/cj9.000000000000119>
- Al Khalifah R, Flórez ID, Guyatt G, Thabane L. Network meta-analysis: users' guide for pediatricians. *BMC Pediatr.* 2018;18(1):180. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1132-9>
- Chaimani A, Caldwell DM, Li T, Higgins JPT, Salanti G. Undertaking network meta-analyses. En: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editores). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. [citado: 2022 nov 15]. Disponible en: www.training.cochrane.org/handbook
- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
- Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. *GRADE handbook for grading qua-*

- lity of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. [citado: 2022 nov 15]. Disponible en: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
8. Gan TJ, Belani KG, Bergese S, Chung F, Die-munsch P, Habib AS, et al. Fourth consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 2020;131(2):411-48. doi: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004833>. Erratum in: *Anesth Analg.* 2020;131(5):e241.
 9. Bollag L, Lim C, Sultan P, Habib AS, Landau R, Zakowski M, et al. Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology: Consensus statement and recommendations for enhanced recovery after cesarean. *Anesth Analg.* 2021;132(5):1362-77. doi: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005257>
 10. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ.* 2016;353:i2089. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i2089>
 11. Brignardello-Petersen R, Izcovich A, Ro-chweg B, Flórez ID, Hazlewood G, Alhazanni W, et al. GRADE approach to drawing conclusions from a network meta-analysis using a partially contextualised framework. *BMJ.* 2020;371:m3907. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3907>
 12. Braakhekke M, Mol F, Mastenbroek S, Mol BW, van der Veen F. Equipoise and the RCT. *Hum Reprod.* 2017;32(2):257-60. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew286>
 13. Hamaly MA, Alzoubi KH, Khabour OF, Jaber RA, Al-Delaimy W. Review of clinical equipoise: Examples from oncology trials. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol.* 2023;18(1):22-30. doi: <https://doi.org/10.2174/2772432817666211221164101>