

PROFILAXIS DE NÁUSEA Y VÓMITO POSTOPERATORIO EN CESÁREA BAJO
ANESTESIA SUBARACNOIDEA CON MORFINA INTRATECAL: ESTUDIO
CLÍNICO CONTROLADO COMPARANDO ONDANSETRÓN VS
DEXAMETASONA VS PLACEBO

YEAN RODOLFO PARRA GÜIZA

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
ESPECIALIZACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA
BUCARAMANGA

2017

PROFILAXIS DE NÁUSEA Y VÓMITO POSTOPERATORIO EN CESÁREA BAJO
ANESTESIA SUBARACNOIDEA CON MORFINA INTRATECAL: ESTUDIO
CLÍNICO CONTROLADO COMPARANDO ONDANSETRÓN VS
DEXAMETASONA VS PLACEBO

YEAN RODOLFO PARRA GÜIZA MD

TRABAJO DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARA OPTAR EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN.

DIRECTOR:

DR HECTOR JULIO MELENDEZ, MD MSc

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
ESPECIALIZACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA
BUCARAMANGA

2017

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	12
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	14
1.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	15
1.2 HIPÓTESIS	15
2. MARCO TEÓRICO	16
2.1 DEFINICIONES	17
2.2 FISIOLOGÍA	18
2.3 FACTORES DE RIESGO	20
2.4 ESCALAS DE RIESGO	23
2.5 PROFILAXIS ANTIEMÉTICA	23
3. OBJETIVOS	30
3.1 GENERAL	30
3.2 ESPECÍFICOS	30
4. METODOLOGÍA	31
4.1 TIPO DE ESTUDIO	31
4.2 POBLACIÓN OBJETO	31
4.3 Muestra	31
4.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	31
4.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	32

4.6 Variables:	32
4.6.1 Variable resultado	32
4.7 ALEATORIZACIÓN	35
4.8 ENMASCARAMIENTO	35
4.9 RECOLECCIÓN DE DATOS	37
4.10 PLAN DE ANÁLISIS	37
5. ASPECTOS ÉTICOS	39
5.1 CONSIDERACIONES ÉTICAS RESPECTO A LAS PACIENTES CON CESÁREA DE EMERGENCIA	41
6. RESULTADOS	46
6.1 EFECTO DE ONDANSETRÓN Y DEXAMETASONA CONTRA PLACEBO EN VOMITO POP	48
6.2 EFECTO DE ONDANSETRÓN Y DEXAMETASONA CONTRA PLACEBO EN NÁUSEA	52
7. DISCUSION	58
8. CONCLUSIONES	62
BIBLIOGRAFIA	63
ANEXOS	72

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Clasificación de las variables	33
Tabla 2. Distribución por Grupos	35
Tabla 3. Manejo del enmascaramiento:	35
Tabla 4. Datos generales	47
Tabla 5. Frecuencia de eventos intraoperatorios, Tiempo quirúrgico y LEV	48
Tabla 6. Intervenciones Intraoperatorias	48
Tabla 7. EfICACIA de ondansetrón y dexametasona contra placebo en Vómito POP	50
Tabla 8. Efecto de ondansetrón y dexametasona contra placebo en Náusea POP	54
Tabla 9. Efecto de ondansetrón y dexametasona contra placebo en severidad de nausea POP	56

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Flujograma del manejo de pacientes.	36
Figura 2. Flujograma de reclutamiento, asignación al azar y seguimiento de las pacientes incluidas en el estudio.	46
Figura 3. Efecto del ondansetrón (Ond) y la dexametasona (Dex) sobre el Vómito intraoperatorio, en las primeras 6 horas y durante todo el seguimiento (Global), comparados contra placebo.	51
Figura 4. Curva de sobrevida (Kaplan Meier) de la aparición de vómito en los grupos de tratamiento versus el grupo placebo.	52
Figura 5. Efecto del ondansetrón (Ond) y la dexametasona (Dex) sobre la Náusea intraoperatoria, en las primeras 6 horas y durante todo el seguimiento (Global), comparados contra placebo.	55
Figura 6. Curva de sobrevida (Kaplan Meier) de la aparición de vómito en los grupos de tratamiento versus el grupo placebo.	57

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. Consentimiento informado	73
Anexo B. Instrumento de recolección de datos	77
Anexo C. Cronograma	79
Anexo D. Presupuesto	80

RESUMEN

TITULO: PROFILAXIS DE NÁUSEA Y VÓMITO POSTOPERATORIO EN CESÁREA BAJO ANESTESIA SUBARACNOIDEA CON MORFINA INTRATECAL: ESTUDIO CLÍNICO CONTROLADO COMPARANDO ONDANSETRÓN VS DEXAMETASONA VS PLACEBO*

AUTOR: YEAN RODOLFO PARRA GÜIZA MD**

Palabras clave (DeCS): Náusea y vómito postoperatorio; antiemético; Cesárea; morfina; adyuvantes anestésicos; anestesia raquídea; ondansetrón; dexametasona.

Introducción: La anestesia subaracnoidea es la técnica más empleada para realización de cesáreas y los opioides neuroaxiales tipo morfina y fentanilo cada día toman mayor importancia como coadyuvantes de la técnica anestésica, siendo sus principales eventos adversos la náusea y el vómito.

Materiales y métodos: 300 mujeres embarazadas llevadas a cesárea no emergente bajo anestesia regional subaracnoidea fueron asignadas aleatoriamente en bloques a uno de tres brazos cada uno con 100 pacientes: Grupo DEX (dexametasona 4 mg), OND (ondansetrón 4 mg), Grupo PLB (Placebo 5 mL de solución salina normal). La técnica anestésica se estandarizó con 9 mg de Bupivacaína al 0.5%, 100 mcg de morfina y 25 mcg de fentanilo Intratecal; con el objetivo de evaluar la eficacia profiláctica de la DEX y OND comparadas con placebo. Se excluyeron pacientes sometidas a cesáreas emergentes, ASA III, pacientes con alergias conocidas al ondansetrón, dexametasona y bupivacaína. Se evaluó el resultado de interés durante el intraoperatorio, a las 2, 6 y 24 horas posteriores a la anestesia.

Resultados: El RR en el grupo DEX fue de 0.46 (IC 95% 0,28 a 0,76), y para Nausea fue 0,79 (IC 95%0,64-0,96). En el Grupo OND el RR para vomito fue 0.41 (IC95% 0,24- 0,69) y para náusea 0,75 (IC 95% 0,67 a 0,84). La severidad de la náusea fue menor y significativa en el grupo OND durante todo el tiempo evaluado ($p < 0.001$) y en el grupo DEX solo se presentó durante las seis primeras horas.

Conclusiones: La dexametasona a dosis de 4 mg y ondansetrón a dosis de 4 mg mostraron eficacia para disminuir el riesgo de náusea y vómito POP en pacientes sometidas a cesárea bajo anestesia subaracnoidea en las cuales se usa opioides neuroaxiales como coadyuvantes.

* Trabajo de grado

** Universidad Industrial De Santander, Facultad De Salud, Escuela De Medicina, Departamento De Cirugía, Especialización En Anestesiología. Director: Dr Hector Julio Melendez, Md Msc

ABSTRACT

TITLE: NAUSEA PROPHYLAXIS AND POSTOPERATIVE VOMITING IN CESÁREA UNDER ANESTHESIA SUBARACNOIDEA WITH INTRATECAL MORPHINE: CONTROLLED CLINICAL STUDY COMPARING ONDANSETRON VS DEXAMETASONA VS PLACEBO *

AUTHOR: YEAN RODOLFO PARRA GÜIZA MD**

Keywords (Mesh): (cesarean section); (postoperative nausea and vomiting); (morphine); (adjuvants, anesthesia); (spinal anesthesia); (dexamethasone); (ondansetrón).

Introduction: Subarachnoid anesthesia is the most common technique for cesarean section and opioids such as morphine and fentanyl are gaining an important coadjuvant role, with known adverse events, predominantly nausea and vomit. A randomized, placebo-controlled trial was performed to evaluate the prophylactic effect of ondansetron and dexamethasone on this events.

Method: three hundred pregnant women were randomized in 3 groups of 100 individuals: Dexamethasone 4 mg, ondansetron 4 mg, and placebo. Standardized dose of 9 mg of bupivacaine at 0,5% 100 mcg of morphine and 25 mcg of intratecal fentanyl were administered to all patients. Both dexamethasone and ondansetron were compared against placebo. Emergency cesarean section, ASA III and allergic patients to any study drugs were excluded. Nausea and vomiting were evaluated intraoperative, 2, 6 and 24 hours after anesthesia.

Results: On dexamethasone group the RR for vomit was 0,46 (IC95% 0,28 to 0,76) and 0,79 (IC 95%0,64-0,96) for nausea. On the ondansetron group, it was 0.41 (IC95% 0,24- 0,69) for vomit and 0,75 (IC 95% 0,67 a 0,84) for nausea. The severity of nausea was statistically lower on the ondansetron group through the entire follow-up. There were no nausea after 6 hours in the dexamethasone group.

Conclusion: Both dexamethasone and ondansetron showed efficacy as a prophylactic treatment against the onset of nausea and vomit in patients undergoing cesarean section with subarachnoid anesthesia and coadjuvant neuraxial opioids.

* Degree Paper

** Universidad Industrial De Santander, Facultad De Salud, Escuela De Medicina, Departamento De Cirugía, Especialización En Anestesiología. Director: Dr Hector Julio Melendez, Md Msc

INTRODUCCIÓN

La cesárea es un procedimiento quirúrgico ampliamente extendido alrededor del mundo, la mayoría de las veces se realiza bajo anestesia neuroaxial(1), en el caso de la anestesia subaracnoidea, frecuentemente usando una asociación de anestésicos locales y opioides intratecales, que producen buenas condiciones de analgesia intra y postoperatorias(2,3), estos opioides no están exentos de efectos adversos, dentro de los más comunes y molestos para la paciente se encuentra la náusea y el vómito postoperatorio (4,5). La incidencia de la náusea y vómito postoperatorio asociada a opioides neuroaxiales puede llegar a ser tan alta como 75%(6,7).

El metaanálisis realizado por George y cols(8) evaluó la efectividad de los antagonistas del receptor 5HT3 para disminuir la náusea y vómito asociado a morfina intratecal en pacientes llevadas a cesárea con resultados que favorecían el uso de este tipo de medicamentos, al contrario Allen y cols(9) no encontraron que la dexametasona fuera efectiva en la profilaxis de NVPO asociado a morfina intratecal, finalmente el metaanálisis de Griffiths y cols(10) sobre intervenciones para disminuir la NVPO en paciente llevadas a cesárea con anestesia regional, encontró que los corticoides y los antagonistas del receptor 5HT3 eran efectivos como profilácticos, aunque se incluyeron pacientes llevadas a cesárea en las que no se usan opioides intratecales, haciendo difícil la generalización de sus resultados a pacientes en las que si se usan. Además de los estudios incluidos en los tres metaanálisis, solo 1 incluía pacientes de américa latina(11). Nosotros realizamos un ensayo clínico controlado triple ciego, con el objetivo de evaluar la eficacia de dos medicamentos (ondansetrón o dexametasona) en la prevención y en la disminución de la severidad de la de náusea y vómito postoperatorio cuando se usa una mezcla de opioides lipo e hidrofílicos intratecales, pues, no hay, como ya se mencionó, certeza de su efectividad cuando se usan opioides intratecales,

además, no conocemos de estudios en nuestro medio que traten de resolver este interrogante.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los opioides han sido ampliamente usados como coadyuvantes en la anestesia espinal en cesárea, donde han permitido mejorar la calidad de la anestesia, proporcionar analgesia de larga duración, disminuir las dosis de los anestésicos locales usados, entre otras, atenuando por una parte algunas complicaciones, pero aumentando otras; debido al perfil farmacocinético de la morfina en el espacio subaracnoideo, esta se ha convertido en un medicamento muy útil para el manejo del dolor postoperatorio de las pacientes llevadas a cesárea con anestesia espinal, lamentablemente también se han incrementado los efectos indeseables como la náusea y el vómito

La náusea y vómito postoperatorio afecta a más o menos el 30 %(1) de los paciente en los que se usa los opioides intratecales como adyuvantes de los anestésicos locales en la anestesia subaracnoidea, específicamente en la cesárea la incidencia puede llegar hasta el 80% dependiendo de la técnica anestésica usada y el tipo de opioide, configurándolo como un problema de primer orden el ámbito peri operatorio(2).

Al evitar estos incidentes se mejora la satisfacción del paciente, se evitan complicaciones que pudieran tener impacto negativo sobre la madre como: deshidratación, dehiscencia de suturas, dolor y además sobre costos al sistema de salud por el manejo de estas complicaciones

En el ámbito local y mas específicamente en el sitio donde se realizará el presente estudio, hay experiencia no publicada de mínima incidencia (no cuantificada) de náusea y vómito postoperatorio con el uso de morfina intratecal y sin requerimiento de profilaxis, reporte que nos motivo a plantear la presente investigación y dejar en evidencia si realmente se requiere o no usar profilaxis.

1.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es eficaz la administración profiláctica de dexametasona u ondansetrón en las pacientes sometidas a cesárea, con anestesia regional y uso de morfina intratecal?

1.2 HIPÓTESIS

No hay diferencias entre ondansetrón y dexametasona, pero si entre cada una de ellas y placebo, con eficacia a favor de la intervención.

2. MARCO TEÓRICO

Aunque definidos bajo el rótulo *náusea y vómito postoperatorio*, (NVPO) que introdujeron Watcha y cols(3), se trata de dos entidades que pueden presentarse por separado durante cualquier momento de la hospitalización. Son además eventos desagradables para el paciente, incluso pueden ser más molestos que el dolor asociado al procedimiento quirúrgico(1).

La incidencia general del vómito postoperatorio es de 30%, y de la náusea postoperatoria es de 50% pero ambas patologías puede estar presente hasta en el 80% de los pacientes consideradas de alto riesgo para esta entidad(4). La NVPO puede impactar en la satisfacción del paciente(3), puede llevar a hospitalizaciones no planeadas(5) tiempos prolongados de recuperación en las unidades de cuidados pos anestésicos que a su vez, limitan la salida de otros pacientes de las salas de cirugía, sin olvidar que su aparición puede condicionar alteraciones hidroelectrolíticas, dehiscencia de heridas quirúrgicas, alteraciones neurológicas y bronco aspiración.

La náusea en cualquier grado de severidad puede presentarse hasta en el 80 %(6) de los casos, y hasta el 3% puede sufrir síntomas severos(7) durante el embarazo el aumento de las concentraciones de estrógenos, y gonadotropina coriónica parecen estar en relación con el vómito durante el primer trimestre del embarazo. Dentro de las causas intraoperatorias de náusea y vómito encontramos:

Medicamentos: los antibióticos, los uterotónicos como la oxitocina (al producir hipotensión mediada por liberación de óxido nítrico, de hecho con un bolo de 5 UI se ha reportado una incidencia de 29% de náusea y 9 % de vómito)(8). Los alcaloides del ergot como la metilergonovina a través de receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos. y los analgésicos opiáceos como el tramadol.

Hipotensión: al producir isquemia de los centros medulares del vómito, puede causar también isquemia intestinal, que libera sustancias emetógenas relacionadas con la serotonina. En la medida que hay un mejor control de las cifras de tensión arterial durante la anestesia neuroaxial en la cesárea, se disminuye la incidencia de náusea y vómito, como quedó demostrado en el trabajo de Datta y cols(9) donde la hipotensión incrementó por más de seis veces la incidencia de náusea y vómito

El estímulo quirúrgico especialmente la exteriorización del útero mediado por una estimulación vagal

Aunque los opioides intratecales han sido una valiosa herramienta en el manejo del dolor de la paciente obstétrica durante la cesárea, el uso de estos medicamentos se ha relacionado con una incidencia de 30% de náusea y vómito, pero varía con el tipo de opioide y la dosis utilizada, por ejemplo la morfina ha demostrado un incremento dosis dependiente de la náusea y el vómito(10). Como contraste, los opioides lipofílicos pueden tener un impacto menor o incluso, en el caso del fentanilo intratecal, resultar mejor que el ondansetrón para la prevención de náusea perioperatoria en anestesia espinal para cesárea(11). Dentro de los mecanismos de acción por los cuales los opioides producen este fenómeno, a parte del estímulo directo en el área postrema, cabe resaltar la disminución del vaciamiento gástrico y a sensibilización del sistema vestibular(12).

2.1 DEFINICIONES

Náusea: Sensación de deseo de vomitar sin movimiento muscular de expulsión del contenido gástrico. Dependiendo de la severidad puede ser acompañado de incremento de la salivación, alteraciones vasomotoras, sudoración(13). Al tratarse de un síntoma, se ha tratado de clasificar su severidad de varias maneras, como

una escala visual análoga de 100 mm (14), como escalas de 4 puntos donde se incluye además el vómito : (1: náusea ausente, 2: mareado, 3: náusea severa, 4: vómito)(15)(16), como escalas de 3 puntos: (0: no náusea o vómito, 1: náusea o vómito leve a moderado que no necesita tratamiento 2: náusea y vómito severo que necesita tratamiento)(17), y (0: ninguna, 1: no náusea, 2: náusea y vómito molesto)(18), siendo las escalas de cuatro y tres puntos las más utilizadas(19).

Vómito: la expulsión oral del contenido gastrointestinal por la contracción del intestino y los músculos de la pared toracoabdominal(20).

2.2 FISIOLÓGÍA

El vómito ha evolucionado como un reflejo necesario para la eliminación de toxinas, con evidentes ventajas como mecanismo adaptativo (supervivencia), pero sin una clara utilidad en el periodo perioperatorio.

Siendo este un mecanismo de defensa, se compone de dos elementos: uno, el componente preingesta, capaz de detectar mediante comportamientos aprendidos, sustancias que pueden ser potencialmente tóxicas y desencadenar el mecanismo del vómito previo a la ingestión (olores, imágenes). El segundo componente, la detección postingesta de toxinas, posee varios elementos: los pre absorción y post absorción. Los primeros se realizan gracias a aferentes ubicadas como terminaciones libres en la pared intestinal, llevando información a través del vago hasta el núcleo del tracto solitario (NTS), al área postrema (AP) y al núcleo dorsal motor del vago (NDMV). Existen también intercomunicaciones entre el NTS y el AP. Dentro de los neurotransmisores implicados son de gran importancia: la hormona liberadora de tirotrópina, catecolaminas, encefalina, sustancia P, vasopresina, somatostatina.

Las células de la mucosa intestinal también pueden responder a cambios luminales con liberación de neurotransmisores como la colecistoquinina (CCK) y la serotonina (5HT) hacia las vías aferentes del vago. Existen aferentes musculares de la pared intestinal en la forma de receptores de tensión capaces de detectar contractilidad y distensión intestinal anormal que pueden estimular el vómito.

El área postrema (zona quimiorreceptor gatillo ZQG) es el componente principal de la localización de toxinas postabsorción, capaz de detectar las toxinas que circulan en el tronco encefálico y el líquido cefalorraquídeo, gracias a que no poseen barrera hematoencefálica, la ZQG está integrada con aferentes del NTS, el nervio vago, nervios espláncnicos y el laberinto vestibular. El centro de vómito (CV) es un sistema de control medular que involucra varios núcleos, y es capaz de coordinar las acciones de sistemas somáticos y autonómicos que en conjunto median la respuesta del vómito.

La formación reticular parvicelular (FRPC) regula la ventilación durante el vómito, a través de conexiones con el núcleo parabraquial (NPB) y el núcleo ambiguo (NA). La FRPC tiene conexiones con los pares craneales V, VII, IX controlando la boca, la lengua y la mandíbula durante el vómito, el NA controla la musculatura de la laringe y la faringe, este último se une con el NPB. La interacción entre estos dos núcleos, regulada a través del FRPC, puede ser el mecanismo responsable del vómito.

Algunas conexiones del vago, del sistema límbico y del hipotálamo, alcanzan el NDMV a su vez este último, es el responsable de las respuestas motoras del tracto gastrointestinal, constituyendo la rama eferente del reflejo del vómito.

El acto del vómito se puede dividir en dos fases: La primera la fase o de anti-peristaltismo hace que se produzcan contracciones peristálticas desde el intestino hacia la boca, durante los 3 a 5 minutos previos al vómito y a una velocidad entre

2-3 cm/seg. Además se producen contracciones intrínsecas entre el estómago y el duodeno y se relaja el esfínter esofágico inferior. En la segunda fase se producen una serie de eventos ordenados: inspiración profunda, ascenso del hioides y la laringe con el objetivo de abrir el esfínter esofágico superior, luego se produce cierre de la glotis para proteger los pulmones del contenido gástrico, hay elevación del paladar blando para evitar que el contenido gástrico ascienda a las fosas nasales, después el diafragma produce una contracción descendente que asociado a la contracción de los músculos toraco-abdominales, busca un aumento súbito de la presión intragástrica vaciando su contenido hacia la boca una vez la relajación del esfínter esofágico inferior es completa.

2.3 FACTORES DE RIESGO

La náusea y vómito en el periodo postoperatorio debe considerarse un proceso multifactorial donde juegan un papel importante factores independientes relacionados con el paciente, la técnica anestésica y el procedimiento quirúrgico.

Dentro de los factores fisiopatológicos asociados a la náusea y vómito postoperatorio encontramos: estímulos directos sobre la ZQG, liberación de hormonas como opioides endógenos, catecolaminas, distensión gástrica, hipotensión, reflujo biliar al estómago por relajación pilórica, isquemia esplácnica con liberación de serotonina, elevación de la presión intracraneana .

- Relacionados con el paciente:

- Sexo femenino:

Consistentemente se ha demostrado en múltiples revisiones ser la variable más fuertemente asociada a la presentación de náusea: (RR: 2.69)(21); (RR: 2.4)(22); (RR: 2,7)(23); (RR: 1.48)(24). Vómito: (RR: 2.7)(15) ;(RR: 3.6)(25); (RR: 3.78)(16);

(RR: 1.7)(26). NVPO: (RR: 11)(27); (RR: 2.8)(28); (RR: 3.6)(29); (RR: 1.48)(30); (RR: 2.51)(31). No hay una razón clara para esta susceptibilidad, pues el riesgo alto permanece a través de la vida incluso después de la menopausia, poniendo en duda el rol de los estrógenos en esta patología.

- Antecedente de náusea y vómito en el periodo postoperatorio:

La historia previa de NVPO, ha arrojado diferentes resultados en los estudios constituyéndose como un factor asociado fuerte para presentar NVPO: (RR: 2.02)(17); (RR: 2.4)(32); (RR: 2,05)(24).

- No fumador:

La nicotina está claramente asociado a la náusea, independiente del ámbito quirúrgico, pero se ha postulado que como los pacientes fumadores se encuentran crónicamente expuestos a la nicotina han desarrollado cierta tolerancia a la náusea inducida por esta. Náusea: (RR: 1.8)(14); (RR: 2.1)(15); (RR: 2,4)(16); Vómito: (RR: 1.7)(15); (RR: 2.1)(18); (RR: 3.0)(16); NVPO: (RR: 1.5)(21); (RR: 2.29)(17); (RR: 3.0)(16); (RR: 2.0)(25).

- Predictores relacionados con la anestesia:

- Opioides:

El uso de opioides en el perioperatorio ha demostrado estar asociado en la génesis de NVPO; independientemente si los opioides se emplean en el intra y el postoperatorio. La evidencia sugiere que la dosis más que el tipo son responsables de esta asociación. Náusea (RR: 1.3)(14); NVPO: (RR: 4.8)(33); (RR: 1.3)(17); Vómito: (RR: 1.23)(16).

- Hipnóticos:

La anestesia regional está relacionada con menos náusea y vómito que la anestesia general. Náusea (RR: 1.7)(15), NVPO: (RR: 3.67)(16); hay una clara asociación entre el uso de anestésicos inhalados y el incremento del riesgo de NVPO, (RR: 3.2)(17); (RR: 1,96)(25). Sobre el propofol se ha comprobado que las dosis sedantes más que las no sedantes, son las que se han visto relacionados con la protección de NVPO(34).

- Duración de la anestesia:

La duración de la anestesia se ha asociado con aumento de la NVPO, probablemente por una mayor exposición a los anestésicos inhalados y a la cantidad de opioides intraoperatorios administrados NVPO (RR: 2,5)(21), (RR: 6.33)(24).

- Predictores relacionados con la cirugía:

Históricamente ha tratado de asociarse el tipo de cirugía con estímulos potentes para la emesis catalogándolas como emetogénas: la timpanoplastia por estimulación vestibular, la cirugía ORL por la sangre deglutida, cirugía abdominal ginecológica, por estímulo peritoneal y vagal, la cirugía de mama por el componente emocional. Aunque algunos estudios han podido demostrar diferencias entre cirugías emetogénas y no emetogénas, no se ha establecido de forma clara la causalidad.

2.4 ESCALAS DE RIESGO

- Escala de Palazzo: Se basa en un análisis de regresión logística de factores de riesgo para NVPO. Como factores independientes se encontraron el sexo, la historia de NVPO, la administración de opioides postoperatorios. La cinetosis. No ha tenido una gran aceptación(20).
- Escala Koivurant: Se encontraron como factores predictivos: Sexo, experiencia previa de NVPO, duración de la cirugía, cinetosis, obesidad, historia de migraña. Se realizó una escala simplificada donde se usaron 5 variables: duración de la intervención mayor a 60 minutos, no fumador, sexo femenino, antecedente de NVPO y cinetosis. La incidencia del vómito vario así: 0-1 factor de riesgo (FR): 7 %; 2 FR: 17%; 3 FR: 25%; 4 FR: 33%; 5 FR: 61%(15).
- Escala de Apfel: Los cuatro factores más importantes fueron: sexo femenino, no fumador, uso de opioides postoperatorios, historia de cinetosis y/o NVPO: La incidencia de NVPO fue: ningún FR: 10%; 1 FR:21%; 2 FR:39%; 3 FR:61%; 4 FR:78%(18).

2.5 PROFILAXIS ANTIEMÉTICA

Una vez cuantificado el riesgo con una de las escalas anteriores se llevan a cabo las estrategias que finalmente nos conducirán a la disminución de la NVPO

Como primer paso, para la prevención de NVPO está la disminución del riesgo basal, tratando de minimizar la exposición a condiciones que se sabe son proclives a producir NVPO, como los anestésicos volátiles; para este particular, la estrategia sería, de ser posible, favorecer la anestesia regional. Disminuir el uso

de opioides, favoreciendo la analgesia no opioide (ketamina, Antiinflamatorios no esteroideos [AINES], acetaminofén) es otra de las estrategias que se usan para disminuir el riesgo basal(35).

Dentro del arsenal terapéutico contamos con varias familias de medicamentos (antagonistas de la serotonina, antagonistas dopaminérgicos, corticosteroides, antagonistas de la neurocinina 1, entre otros) que en general han disminuido la incidencia de NVPO en alrededor del 25%(28).

- Corticosteroides:

La dexametasona es un adrenocorticoide sintético, con actividad glucocorticoide pero escasa o nula mineralocorticoide con una potencia 7 veces mayor que la prednisolona y de entre 20-30% de la hidrocortisona. Actúa sobre el eje hipotálamo- pituitario- suprarrenal, uniéndose a receptores específicos, como un antiinflamatorio, inhibiendo la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, que son determinantes en la cascada de la inflamación. Se une a proteínas hasta en el 77%, especialmente a la albúmina, tiene una alta captación por el hígado, el riñón y las glándulas suprarrenales, es metabolizado ampliamente en el hígado y se excreta en el riñón, como esteroide no conjugado. Su vida media en plasma oscila entre 3,5 y 4,5 horas, pero la vida media biológica, que es más relevante para los efectos clínicos de este medicamento, se encuentra en el rango de 36 a 54 horas³⁶

El mecanismo por el cual la dexametasona ejerce su actividad antiemética aún no está completamente entendido, entre otros podría estar relacionado con los efectos en el ánimo y la sensación de bienestar(31), por la reducción de la inflamación inducida por la cirugía y finalmente por el bloqueo de la liberación de serotonina del intestino. El número necesario a tratar de la dexametasona es 4 (36), en dosis que van desde los 4 mg hasta los 10 mg, es además capaz de potenciar el efecto de otros antieméticos como ondansetrón(37) y el droperidol.

Resulta más efectivo cuando se administra al inicio del procedimiento quirúrgico que al final(38).

En relación con su uso para evitar la náusea y vómito postoperatorio asociada al uso de morfina intratecal vale mencionar: la náusea postoperatoria se redujo significativamente en el grupo de dexametasona al compararla con placebo: (19% vs 36% respectivamente) RR (IC:95%): 0,57 (0,45-0,72). El vómito postoperatorio se redujo también significativamente: (15 vs 30% respectivamente) RR (IC:95%): 0,56 (0,43-0,72) y finalmente, que en el subgrupo de parto por cesárea la dexametasona redujo la incidencia de NVPO, comparada con placebo (20% vs 36% respectivamente RR [IC:95%]: 0.70 [0,52-0,96])(39).

En la revisión *Interventions for preventing nausea and vomiting in women undergoing regional anaesthesia for caesarean section* se encontró que no hubo una reducción de la náusea postoperatoria : RR(IC:95): 0,75 (0,52-1,07), ni del vomito postoperatorio RR(IC:95%): 0,78 (0,54-1,12)(40).

Dentro de los posibles efectos adversos se encuentran:

- Cardiovasculares: arritmias, falla cardiaca, hipertensión.
- Sistema nervioso central: depresión, incremento de la presión intracraneal.
- Dermatológicas: acné, dermatitis alérgica, prurito anogenital.
- Endocrino-metabólico: supresión suprarrenal, hiperglicemia, alcalosis hipokalémica.
- Gastrointestinal: hemorragia digestiva, ganancia de peso.
- Neuromusculares: artropatías, osteoporosis.

Cabe resaltar que en el metanálisis de Henzi y cols(36) encontró que estas complicaciones son raras y que cuando la dexametasona se asoció con antagonistas de la serotonina se presentó más cefalea y somnolencia.

Su uso en el embarazo está clasificado como C (el riesgo no se puede descartar) de la *US Food & Drug Administration*. Cuando los corticoides sistémicos son necesarios durante el embarazo, se recomienda que se use la menor dosis efectiva posible, por el menor tiempo, evitando su uso en el primer trimestre.

- Antagonistas del receptor de serotonina tipo 3:

Dentro de los antagonistas de los receptores de serotonina tipo 3 (ART 3), se incluyen ondansetrón, palonosetron, granisetron, dolasetron, entre otros. Son moléculas altamente específicas en antagonizar este subtipo de receptores. El modo de acción preciso en el control de la náusea y vómito aún es incierto, se cree que la activación de aferentes vagales, es capaz de producir liberación de hidroxitriptamina en el área postrema. Se ha postulado que el antagonismo de los receptores de serotonina a este nivel, es el responsable de su efecto clínico. En quimioterapia y radioterapia su efecto se debe, probablemente, al antagonismo de estos mismos receptores tanto en el sistema nervioso periférico como en el central. El rol del ondansetrón en la náusea inducida por opioides aún no está bien establecido.

- Ondansetrón:

Después de su administración oral se absorbe completamente en el tracto gastrointestinal y sufre metabolismo de primer paso. A los 90 minutos de la administración de 8 mg, alcanza un pico plasmático de 30 ng/mL. La biodisponibilidad después de una dosis de 8 mg por vía oral es del 55-60%, independientemente de la vía de administración (Intramuscular, intravenosa, oral) tiene una vida media terminal de 3 horas

Posterior a la administración de 4 mg endovenosos se alcanza un pico plasmático a los 5 minutos de 65 ng/mL. El ondansetrón se une a proteínas entre el 70-76%;

el aclaramiento plasmático ocurre principalmente por metabolismo hepático y el 5 % de la dosis es excretada sin metabolizar en la orina(41).

En relación con su uso en la profilaxis de NVPO, el ondansetrón, a dosis de entre 4 y 8 mg intravenoso, tiene un número necesario a tratar (NNT) de 8 y 6 respectivamente, debido sus características farmacocinéticas, se ha recomendado administrarlo al final del procedimiento quirúrgico(38)

Como profilaxis de náusea y vomito postoperatorio asociado al uso de morfina intratecal en cesárea disminuyo la incidencia de náusea postoperatoria al compararlo con placebo: RR (IC 95%): 0,75 (0,58-0,96), y el vómito postoperatorio RR(IC 95%): 0,49 (0,30-0,81)(19).

En la revision *Interventions for preventing nausea and vomiting in women undergoing regional anaesthesia for caesarean section* se encontró una disminución de la náusea postoperatoria RR(IC95%): 0.40 (0.25-0.64) y del vómito postoperatorio: RR (IC95%): 0.50 (0.32-0.77)(40).

Dentro de los efectos adversos están descritos: muy comunes ($\geq 1/10$): cefalea; comunes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$): enrojecimiento, constipación; no comunes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$): convulsiones extrapiramidalismo, arritmias, dolor torácico, cambios en el segmento ST; raros ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1000$) reacciones de hipersensibilidad, mareo durante la administración rápida, visión borrosa, prolongación del QT, y muy raros($< 1/10,000$): ceguera transitoria²⁹

Su uso en el embarazo está clasificado como B (no hay evidencia de riesgo en los estudios) de la *US Food & Drug Administration*. Basados en la evidencia disponible, su uso debe ser reservado para el manejo de náusea vómito de embarazo severo, o cuando otras terapias no han resultado efectivas(33).

- **Opioides intratecales:**

Las fibras que transmiten el dolor son del tipo A delta y C. Hay una mayor predisposición de los anestésicos locales para el bloqueo de las primeras y de los opioides para actuar en las segundas. Los opioides han sido utilizados con el fin de dar una mejor calidad al bloqueo neuroaxial(42). Pero así como se ha demostrado que disminuye la aparición de NVPO(11), también es cierto lo contrario, los opioides son capaces de producir náuseas al usarlos como adyuvantes de los anestésicos locales en el bloqueo neuroaxial en cesárea(43).

Dentro de los mecanismos por los cuales producen este fenómeno se incluyen un efecto directo sobre la zona quimiorreceptora, sensibilización del sistema vestibular, disminución del vaciamiento gástrico. Se ha estimado que las NVPO inducida por estos medicamentos, puede llegar a ser tan alta como el 80%(44)

- **Fentanilo:**

Las dosis usuales de fentanilo intratecal van desde los 10 hasta los 50 microgramos(43). Cuando se comparan los anestésicos locales solos con anestésicos locales asociados a fentanilo en la anestesia subaracnoidea, se encontró diferencia en la incidencia de náusea sin significancia estadística(43). Incluso se demostró que 20 microgramos eran superiores a 4 mg de ondansetrón en la prevención de la náusea peri operatoria en mujeres sanas sometidas a cesárea(11).

- **Morfina:**

Es capaz de proveer analgesia prolongada de hasta 24 horas. En un estudio(45) se compararon dosis de morfina intratecal asociadas a bupivacaína, encontrando que 100 microgramos era la dosis óptima produciendo la misma analgesia que 500 microgramos, pero con menos prurito. En este estudio, como en otros(46) no se encontró una asociación con el aumento de la dosis y la incidencia de náusea.

Náusea y vómito asociado a opioides intratecales:

Sin importar la ruta de administración los opioides pueden producir náusea y vómito. La incidencia de vómito con el uso de opioides intratecales es del 30%, pero varía según el opioide utilizado. En algunos estudios la morfina causa un incremento dosis dependiente en el vómito(47), no así cuando se adiciono a bupivacaína intratecal(48) aunque otros estudios si han demostrado una relación dosis respuesta de la náusea y vómito(10). El efecto global es que las dosis bajas (100 microgramos) no se han relacionado con un incremento en la aparición de náusea y vómito cuando se comparan con dosis mayores de 300 microgramos(46) . No es el caso de otros opioides más lipofílicos (fentanilo, sufentanilo), que como se ha dicho anteriormente, se han relacionado incluso con disminución de náusea perioperatoria(49),(50),(34).

Dentro de las posibles causas del aumento de la náusea y el vómito con el uso de opioides se han descrito varias teorías: primero, que la náusea y el vómito, se deba más a efectos sistémicos de los opioides sobre todo los lipofílicos; segundo, que se produzca una sensibilización del sistema vestibular mediado por opioides, y finalmente que los opioides más hidrofílicos pueden llegar a estimular directamente el área postrema y otros núcleos relacionado con el reflejo del vómito.

3. OBJETIVOS

3.1 GENERAL

Evaluar la eficacia profiláctica de ondansetrón vs dexametasona vs placebo en la incidencia de náusea y vómito intra y postoperatorio en pacientes sometidas a cesárea bajo anestesia regional

3.2 ESPECÍFICOS

- Determinar los riesgos absolutos y relativos de NVPO según grupos de intervención
- Determinar si existen diferencias significativas en la incidencia de NVPO según grupos de intervención.

4. METODOLOGÍA

4.1 TIPO DE ESTUDIO

Ensayo clínico controlado aleatorizado con triple enmascaramiento

4.2 POBLACIÓN OBJETO

Pacientes embarazadas usuarias de la clínica San Luis de la ciudad de Bucaramanga, que serán llevadas a cesárea no emergente bajo anestesia subaracnoidea con uso de morfina intratecal

4.3 Muestra

Se calculó un tamaño de muestra de 95 pacientes en cada brazo (n=285), para una reducción del 36% al 18% en la incidencia de náusea y vómito postoperatorio, con un poder de 80% y un nivel de significancia de 0,05 para las pruebas de hipótesis.

4.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes embarazadas llevadas a cesárea no emergente
- Edad entre 18 - 40 años
- Anestesia subaracnoidea con morfina intratecal
- ASA 1 -2

4.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con preeclampsia, eclampsia, falla renal, hepática, enfermedad cardíaca, vértigo, Hiperémesis gravídica, náusea y vómito previo a la cesárea
- Alergia a antagonistas 5 HT3 o a corticoides
- Diabetes gestacional, inmunosupresión, síndrome congénito de QT prolongado
- Pacientes que hayan recibido terapia antiemética en las últimas 24 horas
- Enfermedad neurológica o psiquiátrica que le impida dar consentimiento para el estudio
- Cesárea de EMERGENCIA (ver consideraciones éticas)

4.6 Variables:

4.6.1 Variable resultado. La variable resultado fue la presencia de náuseas o vómito postoperatorio o los dos eventos, según la definición propuesta en el marco teórico.

4.6.2 Variables explicatorias. Definidas como los grupos de tratamiento y placebo a los cuales quedaron asignados los pacientes.

4.6.3 Variables independientes. Son todas aquellas que podrían influir en el resultado y no estaban bajo control de los investigadores. Todas las variables fueron recogidas en el instrumento de recolección de datos. (ver anexo 1.)

Se consideraron las siguientes variables independientes: Edad, peso, estado preoperatorio según la clasificación ASA, diagnóstico que indicó la cirugía y uso de

cualquier tipo de analgesia previa nivel anestésico, tiempo quirúrgico, volumen de líquidos endovenosos suministrados.

Tabla 1. Clasificación de las variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	DEFINICIÓN OPERATIVA	NATURALEZA	ESCALA
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo	En años cumplidos	Numérica continua	Razón
Edad gestacional	Tiempo transcurrido desde la FUR en semanas	En semanas cumplidas, o por reporte de ecografía en casos de FUR no confiable	Numérica continua	Razón
Paridad	Número partos	fórmula obstétrica	Numérica discreta	Razón
Indicación de la cesárea	Condición por la que se decide terminar el embarazo por vía abdominal	Diagnóstico quirúrgico CIE 10	Cualitativa	Nominal
Antecedente de náusea y vómito en cirugía previa	Historia de náusea y vómito en una cirugía anterior	Si/No	Cualitativa dicotómica	Nominal
Dosis de bupivacaína intratecal	Cantidad en mg de anestésico local administrado en el espacio subaracnoideo	Dosis en miligramos de bupivacaína	Cuantitativa continua	Razón
Dosis de fentanilo intratecal	Cantidad en microgramos de fentanilo administrado en el espacio subaracnoideo	Dosis en microgramos de fentanilo	Cuantitativa continua	Razón
Dosis de morfina intratecal	Cantidad en microgramos de morfina administrado en el espacio subaracnoideo	Dosis en microgramos de morfina	Numérica continua	Razón
Líquidos administrados	Cantidad en mililitros de líquidos endovenosos administrados durante la cesárea	Dosis en mililitros de SSN, o lactato de Ringer administrados por vía endovenosa	Numérica continua	Razón
Nivel anestésico	Altura sensitiva de bloqueo alcanzado con la anestesia	La más alta metámera sensitiva con pérdida	Cualitativa	Ordinal

logrado	subaracnoidea	de la discriminación del frío		
Tabaquismo	Antecedente de consumo de cigarrillo	Si/No	Numérica continua	Razón
Tensión arterial no invasiva	Presión transmural de las arterias medida por oscilometría	mm/Hg	Numérica continua	Razón
Frecuencia cardiaca	Número de contracciones cardiacas en un minuto	latidos por minuto	Numérica discreta	Razón
Oximetría de pulso	Saturación porcentual de la hemoglobina arterial medida por fotopleximografía	% de oxihemoglobina	Numérica continua	Razón
náusea	Deseo de vomitar	Escala de cuatro puntos:: 1: náusea ausente, 2: mareado, 3: náusea severa, 4: vómito	Cualitativa	Ordinal
vómito	Expulsión del contenido gástrico intestinal a través de la boca	Si/No	Cualitativa	Nominal
Analgésicos administrados	Medicamentos para control del dolor	Tipo	Cualitativa	Nominal
Dosis analgésicos	Cantidad en miligramos de medicamentos usados para el control del dolor	Miligramos	Numérica continua	Razón
terapia antiemética de rescate	Medicamento usado para manejo de los episodios eméticos	Miligramos	Cualitativa	Nominal
Dosis de la terapia antiemética de rescate administrada	Cantidad en miligramos de medicamentos usados para el control de episodios eméticos	Miligramos	Numérica continua	Razón
Tiempo de administración de la terapia antiemética de rescate	Tiempo en el que se administra el medicamento como terapia de rescate antiemético	Horas: minutos	Numérica continua	Razón

4.7 ALEATORIZACIÓN

Tabla 2. Distribución por Grupos

Medicamentos	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Dexametasona	4mg		
Ondansetrón		4mg	
Placebo			5cc
Volumen Standard	5cc	5cc	5cc

4.8 ENMASCARAMIENTO

Se manejó de la siguiente manera: el anestesiólogo parte del grupo investigador preparó 3 jeringas de 5 cc: una con la mezcla de Dexametasona (4 mg, vol. 5 cc), otra con Ondansetrón (4mg vol. 5 cc) y otra con SSN (vol. 5 cc). Las jeringas se marcaron con una cinta adhesiva que fuera fácilmente retirable, luego de lo cual se entregaron a un asistente (enfermera, medico ayudante quirúrgico o anestesiólogo), quién no era parte del equipo de investigación. Dicho ayudante abrió el sobre y verificó la jeringa que corresponda según el contenido del sobre, retiró la cinta adhesiva y entregó la jeringa correspondiente al anestesiólogo tratante. (Ver tabla N° 2)

Tabla 3. Manejo del enmascaramiento:

Personal	Enmascarado	Función
Paciente	Si	Intervenido
Medico Investigador	No	Preparación de la droga.
Anestesiólogo a cargo	Si	Ejecuta la intervención. Diligencia instrumento
Investigadores	Si	Seguimiento Investigación. Diligencia instrumento
Analista	Si	Análisis Interino y Final Seguimiento investigación

De esta manera el anestesiólogo a cargo y la paciente desconocía el contenido administrado con dicha jeringa. De igual manera se hizo con el ondansetrón y el

placebo. La dosis fué administrada al ingreso al quirófano, previo al bloqueo anestésico neuroaxial. El analista de los datos no tuvo conocimiento del tratamiento asignado a cada paciente, excepto su asignación a tres grupos llamados “1”, “2” y “3” garantizando así el triple enmascaramiento.

La dosis de opioides intratecales fue igual para todos los pacientes: morfina 80 microgramos, y fentanilo 20 microgramos. La dosis de anestésico local intratecal fué bupivacaína hiperbárica 9 mg

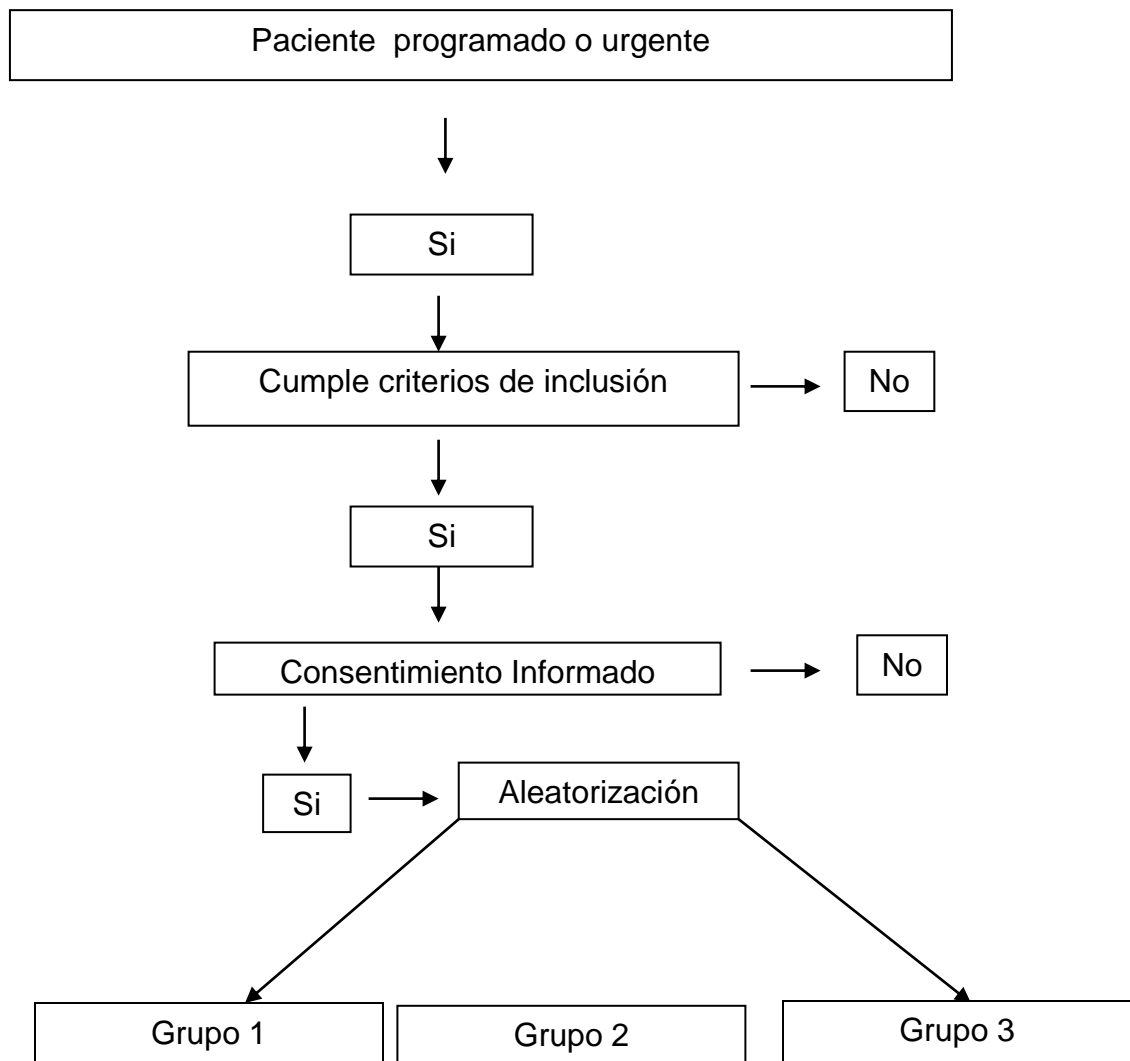


Figura 1. Flujograma del manejo de pacientes.

4.9 RECOLECCIÓN DE DATOS

Una vez el paciente fue asignado, el médico investigador realizó la preparación de las jeringas con el medicamento correspondiente y se la entregó al anestesiólogo a cargo del procedimiento quien aplicó la intervención y diligenció el instrumento de recolección de la información. Una vez terminado el acto operatorio y el paciente fué trasladado al servicio de recuperación se continuó su seguimiento y recolección de eventos durante las 24 horas postoperatorias con el instrumento diseñado para tal fin (Ver anexo)

Éticamente, si el paciente presentaba NVPO, este episodio se manejó con 4 miligramos de dexametasona adicionado a 4 miligramos de ondansetrón, dosis que no superan los rangos terapéuticos teniendo en cuenta las dosis iniciales de la presente investigación.

4.10 PLAN DE ANÁLISIS

La variable dependiente se midió como cualitativa ordinal, en una escala validada previamente en otros estudios, y fué evaluada en tres momentos en el tiempo durante las primeras 24 horas. (IOP Y 2-6-24 horas POP) digitadas por duplicado. La validación de las bases de datos y todos los procesos estadísticos fueron realizados en el paquete estadístico Stata 11.

Los datos obtenidos de cada grupo se describieron con proporciones e intervalo de confianza del 95% (IC95%) para las variables nominales u ordinales; las variables discretas o continuas se analizaron con promedio y desviación estándar (DE), o pruebas no paramétricas dependiendo de su distribución. Se utilizaron las

pruebas X^2 , para las variables nominales, y t de student para las cuantitativas; se consideraron significativas aquellas pruebas con $p < 0.05$.

Finalmente, se estimó el riesgo de presentar náusea/vómito mediante el cálculo del riesgo relativo (RR), y el Número Necesario a Tratar (NNT) de ondansetrón versus PLACEBO Y dexametasona VS PLACEBO como medidas de asociación absolutas y relativas. Se planeó un modelo multivariado de regresión binomial, en el cual se incluirán las variables potencialmente confusoras basados en criterios epidemiológicos, evidencia disponible y los criterios estadísticos que justifiquen su inclusión en la fórmula de ajuste, sin embargo la aleatorización consiguió una distribución equitativa de las variables numéricas y cualitativas en los tres grupos. Se calculó el número necesario a tratar para prevenir cada desenlace.

5. ASPECTOS ÉTICOS

Esta investigación se realizó respetando los lineamientos internacionales para la investigación en seres humanos estipulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, el Reporte Belmont, las Pautas éticas CIOMS, La declaración de Budapest sobre la ciencia y el uso del saber científico, así como también la normativa vigente establecida en la Resolución 008430 de Octubre 4 de 1993 de La República de Colombia y la Resolución 2378 de 2008 de La República de Colombia Por la cual se adoptan las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos.

Principio de Autonomía: La inclusión y permanencia de los sujetos en el estudio fueron voluntarios. No existió ningún tipo de coerción o cualquier otro incentivo económico o en especie que favorezca la participación de los sujetos.

Una mujer en estado crítico o con dolores de parto, o con idea de pérdida potencial de su embarazo no está en condiciones ideales de dar su consentimiento, por lo tanto se excluyeron las cesáreas de EMERGENCIA.

Principio de no maleficencia: En caso de presentarse una reacción adversa medicamentosa (RAE) esta sería reportada y diligenciada para el conocimiento del comité de ética que haga el seguimiento del estudio. Se evaluaron las reacciones adversas por un investigador independiente, que determinará si el evento está relacionado o no relacionado, basado en criterios clínicos y epidemiológicos de causalidad. El manejo de estas reacciones adversas se hizo de acuerdo a estándares clínicos, basados en la evidencia disponible con el mayor grado de recomendación y nivel de evidencia, y sería proporcionado por el grupo investigador.

La aplicación en el último trimestre de ondansetrón o dexametasona a la madre tiene efectos secundarios tales como los ya descritos con una probabilidad conocida, los cuales no son fatales ni producirían secuelas o daño permanente a la madre.

Los riesgos derivados de la vía de administración son mínimos, ya que todas las maternas independientemente de este estudio tenían instaurado un acceso venoso.

No obstante, no se presentaron eventos adversos serios durante el periodo de seguimientos relacionados con ondansetrón o dexametasona.

También con base en este principio se excluyeron las pacientes con cesárea de emergencia, puesto que el tiempo requerido de explicación de los objetivos, riesgos y beneficios del estudio y la solicitud de participación voluntaria podría producir demoras innecesarias preoperatorias y por tanto, se evitó exponer a las pacientes a los riesgos derivados de posponer una intervención de emergencia .

- Principio de beneficencia:

Los beneficios potenciales de la aplicación profiláctica de ondansetrón y dexametasona ya han sido ampliamente expuestos y al comparar con los riesgos potenciales y la magnitud de los mismos, el balance apunta a favor de esta terapia.

- Principio de Justicia:

A ninguna paciente se le hizo un manejo diferente a la terapia estándar por el hecho de participar o no en este estudio. La única diferencia radica en la aplicación de 5cc de una solución preparada en una jeringa y la aplicación de un instrumento de recolección de datos.

Se informó al comité de ética todo evento adverso, desviación al protocolo, o cambio metodológico que fuese relevante.

5.1 CONSIDERACIONES ÉTICAS RESPECTO A LAS PACIENTES CON CESÁREA DE EMERGENCIA

Las mujeres con cesárea de EMERGENCIA no fueron incluidas, pues son pacientes que requieren atención inmediata por presentar condiciones que afectan gravemente la salud y pueden poner en riesgo la vida de la madre o el feto, (sufrimiento fetal agudo, pre eclampsia-eclampsia síndrome de HELLP, prolapso cordón... etc.) Incluir las en esta investigación las expondría a demoras innecesarias de su procedimiento, pues el consentimiento informado es un proceso comunicativo y no simplemente la firma de un documento. Antes de solicitar el consentimiento de un individuo para participar en una investigación, el investigador debe proporcionar, verbalmente o en otra forma de comunicación que el individuo pueda entender, la siguiente información:

Que se invita al individuo a participar en la investigación, las razones para considerarlo apropiado para ella y que la participación es voluntaria.

Que el individuo es libre de negarse a participar y de retirarse de la investigación en cualquier momento sin sanción o pérdida de los beneficios a que tendría derecho.

Cuál es el propósito de la investigación, los procedimientos que realizarán el investigador y el sujeto, y una explicación sobre cómo la investigación difiere de la atención médica de rutina.

En caso de ensayos controlados, la explicación de las características del diseño de la investigación (por ejemplo, aleatoriedad, doble ciego), y que no se informará al sujeto del tratamiento asignado hasta que el estudio se haya completado y el experimento a ciegas haya perdido tal carácter.

Cuál es la duración esperada de la participación del individuo (incluyendo número y duración de visitas al centro de investigación y el tiempo total involucrado) y la posibilidad de terminar antes el ensayo o la participación del individuo en éste.

Si se proporcionará dinero u otras formas de bienes materiales por la participación del individuo, con indicación de su clase y cuantía.

Que después de completar el estudio se informará a los sujetos de los hallazgos de la investigación en general, y a los sujetos individuales de cualquier descubrimiento relacionado con su estado particular de salud.

Que los sujetos tienen derecho a acceder a sus datos si lo solicitan, incluso si estos datos carecen de utilidad clínica inmediata (a menos que el comité de evaluación ética haya aprobado no revelar datos temporal o permanentemente, en cuyo caso el sujeto debiera ser informado de las razones).

Cualquier incomodidad, dolor, riesgo o inconveniente previsible para el individuo (u otros), asociado con su participación en la investigación, incluyendo riesgos para la salud o bienestar de su pareja o cónyuge.

Qué beneficios directos se espera para los sujetos que participan en la investigación, en caso de haberlos.

Qué beneficios se espera de la investigación para la comunidad o sociedad en general, o su contribución al conocimiento científico.

Si cualquier producto o intervención de efectividad y seguridad comprobadas por la investigación estará a disposición de los sujetos después de haber completado su participación en la investigación, cuándo y cómo estará disponible, y si se espera que paguen por él.

Cualquier intervención o tratamiento alternativo actualmente disponible.

Qué medidas se tomarán para asegurar el respeto a la privacidad de los sujetos y a la confidencialidad de los registros en los que se identifica a los sujetos.

Cuáles son los límites, legales o de otro tipo, a la capacidad del investigador para proteger la confidencialidad y las posibles consecuencias del quebrantamiento de ésta.

Cuáles son los patrocinadores de la investigación, la afiliación institucional de los investigadores y la naturaleza y fuentes de financiamiento para la investigación.

Cuáles son los posibles usos investigativos, directos o secundarios, de los registros médicos del sujeto y de las muestras biológicas tomadas en el curso de la atención médica.

Si el investigador está actuando sólo como investigador o como investigador y médico del sujeto.

Qué grado de responsabilidad tiene el investigador de proporcionar servicios médicos al participante.

Que se proporcionará tratamiento sin costo para tipos especificados de daños relacionados con la investigación o para complicaciones asociadas, la naturaleza y duración de esta atención, el nombre de la organización o individuo que

proporcionará el tratamiento y si existe alguna incertidumbre sobre su financiamiento.

Si se compensará al sujeto, a su familia o a sus dependientes en caso de discapacidad o muerte como resultado de estos daños y a través de qué mecanismo y organización se hará (o, cuando corresponda, que no habrá lugar a compensación).

Si el derecho a compensación está garantizado, legalmente o no, en el país en el que se invita al potencial sujeto a participar en la investigación.

Que un comité de evaluación ética ha aprobado o autorizado el protocolo de investigación.

Este proceso de consentimiento de investigación ES DIFERENTE AL CONSENTIMIENTO QUE DA EL PACIENTE PARA AUTORIZAR el procedimiento quirúrgico, y puede tomar, desde 20 hasta 120 minutos dependiendo del nivel académico del paciente, y de su estado de ánimo, y nivel de estrés pre quirúrgico u otras condiciones psicológicas que modifiquen su nivel de atención.

El tiempo requerido para este proceso demoraría la atención oportuna inmediata de este tipo de pacientes.

Por tal motivo, Incluir pacientes con cesárea de EMERGENCIA entraría en conflicto con el principio de NO MALEFICENCIA⁵³ y también con la declaración de Helsinki⁵⁴(párrafo 5) que estipula que *“Las consideraciones relativas al bienestar de los sujetos debieran tener prioridad sobre los intereses de la ciencia y la sociedad”*. En las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos preparadas Por El Consejo De Organizaciones Internacionales De Las Ciencias Médicas (CIOMS)⁵⁵ en colaboración con la Organización Mundial

de la Salud, La pauta # 13 incluye a los pacientes de emergencia como pacientes vulnerables, y la pauta #17 con respecto a las mujeres embarazadas refiere que *“La investigación en esta población debiera realizarse sólo si es relevante para las necesidades particulares de salud de una mujer embarazada o de su feto”*; en este caso la relevancia de esta investigación no se ve afectada si se excluyen las pacientes con cesárea de emergencia.

Los resultados esperados de esta investigación, las medidas de efecto relativas y absolutas pueden obtenerse sin necesidad de incluir a estos pacientes, sin que esto afecte significativamente los objetivos, la metodología, o el plan de análisis. El bienestar de los sujetos prima sobre el interés del investigador de optimizar su cronograma.

El principio de justicia requiere que las personas seleccionadas debieran ser lo menos vulnerables posible para cumplir con los propósitos de la investigación. Una paciente en estado crítico es una paciente vulnerable, la afectación psíquica secundaria a la posibilidad de pérdida inminente de su embarazo o la afectación grave de su salud o la del feto no constituyen un escenario óptimo para dar consentimiento. El respeto a la autonomía se vería amenazado también en esta situación.

6. RESULTADOS

Se realizó la asignación aleatoria en 300 pacientes, de las cuales el 100% completaron el seguimiento (Figura 2). Las variables antropométricas, las características de la gestación y el historial obstétrico fueron similares, sin diferencia estadísticamente significativa entre los brazos de tratamiento versus el placebo.

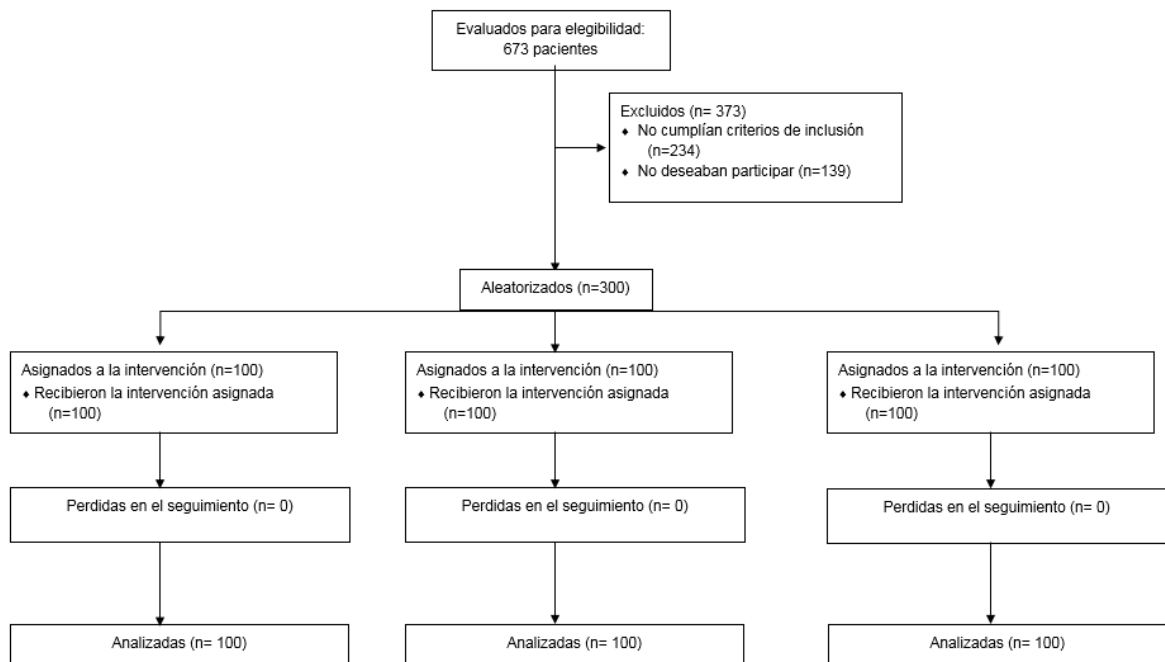


Figura 2. Flujograma de reclutamiento, asignación al azar y seguimiento de las pacientes incluidas en el estudio.

La frecuencia de uso de vasopresores fue ligeramente menor en el grupo placebo, sin embargo la prueba estadística no mostró diferencias significativas. Tampoco hubo significancia en las diferencias con respecto al nivel anestésico y los eventos intraoperatorios. (Tabla 4.)

Otros antecedentes como tabaquismo, historia de náusea o vómito postoperatorio, cinetosis o vértigo tampoco mostraron diferencias entre grupos tras la asignación aleatoria.

Tabla 4. Datos generales

	Dexametasona	Ondansetrón	Placebo	p*
	p50 (p75 - p25)	p50 (p75 - p25)	p50 (p75 - p25)	
Edad gestacional (semanas completas)	38 (39 - 38)	38 (39 - 38)	38 (39 - 38)	0,12
Edad (años cumplidos)	28 (32 - 24)	28 (33,5 - 24)	27 (30 - 24)	0,16
Peso (kilos)	73 (82 - 65,5)	74,5 (80 - 67)	73 (79 - 65,5)	0,24
Talla (metros)	1,6 (1,64 - 1,56)	1,6 (1,65 - 1,56)	1,6 (1,63 - 1,55)	0,25
Gestaciones	3 (3 - 2)	3 (3 - 2)	3 (3 - 2)	0,81
TAS inicial (mmHg)	115 (122 - 108)	114 (123 - 107)	113,5 (123 - 106)	0,87
TAD inicial (mmHg)	63 (71 - 55)	63 (71 - 54)	63 (70 - 55)	0,94
PAM inicial (mmHg)	79,67 (85,83 - 74,5)	80,17 (88,83-71,83)	79,5 (87,5-73,83)	0,94
Frecuencia nivel anestésico (dermatoma sensitivo)				
Nivel Anestésico	%	% (Fr)	% (Fr)	
T2	14%	14%	16%	0,94
T3	41%	46%	47%	0,67
T4	26%	19%	18%	0,36
T5	0%	2%	0%	0,33
T6	14%	14%	14%	1
T8	5%	5%	5%	1

Tabla 5. Frecuencia de eventos intraoperatorios, Tiempo quirúrgico y LEV

	Dexametasona	Ondansetrón	Placebo	p*
Hipotensión	44 (34,53 - 53,92)	44 (34,53-53,92)	52 (42,1-61,68)	0,42
Bradycardia	11 (6,16 - 18,87)	7 (3,35 - 14,05)	10 (5,44 -17,68)	0,6
Tiempo de cirugía (Minutos)	51,2 (50 - 50)	52,2 (50 - 55)	51,7 (50-50)	0,29
Líquidos IV (cc)	2005 (1995 - 2015)	2030 (1999 -2061)	2030 (1999 -2061)	0,35

Tabla 6. Intervenciones Intraoperatorias

	Dexametasona	Ondansetrón	Placebo	p*
	% (IC95%)	% (IC95%)	% (IC95%)	
Fenilefrina	37 (27,37 - 46,63)	40 (30,23-49,76)	47 (37,04 - 56,95)	0,42
Fenilefrina + Atropina	4 (0,09 - 7,91)	3 (0,00 - 6,41)	6 (1,26 - 10,73)	
Atropina	9 (3,29 - 14,71)	5 (6,53 - 9,34)	9 (3,29 - 14,70)	0,5
Uso De Oxigeno Suplementario	10 (4,02-15,98)	12 (5,55-18,48)	10 (4,02-15,99)	0,91

*Prueba de Wilcoxon Mann Whithney

6.1 EFECTO DE ONDANSETRÓN Y DEXAMETASONA CONTRA PLACEBO EN VOMITO POP

La incidencia global de vómito fue baja en los dos brazos de tratamiento, comparados con el grupo placebo. La incidencia de vómito en las gestantes con dexametasona y ondansetrón profilácticos fue de 17% y 15%, mientras que el grupo placebo fue de 37%. Para ambos grupos de tratamiento, la incidencia de algún episodio de vómito durante las primeras 24 horas mostró una disminución estadísticamente significativa. (Tabla 5)

La frecuencia de vómito intraoperatorio fue baja en los tres grupos, pero especialmente en el grupo de ondansetrón. Durante las primeras 2 horas de seguimiento solo 3 pacientes (3%) del grupo placebo presentaron episodios de vómito, y ninguno de los grupos de tratamiento. No se presentó vomito en ninguna paciente después de las 6 horas.

La magnitud del efecto (RR) del ondansetrón y la dexametasona se puede observar en la tabla 5 y la figura 3. No se observaron diferencias significativas con respecto al vómito intraoperatorio.

En el grupo de dexametasona, el mayor efecto protector se observó entre las 2 y las 6 horas postoperatorias, periodo en el que el riesgo de vómito es menor a la tercera parte del riesgo de vomito en el grupo placebo con un RR de 0,31 (IC95%: 0,16 a 0,60); Para el ondansetrón el efecto protector también fue estadísticamente significativo, con un riesgo inferior a la mitad del grupo placebo con un RR de 0,41 (IC95%: 0,23 a 0,73).

El cálculo del NNT indica que se requiere de tratar a 5 gestantes con dexametasona u ondansetrón para evitar un episodio de vómito en las primeras 24 horas. El NNT mostró también que por cada 5 gestantes tratadas con dexametasona, se evitaría un episodio de vómito en las primeras 6 horas, mientras que habría que tratar al menos a 6 con ondansetrón para obtener este mismo impacto. No se puede estimar con precisión la magnitud el efecto en las primeras 2 horas postoperatorias, pero hay que tener en cuenta que la dexametasona y el ondansetrón redujeron la incidencia de vómito a 0%, comparado con 3% de incidencia en el brazo placebo.

Tabla 7. EFICACIA de ondansetrón y dexametasona contra placebo en Vómito POP

	Placebo	Dexametasona			Ondansetrón		
	Riesgo (IC95)	Riesgo (IC95)	Riesgo Relativo (IC 95)	NN T†	Riesgo (IC 95)	Riesgo Relativo (IC 95)	NN T
Vómito							
Intraoperatorio	8% (0-15)	7% (3 a 14)	0,88 (0,33-2,32)	100	3 (1-9)	0,38 (0,1-1,37)	20
entre 0:00 y 1:59 h *	3% (1-9)	0	0	33	0%	0	33
entre 2:00h y 5:59 h	32% (23-42)	10% (5-18)	0,31 (0,16-0,60)	5	13% (8-21)	0,41 (0,23-0,73)	6
entre 6:00 y 24:00 h	0	0	0	0	0	0	0
En algún momento del seguimiento	37% (28-47)	17% (11-26)	0,46 (0,28-0,76)	5	15% (9-24)	0,41 (0,24-0,69)	5

* posterior a la administración de opioides intratecales † NNT: Número Necesario a tratar

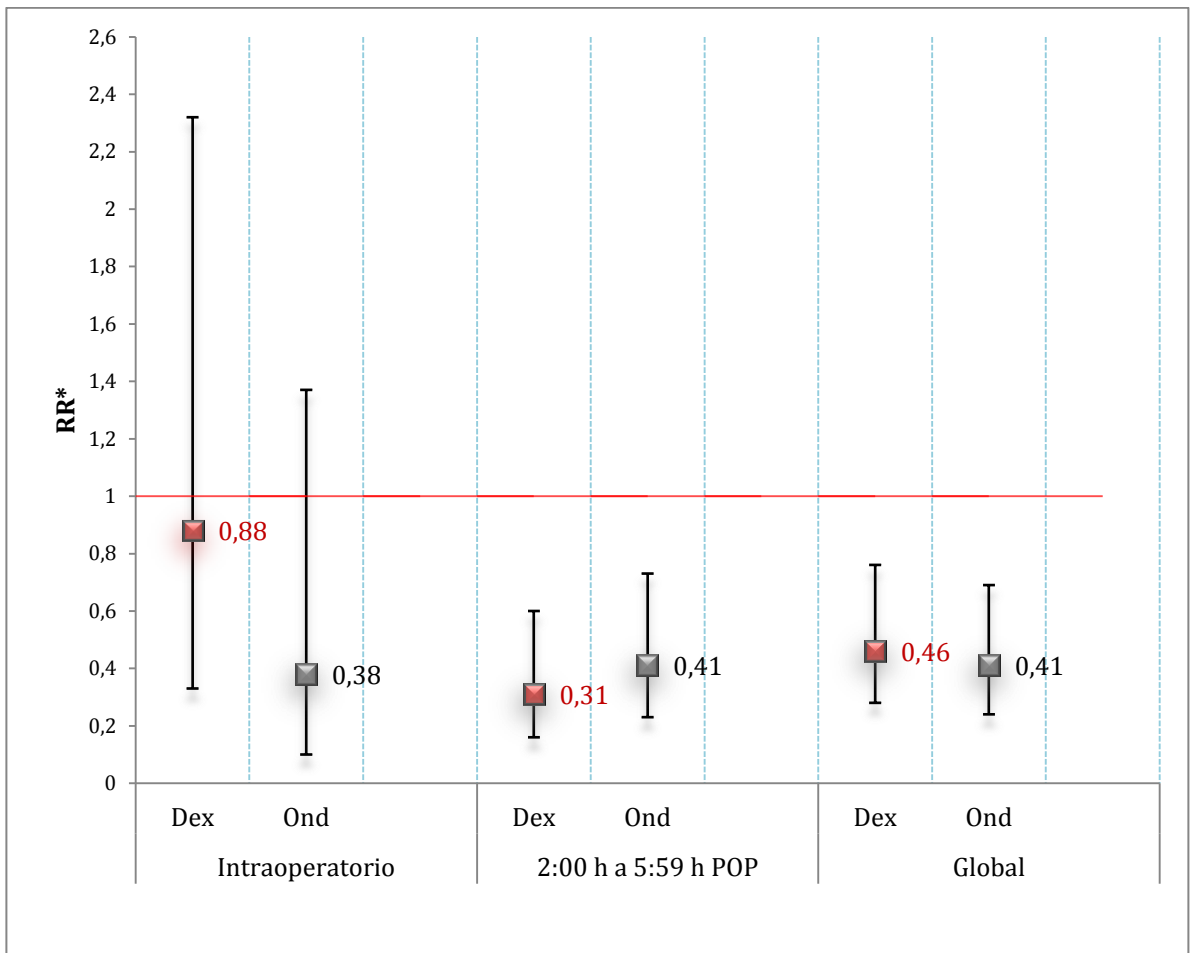


Figura 3. Efecto del ondansetrón (Ond) y la dexametasona (Dex) sobre el Vómito intraoperatorio, en las primeras 6 horas y durante todo el seguimiento (Global), comparados contra placebo.

*RR: Riesgo Relativo

La figura 4 muestra el tiempo de sobrevida antes del primer episodio de vómito en los tres grupos. No se observa diferencia relativa en la aparición de vómito en el intraoperatorio y en las primeras 2 horas de seguimiento. Se evidencia un incremento en la densidad de incidencia en el grupo placebo a partir de la segunda hora postanestésica; y una diferencia estadísticamente significativa al comparar placebo contra dexametasona ($p=0.002$) y contra Ondansetrón ($p=0.0004$). Gráficamente, el comportamiento de la incidencia del vómito en los dos brazos de tratamiento fue similar.

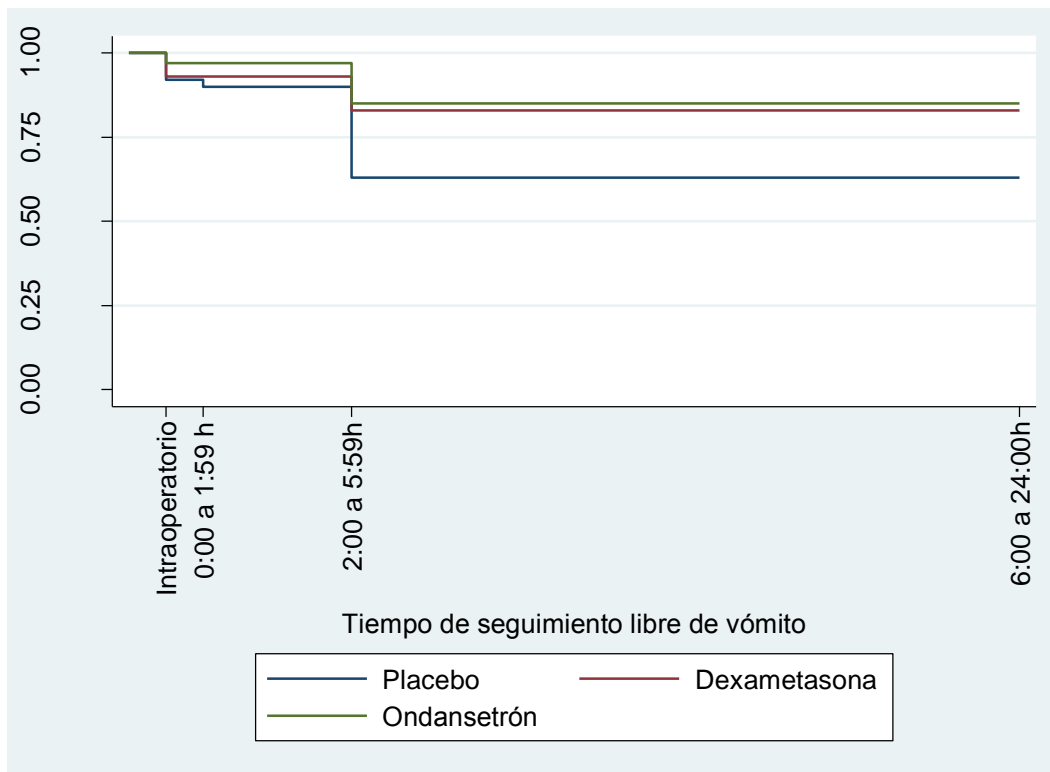


Figura 4. Curva de sobrevivencia (Kaplan Meier) de la aparición de vómito en los grupos de tratamiento versus el grupo placebo.

6.2 EFECTO DE ONDANSETRÓN Y DEXAMETASONA CONTRA PLACEBO EN NÁUSEA

La incidencia global de náusea fue más alta que la de vómito en todos los brazos, y la diferencia fue de una magnitud similar en los dos brazos de tratamiento, comparados con el grupo placebo. La incidencia de náusea en las gestantes con dexametasona y ondansetrón profilácticos fue de 59% y 56%, respectivamente, mientras que el grupo placebo fue de 75%. Para ambos brazos de tratamiento, la incidencia de algún episodio de náusea durante las primeras 24 horas mostró una disminución estadísticamente significativa. (tabla 6)

El grupo con la incidencia más baja de náusea intraoperatoria fue ondansetrón; durante las primeras 2 horas de seguimiento la incidencia de náusea prácticamente duplicó la de los grupos de tratamiento. No se presentó náusea en ninguno de los tres grupos después de las 6 horas.

La magnitud del efecto (RR) del ondansetrón y la dexametasona se puede visualizar en la tabla 6 y la figura 5. Todas las diferencias fueron estadísticamente significativas excepto para la náusea intraoperatoria en el grupo de dexametasona.

El mayor efecto protector se observó entre las 2 y las 6 horas postoperatorias, periodo en el que el riesgo de náusea en ambos grupos se reduce a menos de la mitad del riesgo en el grupo placebo con un RR de 0,41 (IC95%: 0,27 a 0,61) para la dexametasona y 0,48 (IC95%: 0,33 a 0,70) para el ondansetrón; En las primeras dos horas postanestésicas la magnitud del efecto protector fue similar en ambos grupos de tratamiento.

Por cada episodio de náusea que se desee prevenir durante las primeras 24 horas se requiere tratar al menos 7 gestantes con dexametasona o a 6 con ondansetrón (ver NNT, tabla 6). En las primeras 2 horas se requiere administrar profilaxis al menos a 7 pacientes con ondansetrón o dexametasona. Para el periodo comprendido entre las 2 y las 6 horas postanestésicas se requiere tratar a 4 personas con cualquiera de los dos fármacos. No hubo episodios de náusea entre las 6 y las 24 horas.

Tabla 8. Efecto de ondansetrón y dexametasona contra placebo en Náusea POP

	Placebo	Dexametasona			Ondansetrón		
	Riesgo Absoluto %(IC95)	Riesgo Absoluto %(IC95)	Riesgo Relativo (IC 95)	NN T [†]	Riesgo Absoluto %(IC 95)	Riesgo Relativo (IC 95)	NN T
Náusea							
Intraoperatoria	54% (44-63)	48% (38-58)	0,88 (0,69-1,17)	17	35% (26-45)	0,64 (0,47-0,90)	6
entre 0:00 y 1:59 h *	31% (23-40)	16% (10-25)	0,52 (0,3-0,88)	7	16% (10-25)	0,52 (0,3-0,88)	7
entre 2:00h y 5:59 h	56% (46-65)	23 (15-32)	0,41 (0,27-0,61)	3	27% (19-37)	0,48 (0,33-0,70)	4
entre 6:00 y 24:00 h	0	0	0	0	0	0	0
En algún momento del seguimiento	75% (66-83)	59% (49-68)	0,79 (0,64-0,96)	7	56% (46-66)	0,75 (0,67-0,84)	6

* Posterior a la administración de opioides intratecales †NNT: Número Necesario a tratar

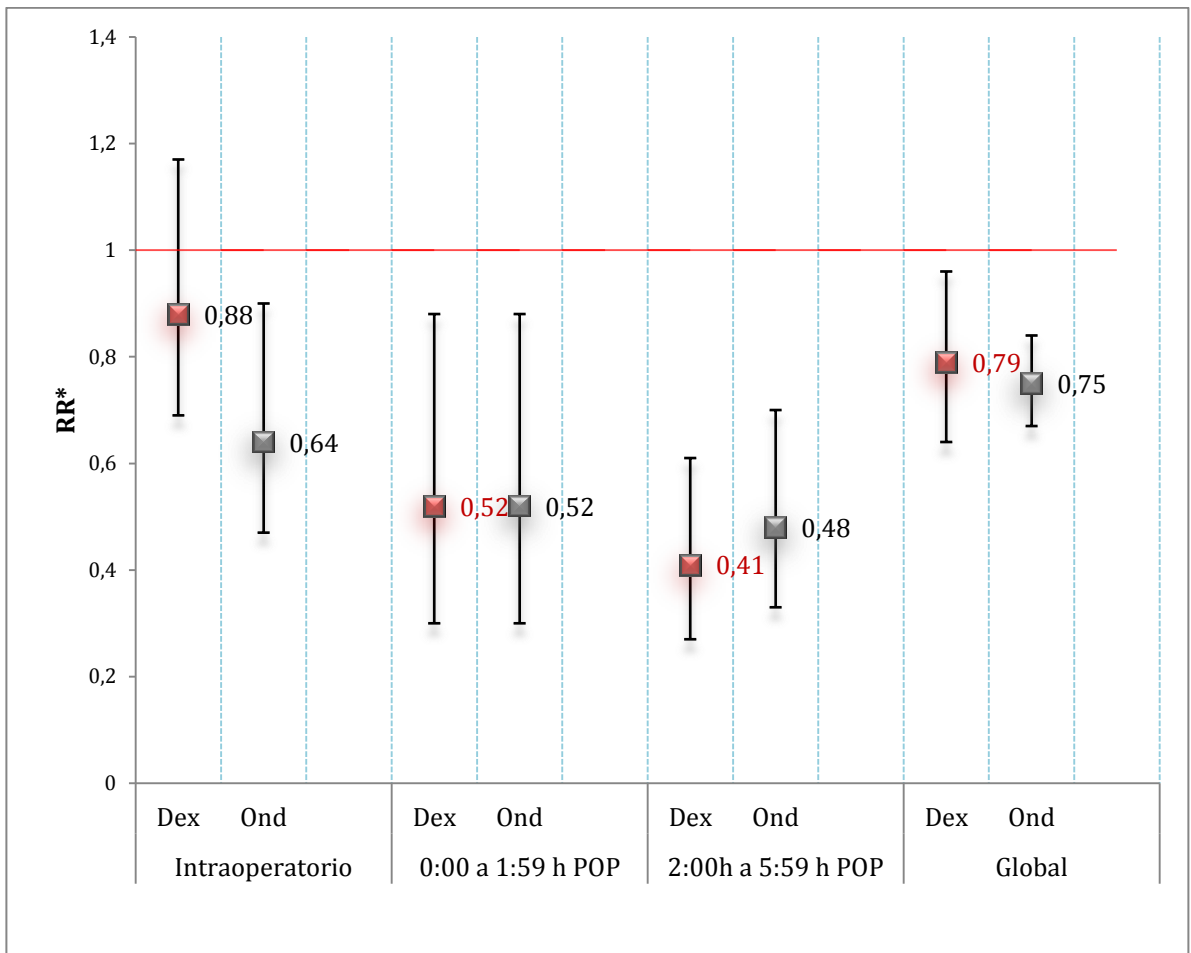


Figura 5. Efecto del ondansetrón (Ond) y la dexametasona (Dex) sobre la Náusea intraoperatoria, en las primeras 6 horas y durante todo el seguimiento (Global), comparados contra placebo.

*RR: Riesgo Relativo

Al analizar la severidad de la náusea según la escala visual análoga se encontró una disminución significativa del puntaje en el intraoperatorio, y los dos seguimientos subsiguientes, Para el Ondansetrón. La dexametasona solo mostró impacto estadístico en la severidad durante las primeras 6 horas, pero no para la náusea intraoperatoria. (Ver tabla 7).

Tabla 9. Efecto de ondansetrón y dexametasona contra placebo en severidad de náusea POP

	Placebo	Dexametasona		Ondansetrón	
	mediana (RIC)	mediana (RIC)	P*	mediana (RIC)	P*
Nausea					
Intraoperatorio	3 (0-4)	0 (0-4)	0,29	0 (0-3)	0,004
entre 0:00 y 1:59 h POP[†]	0 (0-2,5)	0 (0-0)	0,01	0 (0-0)	0,008
entre 2:00h y 5:59 h POP	3 (0-5,5)	0 (0-0)	< 0,001	0 (0-3)	< 0,001
entre 6:00 y 24:00 h POP	0 (0-0)	0 (0-0)	-	0 (0-0)	-

* Prueba de Wilcoxon Mann Whitney

† Posterior a la administración de opioides intratecales

La figura 6 muestra el tiempo de sobrevida antes de la aparición de la náusea en los tres grupos. No se observa diferencia relativa en la aparición de vómito en el intraoperatorio entre el placebo y los dos brazos de tratamiento profiláctico. Se evidencia un incremento en la densidad de incidencia en el grupo placebo desde las primeras dos horas postanestésicas; y una diferencia estadísticamente significativa al comparar placebo contra dexametasona ($p=0.026$) y contra Ondansetrón ($p= 0.002$). Gráficamente, el comportamiento de la incidencia del vómito en los dos brazos de tratamiento fue similar.

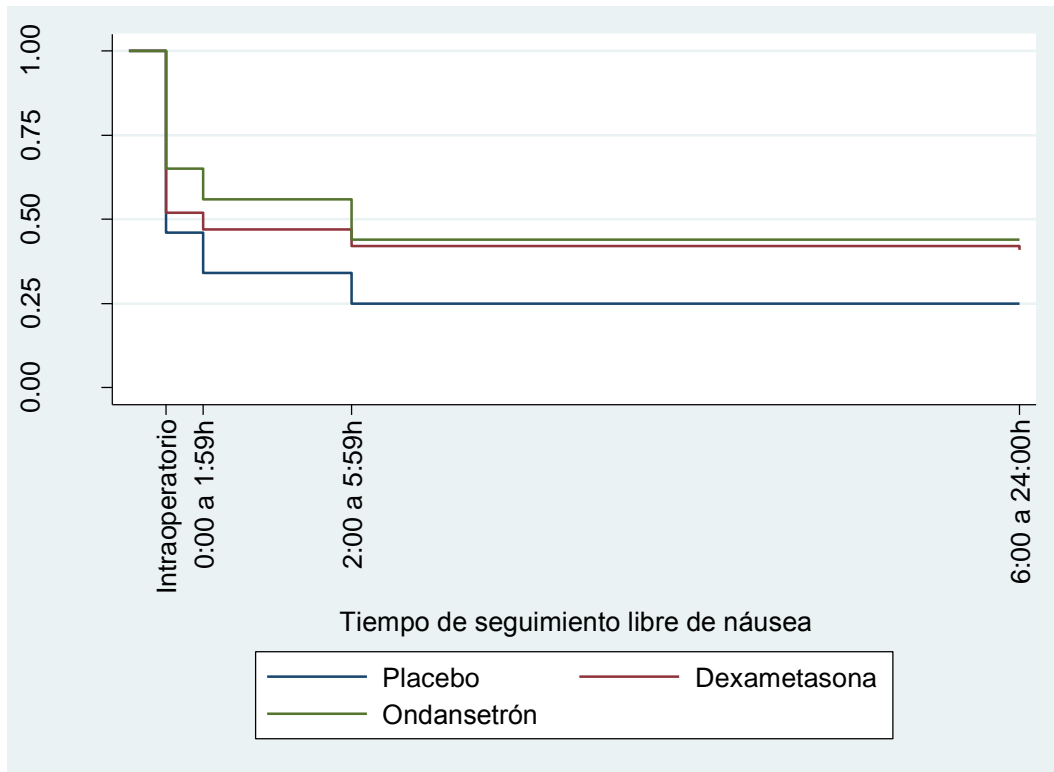


Figura 6. Curva de sobrevida (Kaplan Meier) de la aparición de vómito en los grupos de tratamiento versus el grupo placebo.

7. DISCUSION

De acuerdo a las recomendaciones de Griffiths y cols(40) en su metaanálisis sobre intervenciones para disminuir la NVPO en paciente llevadas a cesárea con anestesia regional, se encontró que los corticoides y los antagonistas del receptor 5HT3 eran efectivos como profilácticos. Los resultados de este análisis provienen de un diseño con un nivel de evidencia (I), y un grado de recomendación (A), a partir de una muestra calculada con un poder ideal y una asignación aleatoria que refuerza su validez.

La incidencia de náusea y vomito postoperatoria fue del 75% una cifra similar a la reportada en la literatura en este grupo de pacientes (14),(44),(51), que son considerados de alto riesgo de NVPO, entre otros, por los cambios fisiológicos propios del embarazo, la edad joven y el sexo. Las NVPO producen complicaciones como el retraso del alta hospitalaria, dehiscencia de la herida quirúrgica, anormalidades electrolíticas, e inclusive broncoaspiración y ruptura esofágica.(52)

La zona gatillo quimiorreceptora, el núcleo del tracto solitario, y las aferencias vagales son ricas en receptores 5HT3 (53), sitios que podrían explicar el papel del ondansetrón en la profilaxis de la náusea y vómito, y aunque el mecanismo exacto de acción de los cortico esteroides en la prevención de la náusea y vómito se desconoce, si se han encontrado receptores en el área postrema, y en el núcleo de tracto solitario, áreas estas que están, como ya se mencionó, involucradas en el reflejo del vómito (2),(54). Lo anteriormente expuesto podría explicar que la eficacia de cualquiera de los dos fármacos fue superior al placebo, además el ondansetrón mostró diferencias significativas con el placebo en la disminución de la incidencia de náusea intraoperatoria y en la severidad de la misma.

En el presente estudio, el Ondansetrón presentó un RR de 0,41 (0,24 a 0,69) para vómito, y para náusea un RR 0.75 (0,67-0,84), hallazgos muy similares a los reportados por George y cols (55), en su metaanálisis, con un RR para náusea de 0.69(0.53–0.89) y para vómito un RR de 0.52 (0.32–0.85). Otros estudios, como el realizado por Peixoto y cols (56) en Brasil, mostraron una magnitud del efecto similar al nuestro en 120 pacientes con seguimiento a 24 horas y compararon ondansetrón (4 mg) droperidol, y placebo, usando una mezcla de opioides intratecales a dosis similares. Ellos también encontraron que el ondansetrón era efectivo en disminuir la incidencia de NVPO, aunque la frecuencia de esta en el grupo placebo fue muy inferior a la reportada en nuestro ensayo (75% vs 35%). Este hallazgo también a sido reportado por otros autores(57)

Respecto a la efectividad de la dexametasona, de la revisión sistemática de Allen y cols sobre profilaxis de NVPO cuando se usan opioides neuroaxiales, dos de los ocho estudios incluían morfina intratecal; en el estudio de Nortcilffe, la dexametasona no disminuyó la incidencia de náusea y vómito POP, sin embargo ellos aplicaron este corticoide en un momento diferente (48 minutos después de la administración de los opioides intratecales) y usaron dosis mayores de morfina intratecal. Por su parte el estudio de Wu y cols (58) tampoco encontró una disminución significativa respecto al placebo, a pesar que se usaron 8 mg de dexametasona.

Otro estudio similar al nuestro que no está incluido en los metaanálisis anteriores (59), realizado en 70 pacientes llevadas a cesárea con uso de opioides neuroaxiales (morfina 60 microgramos) comparando dexametasona 10 mg y placebo, en este estudio se encontró una disminución significativa en la náusea durante las 24 horas (91% en el grupo placebo vs 35 en el grupo dexametasona), y aunque se usaron dosis menores de morfina respecto a nuestro estudio, esta disminución en la dosis de morfina no debería alterar la incidencia de náusea ni de

vómito (45), (60), (46), la dosis de dexametasona se administró previo al inicio de la cirugía, dato que puede ser en parte el responsable de sus y nuestros hallazgos.

Los resultados del este ensayo clínico muestran que todos los episodios de náusea y vómito se presentaron hasta el intervalo de 6 horas, un fenómeno que ya se había descrito previamente (12),(61) , tiempo que está en la ventana de acción del ondansetrón (62), y aunque se supone que la vida media de la dexametasona es más larga (54),(39), en nuestro estudio también fue eficaz desde el intervalo de 0 a 6 horas post anestesia (NVPO temprana), datos que son concordantes con el metaanálisis de De Oliveira y cols (63). Una explicación pudiera ser, que ninguna de las pacientes del estudio requirió opioides endovenosos para el control del dolor en el postoperatorio, opioides que podrían aumentar el riesgo de producir náusea y vómito, haciendo más difícil sacar conclusiones respecto a la profilaxis.

Finalmente aunque se podría esperar una incidencia mayor al usar dos opioides neuroaxiales, el fentanilo no solo no aumenta la incidencia de náusea y vómito cuando se asocia a anestésicos locales por vía intratecal,(64),(65),(43) sino que podría jugar un efecto protector para la náusea y vómito, al menos en el Intraoperatorio.(11).

Este estudio no está exento de limitaciones y pudiera existir un sesgo de memoria al evaluar el síntoma y la intensidad del mismo, afortunadamente este sesgo se repartió aleatoriamente entre los tres grupos. No se utilizaron dosis mayores de 4 mg de las drogas profilácticas acorde con la recomendaciones actuales (63), (55), esto pudiese haber impactado favorablemente en los RR y al no existir diferencias entre los grupos intervenidos, esta pudiese ser una hipótesis para nuevas investigaciones.

A pesar que la profilaxis demostró ser eficaz, más del 50% de las pacientes aún presentaron síntomas, entendiendo que la NVPO es un fenómeno multifactorial, es

poco probable que un solo medicamento sea exitoso, creemos que se deben seguir investigando sobre combinaciones de medicamentos profilácticos, que sean seguros para el binomio madre feto, con pobre excreción en la leche materna y de excretarse que tengan los menores efectos adversos en el recién nacido. Según estos hallazgos también se hace difícil sustentar el estudio de antieméticos de acción prolongada como palonosetron en este tipo de pacientes, pues la mayoría de la NVPO se presenta en las primeras 6 horas, lo cual no justificaría su uso.

8. CONCLUSIONES

Con base en los resultados anteriormente expuestos, es racional recomendar el uso de ondansetrón 4 mg como profiláctico de NVPO en las pacientes llevadas a cesárea con uso de morfina 100 mcg y fentanilo 25 mcg intratecales. Aunque a pesar de su uso una gran proporción de pacientes continúen presentado síntomas.

BIBLIOGRAFIA

1. Allen TK, Jones CA, Habib AS. Dexamethasone for the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting associated with neuraxial morphine administration: A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2012;114(4):813–22.
2. Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, Goepfert C, Usadel J, Sefrin P, y cols. A risk score to predict the probability of postoperative vomiting in adults. *Acta Anaesthesiol Scand* [Internet]. 1998;42(5):495–501. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.1998.tb05157.x>
3. Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, Grundt D, Goepfert C, Sefrin P, y cols. The discriminating power of a risk score for postoperative vomiting in adults undergoing various types of surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* [Internet]. 1998 May 1 [cited 2016 Sep 28];42(5):502–9. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-6576.1998.tb05158.x/abstract>
4. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I, y cols. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* [Internet]. 2004;350(24):2441–51. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15190136
5. Apfel CC, Kranke P, Eberhart LHJ, Roos A, Roewer N. Comparison of predictive models for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*. 2002;88(2):234–40.
6. Apfel CC, Kranke P, Katz MH, Goepfert C, Papenfuss T, Rauch S, y cols. Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: A randomized controlled trial of factorial design. *Br J Anaesth*. 2002;88(5):659–68.

7. Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* [Internet]. 1999;91(3):693–700. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10485781
8. Apfel CC, Roewer N, Korttila K. How to study postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* [Internet]. 2002;46(8):921–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12190791>
9. Bailey PL, Rhondeau S, Schafer PG, Lu JK, Timmins BS, Foster W, y cols. Dose-response pharmacology of intrathecal morphine in human volunteers. *Anesthesiology* [Internet]. 1993;79(1):49–59; discussion 25A. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8342828>
10. Balki M, Carvalho JCA. Intraoperative nausea and vomiting during cesarean section under regional anesthesia. *Int J Obstet Anesth*. 2005;14(3):230–41.
11. Becker DE. Nausea, vomiting, and hiccups: a review of mechanisms and treatment. *Anesth Prog*. 2010;57(4):150–6; quiz 157.
12. Borgeat A, EkatoDRAMIS G, Schenker C. Postoperative nausea and vomiting in regional anesthesia: a review. *Anesthesiology* [Internet]. 2003;(2):530–47. Disponible en: http://journals.lww.com/anesthesiology/Abstract/2003/02000/Postoperative_Nausea_and_Vomiting_in_Regional.36.aspx
13. Cardoso MMS, Leite AO, Santos E a, Gozzani JL, Mathias L a ST. Effect of dexamethasone on prevention of postoperative nausea, vomiting and pain after caesarean section: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Eur J Anaesthesiol* [Internet]. 2013;30(3):102–5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23022704>
14. Carvalho FA maral E de, Ten??rio SB. Comparative study between doses of intrathecal morphine for analgesia after caesarean. *Brazilian J Anesthesiol*. 2013;63(6):492–9.

15. Cohen MM, Duncan PG, DeBoer DP, Tweed WA. The postoperative interview: assessing risk factors for nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 1994;78:7–16.
16. Charuluxananan S, Kyokong O, Somboonviboon W, Narasethakamol A, Promlok P. Nalbuphine versus ondansetron for prevention of intrathecal morphine-induced pruritus after cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2003;96(6):1789–93, table of contents.
17. Choi DH, Ko JS, Ahn HJ, Kim JA. A korean predictive model for postoperative nausea and vomiting. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2005;20(5):811–5. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2779278&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
18. Dahl JB, Jeppesen IS, Jørgensen H, Wetterslev J, Møiniche S. Intraoperative and Postoperative Analgesic Efficacy and Adverse Effects of Intrathecal Opioids in Patients Undergoing Cesarean Section with Spinal Anesthesia. *Anesthesiology*. 1999;91(6):1919.
19. Dansereau J, Joshi AK, Helewa ME, Doran TA, Lange IR, Luther ER, y cols. Double-blind comparison of carbetocin versus oxytocin in prevention of uterine atony after cesarean section. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(3 I):670–6.
20. Datta S, Alper MH, Ostheimer GW, Weiss JB. Method of ephedrine administration and nausea and hypotension during spinal anesthesia for cesarean section. *Anesthesiology* [Internet]. 1982;56(1):68–70. Disponible en: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed1ab&NEWS=N&AN=1982042726>
21. De Oliveira GS, Castro-Alves LJS, Ahmad S, Kendall MC, McCarthy RJ. Dexamethasone to prevent postoperative nausea and vomiting: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg*. 2013;116(1):58–74.

22. Dominguez JE, Habib AS. Prophylaxis and treatment of the side-effects of neuraxial morphine analgesia following cesarean delivery. *Curr Opin Anaesthesiol* [Internet]. 2013;26(3):288–95. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23563797>
23. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, y cols. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2014;118(1):85–113.
24. García Márquez MJ, García Corzo CM. Náusea y vómito secundarios a la limpieza peritoneal en cesárea bajo anestesia subaracnoidea. Eficacia de la asociación fentanyl-midazolam. Ensayo Clínico Controlado. *Rev Colomb Anesthesiol* [Internet]. [cited 2016 Sep 16];35(1):29–35. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-33472007000100004&lng=en&nrm=iso&tlng=es
25. Gehling M, Tryba M. Risks and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal anaesthesia: A meta-analysis. *Anaesthesia*. 2009;64(6):643–51.
26. George RB, Allen TK, Habib AS. Serotonin receptor antagonists for the prevention and treatment of pruritus, nausea, and vomiting in women undergoing cesarean delivery with intrathecal morphine: A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2009;109(1):174–82.
27. George RB, Allen TK, Habib AS. Serotonin receptor antagonists for the prevention and treatment of pruritus, nausea, and vomiting in women undergoing cesarean delivery with intrathecal morphine: A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2009;109(1):174–82.
28. Girgin NK, Gurbet A, Turker G, Aksu H, Gulhan N. Intrathecal morphine in anesthesia for cesarean delivery: dose-response relationship for combinations of low-dose intrathecal morphine and spinal bupivacaine. *J Clin Anesth*. 2008;20(3):180–5.
29. Gold BS, Kitz DS, Lecky JH, Neuhaus JM. Unanticipated admission to the hospital following ambulatory surgery. *JAMA*. 1989;262:3008–10.

30. Gómez-Arnau JI, Aguilar JL, Bovaira P, Bustos F, Andrés J de, Pinta JC de la, y cols. Recomendaciones de prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios y/o asociados a las infusiones de opioides. *Rev la Soc Española del Dolor* [Internet]. [cited 2016 Sep 29];18(1):24–42. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462011001100006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
31. Griffiths JD, Gyte GML, Paranjothy S, Brown HC, Broughton HK, Thomas J. Interventions for preventing nausea and vomiting in women undergoing regional anaesthesia for caesarean section. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2012;9(9):CD007579. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4204618&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
32. Harnett MJP, O'Rourke N, Walsh M, Carabuena JM, Segal S. Transdermal scopolamine for prevention of intrathecal morphine-induced nausea and vomiting after cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2007;105(3):764–9.
33. Henzi I, Walder B, Tramer MR. Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesth Analg*. 2000;90(1):186–94.
34. Honet JE, Arkoosh VA, Norris MC, Huffnagle HJ, Silverman NS, Leighton BL. Comparison among intrathecal fentanyl, meperidine, and sufentanil for labor analgesia. *Anesth Analg*. 1992;75(5):734–9.
35. Horn CC, Wallisch WJ, Homanics GE, Williams JP. Pathophysiological and neurochemical mechanisms of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2014;722(1):55–66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.10.037>
36. Hvarfner A, Hammas B, Thorn SE, Wattwil M. The influence of propofol on vomiting induced by apomorphine. *Anesth Analg* [Internet]. 1995;80(5):967–9. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7726440

37. Imeh A, Olaniyi O, Simeon O, Omotola O. Dexamethasone versus a combination of dexamethasone and ondansetron as prophylactic antiemetic in patients receiving intrathecal morphine for caesarean section. *Afr Health Sci.* 2014;14(2):453–9.
38. Iqbal IM, Spencer R. Postoperative nausea and vomiting. *Anaesth Intensive Care Med* [Internet]. 2012;13(12):613–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpaic.2012.09.012>
39. Jacobson L, Chabal C, Brody MC. A dose-response study of intrathecal morphine: efficacy, duration, optimal dose, and side effects. *Anesth Analg* [Internet]. 1988;67(11):1082–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3189898>
40. Källén B. Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: a registry study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1987;26(4):291–302.
41. Koivuranta M, Laara E, Snare L, Alahuhta S. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia.* 1997;52(5):443–9.
42. Kung AT, Yang X, Li Y, Vasudevan A, Pratt S, Hess P. Prevention versus treatment of intrathecal morphine-induced pruritus with ondansetron. *Int J Obstet Anesth.* 2014;23(3):222–6.
43. Lee NM, Saha S. Nausea and Vomiting of Pregnancy. Vol. 40, *Gastroenterology Clinics of North America.* 2011. p. 309–34.
44. Lo WK, Chong JL, Chen LH. Combined spinal epidural for labour analgesia - Duration, efficacy and side effects of adding sufentanil or fentanyl to bupivacaine intrathecally vs plain bupivacaine. *Singapore Med J.* 1999;40(10):639–43.
45. Macario A, Weinger M, Carney S, Kim A. Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. *Anesth Analg.* 1999;89(3):652–8.
46. Manullang TR, Viscomi CM, Pace NL. Intrathecal fentanyl is superior to intravenous ondansetron for the prevention of perioperative nausea during cesarean delivery with spinal anesthesia. *Anesth Analg.* 2000;90(5):1162–6.

47. Meléndez Flórez HJ, Gamarra H G, Fernández C, Dulcey R. Eficacia del fentanyl adicionado a bupivacaina en el dolor intraoperatorio en cesárea bajo anestesia subaracnoidea. Ensayo clínico controlado. Rev Colomb Anesthesiol [Internet]. [cited 2016 Sep 15];33(3):161–8. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-33472005000300003&lng=en&nrm=iso&tlng=es
48. Mugabure B, Echaniz E, Marín M. Fisiología y farmacología clínica de los opioides epidurales e intratecales. Rev la Soc Esp del Dolor. 2005;12(1):33–45.
49. Nortcliffe SA, Shah J, Buggy DJ. Prevention of postoperative nausea and vomiting after spinal morphine for Caesarean section: Comparison of cyclizine, dexamethasone and placebo. Br J Anaesth. 2003;90(5):665–70.
50. Palazzo M, Evans R. Logistic regression analysis of fixed patient factors for postoperative sickness: a model for risk assessment. Br J Anaesthesiol [Internet]. 1993;70(2):135–40. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8435254
51. Pan AK, Rudra A. Prophylactic Single Dose Intravenous Administration of Ondansetron in the Prevention of Postoperative Emetic Symptoms During Spinal. Indian J Anaesth. 2003;47(June):178–80.
52. Peixoto a J, Celich MF, Zardo L, Peixoto Filho a J. Ondansetron or droperidol for prophylaxis of nausea and vomiting after intrathecal morphine. Eur J Anaesthesiol [Internet]. 2006;23(8):670–5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16805932>
53. Pierre S, Benais H, Pouymayou J. Apfel's simplified score may favourably predict the risk of postoperative nausea and vomiting. Can J Anaesth [Internet]. 2002;49(3):237–42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11861340>
54. Pierre S, Whelan R. Nausea and vomiting after surgery. Contin Educ Anaesthesia, Crit Care Pain. 2013;13(1):28–32.

55. Pöpping DM, Elia N, Marret E, Wenk M, Tramr MR. Opioids added to local anesthetics for single-shot intrathecal anesthesia in patients undergoing minor surgery: A meta-analysis of randomized trials. *Pain*. 2012;153(4):784–93.
56. Pritchard JF. Ondansetron metabolism and pharmacokinetics. *Semin Oncol*. 1992;19(4):9–15.
57. Sarvela PJ, Halonen PM, Soikkeli AI, Kainu JP, Korttila KT. Ondansetron and tropisetron do not prevent intraspinal morphine- and fentanyl-induced pruritus in elective cesarean delivery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50(2):239–44.
58. Siddik-Sayyid SM, Aouad MT, Taha SK, Azar MS, Hakki MA, Kaddoum RN, y cols. Does ondansetron or granisetron prevent subarachnoid morphine-induced pruritus after cesarean delivery? *Anesth Analg*. 2007;104(2):421–4.
59. Sinclair DR, Chung F, Mezei G, Ph D. Can Postoperative Nausea and Vomiting Be Predicted? 2016;(1):109–18.
60. Stadler M, Bardiau F, Seidel L, Albert A, Boogaerts JG. Difference in risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*. 2003;98(1):46–52.
61. Wallenborn J, Rudolph C, Gelbrich G, Goerlich TM, Helm J, Olthoff D. The impact of isoflurane, desflurane, or sevoflurane on the frequency and severity of postoperative nausea and vomiting after lumbar disc surgery. *J Clin Anesth*. 2007;19(3):180–5.
62. Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology*. 1992;77(1):162–84.
63. Weber EW, Slappendel R, Gielen MJ, Dirksen R. Intrathecal addition of morphine to bupivacaine is not the cause of postoperative nausea and vomiting [Internet]. Vol. 23, *Reg Anesth Pain Med*. 1998. p. 81–6. Disponible en:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9552783

64. Wu JI, Lo Y, Chia YY, Liu K, Fong WP, Yang LC, y cols. Prevention of postoperative nausea and vomiting after intrathecal morphine for cesarean section: a randomized comparison of dexamethasone, droperidol, and a combination. *Int J Obstet Anesth.* 2007;16(2):122–7.
65. Yazigi A, Chalhoub V, Madi-Jebara S, Haddad F, Hayek G. Prophylactic ondansetron is effective in the treatment of nausea and vomiting but not on pruritus after cesarean delivery with intrathecal sufentanil-morphine. *J Clin Anesth.* 2002;14(3):183–6.

ANEXOS

Anexo A. Consentimiento informado

Con base en los principios establecidos en la Resolución 008430 del 4 de Octubre de por la cual se establecen las normas para la investigación en salud en Colombia, usted deberá conocer acerca de esta investigación y aceptar participar en ella si lo considera conveniente. Por favor lea con cuidado y haga las preguntas que desee hasta su total comprensión.

Usted va a ser sometida a un procedimiento anestésico de rutina, al igual que todas las demás mujeres que van a ser llevadas a cesárea programada. Este procedimiento incluye la administración de morfina en el líquido cefalorraquídeo, en un espacio que hay dentro de la columna vertebral para evitar el dolor de la cirugía. Este procedimiento es seguro y efectivo, pero en algunos casos produce otros efectos o molestias como lo son la náusea y el vómito. Existen medicamentos que ya se han usado desde hace varios años para el tratamiento de estos síntomas, sin embargo, existen razones científicas que justifican usarlos ANTES de que los síntomas aparezcan. Por este motivo se está estudiando la posibilidad de dar una dosis de estos medicamentos para evitar estas molestias antes de que se presenten.

Su médico le está invitando a participar en una investigación para poder conocer cuál es el beneficio real de administrarlos durante la anestesia, para prevenir la náusea y el vómito, en vez de esperar a darlos cuando se presenten. Su participación en esta investigación es absolutamente voluntaria y no afectará su atención médica.

Si usted acepta participar, se le será administrado en una jeringa 5 Centímetros cúbicos (una jeringa mediana) que pueden ser de un fármaco llamado dexametasona, otro llamado ondansetrón u otro con solución salina La aplicación

es sólo de una dosis, y NO se inyectara sobre su cuerpo, sino que será puesta en el equipo de los líquidos (el suero) que se le pondrá para la cirugía.

Los posibles efectos adversos de esta terapia son raros pero se pueden presentar cefalea, estreñimiento, ligera sedación, retraso en la cicatrización de la herida quirúrgica, escozor perianal

La administración de uno u otro tratamiento se decide por sorteo. Existe otra alternativa y es la de esperar y solo dar el tratamiento si se presentan los síntomas. Si usted escoge esta alternativa, entonces no participará en el estudio y solamente se le dará la terapia si llega a presentar náusea o vómito, después de la cirugía. Usted puede preguntar hasta que estén aclaradas todas sus dudas con respecto al estudio y su participación.

En caso de cualquier duda puede comunicarse con: Rodolfo Parra Guiza teléfono: 3043670195 o al correo electrónico: rodolfoparra737@hotmail.com

Es importante que entienda que puede abandonar el estudio en cuanto lo decida, sin que ello afecte su atención de parte del médico o del hospital.

Los resultados de este estudio No incluirán su nombre ni el de ninguna otra paciente, Si usted autoriza la publicación de los resultados del en todo momento se mantendrá el secreto profesional y nunca se revelará su identidad.

En caso de que presente algún malestar debido al medicamento, se le brindará la oportunidad de cambiar a otro o en su caso o dejar del estudio y así poder recibir la mejor alternativa para su tratamiento.

Los medicamentos serán proporcionados gratuitamente por el grupo investigador, y en caso de que presentara algún problema derivado del tratamiento de este

estudio el grupo investigador asumirá los gastos o indemnizaciones que sean necesarias para remediar o repararlos.

Si existen gastos adicionales, éstos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación. Este estudio no le representará ningún costo adicional a usted o a su aseguradora.

Después de haber entendido todo lo anteriormente dicho le solicitamos amablemente su participación voluntaria para que los datos y resultados de esta investigación puedan ser utilizados para elaborar informes y artículos científicos que puedan ser publicados.

Con fecha _____, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se le aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a su participación en la investigación, usted acepta ser incluida en la investigación titulada:

“Profilaxis de náusea y vómito postoperatorio en cesárea bajo anestesia subaracnoidea con morfina intratecal: estudio clínico controlado comparando ondansetrón vs dexametasona vs placebo”

Nombre del participante _____

Firma (o huella digital en caso de no saber firmar)

Nombre del testigo 1 _____ Firma _____
Dirección _____
Tel/Cel.: _____
Relación que guarda con el participante _____
Fecha de la firma _____

Nombre del testigo 2 _____ Firma _____

Dirección _____
Tel/Cel.: _____
Relación que guarda con el participante _____
Fecha de la firma _____

Nombre del Investigador principal _____ Firma _____
Datos del investigador a donde los participantes se puedan comunicar:

Rodolfo Parra Guiza
Teléfono: 3043670195
Hospital universitario de Santander piso 6 quirófanos
Email: rodolfoparra737@hotmail.com

Para preguntas o aclaraciones acerca de los aspectos éticos de ésta investigación pueden comunicarse con _____
Coordinador (a) del Comité de Ética para la Investigación Científica de la Facultad de Salud de la UIS, o con cualquiera de los miembros del Comité, al teléfono: _____

Anexo B. Instrumento de recolección de datos



Estudio Profilaxis de náusea y vómito postoperatorio en cesárea bajo anestesia subaracnoidea con morfina intratecal: estudio clínico controlado comparando ondansetrón vs dexametasona vs placebo



	FECHA		HORA	
Caso N°				
Nombre				
Identificación				
Edad		Peso		Talla
Indicación de la cesárea				
Edad gestacional		Paridad		
ASA	1	2	3	4 5
Antecedentes				
Antecedente de tabaquismo	SI	NO		
Antecedente de NVPO	SI	NO		
Antecedentes de cinetosis/vértigo	SI	NO		
INTRAOPERATORIO				
Dosis de bupivacaína espinal				
Dosis de fentanilo espinal				
Dosis de morfina espinal				
Nivel anestésico logrado				
Hipotensión durante el intraoperatorio				
Bradicardia durante el intraoperatorio				
Uso de Oxígeno suplementario				
Líquidos administrados				
Tiempo de cirugía				
NÁUSEA	Ausente			
	Mareado			
	Severa			
VÓMITO	SI	NO		
Analgésicos administrados				
Terapia antiemética de rescate				

POSTOPERATORIO			
2 HORAS POSTOPERATORIO			HORA
NÁUSEA	Ausente		
	Mareado		
	Severa		
VÓMITO	SI	NO	
Analgésicos administrados			
Terapia antiemética de rescate			
6 HORAS POSTOPERATORIO			HORA
NÁUSEA	Ausente		
	Mareado		
	Severa		
VÓMITO	SI	NO	
Analgésicos administrados			
Terapia antiemética de rescate			
24 HORAS POSTOPERATORIO			HORA
NÁUSEA	Ausente		
	Mareado		
	Severa		
VÓMITO	SI	NO	
Analgésicos administrados			
Terapia antiemética de rescate			

Anexo C. Cronograma

Tiempo (meses)	Semestre 1				semestre 2			
	Mes 1				Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4
Marco teórico y protocolo								
Recolección de datos								
Análisis estadístico								
Presentación								

Anexo D. Presupuesto

Rubros	Costo Unitario	Costo Total	Fuentes	
			UIS	Ente financiador
Personal				
Un investigador Principal: 4hrs/sem x 11 meses	25.000	4'400.000	4'400.000*	
Un director de proyecto: 2 horas/sem x 3 meses	40.000	960.000	960.000 [†]	
Un asesor en epidemiología: 2 horas/sem x 3 meses	40.000	1'920.000	0	1'920.000*
Un digitador: 4 horas/sem x 1 mes	150.000	150.000	0	150.000*
Equipos				
Uso de computador	400.000	400.000	0	400.000*
Medicamentos y jeringas		450.000	0	450.000*
Recolección Bibliográfica				
Material bibliográfico: Formatos de recolección de datos	150.000	150.000	0	150.000*
Impresión				
Gastos de impresión	40.000	40.000	0	40.000*
Publicación				
Gastos de publicaciones			0	
TOTAL		8'020.000		8'020.000

*Financiador: Rodolfo Parra Guiza

[†] Financiador: UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER