

Rev. Soc. Esp. Dolor
18: 24-42, 2011

Recomendaciones de prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios y/o asociados a las infusiones de opioides

J. I. Gómez-Arnau¹, J. L. Aguilar², P. Bovaira³, F. Bustos⁴, J. de Andrés³, J. C. de la Pinta⁵, J. García-Fernández⁶, S. López-Álvarez⁷, L. López-Olaondo⁸, F. Neira⁹, A. Planas¹⁰, J. Pueyo⁸, P. Vila¹¹ y L. M. Torres¹²

Grupo de Trabajo de NVPO de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor.

¹*Servicio de Anestesia y Cuidados Críticos. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid.*

²*Servicio de Anestesiología-Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital Son Llatzer. Palma de Mallorca.*

³*Servicio de Anestesiología-Reanimación y Unidad Multidisciplinar de Tratamiento del Dolor. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.*

⁴*Servicio de Anestesia, Reanimación y Tratamiento del Dolor.*

Complejo Hospitalario de Toledo.

⁵*Servicio de Anestesiología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.*

⁶*Servicio de Anestesiología, Cuidados Críticos Quirúrgicos y Dolor. Hospital Infantil La Paz. Madrid.*

⁷*Servicio de Anestesiología-Reanimación y Tratamiento del Dolor. Complejo Hospitalario Universitario. A Coruña.*

⁸*Servicio de Anestesiología-Reanimación y Tratamiento del Dolor. Clínica Universitaria de Navarra.*

⁹*Servicio de Anestesiología-Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital Clínico de Puerto Real. Cádiz.*

¹⁰*Servicio de Anestesiología-Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.*

¹¹*Servicio de Anestesiología-Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.*

¹²*Servicio de Anestesiología-Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital Puerta del Mar. Cádiz*

Gómez-Arnau JI, Aguilar JL, Bovaira P, Bustos F, de Andrés J, de la Pinta JC, García-Fernández J, López-Álvarez S, López-Olaondo L, Neira F, Planas A, Pueyo J, Vila P, Torres LM. Recomendaciones de prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios y/o asociados a las infusiones de opioides. *Rev Soc Esp Dolor* 2011; 1: 24-42.

ABSTRACT

Postoperative nausea and vomiting (PONV) causes patient discomfort, lowers patient satisfaction, and increases

care requirements. Opioid-induced nausea and vomiting (OINV) may also occur if opioids are used to treat postoperative pain. These guidelines aim to provide recommendations for the prevention and treatment of both problems. A working group was established in accordance with the charter of the Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación. The group undertook the critical appraisal of articles relevant to the management of PONV and OINV in adults and children early and late in the perioperative period. Discussions led to recommendations, summarized as follows: 1) Risk for PONV should be assessed in all patients undergoing surgery; 2 easy-to-use scales are useful for risk assessment: the Apfel scale for adults and the Eberhart scale for children. 2) Measures to reduce baseline risk should be used for adults at moderate or high risk and all children. 3) Pharmacologic prophylaxis with 1 drug is useful for patients at low risk (Apfel or Eberhart 1) who are to receive general anesthesia; patients with higher levels of risk should receive prophylaxis with 2 or more drugs and baseline risk should be reduced (multimodal approach). 4) Dexamethasone, droperidol, and ondansetron (or other setrons) have similar levels of efficacy; drug choice should be made based on individual patient factors. 5) The drug prescribed for treating

Este trabajo ha sido financiado mediante la concesión de una subvención de ProStrakan Farmacéutica SL a la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor.

Aceptado para su publicación en agosto de 2010.

Rev. Esp. Anestesiol. Reanim. 2010; 57: 508-524. Reproducido con permiso de REDAR.

PONV should preferably be different from the one used for prophylaxis; ondansetron is the most effective drug for treating PONV. 6) Risk for PONV should be assessed before discharge after outpatient surgery or on the ward for hospitalized patients; there is no evidence that late preventive strategies are effective. 7) The drug of choice for preventing OINV is droperidol.

Key words: Clinical practice guidelines. Postoperative nausea and vomiting. Epidemiology. Risk factors. Prevention and treatment. Opioids. Analgesia, patient-controlled.

RESUMEN

Las náuseas y los vómitos postoperatorios (NVPO) producen malestar e insatisfacción del paciente y aumentan la necesidad de cuidados. La infusión de opiáceos, frecuente como tratamiento analgésico postoperatorio, puede inducir náuseas y/o vómitos (NV). Este trabajo tiene como objetivo el desarrollo de recomendaciones de prevención y tratamiento de ambos problemas. Con este fin se constituyó un Grupo de Trabajo de acuerdo con los estatutos de la Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación. Dicho grupo realizó una evaluación crítica de artículos relevantes sobre el manejo de las NV perioperatorios precoces y tardíos tanto en adultos como en niños. Tras varias reuniones y discusión se acordaron las siguientes recomendaciones (resumen): 1. Todos los pacientes sometidos a cirugía deben ser evaluados respecto al riesgo de desarrollar NVPO. Se recomiendan las escalas de Apfel et al. para adultos y de Eberhart et al. para niños, ambas son útiles y fáciles de aplicar; 2. En los adultos con riesgo moderado o alto y en todos los niños se deben adoptar medidas de reducción del riesgo basal; 3. La profilaxis con un fármaco es útil en pacientes de riesgo bajo (Apfel 1 o Eberhart 1) sometidos a anestesia general. En los demás pacientes se debe realizar profilaxis con 2 o más fármacos y reducir el riesgo basal (abordaje multimodal); 4. Dexametasona, droperidol y ondansetrón (setrones en general) tienen similar eficacia. La elección de fármaco debe tener en consideración factores individuales en cada paciente; 5. El tratamiento de las NVPO establecidas debe hacerse preferentemente con un fármaco diferente al empleado en la profilaxis. El fármaco más efectivo es el ondansetrón; 6. Debe evaluarse la posibilidad de NVPO tras el alta del paciente en cirugía ambulatoria o en la sala de hospitalización en cirugía con ingreso. No existen evidencias suficientes para formular una estrategia de prevención de las NV tardíos; 7. El fármaco de elección en la prevención de las NV asociadas a infusión de opiáceos es droperidol.

Palabras clave: Recomendaciones. Náuseas y vómitos, postoperatorio. Epidemiología. Factores de riesgo. Prevención y tratamiento. Opiáceos. Analgesia controlada por el paciente.

INTRODUCCIÓN

Las náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO) son un problema conocido desde finales del siglo XIX. Su presencia supone una disminución del bienestar del paciente y un riesgo de complicaciones graves (hemorragia, dehiscencia de las suturas quirúrgicas, alteraciones electrolíticas, etc.), un aumento de los costes del proceso quirúrgico y un impacto negativo en la calidad percibida por el paciente (1-3). En las últimas tres décadas se han aportado avances significativos en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de las NVPO, parejos a la investigación de la emesis inducida por quimioterápicos. Pese a ello, su prevención y tratamiento sigue siendo un problema clínico. Recientemente se han publicado varias guías clínicas internacionales de prevención y tratamiento de las NVPO (3-8) y en algún caso por instituciones sanitarias o sociedades científicas en nuestro país. Este trabajo tiene como objetivo la emisión de recomendaciones a nivel nacional. En el Apéndice 1 se explica brevemente la metodología empleada y los objetivos. El Apéndice 2 contiene las escalas utilizadas en la valoración de la evidencia de las publicaciones consultadas.

EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas y de los nuevos fármacos disponibles en la actualidad, la incidencia de NVPO se ha mantenido sin grandes cambios en las últimas décadas. Se estima que un 20-30% de pacientes sometidos a cirugía las sufren, si bien la tasa puede llegar hasta el 80% en los grupos de mayor riesgo (3). En una revisión de síntomas postoperatorios en procedimientos ambulatorios tras el alta hospitalaria, se observó una incidencia de náuseas del 17% (rango 0-35%) y de vómitos del 8% (0-16%), destacando que un 14% de los pacientes presentaron síntomas de 3 o más días de duración (9). Para otros autores la incidencia oscila entre 30 y 46% (10).

La incidencia en niños es el doble que en la población general (3,11) y aún más grave de lo que las estadísticas pueden constatar, ya que el niño menor de 4 años es incapaz de expresar verbalmente cuándo padece náuseas, y sólo se puede valorar objetivamente la existencia del vómito. Por este motivo, al hablar de NVPO en niños se suele adoptar el término de vómitos postoperatorios (VPO) suprimiendo el término de náuseas.

No existe acuerdo sobre la definición de NVPO tardíos. En el ámbito de la cirugía ambulatoria (CMA), los términos de NVPO tardíos o NVPO post-alta se utilizan

para referirse a los que ocurren tras el alta del paciente, aunque esto ocurra en las primeras 24 horas. Desde un punto de vista práctico, en este trabajo consideramos indistintamente NVPO tardíos los que ocurren tras las primeras 24 horas de la cirugía o bien tras el alta a domicilio en el caso de CMA, pudiendo aparecer hasta 72 horas después de la cirugía. Aunque se acepta que las NVPO tardíos son uno de los problemas más habituales en CMA, su incidencia real ha sido poco valorada. Su estudio precisa el diseño de un sistema específico para su detección ya que, en la mayoría de los casos, los pacientes no lo comunican espontáneamente a los médicos responsables (9,12). En dos estudios recientes se observó que la incidencia de emesis tardía era 10-20% (13) pero aumentaba a 30-60% cuando se consideraba además la existencia de náuseas (14). Así pues, las NVPO constituyen un problema con una considerable incidencia desde el postoperatorio inmediato hasta la recuperación tardía en el domicilio del paciente.

FISIOPATOLOGÍA

Se cree que el vómito es, desde el punto evolutivo, un mecanismo de defensa frente a las toxinas ingeridas. Una primera línea de defensa sería la omisión de ciertas comidas o sustancias por su olor o su sabor. La segunda línea sería la detección en el aparato digestivo de toxinas y la reacción nauseosa, la cual evitaría seguir consumiendo la sustancia, y la respuesta del vómito, que purga el organismo de las toxinas ya ingeridas. Existiría una tercera línea que sería la detección de las toxinas en la circulación por sensores localizados en el sistema nervioso central (SNC), seguida también de náuseas y vómitos (NV). Los fármacos antineoplásicos, los agentes anestésicos, los opiáceos, etc. probablemente entran en contacto, a través de la circulación, con sensores en la mucosa intestinal y en el SNC induciendo la respuesta de defensa. El mecanismo responsable de las náuseas es mal conocido. Posiblemente requiere participación de la corteza cerebral, ya que es una sensación consciente (15). Estudios electroencefalográficos revelan que durante las náuseas se activan regiones de la corteza temporofrontal. El vómito es un acto reflejo complejo coordinado desde el tronco cerebral y efectuado por contracción de la musculatura del tracto digestivo, de la faringe, facial y lingual, diafragma y de las paredes abdominal y torácica, simultáneas a la relajación del esfínter esofagogástrico. Esta respuesta motora, a menudo, pero no siempre, es precedida por la sensación de náuseas. El SNC juega un papel crítico en la fisiología de NV, recibiendo y procesando los impulsos eméticos aferentes y generando las señales eferentes que son enviadas a di-

ferentes órganos y tejidos en el proceso que produce el vómito (16,17) aunque existen muchas áreas de incertidumbre (18). Los estímulos aferentes pueden ser iniciados en diferentes lugares de la anatomía: en el tracto digestivo, en la orofaringe, esófago, estómago e intestino; en el mediastino; en la pelvis renal; en el peritoneo, etc. y en el SNC, en la corteza cerebral, laberinto y otros componentes del oído.

Se han identificado varios receptores cuya activación produce el reflejo emético: histamínicos H1, muscarínicos M1, encefalinérgicos, dopaminérgicos D2, serotoninérgicos 5-HT3, neuroquininérgicos NK1. La excitación de los receptores cannabinoides CB1 inhibe el reflejo emético. El área postrema es rica en receptores opioides, muscarínicos, dopaminérgicos D2 y serotoninérgicos 5-HT3. Los núcleos relacionados con el vómito tienen principalmente receptores dopaminérgicos y la activación de los receptores 5-HT3 provoca la liberación de dopamina. Los receptores histaminérgicos tipo H1 se concentran principalmente en el núcleo solitario y núcleo vestibular. También se conoce la existencia de receptores CB1 cannabinoides localizados en los centros medulares del vómito. La coordinación de los cambios autonómicos asociados con la emesis ocurre al nivel de la médula oblongada en el tronco cerebral. Los receptores quimiosensibles detectan los agentes eméticos en la sangre: algunos agentes interactúan selectivamente con un receptor, mientras otros activan un rango más amplio de receptores. Una vez activados, la cadena de señales transmite esta información por medio de neuronas en el área postrema al núcleo del tracto solitario adyacente. Estas neuronas tienen aferencias a un generador central que coordina la secuencia de la emesis. Es importante señalar que no hay un único "centro del vómito" sino grupos neuronales localizados de modo disperso en la médula que son activados en secuencia por el generador central (16).

Las NVPO tienen implicaciones clínicas como la interrupción o retraso de la dieta y medicación oral, la hipovolemia e hipotensión ortostática, alteraciones electrolíticas etc. o más graves como la dehiscencia de suturas, hemorragias o formación de hematomas, elevación de la presión intraocular o intracraneal entre otras. Por otra parte, el malestar del paciente es evidente y supone una mayor dependencia de cuidados de enfermería.

NVPO EN EL ADULTO. FACTORES DE RIESGO

La etiología de las NVPO es multifactorial. Rara vez un solo factor es el único causante, siendo habitual que factores del paciente, de la anestesia o de la cirugía aparezcan combinados en el enfermo que las padece

(19,20). Son factores de riesgo aquéllos que en la mayoría de los estudios se han revelado como predictores independientes. En la tabla I se resumen los factores con poder de predicción estadísticamente significativo de padecer NVPO en adultos (3,13,21-25). Entre ellos, el tipo de la cirugía no es unánimemente admitido como factor independiente del riesgo, quizá por las múltiples variables que ocurren en el contexto quirúrgico, salvo cuando las consecuencias de las NVPO pueden ser especialmente graves (postoperatorio de cirugía maxilofacial con oclusión bucal, riesgo de dehiscencia de sutura, etc.), lo cual implicaría riesgo inverso.

TABLA I. FACTORES DE RIESGO PARA NÁUSEAS Y VÓMITOS POSTOPERATORIOS

Factores dependientes del paciente:

- Sexo femenino: factor predictivo más importante (IA).
- Paciente no-fumador (IVA).
- Historia previa de NVPO o cinetosis (IVA).

Factores relacionados con la anestesia:

- Uso de anestésicos volátiles: dosis dependiente (IA).
- Óxido nitroso (IIA)*.
- Uso de opioides intra (IIA) y postoperatorios (IVA): dosis dependiente.

*Factores relacionados con la cirugía**:*

- Duración de la cirugía (cada aumento en la duración de 30 minutos aumenta el riesgo un 60%).
- Tipo de cirugía (laparoscópica, laparotomía, mama, estrabismo, plástica, maxilofacial, ginecológica, abdominal, neurológica, oftalmológica, de tiroides, urológica).

*El efecto emético del óxido nitroso es anulado por la administración simultánea de propofol (25). **Este punto resulta controvertido (véase texto).

Otros factores no independientes de riesgo son la gastroparesia con vaciado lento del estómago (diabéticos), el ayuno prolongado, la ansiedad, la irritación peritoneal, o el uso de neostigmina para revertir la acción de los bloqueantes neuromusculares. Pueden serlo también los antecedentes de migraña, pertenecer a ciertos grupos étnicos y el uso de opiáceos de larga duración. No parecen serlo, sin embargo, la fase precoz de la menstruación, la obesidad o la administración de oxígeno a concentraciones intermedias-bajas (30%). Existen pacientes con un bajo umbral para las NV en otras situaciones (cinetosis, dispepsia, etc.) que presentan un riesgo más elevado de NVPO quizá debido a un arco reflejo para el vómito muy desarrollado.

Escalas de riesgo

Se han desarrollado distintas escalas que permiten estratificar a los pacientes según el riesgo de padecer NVPO. Entre ellas cabe destacar:

Escala de Palazzo, 1993 (26): Los factores independientes significativos hallados fueron el sexo, historia previa de emesis, la administración de opiáceos postoperatorios, y la interacción entre el sexo y antecedentes de emesis.

Escala de Koivuranta, 1997 (23): Se trata de una escala simplificada basada en los cinco factores predictivos más fuertes y equipotentes para NVPO: sexo femenino, antecedentes de NVPO, duración de la intervención mayor de 60 minutos, historia de cinetosis y el hecho de no ser fumador. Según su presencia, el riesgo de náuseas aumenta del 17% cuando no existe ningún factor, al 18%, 42%, 54%, 74% y 87% al aumentar el número de factores presentes. De forma correspondiente, el riesgo de vómito es del 7%, 7%, 17%, 25%, 38% y 61%.

Escala de Apfel, 1999 (24): Los cuatro factores predictivos más importantes fueron: sexo femenino, antecedentes de cinetosis o NVPO previos, no fumador, y el uso de opiáceos postoperatorios. La probabilidad estimada de NVPO es 10%, 21%, 39%, 61% y 78% si ninguno, uno, dos, tres o cuatro de los factores de riesgo están presentes (Tabla II). No sólo se creó una puntuación de riesgo para padecerlas, sino que los autores investigaron si dichas escalas eran válidas en distintos centros, así como si se podía simplificar sin perder su poder discriminativo. Mientras que la clasificación de riesgo de Apfel tiene un elevado valor predictivo en el caso de las NVPO ocurridas en las primeras 24 horas de postoperatorio, no ha podido establecerse una correlación entre dicha clasificación predictiva y la incidencia de NVPO tardíos (13).

Escala de Sinclair, 1999 (27): Recoge variables tanto del paciente como de la anestesia, y da mucha importancia a los factores derivados de la intervención.

TABLA II. ESCALA DE APFEL ET AL. (24) Y ESTIMACIÓN DEL RIESGO

<i>Factores de riesgo</i>	<i>Estimación del riesgo</i>		
	<i>Puntos</i>	<i>Puntos</i>	<i>Probabilidad de NVPO %</i>
Ninguno	0	0	10
Sexo femenino	1	1	21
No-fumador	1	2	39
Historia de NVPO o cinetosis	1	3	61
Opioides postoperatorios	1	4	78
Suma	0...4		

Todas las escalas de riesgo evaluadas parecen tener una precisión moderada en la predicción de NVPO siendo las más simples, y por tanto de mayor aplicación clínica, igual de precisas que las más complejas. La escala de Apfel et al. es la más apropiada para la estratificación del riesgo (Tabla II).

RECOMENDACIÓN 1. *La evaluación preanestésica debe estimar en todos los pacientes la posibilidad de presentar NVPO. La escala de Apfel et al. Permite una valoración y estratificación rápidas en el adulto.*

PROFILAXIS EN EL ADULTO

El objetivo principal respecto a las NVPO es la prevención. Actualmente, la estrategia aceptada es identificar el riesgo basal y según su estratificación, adoptar medidas de reducción del riesgo y aplicar la profilaxis farmacológica (3-7,13,19,24).

Fármacos útiles (se escribe entre paréntesis el nivel de evidencia): Los agentes empleados actualmente para la profilaxis de las NVPO son, casi todos, antagonistas de los receptores implicados en activar el reflejo emético. En España, únicamente los setrones, el droperidol, el aprepitant y la metoclopramida (a dosis de 10 mg) incluyen esta indicación en su ficha técnica.

Antagonistas dopaminérgicos D2: El droperidol (0,625-1,25 mg) presenta la mejor relación coste-efectividad en estudios previos (véase adelante) para la profilaxis de las NVPO con un NNT (número de pacientes que deben ser tratados para conseguir alguno de los efectos deseados en uno de ellos) de 5 (28,29). A dosis de 1,25 mg es más antinauseoso que el ondansetrón sin aumentar la sedación ni otros efectos secundarios. Es más efectivo cuando se administra al final de la cirugía (IIA) pero en este caso puede producir una ligera sedación postoperatoria. Desde que la FDA emitió en el año 2001 una alerta por la posibilidad de arritmias ventriculares graves, se dejó de disponer de él en España. Recientemente se ha reintroducido con dos únicas indicaciones: prevención y tratamiento de las NVPO, y de las NV inducidas por la morfina o derivados en la analgesia controlada por el paciente (PCA). En otros países es actualmente recomendado como fármaco de primera línea en la profilaxis de NVPO (30).

El haloperidol a dosis bajas (1-2 mg) es eficaz en la profilaxis y tratamiento de las NVPO (NNT entre 4 y 6). Ha mostrado una efectividad similar al droperidol y el ondansetrón, con los mismos efectos adversos (29).

Sin embargo, la ficha técnica del haloperidol no incluye la indicación para la profilaxis de las NVPO. La

metoclopramida es un antiemético procinético muy utilizado en nuestro entorno, pese a cuestionarse su eficacia a la dosis habitual de 10 mg iv (31-33). A dosis más altas (20-50 mg) es efectiva (NNT 17 y 11 para dosis de 25 y 50 mg respectivamente) (33), pero aumenta la tasa de efectos adversos (33,34). Actualmente en diferentes centros europeos y de EE.UU. sigue teniendo un lugar en los protocolos de prevención y tratamiento de las NVPO (33,35), mientras otros autores excluyen esta posibilidad (36). La clorpromacina es efectiva pero igualmente presenta inconvenientes por sus efectos secundarios.

Corticosteroides: La dexametasona ha mostrado efectividad (NNT 4) en la prevención de las NVPO (IIA) (37). Las dosis empleadas varían de 4 a 10 mg iv y presenta una eficacia similar al ondansetrón y droperidol. Es más eficaz cuando se administra antes o durante la inducción anestésica (IIIA).

Antagonistas de los receptores de serotonina (5-HT₃): El ondansetrón (4 a 8 mg iv) es útil (IA) en la prevención de las NVPO (NNT 8 y 6 respectivamente) y equivalente a dexametasona o droperidol (38,39). Se aconseja administrarlo al final de la cirugía (IIIA).

Dentro de este grupo se incluyen otros fármacos para la prevención de las NVPO: dolasetrón (12,5 mg) (no disponible en nuestro país), tropisetron (5 mg), granisetron (0,35-1 mg) y palonosetrón (1 µg/kg). No existe evidencia de diferencias en cuanto a eficacia o perfil de seguridad entre ellos, sin embargo el palonosetrón presenta la vida media más larga (40,41). En los últimos años varios trabajos han revisado la posible falta de eficacia de los antagonistas 5-HT₃ en algunos pacientes en relación con factores farmacogenéticos (42-44).

Antagonistas neuroquinérgicos (NK₁): El aprepitant (40 mg oral, 1-3 h antes cirugía) es el único antagonista NK₁ admitido en la actualidad para la profilaxis de las NVPO (45). Su eficacia en la prevención de vómitos parece superior y de más larga duración que la de otros antieméticos, aunque no muestra superioridad en el caso de la prevención de las náuseas. El lugar que ocupa en la profilaxis de las NVPO todavía está por definir (46).

Antagonistas colinérgicos muscarínicos: El parche transdérmico de escopolamina (4 h antes finalizar la cirugía) es útil en la profilaxis de las NVPO. Presenta el inconveniente de sus efectos secundarios colinérgicos (4). No está disponible en España.

Antagonistas histaminérgicos (H₁): La prometazina (12,5-25 mg iv), la dexclorfeniramina (5 mg iv) y el dimenhidrinato (1 mg/kg iv; en España sólo disponible por vía oral) son fármacos útiles pero menos empleados debido a su efecto sedante.

Medidas no farmacológicas: Hay técnicas alternativas para la prevención de las NVPO: acupuntura, elec-

troacupuntura (punto P6), acupresión, estimulación eléctrica transcutánea y la hipnosis que pueden resultar eficaces (3,47). Estas técnicas son difíciles de aplicar en la clínica y no han sido consideradas en este trabajo.

Abordaje multimodal

En pacientes con riesgo moderado o alto se recomienda aplicar un abordaje multimodal, también denominado “antiemesis balanceada” o “manejo antiemético multimodal”, utilizando por un lado técnicas perioperatorias y anestésicas que reduzcan el riesgo basal y por otro profilaxis farmacológica (3,48,49). Se ha dicho que el empleo adecuado de esta estrategia podría reducir la incidencia de NVPO hasta casi 0% (12). Las medidas generales incluyen: anestesia regional en vez de general; propofol en la inducción y mantenimiento; evitar el óxido nitroso y los agentes halogenados; disminuir los opiáceos perioperatorios; evitar dosis altas de neostigmina (> 2,5 mg); hiperhidratación (> 20 ml/kg/h); así como otras medidas con evidencia cuestionable: reducir la ansiedad con midazolam, mantener FiO2 perioperatorias altas (> 0,8), evitar la bradicardia y/o la hipotensión con efedrina (0,5 mg/kg/im), evitar la hipoxia, la hipoglucemia y el dolor.

La profilaxis puede realizarse con monoterapia o mediante la asociación de varios fármacos. La tabla III muestra la profilaxis indicada en función del nivel de riesgo. Pese a no ser factor independiente de riesgo, como ya se ha mencionado, la mayoría de autores consideran el tipo de cirugía en la indicación de la profilaxis.

La utilización de un solo fármaco para prevenir la aparición de NVPO puede ser adecuada para algunos pacientes con riesgo bajo o moderado, pero ninguno ofrece una protección completa frente al vómito. La administración de un solo fármaco reduce la incidencia de NVPO aproximadamente en un 26%. La combina-

ción de fármacos que bloquean diferentes receptores es aditiva y está indicada para la profilaxis en algunos pacientes con riesgo moderado y en todos los pacientes de riesgo alto (28). En estos pacientes, si además se emplea un abordaje multimodal, se podría reducir un 56% el riesgo basal (desde 80% hasta 24% en pacientes con puntuación Apfel = 4) (50). Las combinaciones de antieméticos más estudiadas han sido el droperidol y/o la dexametasona con un antagonista de la serotonina y han mostrado una eficacia similar pero superior respecto a un fármaco único (29,51). La asociación de droperidol con dexametasona es una buena opción en general, teniendo la ventaja de reservar los setrones para el tratamiento cuando fracasa la profilaxis. En los pacientes de riesgo alto se establece con frecuencia una terapia farmacológica triple (droperidol, setrones, dexametasona).

RECOMENDACIÓN 2. Salvo en pacientes con puntuación Apfel 0 o pacientes con puntuación Apfel 1 sometidos a cirugía de riesgo emético bajo, en los demás casos de anestesia general se debe realizar profilaxis. Dexametasona, droperidol y ondansetrón tienen eficacia similar. La utilización de dexametasona o droperidol tiene la ventaja de reservar el ondansetrón como tratamiento en caso de fracaso de la profilaxis. En profilaxis o tratamiento la elección de los fármacos debe tener en consideración posibles factores individuales en cada paciente.

RECOMENDACIÓN 3. Cuando la puntuación Apfel es 2-3 se deben adoptar medidas generales de disminución del riesgo basal y emplear terapia profiláctica doble (abordaje multimodal). La asociación de dexametasona y droperidol tiene la ventaja de reservar el ondansetrón para el tratamiento en caso de fracaso de la profilaxis.

TABLA III. PROFILAXIS DE LAS NÁUSEAS Y LOS VÓMITOS PREOPERATORIOS (NVPO) EN FUNCIÓN DEL NIVEL DE RIESGO

Nivel de riesgo*	Reducir riesgo anestésico**	Profilaxis
Muy bajo o bajo (0-1 puntos; ≤ 20%)	Sí en cirugía de riesgo	No o monoterapia***
Moderado (2 puntos; ≤ 40%)	Sí: medidas generales	Monoterapia o terapia doble***
Alto o muy alto (3-4 puntos; > 40%)	Sí: medidas generales y TIVA	Terapia doble o triple***

*Según puntuación en la escala de de Apfel et al. (24) **Medidas generales para reducir riesgo anestésico (Ver texto: abordaje multimodal). ***En caso de cirugía con mayor riesgo emético: laparoscópica, laparotomía, mama, estrabismo, plástica, maxilofacial, ginecológica, abdominal, neurológica, oftalmológica, de tiroides, urológica. Monoterapia: droperidol 0,625-1,25 mg o dexametasona 4-8 mg. Terapia doble: droperidol 0,625-1,25 mg + dexametasona 4-8 mg. Terapia triple: droperidol 0,625-1,25 mg + dexametasona 4-8 mg + ondansetrón 4-8 mg.

RECOMENDACIÓN 4. *Con puntuación Apfel 4 se deben adoptar medidas generales de disminución del riesgo basal y emplear terapia profiláctica triple mediante dexametasona, droperidol y ondansetrón.*

TRATAMIENTO EN EL ADULTO

Se ha comprobado que tras un primer episodio, la recurrencia de NV si no se emplea tratamiento o se administra placebo es 84 y 65% respectivamente en el caso de náuseas junto con vómitos (previos) y de 78 y 65% para vómitos (52). Así pues, el tratamiento de las NVPO es imperativo en cualquier caso, independientemente del régimen profiláctico utilizado. En general, los fármacos utilizables como tratamiento son los mismos que en profilaxis, y la combinación de varios es, también en este caso, más efectiva que la administración de sólo uno de ellos (33,52). El tratamiento difiere según la situación de partida, es decir, dependiendo de si se ha usado o no pauta de profilaxis y si ha sido así, del fármaco usado en la profilaxis (Tabla IV).

TABLA IV. TRATAMIENTO DE LAS NÁUSEAS Y VÓMITOS POSTOPERATORIOS (NVPO) EN PACIENTES SIN PROFILAXIS O CON PROFILAXIS FALLIDA

<i>Profilaxis inicial</i>	<i>Tratamiento propuesto</i>
Sin profilaxis	
Dexametasona	Antagonistas 5 HT ₃ (II A)
Droperidol	
Antagonista 5-HT ₃	Droperidol u otro agente antiemético (V)
Terapia doble	Usar agente diferente a la profilaxis (V)
Terapia triple	No repetir terapia Usar fármacos diferentes a triple terapia (V)
Vómitos en las 6 primeras horas	Propofol 20 mg iv (IIIB)
Terapia triple	Repetir 5 HT ₃ o droperidol
Vómitos a partir de las 6 primeras horas	No repetir dexametasona o parche de escopolamina Usar fármaco diferente clase (V)

Los antagonistas 5-HT₃ son los fármacos que tienen acción más antiemética, siendo las dosis que se usan en el tratamiento inferiores a las profilácticas: ondansetrón 1 mg iv, dolasetrón 12,5 mg iv (no disponible en España), granisetón 0,1 mg iv y tropisetón 0,5 mg (NNT 4-5) (53). El ondansetrón a dosis de 1-4 mg iv produce remisión de los síntomas durante 24 horas en al menos el 40% de los pacientes. Los tratamientos al-

ternativos son droperidol 0,625-1,250 mg iv, o prometazina 6,25-12,5 mg iv. El droperidol es útil en el tratamiento de las NVPO una vez instauradas a las dosis citadas (28,54). No existen suficientes datos respecto a la utilización de dexametasona, pero puede ser un fármaco complementario útil para mejorar la eficacia y duración del tratamiento antiemético (35). Se ha comprobado que el propofol a dosis bajas (20 mg iv) puede ser útil como terapia de rescate, siendo igual de eficaz que el ondansetrón, pero con una duración del efecto bastante más breve (55).

En presencia de NVPO la primera medida a tomar es descartar factores que puedan contribuir como la presencia de sangre en la orofaringe o deglutida, dolor, íleo u obstrucción intestinal, y/o las náuseas secundarias a los mórficos usados como medicación analgésica. Si el paciente no ha recibido profilaxis para las NVPO o fracasa la profilaxis con dexametasona o droperidol se recomienda utilizar ondansetrón 1 mg iv. Cuando el paciente ha sido premedicado con setrones y aparecen los vómitos, no debe repetirse nueva dosis antes de 6 horas, ya que no mejora la eficacia (56). En el caso de que se haya usado terapia doble deben buscarse fármacos alternativos. Habib y Gan observaron que en casos de fracaso de la profilaxis con ondansetrón o droperidol, la prometazina o dimenhidrinato podrían ser útiles (57). Si se ha usado la triple terapia y ocurren vómitos en el postoperatorio inmediato, ningún fármaco debe repetirse en las primeras 6 horas desde su administración y es preciso buscar otras opciones (prometazina, escopolamina, metoclopramida, propofol). Cuando los vómitos aparecen pasadas las 6 horas de la profilaxis, se puede repetir una nueva dosis de droperidol o de antagonistas 5-HT₃, pero no así de los parches de escopolamina ni de dexametasona cuyo intervalo de dosificación no debe ser inferior a 8 horas.

RECOMENDACIÓN 5. *Si no se ha empleado profilaxis, la primera opción de tratamiento de las NVPO es ondansetrón, 1 mg iv. Si se ha empleado profilaxis se aconseja cambiar de familia de fármacos. Cuando no sea posible se aconseja esperar 6 horas para repetir fármaco o emplear tratamientos alternativos.*

EFFECTOS SECUNDARIOS E INTERACCIONES

Antagonistas 5HT₃: Son bien tolerados en general y tienen un perfil terapéutico apropiado. Los efectos secundarios del ondansetrón incluyen cefalea [NNH (El NNH es el número total de pacientes que deben ser tratados para observar un efecto secundario en uno de

ellos) (NNH36)], estreñimiento (NNH 23), vértigo ligero y sedación muy ligera, mientras se ha demostrado que carece de efectos extrapiramidales y disfóricos (38). Ocasionalmente se ha observado aumento de las enzimas hepáticas (NNH 31). Todos los antagonistas 5HT3 bloquean *in vitro* los canales cardiacos de sodio (58) y tienen por lo tanto posibilidad de alterar la conducción cardiaca. Ondansetrón, tropisetron y granisetron pueden causar aumento del intervalo QT y disminucion de la frecuencia cardiaca. Por este motivo, el dolasetron no está aprobado en la prevencion y tratamiento de NVPO, ni en uso pediátrico, en algunos países como Canadá.

No existen interacciones clínicamente importantes entre antagonistas 5HT3 y otros fármacos comúnmente utilizados en el periodo perioperatorio. Dado el metabolismo a través del sistema del citocromo P450, en teoría la utilización de fármacos que aumenten o disminuyan esta vía metabólica podría variar la eficacia de aquéllos. La competición entre los antagonistas 5HT3 y la serotonina podría ser una interacción potencial en aquellos enfermos en tratamiento con inhibidores de su recaptación (59). La combinación de 5HT3 con dexametasona o droperidol es igual de segura que la monoterapia (60).

Metoclopramida: Se ha descrito sedación, ansiedad y reacciones extrapiramidales que incluyen inquietud, distonía muscular (trismus, tortícolis, opistótonos y crisis oculogiras), pseudoparkinsonismo y discinesia tardía, como principales efectos secundarios a dosis altas (31,33). Por otra parte, su administración puede asociarse a efectos cardiovasculares como hipotensión arterial y bradicardia o taquicardia (NNH 41, 24 y 11 para dosis de 10, 25 y 50 mg respectivamente). Excepcionalmente se pueden desarrollar arritmias graves, quizá en relación con la administración simultánea de ondansetrón (61) o incluso asistolia en relación con neuropatía diabética (62).

Neurolepticos: En la prevencion y tratamiento de las NVPO se ha utilizado fundamentalmente droperidol. La incidencia global de eventos adversos asociados a la administración de droperidol con dosis hasta 2,5 mg no es diferente de la observada con placebo. La incidencia, sin embargo, aumenta al incrementar las dosis. Cuando éstas se mantienen entre 0,625 y 1,250 mg la tasa es similar a la observada tras 4 mg de ondansetrón pero con menor incidencia de cefalea (63). Utilizado en la prevencion de las NV asociados a PCA de morfina, varios estudios identificaron también relación entre dosis superiores a 4 mg/día y eventos adversos, pero con dosis menores la tasa era similar a la observada con placebo (64). En otro metanálisis la incidencia de síntomas extrapiramidales no fue supe-

rior a placebo (28). En general, la tolerabilidad de droperidol es similar a la de los setrones, siendo los principales problemas la sedación y la cefalea respectivamente. Otros efectos colaterales a dosis más altas que las recomendadas como antiemético son la inquietud, ansiedad y reacciones extrapiramidales. A dosis altas las butirofenonas se han relacionado con síndrome neuroleptico maligno.

La inyección intravenosa de droperidol puede prolongar el intervalo QT en el electrocardiograma. Dicha prolongación se debe probablemente a su acción bloqueante sobre la corriente rectificadora de los canales de potasio Ikr (65). En 2001 la Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU. recomendó la adición en el prospecto del fármaco de una advertencia sobre la posibilidad de arritmias ventriculares graves tipo *torsades de pointes* tras su administración, si bien a dosis más altas que las recomendadas para la prevencion y tratamiento de las NVPO, lo que indirectamente provocó la suspensión de su comercialización en varios países de Europa, incluido España (66). Desde entonces, varios estudios originales han aportado datos sobre la seguridad del fármaco y varios editoriales han considerado injustificada dicha recomendación (67-71). Por otra parte, no existe una relación directa entre prolongación del intervalo QT y *torsades de pointes* (72). En la actualidad, se estima que la probabilidad de desarrollar *torsades de pointes* por droperidol sin otros factores contribuyentes es extremadamente baja (70), pero deben considerarse dichos factores en cada paciente.

Como ya se ha mencionado, la coadministración de droperidol y ondansetrón es tan segura como la monoterapia (60). No existe tampoco interacción aparente entre droperidol y dexametasona teniendo su combinación un perfil de seguridad similar (73). Cabe señalar, finalmente, que la mezcla en solución salina de droperidol y morfina es estable hasta 14 días (74).

Antihistamínicos: Sus mayores desventajas son sequedad de boca, visión borrosa, sedación y retención urinaria que pueden retrasar el alta del paciente (75).

Dexametasona: No se han descrito efectos secundarios graves relacionados con la administración de una dosis única (37). Existen dudas sobre algunos efectos potenciales como inmunosupresión e infección de herida, disfunción del eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal, retraso de cicatrización, y necrosis avascular de la cabeza femoral. Los pacientes diabéticos, aquéllos con ulcus o gastritis y los pacientes inmunodeprimidos deberían ser considerados de riesgo para la administración de corticoides. Algunos pacientes se han quejado de escozor perineal tras la inyección por lo que se suele administrar tras la inducción anestésica.

Clorpromazina y prometazina: Ambas pueden producir efectos extrapiramidales, desde inquietud a crisis oculogiras. Las fenotiazinas en general pueden producir hipotensión e importante sedación y letargia que podrían retrasar el alta.

Escopolamina transdérmica: Sus efectos secundarios son importantes: boca seca, alteraciones visuales, vértigo y agitación. Además, existe la posibilidad de sedación, disfunción de memoria, disforia y ocasionalmente confusión, desorientación y alucinaciones. Estos efectos son más acusados en las poblaciones infantil y geriátrica.

Antagonistas de la neuroquininérgicos: El perfil de seguridad de aprepitant y su profármaco intravenoso fosaprepitant es elevado, sin producción de sedación, cefalea o prolongación del intervalo QT. Sin embargo, tienen un metabolismo complejo a través del sistema del citocromo P450. Varios estudios han demostrado la inducción de las vías P450-3A4 y P450-2C9 y la alteración de los niveles plasmáticos de fármacos como dexametasona o cumarinas cuando se utilizan simultáneamente (76).

NVPO EN NIÑOS

Como ya se ha mencionado, las NVPO son un problema postoperatorio doble de frecuente en los niños que en el adulto. La repercusión clínica de los VPO es mayor que en el adulto, ya que el niño se deshidrata en el periodo perioperatorio más fácilmente, por lo que si además padece vómitos se retrasará mucho la ingesta y puede sufrir una deshidratación significativa más fácilmente. Las NVPO son una de las principales causas de reingreso postoperatorio en la cirugía ambulatoria en niños. Por otra parte, es frecuente el tratamiento insuficiente en los niños más pequeños, ya que por una parte el niño por sí mismo no puede reclamar directamente el tratamiento y los padres no se alarman en exceso al haber visto vomitar a sus hijos en procesos virales, y por otra parte, algunos médicos menos habituados al tratamiento de niños emplean poco los fármacos antieméticos por desconocimiento de dosis e interacciones. Todo esto hace que sea imprescindible el desarrollo de guías claras de profilaxis y tratamiento de las NVPO en el paciente pediátrico (3,11,77).

Factores de riesgo

El riesgo es alto desde los 3 años hasta la pubertad. La menor incidencia de VPO se produce por debajo de los 3 años y el pico máximo de incidencia entre los 9 y

14 años, llegando a presentar VPO más del 40% de los adolescentes. Tras la pubertad el sexo disminuye un 13% por cada década de edad. El género no parece ser un factor de riesgo para la aparición de VPO en los niños, ya que hasta la pubertad no existen diferencias significativas entre niños y niñas (3,11,78). Un factor de riesgo específico es la ansiedad o el miedo al separarlos de los padres. Los niños que no han sido adecuadamente premedicados antes de ser separados de sus padres presentan el doble de incidencia de VPO (11,79). El tipo y duración de la cirugía son factores de riesgo importantes. El riesgo aumenta cuando la cirugía dura más de 30 minutos. Varios tipos de cirugía se asocian con una incidencia muy elevada (mayor del 40%) de VPO en niños: amigdalectomía, timpanoplastia, implante coclear, cirugía de estrabismo, otoplastia para corrección de orejas procidentes, orquidopexia y apendicectomía (3,11,80).

La escala de Eberhart et al. para valorar el riesgo de VPO en niños, pese a que no valora algunos factores de riesgo, es la más utilizada por su fácil aplicación (Tabla V) (81).

RECOMENDACIÓN 6. Debe estimarse en todos los niños la posibilidad de presentar NVPO. La escala de Eberhart et al. permite una valoración y estratificación del riesgo rápidas.

TABLA V. ESCALA DE EBERHART ET AL. (81) Y ESTIMACIÓN DEL RIESGO

<i>Factores de riesgo de VPO en niños</i>	<i>Estimación del riesgo</i>		
	<i>Puntos</i>	<i>Puntos</i>	<i>Probabilidad de NVPO %</i>
Ninguno	0	0	10
Edad igual o mayor de 3 años	1	1	21
Cirugía de más de 30 minutos	1	2	39
Historia de NVPO en familiares	1	3	61
Cirugía de estrabismo	1	4	78
Suma	0..4		

Profilaxis (Tabla VI)

Según la mayoría de los estudios de coste-efectividad se considera que cualquier cirugía que presente una incidencia de VPO igual o superior al 35-40% debe ser subsidiaria de una pauta intraoperatoria de profilaxis: según la escala de Eberhart en cualquier cirugía que presente una puntuación de 2 o superior se

TABLA VI. PROFILAXIS Y MANEJO DE LOS VÓMITOS POSTOPERATORIOS (VPO) EN NIÑOS

1. Aplicar las medidas generales de prevención de vómitos en todos los niños:
 - a. Premedicación adecuada en tiempo y dosis (midazolam).
 - b. Prevención de deshidratación perioperatoria y rehidratación efectiva.
 - c. Asociar a la anestesia general técnicas locorreregionales si es posible.
 - d. Asociar sedación a las técnicas locorreregionales.
 - e. Vaciamiento gástrico rutinario antes de despertar.
 - f. Resto de medidas comunes con el paciente adulto.
2. Aplicar escala de riesgo de VPO de Eberhart:
 - a. Si puntuación = 0: no medidas profilácticas farmacológicas.
 - b. Si puntuación = 1: droperidol o dexametasona.
 - c. Si puntuación ≥ 2 : terapia combinada con dos fármacos:
 - 1°. Droperidol o dexametasona. (ventaja de esta pauta: se reserva ondansetrón para el tratamiento de VPO en las primeras 6 horas).
 - 2°. Droperidol + ondansetrón.
 - 3°. Dexametasona + ondansetrón.
3. Tratamiento de VPO en postoperatorio:
 - a. Los setrones son los fármacos más eficaces en el tratamiento de VPO.
 - b. No se debe repetir el mismo fármaco usado en la profilaxis durante las primeras 6 horas postoperatorias.
 - c. Si no recibió profilaxis farmacológica previa:
 - 1°. Droperidol.
 - 2°. Ondansetrón.
 - d. Si recibió profilaxis farmacológica previa:
 - 1°. Primeras 6 horas: no repetir fármaco de profilaxis.
 - 2°. Pasadas las 6 primeras horas: igual que si no se hubiera hecho profilaxis.

debe prescribir profilaxis intraoperatoria (81). La pauta de profilaxis más conveniente será la que consiga una mayor reducción de aparición de VPO y menores efectos secundarios y a iguales porcentajes de reducción la que tenga el menor coste directo (77,78,80). Al igual que en los adultos, se sabe que es más eficaz la profilaxis con dos fármacos que con uno, de tal forma que si existe un riesgo igual o superior al 30% (Eberhart ≥ 2) se debe realizar profilaxis con dos fármacos. Las pautas de profilaxis con un solo fármaco sólo se aconsejan para pacientes con riesgo de VPO del 20-25% (Eberhart = 1). Por debajo del 15% (Eberhart = 0) no se indican pautas de profilaxis sistematizadas.

Dada la incidencia doble que en adultos, se recomienda aplicar siempre las medidas generales de prevención de VPO. La correcta premedicación preoperatoria en tiempo y efecto es uno de los principales puntos a tener en cuenta. El fármaco más utilizado para la premedicación en niños es el midazolam (0,3 mg/kg intranasal en menores de 5 años y 0,4 mg/kg sublingual a partir de 6 años, dosis máxima 10 mg). Se debe realizar vaciado gástrico de forma rutinaria antes de la extubación, especialmente en la adenoamigda-

lectomía. Finalmente, es muy recomendable dejar siempre escrita una pauta de tratamiento en caso de aparición de VPO a pesar de las medidas profilácticas que se hayan adoptado, lo que permitiría un tratamiento precoz y más eficiente de los VPO (Tabla VI) (3,11).

La eficacia de los antagonistas de los receptores 5HT₃ es similar a la de dexametasona o droperidol. Aunque siguen siendo muy empleados como primera elección, deberían ser considerados fármacos de segunda opción para la profilaxis de VPO en niños (11,78,80), para poder utilizarlos como primera línea en el tratamiento.

La dexametasona es uno de los fármacos de primera línea en la profilaxis de VPO en niños. Inicialmente se utilizaron megadosis de 1 mg/kg (máximo 24 mg), creyendo que el mecanismo de acción era un efecto antiinflamatorio. Diversos estudios han demostrado que dosis mucho menores de dexametasona (desde sólo 0,06 mg/kg hasta 0,15 mg/kg) siguen conservando igual efecto antiemético con menor coste sin generar efectos secundarios o alteración del eje corticosuprarrenal (80).

El droperidol se ha utilizado durante décadas en niños para sedación y técnicas de neuroleptoanestesia a dosis muy elevadas (100 µg/kg). Dosis 10 veces inferiores (10-15 µg/kg) tienen efecto antiemético, sin los efectos de sedación residual, reacciones extrapiramidales y prolongación del intervalo QT que presentaban las dosis elevadas. A la dosis antiemética (0,015 mg/kg; dosis máxima 0,625 mg), es un fármaco de primera elección en la profilaxis de VPO en niños (81,82).

La metoclopramida es uno de los fármacos que más se han utilizado tanto para la profilaxis como para el tratamiento de los VPO en niños. A la dosis de 0,25 mg/kg es frecuente observar reacciones extrapiramidales en la población pediátrica por lo que actualmente ya no es un fármaco recomendado para la profilaxis. Su única indicación sería el tratamiento de VPO como fármaco de segunda o tercera línea cuando ya se ha administrado previamente setrones y no han sido eficaces (3,11).

El dimenhidrinato es un antihistamínico H₁ del que existe gran experiencia publicada en Estados Unidos, como profilaxis de VPO en niños, a dosis de 0,5 mg/kg iv. La falta de formulación intravenosa en varios países europeos como España limita su indicación intraoperatoria en la prevención de VPO.

Las dosis y momento de administración de fármacos para profilaxis de VPO en niños se resumen en la tabla VII (3,11). Existen más fármacos de la familia de los setrones que al igual que el aprepitant aún no tienen indicación pediátrica por falta de ensayos clínicos. Hay otros fármacos como escopolamina transdérmica, efedrina, clorpromacina o prometazina que no se suelen usar en niños por sus efectos secundarios (3,11).

TABLA VII. DOSIS Y MOMENTO DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS PARA PROFILAXIS DE VÓMITOS POSTOPERATORIOS (VPO) EN NIÑOS

Rango de dosis para profilaxis	Dosis máxima	Momento administración
Dexametasona 0,15-0,06 mg/kg	5 mg	Tras la inducción anestésica
Ondansetrón 0,05-0,1 mg/kg	4 mg	Al final de cirugía
Droperidol 0,01-0,015 mg/kg	0,62 mg	Al final de la cirugía
Granisetron 0,04 mg/kg	0,6 mg	Al final de la cirugía
Tropisetron 0,1 mg/kg	2 mg	Al final de la cirugía

RECOMENDACIÓN 7. Deben utilizarse medidas generales de disminución del riesgo basal de NVPO en todos los niños sometidos a anestesia general.

RECOMENDACIÓN 8. Debe utilizarse monoterapia profiláctica con droperidol o dexametasona en los niños sometidos a anestesia general con puntuación Eberhart 1. Debe utilizarse terapia profiláctica doble con droperidol y dexametasona en los niños sometidos a anestesia general con puntuación Eberhart igual o mayor de 2.

Tratamiento (Tabla VI)

Si el paciente no ha recibido ninguna pauta de profilaxis o han transcurrido más de 6 horas de la cirugía, los fármacos de primera elección para el tratamiento de VPO en niños son los antagonistas serotoninérgicos. El más utilizado y conocido es el ondansetrón, que además es, por ahora, el único autorizado por la FDA para niños menores de 2 años y neonatos. Su eficacia para la profilaxis y tratamiento de los VPO es equivalente al de los demás setrones, y su precio es mucho menor (3,11,83). Cuando el paciente ha recibido un setrón en la pauta de profilaxis intraoperatoria y aún no han transcurrido 6 horas de su administración, la recomendación terapéutica es cambiar de familia de fármacos. Una buena opción inicial es el droperidol. Otra opción disponible, aunque menos eficaz sería la metoclopramida pudiendo volver a los setrones cuando hayan transcurrido esas primeras 6 horas (78,79,83). La dexametasona sólo tiene indicación como profilaxis pero no como tratamiento de VPO (3,11,83). Cuando se presentan VPO que no responden a los fármacos antieméticos mencionados se ha descrito el empleo de sedantes a dosis bajas, como el propofol (0,5 mg/kg) o midazolam (0,075 mg/kg) intravenosos en bolo. Estos fármacos presentan

dos peligros que hay que anticipar: la posibilidad de un efecto sedante excesivo y el riesgo de broncoaspiración si se producen más vómitos, por lo que se deben administrar siempre en la URPA o en la unidad de cuidados críticos, con monitorización y bajo estrecha vigilancia del personal sanitario (3,11,83).

RECOMENDACIÓN 9. Si no se ha empleado en la profilaxis, la primera opción de tratamiento de las NVPO es ondansetrón. Si se ha empleado profilaxis con ondansetrón se aconseja cambiar de familia de fármacos. Trascorridas 6 horas de la administración de ondansetrón se puede volver a emplear. Para NVPO incoercibles pueden usarse fármacos sedantes pero sólo bajo estricta vigilancia del personal sanitario.

NÁUSEAS Y VÓMITOS TARDÍOS

Aunque existe una considerable cantidad de revisiones sistemáticas en relación con las NVPO, la mayoría de ellas se limitan a las primeras 24 horas del postoperatorio. Existen pocos estudios centrados en las NVPO más allá de las primeras 24 horas, tanto en pacientes ingresados como en CMA. En el proceso global de CMA, la aparición de NVPO post-alta reduce el nivel de satisfacción de los pacientes, retrasa la reanudación de la actividad basal y posiblemente, tenga un impacto económico negativo (85,86) por lo que su prevención y tratamiento merecen un estudio más detallado. Esto mismo es aplicable en la cirugía con ingreso y en la practicada en gabinetes o salas no quirúrgicas (87). En algunos casos, la continuación de la analgesia regional en el periodo postoperatorio mediante técnicas de catéter continuo ofrece la posibilidad de reducir las NVPO tardíos (88). En cirugía con ingreso el problema es similar. Desgraciadamente tampoco en este caso los anestesiólogos han tenido suficiente implicación en el seguimiento y manejo del problema en las salas de hospitalización.

Factores de riesgo

Aproximadamente un tercio de los pacientes que presentan NVPO después del alta, no los habían sufrido en el postoperatorio inmediato (85). La incidencia de NVPO tras el alta en CMA es bastante mayor que en la URPA (89). Como se vio anteriormente, la escala de Apfel et al. no tiene suficiente valor predictivo sobre la incidencia de NVPO tardíos (13). Tampoco ha podido establecerse con claridad que la aparición de NVPO en las primeras horas de postoperatorio sea un factor de

riesgo asociado a NVPO tardíos. Esta capacidad limitada para determinar cuáles son los grupos de riesgo podría deberse, entre otras razones, a la dificultad de cuantificar otros factores que pueden relacionarse con NVPO tardíos, como la fluidoterapia utilizada, la movilización precoz, el dolor postoperatorio o la autoadministración de analgésicos opiáceos orales (13). A pesar de ello y, debido a la importancia de este problema en el ámbito de la CMA, la indicación de profilaxis para NVPO tardíos se hace tomando como factores de riesgo los establecidos en la clasificación de Apfel (89). Sin embargo, este autor actualmente postula que los factores de riesgo de NV tardíos más importantes a tener en cuenta son el sexo femenino, la edad menor de 50 años, los antecedentes de NVPO, la utilización de opiáceos o la existencia de náuseas durante la estancia del paciente en la URPA, lo que constituiría una nueva escala (89).

Profilaxis

En general, no parece una práctica habitual administrar antieméticos para el control de NVPO tardíos. Existen publicaciones que avalan una disminución significativa de éstos cuando en el periodo intraoperatorio se utiliza propofol frente a los anestésicos inhalatorios (91), sin embargo, debido a las características farmacocinéticas de los anestésicos y de los antieméticos habitualmente utilizados (vida media de eliminación de estos últimos, entre 3 y 4 horas), su administración intraoperatoria parece resultar poco eficaz en la prevención de NVPO tardíos. Una revisión sistematizada de la literatura publicada al respecto cuantificó la eficacia de la profilaxis para NVPO tardíos, encontrando que la monoterapia profiláctica con 4 mg de ondansetrón o con 4-10 mg de dexametasona presentaba un NNT de aproximadamente 12-13, lo que representa mucha menor eficacia que cuando se administran en la profilaxis de NVPO en las primeras 24 horas. Cuando se asocian ambos fármacos, el NNT para prevención de NVPO tardíos se redujo aproximadamente a 5, lo que sigue suponiendo menor eficacia que la utilización de terapia combinada como prevención de NVPO en las primeras 24 horas. En esta misma revisión, la administración de dosis inferiores a 1 mg de droperidol no mostró eficacia en la prevención de NVPO tardíos, no encontrando datos suficientes para avalar la eficacia profiláctica de dosis superiores a 1 mg (14).

Un estudio reciente muestra que la administración profiláctica combinada de dexametasona 4 mg en la inducción, más ondansetrón 4 mg al finalizar la intervención quirúrgica y ondansetrón oral durante los dos pri-

meros días de postoperatorio, redujo significativamente la incidencia de NVPO tardíos a un 17%, frente al 40% en el grupo control. Esto supuso una disminución del 23% en la tasa de NVPO tardíos (NNT 4) similar a la eficacia de profilaxis en NVPO en las primeras 24 horas. El estudio mostró además una mejoría en la calidad percibida en los primeros cinco días de postoperatorio en CMA (90).

Aunque el uso de antieméticos de larga vida media como el palonosetrón a dosis única de 0,075 mg ha mostrado una reducción en la incidencia de NVPO tardíos en un estudio multicéntrico y aleatorizado (92), la inclusión de este fármaco, al igual que el aprepitant (93), en Guías de Profilaxis Antiemética está pendiente de más estudios de coste-eficacia (94). Otros estudios aleatorizados y con grupo control, aunque con pequeño número de casos, han demostrado también la eficacia en la prevención de NVPO tardíos con la utilización de formulaciones de acción retardada de ondansetrón (95), así como con técnicas de estimulación eléctrica transcutánea (96) o con la administración transcutánea de escopolamina (97).

Asimismo se debe valorar el riesgo de presentar episodios eméticos tras el alta, en especial en los pacientes que han presentado NVPO en la URPA, justificándose en éstos un tratamiento enérgico durante su estancia y medicación de rescate para el alta domiciliaria. Si a pesar de todas estas medidas, la estrategia preventiva fracasa y el individuo presenta vómitos postoperatorios, se debe optar por un agente con mecanismo de acción diferente a los fármacos administrados en la profilaxis.

Debido a las numerosas causas que intervienen en la aparición de NVPO todas las medidas disponibles deben coordinarse dentro del abordaje multimodal, que ha demostrado ser la mejor y más eficaz estrategia para el control de estos síntomas. La evaluación de los pacientes en CMA debe ser continuada y ampliada para poder, no sólo optimizar el impacto económico, sino aumentar la satisfacción y mejorar la calidad asistencial. El tratamiento profiláctico combinado y su continuación oral durante los dos primeros días de postoperatorio puede reducir significativamente su incidencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

RECOMENDACIÓN 10. En pacientes de CMA, en caso de existencia de NVPO en el hospital, debe aplicarse la recomendación 5 y, posteriormente se recomienda ondansetrón oral. En pacientes ingresados debe seguirse la Recomendación 5. Se debe realizar seguimiento de los pacientes durante las 72 horas siguientes a la cirugía para estimar la ocurrencia de NVPO.

NÁUSEAS Y VÓMITOS INDUCIDOS POR INFUSIÓN DE OPIÁCEOS

Los opiáceos son analgésicos muy eficaces y se utilizan ampliamente en el postoperatorio y el tratamiento del dolor oncológico. La OMS los sitúa como fármacos esenciales en el tercer escalón para el tratamiento del dolor. Invariablemente las NVPO son efectos secundarios indeseables asociados con el uso de estos analgésicos (64,98,99). La analgesia controlada por el paciente (PCA) es una forma de proporcionar analgesia optimizada de forma individualizada y permitir una rápida movilización de los pacientes tras cirugía. Varios ensayos clínicos han demostrado una incidencia de NVPO mayor del 50% durante el tratamiento de PCA con morfina (64,100). En un estudio español en el que se usaron dosis bajas de morfina, inferiores en un 40% al estándar debido al empleo de un método de analgesia multimodal, las NVPO afectaban al 19,8% de los pacientes (101). Tanto en cirugía con ingreso (102) como en CMA (103) o tras administración intratecal (104) se ha demostrado relación entre dosis de morfina y tasa de NVPO.

El curso temporal de las NV varía con el opiáceo utilizado, probablemente reflejando el perfil farmacocinético y las diferencias sobre los receptores ocupados. Por ejemplo, meperidina es más rápida y de menor efecto emetógeno que la morfina, mientras remifentanilo es menos emetógeno que fentanilo (105,106). La morfina por vía iv tiene un menor potencial emético que si se administra por vía im. La exposición crónica previa a opiáceos puede reducir el riesgo de NV por desarrollo de tolerancia. En una revisión reciente, Johnston señala evidencias de la existencia de receptores centrales opioides μ que median antiemesis en seres humanos (106), lo que en el futuro podría suponer nuevas estrategias de reducción de las NVPO asociadas a opiáceos (107).

Prevención y tratamiento

En general, cuando existe analgesia efectiva asociada a náuseas, es posible reducir la dosis de opiáceos (III-B) (5), manteniendo una buena analgesia con métodos analgésicos multimodales (101,108-110). Cuando se precisa la misma dosis de opiáceo se deben utilizar fármacos antieméticos. El droperidol, dexametasona y ondansetrón son efectivos en el manejo de las NVPO asociadas al uso de opiáceos (I) (111) pero únicamente droperidol tiene aprobada esta indicación en nuestro país. Se recomienda tratamiento preventivo antes de la prescripción de opiáceos en pacientes con

puntuación Apfel mayor de 2 (IIA) (4,5,108) y en pacientes con riesgo alto se debe prescribir, además, medicación de rescate (IIIB).

Existen algunas evidencias sobre la respuesta antiemética de droperidol cuando se agrega a un sistema de PCA con morfina y menos con otros antieméticos (64). Un trabajo reciente en pacientes adultos que recibieron morfina con PCA (1 mg en bolo, con bloqueo de 5 min) demostró que la dosis antiemética óptima de droperidol oscila entre 15 y 50 μ g (NNT 6,3 y 3,7 para náuseas y 27 y 6,4 para vómitos respectivamente). Dosis mayores pueden tener más eficacia antiemética pero pueden provocar sedación: 15 μ g de droperidol muestran eficacia antiemética y antiprurítica sin provocar sedación; droperidol 50 μ g es un antiemético potente, pero no más antiprurítico que 15 μ g y tiene efecto sedante (100). Otro trabajo demostró que la coadministración de 50 μ g de droperidol y 1 mg de morfina a demanda vía PCA proporciona un ahorro en la necesidad de morfina y reduce la frecuencia de NV (112). Este efecto analgésico coadyuvante del droperidol no ha sido aún suficientemente estudiado. Finalmente, para Lamond et al. la dosis efectiva de droperidol fue 0,1 mg por cada mg de morfina (98). Basados en los datos de su revisión sistemática, Tramer y Walder estiman esa dosis como óptima y establecen un máximo de 4 mg por día (64). Ng et al. observaron que la adición de droperidol a tramadol en PCA también disminuye las NVPO (113). En nuestro país Cuéllar et al. llegaron a resultados similares (114).

La adición de ondansetrón a morfina en PCA tiene efecto antiemético (64). En sendos trabajos, Rung et al. (115), y Chung et al. (116) observaron también la eficacia antiemética del ondansetrón en las NVPO asociadas a opiáceos. Recientemente se ha alertado de la posibilidad de una interacción negativa entre ondansetrón y tramadol (117,118), lo que cuestiona la estrategia de profilaxis universal para la reducción de las NVPO (119). En cirugía abdominal se ha observado que la combinación de ondansetrón y proclorperazina a la PCA de morfina redujo más la tasa de NV que la adición de ondansetrón aislado o placebo (120). Por otra parte, un metaanálisis reciente demostró que la adición de AINES a la PCA de morfina también reduce la incidencia de NV en un 30%, de náuseas aisladas en 12% y de vómitos aislados en 32%, probablemente por disminución del consumo de morfina (121). Otro trabajo muestra que la adición de midazolam a la PCA de morfina tras histerectomía abdominal tiene similar eficacia y efectos secundarios que el ondansetrón (122).

La morfina por vía epidural es muy efectiva en varios tipos de dolor postoperatorio intenso, pero la incidencia de NV es muy alta. Se sabe que al añadirle

2,5 mg de droperidol por vía epidural disminuye en un 50% la incidencia global de NV. La incidencia de émis y náusea fueron menores en los pacientes que recibieron droperidol sin que hubiera diferencias en la calidad de la analgesia (123). La administración epidural de droperidol no provoca reacciones locales o sistémicas.

Gran número de pacientes postoperados necesitan opiáceos para el alivio del dolor, pero frecuentemente producen NV, lo que reduce la calidad de la analgesia o incluso la hacen inviable, por lo que la prevención o el tratamiento de estos efectos secundarios con droperidol, ondansetrón o dexametasona es esencial para optimizar el tratamiento del dolor. Existen pruebas convincentes de que ocho fármacos reducen las NVPO: droperidol, ciclizina, granisetron, metoclopramida, ondansetrón, tropisetron, dolasetron y dexametasona. Sólo hay pruebas limitadas de que al aumentar la dosis del fármaco se obtenga un mayor beneficio: hay pruebas convincentes de que mayor cantidad de droperidol es más efectivo; y para la dexametasona y el ondansetrón las pruebas son limitadas (124).

RECOMENDACIÓN 11. Se recomienda tratamiento preventivo simultáneo a la infusión de opiáceos y prescripción de medicación de rescate antes de la prescripción de opiáceos en pacientes con puntuación Apfe mayor de 2. El agente de primera línea es droperidol. Si se producen NVPO sin haberse empleado profilaxis, el fármaco de elección es droperidol. En otro caso es aconsejable cambiar de familia de fármacos.

RELACIÓN COSTE-EFECTIVIDAD

En la literatura hay algunos trabajos que refieren estudios económicos completos. Los costes empleados son los existentes al tiempo de su publicación y por lo tanto cualquier aplicabilidad en la actualidad debe tomarse con cautela y reorientarla a los costes de hoy.

Tang et al. concluyeron que droperidol 0,625 mg era comparable en eficacia y efectos secundarios a ondansetrón 4 mg con mejor relación coste-efectividad (125). Hill et al. (126) (datos de efectividad tomados de 127) evalúan 2.061 pacientes con alto riesgo de NVPO sometidos a cirugía ambulatoria. Compararon cuatro grupos de profilaxis: placebo, ondansetrón 4 mg, droperidol 0,625 mg y droperidol 1,25 mg. Recogen costes directos e indirectos (coste oportunidad) y llegaron a la conclusión de que la profilaxis en pacientes de riesgo de NVPO en cirugía ambulatoria tiene mejor coste-efectividad que el empleo de placebo.

Además droperidol 0,625 mg tiene mejor coste-efectividad que ondansetrón 4 mg y señalan a droperidol 1,25 mg como la mejor opción por su mejor coste-efectividad. El resultado no se alteró cuando excluyó el tiempo de enfermería empleado. Por su parte, Friguetto et al. estudiaron retrospectivamente la relación coste-efectividad en cirugía ginecológica ambulatoria (128). Compararon droperidol 1,25 mg con dolasetron 50 mg y con la no administración de profilaxis. El empleo de profilaxis tuvo mejor coste-efectividad que la no profilaxis. El droperidol fue más efectivo y barato que la no profilaxis y ligeramente más barato que el dolasetron.

Pueyo et al. efectuaron un análisis incremental de la relación coste/efectividad (129) tomando los datos de efectividad de una muestra de pacientes propia (73). Se

APÉNDICE 1. METODOLOGÍA

Con la ayuda de financiación de ProStrakan Farmacéutica SL destinada a formación y educación se estableció un panel de expertos que se constituyó, con la aprobación de la SEDAR, como Grupo de Trabajo de prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios de acuerdo a los estatutos de dicha sociedad. El grupo fue seleccionado sin la participación de la compañía farmacéutica patrocinadora y se intentó que los participantes tuviesen experiencia en el tema tanto desde el punto de vista general como en aspectos concretos de profilaxis y tratamiento en poblaciones específicas. Una vez constituido, en una primera reunión se expuso la situación general de la prevención y tratamiento de las NVPO en nuestro país, se repartió bibliografía básica, se adjudicó la revisión de diferentes aspectos a cada uno de los miembros del grupo y se convino un esquema y calendario de trabajo. Se acordó que las opiniones expresadas fueran siempre independientes en relación al patrocinio del trabajo. En reuniones sucesivas y previo reparto electrónico de las revisiones efectuadas, los ponentes de cada aspecto del trabajo las expusieron al grupo, discutiéndose cada uno de los temas en concreto y buscándose recomendaciones consensuadas. Al final de las rondas de discusión se elaboró un primer borrador que fue enviado por correo y sometido a revisión por los integrantes del grupo. En una última reunión se aprobó un segundo borrador con las modificaciones aportadas y se elaboró el manuscrito para su consideración por la SEDAR. Este manuscrito fue sometido a crítica pública en la página web de la SEDAR durante tres meses y aprobado por la asamblea de ésta.

Los objetivos perseguidos por el panel de discusión eran los siguientes:

1. Valorar los factores de riesgo de desarrollar NVPO atendiendo al tipo de paciente y de cirugía.
2. Revisar las posibilidades terapéuticas de profilaxis y tratamiento actuales y sus posibles efectos secundarios.
3. Valorar el manejo de NVPO tardíos y aquellos asociados a las infusiones postoperatorias de opioides.
4. Emitir recomendaciones específicas para diferentes tipos de pacientes y cirugía.

APÉNDICE 2. NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN (132-134)

<i>Jerarquía de los estudios por el tipo de diseño</i>		<i>Significado de los grados de recomendación</i>	
<i>Nivel de evidencia</i>	<i>Tipo de estudio</i>	<i>Grado de recomendación</i>	<i>Significado</i>
I.	Al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado diseñado de forma apropiada.	A.	Extremadamente recomendable (buena evidencia de que la medida es eficaz y los beneficios superan ampliamente a los perjuicios).
II-A.	Ensayos clínicos controlados bien diseñados, pero no aleatorizados.	B.	Recomendable (al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz y los beneficios superan a los perjuicios).
II-B.	Estudios de cohortes o de casos y controles bien diseñados, preferentemente multicéntricos.	C.	Ni recomendable ni desaconsejable (al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz, pero los beneficios son muy similares a los perjuicios y no puede justificarse una recomendación general).
II-C.	Múltiples series comparadas en el tiempo, con o sin intervención, y resultados sorprendentes en experiencias no controladas.		
III.	Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas o informes de comités de expertos.	D.	Desaconsejable (al menos moderada evidencia de que la medida es ineficaz o de que los perjuicios superan a los beneficios).

compararon tres combinaciones de antieméticos como profilaxis de NVPO en 90 mujeres sometidas a cirugía abdominal: droperidol 1,25 mg más ondansetrón 4 mg en la inducción y una posterior dosis de droperidol 1,25 mg a las 12 h; droperidol 1,25 mg más dexametasona 8 mg en la inducción y una posterior dosis de droperidol 1,25 mg a las 12 h; dexametasona 8 mg más ondansetrón 4 mg en la inducción y una posterior dosis de placebo a las 12 h. La efectividad medida como respuesta completa (pacientes libres de NVPO) fue 80% para ondansetrón-droperidol, 70% para ondansetrón-dexametasona y 40% para dexametasona-droperidol. En el estudio económico se emplearon los costes directos desde una perspectiva hospitalaria. Los grupos droperidol-ondansetrón y dexametasona-ondansetrón tuvieron mejor coste-efectividad que droperidol-dexametasona. Además, el grupo droperidol-ondansetrón resultó mejor que dexametasona-ondansetrón, siendo la mejor opción. Al emplear el tiempo de enfermería como análisis de sensibilidad las conclusiones salieron robustecidas.

Por último, Watcha et al. observaron que la profilaxis antiemética tenía mejor coste-efectividad que el tratamiento cuando la incidencia de NVPO aumenta (130). Una incidencia de 13% ya justificaría el empleo de droperidol, mientras una incidencia de 30% justificaría utilizar ondansetrón.

Las últimas dos décadas han aportado nuevos avances en el manejo de las NVPO. Sin embargo, ninguno se ha establecido definitivamente. En el momento actual, la mejor relación coste-efectividad se consigue implantando la evidencia ya existente mientras las nuevas moléculas como aprepitant, palonosetron, etc. quizá encuentren su lugar en los algoritmos clínicos en un futuro no muy lejano (131).

En conclusión, las NVPO tras la anestesia general

de niños y adultos, tanto precoces como tardías, siguen siendo un problema no resuelto. Un empeño actual de los anestesiólogos es conseguir una tasa de NVPO igual a cero. Aunque es un objetivo difícil, hay algunas estrategias que se deben aplicar casi como obligatorias. Entre ellas, la evaluación preanestésica objetiva del riesgo de emesis y la estratificación del paciente en función de aquél. Según el riesgo basal, el tipo de cirugía y las condiciones individuales del paciente, la conducta intraoperatoria puede incluir maniobras anestésicas de reducción del riesgo, como evitar en lo posible los agentes volátiles y los opiáceos, y la administración de uno o más de los agentes antieméticos que han demostrado eficacia.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. C. L. Errando su revisión crítica del manuscrito.

CORRESPONDENCIA:

Juan I. Gómez-Arnau.
e-mail: jig-arnau@fhacorcon.es
Luis M Torres.
e-mail: lmtorres@arrakis.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Fisher DM. The little problem of postoperative nausea and vomiting. Do we know the answer yet? *Anesthesiology*. 1997; 87(6): 1271-3.

2. Apfel C, Roewer N. Risk assessment of postoperative nausea and vomiting. *Int Anesthesiol Clin* 2003; 41(4): 13-32.
3. Gang TJ, Meyer TA, Apfel CC, Chung F, Davis PJ, Habib AS, et al. Society for Ambulatory Anaesthesia Guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2007; 105(6): 1615-28.
4. Gang TJ, Meyer TA, Apfel CC, Chung F, Davis PJ, Eubanks S, et al. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2003; 97(1): 62-71.
5. McCracken G, Houston P, Lefebvre G, Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Guideline for the management of postoperative nausea and vomiting. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30(7): 600-7.
6. Diemunsch P, Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Conférence d'experts-Text court. Prise en charge des nausées et vomissements postopératoires. *Ann Fran Anesth Réanim* 2008; 27: 866-78.
7. ASPAN'S evidence-based clinical practice guideline for the prevention and/or management of PONV/PDNP. *J Perianesth Nurs* 2006; 4: 230-50.
8. Pergolizzi JV. PONV unplugged. *Semin Anesth Periop Pain Med* 2004; 23: 203-20.
9. Wu CL, Berenholtz SM, Pronovost PJ, Fleisher LA. Systematic review and analysis of postdischarge symptoms after outpatient surgery. *Anesthesiology* 2002; 96(4): 994-1003.
10. Lichter JL, Glass PSA. We're tired of waiting. *Anesth Analg* 2008; 107(2): 353-5.
11. Kovac AL. Management of postoperative nausea and vomiting in children. *Pediatr Drugs* 2007; 9(1): 47-69.
12. Fetzer SJ, Hand MA, Bouchard PA, Smith HB, Jenkins MB. Self-care activities for postdischarge nausea and vomiting. *J Perianesth Nurs* 2005; 20(4): 249-54.
13. White P, Sacan O, Nuangchamnon N, Sun T, Eng MR. The relationship between patient risk factors and early versus late postoperative emetic symptoms. *Anesth Analg* 2008; 107(2): 459-63.
14. Gupta A, Wu CL, Elkassabany N, Krug CE, Parker SD, Fleisher LA. Does the routine prophylactic use of antiemetics affect the incidence of postdischarge nausea and vomiting following ambulatory surgery? A systematic review of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2003; 99(2): 488-95.
15. Miller AD. Central mechanisms of vomiting. *Dig Dis Scien* 1999; 44(8 Suppl.): 39S-43S.
16. Hornby PJ. Central neurocircuitry associated with emesis. *Am J Med* 2001; 111(Suppl. 8A): 106S-112S.
17. Horn CC. Why is the neurobiology of nausea and vomiting so important? *Appetite* 2008; 50(2-5): 430-4.
18. Sanger GJ, Andrews PLR. Treatment of nausea and vomiting: Gaps in our knowledge. *Auton Neurosci* 2006; 129(1-2): 3-16.
19. Bel I, Gambús P. Estratificación del riesgo, profilaxis y tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2006; 53(5): 301-11.
20. Gibbison B, Spencer R. Post-operative nausea and vomiting. *Anaesth Intensive Care Med* 2009; 10: 583-5.
21. Ruiz JR, Kee SS, Frenzel JC, Encor JE, Selvan M, Risdell BJ, et al. The Effect of an anatomically classified procedure on antiemetic administration in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2010; 110(2): 403-9.
22. Toner CC, Broomhead CJ, Littlejohn IH, Samra GS, Powney JG, Palazzo MG, et al. Prediction of postoperative nausea and vomiting using a logistic regression model. *Br J Anaesth* 1996; 76: 347-51.
23. Koivuranta M, Läärä E, Snare L, Alahuhta S. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1997; 52(5): 443-9.
24. Apfel C, Läärä E, Koivuranta M, Greim C, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1999; 91(3): 693-700.
25. Fernández-Guisasaola J, Gómez-Arnau JI, Cabrera Y, García del Valle S. Association between nitrous oxide and the incidence of postoperative nausea and vomiting in adults: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia* 2010; 65: 379-87.
26. Palazzo M, Evans R. Logistic regression analysis of fixed patient factors for postoperative sickness: a model for risk assessment. *Br J Anaesth* 1993; 70: 135.
27. Sinclair D, Chung F, Mezei G. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? *Anesthesiology* 1999; 91(1): 109-18.
28. Henzi I, Sonderegger J, Trämer MR. Efficacy, dose-response, and adverse effects of droperidol for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Can J Anesth* 2000; 47(6): 537-51.
29. Habib A, Gan TJ. Evidence-based management of postoperative nausea and vomiting: a review. *Can J Anesth* 2004; 51(4): 326-41.
30. Sneyd JR. Droperidol: past, present and future. *Anaesthesia* 2009; 64(11): 1161-7.
31. Henzi I, Walder B, Trämer MR. Metoclopramide in the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized, placebo-controlled studies. *Br J Anaesth* 1999; 83(5): 761-71.
32. Delás FJ, Ros J, Ledesma M, López-Rodríguez M, Fernández-Martínez MA, Villalonga A. Prevención de las náuseas y vómitos postoperatorios en cirugía ginecológica mediante tres dosis fijas de metoclopramida, droperidol o placebo. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 2001; 48(1): 65-8.
33. Wallenborn J, Gelbrich G, Bulst D, Behrends K, Wallenborn H, Rohrbach A, et al. Prevention of postoperative nausea and vomiting by metoclopramide combined with dexamethasone: randomized double blind multicentre trial. *BMJ* 2006; 333: 324-29.
34. Quaynor H, Raeder JC. Incidence and severity of postoperative nausea and vomiting are similar after metoclopramide 20 mg and ondansetron 8 mg given by the end of laparoscopic cholecystectomies. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46(1): 109-13.
35. Kranke P, Schuster F, Eberhart LH. Recent advances, trends, and economic considerations in the risk assessment, prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8(18): 3217-35.
36. Le TP, Gan TJ. Update on the management of postoperative nausea and vomiting and postdischarge nausea and vomiting in ambulatory surgery. *Anesthesiol Clin* 2010; 28(2): 225-49.
37. Henzi I, Walder B, Trämer MR. Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2000; 90(1): 186-94.
38. Trämer MR, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized placebocontrolled trials. *Anesthesiology* 1997; 87(6): 1277-89.
39. Figueredo E, Canosa L. Prophylactic ondansetron for postoperative emesis. Meta-analysis of its effectiveness in patients with previous history of postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43(6): 637-44.
40. Muchatuta NA, Paech MJ. Management of postoperative nausea and vomiting: focus on palonosetron. *Ther Clin Risk Manage* 2009; 5(1): 21-34.
41. Rojas C, Stathis M, Thomas AG, Massuda EB, Alt J, Zhang J, et al. Palonosetron exhibits unique molecular interactions with the 5-HT3 receptor. *Anesth Analg* 2008; 107(2-3): 469-78.
42. Candiotti KA, Bimbach DJ, Lubarsky DA, Nhuch F, Kamat A, Koch WH, et al. The impact of pharmacogenomics on postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 2005; 102(3): 543-9.
43. Kovac AL. Prophylaxis of postoperative nausea and vomiting: controversies in the use of serotonin 5-hydroxytryptamine subtype 3 receptor antagonists. *J Clin Anesth* 2006; 18(4): 304-18.
44. Ho KY, Gan TJ. Pharmacology, pharmacogenetics, and clinical efficacy of 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists for postoperative nausea and vomiting. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19(6): 606-11.
45. Curran MP, Robinson DM. Aprepitant: a review of its use in the prevention of nausea and vomiting. *Drugs* 2009; 69(13): 1853-7.
46. Apfel CC, Malhotra A, Leslie JB. The role of neurokinin-1 receptor antagonists for the management of postoperative nausea and vomiting. *Curr Opin Anesthesiol* 2008; 21(4): 427-32.
47. Rowbotham DJ. Recent advances in the non-pharmacological

- management of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 2005; 95(1): 77-81.
48. Scuderi PE, James RL, Harris L, Mims GR III. Multimodal antiemetic management prevents early postoperative vomiting after outpatient laparoscopy. *Anesth Analg* 2000; 91(6): 1408-14.
 49. Eberhart LH, Mauch M, Morin AM, Wulf H, Geldner G. Impact of a multimodal anti-emetic prophylaxis on patient satisfaction in high-risk patients for postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 2002; 57(10): 1022-7.
 50. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I, et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2004; 350(24): 2441-51.
 51. Kovac AL. Meta-analysis of the use of rescue antiemetics following PONV prophylactic failure with 5-HT₃ antagonist/dexamethasone versus single-agent therapies. *Ann Pharmacother* 2006; 40(5): 873-87.
 52. Eberhart LHH, Frank S, Lange H, Morin AM, Scherag A, Wulf H, et al. Systematic review on the recurrence of postoperative nausea and vomiting after a first episode in the recovery room-implications for the treatment of PONV and related clinical trials. *BMC Anesthesiology* 2006; 6: 14.
 53. Kazemi-Kjellberg F, Henzi I, Tramer MR. Treatment of established postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *BMC Anesthesiology* 2001; 1: 2.
 54. White PF. Droperidol: a cost-effective antiemetic for over thirty years. *Anesth Analg* 2002; 95(4): 789-90.
 55. Unlugenc H, Guler T, Gunes Y, Isik G. Comparative study of the antiemetic efficacy of ondansetron, propofol and midazolam in the early postoperative period. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21(1): 60-5.
 56. Kovac AL, O'Connor TA, Pearman MH, Kekoler LJ, Edmondson D, Baughman VL, et al. Efficacy of repeat intravenous dosing of ondansetron in controlling postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blind, placebo controlled multicenter trial. *J Clin Anesth*. 1999; 11(6): 453-9.
 57. Habib AS, Gan TJ. The effectiveness of rescue antiemetics after failure of prophylaxis with ondansetron or droperidol: a preliminary report. *J Clin Anesth* 2005; 17(1): 62-5.
 58. Wolf H. Preclinical and clinical pharmacology of the 5HT₃ receptor antagonists. *Scand J Rheumatol* 2000; 29(Suppl 113): 37-45.
 59. Dimmitt DC, Cramer MB, Keung A, Arumugham T, Weir SJ. Pharmacokinetics of dolasetron with coadministration of cimetidine or rifampin in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1999; 43(2): 126-32.
 60. Leslie JB, Gan TJ. Meta-Analysis of the safety of 5-HT₃ antagonists with dexamethasone or droperidol for prevention of PONV. *Ann Pharmacother* 2006; 40(5): 856-72.
 61. Baguley WA, Hay WT, Mackie KP, Cheney FW, Cullen BF. Cardiac dysrhythmias associated with the intravenous administration of ondansetron and metoclopramide. *Anesth Analg*. 1997; 84(6): 1380-81.
 62. Grenier Y, Drolet P. Asystolic cardiac arrest: an unusual reaction following iv metoclopramide. *Can J Anesth* 2003; 50(4): 333-5.
 63. Fortney JT, Gan TJ, Graczyk S, Wetchler B, Melson T, Khalil S, et al. A comparison of the efficacy, safety, and patient satisfaction of ondansetron versus droperidol as antiemetics for elective outpatient surgical procedures. S3A-409 and S3A-410 Study Groups. *Anesth Analg*. 1998; 86(4): 731-8.
 64. Tramer MR, Walder B. Efficacy and adverse effects of prophylactic antiemetics during patient-controlled analgesia therapy: a quantitative systematic review. *Anesth Analg*. 1999; 88: 1354-61.
 65. Drolet B, Zhang S, Deschênes D, Rail J, Nadeau S, Zhou Z, et al. Droperidol lengthens cardiac repolarization due to block of the rapid component of the delayed rectifier potassium current. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999; 10(12): 1597-604.
 66. Gómez-Arnau JI. Droperidol y arritmias cardiacas. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2003; 50(4): 221-4.
 67. Charbit B, Albaladejo P, Funck-Brentano C, Legrand M, Samain E, Marty J. Prolongation of QTc interval after postoperative nausea and vomiting treatment by droperidol or ondansetron. *Anesthesiology* 2005; 102(6): 1094-100.
 68. White PF, Song D, Abrao J, Klein KW, Navarette B. Effect of lowdose droperidol on the QT interval during and after general anesthesia. *Anesthesiology* 2005; 102(6): 1101-5.
 69. Scuderi PE. You (still) can't disprove the existence of dragons. *Anesthesiology* 2005; 102(6): 1081-2.
 70. Nuttall GA, Eckerman KM, Jacob KA, Pawlaski EM, Wigermasa SK, Marieneau MES, et al. Does low-dose droperidol administration increase the risk of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes in the general surgical population? *Anesthesiology* 2007; 107(4): 531-6.
 71. Habib AS, Gan TJ. PRO: The Food and Drug Administration black box warning on droperidol is not justified. *Anesth Analg* 2008; 106(5): 1414-7.
 72. Roden D. Drug induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004; 350(10): 1013-22.
 73. Sánchez-Ledesma MJ, López-Olaondo L, Pueyo FJ, Carrascosa F, Ortega A. A comparison of three antiemetic combinations for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2002; 95(6): 1590-5.
 74. Williams OA, Middleton M, Henderson P, Reilly CS. Stability of morphine and droperidol, separately and combined, for use as infusion. *Hosp Pharm Prac*. 1992; 2: 597-600.
 75. Longstreth GF, Hesketh PJ. Characteristics of antiemetic drugs, last updated: Julio 2009. Disponible en: http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topic=gi_dis/12256&swelectedTitle=1%7E150&sou=search_result. Accedido en Septiembre 2009.
 76. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2008; 358: 2482-94.
 77. Bolton CM, Myles PS, Nolan T, Sterne JA. Prophylaxis of postoperative vomiting in children undergoing tonsillectomy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2006; 97(5): 593-604.
 78. Fujii Y. Current management of vomiting after tonsillectomy in children. *Curr Drug Saf* 2009; 4(1): 62-73.
 79. Engelman E, Salengros JC, Barvais L. How much does pharmacologic prophylaxis reduce postoperative vomiting in children? Calculation of prophylaxis effectiveness and expected incidence of vomiting under treatment using Bayesian meta-analysis. *Anesthesiology* 2008; 109(6): 1023-35.
 80. Kim MS, Coté CJ, Cristoloveanu C, Roth AG, Vornov P, Jennings MA, et al. There is no dose escalation response to dexamethasone (0.0625-1.0 mg/Kg) in pediatric tonsillectomy or adenotonsillectomy patients for preventing vomiting, reducing pain, shortening time to first liquid intake, or the incidence of voice change. *Anesth Analg* 2007; 104: 1052-8.
 81. Eberhart LH, Geldner G, Kranke P, Morin AM, Schafffelen A, Treiber H, et al. The development and validation of a risk score to predict the probability of postoperative vomiting in pediatric patients. *Anesth Analg* 2004; 99(6): 1630-7.
 82. Stead SW, Beatie CD, Keyes MA, Isenberg SJ. Effects of droperidol dosage on postoperative emetic symptoms following pediatric strabismus surgery. *J Clin Anesth* 2004; 16(1): 34-9.
 83. McKeage K, Simpson D, Wagstaff AJ. Intravenous droperidol: a review of its use in the management of postoperative nausea and vomiting. *Drugs* 2006; 66(16): 2123-47.
 84. Watcha MF. Management of postoperative vomiting in pediatric patients. *Curr Opin Anaesthesiol* 2003; 16(6): 575-83.
 85. Carroll NV, Miederhoff P, Cox FM, Hirsch JD. Postoperative nausea and vomiting after discharge from outpatient surgery centers. *Anesth Analg*. 1995; 80(5): 903-9.
 86. Salamanca-Montaña ME, López-Alvárez S, Cobian-Llamas JM. Náuseas y vómitos postoperatorios en Cirugía Ambulatoria. *Cir May Amb* 2005; 30: 13-8.
 87. Kolodzie K, Apfel CC. Nausea and vomiting after office-based anesthesia. *Curr Opin Anesthesiol* 2009; 22(4): 532-8.
 88. Peiró CM, Errando C. Náuseas y vómitos postoperatorios en anestesia regional y tratamiento del dolor. En De Andrés J ed. *Puesta al día en anestesia regional y tratamiento del dolor*. Barce-

- lona: MRA Ed; 2006.
89. Apfel CC. Nausea and vomiting in day case anaesthesia: risk score, prophylaxis and rescue therapy. Refresher Course 02RC2, Euroanaesthesia; 2010.
 90. Pan PH, Lee SC, Harris LC. Antiemetic Prophylaxis for Postdischarge Nausea and Vomiting and Impact on Functional Quality of Living During Recovery in Patients with High Emetic Risks: A Prospective, Randomized, Double-Blind Comparison of Two Prophylactic Antiemetic Regimens. *Anesth Analg* 2008; 107: 429-38.
 91. Gupta A, Stierer T, Zuckerman R, Sakima N, Parker SD, Fleisher LA. Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: a systematic review. *Anesth Analg* 2004; 98(3): 632-41.
 92. Kovac KL, Eberhart L, Kotarski J, Clerici G, Apfel CC, Palonosetron 04-07 Study Group. A randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and safety of three different doses of palonosetron versus placebo in preventing postoperative nausea and vomiting over a 72-hour period. *Anesth Analg* 2008; 107(2): 439-44.
 93. Gan TJ, Apfel CC, Kovac A, Philip BK, Singla N, Minkowitz H, et al. Aprepitant-PONV Study Group. A randomized, double-blind comparison of the NK1 antagonist, aprepitant, versus ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2007; 104(5): 1082-9.
 94. Glass PS, White PF. Practice Guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting: Past, present and future. *Anesth Analg* 2007; 105(6): 1528-9.
 95. Gan TJ, Franiak R, Reeves J. Ondansetron orally disintegrating tablet versus placebo for the prevention of postdischarge nausea and vomiting after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2002; 94(5): 1199-200.
 96. Zarate E, Mingus M, White PF, Chiu JW, Scuderi P, Loskota W, et al. The use of transcutaneous acupoint electrical stimulation for preventing nausea and vomiting after laparoscopic surgery. *Anesth Analg* 2001; 92: 629-35.
 97. Bailey PL, Streisand JB, Pace NL, Bubbers SJ, East KA, Mulder S, et al. Transdermal scopolamine reduces nausea and vomiting after outpatient laparoscopy. *Anesthesiology*. 1990; 72(6): 977-80.
 98. Lamond CT, Robinson DL, Boyd JD, Cashman JN. Addition of droperidol to morphine administered by the patient-controlled analgesia method: what is the optimal dose? *Eur J Anaesthesiol*. 1998; 15(3): 304-9.
 99. Walder B, Schaffer M, Henzi I, Tramer MR. Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain: A quantitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45(7): 795-804.
 100. Culebras X, Corpataux JB, Gaggero G, Tramer M. The antiemetic efficacy of droperidol added to morphine patient-controlled analgesia: A randomized, controlled, multicenter dose-finding study. *Anesth Analg* 2003; 97(3): 816-21.
 101. Collado MC, Aragón MC, Pérez AC, Eizaga R, Vidal MA, Torres LM. Organización de una Unidad de Dolor Agudo en un hospital Regional. *Rev Soc Esp Dolor* 2008; 15: 28-40.
 102. Roberts GW, Bekker TB, Carlsen HH, Moffatt CH, Slattery PJ, McClur AF. Postoperative nausea and vomiting are strongly influenced by postoperative opioid use in a dose-related manner. *Anesth Analg* 2005; 101: 1343-8.
 103. Zhao SZ, Chung F, Hanna DB, Raymundo AL, Cheung RY, Chen C. Dose-response relationship between opioid use and adverse effects after ambulatory surgery. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28(1): 35-46.
 104. Bailey PL, Rhondeau S, Schaffer PG, Lu JK, Timmins BS, Foster W, et al. Dose-response pharmacology of intratecal morphine in human volunteers. *Anesthesiology*. 1993; 79: 49-59.
 105. Rama-Maceiras P, Ferreira TA, Molins N, Sanduende Y, Bautista AP, Rey T. Less postoperative nausea and vomiting after propofol+remifentanyl versus propofol+fentanyl anaesthesia during plastic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49(3): 305-11.
 106. Johnston KD. The potential for mu-opioid receptor agonists to be antiemetic in humans: a review of clinical data. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010; 54(2): 132-40.
 107. Apfel CC, Jalota L. Can central antiemetic effects of opioids counterbalance opioid-induced nausea and vomiting? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010; 54(2): 129-31.
 108. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, Bennett K, Gialeli-Goudas M, Chew PW, et al. Management of opioid side-effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. *J Pain* 2003; 4(5): 231-56.
 109. Swegle JM, Logemann C. Management of common opioid-induced adverse effects. *Am Fam Physician* 2006; 74(8): 1347-54.
 110. Taguchi A, Sharma N, Saleem RM, Sessler DI, Carpenter RL, Seyedsadr M, et al. Selective postoperative inhibition of gastrointestinal opioid receptors. *N Engl J Med* 2001; 345(13): 935-40.
 111. Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. *Acute Pain Management. Scientific Evidence*, 2nd Ed. (Consultado 1 Diciembre 2009). Disponible en <http://www.anzca.edu.au/resources/booksandpublications/acute-pain.pdf> and [publications/acute-pain.pdf](http://www.anzca.edu.au/resources/booksandpublications/acute-pain.pdf).
 112. Lo Y, Chia YY, Liu K, Ko NH. Morphine sparing with droperidol in patient-controlled analgesia. *J Clin Anesth* 2005; 17: 271-5.
 113. Ng KF, Tsui SL, Yang JC, Ho ET. Comparison of tramadol and tramadol/droperidol mixture for patient-controlled analgesia. *Can J Anesth*. 1997; 44: 810-5.
 114. Cuéllar E, Méndez D, Medina A, Hinojosa A, Partal S, Sabatel MA, et al. Analgesia intravenosa controlada por el paciente: tramadol vs tramadol + droperidol en cirugía digestiva. Control de náuseas y vómitos postoperatorios. *Rev Soc Esp Dolor* 2001; 8: 253-59.
 115. Rung GW, Claybon L, Hord A, Patel C, Kallgren M, Koppel J, et al. Intravenous ondansetron for postsurgical opioid-induced nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 1997; 84(4): 659-68.
 116. Chung F, Lane R, Spraggs C, McQuade B, Jacka M, Luttrupp HH, et al. Ondansetron is more effective than metoclopramide for the treatment of opioid-induced emesis in post-surgical adult patients. *Eur J Anaesthesiol*. 1999; 16(10): 669-77.
 117. De Witte JL, Schoenmakers B, Sessler DI, Deloof T. The analgesic efficacy of tramadol is impaired by concurrent administration of ondansetron. *Anesth Analg* 2001; 92(5): 1319-21.
 118. Arcioni R, della Oca M, Romano S, Romano R, Pietropaoli P, Gasparetto A. Ondansetron inhibits the analgesic effects of tramadol: A possible 5-HT3 spinal involvement in acute pain in humans. *Anesth Analg* 2002; 94(6): 1553-7.
 119. Dürsteler C, Mases A, Puig MM. Universal PONV prophylaxis in general anesthesia: Should we consider its immediate implementation? *Anesth Analg* 2008; 106(6): 1922.
 120. Jellish WS, Owen K, Fluder E, Sawicki K, Sinacore J. Patient-controlled analgesia with either ondansetron or ondansetron plus prochlorperazine for control of pain and nausea and vomiting in patients undergoing abdominal surgery. *J Clin Anesth* 2008; 20(8): 594-600.
 121. Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects. Meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2005; 102(6): 1249-60.
 122. Huh BK, Jung S, White W, Jeon Y. Anti-emetic effect of midazolam added to morphine patient-controlled analgesia after total abdominal hysterectomy. *Anaesth Intensive Care*. 2010; 83: 481-5.
 123. Naji P, Farschtschian M, Wilder-Smith OH, Wilder-Smith CH. Epidural droperidol and morphine for postoperative pain. *Anesth Analg*. 1990; 70(6): 583-8.
 124. Carlisle JB, Stevenson CA. *Fármacos para la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios (revisión Cochrane traducida)*. En: *Biblioteca Cochrane Plus*, 2008, n° 4. Oxford: Update Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com>.
 125. Tang J, Watcha MF, White PF. A comparison of costs and efficacy of ondansetron and droperidol as prophylactic antiemetic therapy for elective outpatient gynecologic procedures. *Anesth*

- Analg 1996; 83(2): 304-13.
126. Hill RP, Lubarsky DA, Phillips-Bute B, Fortney JT, Creed MR, Glass PS, Gan TJ. Cost-effectiveness of prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, droperidol, or placebo. *Anesthesiology* 2000; 92(4): 958-67.
 127. Fortney JT, Gan TJ, Graczyk S, Wetchler B, Melson T, Khalil S, et al. A comparison of the efficacy, safety, and patient satisfaction of ondansetron versus droperidol as antiemetics for elective outpatient surgical procedures. S3A-409 and S3A-410 Study Groups. *Anesth Analg*. 1998; 86(4): 731-8.
 128. Frighetto L, Loewen PS, Dolman J, Marra CA. Cost-effectiveness of prophylactic dolasetron or droperidol vs rescue therapy in the prevention of PONV in ambulatory gynecologic surgery. *Can J Anesth*. 1999; 46(6): 536-43.
 129. Pueyo FJ, López-Olaondo L, Sanchez-Ledesma MJ, Ortega A, Carrascosa F. Cost-effectiveness of three combinations of antiemetics in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 2003; 91(4): 589-92.
 130. Watcha MF, Smith I. Cost-effectiveness analysis of antiemetic therapy for ambulatory surgery. *J Clin Anesth*. 1994; 6(5): 370-7.
 131. Kranke P, Schuster F, Eberhart LH. Recent advances, trends and economic considerations in the risk assessment, prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8(18): 3217-35.
 132. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*. 1992; 268: 2420-5.
 133. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gary JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what is it and what it isn't. *BMJ*. 1996; 312: 71-2.
 134. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, et al. Current methods of the US Preventive Services Task Force: A review of the process. *Am J Prev Med* 2001; 20 (3S): 21-35.