



Actualidades en el tratamiento farmacológico para la profilaxis y tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios en paciente oncológico sometido a cirugía

Dr. Giancarlo Ferretiz-López*

* Anestesiólogo-Oncólogo, Residente de Algología. Instituto Nacional de Cancerología.

INTRODUCCIÓN

La náusea y vómito postoperatorio (NVPO) son un problema frecuente en los pacientes quirúrgicos, con una incidencia del 50 y 30% respectivamente. En pacientes con alto riesgo de presentar esta complicación pueden aumentar la incidencia hasta el 80%. La NVPO puede prolongar significativamente el tiempo de estadía en la Unidad de Recuperación Postoperatoria con incremento de forma relevante en los costos de la cirugía. Cada episodio de vómito puede llegar a aumentar en 20 min la estadía en una Unidad de Recuperación Postoperatoria. Son la principal causa de hospitalización no programada.

FÁRMACOS UTILIZADOS PARA LA PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LAS NÁUSEAS Y VÓMITOS POSTOPERATORIOS

Las fenotiazinas

La perfenazina reduce el riesgo de NVPO en un 5%, con una dosis recomendada de 5 mg/iv, sin producir sedación ni mareos. La metoclopramida es considerada un antiemético débil. Una dosis de 10 mg iv no es efectiva para reducir significativamente las NVPO.

La metoclopramida es un fármaco gastrocinético con propiedades dopaminérgicas que resultan especialmente eficaces en la prevención de vómitos postoperatorios; es más útil en combinación con otros antieméticos. Bloquea los receptores dopaminérgicos, especialmente los de tipo D2 en el área de excitación de los quimiorreceptores, sin presentar actividad

antipsicótica o tranquilizante. Igualmente, la metoclopramida es menos sedante que otros antagonistas de la dopamina. Se trata de una benzamida sustituida que a dosis bajas tiene un efecto antagonista dopaminérgico y a dosis altas ejerce un efecto antiserotoninérgico (anti HT-3). Su utilidad está restringida por reacciones extrapiramidales y según la dosis puede producir hipercinesia. Las recomendaciones más relevantes se dividen en: el paciente con categoría de riesgo bajo o mínimo de emesis (según guías MASCC 2016).

Además, se recomienda en pacientes con náuseas y vómitos por cáncer avanzado. La dosis máxima recomendada es de 30 mg/día. Recomendación baja: para el tratamiento de NVIQ altamente emetogénica. No recomendada en procesos de obstrucción intestinal parcial, terapia o en otra combinación fuera de la previamente descrita. Es un tratamiento alternativo en pacientes con náuseas y vómitos inducidos por cáncer avanzado.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE 5-HIDROXITRIPTAMINA

Ondansetrón

Es el estándar de oro para la prevención de las NVPO, teniendo un mayor efecto en la prevención de vómitos que de náuseas. Tiene una dosis recomendada de 4 mg iv y 8 mg vía oral (vo). Es tan efectivo como otros antagonistas del receptor de 5-hidroxitriptamina (5-HT3), incluyendo granisetron 1-3 mg. También es tan eficaz como la dexametasona 4 mg y el haloperidol 1 mg iv.¹² Los antagonistas 5-HT3 son más

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

efectivos en la profilaxis de NVPO cuando son administrados al final del procedimiento quirúrgico, aunque el palonosetrón se indica típicamente al comienzo de la cirugía.

Los antagonistas 5-HT3 presentan buen perfil de seguridad; sin embargo, el palonosetrón prolonga el intervalo QT del electrocardiograma en dosis superiores a 16 mg iv. Entre otros efectos adversos descritos se encuentran la cefalea, elevación de enzimas hepáticas y estreñimiento, aunque poco frecuentes.

Palonosetrón

Es el antagonista de serotonina más nuevo y más selectivo. Afinidad 100 veces mayor al receptor de la serotonina, es uno de los tratamientos más efectivos para las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia. La alta afinidad parece no ser la única razón de la alta relación efectiva y hay signos de reestructuración del receptor que también juegan un importante papel. Con una vida media prolongada de 40 horas, el palonosetrón proporciona efectos terapéuticos que duran por un período de 72 horas. La dosis habitual para inducir quimioterapia, náuseas y vómitos es de 0.25 mg y de NVPO 0.075 mg.

Después de una sola dosis IV, más del 80% de una dosis única de la medicación es excretado en la orina durante los próximos seis días y la mitad de la cantidad no se modifica. No es necesario ajustar la dosis en pacientes geriátricos o con insuficiencia renal o hepática o con discapacidad. La seguridad y la eficacia no se han establecido en niños menores de 18 años de edad.

ANTAGONISTAS DE LOS NK-1

Los receptores NK-1 tienen un papel muy importante en la emesis retardada. Existen inhibidores altamente selectivos de los receptores NK-1, de los que destacan el aprepitant y el fosaprepitant, los cuales son de gran utilidad en las NVPO refractarios al tratamiento y que se presentan después de 12 horas de la cirugía. Los antagonistas del receptor de NK1 (aprepitant y fosaprepitant) mejoran el control de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en las fases aguda y tardía y en general en los pacientes que recibieron quimioterapia alta y moderadamente emetogénica. Ambos fármacos están indicados en el control de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia alta y moderadamente emetogénica en las fases aguda y tardía desde el primer ciclo y subsecuentes. Están indicados además en la prevención de NVPO a dosis de 40 mg tres horas antes de iniciar el procedimiento anestésico.

Berrio Valencia en su revisión sistemática de 2014 llega a demostrar que el aprepitant se puede utilizar para la profilaxis del vómito a las 24 y 48 horas del postoperatorio en pacientes de alto riesgo, pero hacen falta más estudios para establecer

su dosis efectiva 95 para la prevención de la náusea y vómito postoperatorio, así como en las poblaciones especiales como lo sería la población pediátrica. También se encontró diferencia significativa a favor del aprepitant para la prevención del vómito a las 24 (RR 0.52; IC 95%: 0.38-0.7) y a las 48 horas (RR 0.51; IC 95%: 0.39-0.67), pero no de la náusea a las 24 horas (RR 1.16; IC 95%: 0.85-1.6).

CORTICOIDES

La dexametasona puede ser administrada como profilaxis o tratamiento para las NVPO. Una dosis profiláctica de 4-5 mg iv es recomendada después de la inducción anestésica en pacientes con riesgo de presentar esta complicación.

Su eficacia en la profilaxis es similar a la del ondansetrón 4 mg/iv y droperidol 1.25 mg iv. Estudios recientes prefieren una dosis de 8 mg iv, en vez de la dosis mínima de 4-5 mg, ya que esta dosis mejora la calidad de la recuperación postoperatoria global, además de reducir significativamente las náuseas, el dolor y la fatiga. Por otro lado, la dexametasona tendría un efecto analgésico leve a moderado al disminuir el uso de opioides postoperatorios. Dentro de sus efectos adversos, la evidencia es contradictoria en relación al aumento o no del riesgo de infección postoperatoria, por lo que no podemos concluir nada categórico al respecto. Al recibir 8 mg iv, la dexametasona sí produce aumento significativo de la glucemia intra- y postoperatoria inmediata en pacientes con intolerancia a la glucosa, diabéticos tipo 2 y sometidos a cirugía bariátrica. Recomendamos utilizar sólo 4 mg iv del fármaco en este tipo de pacientes para evitar una hiperglucemia postoperatoria significativa.

Como punto de referencia y de selección de pacientes obesos en la publicación de Aurelien Bataille en 2016 se llegó a la conclusión de que la combinación de dexametasona y ondansetrón no fue efectiva en la prevención de NVPO o NVPO graves en pacientes obesos sometidos a gastrectomía en manga laparoscópica después de TIVA. La metilprednisolona 40 mg iv también es efectiva como profilaxis, con efectos adversos similares a la dexametasona, pero con mayor costo.

OLANZAPINA

Es un antipsicótico de la clase de las tienobenzodiazepinas. Inhibe la liberación y/o unión de múltiples neurotransmisores con sus receptores específicos: dopamina en D1, D2, receptores cerebrales D3 y D4, serotonina en receptores 5-HT2a, 5-HT2c, 5-HT3 y 5-HT6, catecolaminas en receptores alfa adrenérgicos, acetilcolina en los receptores muscarínicos e histamina en los receptores H1. Tiene una gran afinidad por el receptor 5HT2A, que es hasta cinco veces mayor que el receptor de dopamina, lo que resulta en una menor propen-

sión al desarrollo de efectos secundarios extrapiramidales. Los efectos adversos de la olanzapina incluyen somnolencia, hipotensión postural, estreñimiento, mareos, inquietud y aumento de peso.

Smith et al. en su artículo de revisión comentan que la olanzapina disminuyó las náuseas y los vómitos inducidos por morfina. A una dosis que tenía un efecto antiemético (0.03 mg/kg) no indujo catalepsia o hiperglucemia y no tuvo ningún efecto en la inhibición del tránsito gastrointestinal. La olanzapina también inhibe la hiperalgesia térmica y alivia por completo las alteraciones del sueño.

Chelkeba et al. en su estudio comparativo con ondansetron concluyen que la olanzapina se puede usar de forma efectiva para profilaxis contra NVPO, fue más efectiva en el período postoperatorio tardío y la dosis de olanzapina 10 mg fue comparable con la dosis de ondansetron de 16 mg descrita en la literatura como «la dosis única oral óptima», también que se debe utilizar con precaución en los pacientes con enfermedades cardíacas, debido a que puede producir hipotensión ortostática y la hipotensión producida por hipovolemia, deshidratación o presencia de fármacos antihipertensivos.

Lo mismo ocurre con otros antipsicóticos, se han comunicado casos aislados de anomalías del electrocardiograma. Se recomienda iniciar el tratamiento con las dosis más bajas de olanzapina, aumentándolas gradualmente si fuese necesario. Su uso también se indica en pacientes que reciben dosis altas de quimioterapia, como monoterapia o en otra combinación fuera de la previamente descrita. Es un tratamiento alternativo en pacientes con náuseas y vómitos inducidos por cáncer avanzado; otras opciones son haloperidol o levomepromazina. Y de suma importancia se debe considerar su efecto de sedación, sobre todo en población anciana.

CANNABINOIDES THC (DELTA-9-TETRAHIDROCANNABINOL)

Los efectos del cannabis en el organismo son mediados por la unión de cannabinoides exógenos a receptores de endocannabinoides (CB1 y CB2) ampliamente distribuidos en el organismo. De los 66 cannabinoides exógenos, el delta-9-tetrahidrocannabinol (D9-THC) constituye el componente psicoactivo a través de su unión al receptor CB1, produciendo un efecto de agonista parcial, por lo que su efecto es dosis dependiente, es decir, a dosis bajas funciona como antiemético y a dosis altas hiperemesis. Se sabe que existe un antagonista de estos receptores llamado rimonabant.

Se han descrito efectos adversos asociados al uso medicinal de los cannabinoides a través de diferentes vías (oral, sublingual, tópica, fumada, mezclada con alimentos o mediante infusiones), incluyen mareos, sequedad de boca, náuseas, fatiga, somnolencia, euforia, vómitos, desorientación, con-

fusión, pérdida de equilibrio y alucinación, para los cuales existen ciertas restricciones en el uso de estos fármacos tales como la adicción; sin embargo, su presencia está descrita sólo en 10% de los consumidores de cannabinoides de manera recreativa, además de esto se ha descrito también un síndrome de hiperemesis asociada al uso de cannabinoides; sin embargo, no existen estudios concluyentes, pues los factores de riesgo de desarrollar este síndrome son parecidos a los factores de desarrollar náusea y vómito postoperatorio, no existe un tiempo específico en el cual los pacientes hayan presentado este síndrome posterior al inicio del uso de cannabinoides así como el tratamiento es muy diverso y no sigue una línea para pensar que los cannabinoides es la razón de la hiperemesis en estos pacientes. Los cannabinoides han demostrado ser efectivos en la fase tardía de la náusea asociada a quimioterapia (24 horas posteriores a la administración), a diferencia de los antagonistas de receptores serotoninérgicos 5-HT3, los cuales tienen pobre respuesta en estos casos, probablemente la fisiopatología en los cuadros de emesis aguda y tardía sea distinta. Los cannabinoides pueden bloquear los receptores 5-HT3.

El uso de nabilona (vía oral) tiene variados efectos en el sistema nervioso central, por lo que muchos pacientes tienden a descontinuarlo al poco tiempo de iniciar su uso. Personas que han recibido la nabilona en forma de Cesamet® (USA) han experimentado un incremento de la frecuencia cardíaca, cambios en el estado de ánimo (euforia, depresión, ansiedad, pánico), delusiones, alteración de la conducta y alucinaciones. Este efecto está asociado al uso de dosis elevadas de nabilona, aun así, se reportan casos de psicosis en pacientes que recibieron dosis bajas dentro del rango terapéutico.

El dronabinol, un derivado sintético de la delta 9-tetrahidrocanabinol que en Estados Unidos se comercia como Marinol® (tabletas) y Syndros® (dronabinol líquido), está indicado en la estimulación del apetito de pacientes oncológicos y con VIH. A pesar de ello, se ha reportado actividad epiléptica en pacientes que recibieron dronabinol. Además, puede resultar adictivo y debe ser usado con precaución en personas con antecedentes de abuso de sustancias, manía, depresión o esquizofrenia, puesto que las cápsulas de dronabinol podrían exacerbar estos trastornos. En adultos mayores se debe monitorizar su titulación por su sensibilidad a posibles efectos hipotensores, psicoactivos y neurológicas del fármaco.

La revisión de la literatura muestra que los cannabinoides son más eficaces que el placebo y comparables a antieméticos como proclorperazina (fenotiazina) y ondansetron. Las muestras de los estudios, los diseños y los resultados de seguridad son bastante heterogéneos. Su uso no ha sido recomendado aún por ninguna guía internacional. Octreótida, haloperidol, anticolinérgicos antisecretores como escopolamina, butibromida, así como algunos esteroides, son altamente recomendados en casos de náuseas y vómitos secundarios a obstrucción intestinal.

BUTIROFENONAS

Droperidol es un derivado de la butirofenona que es estructuralmente similar al haloperidol, antagonista de la dopamina que tiene propiedades ansiolíticas, sedantes, hipnóticas y antieméticas. La dosis profiláctica de droperidol está entre 0.625 y 1.25 mg/iv, siendo efectiva para prevenir NVPO, el inicio de la acción farmacológica de droperidol ocurre dentro de 3 a 10 minutos, pero los efectos farmacológicos máximos pueden no ser evidentes hasta 30 minutos. Similar al ondansetrón y la dexametasona.

Es más eficaz cuando se administra al final del procedimiento quirúrgico. Muchos estudios han documentado un efecto similar en la prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas graves, incluyendo torsades de pointes. Se debe obtener un electrocardiograma de 12 derivaciones de todos los pacientes antes la administración de droperidol, y el medicamento no debe administrarse en hombres o pacientes mujeres con un intervalo QTc superior a 440 o 450 msec, respectivamente., la monitorización debe continuarse durante dos a tres horas después de la administración del medicamento.

Droperidol debe usarse con extrema precaución en pacientes que pueden estar en riesgo de desarrollar síndrome de QT prolongado (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva, bradicardia, uso de un diurético, hipertrofia cardíaca, hipocalémia, hipomagnesemia y uso de medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT). El utilizar ambos fármacos combinados es más efectivo en la prevención de NVPO que administrar cada fármaco por separado, no así la prolongación del intervalo QT, en donde la combinación de ambos fármacos no potencia este efecto.

Haloperidol a dosis bajas (0.5-2 mg iv o im) está recomendado como antiemético, con una NNT de cuatro y seis para náuseas y vómitos, respectivamente. Su efectividad es comparable con la de droperidol u ondansetrón, tiene una vida media más larga que el droperidol, pero muestra menos especificidad por el receptor D2.

Su uso también está asociado a una prolongación del intervalo QT. La incidencia de reacciones adversas a los neurolépticos es proporcional a la dosis. El droperidol es tan bien tolerado como los setrones, aunque con más sedación (de manera dependiente de dosis). Con el uso de los neurolépticos a dosis más altas que las recomendadas puede aparecer ansiedad, inquietud, síntomas extrapiramidales e incluso síndrome neuroléptico maligno.

En pacientes con elevado riesgo de (NVPO) sometidos a cirugías muy emetógenas la eficacia de dosis bajas de haloperidol (1 mg) en combinación con ondansetrón es escasa. Dosis mayores (2 mg) son altamente eficaces, pero se asocian con una alta incidencia de efectos secundarios. También tiene propiedades antieméticas al utilizarse en dosis más bajas

que las usadas para tratar enfermedades psiquiátricas y se ha investigado como una alternativa al droperidol.

Dosis de 0.5-2 mg intramuscular o iv son efectivas en reducir el riesgo de NVPO de forma similar al droperidol, no ocurriendo sedación ni arritmias cardíacas significativas. Sin embargo, conlleva un riesgo mayor de prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, no siendo recomendable como primera línea profiláctica o terapéutica.

BENZODIAZEPINAS

Midazolam

En el año 2016 Grant et al. así como Ahn et al. publicaron un metaanálisis de 12 estudios, el cual concluyó que la administración de midazolam iv entre 2 y 5 mg en el período pre- o intraoperatorio reducía significativamente las NVPO, náuseas o vómitos por sí solos, y el uso de antieméticos de rescate durante las primeras 24 horas postoperatorias, sin presencia de diferencias significativas en la aparición de efectos adversos de midazolam, como sedación y depresión respiratoria⁽⁴¹⁾. Ahn et al, en su revisión sistemática y metaanálisis de 16 estudios, en los cuales se administró midazolam profiláctico en el pre- o postoperatorio, encontraron una incidencia significativamente menor de náuseas exclusivas, vómitos exclusivos y NVPO, comparado con placebo.

Asimismo, Lee et al. en 2007 con base en 30 publicaciones refieren que al administrar 2 mg iv del fármaco 30 min antes de la cirugía resultó igual de efectivo en la prevención de NVPO que 4 mg de ondansetrón. El administrar midazolam con dexametasona resultó más efectivo en la profilaxis de NVPO que utilizar cada uno por separado, demostrando un efecto sinérgico.

Lorazepam

Es una benzodiazepina con efecto ansiolítico y actividad hipnótica, anticonvulsivante, sedante, relajante muscular y amnésica. Su efecto antiemético está relacionado con la combinación de efectos de sedación, reducción de la ansiedad y posible depresión en el centro activador del vómito. Está indicado como coadyuvante con fármacos antieméticos para el tratamiento de náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia, porque evita los síntomas de las náuseas anticipatorias y de náuseas y vómitos tardíos, con dosis: 0.5-2 mg VO/IV cada seis horas y en ancianos: 0.5 mg/día.

PROPOFOL

Numerosos estudios han demostrado sus propiedades antieméticas. Utilizarlo como parte de una anestesia total intravenosa es altamente recomendado para reducir el riesgo basal

de (NVPO), disminuyendo su incidencia hasta en un 25%. La inducción y mantenimiento de la anestesia disminuye significativamente la incidencia de (NVPO) dentro de las primeras seis horas postoperatorias. Una revisión sistemática demostró que utilizar propofol iv en comparación con usar anestesia inhalatoria también disminuye significativamente el riesgo de (NVPO) C. Este fármaco se puede utilizar como terapia de rescate en caso de (NVPO) persistentes en la Unidad Recuperación, usando pequeñas dosis de entre 10 y 20 mg iv, siendo tan efectivo como el ondansetrón.

Naghibi et al. en su estudio comparativo de 2015 utilizando diferentes dosis de propofol 20 mg, propofol 30 mg y metoclopramida 10 mg demostraron que la incidencia de NVPO fue menor durante las primeras seis horas con dosis de propofol 20 mg. Sin embargo, el inconveniente es que tiene un efecto antiemético breve y complicaciones asociadas, como hipotensión arterial, apnea/hipopnea y sedación.

LOS ANTIHISTAMÍNICOS

Actualmente son un fármaco de segunda o tercera línea para la profilaxis y tratamiento de (NVPO). La escopolamina transdérmica es un anticolinérgico que sería útil para prevenir las (NVPO) como coadyuvante de otras terapias antieméticas,

administrada el día previo a la cirugía o dos horas previas al inicio de la anestesia.

OTROS MEDICAMENTOS

Los alfa-2 agonistas

En la publicación Blaudszun et al. refieren que la clonidina y dexmedetomidina mostraron sólo en un metaanálisis un significativo efecto contra la aparición de náuseas postoperatorias, no así contra los vómitos.

La **mirtazapina** es un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico que sería útil como un coadyuvante de otras terapias antieméticas, como 30 mg vo asociada con dexametasona 8 mg IV.

La **meclizina** administrada en dosis de 50 mg vo y asociada a ondansetrón 4 mg iv sería más efectiva en la profilaxis de (NVPO) que utilizar cualquiera de los dos medicamentos por sí solos.

La **gabapentina** en dosis de 600 y 800 mg vo, administrada una hora previa a la cirugía, disminuiría eficazmente las (NVPO), similar a dexametasona. La combinación de gabapentina y dexametasona es mejor que administrar cada una por sí sola.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Valle AE, Cervantes G, Franco EE, García G, Hernández GA, López M, et al. Guías de manejo de antieméticos en oncología, hematología y radioterapia. Gac Mex Oncol. 2011;10:3-11.
2. Cervantes G, Ochoa FJ, Acosta A, Alvarado M, Arreguín FE, Enríquez MI, et al. Guía para el manejo de antieméticos en oncología, hematología y radioterapia. Gac Mex Oncol. 2016;15:3-34.
3. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg. 2014;118:85-113.
4. Kaye AD, Cornett EM, Chalabi J, Naim NZ, Novitch MB, Creel JB, et al. Pharmacology of antiemetics: update and current considerations in anesthesia practice. Anesthesiol Clin. 2017;35:e41-e54.
5. Carrillo R, Espinoza I, Nava JA. Náusea y vómito postoperatorio. Rev Mex Anest. 2012;35:122-131.
6. Bodge M, Shillingburg A, Paul S, Biondo L. Safety and efficacy of aprepitant for chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric patients: a prospective, observational study. Pediatr Blood Cancer. 2014;61:1111-1113.
7. De Oliveira GS Jr, Almeida MD, Benzon HT, McCarthy RJ. Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. Anesthesiology. 2011;115:575-588.
8. Bataille A, Letourneux JF, Charmeau A, Lemedioni P, Léger P, Chazot T, et al. Impact of a prophylactic combination of dexamethasone-ondansetron on postoperative nausea and vomiting in obese adult patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy during closed-loop propofol-remifentanil anaesthesia: A randomised double-blind placebo-controlled study. Eur J Anaesthesiol. 2016;33:898-905.
9. Mizukami N, Yamauchi M, Koike K, Watanabe A, Ichihara K, Masumori N, et al. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Pain Symptom Manage. 2014;47:542-550.
10. Hesketh PJ, Bohlke K, Lyman GH, Basch E, Chesney M, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update. J Clin Oncol. 2016;34:381-386.
11. Smith HS, Smith JM, Seidner P. Opioid-induced nausea and vomiting. Ann Palliat Med. 2012;1:121-129.
12. Chelkeba L, Gidey K, Mamo A, Yohannes B, Matso T, Melaku T. Olanzapine for chemotherapy-induced nausea and vomiting: systematic review and meta-analysis. Pharm Pract (Granada). 2017;15:877.
13. Serra-Rojas SV, Palomares-Velázquez PR, Pinto-Segura ME, Almeida-Gutiérrez E. Cannabinoides: utilidad actual en la práctica clínica. Acta Med. 2015;13:244-250.
14. Veiga-Gil L, López-Olaondo L, Pueyo J, Callejas R, Duque P, Carrascosa F. Dosis bajas de haloperidol en combinación con ondansetrón no son eficaces para la profilaxis de náuseas y vómitos postoperatorios en pacientes propicios a esta complicación. Cir Esp. 2015;93:110-116.
15. Chaparro C, Moreno D, Ramírez V, Fajardo A, González D, Sanín A, et al. Haloperidol como profilaxis para náuseas y vómito postoperatorios: revisión sistemática. Rev Colomb Anestesiol. 2013;41:34-43.
16. Grant MC, Kim J, Page AJ, Hobson D, Wick E, Wu CL. The effect of intravenous midazolam on postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. Anesth Analg. 2016;122:656-663.
17. Ahn EJ, Kang H, Choi GJ, Baek CW, Jung YH, Woo YC. The effectiveness of midazolam for preventing postoperative nausea and

- vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg.* 2016;122:664-676.
- 18 Lee Y, Wang JJ, Yang YL, Chen A, Lai HY. Midazolam vs ondansetron for preventing postoperative nausea and vomiting: a randomised controlled trial. *Anaesthesia.* 2007;62:18-22.
- 19 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;21:60-65.
20. Naghibi K, Kashefi P, Azarnoush H, Zabihi P. Prevention of postoperative nausea and vomiting with a subhypnotic dose of Propofol in patients undergoing lower abdominal surgery: A prospective, randomized, double-blind study. *Adv Biomed Res.* 2015;4:35.
21. 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: randomised double blind multicentre trial. *BMJ.* 2006;333:324.
22. Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Effect of perioperative systemic α 2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2012;116:1312-1322.
23. Nazar JC, Bastidas EJ, Coloma DR, Zamora HM, Fuentes HR. Prevención y tratamiento de pacientes con náuseas y vómitos postoperatorios. *Rev Chil Cir.* 2017;69:421-428.