

Prevenición de las náuseas y vómitos postoperatorios con dimenhidrinato en pacientes con riesgo moderado (según escala de Apfel) intervenidos de colecistectomía laparoscópica en régimen ambulatorio

Prevention of postoperative nausea and vomiting with dimenhydrinate in outpatients with moderate risk (as scale Apfel) undergoing laparoscopic cholecystectomy

G. Illodo Miramontes¹, J. M. López González², G. Higuera Arévalo¹, A. Rodríguez Álvarez¹, J. Amate Pena¹, S. Picallo Vieito¹

¹Servicio de Anestesiología y Reanimación. ¹Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Pontevedra. ²Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo

Autor para correspondencia: Gustavo.illodo.miramontes@sergas.es

RESUMEN

Introducción: Las náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO) constituyen uno de los principales problemas asociados a las intervenciones quirúrgicas. En la actualidad, estos episodios se siguen produciendo en un 20-30 % de los pacientes que son sometidos a una intervención quirúrgica. Además del alto grado de disconfort que este problema puede generar en los pacientes, pueden acarrear otras consecuencias negativas como deshidratación y alteraciones hidroelectrolíticas por vómitos recurrentes, evisceración o dehiscencia de suturas debido a la mecánica del esfuerzo, retraso en la reinstauración de la dieta por vía oral, retraso del alta en las unidades de cirugía ambulatoria, etc. (1-3). Todas estas complicaciones suponen también un aumento del gasto sanitario (2,3).

Material y métodos: La evidencia actual muestra que los fármacos más efectivos son droperidol, ondansetrón y dexametasona. Nuestro estudio trata de profundizar en el conocimiento de los fármacos antieméticos menos usados, como el dimenhidrinato, con el fin de proporcionar nuevas alternativas con una buena relación coste/efectividad para la prevención de las NVPO.

Para ello se han comparado la combinación dimenhidrinato + dexametasona frente a ondansetrón + dexametasona para la prevención de las NVPO en pacientes de riesgo moderado según la escala de Apfel, intervenidos de colecistectomía laparoscópica en régimen ambulatorio.

Resultados: En este estudio no se han observado diferencias significativas en ambos grupos, tanto en la eficacia como en la seguridad.

Conclusión: Podemos concluir que el dimenhidrinato es una buena alternativa para la prevención de las NVPO en pacientes de riesgo moderado que precisan una doble terapia.

Palabras clave: Náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO), cirugía ambulatoria, colecistectomía laparoscópica.

ABSTRACT

Introduction: Postoperative nausea and vomiting (PONV) is one of the main problems associated with surgical procedures. Currently these episodes still occur in 20-30 % of patients who undergo a surgery. In addition to the high degree of discomfort that this problem can be generated in patients, they may lead to other negative consequences such as dehydration and electrolyte disturbances by recurrent vomiting, evisceration or wound dehiscence due to mechanical effort, delay in reinstating the oral diet, delayed discharge in outpatient surgery units, etc. (1-3). All of these complications are also an increase in spending health (2,3).

Objective and methods: The evidence shows that the most effective drugs are: droperidol, ondansetron and dexamethasone. Our study seeks to deepen the understanding of antiemetic drugs less used as dimenhydrinate, in order to provide new alternatives with a good cost / effectiveness in the case of PONV.

This has been compared the dimenhydrinate combination + dexamethasone versus dexamethasone + ondansetron for the prevention of PONV in outpatients undergoing laparoscopic cholecystectomy moderate risk according to the scale of Apfel.

Results: In this study we have observed no significant differences in both groups in both efficacy and safety.

Conclusion: We can conclude that dimenhydrinate is a good alternative for the prevention of PONV in moderate-risk patients who require dual therapy.

Keywords: Postoperative nausea and vomiting (PONV), outpatient surgery, laparoscopic cholecystectomy.

INTRODUCCIÓN

Para la mayoría de pacientes que deben ser intervenidos en Cirugía Mayor Ambulatoria, una de las complicaciones asociadas que más temen es el padecimiento de náuseas y/o vómitos, junto con la perspectiva de experimentar dolor durante el periodo postoperatorio (1-4). Si bien en el tratamiento del dolor se ha avanzado poderosamente con el desarrollo de nuevos fármacos y técnicas analgésicas, todavía a día de hoy las náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO) continúan siendo un problema importante para la atención sanitaria de calidad.

Según las recomendaciones actuales de grupos de expertos en Anestesiología y Reanimación (SEDAR), para la prevención y tratamiento de las náuseas y/o vómitos en los pacientes quirúrgicos es aconsejable valorar previamente el riesgo que tienen de padecerlos (1,2,5-8), con el fin de poder planificar con antelación una pauta de actuación adaptada a cada caso individual.

Una de las escalas más utilizadas en la valoración del riesgo emético en pacientes intervenidos quirúrgicamente es la diseñada por Apfel y cols. (5) (Tabla I). Según ésta, la profilaxis y el tratamiento de cada paciente estarían determinados por el riesgo atribuido calculado, en función del cual se administraría desde uno a tres fármacos combinados para la profilaxis, y un cuarto fármaco para el tratamiento en caso de una profilaxis fallida (6,8-10).

Aunque existen numerosos medicamentos con poder antiemético, los fármacos más estudiados en el área de la Anestesiología y Reanimación son tres: droperidol, ondansetrón y dexametasona, los cuales, administrados como monoterapia, parecen presentar una efectividad similar en la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO) de en torno al 20-30 % con respecto al uso de placebo (1,6,11).

Sin embargo, ante la falta de un antiemético ideal en el mercado que prevenga y trate las náuseas y vómitos al 100 % (10,12), sería muy beneficioso disponer de un cuarto fármaco efectivo que permita optimizar el plan terapéutico de los pacientes quirúrgicos de riesgo elevado.

El presente trabajo tiene como finalidad determinar si el dimenhidrinato administrado por vía oral, 30 minutos antes de la inducción anestésica, constituye una alternativa farmacológica coste/efectiva para la profilaxis de las náuseas y vómitos postoperatorios en el paciente adulto con riesgo moderado (según escala de Apfel), y que va a ser intervenido mediante una técnica quirúrgica laparoscópica (colecistectomía) en cirugía ambulatoria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio controlado aleatorizado, doble ciego postautorización, en el que nos propusimos determinar si la combinación de los fármacos dexametasona (4 miligramos intravenosos) + ondansetrón (4 miligramos intravenosos) tiene una acción profiláctica de las NVPO similar a la obtenida con la administración de dexametasona (4 miligramos intravenosos) + dimenhidrinato (100 miligramos vía oral). Se establecieron dos grupos de tratamiento:

- Grupo A: grupo control que recibe la terapia A (placebo oral 30 minutos antes de la intervención quirúrgica + dexametasona 4 miligramos intravenosos durante la inducción anestésica + ondansetrón 4 miligramos intravenosos previo a la educación).
- Grupo B: grupo experimental que recibe la terapia B (dimenhidrinato 100 miligramos por vía oral 30 minutos antes de la intervención quirúrgica + dexametasona 4 miligramos intravenosos durante la inducción anestésica + placebo de suero fisiológico intravenoso antes de la educación).

En caso de que se produjese un fracaso de la profilaxis y los pacientes estudiados presentasen episodios de náuseas y/o vómitos, se administraría como primera opción haloperidol 2 miligramos intravenosos como fármaco de rescate. Si el episodio persiste y ya han pasado las primeras 6 horas de postoperatorio, se podría administrar una dosis de rescate de ondansetrón de 4 miligramos. Si persisten o repiten los episodios antes de 6 h desde la educación, se administraría propofol 10 miligramos intravenosos. Los pacientes podían iniciar tolerancia oral con dieta progresiva en función de su estado clínico, pasadas las 6 primeras horas de postoperatorio.

La inclusión de pacientes para el estudio se realizó en la consulta de preanestésica, por parte del anestesiólogo encargado de realizar la entrevista personal y valoraciones requeridas a toda persona que fuese a ser intervenida en Cirugía Mayor Ambulatoria.

Se incluyeron en el estudio pacientes adultos con capacidades intelectuales conservadas, con riesgo ASA I-II, que vayan a ser intervenidos de colecistectomía laparoscópica ambulatoria que no exceda las 2 horas y media de tiempo anestésico y que presenten un riesgo moderado (puntuación 2) de padecer NVPO valorado antes de la intervención qui-

TABLA I

ESCALA APFEL

FACTORES DE RIESGO	PUNTUACIÓN	RIESGO
Mujer	1	Basal: 10 %
No fumador	1	Basal: 10 %
Historia de NVPO y/o cinetosis	1	2 puntos: 30 % 3 puntos: 60 %
Opioides perioperatorios	1	4 puntos: 80 %

rúrgica según la escala de Apfel y cols. (Tabla I); es decir, aquellos pacientes que precisarían una terapia antiemética doble, según las recomendaciones de la SEDAR (6).

Se excluyeron los pacientes con historia de alergia declarada o sospechada a alguno de los antieméticos utilizados (ondansetrón, dimenhidrinato, haloperidol, propofol y/o dexametasona), las personas que hubieran recibido o consumido cualquier tipo de sustancia o tratamiento antiemético en las 24 horas anteriores a la fecha de la intervención quirúrgica, las personas que no cumplieran las 6 horas de ayuno en el momento de la intervención quirúrgica, los pacientes con tratamiento con opiáceos, hormonas o corticosteroides en la semana previa a la intervención quirúrgica, las pacientes embarazadas y los que padecen de manera subyacente enfermedades psiquiátricas y/o pro-emetógenas (enfermedades digestivas que puedan cursar con náuseas o vómitos, bulimia, migrañas, etc.).

Tras la obtención del consentimiento informado por parte de los pacientes, cada participante recibió un comprimido por vía oral 30 minutos antes de la intervención quirúrgica de dimenhidrinato o placebo, según el grupo asignado; tras la inducción anestésica se administró 4 miligramos de dexametasona intravenosa a todos los pacientes, y unos 15 minutos antes de finalizar el tiempo anestésico se administró por vía intravenosa el vial preparado por la farmacia, que contenía o bien ondansetrón 4 miligramos en 100 mililitros de suero fisiológico, o 100 mililitros de suero fisiológico limpio.

Para reducir sesgos, a todos los casos incluidos se les aplicó la misma técnica anestésica.

Se premedicaron con midazolam 1 miligramo intravenoso. Durante el intraoperatorio se administró sueroterapia con suero fisiológico 0,9 % a dosis de 4 mililitros/kilogramo/hora; en la inducción anestésica se administró dexametasona 4 miligramos intravenosa al inicio de la inducción, fentanest 3 microgramos/kilogramo intravenosos, propofol 2 miligramos/kilogramo intravenosa y rocuronio 0,6 miligramos/kilogramo intravenosos. El mantenimiento de la anestesia se realizó con sevofluorano para CAM 1,3 y remifentanilo 0,04 microgramos/kilogramo/minuto. Antes de la educación se administró pantoprazol 40 miligramos intravenosos, tramadol 100 miligramos intravenosos y paracetamol 1 gramo intravenoso. En la educación anestésica se administró neostigmina 2,5 miligramos intravenosos + atropina 1 miligramos intravenosos si los valores de TOF < 90 %. La analgesia intravenosa en el postoperatorio se realizó con metamizol 2 gramos/8 horas intravenoso alternando con paracetamol 1 gramo/8 horas intravenoso.

En el caso de alergia al metamizol, se sustituyó este por dexketoprofeno trometamol 50 miligramos/8 horas intravenoso. En el caso de mal control de dolor (EVA > 3) se administró cloruro mórfico 2 miligramos intravenosos cada 15 minutos de rescate.

Las variables estudiadas fueron:

- Variables demográficas: edad, sexo, índice de masa corporal (IMC).
- La aparición de náuseas y de vómitos durante las primeras 24 horas del postoperatorio. Definimos vómito como la expulsión de contenido digestivo al exterior por vía oral, tras la contracción de las musculaturas relacionadas (facial, torácica y abdominal). Definimos náuseas como sensación subjetiva de ganas de vomitar o estómago revuelto.
- El nivel de dolor que presentan los pacientes, medido con la escala visual analógica (EVA) (13). La EVA consiste en una escala (en forma de regleta) puntuada de 0 a 10, donde el 0 representa “no dolor” y el 10 indica “el peor dolor imaginable”. El paciente marca en la regleta el punto que mejor describe la intensidad de su dolor.
- El nivel de sedación postoperatoria, con la escala de sedación de Miller (14) (Tabla II).
- La existencia de posibles efectos secundarios derivados del tratamiento recibido: efectos extrapiramidales, boca seca, visión borrosa, mareo, cefalea y retención urinaria.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 70 pacientes: 32 en el grupo A y 32 en el grupo B. De estos, 6 pacientes fueron retirados del estudio por falta de datos o por deseo del propio paciente.

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a las variables demográficas (Tabla III).

En el grupo A, 26 pacientes presentaban un riesgo de náuseas y/o vómitos moderado según la escala de Apfel. 6 pacientes presentaron un riesgo elevado, ya que inicialmente se incluyeron en el estudio por presentar un riesgo moderado que tras la administración de opiáceos durante el perioperatorio aumentó la puntuación en la escala y pasaron a presentar un riesgo elevado.

TABLA II

ESCALA SEDACIÓN DE MILLER

0	Agitado
1	Despierto, colaborador
2	Dormido, abre los ojos al ruido ambiente
3	Dormido, abre los ojos a la llamada
4	Dormido, abre los ojos a los estímulos físicos
5	No abre los ojos. Se mueve con estímulos físicos
6	Inconsciente, sin respuesta

En el grupo B, 27 pacientes presentaban un riesgo de náuseas y/o vómitos moderado según la escala de Apfel y 5 pacientes un riesgo elevado por la misma razón.

En los 64 pacientes se mantuvo el mismo protocolo quirúrgico. En el grupo A, 10 pacientes fueron revertidos con neostigmina con una dosis media de 2,3 mg, y el grupo B 8 pacientes con una dosis media de 2,5 mg sin que existieran diferencias significativas en ambos grupos.

En el grupo A 6 pacientes recibieron analgesia suplementaria con cloruro mórfico en las primeras 24 horas con una media de 3 miligramos. En el grupo B también 5 pacientes recibieron una dosis suplementaria con una media de 2,8 miligramos sin diferencias significativas en ambos grupos.

En cuanto a los valores de EVA y nivel de sedación según la escala de Miller, tampoco existieron diferencias significativas entre ambos grupos (Figuras 1 a 4).

En relación a las náuseas y vómitos, tampoco existen diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla IV).

Ninguno de los pacientes de ambos grupos ha presentado reacciones adversas derivadas del tratamiento recibido: efectos extrapiramidales, boca seca, visión borrosa, mareo, cefalea y retención urinaria.

DISCUSIÓN

Para la mayoría de los pacientes que van a ser intervenidos en Cirugía Mayor Ambulatoria, las NVPO constituyen uno de los problemas asociados a las intervenciones quirúrgicas que más les preocupa y les desagrada. Como se ha citado anteriormente, en la actualidad estos episodios se siguen produciendo en un 20-30 % de los pacientes que son sometidos a una intervención.

Además del alto grado de disconfort que este problema puede generar en los pacientes, las NVPO pueden acarrear otras

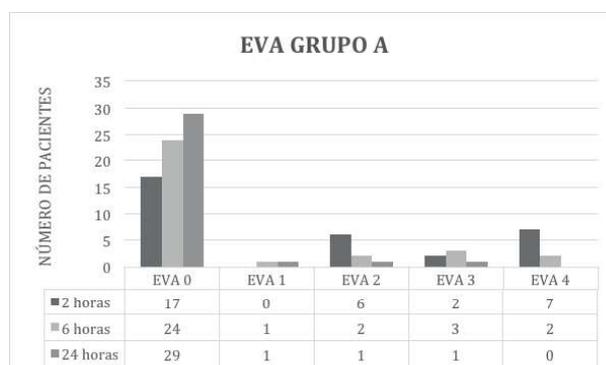


Fig. 1.

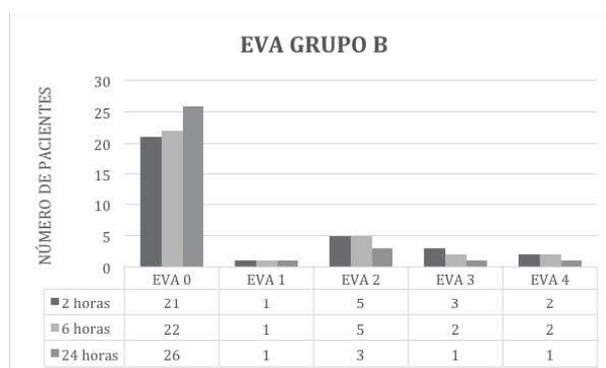


Fig. 2.

consecuencias negativas como deshidratación y alteraciones hidroelectrolíticas por vómitos recurrentes, evisceración o dehiscencia de suturas debido a la mecánica del esfuerzo, elevación de la presión intraocular e intracraneal, retraso en la reinstauración de la dieta por vía oral, retraso del alta en las unidades de cirugía ambulatoria, etc. (1-3,6,15-17). Todas estas complicaciones suponen también un aumento del gasto sanitario debido al mayor consumo de recursos y a la prolongación de la estancia hospitalaria (2,3,5,6,14,16,18-20).

Disponer de un buen plan de actuación para prevenir las NVPO, y aplicarlo de manera correcta, es menos costoso y proporciona más satisfacción a los usuarios que el tratamiento de estos episodios una vez que ya se han producido (11).

La evidencia actual muestra que los fármacos efectivos estudiados con más detalle en la profilaxis y tratamiento de las NVPO son: droperidol, ondansetrón y dexametasona. Sin embargo, distintos estudios recientes sugieren la necesidad de investigar con rigurosidad el uso de otros antieméticos, como pueden ser el haloperidol o el dimenhidrinato, que en varios metanálisis parecen presentar una

TABLA III

VARIABLES DEMOGRÁFICAS DE LOS GRUPOS

	GRUPO A (n = 32)	GRUPO B (n = 32)	p
Edad (años) ^a	48,38 + 12,29	49,72 + 11,18	> 0,05
IMC ^a	27,04 + 6,6	26,97 + 6,4	> 0,05
Hombres/mujeres ^b	5/27	4/28	> 0,05

^a: los resultados de estas variables se presentan con la media y la desviación estándar (media ± desviación estándar). La prueba de contraste empleada para calcular el valor de p es la t de Student, o la U de Mann Whitney en caso de no satisfacerse la normalidad. ^b: el resultado de esta variable se presenta con la frecuencia de las categorías. La prueba de contraste es la Chi cuadrado.



Fig. 3.



Fig. 4.

TABLA IV

NAÚSEAS Y VÓMITOS EN LAS PRIMERAS 24 HORAS DEL POSTOPERATORIO

		GRUPO A	GRUPO B
NAÚSEAS	Sí	18,8 %	16,3 %
	No	81,2 %	83,7 %
VÓMITOS	Sí	18,8 %	19,4 %
	No	81,2 %	80,6 %

capacidad preventiva similar a los tres anteriores (6,21-23). Por ejemplo, Habib y Gan observaron que si fracasa la profilaxis con ondansetrón o droperidol, otros fármacos como el dimenhidrinato o la prometazina podrían ser útiles (24).

En España se prohibió durante años la comercialización del droperidol en relación a la alerta publicada por la Food and

Drug Administration (FDA) y, a pesar de que ésta ya fue retirada, todavía en estos momentos numerosos servicios de salud siguen excluyéndolo de sus catálogos de productos farmacéuticos (8).

Nuestro estudio trata de profundizar en el conocimiento de otros fármacos antieméticos menos usados, con el fin de proporcionar nuevas alternativas con una buena relación coste/efectividad para la prevención de las NVPO.

Según estudios consultados, el porcentaje de NVPO que podemos esperar en estos pacientes de riesgo moderado, que reciben terapia doble con dexametasona y ondansetrón, es de en torno al 20 %, valor que puede verse disminuido si se realiza una técnica anestésica totalmente intravenosa (TIVA) (1,2,6,8,25).

En los resultados obtenidos no existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo A que asocia dexametasona + ondansetrón, y el grupo B que asocia dexametasona + dimenhidrinato en pacientes de riesgo moderado/alto. Por tanto, este estudio ayuda a confirmar la eficacia del dimenhidrinato como fármaco para prevenir NVPO.

En relación a los posibles efectos secundarios asociados al uso de dimenhidrinato, tampoco en el estudio existen diferencias en relación a una sedación excesiva asociada al uso del mismo. Los niveles de sedación según la escala de Miller se mantienen en ambos grupos en 1-2, es decir, despierto o sedación leve. Por tanto, el dimenhidrinato no aumenta el nivel de sedación como podría esperarse, ya que es uno de los efectos secundarios más comunes de este fármaco. Con respecto a los otros efectos secundarios menos frecuentes asociados al uso del dimenhidrinato (efectos extrapiramidales, boca seca, visión borrosa, mareo, cefalea y retención urinaria), tampoco existen diferencias entre ambos grupos. Podemos afirmar, por tanto, que su uso no sólo es eficaz sino también seguro.

Otro aspecto a tener en cuenta es el ahorro económico. Por un lado, tal y como se ha mencionado anteriormente, la reducción de las NVPO no sólo reducen el malestar de los pacientes, sino que también inciden en el control del gasto sanitario. El ahorro sería aún mayor al disminuir el consumo del ondansetrón en favor del dimenhidrinato, cuyo coste económico es inferior.

CONCLUSIONES

El dimenhidrinato puede ser una alternativa segura y eficaz en la terapia combinada con dexametasona para la prevención de las NVPO en pacientes de riesgo moderado según la escala de Apfel y cols. (puntuación 2), intervenidos de colecistectomía laparoscópica ambulatoria.

Creemos que su uso podría extenderse a otros procedimientos con riesgo moderado de NVPO, siempre y cuando no exista contraindicación para la administración preoperatoria del fármaco vía oral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bel Marcoval I, Gambús Cerrillo P. Risk assessment, prophylaxis and treatment for postoperative nausea and vomiting. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2006;53(5):301-11.
2. Gan TJ. Postoperative nausea and vomiting--can it be eliminated? *JAMA* 2002;287(10):1233-6.
3. Murphy MJ, Hooper VD, Sullivan E, Clifford T, Apfel CC. Identification of risk factors for postoperative nausea and vomiting in the perianesthesia adult patient. *J Perianesth Nurs* 2006;21(6):377-84.
4. Muñoz HR, Ibacache ME, Mertz VF. Eficacia de la dexametasona en el tratamiento agudo de náuseas y vómitos posoperatorios: Comparación con droperidol y ondansetrón. *Rev méd Chile (Internet)*. 2006 Jun (citado el 21 de mayo de 2011); 134(6). Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872006000600004&script=sci_arttext.
5. Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999;91(3):693-700.
6. Gómez-Amau JI, Aguilar JL, Bovaira P, Bustos F, De Andrés J, de la Pinta JC, et al. Postoperative nausea and vomiting and opioid-induced nausea and vomiting: guidelines for prevention and treatment. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2010;57(8):508-24.
7. Pierre S. Risk scores for predicting postoperative nausea and vomiting are clinically useful tools and should be used in every patient: pro-'don't throw the baby out with the bathwater'. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28(3):160-3.
8. Golembiewski J, Tokumaru S. Pharmacological prophylaxis and management of adult postoperative/postdischarge nausea and vomiting. *J Perianesth Nurs* 2006; 21(6):385-97.
9. Bilgin TE, Birbicer H, Ozer Z, Doruk N, Tok E, Oral U. A comparative study of the antiemetic efficacy of dexamethasone, ondansetron, and metoclopramide in patients undergoing gynecological surgery. *Med Sci Monit* 2010;16(7):336-41.
10. Scuderi PE. Pharmacology of antiemetics. *Int Anesthesiol Clin* 2003;41(4):41-66.
11. Apfel CC, Roewer N, Korttila K. How to study postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46(8):921-8.
12. Fujii Y. Management of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2011; 25(3):691-5.
13. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs* 2005;14(7):798-804.
14. Ramsay MAE, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxolone-alphadolone. *BMJ* 1974;2:656-9.
15. Quezada SLC. Profilaxis y tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios. *Revista Chilena de Anestesiología* 2009;38:24-33.
16. Fujii Y, Itakura M. Low-dose propofol to prevent nausea and vomiting after laparoscopic surgery. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;106(1):50-2. DOI: 10.1016/j.ijgo.2009.03.008.
17. Odom-Forren J, Fetzer SJ, Moser DK. Evidence-based interventions for post discharge nausea and vomiting: a review of the literature. *J Perianesth Nurs* 2006; 21(6):411-30.
18. 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.
19. Apfel CC, Roewer N. Risk assessment of postoperative nausea and vomiting. *Int Anesthesiol Clin* 2003;41(4):13-32.
20. Kim EJ, Ko JS, Kim CS, Lee SM, Choi DH. Combination of antiemetics for the prevention of postoperative nausea and vomiting in high-risk patients. *J Korean Med Sci* 2007;22(5):878-82.
21. Kranke P, Morin AM, Roewer N, Eberhart LHJ. Dimenhydrinate for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46(3):238-44.
22. Kothari SN, Boyd WC, Bottcher ML, Lambert PJ. Antiemetic efficacy of prophylactic dimenhydrinate (Dramamine) vs. ondansetron (Zofran): a randomized, prospective trial inpatients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2000;14(10):926-9.
23. Büttner M, Walder B, von Elm E, Tramèr MR. Is low-dose haloperidol a useful antiemetic?: a meta-analysis of published and unpublished randomized trials. *Anesthesiology* 2004;101(6):1454-63.
24. 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.
25. Habib AS, White WD, Eubanks S, Pappas TN, Gan TJ. A randomized comparison of a multimodal management strategy versus combination antiemetics for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2004;99(1):77-81.