



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Manuel Velasco Suárez

Estudio Comparativo del Ondansetrón con la
Metoclopramida en la Profiláxis de la Nausea y
Vómito en Pacientes Postoperados de
Exploración de Fosa Posterior

TESIS DE POSTGRADO
Que para obtener título de Especialista en
ANESTESIOLOGIA
p r e s e n t a
DRA. MARIA EUGENIA ROMERO CABRERA



Profesor Titular del Curso:
Dr. Luis Mario Igartúa García

Asesor de Tesis:
Dr. Guillermo Brito Garaib

México, D. F.

Febrero, 1997

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIO DE POSTGRADO**

**Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Manuel Velasco Suárez**

**ESTUDIO COMPARATIVO DEL ONDANSETRON
CON LA METOCLOPRAMIDA EN LA PROFILAXIS
DE LA NAUSEA Y VOMITO EN PACIENTES
POSTOPERADOS DE EXPLORACION DE FOSA
POSTERIOR**

**TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER TITULO DE ESPECIALISTA EN
ANESTESIOLOGIA
PRESENTA:**

DRA. MARIA EUGENIA ROMERO CABRERA

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DR. LUIS MARIO IGARTUA GARCIA**

**ASESOR DE TESIS
DR. GUILLERMO BRITO GURATEB**

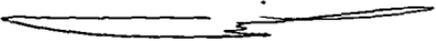
MEXICO, D.F.

Febrero, 1997.

FIRMAS



DR. GUILLERMO BRITO GURAIEB
Asesor de tesis



DR. LUIS MARIO IGARTUA GARCIA
Profesor titular del curso de Anestesiología



DR. LUIS DAVILA MALDONADO
Subdirector General de Enseñanza



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROQUIRURGIA
DIRECCION GENERAL DE
ENSEÑANZA

DEDICATORIAS

A mis padres con todo cariño y respeto por su comprensión, paciencia, así como por todo el apoyo que me han brindado a través de toda mi vida profesional, esperando no haber defraudado toda la confianza que depositaron en mí.

Gracias Padres

Al ser que ha sido mi mayor felicidad y toda mi inspiración

Gracias Carlitos

A mi esposo Carlos gracias por su apoyo y comprensión.

A mis hermanos: Tere, Laura y Fernando por su ayuda, apoyo y comprensión.

AGRADECMIENTOS

A mis compañeros y amigos, por haber sabido serlo.

A mis maestros por haber compartido sus conocimientos

Al Dr. José Jaramillo, Dr. Luis Mario Igartua y al Dr. Guillermo Brito por permitirme colaborar con ellos

INDICE

Introducción.....	1
Antecedentes	12
Hipótesis	16
Objetivos	17
Material y Métodos.....	18
Resultados	20
Discusión	23
Conclusiones.....	25
Bibliografía.....	26

INTRODUCCION

Los síntomas más comunes y estresantes que se presentan posteriormente a una anestesia y a una cirugía son el dolor la náusea y el vómito, estos últimos pueden tener importantes implicaciones médicas y económicas. Dentro de las médicas destacan la presencia de deshidratación, desequilibrio hidroelectrolítico y ácido-base, e incremento en la presión intracraneana, este último de suma importancia en pacientes sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos ¹.

Por otro lado existen importantes factores asociados a la presencia de vómito postquirúrgico como son: edad, sexo, obesidad, historias previas de náusea postoperatoria, ansiedad, gastroparesia, medicación preanestésica, distensión gástrica, técnica anestésica.

Edad: la incidencia de vómito es mas alta en pacientes pediátricos que en adultos. Dentro de la población pediátrica el pico de incidencia más alto se encuentra entre los preadolescentes entre 11 y 14 años.

Sexo: se reporta que existe una mayor incidencia de vómito en el sexo femenino en comparación con el sexo masculino. Esto debido a las variaciones en los niveles hormonales pudiendo ser un factor importante que desencadene la náusea y vómito.

Obesidad: El tejido adiposo actúa como reservorio para los agentes anestésicos inhalados y contribuye a un aumento en la incidencia de efectos colaterales en el período postoperatorio. Además el mayor volumen gástrico nos produce un aumento en la incidencia de reflujo gastroesofágico, enfermedad gastrobiliar, así como otras enfermedades gastrointestinales en pacientes obesos. Y ocasionalmente estos pacientes cuentan con una vía aérea difícil que condiciona una mayor insuflación gástrica durante la ventilación con mascarilla.

Los pacientes que han presentado vómito postoperatorio en cirugías previas tienen mayores posibilidades de presentar náusea y vómito porque tienen desarrollado el arco reflejo del vómito.

Ansiedad: La hiperventilación que acompaña a la ansiedad puede incrementar el volumen gástrico.

Gastroparesia: pacientes con retardo en el vaciamiento gástrico secundario a enfermedad subyacente pueden aumentar el riesgo del vómito posterior a la cirugía.

Dentro de las enfermedades que favorecen la presencia de náuseas y vómitos se pueden incluir: obstrucción gastrointestinal, colecistitis crónica, enfermedades neuromusculares y neuropatía intrínseca en pacientes diabéticos, también puede estar asociada con piloroespasmos e hipomotilidad antral.

Medicación preanestésica: con la administración por vía intravenosa, nasal, oral, de opioides se ha visto que aumenta el riesgo del vómito. Se ha reportado que la adición de atropina disminuye el vómito postoperatorio.

La administración de opioides a bajas dosis está asociado con baja incidencia del vómito ya que estas drogas pueden tener acciones antieméticas si se administran en el período postoperatorio temprano.

La distensión gástrica que se produce como consecuencia de una presión positiva energética posterior a la ventilación con mascarilla predispone al paciente a presentar vómito en el período postoperatorio; sin embargo con la aspiración gástrica se puede evitar.

Técnica anestésica: El vómito seguido de procedimientos quirúrgicos ocurre más frecuentemente con algunos agentes anestésicos que con otros.

Oxido Nitroso: En mujeres que fueron sometidas a procedimientos laparoscópicos se observó una alta incidencia de vómito postoperatorio; ya que el oxido nitroso es un agente inhalatorio que aumenta la frecuencia y severidad de náusea y vómito en un 60% aproximadamente.

En otros estudios realizados por Harper notaron disminución en la presencia de náusea y vómito evitando la administración de Oxido Nitroso.

Etomidato: Esta droga hipnótica por vía intravenosa es usada durante la inducción de la anestesia en pacientes con reservas cardiovasculares limitadas y/o en pacientes con compromiso en la perfusión cerebral. La administración en infusión es considerada como parte de una técnica anestésica balanceada dando como resultado un marcado incremento en la presencia de náusea y vómito.

Ketamina y Barbitúricos: Pacientes que recibieron Ketamina para la inducción y mantenimiento de la anestesia tuvieron alta incidencia de náusea y vómito comparado con los pacientes que recibieron Barbitúricos.

Los efectos eméticos de la ketamina también pueden ser secundarios a la liberación de catecolaminas endógenas.

Propofol: Anestésico intravenoso que estructuralmente es afín a los barbitúricos, benzodiazepinas, esteroides y compuestos eugenoles. En un análisis retrospectivo se estudiaron a 200 mujeres que se sometieron a procedimientos ginecológicos y se les administró anestesia con propofol observando una baja incidencia de vómito postoperatorio (1-3%) comparado con otros agentes anestésicos (10-15%).

El propofol es conocido por sus características en cuanto a una rápida recuperación y una baja incidencia de efectos colaterales del postoperatorio.

Existen extensas revisiones en la literatura en relación a la náusea y el vómito que se observan frecuentemente después de un procedimiento quirúrgico. Desafortunadamente, estos datos por lo general son difíciles de interpretar y comparar debido a la metodología utilizada ². Lo que puede explicar la relativa escasez de "grandes" artículos de revisión en los que se menciona que la incidencia ha permanecido prácticamente sin cambios durante los últimos 30 años ³.

Se conoce que algunos agentes anestésicos por lo general estimulan la actividad del centro del vómito ⁴.

Debido a que, como se ha mencionado esta es una complicación postoperatoria que puede entorpecer la evolución postquirúrgica de un paciente e incluso incrementar la morbimortalidad por lo mismo resulta importante el utilizar medicamentos y/o maniobras que permitan reducir la incidencia de este fenómeno durante el desarrollo de la cirugía así como en la evolución postquirúrgica de los pacientes.

Uno de los factores que ha incrementado recientemente el interés en el problema de la emesis postoperatoria es la introducción de los antagonistas de los

receptores tipo 3 de la serotonina y su evidente eficacia en el manejo del vómito inducido por quimioterapia y el postoperatorio.

Náusea y vómito se han asociado por muchos años con el uso de anestésicos generales para procedimientos quirúrgicos y las descripciones de estos efectos colaterales, inducidas por éter y cloroformo, fueron publicadas en textos tempranos de farmacología y terapéutica. Una de las primeras descripciones extensas de este fenómeno fue la realizada por John Snow, publicada en 1848, dentro de los primeros 18 meses de introducción de la anestesia a la Gran Bretaña ⁵. En un inicio se consideró que el vómito se presentaba en pacientes que habían comido recientemente y en la mayoría de los casos duraba pocos minutos sin embargo en algunas ocasiones persistía por horas o aún días.

DEFINICION

La náusea es una sensación no placentera que se presenta en la faringe y en la región superior del abdomen ⁶, se asocia con el deseo de vómito o con la sensación de que este es inminente, puede ser breve o prolongada, frecuentemente ocurre como "oleadas" y por lo general precede al vómito aunque también puede presentarse en forma aislada. El vomitar puede aliviar la sensación de náusea.

El vómito es la expulsión brusca y forzada del contenido gastrointestinal a través de la boca ⁶ y que generalmente, aunque no siempre, va precedida por un arqueo donde no existe expulsión de contenido gástrico alguno pero la cual activa al mismo grupo de músculos. El vómito no debe confundirse con el reflujo gastroesofágico o la regurgitación .

Por lo general se le considera a la náusea y vómito como un mecanismo de defensa del organismo que son desencadenados por la ingesta de alimentos contaminados y/o toxinas por lo que la pregunta en cuestión sería ¿porqué entonces la anestesia y la cirugía pueden inducirlos?. Lo anterior podría explicarse si analizamos los siguientes puntos:

MECANISMOS GENERALES DE LA EMESIS

Los tres mayores componentes que comprenden el reflejo del vómito pueden ser identificados como detectores eméticos, mecanismos integradores y respuestas motoras.

Detectores de la emesis.

a) *Aferencias abdominales viscerales.* Debido a que la mayor función del vómito es proteger en contra de la ingestión accidental de toxinas, no debe de ser sorprendente que el intestino tenga un sistema de detección que active este reflejo. El vago es el nervio involucrado en la detección del estímulo emético y su trayecto abdominal contiene fibras aferentes. Dos tipos de fibras vagales aferentes están involucradas en la respuesta emética: 1) mecanorreceptoras, localizadas en la pared muscular del intestino las cuales son activadas por contracción y distensión del mismo. La distensión en el antro gástrico o en la porción proximal del intestino delgado pueden inducir náusea y vómito por estimulación de estas fibras; 2) quimiorreceptoras, localizadas en la mucosa en la porción superior del intestino y las cuáles detectan las diferentes características del medio ambiente intraluminal ⁶⁷.

b) *Area postrema.* Los estudios de Wang y Borison ⁸⁹ demostraron que la emesis se puede inducir por la aplicación de sustancias químicas sobre la superficie dorsal del tallo cerebral por lo cual fue postulado que en esta región se encontraba localizado el centro del vómito. El área postrema en el hombre es una estructura en forma de U que se encuentra localizada a lo largo de pocos milímetros en la parte caudal del IV ventrículo en la región del obex ¹⁰, y es importante señalar que se encuentra fuera de la barrera hemato-encefálica por lo que es relativamente permeable a moléculas polares localizadas en la sangre o en LCR.

c) *Sistema vestibular.* El sistema laberíntico vestibular es esencial para la inducción de emesis a través del estímulo por movimiento. Estudios experimentales en el hombre han sugerido que la posición de la cabeza (y por lo tanto el grado de estimulación laberíntica) pueden influenciar la respuesta emética

a la apomorfina ¹¹, sin embargo en la actualidad existe evidencia muy limitada que involucre al sistema laberíntico directamente con la emesis producida por algunos fármacos.

Se han postulado la presencia de influencias corticales en la inducción de la náusea y el vómito, en la que se demuestra que la influencia de tales áreas (por ejemplo sistema límbico y corteza cerebral pueda contribuir a la presencia de náusea y vómito ¹².

INTEGRACION DEL REFLEJO DEL VOMITO.

Los componentes motores del reflejo son mediados tanto por nervios somáticos como por autonómicos. El vómito puede ser considerado como un programa motor estereotipado que involucra la coordinación entre muchos sistemas fisiológicos y entre los componentes autonómicos y somáticos del sistema nervioso.

La coordinación de los componentes motores del reflejo del vómito ocurre en el tallo cerebral. Es en este sitio en donde las neuronas motoras del vago que inervan al intestino y al corazón se originan a partir del núcleo motor dorsal del vago y del núcleo ambiguo, además los grupos respiratorios dorsal y ventral que regulan los impulsos del nervio frénico a partir de la porción cervical de la médula espinal se encuentran localizados en el tallo cerebral igualmente en esta región se encuentran localizadas las neuronas presinápticas las cuales mantienen el tono simpático al corazón y vasos sanguíneos, se ha postulado al núcleo del tracto solitario como posible candidato para llevar a cabo estos impulsos ¹³. Otro posible candidato para la coordinación de esta área es la formación reticular parvicelular la cual se ha reportado que posee muchas de las conexiones neuroanatómicas que constituyen este reflejo ¹⁴.

COMPONENTES MOTORES DEL REFLEJO DEL VOMITO.

a) *Pre-eyección.* La fase de pre-eyección o prodrómica se caracteriza por la sensación de náusea, y sus bases fisiológicas son sobremente entendidas. Existen varios signos visibles tales como diaforesis, vasoconstricción cutánea y

dilatación pupilar, mediados por nervios simpáticos, sin embargo también se presenta salivación la cual es mediada por el parasimpático, además también se presentan cambios en la función visceral como lo son taquicardia y disminución en la secreción gástrica, ambos mediados probablemente por activación del simpático. Inmediatamente antes del inicio de la fase de eyección existe una relajación importante de la porción proximal del estómago mediada por nervios eferentes vagales (6). Esta fase es usualmente, pero no invariablemente, seguida por la fase de eyección.

b) *Fase de eyección.* Esta fase comprende el arqueo y vómito con expulsión oral del contenido intestinal. La función del arqueo es incierta pero puede involucrar la presencia de una barrera antirreflujo presente en la región de la unión gastroesofágica. Durante el arqueo los músculos abdominales y el diafragma entero se contraen mientras que en el vómito el diafragma periesofágico se relaja, presumiblemente para facilitar el paso de contenido gástrico hacia el esófago y provocar su salida al exterior^{13 15}. Por otro lado, la expulsión del contenido gástrico es provocada por contracción del estómago a través del descenso del diafragma y por contracción de los músculos abdominales bajo la influencia de neuronas somáticas motoras.

COMO SE ESTIMULA LA NAUSEA Y VOMITO POSTQUIRURGICO

En la actualidad parece que no existe un factor único que explique la presencia de náusea y vómito postquirúrgicos (**NVPQ**), por lo que la causa muy seguramente es multifactorial con diferente contribución de cada uno de los factores predisponentes bajo una situación clínica precisa.

FACTORES PREOPERATORIOS.

a) *Alimentos.* La inducción de una anestesia a un tiempo corto posterior a la ingesta de alimentos es bien conocido que se asocia con la aparición de vómito tanto en la inducción como en el período postoperatorio^{16 17}.

La comida induce activación aferente vagal tanto por volumen como por composición química y esto en combinación con el efecto central de los

anestésicos puede provocar un estímulo emético lo suficientemente intenso. Por otro lado, posterior a la ingesta de alimentos, el intestino libera varias hormonas (gastrina, motilina, péptido Y), algunas de las cuales han demostrado activar neuronas en el área postrema cuando se aplican como micropéptidos e inducen emesis cuando son aplicadas sistémicamente en grandes dosis o se administran al sistema ventricular cerebral^{18,19}. Existe también un incremento de serotonina en la vena porta hepática después de la ingesta de alimentos²⁰ lo cual tiene un efecto sensibilizador sobre las aferencias gastrointestinales. La administración de drogas citotóxicas y radiaciones contribuye al vómito como efecto colateral de este tipo de terapia anticancerosa²¹.

b) *Estrés* : Pacientes que serán sometidos a un procedimiento quirúrgico tienen cierto grado de estrés. El preciso involucro del estrés en la inducción de la emesis es pobremente definido, aunque estudios tanto en humanos como en animales han demostrado que la estimulación eléctrica de la corteza cerebral puede inducir emesis¹². Algunos estudios han sugerido que pacientes con ansiedad extrema pueden involuntariamente deglutir grandes cantidades de aire antes de la cirugía lo cual puede contribuir a la distensión del tracto gastrointestinal lo que a su vez contribuye a la génesis de NVPQ. Ha sido sugerido que la aerofagia ocurre aproximadamente en el 10% de los casos²².

FACTORES PERIOPERATORIOS.

Diferencias en la medicación preanestésica del paciente han sido consideradas como uno de los principales factores que contribuyen a la gran variación en la incidencia de NVPQ entre los diferentes estudios. Dos tipos de fármacos para la medicación preanestésica son generalmente utilizados: analgésicos y antieméticos (se mencionaran en detalle mas adelante).

Uno de los principales analgésicos que ha sido estudiado en el contexto de NVPQ ha sido la morfina. En general se considera que la morfina y los opiodes relacionados pueden contribuir a la presencia de NVPQ a través de tres

mecanismos. Primero, la morfina a dosis analgésicas disminuye el vaciamiento gástrico, lo que produce una acumulación en la secreción gástrica así como de la saliva deglutida, lo que posiblemente contribuye a la distensión del estómago.

Segundo, la morfina parece incrementar la sensibilidad del reflejo emético mediante un incremento en la estimulación laberíntica. El mecanismo de este efecto no es conocido pero se cree que los opiodes pueden tener acción sobre el núcleo vestibular mediante un grupo de neuronas y fibras que contienen leucoencefalinas que en ese sitio han sido encontradas.

Tercero, la morfina y otros opioides incrementan la liberación de serotonina a partir del intestino delgado, probablemente por desinhibición de las vías neurales que inhiben a las células cromafines²³.

Intubación. Al realizar la introducción de la cánula orotraqueal es inevitable que exista estimulación de los mecanorreceptores aferentes faríngeos que proyectan hacia el tallo cerebral, predominantemente a través de nervio glossofaríngeo. Por otro lado hay que recordar que la estimulación de receptores en laringe y en vías aéreas superiores generalmente no contribuye a la aparición de náusea ni vómito, ya que a pesar de que estas aferencias estimulan el reflejo de la tos, no existe evidencia alguna que pueden desencadenar la emesis.

FACTORES INTRAOPERATORIOS.

En general existen 2 contribuyentes principales intraoperatorios para la presencia de NVPQ que son los anestésicos y el procedimiento quirúrgico.

Por lo que respecta a los anestésicos sabemos que dentro de su acción farmacológica está su interacción con receptores adrenérgicos lo cual incrementa la concentración de catecolaminas,^{24 25}. Existen 3 mecanismos que explican el vómito: Primero: estimulación del Sistema Nervioso Simpático con liberación de catecolaminas. Segundo: cambios en la presión del oído medio lo que da como resultado una tracción de la membrana y consecuentemente estimulación del sistema vestibular. Tercero: durante la ventilación manual con mascarilla el gas puede introducirse al estómago y a porciones superiores del intestino lo que

provoca distensión y activación de las aferencias vagales lo cual puede producir vómito. El gas por sí mismo puede distender al intestino sobre todo si se trata de óxido nítrico ^{26-28,1}.

Otros efectos que tienen los anestésicos son cardiovasculares, como la hipotensión la cual puede inducir náusea y posiblemente vómito aunque su mecanismo es incierto: gastrointestinales, ya que sabemos que pueden alterar la motilidad intestinal y por último es bien conocido que pueden provocar cefalea, náusea, vómito e inhibición de la motilidad gástrica ^{29 30}.

FACTORES POSTOPERATORIOS.

Generalmente involucran a los factores mencionados anteriormente (sobre todos los intraoperatorios).

Por lo general, la náusea y el vómito postquirúrgicos duran menos de 24 horas, siendo el vómito más intenso durante las 2 primeras horas después de la cirugía, sin embargo el patron preciso de su comportamiento dependerá de muchos factores como son: el dolor, vértigo, ambulación, iniciación de la vía oral.

Dolor: El dolor visceral o pélvico es una causa común del vómito postoperatorio estudios realizados por Anderson y Krohg establecen que el alivio del dolor está frecuentemente asociado al alivio de la náusea.

Vértigo: La náusea y el vómito postoperatorio esta aumentado en los pacientes que presentan vértigo. La hipotensión postural en el período postoperatorio puede ser un signo temprano de hipovolemia. Un tono vagal elevado en el período postoperatorio puede exacerbar el vértigo y la náusea en estos pacientes. Estos problemas se resuelven con una adecuada hidratación y/o actividad simpaticomimética.

Ambulación: Movimientos súbitos, cambios de posición, el transporte de la sala de recuperación a una unidad de cuidados postquirúrgicos pueden precipitar la náusea y el vómito en pacientes que recibieron opioides. Estos datos sugieren que dichas drogas sensibilizan el sistema vestibular al inducir movimiento.

Los impulsos aferentes del aparato vestibular a la zona de disparo de quimiorreceptores (vía colinérgica y fibras histamínicas) pueden ser responsables del vómito seguido de ambulación en el período postoperatorio¹.

ANTECEDENTES

Antes del advenimiento de agentes antieméticos específicos, varias técnicas, que incluían aceite de oliva ³¹, infusiones de insulina-glucosa ³², se reportaron como terapias efectivas para reducir la presencia (NVPQ). Sin embargo, el efecto de la atropina fue apreciado por Brown-Sequard en 1883, cuando escribió: "en la gran mayoría de casos, la adición de cierta cantidad de atropina a la morfina previene el vómito y también la náusea ocasionados al utilizar únicamente morfina".

En la actualidad las drogas antieméticas son la principal terapia utilizada para prevenir la presencia de NVPQ, y un buen control antiemético es importante para el tratamiento integral, durante las primeras 24 hrs. del postoperatorio para prevenir el desarrollo de náusea y del vómito.

Existen varios tipos de antieméticos utilizados en el manejo de NVPQ, por ejemplo contamos con drogas gastrointestinales procinéticas con acción antidopaminérgica (Domperidona y Metoclopramida), así como las fenotiazinas (Perfenazina, Proclorperazina) y butirofenonas (Droperidol), aunque también contamos con medicación con actividad anticolinérgica (atropina) y antihistamínicos (ciclizina) ³³, y más recientemente se han descrito los antagonistas selectivos de los receptores 5HT3 (Ondansetron).

METOCLOPRAMIDA

Fue desarrollada en Francia al inicio de la década de los 60's y está relacionada estructuralmente a la procainamida. Ha sido uno de los fármacos más utilizados en el tratamiento y prevención de NVPQ durante los últimos 30 años..

Por lo que respecta a su farmacocinética, se absorbe rápidamente después de su administración oral alcanzando su concentración máxima en un tiempo promedio de 0.9 hrs (rango 0.5-1.25 hrs) ³⁴, sin embargo una rápida distribución del medicamento ha sido observada después de su administración IV ($t_{Cmax} = 4.9$ min.) ³⁵. La dosis recomendada de Metoclopramida para el control de NVPQ

es de 10 mg, sin embargo algunos estudios reportan que dosis de 20 mg pueden ser más efectivas.

En cuanto a los efectos colaterales, el más importante asociado a su uso son las reacciones extrapiramidales, de las cuales destacan la presencia de distonía, Parkinsonismo, síndrome neuroleptico maligno con una incidencia menor a la observada con fenotiazinas y butirofenonas. Estas reacciones adversas por lo general se presentan dentro de las primeras 72 hrs posterior a su administración siendo observadas más frecuentemente en pacientes jóvenes del sexo femenino. La sedación, que es otro de sus efectos adversos, solo se presenta en el 10% de los casos y únicamente en pacientes que reciben esta medicación por tiempo prolongado, por lo que raramente se observa a las dosis utilizadas para el control de NVPQ. Otros efectos colaterales sobre todo asociados a la administración IV de la Metoclopramida se han reportado en el sistema cardiovascular tales como hipotensión³⁶ y taquicardia supraventricular, es por ello que se recomienda que la administración IV debe de realizarse en un intervalo de 1-2 min.

ONDANSETRON

Las aferencias vagales gastrointestinales terminan en el área postrema y en el tracto del núcleo solitario, dos estructuras que son de gran importancia en el control del reflejo emético³⁷, y que en la actualidad es conocido que ambas contienen una alta concentración de receptores 5HT3³⁸ los cuales se encuentran localizados sobre terminales presinápticas. El bloqueo de estos receptores 5HT3 centrales mediante la inyección de Ondansetron en la región del área postrema y del tracto del núcleo solitario inhibe la emesis inducida por Cisplatino en el hurón³⁹.

La potencia relativa de los antagonistas de los receptores 5HT3 ha sido medida por medio de técnicas farmacológicas establecidas, los modelos experimentales empleados más frecuentemente para probar la actividad antagonista en este receptor son: la inhibición del reflejo de Bezold-Jarish (bradicardia inducida por 5HT3) en ratas anestesiadas y la inhibición de las contracciones del ileon de cobayo inducida por 5HT3.

Conforme se extendió el uso del Cisplatino se observó que las dosis bajas de Metoclopramida eran ineficaces contra este compuesto altamente emético, por lo cual se realizaron estudios en donde se llegó a la conclusión de que dosis altas podían bloquear fácilmente la emesis; y que el efecto antiemético de la Metoclopramida a dosis altas contra fármacos citotóxicos era debido a un débil efecto antagonista sobre los receptores 5HT3 que se pone de manifiesto sólo a dosis altas.

Esta información permitió generar compuestos que fueran antagonistas de los receptores 5HT3 con la finalidad de obtener un antiemético más potente que la Metoclopramida, y como resultado de estas investigaciones surgió el Ondansetron.

El Ondansetron es un antagonista altamente selectivo de los receptores 5HT3 que evita el reflejo del vómito por dos mecanismos: a) bloqueando información emética transferida al centro del vómito por la vía del nervio vago y b) reduciendo la detección e integración de la información contenida en el centro del vómito. Se puede administrar oral o IV, tiene una biodisponibilidad posterior a la administración oral del 60% con niveles efectivos en sangre que aparecen 30 a 60 min. después de que se ingiere. Su metabolismo es vía hepática y tiene una vida media en plasma de 3-4 hrs ⁴⁰.

El Ondansetron es por lo general bien tolerado y tiene efectos colaterales leves y transitorios, los cuales incluyen cefalea, constipación y vértigo; debido a que este medicamento no es un antagonista de receptores dopaminérgicos tiene la ventaja de que no presenta los efectos extrapiramidales ni la tendencia a producir sedación que se observa con la aplicación de Metoclopramida, inclusive con la administración IV del Ondansetron no se han reportado efectos cardiovasculares a diferencia de lo reportado con Metoclopramida ^{40 41}.

En estudios realizados para determinar la eficacia del Ondansetron en el control de náusea y vómito secundario a la administración de Cisplatino, se demostró mayor eficacia de este medicamento comparándolo contra Metoclopramida, combinación de Metoclopramida-dexametasona, y contra una benzodiazepina (lorazepam), ya que los resultados de todos estos reportes

concluyeron que el Ondansetron es mas efectivo para prevenir el vómito y la náusea ^{42 43 44}.

Por otro lado, también existe una gran cantidad de reportes en la literatura que demuestran que la administración oral o IV del Ondansetron antes de la inducción de la anestesia previo a diferentes tipos de cirugías (laparoscopias, ginecológicas, laparotomías, etc) resulta en una disminución significativa de NVPQ comparado con placebo ^{41 45 46 47}.

HIPOTESIS

- 1) El Ondansetron a dosis única de 4 mg es efectivo durante las primeras horas del postoperatorio para prevenir la náusea o vómito.**

- 2) En pacientes postoperados de exploración de fosa posterior el Ondansetron puede prevenir eficazmente la náusea y vómito.**

- 3) El Ondansetron es más efectivo para prevenir la náusea y vómito en comparación con la Metoclopramida.**

- 4) En la terapia con Ondansetron se observan menos efectos colaterales que con la Metoclopramida.**

OBJETIVOS

- 1. Comparar la eficacia del Ondansetron Vs Metoclopramida en la profilaxis de la nausea y el vómito en pacientes sometidos a exploración quirúrgica de fosa posterior.**
- 2. Identificar los posibles efectos colaterales secundarios a la administración del Ondansetron y la Metoclopramida.**
- 3. Determinar el perfil de seguridad del Ondansetron Vs Metoclopramida.**

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron pacientes del servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía que cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

- 1) Pacientes con edad entre 35 y 75 años
- 2) Pacientes sin evidencia de enfermedad renal, hepática, gastrointestinal, o cualquier otra patología sistémica que contraindique su ingreso al estudio.
- 3) Pacientes sometidos a cirugía de exploración de fosa posterior para descompresión de pares craneales, por los diagnósticos de neuralgia del trigémino, espasmo hemifacial y colesteatoma.
- 4) Pacientes sin patología vestibular
- 5) Que los pacientes no estuvieran recibiendo tratamiento con medicamentos antieméticos.
- 6) Pacientes que no requirieran intubación postoperatoria.

Se excluyeron del estudio a todos los pacientes que presentaron cualesquiera de los siguientes criterios:

- 1) Pacientes con insuficiencia renal aguda, insuficiencia hepática o bien con pruebas de función hepática alteradas.
- 2) Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los dos fármacos utilizados.
- 3) Pacientes con enfermedades gastrointestinales concomitantes sobre todo aquellas en las cuales la náusea y el vómito fueron uno de sus principales síntomas.
- 4) Pacientes con hipertensión endocraneana.
- 5) Paciente sometidos a cirugía de urgencia de fosa posterior.

Durante la cirugía se monitorizaron signos vitales. Al término de la cirugía se continuó el monitoreo de estas constantes vitales en las siguientes 24 horas del postoperatorio inmediato (sala de recuperación) registrándose la primera , segunda, cuarta, decimasegunda y vigésima cuarta horas posteriores a la cirugía.

A todos los pacientes se les realizaron las siguientes pruebas de laboratorio: biometría hemática completa, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de funcionamiento hepático, examen general de orina y determinación de VIH.

Una vez ingresados los pacientes al estudio se dividieron en 2 grupos. El grupo I recibió medicación a base de Metoclopramida 10 mg la cual se diluyó en solución salina isotónica, el grupo II recibió Ondansetron 4 mg el cual se administró sin diluir, ambos fármacos se administraron vía intravenosa y al momento de la apertura de la duramadre.

Todos los pacientes fueron monitorizados durante la cirugía con capnógrafo, ECG en derivación DII, frecuencia cardíaca, oxímetro de pulso, presión arterial invasiva y no invasiva, se les colocó catéter central para la medición de PVC y línea arterial para medición de gases sanguíneos y monitorización de TA invasiva. La técnica anestésica consistió en isoflurano a una fracción inspirada de 1 a 1.5%, lidocaína en infusión continua 5 mg/Kg/hr y fentanil en bolos a una dosis promedio de 5 μ Kg/hr todos los pacientes fueron intervenidos por el mismo neurocirujano.

En el postoperatorio se observó a los pacientes desde el punto de vista hemodinámico (Presión Arterial, Presión Arterial Media, Frecuencia Cardíaca y Temperatura), además de observar si se presentó náusea y vómito, los resultados fueron registrados en una hoja de recolección de datos. Cabe señalar que estos registros fueron tomados durante las primeras 24 horas posteriores a la cirugía.

ANALISIS ESTADISTICO.

Se realizó análisis estadístico por medio de la Chi², T student y análisis de varianza.

RESULTADOS

De junio a octubre de 1996 se estudiaron 18 pacientes, todos los pacientes fueron sometidos a cirugía de fosa posterior la cual fue efectuada en todos los casos por el mismo neurocirujano, además todos ellos recibieron anestesia general balanceada (isoflurano, lidocaína en infusión y fentanil). En general el 61.1% de los pacientes no presentaron vómito, no hubo complicaciones durante la cirugía y no se presentó ninguna defunción.

No hubieron diferencias significativas en las características demográficas de ambos grupos.

El grupo I incluyó a 9 pacientes de los cuales el 77.7% fueron mujeres, el rango de edad fue de 36 a 73 años con una media de edad de 55 años. Todos los pacientes recibieron medicación a base de Metoclopramida 10 mg. Todos los pacientes fueron sometidos a exploración quirúrgica de fosa posterior, 5 de ellos para tratamiento de neuralgia del trigémino, y 4 para tratamiento de espasmo hemifacial. En este grupo 4 pacientes presentaron vómito.

La PAM promedio de los pacientes que no presentaron vómito al ingreso a la sala de recuperación fue de 102.4 mmHg comparada con 100.7 mmHg de los pacientes que sí vomitaron (sin significancia estadística), los otros valores promedio de PAM en los siguientes intervalos de tiempo entre los pacientes que no presentaron vómito en comparación con los que sí lo presentaron se observa en la tabla 1, en el resto de las muestras no hubieron diferencias significativas. Por lo que respecta a las otras constantes vitales como fueron FC, T, tampoco encontramos diferencia significativa.

Tabla 1. Valor promedio de Presión arterial media (en mmHg) de los pacientes del grupo I

Grupo	Recuperación	1h	2h	4h	6h	8h
Vómito	100.7	100.7	100.7	95	90.5	90
No vómito	102.4	101	91	91.2	93	93

Por lo que respecta al Grupo II se incluyeron a 9 pacientes de los cuales 4 (44.4%) fueron del sexo masculino, el rango de edad en este grupo fue de 35 a 74 años con una media de 57.8 años, no hubieron diferencias entre ambos grupos, igual que en el grupo de Metoclopramida todos los pacientes fueron sometidos a exploración quirúrgica de fosa posterior consistente en tratamiento quirúrgico para neuralgia del trigémino en 7 pacientes y cirugía para espasmo hemifacial 1 paciente y exéresis de colesteatoma 1 paciente. En este grupo 3 pacientes presentaron vómito. Ninguno de los pacientes que recibieron Ondansetron presentaron complicaciones anestésico quirúrgicas durante la cirugía y el monitoreo de sus signos vitales durante la misma no reveló cambio significativo alguno.

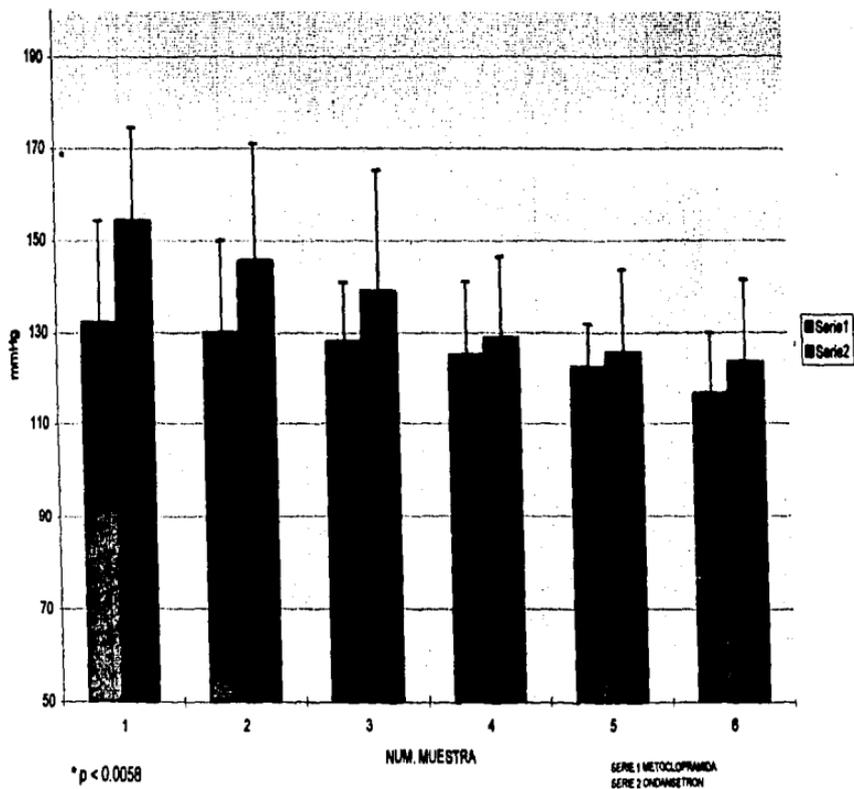
La PAM promedio de los pacientes que no presentaron vómito en la sala de recuperación fue de 114.5 mmHg comparada con 113.0 mmHg de los pacientes que si vomitaron (sin significancia estadística), los otros valores promedio de la PAM en los siguientes intervalos de tiempo entre los pacientes que no presentaron vómito en comparación con los que si lo presentaron se observa en la tabla 2, en ninguna de las muestras hubo diferencias significativas. Por lo que respecta a las otras constantes vitales como fueron Frecuencia Cardíaca y Temperatura no hubo diferencia significativa.

Tabla 2. Valor promedio de Presión arterial media (en mmHg) de los pacientes del grupo 2

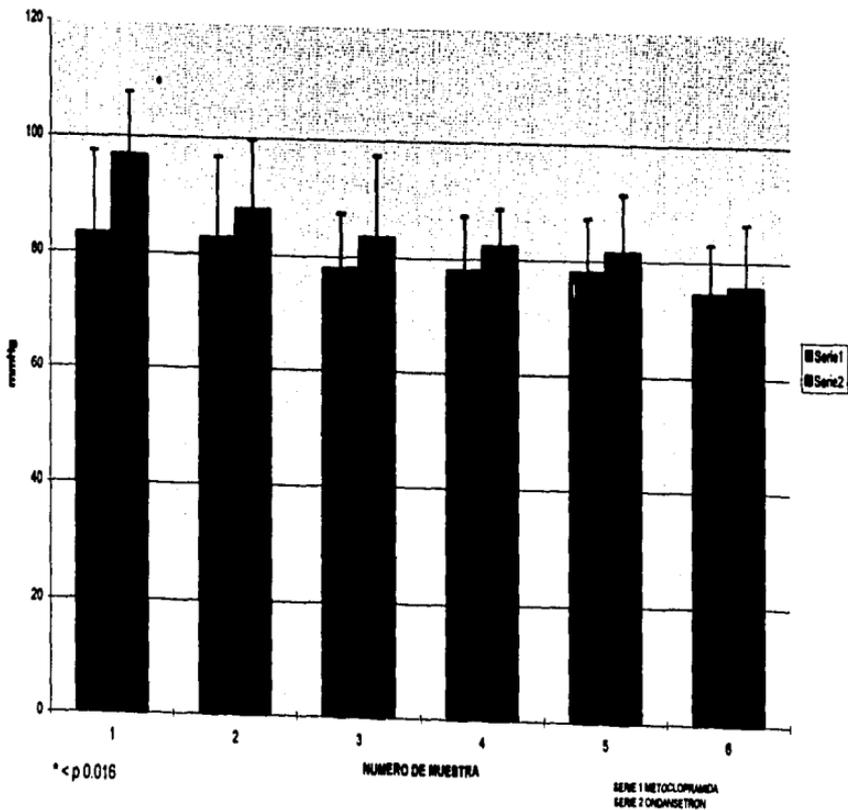
	Preoperatorio	1h	2h	4h	12h	24h
Vómito	113	113	98.6	99.6	102	99.3
No vómito	114.5	102.8	95.3	93.6	90.3	85.8

Se observaron en las presiones basales sistólica diastólica y media cifras significativas menores en el grupo 1 en comparación con el grupo 2. ($p < 0.0058$, $p < 0.016$ y 0.016 respectivamente) (Gráficas 1,2 y3)

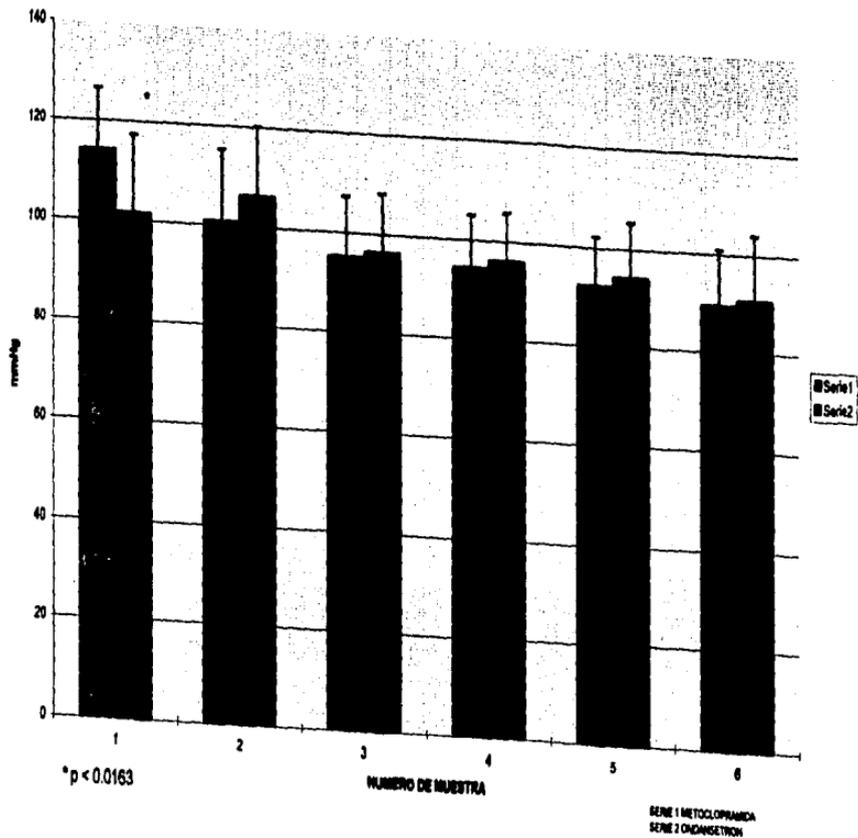
GRAFICA 1. TA BISTOLICA



GRAFICA 2 TA DIASTOLICA



GRAFICA 3 PAM



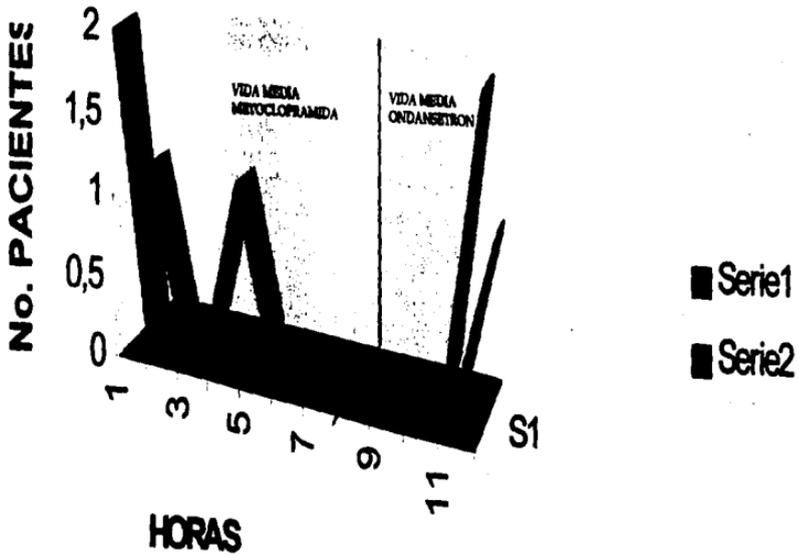
Se encontraron diferencias significativas intragrupo en el grupo 2 en lo referente a las presiones arteriales sistólica, diastólica y media con $p < 0.019$, $p < 0.007$ y $p < 0.003$ respectivamente y en la temperatura con una $p < 0.022$.

En relación con la incidencia de náusea y vómitos no hubieron diferencias significativas entre ambos grupos (tabla 3).

Tabla 3. Incidencia de vómito en ambos grupos

GRUPO	VOMITARON	NO VOMITARON
1	4	5
2	3	6
TOTAL	7	11

GRAFICA 4 VOMITO



SERIE 1 METOCLOPRAMIDA
SERIE 2 ONDANSETRON

DISCUSION

Se encontraron diferencias en la presión arterial basal entre ambos grupos se ha reportado¹ que presiones arteriales sistólicas por debajo de 80 mmHg pueden inducir vómito debido a una hipoperfusión en el centro del vómito sin embargo ninguno de los pacientes en ambos grupos presentó estas cifras por lo que no podemos decir que estas diferencias hayan influido en los resultados.

Los resultados de este estudio revelan que del total de los 18 pacientes incluidos solo 7 (38.8%) presentaron vómito, 4 del grupo de Metoclopramida y tres del grupo de Ondansetron, lo cual significa que la presencia de náusea y vómito postquirúrgico fue de un 33% en el grupo de Ondansetron y un 44% en el grupo de Metoclopramida. Lo anterior revela que ninguno de los dos fármacos utilizados en el presente estudio logró evitar al 100% la presencia de náusea y vómito después de este tipo de cirugía. Pueden existir varias explicaciones; una de ellas es: el tipo de cirugía efectuada ya que en ella existe una manipulación importante del piso del IV ventrículo, lugar en el que se encuentra el área postrema la cual es considerada ser el centro del vómito¹ y cuya estimulación favorece la presencia del mismo, lo que puede explicar el porqué no logra inhibirse a pesar del uso de diversas medicaciones antieméticas, inclusive utilizando los más potentes. Por lo que se recomienda administrar dosis subsiguientes para cubrir al paciente durante las primeras 24 hrs postquirúrgicas.

Por otra parte, aunque el Ondansetron es considerado un excelente antiemético^{41,45} los resultados de este estudio no revelan diferencias significativas con respecto a la Metoclopramida ya que si bien en los resultados generales observamos que 4 pacientes que recibieron Metoclopramida vomitaron, en comparación con solo 3 que recibieron Ondansetron, si tomamos en cuenta que la vida media de tales medicamentos es de 3 a 4 hrs para Ondansetron y 4 a 6 hrs para Metoclopramida tenemos que solo 2 pacientes en cada grupo presentaron vómito dentro de este lapso. Analizando por grupos tenemos que de los que recibieron Ondansetron 2 pacientes presentaron vómito durante las 4 hrs posteriores a la cirugía y también 2 pacientes que recibieron Metoclopramida presentaron vómito dentro de la primera hora posterior al procedimiento

quirúrgico, mientras que en los pacientes restantes que presentaron vómito en ambos grupos esto se observó a las 12 y a las 24 hrs después de la cirugía, es decir fuera del tiempo de vida media considerado para cada medicamento.

Hay que considerar que la dosis recomendada del Ondansetron para el postquirúrgico es de 4 mg y que posiblemente si se utilizaran dosis mayores del mismo en base a lo reportado en la literatura (8 mg)⁴⁰, para quimioterapia podríamos obtener el efecto antiemético deseado en este tipo de pacientes. El incremento en la dosis del Ondansetron, así como la administración de dosis subsecuentes para cubrir al paciente durante las primeras 24 hrs postquirúrgico sumado a la búsqueda de otros agentes anestésicos que produzcan menor vómito podría resultar en una disminución notoria en la presencia de náusea y vómito postquirúrgico en este tipo de pacientes.

Lo mismo puede ser aplicado para la Metoclopramida puesto que se recomiendan dosis de 4 a 6 mg/Kg. para quimioterapia, no la dosis estándar de 10 mg para prevenir la náusea y vómito postquirúrgico⁴⁰.

De acuerdo al diagnóstico se observó una mayor incidencia de náusea y vómito en aquellos pacientes intervenidos de Neuralgia del Trigémino con una $p < 0.03$.

Debe evitarse el vómito en estos pacientes ya que puede producir deshidratación como complicación y lo que se recomienda es mantenerlos en normovolemia y no en deshidratación como se manejaba anteriormente ya que esto permite en estos pacientes una mejor presión de perfusión cerebral.

CONCLUSIONES

- No hubo diferencia significativa en la efectividad de la Metoclopramida y el Ondansetron para prevenir la náusea y el vómito en este tipo de pacientes.
- Los efectos emetizantes de este tipo de cirugía son tan importantes que no pudieron ser inhibidos en su totalidad por estos agentes.
- La incidencia de náusea y vómito postquirúrgico en este tipo de pacientes tratados con Ondansetron o Metoclopramida es de 38%.
- Dosis mayores de Ondansetron (8mg) posiblemente sean más eficaces para disminuir la presencia de náusea y vómito postquirúrgico.
- Dosis mayores de Metoclopramida (4 a 6 mg/kg/peso) posiblemente sean más eficaces para disminuir la náusea y el vómito postquirúrgicos.
- El utilizar otros agentes anestésicos sumado a combinaciones de antieméticos puede ser de gran utilidad para disminuir o suprimir la presentación de náusea y vómito postquirúrgico en este tipo de cirugía.
- Utilizar dosis subsecuentes de antieméticos probablemente durante las primeras 24 hrs puede ser de utilidad para disminuir la náusea y el vómito en este tipo de pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Meheer F. Watcha, M:D: Paul F. White, Ph.D. Postoperative Nausea and Vomiting **Anesthesiology** 1992;77: 162-184.
2. Kapur PA. Multicenter Study Versus Nausea Outcomes: The Value of Large Numbers and the Limitations. **Anesth Analg** 1994;78:5-6.
3. Palazzo MGA, Strunin L. Anesthesia and emesis. Etiology. **Can Anaesth Soc J** 1984;31:178-87.
4. Cohen MM, Duncan PG, DeBoer DP, Tweed WA. The Postoperative Interview: Assessing Risk Factors for Nausea and Vomiting. **Anesth Analg** 1994;78:7-16.
5. Snow J. On Narcotism by the Inhalation of Vapours, Fascimile Edn 1991. London: **Royal Society of Medicine Services Ltd**,1848.
6. Andrews PLR. Physiology of Nausea and Vomiting. **Br J Anaesth** 1992;69 (Suppl 1):2S-19S.
7. Guyton AC. Fisiología de los Trastornos Gastrointestinales. En: **Tratado de Fisiología Médica** México, D.F. Edit Interamericana 1989:797.
8. Wang SC, Borrison HL. The vomiting center. A critical experimental analysis. **Arch Neurol Psych** 1950;63:928-941.
9. Wang SC, Borrison HL. A new concept of organization of the central emetic mechanism: Recent studies on the sites of action of apomorphine, copper sulfate and cardiac glycosides. **Gastroenterology** 1952;22:1-12.
10. Leslie RA. Comparative aspects of the area postrema: fine structural considerations help to determine its function. **Cell Molec Neurob** 1986;6:95-120.
11. Issacs B. The influence of head and body position on the emetic action of apomorphine in man. **Clin Scien** 1957;16:215-221.
12. Sam-Jacobsen CW. **Depth Electrographic Stimulation of the human Brain and Behaviour**. Springfield, Illinois: Thomas, 1968.
13. Miller AD. Respiratory muscle control during vomiting. **Can J Phys Pharmacol** 1990;68:237-241.

14. Mehler WR. Observations on the connectivity of the parvocellular reticular formation with respect to a vomiting center. *Brain* 1983;23:63-80.
15. Andrews PLR, Hawthorn J. The neurophysiology of vomiting. *Clinical Gastroenterol* 1988;2:141-168.
16. Bodman RI, Morton HJV, Thomas ET. Vomiting by outpatients after nitrous oxide anaesthesia. *Br Med J* 1960;30:1327-1330.
17. Riding Je. The prevention of postoperative vomiting. *Br J Anaesth* 1963;35:180-188.
18. Carpenter DO. Neural mechanisms in emesis. *Can J Physiol Pharmacol* 1990;68:230-236.
19. Carpenter DO, Brigs BB, Knox AP, Strominger NL. Radiation induced emesis in the dog: effects of lesions and drugs. *Radiat Res* 1986;108:307-316.
20. Richter G, Stockman F, Conlon JM, Creutzfeldt W. Serotonin release into blood after food and pentagastrin. *Gastroenterology* 1986;91:612-618.
21. Andrews PLR, Rapeport WG, Sanger GJ. Neuropharmacology of emesis induced by anti-cancer therapy. *Trends Pharmacol Scien* 1988;9:334-341.
22. Borison HL, Hawken MJ, Hubbard JI, Sirett EN. Unit activity from cat area postrema influenced by drug. *Brain Res* 1975;92:153-156.
23. Racke K, Schwörer H. Regulation of serotonin release from the intestinal mucosa. *Pharmacol Res* 1991;23:13-25.
24. Jenkins LC, Lehay D. Central mechanism of vomiting related to catecholamine response: anaesthetic implication. *Can Anaesth Soc J* 1971;18:434-441.
25. Davis I, Moore JRM, Sahiri SK. Nitrous oxide and the middle ear. *Anaesthesia* 1979;34:147-151.
26. Palazzo MGA, Strunin L. Anaesthesia and emesis II: Prevention and management. *Can Anaesth Soc J* 1984;31:407-415.
27. Kapur PA. The big "little problem". *Anaesthesia and Analgesia* 1991;73:243-245.
28. Kataja J, Vinamaki O, Punnonen R, Kaukinen S. Renin-angiotensin-aldosterone system and plasma vasopressin in surgical patients anaesthetised with halothane or isoflurane. *Eur J Anaesth* 1988;5:121-129.

29. Garrick T, Mulvihilli S, Buack S, Maeda-Hagiwara, Tache Y. Intracerebroventricular pressure inhibits gastric antral and duodenal contractility but not acid secretion in conscious rabbits. *Gastroenterology* 1988;95:26-31.
30. Hugenholtz H. Vomiting in neurological disorders. In: Kucharzyk KJ, Stewart DJ, Miller AD, eds. *Nausea and vomiting: Recent Research and Clinical Advances*. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1991:163-175.
31. Ferguson RH. The use of olive oil to prevent or relieve postanesthetic vomiting. *NY Med J* 1912;95:1395.
32. Smith GFR. Post-operative vomiting. *Br J Anaesth* 1934;11:132-139.
33. Rowbotham DJ. Current Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Br J Anaesth* 1992;69 (suppl 1):46S-59S.
34. Ross-Lee RM, Hooper WD, Bochner F. Single-dose pharmacokinetics of metoclopramide. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;20:464-470.
35. Bateman DN, Kahn C, Mashiter K, Davies DS. Pharmacokinetic and concentration-effect studies with intravenous metoclopramide. *Br J Clin Pharmacol* 1978;6:401-407.
36. Park GR. Hypotension following metoclopramide administration during hypotensive anaesthesia for intracranial aneurysm. *Br J Anaesth* 1978;50:1268-1269.
37. Andrews PLR, Davis CJ, Bingham S, Davidson HIM, Hawthorn J, Maskell L. The abdominal visceral innervation and the emetic reflex: pathways, pharmacology, and plasticity. *Can J Physiol and Pharmacol* 1990;68:325-345.
38. Bunce KT, Tyers MB. The role of 5-HT postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992;69 (Suppl 1):60S-62S.
39. Higgins GA, Kilpatrick GJ, Bunce KT, Jones BJ, Tyers MB. 5-HT receptor antagonists injected into the area postrema inhibit cisplatin-induced emesis in the ferret. *Br J Pharmacol* 1989;97:247-255.
40. Goodman y Gilman
41. Scuderi P, Wetchler B, Sung YF, Mingus M y col. Treatment of Postoperative Nausea and Vomiting after Outpatient Surgery with the 5-HT₃ Antagonist Ondansetron. *Anesthesiology* 1993;78:15-20.

42. Loeffler TM, Stiebler U, Hausamen TU. Randomized comparison of metoclopramide (MCP) Vs metoclopramide and dexamethasone (DEX) in outpatient cisplatin (DDP) combination chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1988;7:293. Abstract.
43. Bernard S, Lindley C, Gabriel D. And evaluation of lorazepam (L) and metoclopramide (MCP) in the prevention of delayed nausea and vomiting. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1988;7:291. Abstract.
44. Cubeddu LX, Hoffman IS, Fuenmayor NT, Finn AL. Efficacy of Ondansetron and the role of Serotonin in Cisplatin-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med* 1990;322:810-816.
45. Kenny GN, Oates JD, Leaser J, Rowbotham DJ, et al. Efficacy of orally and administered Ondansetron in the prevention of Postoperative Nausea and Vomiting: A dose ranging study. *Br J Anaesth* 1992;68:466-470.
46. Leaser J, Lip H. Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting Using Ondansetron a New, Selective, 5-HT3 Receptor Antagonist. *Anesth Analg* 1992;72:751-755.
47. Bodner Matthew, White P. Antiemetic Efficacy of Ondansetron After Outpatient Laparoscopy. *Anesth Analg* 1991;73:250-254.