



Adding haloperidol to morphine for patient-controlled analgesia (PCA) reduces nausea and vomiting after short stay surgery: randomized, controlled.

Añadir haloperidol a la morfina para la analgesia controlada por el paciente (PCA) reduce náusea y vómito tras una cirugía de corta estancia en el hospital: un ensayo clínico aleatorio, controlado.

Luis E. Chaparro*, Catalina M. Martínez*, Julián A. Jaramillo**, Héctor Manrique***, Andrés Castaño****, Alejandro R. Jadad*****

Recibido: febrero 18/2009 - Aceptado: julio 24/2009

SUMMARY

Background: Morphine Patient-Controlled Analgesia (PCA) increases the frequency of postoperative nausea and vomiting (PONV) and the effectiveness adding haloperidol is unknown.

Methods: 145 women scheduled to undergo short-stay surgery under general anaesthesia were randomly assigned in two groups: One group received 2 mg i.v. of haloperidol 30 minutes before the end of surgery plus 2 mg mixed with 50 mg of morphine for administration via PCA (Group H); the other group received the same analgesic scheme for pain management using two comparable i.v. boluses of saline (Group P). Furthermore, both groups received dexamethasone 4 mg during anaesthesia induction. Ondansetron (4 mg i.v.) was used for antiemetic rescue.

RESUMEN

Antecedentes: La morfina analgesia controlada por el paciente (PCA) aumenta la frecuencia de náuseas y vómitos postoperatorios (PONV); además, la efectividad de añadir haloperidol es desconocida.

Métodos: 145 mujeres programadas para someterse a una cirugía de corta estancia, bajo anestesia general, fueron asignadas aleatoriamente en dos grupos: un grupo recibió 2 mg i.v. de haloperidol 30 minutos antes del final de la cirugía, junto con 2 mg mezclados con 50 mg de morfina para ser administrados vía PCA (Grupo H); el otro grupo recibió el mismo esquema analgésico para el tratamiento del dolor empleando dos bolos i.v. comparables de solución salina (Grupo P). Además, ambos grupos recibieron 4 mg de dexametasona durante la inducción de anestesia. Se utilizó

Segundo puesto. Concurso Juan Marín. XXVIII Congreso Colombiano de Anestesiología, marzo 2009. Bogotá.

* MD. Department of Anaesthesia, University of Antioquia, Medellín, Colombia. Email: luisdr74@yahoo.com.

** MD. Department of Anaesthesia, Pontificia Bolivariana University, Medellín, Colombia.

*** MD. Department of Anaesthesia, Clinica Las Americas, Medellín, Colombia.

**** MD. School of Medicine, University of Antioquia, Medellín, Colombia.

***** MD. Departments of Health Policy, Management and Evaluation; and Anaesthesia; and Dalla Lana School of Public Health; University Health Network and University of Toronto. Toronto, Canada

Participants and outcomes assessors were blinded to group assignment. The primary endpoints were incidence of nausea, vomiting and antiemetic requirements during the first 24 hours after surgery. Secondary endpoints included sedation and morphine requirement.

Results: Cumulative data at 24 hours showed that the group H had less nausea (71.2% vs. 20.6%; RR 0.29 [95% CI: 0.17-0.46]) and vomiting (47% vs. 11.8%; RR 0.25; [95% CI: 0.12-0.49]), and required less ondansetron (66.7% vs. 17.7%), but had an increased incidence of sedation (NNH: 3.5; 95% CI, 2.3-6.7). The NNT for Total response (no nausea, no vomiting/retching) was 2.5 (0-2 hours) and 2 (2-24 hours).

Conclusion: A bolus of haloperidol 2 mg prior to the end of surgery followed by 2 mg mixed with 50 mg of Morphine for PCA administration can significantly reduce the frequency of PONV but at a cost of increased sedation.

Key words: haloperidol, analgesia, patient-controlled, postoperative nausea and vomiting, randomized controlled trial (source: MeSH, NLM).

INTRODUCTION

The administration of opioids using Patient Controlled Analgesia (PCA) is an effective way to control postoperative pain, but is associated with a significant increased incidence of postoperative nausea and vomiting (PONV), which can be as high as 50%(1).

Combined antiemetic strategies are the gold standard for the prevention of PONV for moderate to high risk patients(2), but the effectiveness of this approach is unknown in populations under PCA-based analgesia. Droperidol, as single antiemetic, demonstrated to be useful for prophylaxis of PONV in patients receiving PCA morphine analgesia(3). However, droperidol failed to demonstrate a significant effect in a high risk population(4).

ondansetrón (4 mg i.v) en lo atinente al rescate antiemético. Los participantes y evaluadores de los resultados quedaron bajo el esquema de “double mascara” (double-blinded scheme) durante la asignación de grupos. La incidencia de náuseas, vómitos y los requisitos antieméticos durante las primeras 24 horas posteriores a la cirugía se constituyeron en los objetivos principales. Entre los objetivos secundarios está la sedación y el requerimiento de morfina.

Resultados: Los datos acumulados a las 24 horas mostraron que el grupo H tuvo menos náuseas (71,2% vs 20,6%; RR 0,29 [95% CI: 0.17-0.46]) y vómitos (47% vs 11,8%; RR 0,25; [95 % CI: 0.12-0.49]), y requiere menos ondansetrón (66,7% vs 17,7%), pero experimentó una mayor incidencia de sedación (NNH: 3.5, 95% CI, 2,3-6,7). El NNT para la respuesta total (sin náuseas, ni vómitos /intentos de vómitos) fue de 2,5 (0-2 horas) y de 2 (2-24 horas).

Conclusión: Un bolo de 2 mg de haloperidol antes de finalizar la cirugía seguido por 2 mg mezclados con 50 mg de morfina para la administración de PCA puede reducir significativamente la frecuencia de PONV, pero la sedación aumenta.

Palabras claves: analgesia controlada por el paciente, náusea y vómito postoperatorio, ensayo clínico controlado aleatorio (fuente: DeCS, Bireme)

INTRODUCCIÓN

La administración de opioides mediante analgesia controlada por el paciente (PCA) es una forma efectiva de controlar el dolor postoperatorio; sin embargo, ello se asocia con una incidencia significativamente mayor de náusea y vómito postoperatorios (PONV), que puede llegar hasta un 50%(1).

Combinar estrategias de antieméticos es la regla de oro para la prevención de PONV con pacientes entre moderado y alto riesgo(2), pero la efectividad de este enfoque se desconoce en poblaciones con analgesia basada en PCA. Droperidol como antiemético único ha demostrado ser útil en la profilaxis de PONV con aquellos pacientes que recibieron analgesia morfina PCA(3). Sin embargo, droperidol no demostró tener efecto significa-

Haloperidol has demonstrated its prophylactic effect when is used during the intraoperative period(5,6), but the benefit when is intraoperatively coadministered with dexamethasone and subsequently mixed with morphine in a PCA is unknown. To increase the external validity and to introduce the concept of pragmatic approach in this trial, we allowed the use of ondansetron for antiemetic rescue.

MATERIALS AND METHODS

After approval by the Ethical Review Board, we conducted a single-center (Las Americas Clinic at Medellin, Colombia), parallel, double blind (participants and assessors), placebo-controlled, and randomised clinical trial.

Population: We included ASA I-II women (18-50 years), who underwent to surgery under general anesthesia, which was expected to last more than one hour and required a short stay (1-2 days) in the hospital. A previous explanation, understanding about the trial and how to use the PCA were also part of the inclusion criteria.

We excluded patients receiving haloperidol within 6 months of the surgery, or cases with allergy to haloperidol, steroids, 5-HT₃ antagonists, NSAIDs or antihistaminics. Patients with a history of cardiovascular, cerebral, pulmonary, renal, thyroid or hepatic disease were also excluded.

Procedures: Study participants were allocated to one of the two groups (Group H, haloperidol; Group P, placebo) via a computer-generated random sequence. Group allocation was kept concealed in numbered opaque envelopes that were opened consecutively by the anaesthetist in charge, only after the consent form was read and signed by the patients. The intravenous anaesthesia scheme included midazolam 3 mg, propofol 1.5 mg kg⁻¹, fentanyl 100-200 mcg iv, dexamethasone 4 mg and muscle relaxant iv (cisatracurium or rocuronium *ad libitum*) intravenously were used.

The anaesthesia was maintained with remifentanyl (0.10 to 0.25 mcg kg⁻¹) plus sevoflurane (1.5 - 3%); nitrous oxide was not allowed(7).

Approximately thirty minutes before the end of the surgery, the group H received iv haloperidol

tivo en la población de alto riesgo(4). Haloperidol ha demostrado su efecto profiláctico cuando se utiliza durante el período intraoperatorio(5,6), pero se desconoce su beneficio al coadministrarse con dexametasona durante la operación y posteriormente al mezclarse con morfina en PCA. Se permitió el uso de ondansetrón para el rescate antiemético con el fin de aumentar la validez externa e introducir el concepto del enfoque pragmático en esta prueba.

MATERIALES Y MÉTODOS

Al recibir la aprobación de la Junta de Revisión de Ética, realizamos una prueba clínica aleatoria en un sólo centro (Clínica Las Américas en Medellín, Colombia), en forma paralela, bajo el esquema de “doble mascara” (*double-blinded*) (participantes y evaluadores), y controlada con placebo.

Población: Se incluyeron las mujeres ASA I-II (18-50 años), que se sometieron a intervención quirúrgica bajo anestesia general, con una duración de más de una hora bajo una estancia de corta duración (1-2 días) en el hospital. Igualmente, dentro de los criterios de inclusión se dio una explicación previa, junto con comprensión sobre la prueba clínica y cómo utilizar el PCA.

Se excluyeron pacientes que recibieron haloperidol a 6 meses o menos de la cirugía, o casos de alergia al haloperidol, a los esteroides, a 5-HT₃ antagonists, al SNAIDs o a los antihistamínicos. También fueron excluidos pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular, cerebral, pulmonar, renal, tiroides o hepática.

Procedimientos: Los participantes del estudio fueron asignados a uno de los dos grupos (Grupo H, haloperidol; Grupo P, placebo) a través de una secuencia aleatoria generada por computador. La asignación a los grupos se mantuvo oculta en sobres opacos numerados que se fueron abriendo en forma consecutiva por el anestesiólogo a cargo, sólo después de que el formulario de consentimiento fuera leído y firmado por los pacientes. El esquema i.v. de anestesia incluyó midazolam 3 mg, propofol 1,5 mg kg⁻¹, fentanilo 100-200 mcg i.v., dexametasona 4 mg y relajante muscular i.v. (cisatracúrio o rocuronio *ad libitum*) fueron utilizados vía intravenosa.

2 mg (2 ml from a 1mg ml⁻¹ solution) and the group P received iv saline 2 ml intravenously. For analgesia, both groups received iv bolus of 0.05 mg kg⁻¹ of morphine. Reversal of the neuromuscular blockade was administered as needed.

At the post-anaesthesia care unit (PACU) participants were received by a one of the outcomes assessors. The participants were monitored by pulse-oximetry, ECG and noninvasive arterial pressure and received intravenous boluses of 3 mg of morphine every 10 minutes for pain intensities ≥ 4 in a 0-10 numerical rating scale. In case of persistence of pain after 3 boluses, the patients received iv metamizol (dipyrone) 2 grams or iv diclofenac 75 mg, as required, that were also continued as required, during the in-patient management. The Morphine PCA was prepared by the anaesthetist in charge using a mixture of 93 ml of saline with 50 mg of Morphine (5 ml; concentration: 0.5 mg ml⁻¹) and adding either 2 mg of haloperidol (20 μ g ml⁻¹) for Group H or 2 ml of saline for the Group P. Supported by a previous systematic review(8), the PCA devices were programmed with a demand dose of 2 ml (morphine 1 mg) and a lockout period of 10 min, with no background infusion. To keep the blinding of the assessors, the bag in the PCA was tagged only with a numerical code.

For vomiting/retching or nausea rescue, 4 mg of ondansetron i.v. were allowed to be administered. The participants who required antiemetic rescue were not excluded from further analysis.

The dose of haloperidol was chosen on the basis of a two previous trials: Lamond et al(9) observed that droperidol 100 μ g mg⁻¹ of morphine (i.e. 5 mg of droperidol per 50 mg of morphine) provided an appropriate effectiveness and safety balance. Additionally, in a recent trial we found that 1.5 mg of haloperidol failed to protect for postoperative nausea but was effective for vomiting(10), so that we decided to use a combined strategy using a single bolus of 2 mg previous the end of surgery and another 2 mg mixed with the PCA morphine.

Staff anaesthetists did not participate in the assessment or data collection process. The dose of anti-inflammatories used was based on the

Se mantuvo la anestesia con remifentanilo (0,10 a 0,25 mcg kg⁻¹), junto con sevoflurano (1,5 - 3%); no se permitió óxido nítrico(7).

Aproximadamente treinta minutos antes de terminarse la cirugía, el grupo H recibió haloperidol 2 mg i.v. (2 ml de una solución de 1mg ml⁻¹), y el grupo P recibió solución salina i.v. 2 ml por vía intravenosa. Para la analgesia, ambos grupos recibieron bolo i.v. de 0,05 mg kg⁻¹ de morfina. Reversión del bloqueo neuromuscular fue administrada según la necesidad.

En la unidad de cuidados post-anestesia (PACU) los participantes fueron recibidos por uno de los evaluadores de resultados. Estos participantes fueron monitoreados por oximetría de pulso, ECG y presión arterial no invasiva, y recibieron bolos intravenosos de 3 mg de morfina cada 10 minutos para las intensidades de dolor ≥ 4 en una escala de clasificación numérica de 0-10. Si el dolor persistía después de 3 bolos, los pacientes recibieron metamizol (dipirone) 2 gramos i.v. o diclofenaco 75 mg i.v, según lo requerido, lo cual se mantuvo según la necesidad durante la gestión hospitalaria. La Morfina PCA fue preparada por el anestesista encargado realizando una mezcla de 93 ml de solución salina con 50 mg de Morfina (5 ml; concentración: 0,5 mg ml⁻¹) y añadiendo 2 mg de haloperidol (20 μ g ml⁻¹) para Grupo H ó 2 ml de salina para el grupo P. Apoyado por una revisión sistemática anterior(8), los dispositivos PCA fueron programados con una dosis de demanda de 2 ml (morfina 1 mg) y un periodo de "espera forzosa entre dosis" (*lockout period*) de 10 minutos, sin infusión de fondo. Para mantener el esquema de "doble mascara" con los evaluadores, se le dio sólo un código numérico a la bolsa PCA.

En lo referente a vómitos/intentos de vómito o rescate de náuseas, se permitió administrar 4 mg de ondansetrón i.v. Los participantes que requirieron de rescate antiemético no fueron excluidos de análisis adicional.

La dosis de haloperidol fue elegida sobre la base de dos pruebas anteriores: Lamond et al(9) observó que droperidol 100 μ g mg⁻¹ de morfina (es decir, 5 mg de droperidol por cada 50 mg de morfina) brindó la adecuada efectividad y el

effectiveness of these medications according to previous randomised trial and a systematic review(11,12).

OUTCOME MEASUREMENTS

Data recording of the first postsurgical day after was collected by one of the investigators (JAJ, CMM, and AC). The primary outcomes were the incidence of nausea, vomiting/retching and antiemetic requirement at 2 and 24 hours after surgery as recommended by a previous review(13). Additionally, we collected the outcome total response, defined as no nausea and no vomiting/retching during the whole 24 hours period that was analyzed according to the pain intensity. Secondary outcomes included cumulative requirement of morphine, anti-inflammatory rescue, 0-10 pain intensity, and sedation assessed by Ramsay score (1 = anxious and agitated or restless, or both, 2 = cooperative, oriented, and tranquil, 3 = responds to verbal commands only, 4 = exhibits brisk response to light glabellar tap or loud auditory stimulus, 5 = exhibits a sluggish response to light glabellar tap or loud auditory stimulus, 6 = exhibits no response). Akathisia or related symptoms (e.g., nervousness, agitation, inability to sit or stand) were assessed for potential development of a extrapyramidal syndrome and/or abnormal movements(14) and were managed with a single dose of midazolam(15).

Sample size calculation

According to a previous review(13) and based on an expected frequency of 50% in the placebo group and a potential reduction to 25% in the haloperidol group, we estimated that 66 patients would provide a power of 80% to obtain a statistically significant difference at p value < 0.05 between the groups. To account for potential drop outs, patients were added per group. An interim analyses was not planned.

Statistics

Descriptive statistics were used to summarize the number of patients experiencing nausea, vomiting, or requiring antiemetic in each group and during different time points. Chi square was used for comparisons of categorical data, while

equilibrio seguro. Adicionalmente, en un estudio reciente, encontramos que 1.5 mg de haloperidol no protegía de las náusea durante el período postoperatorio, aunque si fue efectivo con respecto a los vómito(10) por lo que decidimos aplicar una estrategia combinada al utilizar un sólo bolo de 2 mg antes de finalizar la cirugía y otros 2 mg mezclado con la morfina PCA.

Anestesiastas de nómina no participaron en la evaluación o proceso de recolección de datos. La dosis de los antiinflamatorios se basó en la eficacia de estos medicamentos con pruebas aleatorias anteriores y una revisión sistemática(11,12).

RESULTADOS DE LAS MEDICIONES

Uno de los investigadores (JAJ, CMM, y AC) efectuó el registro de datos del primer día postquirúrgico. Los resultados primarios arrojaron lo siguiente: incidencia de náusea, vómito o intentos de vómito, y los requisitos antieméticos a las 2 y 24 horas después de la cirugía, según lo recomendado por una revisión previa(13). Además, recolectamos los resultados de la respuesta total, la cual se define como la ausencia de náusea y vómito/intentos de vómito durante todo el período de 24 horas que fue analizado de acuerdo con la intensidad del dolor. Los resultados secundarios incluyeron: requisito acumulativo de morfina, rescate anti-inflamatorio, intensidad del dolor 0-10, y la sedación evaluada por la rubrica de Ramsay (1 = ansioso y agitado o inquieto, o ambos, 2 = cooperativo, orientado y tranquilo, 3 = responde sólo a órdenes verbales, 4 = muestra respuesta enérgica al ligero golpe sobre el entrecejo o al fuerte estímulo auditivo, 5 = muestra una respuesta lenta al golpe ligero sobre el entrecejo o estímulo auditivo fuerte, 6 = no exhibe respuesta). Acatisia o síntomas relacionados (como nerviosismo, agitación, incapacidad para permanecer sentado o de pie) fueron evaluados para detectar el desarrollo potencial de un síndrome extra-piramidal y/o movimientos anormales(14) y se trataron con una sola dosis de midazolam(15).

Cálculo del tamaño de la muestra

De acuerdo con una revisión anterior(13) y con base en una frecuencia esperada de 50% en el

a t-test was used for continuous outcomes. A p value less than 0.05 was considered to be statistically significant in all cases. Relative risks (RR) and 95% confidence intervals (95% CI) were also calculated and considered statistical significance when the confidence intervals did not cross the unity. The data were analyzed using SPSS 14 and Statxact 8.0 (Cytel Inc, USA). Dichotomous data were analyzed with the inverse of the absolute risk difference, the number needed to treat (NNT) for efficacy, and the number needed to harm (NNH) for sedation, also with its corresponding 95% CI(16).

RESULTS

145/187 patients were enrolled between February of 2007 and June of 2008 (See flowchart. Figure 1) and 134 were finally analyzed for primary outcomes.

The groups were similar in age, weight, duration of operation as well as the main risk factors for nausea and vomiting (Table 1). Reversal of neuromuscular blockade was required in 45.6% of cases in the haloperidol group and 43.9% in the control group.

The cumulative incidence of nausea, vomiting/retching and antiemetic request at 2 and 24 hours (table 2) was lower in the haloperidol group. Total response, defined as no nausea, no vomiting/retching, was statistically higher for the haloperidol group. Curiously, we found in this population that the haloperidol had a tendency to report a higher incidence of moderate to severe pain (see table 3).

We found no significant difference in cumulative morphine request between groups; at 24 hours, 25.5 mg (SD = 14.4; range: 6 mg to 76 mg) in the placebo group and 22.0 mg (SD = 12.0; range: 6 mg to 72 mg) in the haloperidol group ($p = 0.12$). Additionally, the haloperidol group had a lower incidence of anti-inflammatory rescue (at 2 hours: 54.5% vs 32.3%; at 2-24 hours: 43.9% vs 22% in the placebo vs haloperidol group respectively).

There were no cases of unacceptable sedation as reflected by a Ramsay score ≥ 4 at any time, or scores of 3 in the 6 to 24 hour interval. However,

grupo placebo y una reducción potencial del 25% en el grupo haloperidol, estimamos que 66 pacientes que presentarían un poder del 80% para obtener una diferencia estadística significativa en el valor de $p < 0,05$ entre los grupos. Siete pacientes fueron agregados por grupo para compensar la deserción potencial. No se programó un análisis interino.

Estadísticas

Se aplicaron estadísticas descriptivas para resumir el número de pacientes que experimentaron náusea, vómito, o que requirieron antieméticos en cada grupo y en diferentes puntos del tiempo. Se utilizó el Chi cuadrado para comparar los datos categóricos, mientras que una prueba-t fue aplicada a los resultados continuos. Un valor de p de menos de 0,05 fue considerado estadísticamente significativo en todos los casos. Los riesgos relativos (RR) y los intervalos de confianza de 95% (95% CI), también se calcularon y se consideraron estadísticamente significativos cuando los intervalos de confianza no cruzaron la unidad. Los datos fueron analizados mediante el SPSS 14 y Statxact 8,0 (Cytel Inc., EE.UU.). Los datos dicotómicos se analizaron aplicando el inverso de la diferencia de riesgo absoluta, el número necesario para tratar (NNT) la efectividad y el número necesario para dañar (NNH) en lo relacionado con sedación, junto también con su correspondiente 95% CI (16).

RESULTADOS

145/187 pacientes se registraron entre febrero de 2007 y junio de 2008 (véase el diagrama de flujo. Figura 1) y 134 finalmente fueron analizados para efecto de los resultados primarios.

Los grupos fueron similares en edad, peso, duración de la operación así como los principales factores de riesgo relacionados con las náusea y los vómitos (Tabla 1). Se requirió reversión del bloqueo neuromuscular en el 45,6% de los casos del grupo haloperidol y 43,9% en el grupo de control.

La incidencia acumulativa de náusea, vómito o intentos de náusea, junto el requerimiento antiemético a las 2 y 24 horas (Tabla 2) fue menor con el grupo haloperidol. La respuesta total,

Figure 1 (Trial Profile)

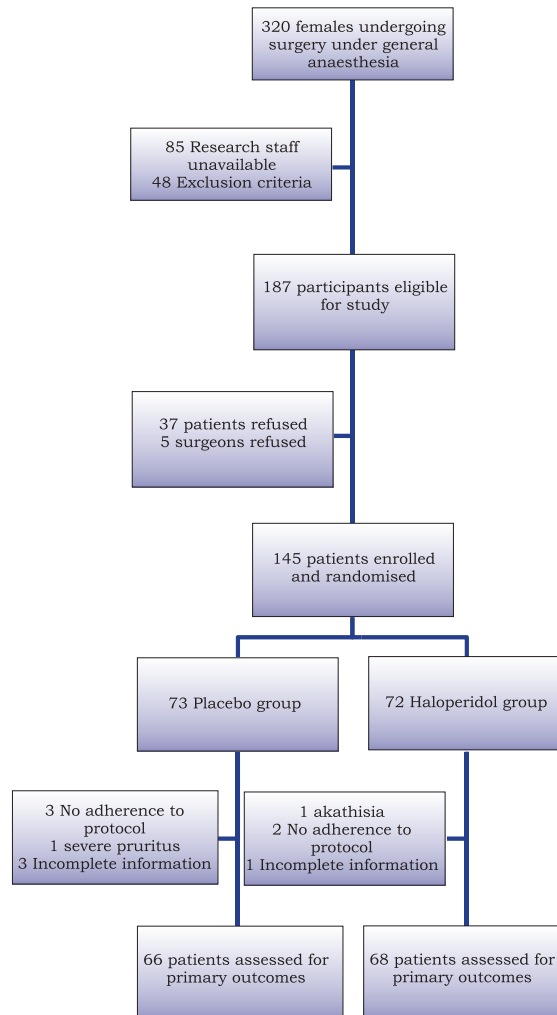


Table 1. Baseline Characteristics

Characteristic	P Group (n = 66)	H Group (n = 68)	P Value
Age, mean (SD), yr	40.6 (7.3)	40.8 (8.5)	0.901
Body weight, mean (SD), kg	61.9(12.6)	63.1(11.4)	0.568
Duration of surgery, mean (SD), min	165.8 (84.3)	174.5 (89.2)	0.562
Current Non Smoker, n (%)	53 (80.3)	57 (83.8)	0.595
Previous PONV/motion sickness, n (%)	29 (43.9)	26(38.2)	0.502
Type of Surgery			
1. Any pelvic/abdominal, n (%)	32 (48.5)	36(52.9)	0.647
2. Radical Mastectomy, n (%)	15(22.7)	17(25)	
3. Orthopedic, n (%)	5(7.6)	4(5.9)	
4. Other, n (%)	14(21.2)	11(16.1)	

Table 2: Incidence of postoperative nausea, vomiting and antiemetic requirement.

	P Group (n = 66)	H Group (n = 68)	P Value	Relative Risk	CI 95%	NNT
0 - 2 hours						
Nausea, n (%)	27(40.9)	4 (5.9)	<0.001	0.14	0.05- 0.37	2.9
Vomiting, n (%)	10(15.1)	2 (2.9)	0.013	0.19	0.05-0.75	8.3
Nausea OR vomiting, n (%)	34 (51.5)	6 (8.8)	<0.001	0.17	0.07-0.38	2.3
Ondansetron rescue, n (%)	21(31.8)	4 (5.8)	<0.001	0.18	0.07-0.48	3.8
0 to 24 hours						
Nausea, n (%)	47(71.2)	14(20.6)	<0.001	0.29	0.17-0.46	2
Vomiting, n (%)	31(47)	8(11.8)	<0.001	0.25	0.12-0.49	2.9
Nausea OR vomiting, n (%)	49 (74.2)	18 (26.5)	<0.001	0.35	0.23 – 0.54	2.1
Ondansetron rescue, n (%)	44(66.7)	12(17.7)	<0.001	0.26	0.15-0.44	2

Table 3: Incidence of no nausea and no vomiting and postoperative pain intensity.

	Control Group (n = 66)	Haloperidol Group (n = 68)	P Value	Relative Risk	CI 95%	NNT
Pain Intensity (0-10) 0-2 hours postoperative period: no nausea and no vomiting						
0 - 4	18	34	0.003	1.83	1.15 – 2.90	4.4
5 - 10	14	26	0.016	1.80	1.03 – 3.13	5.8
Total	32	60	<0.001	1.82	1.40 – 2.36	2.5
Pain Intensity (0-10) 2-24 hours postoperative period: no nausea and no vomiting						
0 - 4	13	41	<0.001	3.06	1.81 – 5.16	2.4
5 - 10	8	14	0.09	1.69	0.76 – 3.78	11.8
Total	21	55	<0.001	2.54	1.75 – 3.68	2

we found a higher incidence of sedation (Ramsay 3 only) in the first six hours in the haloperidol group, with a NNH of 3.5.

Three cases in the control group developed agitation and one case in the haloperidol group developed akathisia, which resolved rapidly following a single dose of midazolam 1 mg. One participant declined to continue in the study as a result of development of severe pruritus.

DISCUSSION

Based on the NNT findings, of 100 patients who receive this regimen, 50 will not develop nausea and 35 will not present vomiting within 24 hours who would have otherwise done so had they all received morphine through PCA without haloperidol.

definida como ausencia de náusea, y vómito/ intentos de vómito, fue estadísticamente más alta para el grupo haloperidol. Curiosamente, encontramos en esta población de que el haloperidol tendió a reportar una mayor incidencia de dolor desde lo moderado a lo grave (véase Tabla 3).

No se encontraron diferencias significativas en la solicitud de morfina acumulada entre los grupos; a las 24 horas, 25,5 mg (SD = 14.4, rango: 6 mg a 76 mg) en el grupo placebo, y 22,0 mg (SD = 12.0, rango: 6 mg a 72 mg) en el grupo haloperidol ($p = 0,12$). Además, el grupo haloperidol presentó una menor incidencia en el rescate anti-inflamatorio (en 2 horas: 54,5% vs 32,3%; en 2-24 horas: 43,9% vs 22% en el grupo placebo versus el de haloperidol, respectivamente).

Table 4: Incidence of sedation according to Ramsay Score

Time Interval	P Group (n = 66)	H Group (n = 68)	P values	NNH	CI 95% NNH
0- 2h, n (%)	32 (48.5)	47 (69.1)	0.015	4.8	2.7 - 25.6
2-6h, n (%)	8 (12.1)	28 (41.2)	<0.001	3.5	2.3 - 6.7
0-6h, n (%)	34 (51.5)	51 (75)	<0.005	4.25	1.1 - 1.9

It could be argued that rather than a study of the anti-emetic effects of haloperidol in a high risk population, ours was an assessment of the value of adding haloperidol to the combination of dexamethasone and ondansetron as antiemetic rescue strategy. This approach reduce the internal validity of the trial, but adds a significant external validity (routine clinical practice)(17).

Although the interaction among these three antiemetic drugs cannot be excluded and the “absolute” antiemetic effect of haloperidol cannot be quantified, it is reasonable to attribute the differences between the groups to the additional value of haloperidol. A recent systematic review(18) pointed out the lack of effectiveness of dexamethasone for nausea and vomiting induced by PCA in doses lower than 5 mg, such as those in our study. Furthermore, despite contradictory evidence to support the efficacy of ondansetron for prophylaxis of PONV induced by Morphine PCA(19-21), the efficacy in the treatment of PONV is well supported(22).

An intriguing finding that also deserves further exploration is related to the significant decrease in NSAID consumption among patients who received haloperidol, which may be as a result of an unknown potential analgesic effect of the drug or associated with its sedative effect. Another explanation could be the fact that the participants on this trial read a consent form, which state the potential for nausea and vomiting using PCA morphine and voluntarily chose the NSAIDs for analgesia rescue, which may explain the differences for this outcome. We explained the lack of significant difference in morphine requirements with the conjecture that the participants were alerted in the consent form about the potential emetogenic effect of morphine and they preferred to request the anti-inflammatory than to use the PCA morphine. A non signifi-

No hubo casos de sedación inaceptable de acuerdo con la medición de Ramsay, ¡Y4 en todo tiempo, o calificación de 3 en los intervalos de 6 a 24 horas. Sin embargo, encontramos una mayor incidencia de sedación (Ramsay 3 únicamente) durante las primeras seis horas en el grupo haloperidol, con un NNH de 3,5.

Tres casos en el grupo de control desarrollaron agitación y un caso en el grupo haloperidol desarrolló acatisia, lo cual se resolvió rápidamente al aplicarse una dosis única de 1 mg de midazolam. Uno de los participantes se negó a continuar en el estudio al desarrollarse prurito intenso.

DISCUSIÓN

Con base en los resultados NNT de 100 pacientes que reciben este tratamiento, 50 no desarrollarán náuseas y 35 no van a presentar vómito en el transcurso de 24 horas, los cuales lo hubieran tenido al recibir todos morfina vía PCA sin haloperidol.

Se podría argumentar que en vez de un estudio sobre los efectos anti-eméticos del haloperidol en una población de alto riesgo, lo nuestro fue mas bien una evaluación sobre la bondad de añadir haloperidol en la combinación de ondansetrón y dexametasona como estrategia de rescate antiemética. Este enfoque redujo la validez interna de la prueba, pero añade una validez externa significativa (la práctica clínica rutinaria)(17).

Aunque la interacción entre estos tres medicamentos antieméticos no puede ser excluida y el efecto “absoluto” antiemético del haloperidol no se puede cuantificar, es razonable atribuir las diferencias entre los grupos al valor adicional de haloperidol. Una revisión sistemática reciente(18) resaltó la falta de efectividad de la dexametasona para tratar náusea y vómito inducidos por el PCA en dosis menores a 5 mg, según nuestro estudio. Además, a pesar de la

cant higher incidence of pain intensity > 4 in the haloperidol group supports this hypothesis, too. Given our pragmatic approach, we decided not to exclude participants who required antiemetic rescue with ondansetron. In theory, this approach would decrease the difference between the placebo and the haloperidol group, but the sustained lower incidence of nausea and vomiting as well as the decreased antiemetic requirement at 2-24 hours period demonstrated a sustained benefit of haloperidol (Table 2).

One of the limitations of the study is related to the fact that the sample size was estimated on the basis of effectiveness, not safety. Therefore, it is not possible to determine whether the risk of adverse cardiovascular effects is clinically important. In addition, the design did not allow the assessment of a dose-effect relationship or the relative value of haloperidol as compared with other antiemetics (particularly dexamethasone). Furthermore, it was not possible to determine whether the antiemetic effect was mainly as a result of the intraoperative bolus or the dose added to the PCA device, or both. All these issues should be considered as priorities for future research.

In the meantime, this study is providing clinicians with an effective alternative to droperidol, which decreases the frequency of nausea, vomiting and antiemetic requirements among patients who are eligible to PCA morphine management.

In conclusion, this study suggest that haloperidol 2 mg preceding the end of surgery followed by the same dose mixed into the morphine PCA pump solution is associated with a significant decrease in PONV, with only a mild increase in sedation as the penalty.

ACKNOWLEDGMENTS

We want to thank the members of the Department of Anaesthesia at Clinica Las Americas (Medellin, Colombia) as well as the Department of epidemiology at Universidad de Antioquia and Universidad Pontificia Bolivariana. Finally, special thanks to the members of the comprehensive pain program at Toronto Western Hospital for all support for their writing style corrections.

evidencia contradictoria que apoya la efectividad de ondansetrón en la profilaxis de PONV inducida por Morfina PCA(19-21), la efectividad del tratamiento de PONV está bien soportada(22).

Un hallazgo interesante que también merece mayor análisis se relaciona con la disminución significativa en el consumo de NSAID entre pacientes que recibieron haloperidol, lo cual puede obedecer a un potencial efecto analgésico desconocido de la droga o que está asociado con su efecto sedante. Otra explicación podría ser el hecho de que los participantes en esta prueba clínica leen un formulario de consentimiento, que establece la posibilidad de náusea y vómito con el uso de morfina PCA y voluntariamente eligen NSAID para el rescate de analgesia, lo que puede explicar las diferencias de este resultado. Nosotros explicamos la ausencia de diferencias significativas en los requerimientos de morfina bajo la conjetura de que los participantes fueron alertados en el formulario de consentimiento sobre el potencial efecto emético de la morfina, lo que significó que ellos prohirieron el uso del anti-inflamatorio en vez de recurrir a la morfina PCA. Una incidencia más alta y no significativa acerca de la intensidad del dolor, o sea, > 4 en el grupo haloperidol apoya también esta hipótesis. Dado nuestro enfoque pragmático, se decidió no excluir a los participantes que requirieron de rescate antiemético con ondansetrón. En teoría, este enfoque reduciría la diferencia entre el grupo placebo y el de haloperidol, pero la incidencia más baja como sostenida de náuseas y vómitos, así como la disminución de antieméticos requeridos en un periodo de 2-24 horas demostró en forma sostenida el beneficio del haloperidol (Tabla 2).

Una de las limitantes de la prueba está relacionada con el hecho de que el tamaño de la muestra se calculó con base en efectividad y no en seguridad. Por lo tanto, no es posible determinar si el riesgo del efecto adverso cardiovascular es clínicamente importante. Además, el diseño no permite la evaluación de la relación dosis-efecto o el valor relativo del haloperidol al comparase con otros antieméticos (en particular la dexametasona). Aun más, no fue posible determinar si el efecto antiemético obedeció principalmente al

REFERENCES

1. Tramer MR, Walder B: Efficacy and adverse effects of prophylactic antiemetics during patient-controlled analgesia therapy: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 1999; 88: 1354-61
2. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I, Zernak C, Danner K, Jokela R, Pocock SJ, Trenkler S, Kredel M, Biedler A, Sessler DI, Roewer N: A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2004; 350: 2441-51
3. Culebras X, Corpataux JB, Gaggero G, Tramer MR: The antiemetic efficacy of droperidol added to morphine patient-controlled analgesia: a randomized, controlled, multicenter dose-finding study. *Anesth Analg* 2003; 97: 816-21
4. Sanchez-Ledesma MJ, Lopez-Olaondo L, Pueyo FJ, Carrascosa F, Ortega A: A comparison of three antiemetic combinations for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2002; 95: 1590-5, table of contents
5. Rosow CE, Haspel KL, Smith SE, Grecu L, Bittner EA: Haloperidol versus ondansetron for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2008; 106: 1407-9, table of contents
6. Yang YL, Lai HY, Wang JJ, Wang PK, Chen TY, Chu CC, Lee Y: The timing of haloperidol administration does not affect its prophylactic antiemetic efficacy. *Can J Anaesth* 2008; 55: 270-5
7. Myles PS, Leslie K, Chan MT, Forbes A, Paech MJ, Peyton P, Silbert BS, Pascoe E: Avoidance of nitrous oxide for patients undergoing major surgery: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2007; 107: 221-31
8. Walder B, Schafer M, Henzi I, Tramer MR: Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain. A quantitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 795-804.
9. Lamond CT, Robinson DL, Boyd JD, Cashman JN: Addition of droperidol to morphine administered by the patient-controlled analgesia method: what is the optimal dose? *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15: 304-9.
10. Chaparro L, Gallo T, Gonzalez N, Rivera M, Peng P: Effectiveness of combined haloperidol and dexamethasone versus dexamethasone only for postoperative nausea and vomiting in high-risk day surgery patients: a randomized blinded trial. *Eur J Anaesthesiol* 2009; In Press: In press.
11. Fredman B, Olsfanger D, Jedeikin R: A comparative study of ketorolac and diclofenac on post-laparoscopic cholecystectomy pain. *Eur J Anaesthesiol* 1995; 12: 501-4.
12. Edwards JE, Meseguer F, Faura CC, Moore RA, McQuay HJ: Singledose dipyron for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2001: CD003227.
13. Apfel CC, Roewer N, Korttila K: How to study postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 921-8.
14. Van Putten T, May PR, Marder SR: Akathisia with haloperidol and thiothixene. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 1036-9.
15. Parlak I, Erdur B, Parlak M, Ergin A, Ayrik C, Tomruk O, Turkcuer I, Ergin N: Midazolam vs. diphenhydramine for the treatment of metoclopramide-induced akathisia: a randomized controlled trial. *Acad Emerg Med* 2007; 14: 715-21.
16. Cook RJ, Sackett DL: The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *Bmj* 1995; 310: 452-4.
17. Merckx P, Paugam-Burtz C, Boudinet S, Bonnet A, Mantz J: Explanatory versus pragmatic trials? The

bolo intraoperatorio o a la dosis añadida al dispositivo PCA, o a ambos.

Todos estos temas deben considerarse prioritarios en futuras investigaciones. Mientras tanto, este estudio ofrece una alternativa efectiva al droperidol, lo que disminuye la frecuencia de náuseas, vómitos y los requisitos antieméticos en pacientes que califican para la gestión de morfina PCA.

En conclusión, este estudio sugiere que el haloperidol 2 mg antes de concluirse la cirugía, seguido por la misma dosis mezclada en el dispositivo de solución morfina PCA, se asocia con una disminución significativa de NVPO, con sólo un leve aumento en sedación como "multa."

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a los miembros del Departamento de Anestesia de la Clínica Las Américas (Medellín, Colombia), así como los Departamentos de Epidemiología de la Universidad de Antioquia y de la Universidad Pontificia Bolivariana. Por último, un agradecimiento especial a los miembros del *Comprehensive Pain Program* del *Toronto Western Hospital* por todo el apoyo con las correcciones de estilo.

- methods make the difference. *Anesthesiology* 2008; 108: 542-3; author reply 543-4.
18. Karanicolas PJ, Smith SE, Kanbur B, Davies E, Guyatt GH: The impact of prophylactic dexamethasone on nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2008; 248: 751-62.
 19. Boonmak P, Boonmak S, Bunsangjaroen P, Srichaipanha S, Poomsawat S, Nonlhaopol D: Antiemetic effect of ondansetron 0.2 mg mL⁻¹ in PCA morphine solution. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24: 664-7.
 20. Jellish WS, Leonetti JP, Sawicki K, Anderson D, Origitano TC: Morphine/ondansetron PCA for postoperative pain, nausea, and vomiting after skull base surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 135: 175-81.
 21. Millo J, Siddons M, Innes R, Laurie PS: Randomised double-blind comparison of ondansetron and droperidol to prevent postoperative nausea and vomiting associated with patient-controlled analgesia. *Anaesthesia* 2001; 56: 60-5.
 22. Kazemi-Kjellberg F, Henzi I, Tramer MR: Treatment of established postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *BMC Anesthesiol* 2001; 1: 2.

Conflicto de intereses: ninguno declarado.