

FACTORES DE RIESGO Y PROFILAXIS DE NAÚSEA Y VÓMITO POSTOPERATORIO

Rosa Susana Sarzosa,* Iván Fernando Quintero**

RESUMEN

Objetivo: Proveer información acerca de los factores de riesgo y profilaxis de náusea y vómito postoperatorio (PONV). **Métodos:** Se realizó una revisión narrativa que incluye información obtenida en la base de datos de Pubmed, Lilacs y Hinari. Se incluyó literatura de ensayos clínicos aleatorizados controlados, revisiones sistemáticas, análisis de regresión logística y opiniones de expertos. **Principales hallazgos:** La etiología de PONV es multifactorial, factores propios del paciente, médicos, quirúrgicos y anestésicos incrementan el riesgo para presentar esta complicación. Sistemas de puntaje para calcular la probabilidad de PONV han sido desarrollados por medio de modelos de regresión logística, los cuales han sido construidos basados en el número de factores de riesgo que fueron encontrados significativos, esto permite clasificar a los pacientes según el riesgo que presenten, para así administrarles la profilaxis adecuada, la cual se basa en un Abordaje Multimodal consistente en intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. **Conclusiones:** La implementación de una estrategia profiláctica, basada en una escala simplificada de factores de riesgo disminuye significativamente la incidencia de náusea y vómito postoperatorio, además reduce la aparición de complicaciones médicas y de costos sobreagregados que conlleva su presencia.

Palabras clave: Náusea y vómito postoperatorio, factores de riesgo, análisis de regresión. (Fuente: DeCS)

Recibido para evaluación: Febrero 20 de 2007. Aprobado para publicación: Marzo 1 de 2007.

* Médico Anestesiólogo, Docente del Departamento de Anestesiología y Reanimación. Universidad del Cauca
** Médico Interno, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca.

Correspondencia: Ivan Fernando Quintero. ivanquint@gmail.com, Carrera 7 # 20 N 08 Popayán, cel 316-3496577

ABSTRACT

Objective: To provide information about risk factors and prophylaxis of Postoperative Nausea and Vomiting (PONV). **Methods:** We performed a narrative review which information was taken of Pubmed, Lilacs and Hinari databases, It was included literature from controlled randomized clinical trials, systematic reviews, logistic regression models and expert opinions. **Principal findings:** The PONV etiology is multifactorial. Patient, medical, surgery, and anesthetic factors increase the risk of having this complication. Risk scores systems have been designed to estimate the probability of PONV by means of logistic regression models. They have been constructed based on the number of risk factors that were considered significant in the logistic regression analysis, which permit to classify the patients according to the risk they present, and administer them the adequate prophylaxis. Prophylaxis are based in a Multimodal Approach consisted of pharmacological and no pharmacological interventions. **Conclusion:** The practice of a prophylactic strategy and an adequate treatment, based in a simplified risk score, considerably reduces the incidence of PONV and the medical complications and decrease the cost that comes with this problem.

Key words: Postoperative nausea and vomiting, PONV, Risk factors, Regression analysis (Source: MeSH)

INTRODUCCIÓN

Entre el 20 al 30% de los pacientes que son llevados a cirugía presentan en el postoperatorio náusea, vómito o ambos (PONV).(1) Este inconveniente se ha asociado con problemas mayores tales como broncoaspiración, dehiscencia de suturas, ruptura esofágica, enfisema subcutáneo, deshidratación, desequilibrio hidroelectrolítico, neumotórax bilateral y puede ser causa de retardo de la salida de los pacientes de las áreas de recuperación, como de reingreso hospitalario.(2-4) Por otra parte es importante destacar que los pacientes mejoran su grado de satisfacción con respecto al procedimiento si se previene la náusea y el vómito, además de tener esta intervención una relación costo efectiva favorable para los programas de salud.(5,6)

En la etiología de la náusea y vómito postoperatorio están implicados múltiples factores, dentro de los más importantes se encuentran: el género femenino, antecedente de cinetosis, no ser fumador, historia previa de PONV, duración del procedimiento quirúrgico mayor a 1 hora, tipo de cirugía y analgesia postoperatoria basada en opioides.(7-12)

La profilaxis para evitar PONV se basa en el reconocimiento de los factores de riesgo, esto permite catalogar a los pacientes como candidatos para recibir profilaxis siguiendo 2 formas de clasificaciones, la primera aplicando algoritmos de manejo simplificados (figura 1), los cuales se basan en el número de factores de riesgo presentes.(10-13) La segunda, calculando la probabilidad de desarrollar PONV según ecuaciones obtenidas por técnicas de regresión logística.(14)

La profilaxis se basa en un Abordaje Multimodal consistente en intervenciones farmacológicas y no farmacológicas.(15)

Las primeras se basan en el uso de medicamentos que actúen en los receptores hormonales involucrados en la fisiopatología del vómito tal como Dopamina tipo 2, Serotonina tipo 3, Histamina tipo 1, Colinérgico muscarínico tipo 1,(16) tales como Droperidol, Esteroides, Propofol, Antihistamínicos, Antagonistas de los receptores 5-HT₃, Metoclopramida y Benzodiazepinas. Las otras intervenciones se basan en una adecuada hidratación especialmente con coloides, altas fracciones de oxígeno suplementario en el período intraoperatorio, uso de Benzodiazepinas como premedicación, anestesia total intravenosa con Propofol, en evitar: anestésicos inhalatorios, óxido nítrico, altas dosis de Neostigmine, hipotensión y en optimizar las dosis de opioides intraoperatorios y postoperatorios.(10,11)

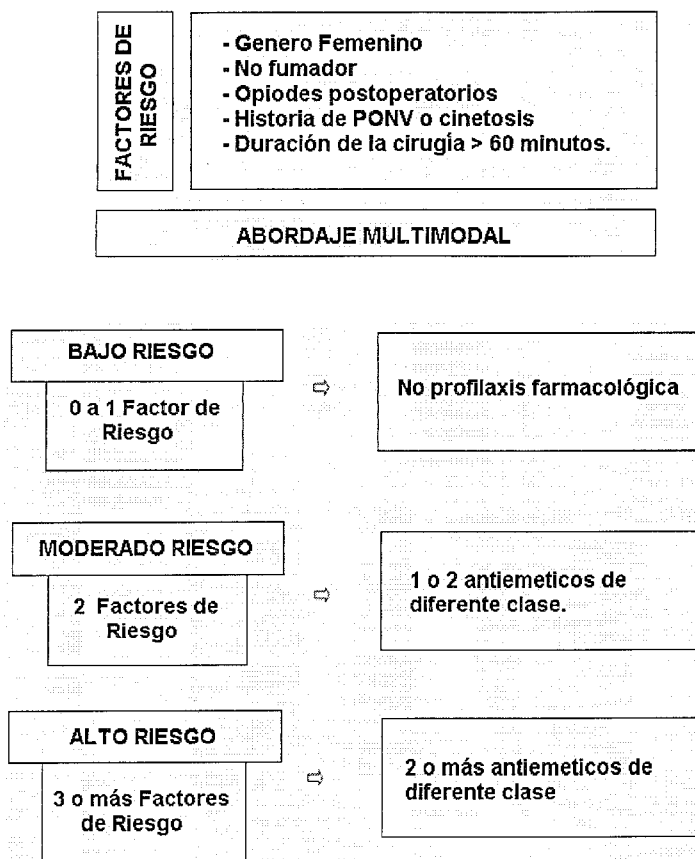
El tratamiento de la náusea y vómito postoperatorio establecida en pacientes en quienes falló la profilaxis, incluye la administración de un medicamento antiemético de diferente clase al administrado inicialmente, aunque a dosis más bajas que para la profilaxis. (17-19)

Debido a los múltiples beneficios que conlleva el adecuado manejo de la náusea y vómito postoperatorio, es necesario que el personal del área de la salud conozca la mayor cantidad de información disponible acerca de los factores de riesgo y la profilaxis de PONV.

FACTORES DE RIESGO PARA NÁUSEA Y VÓMITO POSTOPERATORIO

La etiología de la náusea y vómito postoperatorio es multifactorial, e implica factores relacionados con el paciente, médicos, quirúrgicos y anestésicos.

Figura 1. Algoritmo recomendado para la profilaxis de la náusea y vómito postoperatorio.



FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL PACIENTE

Género femenino. Es uno de los factores de riesgo más importantes, (7-9) se ha sugerido que las variaciones en los niveles de gonadotropinas sería la causa de la alta incidencia de ésta complicación en éste género, debido a que se ha demostrado que no hay diferencia en la incidencia de PONV entre el género masculino y femenino en la etapa de preadolescencia y en pacientes mayores de 80 años. (13, 20)

Cinetosis. (Motion sickness). Es un término definido como malestar, debilidad, fatiga, náusea e incluso vómito, producido por la aceleración y desaceleración lineal y angular repetitivas, la historia de tal concepto es según los análisis de regresión logística, es uno de los factores de riesgo más fuertemente asociadas al desarrollo de PONV. (7-9,21)

Estado de no fumador. El no fumar es un factor de riesgo para presentar náusea y vómito en el período postoperatorio, (7-9) se ha demostrado que la exposición crónica a un gas tóxico como el tabaco, desensibiliza la reacción del pacien-

te a los gases anestésicos, y se plantea que alguno de los químicos del humo del cigarrillo debe tener un efecto antiemético, además, el consumo crónico de cigarrillos induce la enzima citocromo p450 a nivel hepático, situación que permite metabolizar los agentes anestésicos más rápidamente que en los no fumadores, por lo tanto resultando en menores tasas de PONV. (22,23)

Historia previa de PONV. Un episodio anterior de náusea y/o vómito postoperatorio, es en los análisis de regresión un factor de riesgo muy importante, para que en el próximo procedimiento anestésico se presente de nuevo esta complicación.(7-9)

FACTORES DE RIESGO MÉDICOS

Enfermedades gastrointestinales (24)

- Hernia hiatal.
- Reflujo gastroesofágico.
- Abdomen agudo.
- Obstrucción intestinal.

Enfermedades metabólicas (24)

Diabetes Mellitus.
Uremia.
Disturbios electrolíticos.

Otros (24)

Embarazo.
Ayuno prolongado.
Ansiedad preoperatoria.
Pacientes con aumento de la presión intracraniana.
Pacientes sometidos a quimioterapia y radioterapia.
Dolor agudo postoperatorio, especialmente visceral o pélvico.

Se ha evidenciado que el ciclo menstrual y el índice de masa corporal, no se han asociado como factores de riesgo.(10,11,21,24)

FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL TIPO DE CIRUGÍA

Es evidente que la incidencia de náusea y vómito postoperatorio varía considerablemente acorde al tipo de cirugía, siendo reportados los siguientes procedimientos como los de mayor asociación con esta complicación: Cirugía intrabdominal, ginecológica, laparoscopia, cirugía de tórax, estrabismo, craneotomía, colecistectomía, otorrinolaringología, cirugía dental, maxilofacial, tiroides, ortopédica de hombro, várices, adenotonsilectomía, herniorrafia, orquidopexia y cirugía de pene.(7-11,24).

FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL PROCEDIMIENTO ANESTÉSICO.

La duración de la anestesia más de 1 hora. Los anestésicos inhalatorios y el óxido nitroso, son medicamentos que tienen un potente efecto emetogénico, efecto tal que tiene una relación directamente proporcional a la duración de la exposición, es así como se ha evidenciado, que la duración de la anestesia más de 60 minutos es un factor de riesgo.(7-11,24-28)

Neostigmine. Esta asociado como causa de PONV por su acción muscarínica sobre el tracto gastrointestinal, e incluso se ha demostrado que altas dosis de Neostigmine (>2.5mg), tienen un potente efecto emetogénico, cabe anotar que hay estudios que reportan que la combinación Atropina y de Neostigmine y Neostigmine Glicopirrolato, no incrementa la incidencia de náusea y vómito

postoperatorio, sin embargo éstos hallazgos pueden estar influenciados por factores como: tipo de cirugía, uso de diferentes agentes inductores y diferentes dosis de Neostigmine. (10,11,24)

Hipotensión. Una reducción mayor del 35% de las cifras sistólicas de presión arterial durante el procedimiento anestésico, especialmente durante la inducción ha sido asociada con un incremento en la incidencia de PONV.(29)

Analgesia Postoperatoria Paciente controlada basada en Opioides. El dolor agudo postoperatorio es un factor de riesgo para PONV, históricamente ha sido manejado con opioides, los cuales son agentes farmacológicos que poseen efecto emetogénico.(7-9)

Se ha evidenciado que estos medicamentos no se han relacionado con PONV en los pacientes que permanecen en la sala de cirugía o en la unidad de cuidado postanestésico (PCAU), pero al ser trasladados desde estas se ha observado una relación marcada con el desarrollo de esta complicación, situación que es atribuida a los movimientos repentinos o a cambios de posición. (30,31)

SISTEMAS DE PUNTAJE PARA PREDECIR NÁUSEA Y VÓMITO POSTOPERATORIO

Los sistemas de puntaje para calcular la probabilidad de PONV han sido desarrollados por medio de modelos de regresión logística, dichos sistemas de puntaje han sido construidos con base en el número de factores de riesgo que fueron encontrados significativos, de tal forma que resulta posible clasificar los pacientes, para así administrarles la profilaxis requerida y evitar la presencia de PONV.

Existen varios modelos predictivos para calcular la probabilidad de PONV, entre los más utilizados están:

Koivuranta:

Probabilidad de PONV = $1/1+e^{-z}$
 $Z = -2.21 + 0.93$ (femenino) + 0.82 (historia de PONV) + 0.75 (duración de la cirugía mas de 60 minutos) + 0.61 (estado no fumador) + 0.59 (historia de cinetosis).(7)

Apfel:

Probabilidad de PONV = $1/1+e^{-z}$
 $Z = -2.28 + 1.27$ (femenino) + 0.65 (historia de PONV o cinetosis) + 0.72 (estado no fumador) + 0.78 (opioides postoperatorios).(8)

Choi:

Probabilidad de PONV = $1/1+e^{-z}$

$Z = -1.885 + 0.894$ (femenino) + 0.661 (historia de PONV o cinetosis) + 0.584 (duración de la anestesia mas de 60 minutos) + 0.196 (estado no fumador) + 0.186 (opioides postoperatorios-PCA).(9)

Para calcular la formula de probabilidad de PONV, es necesario tener en cuenta que la presencia de cada uno de estos factores debe ser reemplazada con el número uno (1), ó por el cero (0) si no está presente, y ser multiplicado por el coeficiente respectivo, luego se realizan las operaciones matemáticas obteniéndose el valor de Z, siendo este resultado el valor exponencial del número euler (e), que es una constante cuyo valor es 2,7 y el resultado matemático de esa operación suministra la probabilidad de PONV.

Un ejemplo para calcular la probabilidad de PONV es, mujer fumadora, con historia de cinetosis, sin historia previa de PONV, duración de la cirugía de 70 minutos y sin administración de opioides postoperatorios, su probabilidad de PONV sería de 55%, 42%, 56% según los métodos de Koivuranta, Apfel y Choi respectivamente. (Tabla 1.)

La revisión de la literatura, permite conocer que algunos artículos de investigación y guías de manejo, utilizan las cirugías con efecto emetogénico como un factor predictor más y mezclan este ítem. Con los factores utilizados en las escaladas validadas descritas anteriormente, se ha evidenciado que aunque existe asociación entre el tipo de cirugía y PONV,¹² su impacto como factor predictor es cuestionable, porque se ha reportado que la alta incidencia de PONV después estas cirugías es causada por la participación de pacientes de alto riesgo, el uso de los diferentes agentes anestésicos, las diferentes duraciones de la cirugías y por la necesidad de opioides, además los análisis de regresión logística confirman que el tipo de cirugía no es un fuerte predictor de PONV, lo cual es consistente con otros estudios.(7-9,13,32)

Se ha demostrado que usando solo los principales factores de riesgo dentro de los modelos predictivos, hay mejores resultados que los modelos que incluyen una gran lista de factores, por lo tanto, modelos que incluyan el tipo de cirugía no proveen mayor poder predictivo que un modelo simplificado.(7-9,13,33)

De acuerdo a la experiencia y opiniones de expertos a los pacientes se los clasifica según el número de factores de riesgo predictores presentes, para así administrarles la profilaxis requerida. Algunos lo clasifican según la presencia de cada uno de estos factores así: 0 a 1 bajo riesgo, 2 factores como de moderado riesgo y de 3 o más como de alto riesgo.(10,11) Otros se basan según la probabilidad calculada por medio de una de las escalas antes descritas así: Bajo riesgo (<10%), moderado riesgo (10–30%), alto riesgo (30–60%) y extremadamente alto riesgo (>60%).(14)

ABORDAJE MULTIMODAL PARA LA PROFILAXIS DE PONV

Ninguno de los fármacos antieméticos avalados es enteramente efectivo para la prevención de PONV, especialmente en los pacientes de alto riesgo, población tal en la que se ha evidenciado que el Ondansetrón, la Dexametasona y el Droperidol reduce cada uno el riesgo de PONV en alrededor de un 26 % y el Propofol 19 %.(34)

Hay varios receptores de sistemas involucrados en la etiología de PONV, por lo cual la profilaxis puede ser realizada usando combinaciones de agentes farmacológicos que actúan en diferentes receptores.

Es importante tener en cuenta, que entre más se reduzca el riesgo de base del paciente, menores tasas de PONV se esperarán, así que es fundamental aplicar el Abordaje Multimodal a cada uno de los pacientes, el cual consiste en intervenciones farmacológicas de impacto en la

Tabla 1. Factores de riesgo predictivos de PONV según los diferentes modelos de puntaje.

Koivuranta (7)	Apfel (8)	Choi (9)
Género femenino	Género femenino	Género femenino
Historia de PONV	Historia de PONV o cinetosis	Historia de PONV o cinetosis
Historia de cinetosis		
No fumador	No fumador	No fumador
Cirugía > 60 minutos		Cirugía > 60 minutos
	Opioides postoperatorios	Opioides postoperatorios

fisiopatología hormonal del vómito y en otras intervenciones como: adecuada hidratación especialmente con coloides, altas fracciones de oxígeno suplementario en el período intraoperatorio ($FiO_2 = 0.8$), uso de anestesia regional, considerar el uso de Benzodiazepinas como premedicación, anestesia total intravenosa con Propofol, evitar: anestésicos inhalatorios, uso de óxido nitroso, altas dosis de Neostigmine (>2.5mg), hipotensión, así como optimizar las dosis de opioides intraoperatorios y postoperatorios, teniendo en cuenta el manejo adecuado del dolor agudo postoperatorio.(10,11,15,35-42)

La profilaxis farmacológica antiemética es raramente garantizada en pacientes de bajo riesgo, pacientes con moderado riesgo pueden beneficiarse de una simple intervención y una intervención múltiple debería ser reservada para pacientes de alto riesgo.(10,11,42,43)

Recomendaciones para pacientes que presentan náusea, vómito o ambos y recibieron profilaxis

Para el tratamiento de la Náusea y vómito postoperatorio en este tipo de pacientes, se le debe administrar al paciente un medicamento que actúe en un receptor diferente al administrado inicialmente, afirmación que es válida especialmente si ésta situación ocurre dentro de las primeras seis horas del periodo postoperatorio, si ocurre posterior a las seis horas, podría ser administrado cualquiera de los agentes antieméticos disponibles, excepto los medicamentos con inicio de acción tardía como la Dexametasona. (10,11)

Recomendaciones para Pacientes que presentaron náusea, vómito o ambos y no recibieron profilaxis.

A estos pacientes se les debe administrar Ondansetrón 1 mg a 8 mg o 0.1 mg/kg, Droperidol 0.625 mg, 1,25 mg o 20 microgramos por kilo, o un medicamento de segunda línea como Metoclopramida 10 mg. (50-52)

Factores propios del paciente, médicos, quirúrgicos y anestésicos incrementan el riesgo para presentar náusea y

Tabla 2. Dosis de medicamentos antieméticos para profilaxis y tratamiento de PONV.

	TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN*	DOSIS PROFILAXIS	DOSIS TRATAMIENTO**	BIBLIOGRAFÍA
Antagonistas de los Receptores 5-HT₃				
Ondansetrón	Final	4 mg	1 mg	10,11,17,18,44
Antagonistas receptores D2 centrales				
Droperidol	Final	1.25 mg	0.625 mg	10,11,17,18,45
Inhibición de prostaglandinas y liberación de Endorfinas				
Dexametasona	Inicio	5 mg	2 a 4 mg	10,11,17,18,46
Estimulo de receptores GABA				
Propofol	Mantenimiento anestésico	Dosis de mantenimiento anestésico	20 mg Unidad de cuidado postanestésico	10,11,17,18,47
Antagonista de los Receptores H1				
Dimenhidranato	Final	1-2 mg/kg	25 a 50 mg	10,11,17,18,48
Estimulo receptores GABA - Reduce actividad neuronal Dopaminérgica				
Midazolam	Premedicación	-	2 mg	10,11,35,49

* En el momento del procedimiento anestésico para optimizar la profilaxis.

** En quienes falló la profilaxis.

vómito postoperatorio, un abordaje multimodal consistente en intervenciones farmacológicas y no farmacológicas, han sido satisfactoriamente adoptadas para reducir la incidencia de esta complicación. La implementación de una estrategia profiláctica y de tratamiento adecuada, basada en una escala simplificada de factores de riesgo disminuye significativamente la incidencia de náusea y vómito postoperatorio, así mismo reduce la aparición de complicaciones médicas y económicas que conlleva la presencia de éste problema.

REFERENCIAS

1. **Watcha MF.** Postoperative nausea and emesis. *Anesthesiol Clin North Am* 2002; 20:709-22.
2. **Schumann R, Polaner DM.** Massive subcutaneous emphysema and sudden airway compromise after postoperative vomiting. *Anesth Analg* 1999; 89:796-7.
3. **Bremner WG, Kumar CM.** Delayed surgical emphysema, pneumomediastinum and bilateral pneumothoraces after postoperative vomiting. *Br J Anaesth* 1993; 71:296-7.
4. **Gold BS, Kitz DS, Lecky JH, Neuhaus JM.** Unanticipated admission to the hospital following ambulatory surgery. *JAMA* 1989; 262:3008-10.
5. **Darkow T, Gora-Harper ML, Goulson DT, Record KE.** Impact of antiemetic selection on postoperative nausea and vomiting and patient satisfaction. *Pharmacotherapy* 2001; 21:540-8.
6. **Watcha MF.** The cost-effective management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 2000; 92:931-3.
7. **Koivuranta M, Laara E, Snare L, Alahuhta S.** A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1997; 52:443-9.
8. **Apfel CC, Laara 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: 693-700.
9. **Choi DH, Ko JS, Ahn HJ, Kim JA.** A korean predictive model for postoperative nausea and vomiting. *J Korean Med Sci* 2005; 20:811-5.
10. **Habib AS, Gan TJ.** Evidence-based management of postoperative nausea and vomiting: a review. *Can J Anaesth* 2004; 51:326-41.
11. **Gan TJ, Meyer T, Apfel CC, Chung F, Davis PJ, Eubanks S, et al.** Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2003; 97:62-71.
12. **Lerman J.** Surgical and patient factors involved in postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992; 69 (7 Supl 1):24S-32S.
13. **Pierre S, Corno G, Benais H, Apfel CC.** A risk score-dependent antiemetic approach effectively reduces postoperative nausea and vomiting – a continuous quality improvement initiative. *Can J Anaesth* 2004; 51:320-5.
14. **White PF, Watcha MF.** Postoperative nausea and vomiting: prophylaxis versus treatment. *Anesth Analg* 1999; 89:1337-9.
15. **Eberhart LH, Mauch M, Morin AM, Wulf H, Geldner G.** Impact of a multimodal anti-emetic prophylaxis on patient satisfaction in high-risk patients for postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 2002; 57:1022-7.
16. **Andrews PL.** Physiology of nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992; 69 (7 Supl 1): 2S-19S.
17. **Golembiewski J, Chernin E, Chopra T.** Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Am J Health Syst Pharm* 2005 Jun; 62:1247-60.
18. **Kazemi-Kjellberg F, Henzi I, Tramer MR.** Treatment of established postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *BMC Anesthesiol* 2001; 1(1):2.
19. **Hill RP, Soppitt AJ, Gan TJ.** The effectiveness of rescue antiemetics in patients who received a prophylactic antiemetic. *Anesth Analg* 2000; 90:S8.
20. **Sinclair DR, Chung F, Mezei G.** Can postoperative nausea and vomiting be predicted? *Anesthesiology* 1999; 91:109-18.
21. **Cohen MM, Duncan PG, DeBoer DP, Tweed WA.** The postoperative interview: assessing risk factors for nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1994; 78:7-16.
22. **Chimbria W, Sweeney B.** The effect of smoking on postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 2000; 55:540-4
23. **Houhg M, Sweeney B.** The influence of smoking on postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1998; 53:932-3.
24. **KY Ho, JW Chiu.** Antiemetic therapy and emetic risk profiling. *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34:196-205.
25. **Apfel CC, Stoeklein K, Lipfert P.** PONV: a problem of inhalational anaesthesia? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005; 19:485-500.
26. **Apfel CC, Kranke P, Katz MH, Goepfert C, Papenfuss T, Rauch S, et al.** Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. *Br J Anaesth* 2002; 88:659-68.
27. **Lonie DS, Harper NJ.** Nitrous oxide and vomiting. *Anaesthesia* 1986; 41:703-7.
28. **Felts JA, Poler SM, Spitznagel EL.** Nitrous oxide,

- nausea, and vomiting after outpatient gynecologic surgery. *J Clin Anesth* 1990; 2:168-71.
29. **Pusch F, Berger A, Wildling E, Tiefenthaler W, Krafft P.** The effects of systolic arterial blood pressure variations on postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2002; 94: 1652-56
 30. **Amath B, Curran J, Haweky C, Beattie A, Gorbitt N, Guiblin H, et al.** Anaesthesia, movement and emesis. *Br J Anaesth* 1990; 64:728-30.
 31. **Kehlet H, Dahl JB.** The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; 77: 1048-56.
 32. **Apfel CC, Kranke P, Eberhart LH, Roos A, Roewer N.** Comparison of predictive models for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 2002; 88: 234-40.
 33. **Rusch D, Eberhart L, Biedler A, Dethling J, Apfel CC.** Prospective application of a simplified risk score to prevent postoperative nausea and vomiting. *Can J Anaesth* 2005;52:478-84
 34. **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; 350:2441-51.
 35. **Heidari SM, Saryazdi H, Saghaei M.** Effect of intravenous midazolam premedication on postoperative nausea and vomiting after cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2004; 42:77-80.
 36. **Yogendran S, Asokumar B, Cheng DC, Chung F.** A prospective randomized double-blinded study of the effect of intravenous fluid therapy on adverse outcomes on outpatient surgery. *Anesth Analg* 1995; 80:682-6.
 37. **Moretti EW, Robertson KM, El-Moalem H, Gan TJ.** Intraoperative colloid administration reduces postoperative nausea and vomiting and improves postoperative outcomes compared with crystalloid administration. *Anesth Analg* 2003; 96: 611-7.
 38. **Greif R, Laciny S, Rapf B, Hickie RS, Sessler DI.** Supplemental oxygen reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1999; 91:1246-52.
 39. **Price ML, Walmsley A, Swaine C, Ponte J.** Comparison of a total intravenous anaesthetic technique using a propofol infusion, with an inhalational technique using enflurane for day case surgery. *Anaesthesia* 1988; 43:84-7.
 40. **Doze VA, Shafer A, White PF.** Propofol-nitrous oxide versus thiopental-isoflurane-nitrous oxide for general anesthesia. *Anesthesiology* 1988; 69:63-71.
 41. **Tramer M, Moore A, McQuay H.** Propofol anaesthesia and postoperative nausea and vomiting: quantitative systematic review of randomized controlled studies. *Br J Anaesth* 1997; 78:247-55.
 42. **Habib AS, Gan TJ.** Combination therapy for postoperative nausea and vomiting – a more effective prophylaxis? *Ambulatory Surgery* 2001; 9:59-71.
 43. **Habib AS, Gan TJ.** Combination antiemetic. What is the evidence? *Int Anesthesiol Clin Fall* 2003; 41:119-44.
 44. **Tramer MR, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ.** Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Anesthesiology* 1997; 87:1277-89.
 45. **Henzi I, Sonderegger J, Tramer MR.** Efficacy, dose-response, and adverse effects of droperidol for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Can J Anesth* 2000; 47:537-51.
 46. **Henzi I, Walder B, Tramer MR.** Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2000; 90:186-94.
 47. **Gan TJ, El-Molem H, Ray J, Glass PS.** Patient-controlled antiemesis: a randomized, double-blind comparison of two doses of propofol versus placebo. *Anesthesiology* 1999; 90:1564-70.
 48. **Kranke P, Morin AM, Roewer N, Eberhart LH.** Dimenhydrinate for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46:238-44.
 49. **Di Florio T, Goucke CR.** The effect of midazolam on persistent postoperative nausea and vomiting. *Anaesth Intensive Care* 1999; 27:38-40.
 50. **Polati E, Verlato G, Finco G, Mosaner W, Grosso S, Gottin L, et al.** Ondansetron versus metoclopramide in the treatment of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1997; 85:395-9.
 51. **Fujii Y, Tanaka H, Kawasaki T.** Randomized clinical trial of granisetron, droperidol and metoclopramide for the treatment of nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2000; 87:285-8.
 52. **Fujii Y, Tanaka H, Somekawa Y.** Granisetron, droperidol, and metoclopramide for the treatment of established postoperative nausea and vomiting in women undergoing gynecologic surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:13-6.