



Control de náusea y vómito postoperatorio en pacientes con colecistectomía laparoscópica

¹Benjamin Haro-Haro. ²Salvador Aurelio Zamora-Aguirre. ³Hector Almonte De León.

¹Médico residente de Anestesiología Hospital General 450 Durango, correspondientes a los Servicios de Salud. ²Asesor metodológico. ³Hector Almonte De León. ²Médico Anestesiólogo asesor. Hospital General 450 Durango, correspondiente a los Servicios de Salud.

dr_almonteh@hotmail.com

Resumen

La náusea y el vómito son un problema frecuente en pacientes que reciben cirugía y anestesia. Es un parámetro de inconformidad e insatisfacción para el paciente. La presencia de náusea y vómito originan un costo para pacientes y hospitales, el cual se intenta disminuir cada día. Hay pacientes y cirugías que son más susceptibles de producir el síntoma. **Material y método.** Estudio clínico aleatorizado y prospectivo, para evaluar la prevención de náusea y vómito con desxametasona y la combinación de dexametasona/ondansetron. Se estudiaron 60 pacientes divididos en dos grupos. Dexametasona contra la mezcla dexametasona/ondansetron en colecistectomía laparoscópica, mediante la aplicación del modelo de Apfel. **Resultados.** La incidencia mayor de eventos de náusea y vómito, se presentó en el grupo de dexametasona. (36 vs 16). Hubo mayor riesgo de náusea y vómito en el grupo de dexametasona (41.6% vs 33.3%). Las mujeres fueron las más afectadas por náusea y vómito, especialmente las más jóvenes. **Conclusión.** La combinación de dos medicamentos con diferente mecanismo de acción, ofrece mejores alternativas especialmente en aquellos pacientes con varios factores de riesgo, como puede ser la colecistectomía laparoscópica, mujeres jóvenes y anestesia general con fentanilos.

Palabras clave. Náusea, vómito, colecistectomía laparoscópica, anestesia general.

Abstract

Nausea and vomiting is a common problem in patients undergoing anesthesia and surgery. It is a parameter of discomfort and dissatisfaction for the patient. The presence of nausea and vomiting originates a cost for patients and hospitals. The hospitals are trying to diminish costs every day. There are some patients and surgeries that are more susceptible to producing the symptoms.

Material and method. This clinical research was performed at a general hospital. The study included 60 adult patients scheduled for laparoscopic cholecystectomy surgeries. We designed one trial clinical randomized, to assess the prevention of nausea and vomiting. These patients were randomly assigned into two groups each comprising 30 patients. The patients in group A received dexamethasone, group B patients were administered the mixed dexamethasone/ ondansetron. We applied the Apfel's model. We evaluated the number of patients suffering from nausea and vomiting in different times and the necessity to use additional antiemetics.

Results. The higher incidence of events of nausea and vomiting, occurred in the dexamethasone group. (36 vs. 16). There was increased risk of nausea and vomiting in the dexamethasone group (41.6% vs 33.3%). The



women were the most affected by nausea and vomiting, especially the youngest.

Conclusion. The combination of two drugs with different mechanism of action, offers better alternatives especially in patients with several risk factors, such as the young women of laparoscopic cholecystectomy.

Key words: Nausea and vomiting, laparoscopic cholecystectomy, general anesthesia.

Introducción.

Las náuseas y el vómito postoperatorios (NVPO) son un problema frecuente, generan estrés tanto para el paciente como para el médico anestesiólogo. La NVPO se asocia a la administración de anestesia, sedación y cirugía. El síntoma es tan desagradable que se relaciona con insatisfacción del paciente, retraso del alta y admisiones hospitalarias no planeadas. Se estima que la incidencia de NVPO está presente en un 25-30% de los pacientes que reciben cirugía y anestesia; pero en aquellos pacientes de alto riesgo pueden alcanzar hasta 60-80% durante las primeras 24 horas del postoperatorio. La NVPO no planeada resulta en una estancia prolongada en la unidad de cuidados postanestésicos.

Hay evidencia de que su aparición depende de la combinación de factores como el uso de anestésicos inhalados, opioides, historia previa de NVPO en cirugías previas, corrección de estrabismo y edad del paciente. Un mecanismo protector de este síntoma es el consumo de tabaco. El tiempo quirúrgico es un factor fundamental, dado que por cada 30 minutos transcurridos de cirugía, se incrementa el riesgo hasta en un 60%, tanto para cirugías en modalidad convencional como cirugía laparoscópica.

Hoy en día se han identificado varios factores de riesgo, derivados de análisis multivariados de grandes estudios de cohortes. Destacan la anestesia general con agentes inhalados, el óxido nitroso y los opioides perioperatorios. El efecto de los anestésicos inhalados y los

opioides dosis dependiente, particularmente en las primeras 2 a 6 horas después de la cirugía. Sin embargo los dos métodos más comúnmente utilizados como tablas predictivas de NVPO es el *escore de Apfel*, (Cuadro 1) el cual se basa en cuatro predictores que son, sexo femenino, historia de nausea y vómito y/o mareo de movimiento, no fumadores y uso de opioides postoperatorios. La clasificación de Apfel nos permite colocar a los pacientes según el riesgo de NVPO, con la finalidad de prevenir esta complicación.

La incidencia de NVPO con la presencia de 0, 1, 2, 3 y 4 factores de riesgo, corresponden a 10%, 20%, 40%, 60% y 80% respectivamente. Considera que si el paciente tiene 0-1, 2 o 3, y más factores de riesgo, tendría una categoría baja, media y alta respectivamente. (Cuadro 2).

Cuadro 1: Factores de riesgo para nausea y vómito. Según Apfel.

Femenino	1 punto
No Fumador	1 punto
Historia de PONV o cinetosis	1 punto
Uso de Opioides	1 punto

Anesth Analg 2014;118:85-113.

Cuadro 2: Puntuación de los factores de riesgo para nausea y vómito

		Probabilidad de PONV
Riesgo leve	0-1 punto	10 - 30 %
Riesgo moderado	2 puntos	40 - 50%
Riesgo alto	3- 4 puntos	60- 80%

Anesth Analg 2014;118:85-113.

Existen dos áreas muy importantes dentro de la fisiopatología de la NVPO, la primera de ellas es el propio centro del vómito, la segunda es la zona quimiorreceptora. Se



incluyen los pares craneales V, VII, IX, X y el XII, los cuales reciben información de regiones como la faringe, el tracto gastrointestinal, el mediastino, el centro visual y el sistema olfatorio. Especialmente la Zona quimiorreceptora la cual se encuentra localizada en la base del piso del cuarto ventrículo en el área postrema y fuera de la barrera hematoencefálica, la cual detecta agentes circulando en sangre y/o en el líquido cefalorraquídeo, que desencadenan reflejos nauseosos o de vómito. Una característica sobresaliente de esta área es su alto contenido en receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos, histaminérgicos, colinérgicos, neurocinérgicos y opioides entre otros. Por lo tanto la terapia contra NVPO va dirigida a bloquear más de un tipo de estos receptores, de ahí la necesidad de combinar más de un medicamento para este síntoma.

La profilaxis con dos fármacos parece más efectiva que uno solo, la dexametasona puede tener beneficios por más de 24 horas. Así por ejemplo ondansetron ejerce su efecto sobre los receptores 5-hidroxíptamina (5HT₃) y la dexametasona tiene efecto de carácter central (1,2).

En el 2011 *Habib* y colaboradores estudiaron ondansetron/dexametasona y aprepitant/dexametasona, y observaron que la aparición de NVPO tardó 72 horas o más en presentarse el síntoma. *Aprepitant* es un inhibidor de la NK1 el cual resultó útil después de 24 horas del postquirúrgico (3). Otro estudio, en el 2014, por *Jun Hee Ryu* y colaboradores demostró la efectividad de dos inhibidores como (5HT₃) y *ramosetron* y *ondansetron*. Demostrando que ambos inhibidores son buenas elecciones para cirugía neurológica (4).

Soltaní y colaboradores en el 2010; evaluaron la eficacia del ondansetron versus metoclopramida, (13,14) demostraron que no hay diferencias importantes entre el ondansetron y la metoclopramida, en la prevención de PONV (5). En cirugía de oído

medio, *Arslan* en el 2011 utilizó dosis subhipnóticas de propofol más dexametasona, y demostrando que el grupo con la dosis subhipnóticas de propofol mostró mayor prevención en la aparición de PONV (5,6).

En el 2012, *Yong Seon Choi*, compararon ramosetron con dexametasona, y ondansetron con dexametasona. Concluyendo que no hubo diferencia en la eficacia entre estas dos combinaciones (7). *Gómez* y *Hernández* en 2010 evaluaron la eficacia de la dexametasona en cirugía de cáncer de mama bajo anestesia general con *dexametasona* 8 mg contra placebo. Se encontró una franca disminución y mayor eficacia en el grupo de la dexametasona (8). *J.W. Song* en el 2011 compararon ondansetron y dexametasona contra ondansetron, en Anestesia total intravenosa (TIVA), demostrando que dexametasona es un adyuvante muy útil en el manejo de la NVPO. La mezcla *dexametasona/ondansetron* demostró además una disminución en los costos y tiempos de internamiento de los pacientes (9).

Una de las cirugías más estudiadas es la colecistectomía laparoscópica, por alta aparición de náusea y vómito posoperatorio, 30% al 70% de los pacientes sometidos a este procedimiento presentan NVPO, pero igualmente se puede presentar en otros tipos de cirugías como la craniectomía y la cirugía de estrabismo en niños (10). Al parecer uno de los factores de peso y determinante es la insuflación de la cavidad abdominal con CO₂ (20). Muchos más investigadores han estudiado las bondades de ondansetron, dexametasona e incluso la metoclopramida en la colecistectomía, la mayoría de ellos influye de manera directa sobre el NVPO, reduciendo de manera significativa la aparición de este síntoma hasta en un 90%, y obteniendo efectos benéficos sobre la analgesia (11) (12). Demostrando que las combinaciones de fármacos y antieméticos son más beneficiosas que el uso de un solo antiemético. (19). Otros medicamentos que ha



sido investigados de manera constante, y uno de los más utilizados en la clínica de anestesiología, es el propofol el cual a dosis subhipnóticas produce un efecto antiemético, y mucho mejor si se combina con dexametasona. *Rammia* en 2015 lo utilizó como terapia adyuvante contra NVPO, demostró que el propofol con dexametasona sinergiza más los efectos antieméticos combinados. Pero solo está relacionado con las primeras horas del postoperatorio y generalmente no es mayor a 6 horas. El mecanismo por el cual actúa como antiemético no está muy claro y es complejo, pero se cree que el propofol tiene actividad antiserotonina, es decir un efecto bloqueador de los (5-HT3) sobre la zona de quimiorreceptores. (15,16).

La náusea y el vómito son un índice de mala calidad de la anestesia por lo molesto del síntoma, además de unos costos médicos intrahospitalarios elevados y aumento de la morbilidad. Por lo anterior se decidió hacer el siguiente trabajo de investigación. Teniendo como objetivo primordial valorar la eficacia en la prevención de la NVPO con dexametazona Vs una mezcla de dexametazona/ondansetron.

Material y método.

Se llevó a cabo un clínico prospectivo aleatorizado para evaluar la prevención de NVPO, entre dexametazona y la mezcla dexametazona/ondansetron en colecistectomía laparoscópica, mediante la aplicación del modelo de Apfel.

Se incluyeron 60 pacientes programados para colecistectomía laparoscópica electiva. Las edades comprendidas del estudio fueron entre 18-75 años. Estado físico (ASA) I-II. Los pacientes fueron divididos en dos grupos. El grupo A recibió dexametazona 8 mg como único fármaco y el grupo B recibió una mezcla de dexametazona/ondansetron. Los pacientes fueron aleatorizados al grupo. El medico anestesiólogo tratante de cada caso no tuvo conocimiento del tipo de medicamento en turno. Los antieméticos se

aplicaron inmediatamente antes de la inducción anestésica.

La náusea fue cuantificada, entendida conceptualmente como, la sensación de malestar en el estómago indicando la necesidad o proximidad de vomitar con los esfuerzos que esto conlleva, o bien la sensación de tener la necesidad de vomitar. Mientras que el vómito se define como la expulsión forzada del contenido gástrico a través de la boca o la expulsión violenta y espasmódica del contenido gástrico a través de la boca.

La técnica anestésica fue mixta, la cual consistió en un bloqueo espinal con 15 mg de *bupivacaína* hiperbárica 0.5%, luego se procedió a la intubación oro traqueal utilizando *fentanilo*, propofol y *cisatracurio*. Mantenimiento con *sevoflurano* a una (CAM). A su llegada a recuperación se tomaron los signos vitales posoperatorios. Se cuantificó la presencia de náusea y vómito en los primeros 15, y 30 minutos, luego 1, 3, 6 y 12 horas después de cirugía.

Todos los pacientes recibieron información del estudio y firmaron un consentimiento informado para participar en el estudio.

Se aplicó estadística descriptiva con medidas de tendencia central como media y mediana, así como medidas de dispersión de desviación estándar.

Resultados

Los datos demográficos se presentan en el (Cuadro 3). El 80% fueron pacientes del sexo femenino. En el (Cuadro 4) muestra el número de pacientes según su distribución por grupos etáreos. El grupo etario con mayor número de pacientes recayó en edades entre 26 a 45 años. El (Cuadro 5) muestra el riesgo de la población de presentar los síntomas de NVPO, de acuerdo a la tabla de Apfel. En el grupo A, el 41.6% de los pacientes tuvieron un riesgo moderado de presentar los síntomas, solo 3 pacientes (5%) tuvieron riesgo elevado. Mientras que en el grupo B, el riesgo moderado se presentó en el (33.3%) de los pacientes, y 8 pacientes (13%) tuvieron riesgo



severo de presentar NVPO. Dado que el 80% de los pacientes fueron del sexo femenino, muy posiblemente por el tipo de cirugía, por lo tanto la NVPO se presentó más en mujeres (48) que en hombres (12). Es lógico entender que el mayor porcentaje de riesgo para NVPO se presente en este género. El (Cuadro 6) muestra el número de eventos o incidencia de NVPO, el grupo A presentó mayor frecuencia de los síntomas, 36 eventos, mientras que en el grupo B, presentó solo 16 eventos de NVPO. Los signos vitales en la unidad de cuidados postanestésicos se presentan en el Cuadro 7).

Cuadro 3: Datos demográficos				
	Dexametasona	Dexametasona/ ondansetron	Total	Valor de P
Edad (media)	39.3	36.7		
M	8 (13.3%)	4 (6.6%)	12 (20%)	P > 0.05
F	22 (36.6%)	26 (46.3%)	48 (80%)	P > 0.05
Total	30	30	60	

Cuadro 5: Clasificación del riesgo de NVPO según los criterios de Apfel			
Variable	Riesgo leve	Riesgo Moderado	Riesgo severo
Dexametasona	2 (3.3%)	25 (41.6%)	3 (5%)
Dexametasona/ ondansetron	2(3.3%)	20 (33.3%)	8 (13.3%)

Durante la fase de insuflación del neumoperitoneo, dos pacientes presentaron bradicardia severa, de 30 latidos por minuto y caída de la tensión arterial por debajo de 40 mm Hg, con saturación de oxígeno por debajo de 50%, en ambos casos se resolvió con la disminución de la insuflación del neumoperitoneo.

Cuadro 6: Número de eventos de náusea y vómito por grupo

	Náusea	Vómito	Total de eventos
Dexametasona	20	16	36
Dexametasona/ ondansetron	11	5	16

Cuadro 7: Signos vitales en UCPA

Variable	Dexametasona	Dexametasona/ ondansetron
Frecuencia cardíaca	90 ± 11.9	70 ± 11.6
Tensión arterial media	80 ± 6.2	80 ± 4.5
Saturación de Oxígeno (SpO2)	99 ± 2.2	99 ± 1.8
Frecuencia respiratoria	14 ± 0.79	13 ± 0.84
UCPA = unidad de cuidados postanestésicos		

Cuadro 4: Distribución por edad en cada grupo

Grupo por edades (años)	18-25	26-35	36-45	46-55	56-65	66-75	Total
Dexametasona	7	6	9	4	3	1	30
Dexametasona/ ondansetron	8	9	7	1	2	3	30



Lo más recomendable es la búsqueda de todos aquellos factores que desencadenen probabilidad de NVPO. El paciente con diagnóstico de colecistitis crónica litiásica es uno de ellos, además de que se trata de una patología con predominio del sexo femenino.

La colecistectomía con técnica laparoscópica es otro factor que predispone a la presentación de NVPO. La anestesia general y el óxido nitroso, el uso de opioides, y no usar inductores como el propofol, resultan en mayor frecuencia de NVPO. Hoy sabemos por ejemplo que la anestesia regional proporciona nueve veces menor la probabilidad de NVPO en relación a pacientes que reciben anestesia general con agentes inhalados. Usar propofol durante la inducción o durante el mantenimiento anestésico, reducen la frecuencia de NVPO en las primeras seis horas del postoperatorio. Nos permite mantener un NNT = 5. Esto puede ser debido al efecto sedante del propofol, a la modulación de las vías subcorticales o debido a su débil acción sobre agonistas de serotonina.

Erdem y colaboradores mostraron que los niños sometidos a amigdalectomía con dosis subhipnóticas de infusiones de propofol a un ritmo de 20 µg/kg/minuto, durante el transoperatorio con dexametasona fueron más efectivos en reducir la incidencia de NVPO que la dexametasona sola. De la misma forma *Fujii* y colaboradores mostraron que pequeñas dosis de propofol combinadas con 8 mg de dexametazona, fueron más efectivos que propofol solo, para la prevención de NVPO, durante la extracción de terceras molares en pacientes, que recibieron anestesia general (23).

En el presente estudio se han usado los criterios de Apfel en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica, con dos modalidades diferentes de tratamiento. Hoy en día los criterios establecidos por Apfel y colaboradores, siguen siendo valederos y son probablemente los más usados en la actualidad. Desde 1999 se establecieron estos

criterios que son: sexo femenino, náusea y vómito de movimiento, opioides y no fumar. La presencia de ninguno, uno, dos, tres y cuatro factores corresponde al 10%, 20%, 40%, 60% y 80% respectivamente. Aunque no son los únicos factores de riesgo para NVPO, son los más frecuentes. La cirugía del maxilar inferior, el aumento de la presión intracranal y la cirugía abdominal o de esófago también contribuyen a presentar NVPO (24).

Los fármacos utilizados en la NVPO comprenden los antagonistas de los receptores (5-HT₃), los antagonistas de los receptores neuropeptídicos (1), los corticoesteroides, las butirofenonas, los antihistamínicos, y los anticolinérgicos. Tampoco hay evidencias de que todos los pacientes que reciben cirugía deben recibir terapia profiláctica para náusea y vómito.

Recientemente se han publicado numerosos estudios que han comparado el uso de dos o más medicamentos contra NVPO, la mayoría demuestran que la combinación de dos medicamentos es más útil que uno solo. Debido a la acción de dos o más fármacos al actuar sobre diferentes receptores, su acción se convierte en aditiva, especialmente si la combinación de medicamentos tiene diferente mecanismo de acción, como es el caso del ondansetron y haloperidol u ondansetron con dexametasona (25). Especialmente la dexametasona que actúa produciendo menor incidencia de NVPO que los controles. Nuestro hallazgo de menor incidencia de NVPO es compatible con la mayoría de lo reportado en la literatura (Cuadro 6). El número de eventos nauseosos y de vómito, disminuyen mucho con la asociación de dexametazona y ondansetron, especialmente en cirugías de mujeres y con colecistectomía laparoscópica. Este hallazgo es compatible con lo que otros autores han encontrado (21,22).

El ondansetron es un fármaco que controla mejor el vómito que la náusea, y es considerado como el “estándar de oro”, se requiere de un NNT de 6 para prevenir el vómito y un NNT de 7 para prevenir la náusea

por lo menos en las primeras 24 horas, y es tan efectivo como dexametasona y haloperidol (26). Es más frecuente la NVPO en las mujeres que en los hombres, la gran mayoría de las publicaciones también lo confirman. Si bien es cierto que en este estudio el 80% fueron mujeres comparadas con 20% de hombres, debido a la patología propia y al tipo de cirugía (27). En segundo lugar entre más joven es la mujer mayor incidencia de NVPO, esta susceptibilidad ha sido atribuida probablemente al factor hormonal y más específicamente a las concentraciones en plasma de progesterona, estrógenos y gonadotropina. En este estudio la diferencia entre hombres y mujeres es de siete veces mayor en la mujer que en el hombre.

De la misma forma es importante reconocer que en el presente estudio en la gran mayoría de las cirugías se utilizaron opioides como el fentanilo, y la mayoría de los pacientes fueron no fumadoras, por lo tanto ya de entrada las pacientes llevaron tres factores de riesgo para NVPO, ser mujer, cirugía laparoscópica, anestesia general con fentanilos, que de acuerdo a los criterios de Apfel, tuvieron altas posibilidades de presentar NVPO. Más de 60% de posibilidades de NVPO. También la cirugía laparoscópica abdominal es de riesgo para NVPO. Por lo tanto en este tipo de cirugía la prevención para NVPO está plenamente justificada (25-27). A pesar de que tuvieron mayor porcentaje de pacientes con riesgo moderado de presentar NVPO en el grupo de dexametasona (41.6% vs 33.3%), siendo compatible con la frecuencia de eventos de NVPO, el cual fue mucho mayor en el grupo de dexametasona sola (36 vs 16). (Cuadro 4). Significa que aunque la dexametasona es de gran utilidad en controlar NVPO requiere de un segundo fármaco que complete el bloqueo de receptores responsables de NVPO, especialmente en donde hay más de dos factores de riesgo.

Una de las limitaciones del estudio es que no se buscaron intencionadamente los efectos secundarios de los *setrones*, que básicamente

son alteraciones electrocardiográficas como prolongación del QT, *distonia y/o acatisia*. Po lo tanto no hay datos al respecto. Se requiere de mejores estudios diseñados especialmente para buscar efectos secundarios de estos medicamentos. Si bien es cierto que la mayor parte de la población admitida a este estudio de colecistectomía laparoscópica, es muy joven, la media no pasa de 36 años. (Cuadro 1). Los trastornos del ritmo se asocian a la ingesta de otros medicamentos con efectos similares sobre receptores cardíacos que prolongan la actividad del QT.

En conclusión podemos afirmar que la combinación de dos medicamentos con diferente mecanismo de acción, para el control de NVPO, ofrece mejores alternativas que uno solo, especialmente en aquellos pacientes con varios factores de riesgo, como puede ser la colecistectomía laparoscópica en mujeres jóvenes, a quien se les administra además anestesia general con opioides.

Referencias.

1. Chandrakantan A, Glass PS. Multimodal therapies for postoperative nausea and vomiting and pain. British Journal of Anesthesia 2011;107:127-140.
2. De Oliveira GS Jr, Castro-Alves LJ, Ahmad S, Kendall MC, McCarthy RJ. Dexamethasone to prevent postoperative nausea and vomiting: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. Anesth Analg 2013;116:58-74.
3. Habib AS, Keifer JC, Borel CO, White WD, Gan TJ. A Comparison of the combination of aprepitant and dexamethasone versus the combination of ondansetron and dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing craniotomy. Anesth Analg 2011;112:813-818.
4. Jung-Hee R, Ji- Eun, Young-Jin L, Deok Man H, Hee - Pyoung P, Jong-In H, Hee -Jung B, Hyun-Zu K, Kyeong -Tae M, Sang-Hwan D. A prospective, randomized, double-blind, and multicenter trial of prophylactic effects of ramosetron postoperative nausea and vomiting (PONV) after craniotomy: comparison with ondansetron. BMC Anesthesiology 2014;14:63.

5. Ebrahim Soltani A, Mohammadi Nasab H, Goudarzi M, Arbab S, Mohtaram R, Afkham K, Momenzadeh S, Mohammad Darabi E. Acupressure using ondansetron versus metoclopramide on reduction of postoperative nausea and vomiting after strabismus surgery. *Archives of Iranian Medicine* 2010;13:288-293.
6. Arslan M, Demir M. Prevention of posoperative nausea and vomiting with a small dose of propofol combined with dexamethasone 4mg or dexamethasone 8 mg in patients undergoing middle ear surgery. *Bratisl Lek Listy* 2011;112:332-336.
7. Yong Seon Choi, Jae-Kwang Shim, Seung-Ho Ahn, and Young Lan Kwak. Nausea and vomiting in high-risk patients following spine surgery with a single bolus of dexamethasone as an adjunct. Efficacy comparison of ramosetron with ondansetron on preventing. *Korean Journal of Anesthesiology* 2012;62(6):543-547.
8. Gómez-Hernández J, Orozco-Alatorre AL, Domínguez-Contreras M, Oceguera-Villanueva A, Gómez-Romo S, Álvarez Villaseñor AS, Fuentes-Orozco C, González-Ojeda A. Preoperative dexamethasone reduces postoperative pain, nausea and vomiting following mastectomy for breast cancer. *BMC Cáncer* 2010;10:692-695.
9. Song JW, Park EY, Lee JG, Park YS, Kang BC and Shim YH. The effect of combining dexamethasone with ondansetron for nausea and vomiting associated with fentanyl-based intravenous patient-controlled analgesia. *Anaesthesia* 2011;66:263-267.
10. Ramaiah YA, Babu BVM, Lakshmi BS, Mouli C. Prevention of post-operative nausea and vomiting with a sub-hypnotic dose of propofol combined with dexamethasone in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy surgeries: A prospective randomized controlled study. *Int J Sci Stud* 2015;2(11):8-12.
11. Karanicolas PJ, Smith SE, Kanbur B, Davies E and Guyatt GH. The impact of prophylactic dexamethasone on nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Annals of Surgery* 2008;248:75-762.
12. Fauzia Bano, Safia Zafar, Sadqa Aftab and Saeeda Haider. Dexamethasone plus ondansetron for prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A comparison with dexamethasone alone. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* 2008;18(5):265-269.
13. Trichak Sandhu, Puttan Tanvatcharaphan and Vichai Cheunpong kolkul. Ondansetron versus metoclopramide in prophylaxis of nausea and vomiting for laparoscopic cholecystectomy: A prospective double-blind randomized study. *Asian Journal of Surgery* 2008;31(2):50-54.
14. Abdullah M. Kaki, Essan E. Abd Hakeem. Prophylaxis of postoperative nausea and vomiting with ondansetron, metoclopramide or placebo in total intravenous anesthesia patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Saudy Medical Journal* 2008;29(10):1408-1413.
15. Yerramsetti Atchyutha Ramaiah, B Vishnu Mahesh Babu, B Soubhagya Lakshmi, Chandra Mouli. Prevention of post-operative nausea and vomiting with a sub-hypnotic dose of propofol combined with dexamethasone in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy surgeries: A prospective randomized controlled study. *Int J Sci Stud* 2015;2(11):8-12.
16. Mustafa Arslan, Ramazan Çiçek, Hülya Stün Kalender and Hüseyin Yilmaz. Preventing postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy: A prospective, randomized, double-blind study. *Current Therapy Research* 2011;72:1-12.
17. Kulsoom Farhat, Anwar Kamal Pasha and Waqas Ahmad Kazi. Comparison of Ondansetron and Metoclopramide for PONV Prophylaxis in Laparoscopic Cholecystectomy. *Journal of Anesthesia Clinic Research* 2013;4:3-6.
18. Nisar Ahmed, Muhammad Muslim, Aurangzeb M, Zarin M. Prevention of posoperative nausea and vomiting in laparoscopic cholecystectomy. *J. Med. Sci.* 2012; 20(1):33-36.
19. Ashwani Kumar, Madhusudan Patodia, P. K. Pandove, V. K. Sharda, A randomized, placebo controlled study evaluating preventive role of ondansetron, dexamethasone and ondansetron plus dexamethasone for postoperative nausea and vomiting (PONV) in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *JIMSA*, 2013; 26(4):
20. Nozar Nasajiyani, Fatemeh Javaherfouresh, Ali ghomeishi, Reza Akhondzadeh, Faramarz Pazyar, Nader Hamoonpou. Comparison of low and standard pressure gas injection at abdominal cavity on postoperative nausea and vomiting in

- laparoscopic cholecystectomy. *Pak. J. Med. Sci.* 2014; 30(5):1083-1087.
21. Tong J, Ganetal. Consensus Guidelines for the Management of postoperative Nausea and Vomiting 2014. *Anesth Analg* 2014;118:85–113.
 22. Dirk Rüsch, Leopold H. J. Eberhart, Jan Wallenborn, Peter Kranke. Nausea and vomiting after surgery under general anesthesia. *Deutsches Ärzteblatt International Deutsch ArztblInt* 2010;107(42):733–741.
 23. Visser K, Hassink EA, Bonsel GJ, Moen J, Kalkman CJ. Randomized control trial of total intravenous anesthesia with propofol versus inhalation anesthesia with isoflurane nitrous oxide: Postoperative nausea with vomiting and economic analysis. *Anesthesiology* 2001;95:616-626.
 24. Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusoions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999;91:693-700.
 25. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N. Engl J Med* 2004;350:2441-2451.
 26. Rosow CE, Haspel KL, Smith SE, Grecu L, Bittner EA. Haloperidol versus ondansetron for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2008;106:1407-1409. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2014;118:85-113.