



Buone Pratiche Cliniche SIAATIP



Società Italiana di
Partoanalgesia



PEDIATRIC ANESTHESIA AND INTENSIVE CARE
SOCIETY AND APPLIED TECHNOLOGIES

PACCJ

Pediatric Anesthesia and
Critical Care Journal



ITALIAN CHAPTER



NAUSEA E VOMITO POST-OPERATORIO (PONV) NEL PAZIENTE PEDIATRICO

BUONE PRATICHE CLINICHE SIAATIP - AUTORI

Chantal Chinigioli, Scuola di Specializzazione in Anestesia Rianimazione, Terapia Intensiva e del Dolore, Università Politecnica delle Marche

Vittoria Biscaccianti, Scuola di Specializzazione in Anestesia Rianimazione, Terapia Intensiva e del Dolore, Università Politecnica delle Marche

Matteo Ciuffreda, U.O.C. Anestesia Rianimazione Terapia del Dolore, ASUR Marche-AV2, Fabriano (AN)

Emanuele Pisello, U.O.C. Anestesia Rianimazione Terapia del Dolore, ASUR Marche-AV2, Fabriano (AN)

Jessica Silvestri, Scuola di Specializzazione in Anestesia Rianimazione, Terapia Intensiva e del Dolore, Università Politecnica delle Marche

Emily Mosca, Scuola di Specializzazione in Anestesia Rianimazione, Terapia Intensiva e del Dolore, Università Politecnica delle Marche

Luca Brugiafferri, Scuola di Specializzazione in Anestesia Rianimazione, Terapia Intensiva e del Dolore, Università Politecnica delle Marche

Sergio Sorrenti, Scuola di Specializzazione in Anestesia Rianimazione, Terapia Intensiva e del Dolore, Università Politecnica delle Marche

Cristiano Piangatelli, Direttore U.O.C. Anestesia Rianimazione Terapia del Dolore, ASUR Marche-AV2, Fabriano (AN)

Dario Galante, Direttore U.O.C. Anestesia e Rianimazione, Cerignola (FG)

Buone Pratiche Cliniche SIAATIP

SOCIETA' ITALIANA DI ANESTESIA, ANALGESIA E TERAPIA INTENSIVA PEDIATRICA

NAUSEA E VOMITO POST-OPERATORIO (PONV) NEL PAZIENTE PEDIATRICO

Le Buone Pratiche Cliniche SIAATIP sono condivise da:

- Società Italiana di Partoanalgesia
- Society for Ultrasound in Anaesthesia (SUA) - Italian Chapter
- Pediatric Anesthesia and Intensive Care Society and Applied Technologies (PAICSAT) – Italian Chapter
- Scuola Italiana Emergenze (S.I.E.)

Le Buone Pratiche Cliniche SIAATIP sono state elaborate in modo completamente gratuito da tutti i collaboratori e senza alcun finanziamento, in completa autonomia e indipendenza, nell'esclusivo rispetto delle conoscenze scientifiche più recenti ed accreditate.

Versione 1.0 deliberata dal Consiglio Direttivo SIAATIP
Pubblicato il 26/11/2022
Contatti: siaatip@gmail.com; siaatip@siaatip.it
Tel.: 06/92949240

SOMMARIO

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE
2. DESTINATARIO
3. EPIDEMIOLOGIA
4. ANATOMIA
5. FISILOGIA
6. FARMACOLOGIA
7. FATTORI DI RISCHIO E SCORE
8. PROFILASSI E TERAPIA
9. GESTIONE PERIOPERATORIA
10. SIGNIFICATO CLINICO DELLA PONV
11. BIBLIOGRAFIA

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente documento esamina le problematiche cliniche ed anestesiológicas riguardanti la comparsa di nausea e vomito post-operatorio (PONV) nel paziente pediatrico, fondate sulla letteratura scientifica indicizzata e sulla casistica clinica in essere alla data di pubblicazione del presente documento. La SIAATIP ne prende atto e assume la propria posizione a riguardo emettendo il presente documento come buona pratica clinica da seguire e documento di studio e ricerca.

2. DESTINATARI

Il documento è destinato a Medici Specialisti ed in formazione specialistica in Anestesia, Rianimazione, Terapia Intensiva e del Dolore nonché a tutto il Personale Infermieristico e Medico coinvolto nella gestione perioperatoria del paziente pediatrico.

3. EPIDEMIOLOGIA¹⁻³

Nausea e vomito sono i più comuni effetti collaterali che si presentano nel periodo post-operatorio. Nella popolazione pediatrica ha un'incidenza estremamente alta tra il 33,2% e 82% se presenti fattori di rischio ¹. Oltre ad essere associata a discomfort per il paziente è anche associata ad un aumento della degenza nei reparti TIPO, ad una dimissione ritardata ed un aumento delle spese di degenza.

La PONV può comparire subito dopo il risveglio, in PACU e proseguire fino ai successivi 7 giorni dopo l'anestesia. Nei bambini è due volte più frequente rispetto all'adulto. Nel 51,2% dei casi rappresenta una delle cause di nuovo accesso in parto dopo dimissione.

La PONV può essere distinta in precoce se compare prima delle 6h e tardiva se compare dopo le 6h.

4. ANATOMIA

La regolazione centrale del vomito è localizzata nel midollo allungato e nel tronco encefalico, dove si trovano il centro del vomito e la zona trigger dei chemorecettori (*Chemoreceptor Trigger Zone*, CTZ).

La CTZ è una zona sensibile agli stimoli chimici; si trova fuori dalla barriera ematoencefalica, sul pavimento del 4° ventricolo, la barriera ematoencefalica (BEE) stessa è relativamente permeabile in prossimità della CTZ, e questo permette ai mediatori presenti nel circolo ematico di agire direttamente su questo centro. Dalla CTZ gli impulsi vengono poi trasmessi al centro del vomito, che

integra le funzioni viscerali e somatiche implicate nel vomito. I principali stimoli emetici sono rappresentati dalle sostanze chimiche presenti nel circolo ematico o nell'intestino, e dai segnali nervosi provenienti dall'intestino, dall'apparato vestibolare e dalla corteccia cerebrale. I principali neurotrasmettitori implicati nel controllo del vomito sono acetilcolina, istamina, 5-idrossitriptamina (5-HT), dopamina e sostanza P (neurochinina 1), i cui recettori sono localizzati nelle aree coinvolte nella regolazione del vomito e sono i siti di azione dei più usati farmaci antiemetici.

Il centro del vomito presenta recettori a predominanza acetilcolinergici e in misura minore istaminergici H1. Riceve input dalla corteccia, dalla chemoreceptor trigger zone (CTZ) e dal nucleo del tratto solitario.

Il CTZ è caratterizzato da una predominanza di recettori serotoninergici 5HT3 e dopaminergici, stimolati per esempio da elevate concentrazioni di calcio, urea e morfina. Riceve inoltre input dal sistema vestibolare e dal nervo vago.

Il nucleo del tratto solitario, invece, presenta recettori 5HT3 e riceve afferenze dalla muscolatura liscia gastroenterica e dai chemorecettori.

Il nervo vago, ipoglosso, glossofaringeo, trigemino e i nervi facciali trasportano le vie efferenti allo stomaco, e tramite i nervi spinali al diaframma e ai muscoli dell'addome (Figura 1)

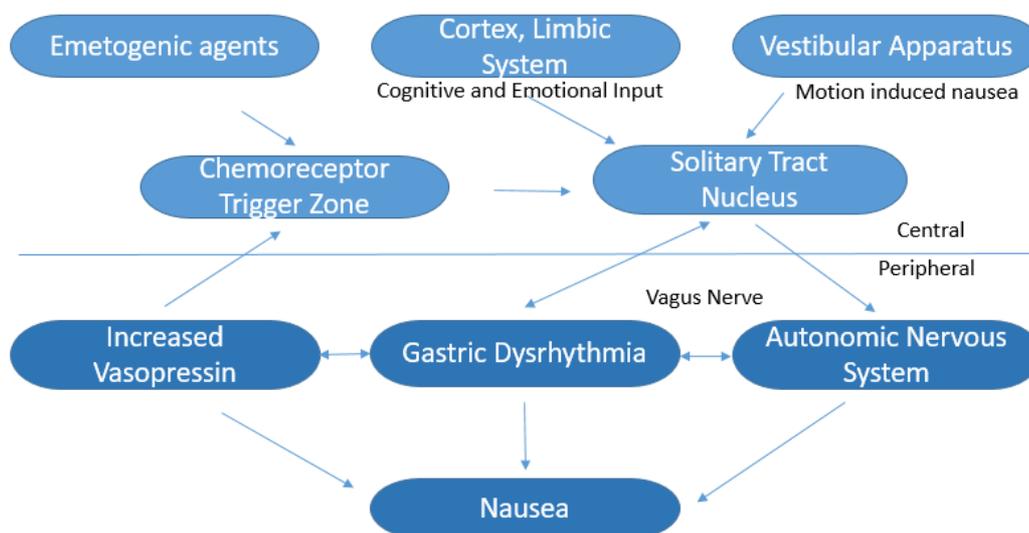


Figura 1.

5. FISILOGIA²

Il vomito rappresenta un meccanismo protettivo di rimozione di sostanze tossiche e/o di riduzione della pressione all'interno di organi distesi da ostruzione distale. Il vomito è un atto riflesso complesso,

I principali stimoli emetici sono emotivi, farmacologici, chimici e fisici. Dal punto di vista fisiologico il pathway è complesso e sono coinvolti diversi fattori sia farmacologici che non.

Il vomito si divide in due fasi:

- Pre-eiezione: attivazione del sistema nervoso simpatico con tachicardia, tachipnea e sudorazione a cui fa seguito attivazione del sistema nervoso parasimpatico con salivazione e rilasciamento degli sfinteri esofagei superiore e inferiore, con contrazione retrograda. Questa fase è di preparazione all'eiezione.
- Eiezione: elevazione dell'osso ioide e della laringe, successiva apertura dello sfintere crico-esofageo, chiusura della glottide, elevazione del palato molle, affinché venga escluso il nasofaringe, e contrazione del diaframma con aumento della pressione intra-addominale. Per ultimo si ha apertura dello sfintere gastroesofageo con eiezione del contenuto gastrico.

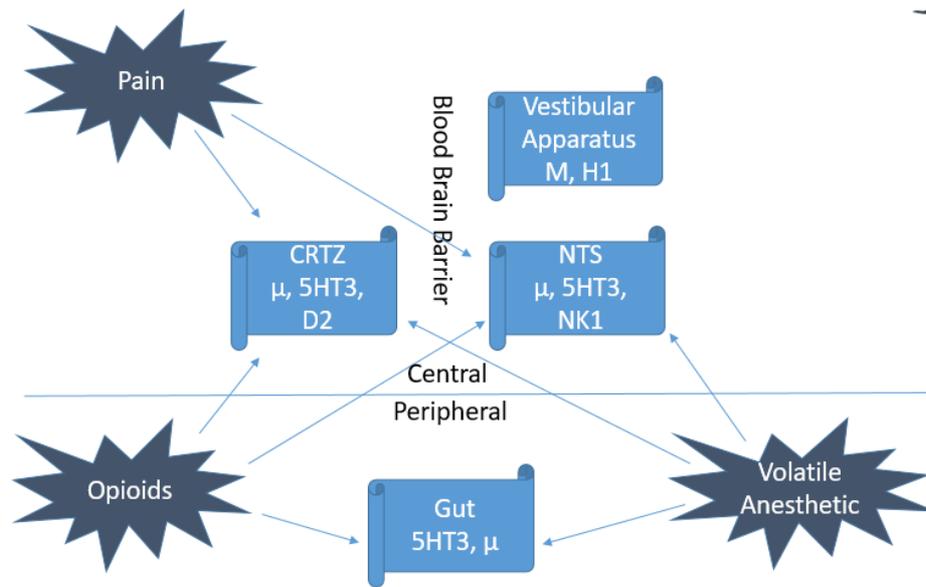
Sebbene la sequenza delle due fasi sia generalmente stereotipata, esse possono presentarsi indipendentemente l'una dall'altra (es. massa cerebrale occupante spazio in cui la nausea non necessariamente precede il vomito).

6. FARMACOLOGIA¹⁻³

Attualmente i farmaci utilizzati per il trattamento della POV/PONV in ambito pediatrico vanno ad agire a livello del CTZ (antidopaminergici e antiserotoninergici), del centro del vomito (anticolinergici, antistaminergici e antiserotoninergici), (Tabella 1 e Figura 2).

Classe farmacologica	Meccanismo d'azione	Dose e tempo di somministrazione	Effetti avversi
5HT3 antagonisti - Ondansetron	Antagonizza l'azione della serotonina a livello dei recettori 5HT3 presenti a livello del CTZ e CV	- 100-150 µg/kg, max 4mg ev - 8mg per os Alla fine dell'intervento	- Cefalea; - Acufeni; - Rialzo enzimi epatici; - Stipsi, diarrea - Aritmia; - Allungamento del QTc.
Antidopaminergici - Droperidolo	Antagonizza i recettori D2 a livello del CTZ	- 10-15 µg/kg, max 1.25mg 30' minuti prima della fine dell'intervento	- Sonnolenza; - Sedazione; - Cefalea; - Allungamento del QTc; - Sindrome extrapiramidale (rara).
Procinetici - metoclopramide	Antagonizza recettori dopaminergici periferici e centrali	Non raccomandato nei bambini	- sindrome extrapiramidale.
Anticolinergici - scopolamina	Antagonizza i recettori muscarinici M1 nella CTZ e i recettori M1 post-gangliari del SNP.	Usati soprattutto negli adolescenti ad alto rischio. - cerotto transdermico 1,5 mg.	- secchezza delle fauci; - visione offuscata; - sonnolenza.
Anti-istaminici - difenidramina; - dimenidrinato	Inibisce i recettori Ach e H1 nel NTS e nel sistema vestibolare	- 0.5-1mg/kg, max 25mg.	- Sedazione; - Ritenzione urinaria; - Visione offuscata; - Secchezza delle fauci.
Cortisonici - Desametasone	Il meccanismo di azione non è ben chiaro, si pensa che agisca sui recettori dei glucocorticoidi riducendo le reazioni infiammatorie post-chirurgiche.	- 150 µg/kg fino ad un max di 8mg. Da somministrare subito prima dell'induzione dell'anestesia o subito dopo l'induzione, piuttosto dopo l'intervento.	- Aumenta il rischio di sanguinamento dopo tonsillectomia; - Sindrome da lisi tumorale; - Iperglicemia; - Aumenta il rischio di infezioni post-operatorie.

Tabella 1. Principali farmaci utilizzati nella pratica clinica, dosaggi ed effetti avversi. “Urits, I. *et al.* Postoperative nausea and vomiting in paediatric anaesthesia”.



M = Muscarinic, H1= Histamine, μ = Opioid, 5HT3 = Serotonin, D2 = Dopamine, NK1 = Neurokinin

Figura 2.

7. TARGET FARMACOLOGICI

ANTAGONISTI DEL RECETTORE 5-HT₃ (ANTISEROTONINERGICI)

Gli antagonisti del recettore 5-HT₃ furono introdotti negli anni '90 come un grande passo avanti rispetto ai "vecchi" antiemetici che avevano diversi effetti collaterali e sono, ad oggi, una classe consolidata di antiemetici. Il principale sito di azione di questi farmaci è la CTZ. L'ondansetron fu il primo ad essere introdotto, ed è quello con il maggior numero di dati clinici a sostegno.⁵ Ondansetron è disponibile come iniezioni, sospensione (5 ml = 2 mg/4 mg) e compresse (4 mg, 8 mg). Il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto 60'-90' e 20'-30' dopo la somministrazione orale ed endovenosa, rispettivamente. La biodisponibilità è di circa il 60%. Gli antagonisti del recettore 5-HT₃ sono generalmente ben tollerati, sebbene lievi-moderati effetti collaterali, quali emicrania, stipsi ed astenia, siano riportati nel 10-20% dei casi.⁵ Casi di allungamento dell'intervallo QT dose-correlato sono stati descritti soltanto nella popolazione adulta, motivo per cui la Food and Drug Administration (FDA) aveva dapprima proibito l'uso dell'ondansetron per via endovenosa e successivamente concesso, ma a dosi ridotte.⁶

Il controllo elettrocardiografico di routine e lo screening degli elettroliti sierici prima della somministrazione di una singola dose orale di ondansetron non sono raccomandati in soggetti che non hanno fattori di rischio cardiaci noti così come dimostrato da un recente studio.⁶

ANTAGONISTI DOPAMINERGICI

Gli antagonisti del recettore D₂ esplicano il loro effetto antiemetico a livello della CTZ e sono utilizzati nel controllo della PONV. Appartengono a questa categoria: i neurolettici fenotiazinici (p. es.

clorpromazina, proclorperazina, prometazina), i neurolettici butirrofenoni (droperidolo e aloperidolo) e le benzamidi (metoclopramide e domperidone). I fenotiazinici ed i butirrofenoni non sono più raccomandati come antiemetici di prima linea, alla luce della moderata efficacia e degli importanti effetti collaterali, soprattutto nella popolazione pediatrica.⁵ Tra le benzamidi, la metoclopramide fu descritta per la prima volta nel 1964, e disponibile in commercio negli USA fino al 1974. Essa è un inibitore del recettore D₂ della dopamina che agisce sia nel sistema nervoso centrale, a livello della CTZ e dell'area postrema, che periferico, a livello del tratto gastrointestinale, aumentando la motilità esofago-gastrica (effetto procinetico). Poiché la metoclopramide, come altri antagonisti dei recettori dopaminergici, non è specifica per i recettori della CTZ, ma agisce anche sul sistema dopaminergico di altre parti del sistema nervoso centrale, può provocare iperprolattinemia, disturbi extrapiramidali (disturbi del movimento come spasmi muscolari), acatisia, disorientamento e sonnolenza, con un'incidenza dello 0,2%, che sale però a 25% nei bambini e negli anziani, e che limita di molto l'utilizzo nella pratica clinica.⁵ La FDA nel 2013 ha messo in evidenza il rischio di discinesia tardiva (condizione potenzialmente irreversibile) associata all'uso cronico (>12 settimane) e ad alte dosi di metoclopramide. L'utilizzo non è raccomandato nei bambini d'età inferiore ad 1 anno, e deve essere estremamente cauto al di sotto dei 5 anni, sempre per non più di 5 giorni di trattamento. Il domperidone, a differenza della metoclopramide, non attraversa la BEE e perciò non dovrebbe essere in grado di causare eventi extrapiramidali.

ANTAGONISTI DEL RECETTORE MUSCARINICO (ANTICOLINERGICI)

L'anticolinergico più comunemente utilizzato come antiemetico è la scopolamina, un alcaloide della belladonna che deve la sua azione antiemetica all'inibizione competitiva dei recettori muscarinici per l'acetilcolina localizzati nei nuclei vestibolari, nel centro del vomito e in centri nervosi più caudali, come la formazione reticolare. La scopolamina (ioscina) è impiegata principalmente per la profilassi e il trattamento della cinetosi, e anche della PONV.⁵ Sebbene possa essere somministrata sia per via orale che endovenosa, la somministrazione transdermica (con cerotto, applicato solitamente dietro l'orecchio) resta la via preferibile, con un buon profilo di assorbimento e il raggiungimento della concentrazione plasmatica efficace in 24 ore, anche se è possibile riscontrare la molecola in circolo già dopo 4 ore dall'applicazione.⁵ Il cerotto ha una concentrazione totale di scopolamina di 1,5 mg, di cui fino ad 1 mg viene rilasciato in circa 3 giorni (circa 0,33 mg al giorno).⁵ La scopolamina è un antiemetico relativamente sicuro, con un basso rischio per effetti avversi alle dosi raccomandate. I più comuni effetti indesiderati sono secchezza delle fauci, visione offuscata,

sonnolenza (di meno rispetto agli antistaminici, a causa della scarsa penetrazione nel sistema nervoso centrale). Il suo utilizzo non è ancora stato approvato in età pediatrica.

ANTAGONISTI DEL RECETTORE H₁ (ANTI-ISTAMINERGICI)

Nonostante siano stati approvati dalla FDA da più di 50 anni, gli antistaminici (es. ciclizina, clorfeniramina, dimenidrinato) continuano ad essere un'arma efficace contro nausea e vomito indotte da varie cause, quali cinetosi, gravidanza, e PONV, e sono spesso somministrati in associazione agli antidopaminergici, nella prevenzione degli effetti extrapiramidali di questi ultimi. Le proprietà antiemetiche degli antistaminici derivano dal blocco dei recettori H₁ nel tratto del nucleo solitario a livello del centro del vomito, e dal blocco dei recettori colinergici (la ciclizina) a livello del sistema vestibolare.⁵ Gli antistaminici ad azione antiemetica possono essere somministrati per via orale, più comunemente, e per via endovenosa. La via di somministrazione orale consente un buon assorbimento, con il raggiungimento della concentrazione plasmatica efficace entro 3 ore. La dose pediatrica si aggira intorno ad 1 mg/kg da somministrare fino a 3 volte al giorno. La sonnolenza è il principale effetto collaterale.

Altri farmaci antiemetici

Usati a scopo antiemetico fin dagli anni '80 i corticosteroidi sono ad oggi, agenti antiemetici economici ed efficaci per la prevenzione ed il trattamento della PONV.⁵ Meccanismo e sito d'azione sono ancora sconosciuti, ma è probabile che i corticosteroidi interagiscano con recettori sia a livello centrale che periferico. A livello centrale, agiscono come antagonisti delle prostaglandine e controllano il rilascio delle endorfine; un altro meccanismo potrebbe essere quello di ridurre la permeabilità della BEE alle tossine del circolo ematico ed inibire il rilascio delle encefaline a livello del tronco encefalico.⁵ Il desametasone può essere usato da solo o, più frequentemente, in combinazione con altri farmaci ad azione antiemetica, come ondansetron o aprepitant, potenziandone l'effetto antiemetico del 25-30%.⁵ In questi casi sarà necessario dimezzare la dose.

8. FATTORI DI RISCHIO E SCORE¹⁻³

I fattori di rischio per la PONV possono essere suddivisi in:

- Pre-operatori:
 - Età ≥ 3 anni;
 - Storia di POV/PONV/anamnesi familiare positiva;
 - Cinetosi: fattore di rischio importante che mostra una predisposizione

- Sesso femminile dopo sviluppo puberale: vomito si manifesta nelle donne 3 volte più frequentemente rispetto agli uomini, la causa di tale fenomeno non è tutt'ora chiara.
- Intra-operatori che possono essere legati sia al tipo di chirurgia che dalla tipologia di farmaci anestetici utilizzati:
 - Correzione dello strabismo;
 - Adenotonsillectomia;
 - Otoplastica;
 - Interventi con durata > 30';
 - Anestetici volatili e oppiacei;
 - Farmaci acetilcolinesterasici.
- Post-operatori:
 - Oppioidi a lunga emivita.

Vista l'elevata incidenza di PONV si è avuta la necessità di stratificare i pazienti in relazione al rischio di PONV, in modo tale da poter effettuare corretta profilassi ed una eventuale rescue therapy.

Come mostrato nella seguente tabella n. Eberhart et al hanno proposto una stratificazione del rischio semplificata, considerando soltanto 4 come fattori di rischio più determinanti. Il numero dei fattori di rischio corrisponde ad un rischio di PONV progressivamente crescente:

- 0-1 point: 10% di rischio;
- 2 points: 30%;
- 3 points: 50%;
- 4 points: 70%.

Risk Factors	Points
Surgery ≥ 30 minutes	1
Age ≥ 3 years	1
Strabismus surgery	1
History of POV or family history of PONV	1
Sum of points	0-4

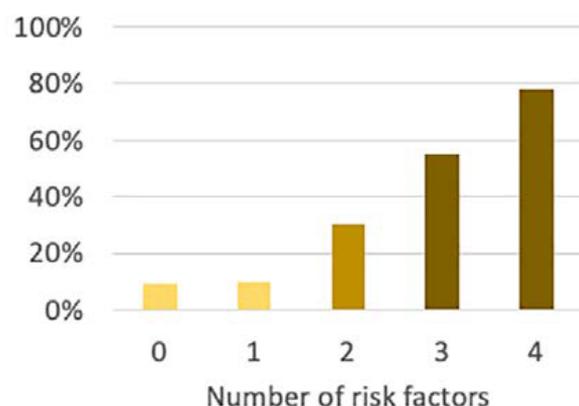


Figura 3. Risk score for POV in children. Simplified risk score from 0 to 4 predict the risk for POV in children.

9. PROFILASSI E TERAPIA¹⁻²⁻³

L'approccio per la riduzione del rischio di PONV è di tipo multimodale, personalizzato ed include sia profilassi/terapie farmacologiche, sia una gestione anestesiológica basata sulla ottimizzazione della gestione perioperatoria e postoperatoria.

-PROFILASSI:

1. Pazienti senza fattori di rischio per PONV e pazienti a basso rischio: nessuna profilassi farmacologica o somministrazione di 5HT3 o desametasone
2. Pazienti a medio rischio: profilassi con 5HT3 e desametasone
3. Pazienti ad alto rischio: profilassi con 5HT3 e desametasone ed eventuale gestione anestesiológica con TIVA

-RESCUE TREATMENT: somministrazione di antiemetici di classe farmacologica non usati in profilassi, considerare anche terapie non farmacologiche come agopuntura e digitopressione.

10. GESTIONE PERIOPERATORIA¹⁻²⁻³

1. Preferire, quando possibile, ALR rispetto ad AG, evitando quindi gli anestetici inalatori
2. Utilizzo del Propofol sia come agente induttivo che come mantenimento dell'anestesia (TIVA): il rischio di PONV può essere ridotto a circa il 19%. Con la TIVA si ottiene una riduzione della PONV equivalente alla somministrazione di un singolo farmaco antiemetico
3. Non utilizzare Protossido per interventi dalla durata >1h
4. Minimizzare l'utilizzo di oppioidi sia nell'intraoperatorio che nella gestione del dolore post-operatorio attraverso una gestione multimodale: preferire l'utilizzo di Paracetamolo e FANS come antidolorifici, adiuvanti come il solfato di magnesio, infiltrazione della ferita chirurgica e anestesia locoregionale. Utilizzare tutte quelle strategie che ci permettono quindi di ridurre il dolore e il ricorso a farmaci oppioidi.
5. Mantenere un'adeguata idratazione: una adeguata idratazione risulta essere una strategia efficace per ridurre il rischio di PONV. Ciò può essere ottenuto sia riducendo al minimo il tempo di digiuno perioperatorio sia attraverso una buona fluido-farmacoterapia intraoperatoria al fine di mantenere una condizione di euolemia. Una recente revisione Cochrane ha mostrato che la somministrazione cristalloidi (10-30 mL/kg) riducono il rischio di comparsa di PONV, sia precoce che tardiva, così come la necessità di ricorrere all'utilizzo di antiemetici di soccorso (evidenza A1)73. Non c'è differenza tra la somministrazione di cristalloidi e colloidi sul rischio di PONV o sulla necessità di antiemetici di salvataggio quando vengono utilizzati volumi comparabili.

Tuttavia, una revisione sistematica ha riportato che i colloidali sono più efficaci nel ridurre il rischio di PONV negli interventi chirurgici di durata >3 ore, ma non in quelli di durata <3 ore (evidenza A1)74. Le soluzioni di destrosio infuse intraoperatoriamente o postoperatoriamente non sono risultate efficaci nel ridurre il rischio di PONV (evidenza A1)300.

6. Preferire il Sugammadex per il reversal dei bloccanti neuromuscolari rispetto alla neostigmina.

11. SIGNIFICATO CLINICO DELLA PONV

Nausea e vomito non sono da considerare semplicemente una complicanza minore ed auto-limitante, che deve essere accettata. PONV, insieme al dolore post-operatorio, fa parte dei criteri principali per la valutazione della qualità dell'anestesia o dell'intervento dai pazienti. Vale soprattutto per quei pazienti che hanno già subito PONV durante interventi precedenti: durante la visita preoperatoria riferiscono spesso che PONV è stata l'esperienza più fastidiosa della loro degenza clinica. Per questo motivo, l'anestesia non è solo in grado di aumentare il benessere del paziente con una profilassi efficace, può anche aumentare la sua reputazione.

Durante la valutazione clinica, il vomito non dovrebbe essere considerato l'aumento di nausea, perché vomito può esistere anche senza nausea e nausea severa può manifestarsi senza vomito.

A prescindere dai fattori soggettivi, PONV è in grado, come già sottolineato all'inizio, di prolungare la degenza ospedaliera e provocare riammissione in ospedale. Non per ultimo vomito postoperatorio può indurre inalazione polmonare, in casi molto rari, con possibili complicanze.

12. BIBLIOGRAFIA

1. Gan, T. J. et al. Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg* 131, 411–448 (2020).
2. Morrison, C. & Wilmshurst, S. Postoperative vomiting in children. *BJA Education* vol. 19 329–333 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.bjae.2019.05.006> (2019).
3. Urits, I. et al. Postoperative nausea and vomiting in paediatric anaesthesia. *Turkish Journal of Anaesthesiology and Reanimation* vol. 48 88–95 Preprint at <https://doi.org/10.5152/TJAR.2019.67503> (2020).
4. Eberhart, L. H. J. et al. The development and validation of a risk score to predict the probability of postoperative vomiting in pediatric patients. *Anesth Analg* 99, (2004).
5. Hendren G, Aponte-Feliciano A, Kovac A. Safety and efficacy of commonly used antiemetics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11:1753-67.
6. Freedman SB, Uleryk E, Rumantir M, Finkelstein Y. Ondansetron and the risk of cardiac arrhythmias: a systematic review and post marketing analysis. *Ann Emerg Med* 2014;64:19-25.
7. Aksoy M, İnce İ, Ahiskalıoğlu A, Keleş S, Doymuş Ö. Effect of intravenous preoperative versus postoperative paracetamol on postoperative nausea and vomiting in patients undergoing strabismus surgery: a prospective randomized study. *Agri*. 2018;30:1–7.
8. Colin B, Gan TJ. Cancer Recurrence and Hyperglycemia with Dexamethasone for Postoperative Nausea and Vomiting Prophylaxis. *Anesth Analg* 2014; 118: 1154-6.
9. Flubacher P, Fournier N, Cherpillod J, Waridel F, Nydegger M, Albrecht E. A randomised controlled trial of placebo, dro-peridol or ondansetron to prevent nausea and vomiting after tonsillectomy in children receiving dexamethasone. *Anaesthesia* 2017; 72: 859-63.
10. Ashok V, Bala I, Bharti N, Jain D, Samujh R. Effects of intraoperative liberal fluid therapy on postoperative nausea and vomiting in children-A randomized controlled trial. *Paediatr Anaesth* 2017; 27: 810-5.
11. Klemetti S, Kinnunen I, Suominen T, Antila H, Vahlberg T, Grenman R, et al. The effect of preoperative fasting on post-operative pain, nausea and vomiting in pediatric ambulatory tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009; 73: 263-73.
12. Ho CM, Wu HL, Ho ST, Wang JJ. Dexamethasone prevents postoperative nausea and vomiting: Benefit versus risk. *Acta Anaesthesiol Taiwanica* 2011; 49: 100-4.