

## Revisión

# Oxígeno suplementario intraoperatorio para disminuir morbimortalidad en anestesia general: revisión sistemática y meta-análisis de experimentos controlados aleatorizados

David A. Rincón-Valenzuela<sup>a,\*</sup> y Alexandra Benavides Caro<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Anestesiólogo, Candidato a Magister en Epidemiología Clínica, Bogotá, Colombia

<sup>b</sup> Anestesióloga, Especialista en Bioética, Bogotá Colombia

Segundo puesto en el Concurso Luis Cerezo del XXIX Congreso Colombiano de Anestesiología, Medellín, Colombia (marzo de 2011).

Recibido de Outcomes Research Consortium ([www.or.org](http://www.or.org)).

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 20 de marzo de 2011

Aceptado el 7 de diciembre de 2011

### Palabras clave:

Anestesia General

Efectividad

Seguridad

Morbilidad.

## R E S U M E N

**Objetivo:** Evaluar la efectividad y la seguridad del suministro de oxígeno (fracción inspirada de oxígeno, FiO<sub>2</sub>) en concentraciones altas comparado con concentraciones bajas, para poder disminuir complicaciones en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general.

**Métodos:** Se realizaron una revisión sistemática y un meta-análisis siguiendo la metodología propuesta por la Colaboración Cochrane. Se incluyeron experimentos clínicos controlados llevados a cabo en pacientes adultos sometidos a procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general. Se hizo una búsqueda en bases de datos (PUBMED, CENTRAL y LILACS) y, con los estudios pertinentes identificados, se complementó con una nueva búsqueda ambispectiva en bola de nieve y en fuentes de literatura gris.

**Resultados:** Se incluyeron 17 experimentos clínicos (4.844 pacientes), de los cuales siete fueron considerados de bajo riesgo de sesgo. Las FiO<sub>2</sub> altas disminuyen la náusea y el vómito posoperatorio solo en cirugías de manipulación intestinal extensa (odds ratio [OR] 0,40; intervalo de confianza [IC] 95%, 0,20 a 0,80). En este mismo escenario clínico, también disminuyen el riesgo de infección del sitio operatorio (OR 0,46; IC 95%, 0,29 a 0,74) y la mortalidad (OR 0,17; IC 95%, 0,03 a 0,99). La necesidad de antiemético de rescate, tiempo de estancia en la unidad de cuidado postanestésico, admisión no esperada a la unidad de cuidados intensivos y tiempo de estancia hospitalaria posoperatoria no se afectan en ningún tipo de población quirúrgica.

**Conclusiones:** El oxígeno suplementario intraoperatorio en concentraciones altas ( $\geq 60\%$ ) podría disminuir el riesgo de infección del sitio operatorio y la mortalidad en cirugías en las que se produce manipulación intestinal extensa

© 2012 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier.

Todos los derechos reservados.

\*Autor para correspondencia: Calle 23 # 66-46 Cons 403, Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: davidrincon2810@gmail.com (D. Rincón); alexb36@gmail.com (A. Benavides).

## Use of intra-operative supplemental oxygen to reduce morbidity and mortality in general anesthesia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

### A B S T R A C T

#### Keywords:

General anesthesia  
Effectiveness  
Safety  
Morbidity

**Objective:** To evaluate the effectiveness and safety of oxygen supplementation (inspired fraction of oxygen, FiO<sub>2</sub>) in high concentrations versus low concentrations, given with the aim of reducing complications in patients undergoing surgical procedures under general anesthesia.

**Methods:** A systematic review and a meta-analysis were performed following the methodology proposed by the Cochrane Collaboration. The review included controlled clinical trials conducted in patients undergoing surgical procedures under general anesthesia. After conducting data base searches (PUBMED, CENTRAL y LILACS), and once the relevant studies were identified, additional snowballing ambispective and grey literature searches were done.

**Results:** Of the 17 clinical trials finally included (4844 patients), 7 were considered to have a low risk of bias. High FiO<sub>2</sub> levels reduce post-operative nausea and vomiting only in surgeries with extensive intestinal manipulation (odds ratio [OR] 0.40; 95% confidence interval [CI] , 0.20 to 0.80). In this same clinical setting, the risk of surgical site infection (OR 0.46; 95% CI, 0.29 to 0.74), and mortality (OR 0.17; 95% CI, 0.03 to 0.99) are also reduced. There was no impact on the need for rescue anti-emetic administration, length of stay in the post-anesthetic care unit, unexpected admission to the intensive care unit, or post-operative hospital stay in any of the surgical populations.

**Conclusions:** Intra-operative oxygen supplementation in high concentrations ( $\geq 60\%$ ) might reduce the risk of surgical site infection and mortality in surgeries with extensive intestinal manipulation.

© 2012 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Published by Elsevier. All rights reserved.

## Introducción

En los procedimientos anestésicos, el oxígeno (O<sub>2</sub>) es administrado rutinariamente a todos los pacientes; sin embargo, la concentración del mismo varía entre el 30% y 100% en todos los casos.

En las dos décadas anteriores se han publicado algunos estudios experimentales que han evaluado la posibilidad de que la administración de fracciones inspiradas de O<sub>2</sub> (FiO<sub>2</sub>) altas puede afectar desenlaces después de algunos tipos de cirugías<sup>1</sup>.

La náusea y el vómito posoperatorios (NVPO) son unos de los efectos secundarios más indeseables que tiene la anestesia general, los cuales pueden ser incluso más incómodos para los pacientes que el mismo dolor posoperatorio<sup>2</sup>. Por otra parte, la fisiopatología de la NVPO no se ha comprendido completamente<sup>3</sup>.

La idea de las propiedades antieméticas del O<sub>2</sub> surgió a partir del efecto encontrado al disminuir o evitar el uso de óxido nítrico (N<sub>2</sub>O)<sup>4</sup>. Algunos estudios experimentales han reportado el efecto antiemético del aumento de la FiO<sub>2</sub> en pacientes sometidos a cirugías abdominales<sup>5,6</sup>. Además, algunos autores han postulado que la administración de O<sub>2</sub> en concentraciones altas puede reducir la hipoxia intestinal (producida por el estrés quirúrgico) y, de esta manera, disminuir la liberación

de serotonina producida como respuesta por su efecto vasodilatador local<sup>7</sup>.

La infección del sitio operatorio (ISO) es una complicación frecuente y, a menudo, severa que se presenta después de un procedimiento quirúrgico<sup>8</sup>. Se ha considerado esencial la optimización de las condiciones perioperatorias, ya que las primeras horas que siguen a la contaminación bacteriana son esenciales para el establecimiento de la infección en la herida<sup>9</sup>. La presión parcial de O<sub>2</sub> en la herida quirúrgica a menudo es baja al final de la cirugía, lo cual aumenta el riesgo de infección, ya que la erradicación del inóculo bacteriano depende de la capacidad oxidativa de los neutrófilos<sup>10,11</sup>. Por esta razón, se ha propuesto que la incidencia de ISO se puede reducir al aumentar la FiO<sub>2</sub> intraoperatoria<sup>12-15</sup>. Sin embargo, en revisiones sistemáticas previas no se ha contemplado el riesgo de sesgo de los estudios individuales y su impacto en los resultados, ni tampoco la influencia de la manipulación intestinal sobre dicho efecto.

El objetivo de esta revisión sistemática es evaluar la efectividad y la seguridad del oxígeno administrado en concentraciones altas ( $\geq 60\%$ ) comparado con concentraciones bajas ( $\leq 40\%$ ) para disminuir complicaciones en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general.

## Métodos

Esta revisión sistemática se realizó con la metodología de la Colaboración Cochrane<sup>16</sup>, de acuerdo a las recomendaciones de la declaración PRISMA<sup>17</sup> y usando el instrumento R-AMSTAR<sup>18</sup>.

### Criterios de elegibilidad

#### Tipo de estudios

Se incluyeron exclusivamente experimentos controlados aleatorizados.

#### Tipo de participantes y escenarios clínicos

Se incluyeron estudios realizados en pacientes adultos y pediátricos que fueron sometidos a procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general. Se excluyeron estudios realizados en pacientes obstétricas.

#### Tipo de intervenciones

Se definió como intervención experimental la administración de oxígeno suplementario intraoperatorio en concentraciones altas ( $\geq 60\%$ ). Esta se comparó con la intervención control, la cual consistió en la administración de oxígeno en concentraciones bajas ( $\leq 40\%$ ).

#### Tipo de desenlaces

Se evaluaron los siguientes desenlaces, según las definiciones de cada estudio:

- NVPO total
- Antiemético de rescate
- Estancia en UCPA
- Infección del sitio quirúrgico
- Admisión a UCI
- Estancia hospitalaria
- Atelectasias
- Neumonía
- Mortalidad

### Identificación de los estudios

#### Búsquedas electrónicas en bases de datos

Se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos electrónicas:

- MEDLINE (Ovid SP, desde 1966 al presente)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials CENTRAL (The Cochrane Library, número actual)
- LILACS (BIREME interface, desde 1982 al presente)

Se usaron estrategias específicas para cada base de datos, las cuales se desarrollaron a partir de la estrategia diseñada para MEDLINE.

((*randomized controlled trial*[pt]) OR (*controlled clinical trial*[pt]) OR (*randomized*[tiab]) OR (*placebo*[tiab]) OR (*clinical*

*trials as topic*[mesh:noexp]) OR (*randomly*[tiab]) OR (*trial*[ti])) NOT (*animals*[mh] NOT (*humans*[mh] AND *animals*[mh])))) AND ((*peroperat\** OR *intraoperat\**) AND *oxygen*[tiab])

#### Búsqueda de otras fuentes

A partir de los artículos relevantes identificados se obtuvieron nuevos términos de búsqueda para enriquecer las estrategias propuestas. Se llevó a cabo búsqueda manual en la lista de referencias de las publicaciones elegidas para identificar estudios adicionales en artículos, memorias de congresos (*conference proceedings*), y resúmenes (*abstracts*). Se usó la estrategia de búsqueda en “bola de nieve” (en inglés, *snowballing*) a partir de las publicaciones relevantes mediante la función “*related articles*” de PubMed y “*citing articles*” en ISI Web of Science.

Se identificaron experimentos en curso:

- [www.who.int/trialsearch](http://www.who.int/trialsearch)

También se realizaron búsquedas en fuentes de literatura gris:

- Clinical Medicine Netprints Collection Index to Theses Canada Portal Networked Digital Library of Theses and Dissertations
- New York Academy of Science Grey Source
- Australian Digital Thesis Program Proquest
- Digital Theses ISTP on Web of Science British Library INSIDE ([www.bl.uk/insideSIGLE](http://www.bl.uk/insideSIGLE))
- [www.nhmrc.gov.au/nics/asp/index.asp](http://www.nhmrc.gov.au/nics/asp/index.asp)
- <http://opensigle.inist.fr>
- [www.nyam.org/library/pages/grey\\_literature\\_report](http://www.nyam.org/library/pages/grey_literature_report)
- [www.inist.fr](http://www.inist.fr)
- [www.science.gov](http://www.science.gov)
- [www.scirus.com](http://www.scirus.com)

Finalmente, se contactó a los autores de las publicaciones relevantes y a compañías farmacéuticas relacionadas con el fin de identificar estudios adicionales publicados y no publicados. No se usaron restricciones de lenguaje ni de fecha de publicación.

### Recolección y análisis de datos

#### Identificación y selección de estudios

Los autores hicieron una identificación de los títulos y los resúmenes encontrados en las búsquedas electrónica, manual, *snowballing*, estudios en curso, literatura gris y contacto con expertos y con la industria. Cada título y resumen se clasificó como relevante, irrelevante o incierto. Se seleccionaron los textos completos de los artículos que hubieran sido clasificados como relevantes o inciertos por al menos uno de los autores.

Posteriormente, los autores hicieron una selección independiente de las publicaciones identificadas que cumplieran con los criterios de selección mediante una lista de chequeo. Se calculó el estadístico *kappa* para cuantificar la concordancia entre evaluadores. No se enmascararon los títulos, dado que los dos evaluadores son anestesiólogos y reconocen fácilmente la fuente, a pesar de no estar declarada. Las discordancias se solucionaron mediante acuerdo.

### Extracción y manejo de datos

Un autor (DARV) hizo una extracción inicial de datos relacionados con aspectos descriptivos de los métodos, los participantes y las intervenciones de cada estudio mediante un formato específico. Luego, ambos autores extrajeron los resultados de las intervenciones de manera independiente, y los registraron en un formato específico. Las discordancias se solucionaron mediante acuerdo. El ingreso de los datos en el RevMan fue simple. No se enmascararon ni los autores ni la fuente de la publicación.

### Evaluación de riesgo de sesgo en los estudios incluidos

Ambos autores evaluaron de manera independiente el riesgo de sesgo en cada estudio mediante un formato específico. Se evaluaron los siguientes aspectos de acuerdo con el Cochrane Handbook for Reviews of Interventions<sup>16</sup>:

- Generación de la secuencia de asignación
- Ocultamiento de la asignación
- Enmascaramiento de participantes (pacientes, cuidadores, evaluador de desenlaces, etc.)
- Datos incompletos en el análisis de desenlaces
- Reporte selectivo de desenlaces
- Otras fuentes de sesgos

Cuando los datos requeridos no estaban disponibles en los reportes de los estudios, se buscó información adicional contactando al autor principal del estudio por correo electrónico.

### Medida del efecto del tratamiento

Para desenlaces dicotómicos, se calculó la razón de razones (OR, del inglés *Odds Ratio*). Para desenlaces continuos, se usó la escala adecuada (horas, días) según correspondiera. Para todos los estimadores se calcularon intervalos de confianza de 95% (IC 95%).

### Unidad de análisis

Se tomó como unidad de análisis a cada paciente aleatorizado. Con respecto al manejo de estudios con múltiples grupos de tratamiento, se evitó el “error de unidad de análisis” al combinar los grupos similares para realizar una comparación única<sup>16</sup>.

### Manejo de datos perdidos

Cuando fue necesario, se contactó con los autores de los estudios incluidos con el fin de recuperar datos perdidos. Cuando fue posible contactarlos, se buscaron datos disponibles y cuando esto no se pudo hacer, se calcularon los datos perdidos (por ejemplo, se calcularon desviaciones estándar a partir de errores estándar o intervalos de confianza). Si a pesar de estos esfuerzos no se pudo obtener los datos perdidos, se realizó el análisis incluyendo solo los datos disponibles.

### Evaluación de la heterogeneidad

La heterogeneidad y la inconsistencia se evaluaron mediante cuatro estrategias: comparación de los métodos, participantes e intervenciones de los estudios (heterogeneidad metodológica), comparación del tipo de pacientes (heterogeneidad clínica), evaluación visual del gráfico de bosque (en inglés *forrest plot*), y estadísticos  $\text{Chi}^2$ ,  $\text{Tau}^2$  e  $I^2$ .

La heterogeneidad estadística existirá cuando el valor P del estadístico  $\text{Chi}^2$  sea menor a 0,10 o la prueba  $I^2$  sea mayor a 50%. La infravaloración del valor P para detectar heterogeneidad se hace con el fin de evitar resultados falsos negativos cuando se evalúan pocos estudios o aquellos que cuentan con tamaños de muestra pequeños. También se evaluó el grado de inconsistencia entre los estudios mediante el estadístico  $I^2$ , donde un valor mayor a 50% indica la presencia de inconsistencia significativa<sup>16</sup>.

### Evaluación del sesgo de reporte

El sesgo de reporte fue abordado mediante una evaluación detallada de la metodología de los estudios. El sesgo de publicación se evaluó mediante el gráfico de embudo (en inglés *funnel plot*) para cada desenlace que hubiera sido evaluado por 10 o más estudios<sup>16</sup>.

### Síntesis de datos

Los resultados de los estudios se combinaron cuantitativamente de acuerdo al desenlace medido, para lo cual se usó el programa estadístico de la Colaboración Cochrane, Review Manager (RevMan 5.0). El análisis cuantitativo de los desenlaces se realizó con base en la “intención a tratar”. Sin embargo, y cuando no fue posible obtener los datos necesarios, se optó por analizar los datos por protocolo. La diferencia de medias para desenlaces continuos medidos se calculó con la misma escala y los estimados agrupados usando un modelo de “efectos aleatorios”<sup>19</sup>.

### Análisis de subgrupos

Los análisis de subgrupos se realizaron para todos los desenlaces y también según la manipulación intestinal, de acuerdo con la modificación de la clasificación propuesta por Disbrow<sup>20</sup>:

- Ausente
- Limitada
- Extensa

### Análisis de sensibilidad

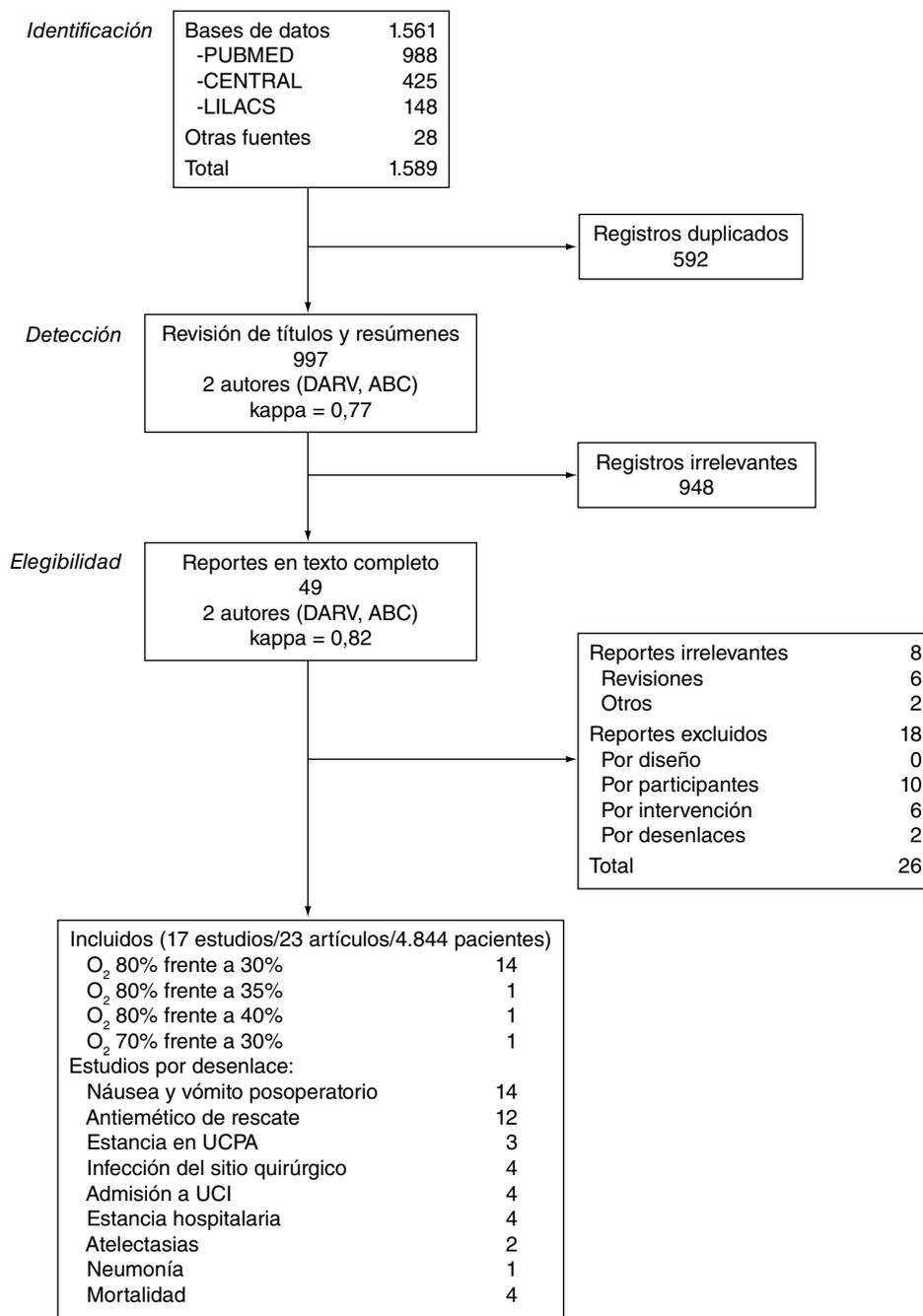
Se realizaron análisis de sensibilidad con el fin de explorar el origen de la heterogeneidad, el efecto del riesgo de sesgo (bajo frente a incierto/alto) y el uso concomitante de óxido nitroso ( $\text{N}_2\text{O}$ ) sobre los resultados.

## Resultados

El proceso de selección de los estudios se describe en la figura 1. Los estudios incluidos se relacionan en la tabla 1. Los estudios excluidos se relacionan en la tabla 2. Siete de los 17 estudios incluidos (41%) se clasificaron como con “bajo riesgo de sesgo”.

No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de náusea y vómito posoperatorios (NVPO) en cirugías sin manipulación intestinal. Tampoco se encontraron diferencias entre los resultados de los estudios según el riesgo de sesgo (fig. 2).

En estudios realizados en cirugías con manipulación intestinal limitada, no se encontraron diferencias en la incidencia



**Fig. 1 – Proceso de selección.**

de NVPO con el uso de FiO<sub>2</sub> altas; sin embargo, existe heterogeneidad entre los estudios, especialmente entre los de bajo riesgo de sesgo. Esta heterogeneidad se reduce ( $I^2 = 0\%$ ) cuando se excluye del análisis el estudio de Sadrolsadat<sup>37</sup>, el cual fue el único en el que se usó oxígeno con óxido nítrico. De igual manera, no hay evidencia de cambio en la incidencia del desenlace (fig. 3).

En cirugías de manipulación intestinal extensa, se encontró un efecto benéfico de las concentraciones de oxígeno altas para la re-

ducción en la incidencia de NVPO (fig. 4). Este resultado se obtuvo exclusivamente de estudios con riesgo de sesgo incierto o alto.

En estudios realizados en varios tipos de cirugías en los cuales no se puede clasificar la manipulación intestinal, no se encontraron diferencias en la incidencia de NVPO con el uso de FiO<sub>2</sub> altas. Este resultado es independiente del riesgo de sesgo de los estudios (fig. 5).

No se encontraron diferencias en la necesidad de antiemético de rescate en cirugías sin manipulación intestinal (fig. 6).

**Tabla 1 - Estudios incluidos**

Estudio	Ref.	Procedimiento	Manipulación intestinal	Edad (años)	ASA	FiO <sub>2</sub> mayor (n)	FiO <sub>2</sub> menor (n)	Grupos Excluidos	O <sub>2</sub>	Enmascaramiento	Riesgo de sesgo
Greif 1999	21-23	Cirugía Colorrectal	C	18-80	1,2,3	80% (250)	30% (250)	No	2 horas	Pacientes, evaluadores	++++?(-)
Goll 2001	24	Laparoscopia Ginecológica	B	19-70	1,2	80% (80)	30% (80)	Sí	2 horas	Pacientes, evaluadores	?+?+?(?)
Joris 2003	25	Tiroidectomía	A	19-70	1,2,3	80% (50)	30% (50)	Sí	2 horas	Pacientes, evaluadores	?+?+?(-)
Purhonen 2003	26	Laparoscopia Ginecológica	B	29-37	1,2	80% (50)	30% (50)	No	1 hora	Pacientes, evaluadores	+?+?+?(?)
Pryor 2004	27	Cirugía Abdominal	BC	34-72	1,2,3,4	80% (85)	35% (80)	No	2 horas	Pacientes, evaluadores	++++?+?(+)
IMPACT 2004	28-30	Cirugía Abdominal	B	28-58	1,2,3	80% (280)	30% (280)	No	No	Pacientes, Evaluadores	++++++(+)
Donaldson 2005	31	Cirugía Odontológica	A	2-15	1	80% (50)	30% (50)	No	No	No declarado	+?+?+?(?)
Treschan 2005	32	Cirugía Oftalmológica	A	5-79	1,2	80% (71)	30% (81)	Sí	No	Pacientes, evaluadores	++++?+?(+)
Bhatnagar 2005	33,34	Cirugía de Seno	A	32-55	1,2	80% (20)	30% (20)	Sí	No	No declarado	+?+?+?(?)
Beldá 2005	33,34	Cirugía Colorrectal	C	18-80	1,2,3	80% (150)	30% (150)	No	No	Pacientes, cuidadores, evaluadores	++++++(+)
Purhonen 2006	35	Cirugía de Seno	A	18-75	1,2,3	80% (30)	30% (30)	Sí	2 horas	Pacientes, evaluadores	+?+?+?(?)
Piper 2006	36	Colecistectomía Laparoscópica	B	18-86	1,2,3	80% (130)	40% (127)	Sí	No	Pacientes, evaluadores	++++?+?(+)
Sadralsadat 2008	37	Herniorrafia Inguinal	B	20-50	1	70% (50)	30% (50)	No	2 horas	Pacientes, evaluadores	++++?+?(+)
McKeen 2009	38	Laparoscopia Ginecológica	B	29-41	1,2	80% (152)	30% (152)	No	No	Pacientes, cuidadores, evaluadores	++++?+?(+)
PROXI 2009	39,40	Laparotomía	BC	18-85	1,2,3,4	80% (700)	30% (700)	No	2 horas	Pacientes, cuidadores, evaluadores, estadístico, analistas	+?++++?(?)
Simurina 2010	41	Laparoscopia Ginecológica	B	21-76	1,2	80% (40)	30% (40)	Sí	No	Evaluadores	+?+?+?(?)
Ochmann 2010	7	Cirugía Colorrectal	C	18-85	1,2,3	80% (32)	30% (30)	No	No	No declarado	?+?+?+(-)

Manipulación intestinal clasificada como: A, sin manipulación; B, manipulación limitada; C, manipulación extensa. Ítems usados en la evaluación del riesgo de sesgo<sup>16</sup>: Generación de la secuencia de asignación, ocultamiento de la asignación, enmascaramiento de participantes (pacientes, cuidadores, evaluador de desenlaces, etc.), datos incompletos en el análisis de desenlaces, reporte selectivo de desenlaces, otras fuentes de sesgos (y evaluación final).

Este resultado es consistente, a pesar de las diferencias en el riesgo de sesgo de los estudios.

No se encontraron diferencias en la necesidad de antiemético de rescate en cirugías con manipulación intestinal limitada (fig. 7).

Tampoco se hallaron diferencias en la necesidad de antiemético de rescate en cirugías con manipulación intestinal intensa (fig. 8). Sin embargo, estos datos provienen de estudios con riesgo de sesgo alto o incierto.

En estudios con manipulación intestinal heterogénea, tampoco se encontraron diferencias en la necesidad de antiemético de rescate con el uso de concentraciones de O<sub>2</sub> altas (fig. 9).

El efecto de la administración de FiO<sub>2</sub> altas sobre la estancia en la unidad de cuidados posanestésicos (UCPA) solo fue evaluado en estudios con manipulación intestinal limitada, en los cuales no fue evidente ninguna diferencia (fig. 10).

El efecto de la administración de concentraciones de oxígeno altas sobre la incidencia de infección del sitio operatorio (ISO) fue evaluado en estudios con manipulación intestinal extensa y heterogénea. En estudios con manipulación intestinal extensa se encontró una reducción en la ISO (fig. 11). No hubo evidencia de que el riesgo de sesgo influenciara este resultado.

En estudios con manipulación intestinal heterogénea, solo se encontraron diferencias cuando se incluyó el estudio de Pryor y colaboradores<sup>27</sup>, en el cual se usó oxígeno y óxido nitroso (fig. 12).

En estudios con manipulación intestinal extensa no se encontró ningún efecto de las FiO<sub>2</sub> altas sobre la admisión a UCI (fig. 13). Tampoco hubo evidencia de influencia del riesgo de sesgo de los estudios sobre este resultado.

En estudios con manipulación intestinal limitada tampoco se encontró ningún efecto de las FiO<sub>2</sub> altas sobre la admisión a

Tabla 2 - Estudios excluidos

Autor y año	Ref.	Motivo de la exclusión
Khaw 2002	42	Anestesia regional para cesárea
Kober 2002	43	Paciente durante transporte después de trauma menor
Ngan 2002	44	Anestesia general para cesárea
Parpaglioni 2002	45	Anestesia general para cesárea
Purhonen 2003	46	Comparó FiO <sub>2</sub> 30% frente a 50%
Mayzler 2005	47	Se evaluaron intervenciones compuestas
Ghods 2005	48	Anestesia regional para cesárea
Sinha 2006	49	No evaluó desenlaces de interés
Myles 2007	50	Se evaluaron intervenciones compuestas
Philips 2007	51	Anestesia regional para cesárea
Mraovic 2008	52	Se evaluaron intervenciones compuestas
Gardella 2008	53	Anestesia regional para cesárea
Khaw 2009	54	Anestesia regional para cesárea
Pecora 2009	55	Anestesia regional para cesárea
Anthony 2010	56	Evaluó una intervención compuesta
Kabon 2010	57	Solo se modificó la FiO <sub>2</sub> posoperatoria
Khaw 2010	58	Anestesia general para cesárea
Zoremba 2010	59	No evaluó desenlaces de interés

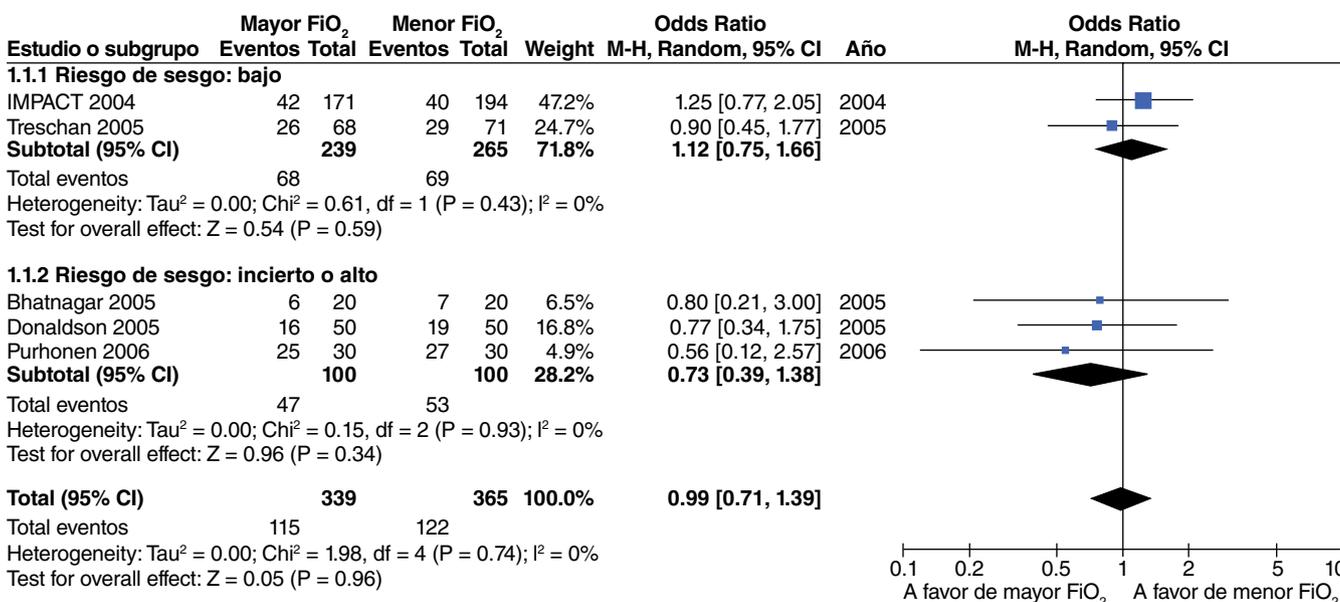
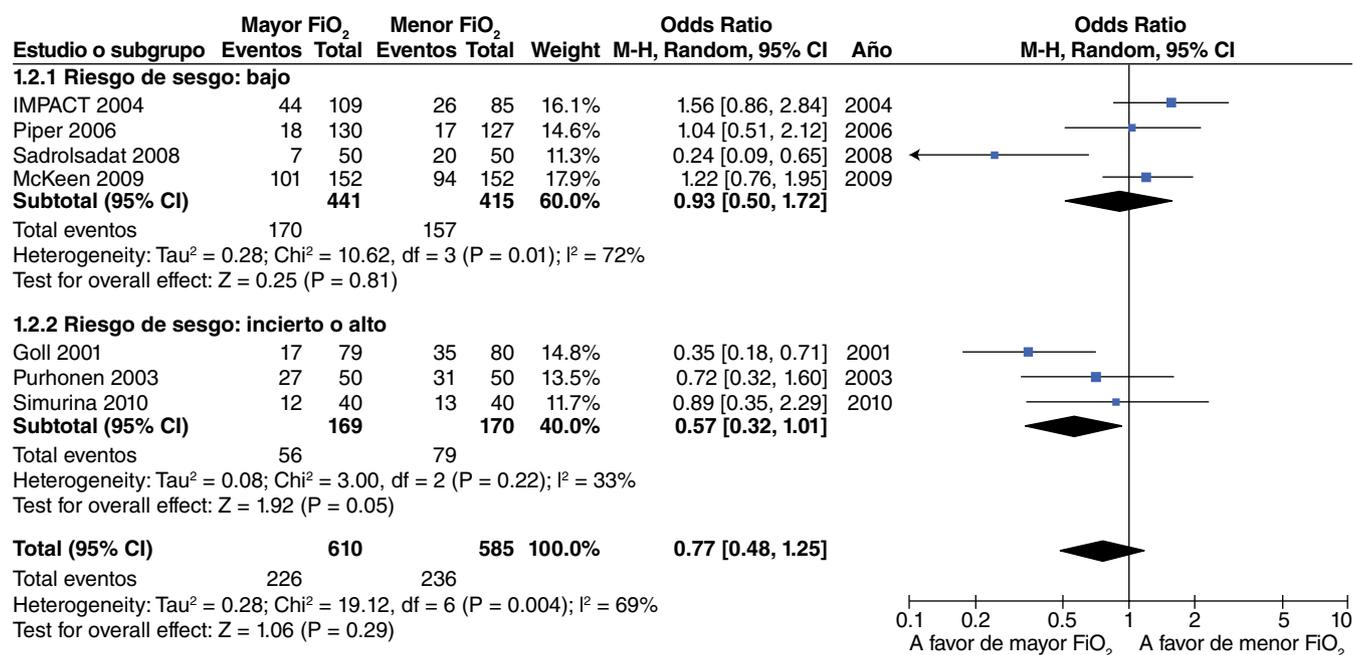
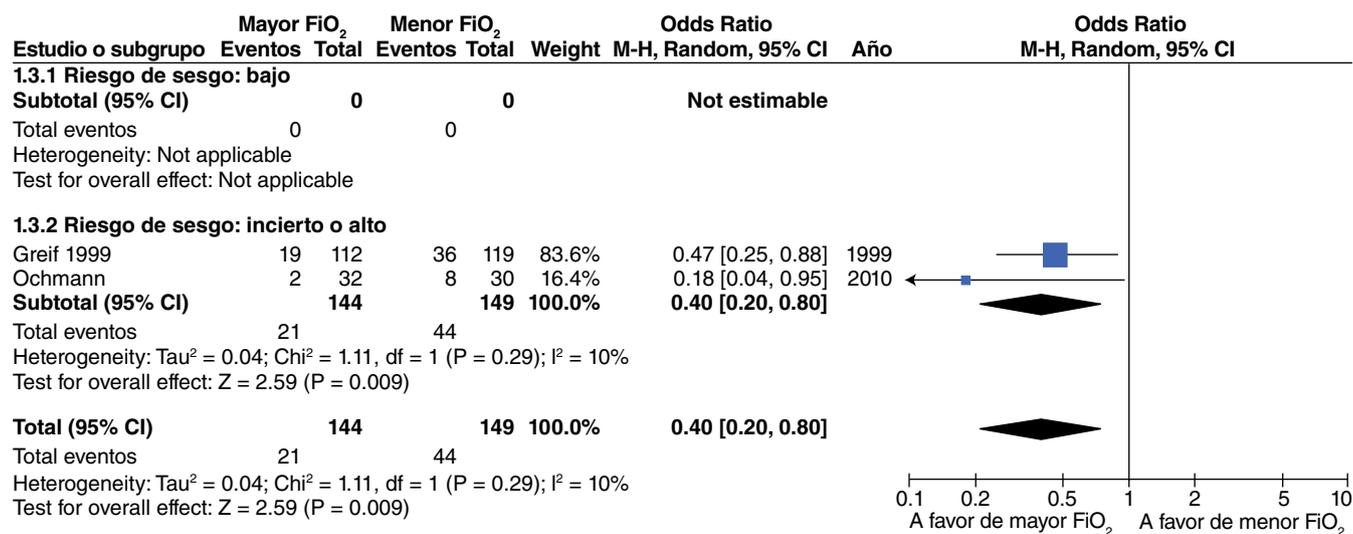


Fig. 2 – Efectos de la FiO<sub>2</sub> mayor frente a la FiO<sub>2</sub> menor sobre la náusea y el vómito posoperatorio en estudios sin manipulación intestinal. Subgrupos definidos según el riesgo de sesgo.



**Fig. 3 – Efectos de la FiO<sub>2</sub> mayor frente a la FiO<sub>2</sub> menor sobre la náusea y el vómito posoperatorios en estudios con manipulación intestinal limitada. Subgrupos definidos según el riesgo de sesgo.**



**Fig. 4 – Efectos de la FiO<sub>2</sub> mayor frente a la FiO<sub>2</sub> menor sobre la náusea y el vómito posoperatorios en estudios con manipulación intestinal extensa. Subgrupos definidos según el riesgo de sesgo.**

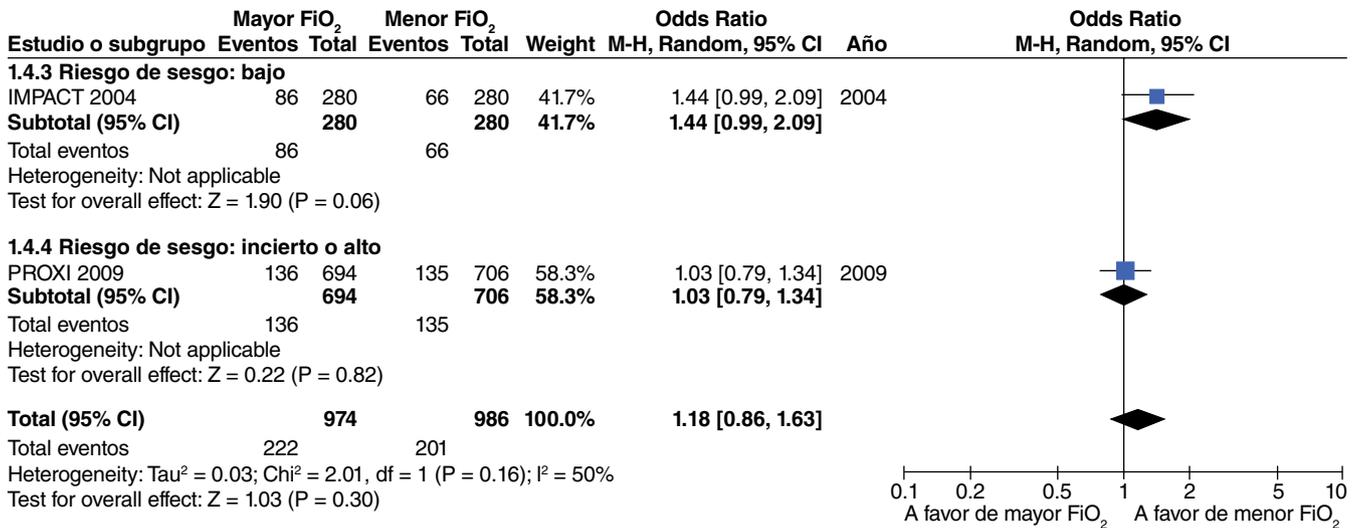
UCI (fig. 14). De la misma manera, no hubo evidencia de influencia del riesgo de sesgo de los estudios sobre este resultado.

No se encontró ningún efecto de la administración de altas concentraciones de oxígeno sobre la estancia hospitalaria en estudios con manipulación intestinal extensa (fig. 15). No hubo evidencia de influencia del riesgo de sesgo de los estudios sobre este resultado.

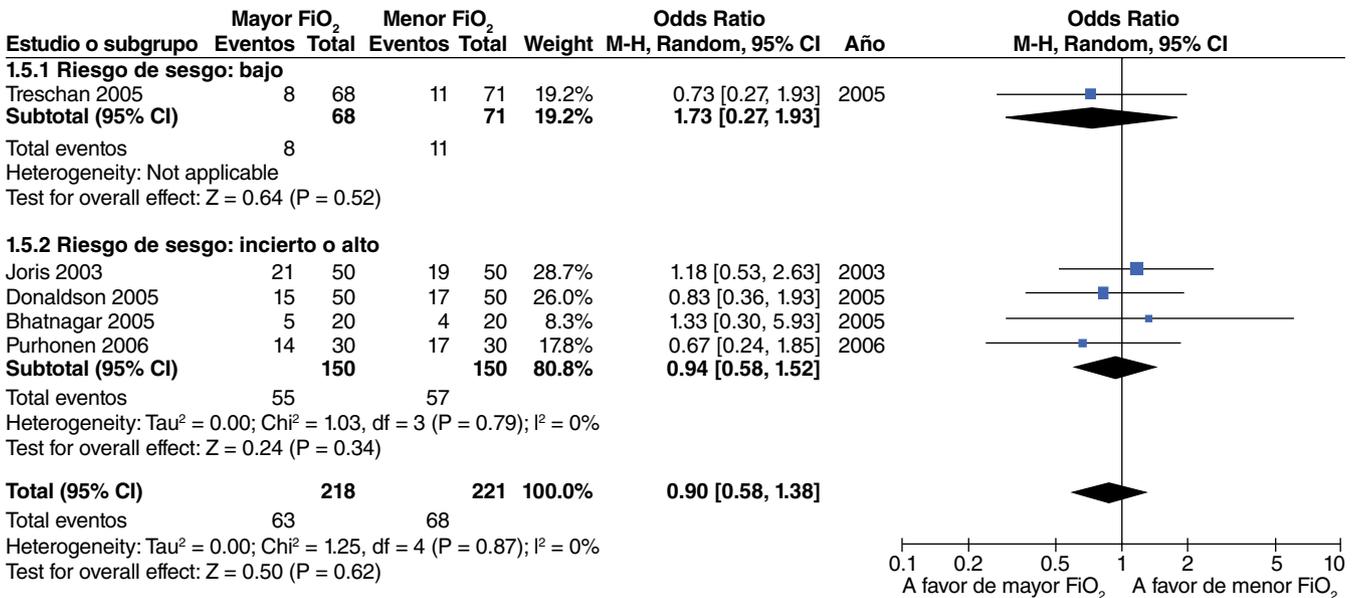
En estudios con manipulación heterogénea no se encontró una disminución en la estancia hospitalaria con el uso de FiO<sub>2</sub>

altas (fig. 16). Sin embargo, fue evidente la influencia del riesgo de sesgo de los estudios sobre este resultado, ya que en el estudio con alto riesgo de sesgo (40) la estancia en el hospital se redujo en un día con la administración de concentraciones de O<sub>2</sub> altas.

El uso de diferentes concentraciones de FiO<sub>2</sub> tampoco afectó a la incidencia de atelectasias, independientemente del método usado para su diagnóstico, el grado de la manipulación intestinal, o el riesgo de sesgo de los estudios (fig. 17).



**Fig. 5 – Efectos de la FiO<sub>2</sub> mayor frente a la FiO<sub>2</sub> menor sobre la náusea y el vómito posoperatorios en estudios con manipulación intestinal heterogénea. Subgrupos definidos según el riesgo de sesgo.**



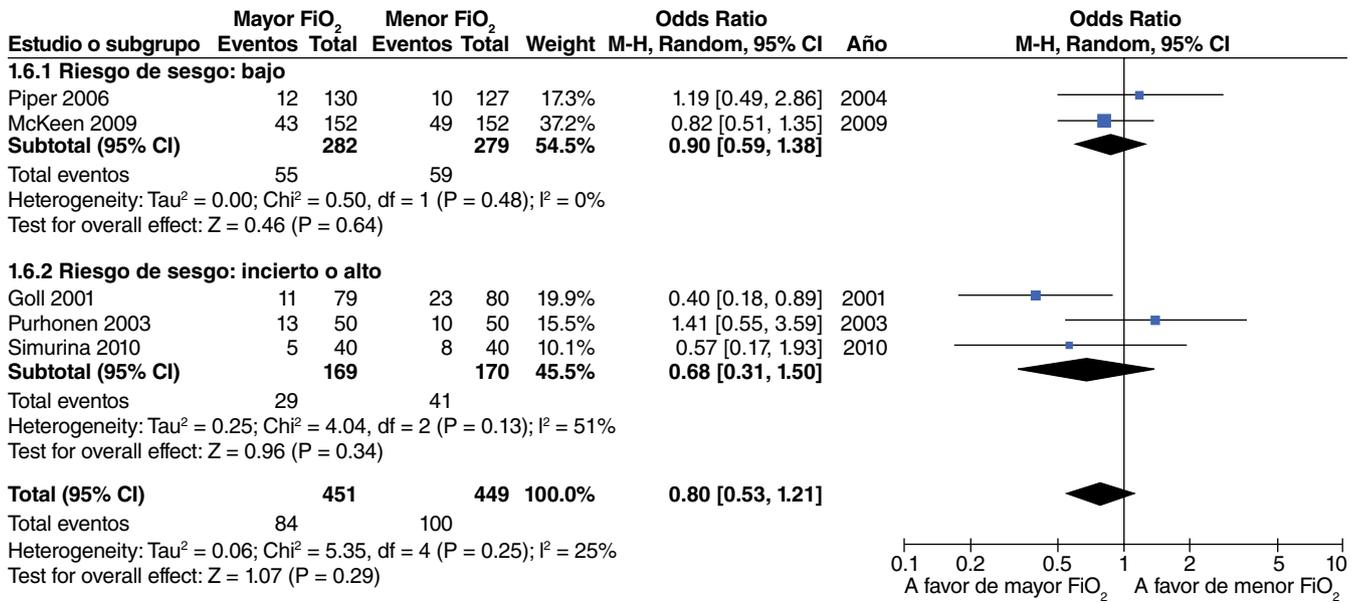
**Fig. 6 – Efectos de la FiO<sub>2</sub> mayor frente a la FiO<sub>2</sub> menor sobre la necesidad de antiemético de rescate en estudios sin manipulación intestinal. Subgrupos definidos según el riesgo de sesgo.**

No se encontraron diferencias en la incidencia de neumonía posoperatoria con el uso de FiO<sub>2</sub> altas en el intraoperatorio (fig. 18).

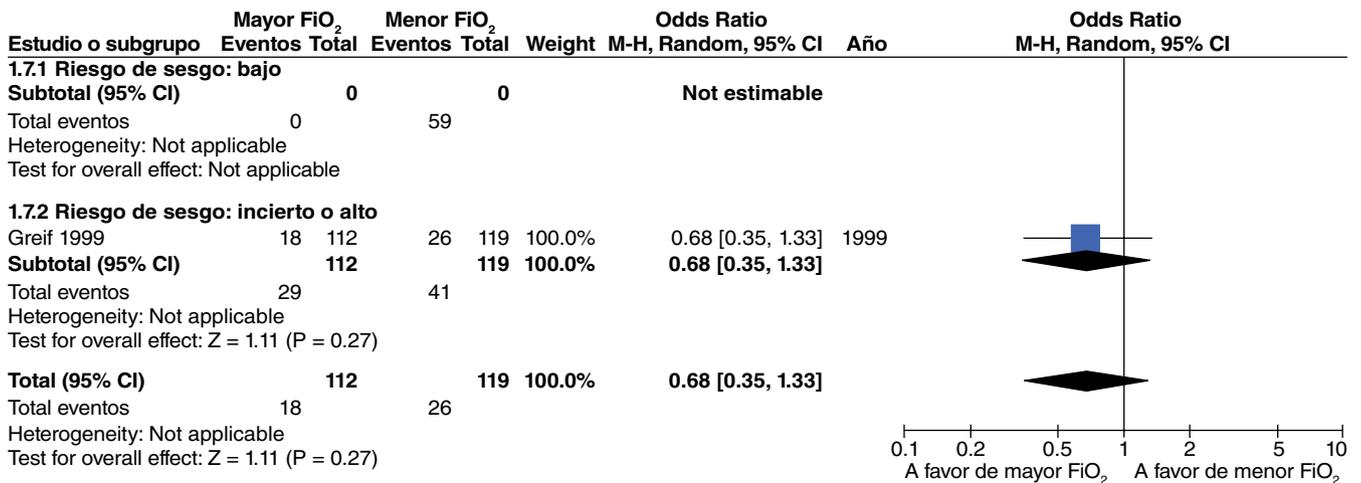
La incidencia de mortalidad no se afecta con el uso de altas concentraciones de oxígeno en estudios con manipulación intestinal extensa y bajo riesgo de sesgo (fig. 19). No hubo influencia de los estudios con alto riesgo de sesgo en el aumento de la heterogeneidad. Al evaluar el efecto de las FiO<sub>2</sub> altas sobre la mortalidad sin reparar en el riesgo de sesgo de los estudios, se encontró una disminución marginal de este desenlace (fig. 19).

El resultado anterior no fue consistente al tener en cuenta estudios con manipulación intestinal heterogénea (fig. 20), en los cuales fue evidente la influencia del riesgo de sesgo sobre los resultados.

El análisis de los gráficos de embudo no evidencia la posibilidad de riesgo de publicación (fig. 21) en NVPO. En otros desenlaces, no se evaluó el sesgo de publicación con “funnel plots” por el pequeño número de estudios usados para cada meta-análisis.



**Fig. 7 – Efectos de la FiO<sub>2</sub> mayor frente a la FiO<sub>2</sub> menor sobre la necesidad de antiemético de rescate en estudios con manipulación intestinal limitada. Subgrupos definidos según el riesgo de sesgo.**



**Fig. 8 – Efectos de la FiO<sub>2</sub> mayor frente a la FiO<sub>2</sub> menor sobre la necesidad de antiemético de rescate en estudios con manipulación intestinal extensa. Subgrupos definidos según el riesgo de sesgo.**

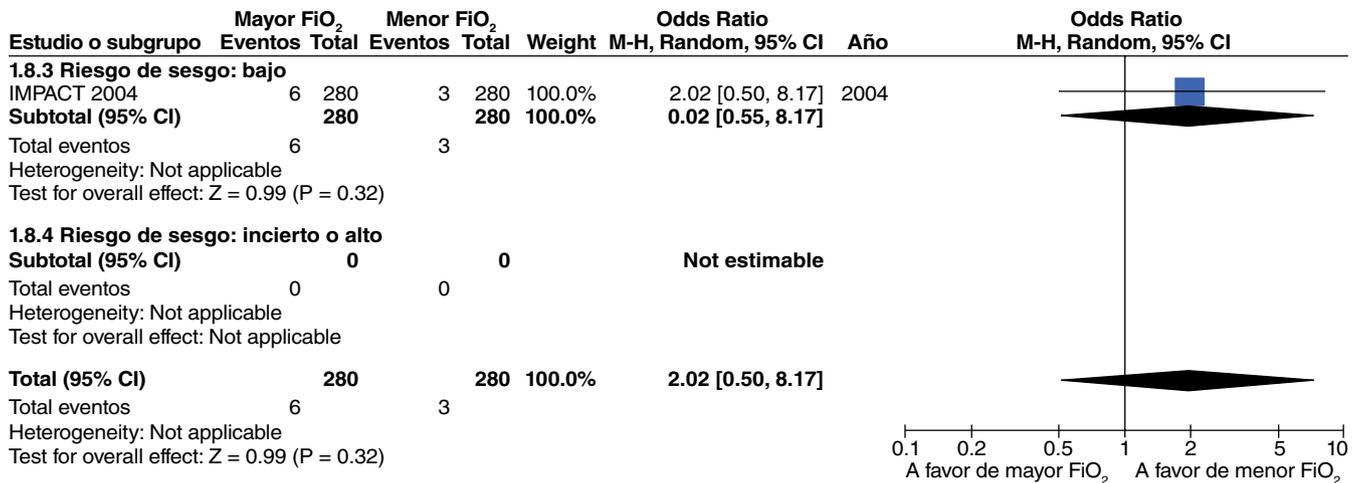


Fig. 9 – Efectos de la FiO<sub>2</sub> mayor frente a la FiO<sub>2</sub> menor sobre la necesidad de antiemético de rescate en estudios con manipulación intestinal heterogénea. Subgrupos definidos según el riesgo de sesgo.

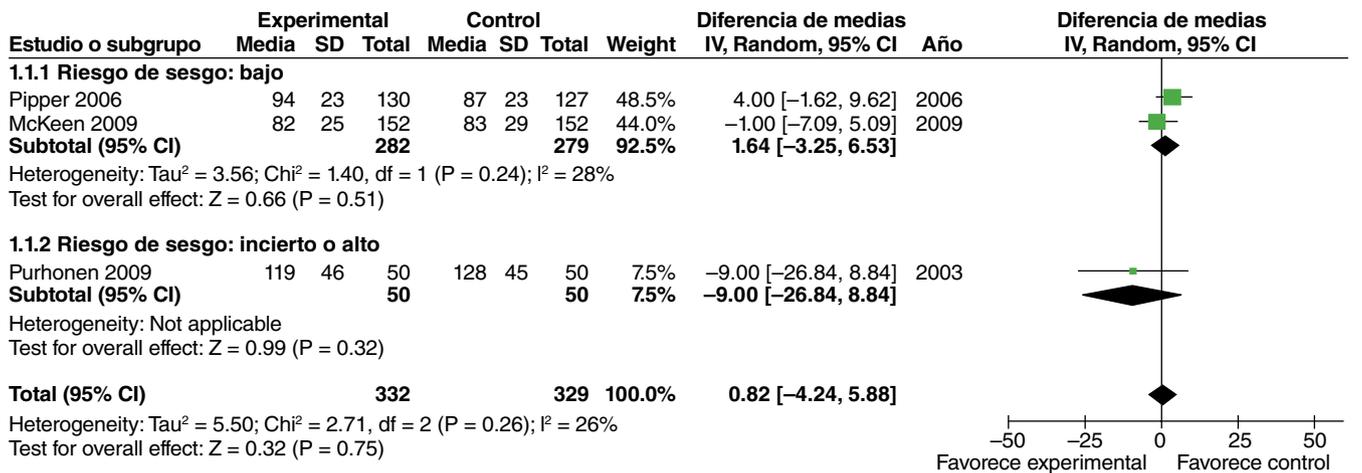


Fig. 10 – Efectos de la FiO<sub>2</sub> mayor frente a la FiO<sub>2</sub> menor sobre la estancia en UCPA (en minutos) en estudios con manipulación intestinal limitada. Subgrupos definidos según el riesgo de sesgo.

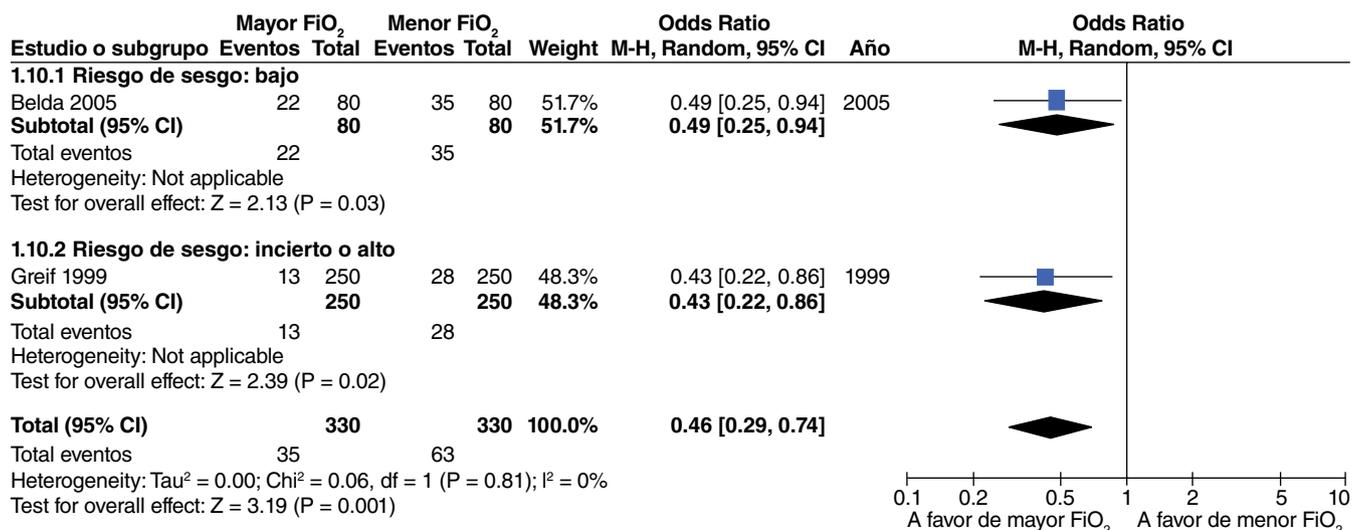
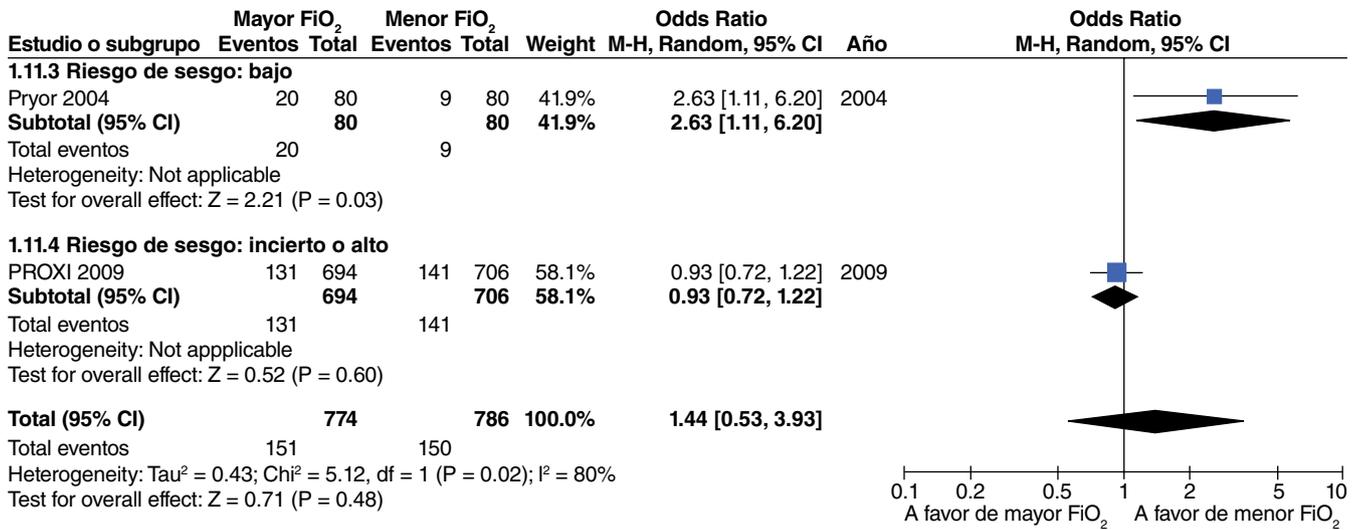
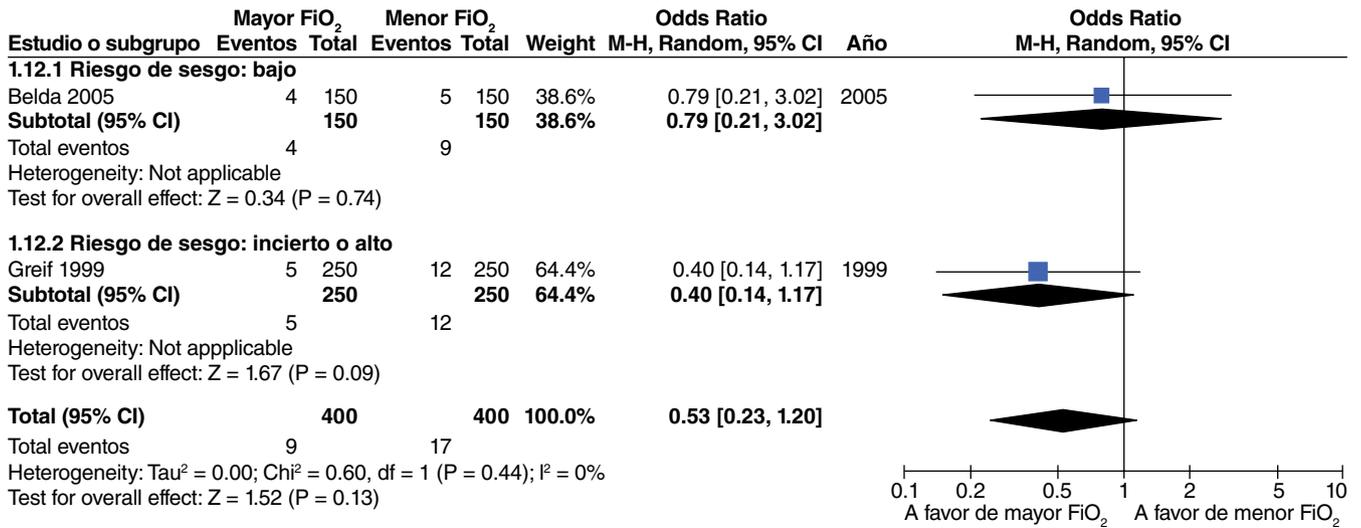


Fig. 11 – Efectos de la FiO<sub>2</sub> mayor frente a la FiO<sub>2</sub> menor sobre la incidencia de infección del sitio operatorio en estudios con manipulación intestinal extensa. Subgrupos definidos según el riesgo de sesgo.



**Fig. 12** – Efectos de la FiO<sub>2</sub> mayor frente a la FiO<sub>2</sub> menor sobre la incidencia de infección del sitio operatorio en estudios con manipulación intestinal heterogénea. Subgrupos definidos según el riesgo de sesgo.



**Fig. 13** – Efectos de la FiO<sub>2</sub> mayor frente a la FiO<sub>2</sub> menor sobre la necesidad de admisión a UCI en estudios con manipulación intestinal extensa. Subgrupos definidos según el riesgo de sesgo.

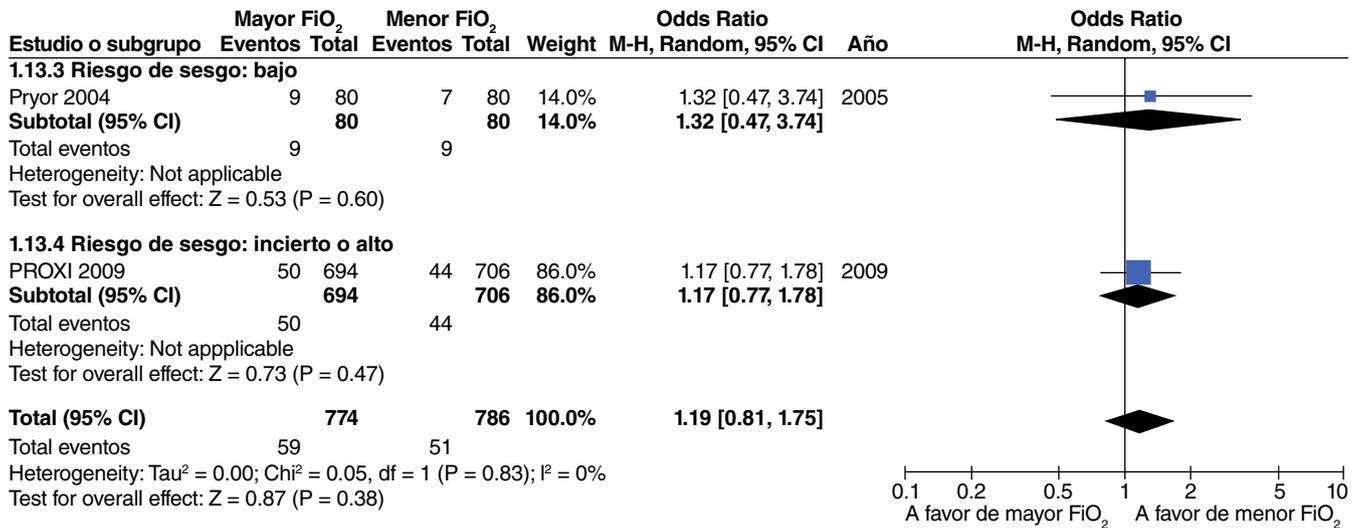


Fig. 14 – Efectos de la FiO<sub>2</sub> mayor frente a la FiO<sub>2</sub> menor sobre la necesidad de admisión a UCI en estudios con manipulación intestinal heterogénea. Subgrupos definidos según el riesgo de sesgo.

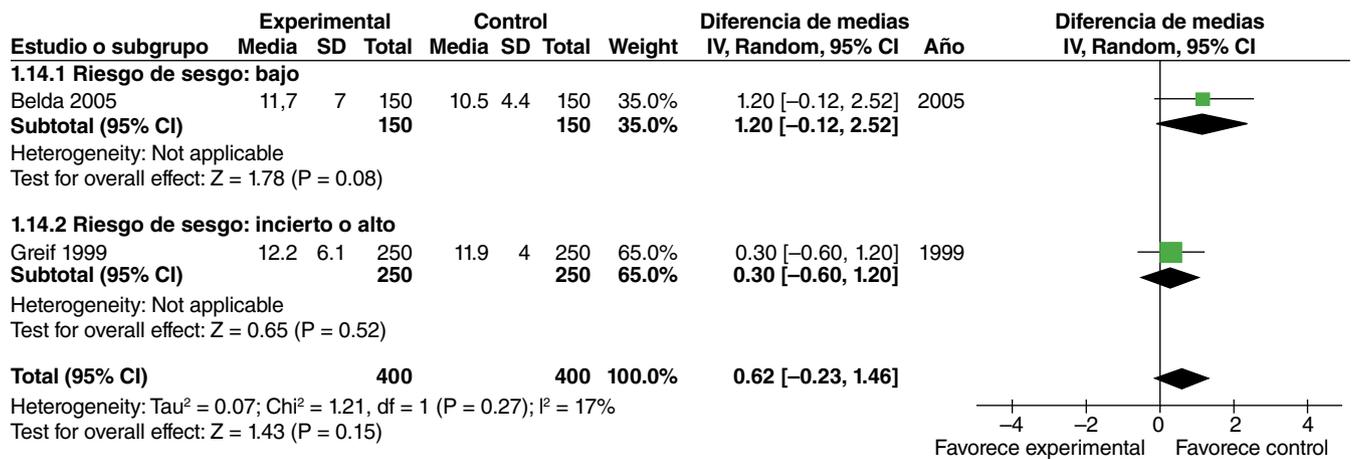


Fig. 15 – Efectos de la FiO<sub>2</sub> mayor frente a la FiO<sub>2</sub> menor sobre la estancia hospitalaria (en días) en estudios con manipulación intestinal extensa. Subgrupos definidos según el riesgo de sesgo.

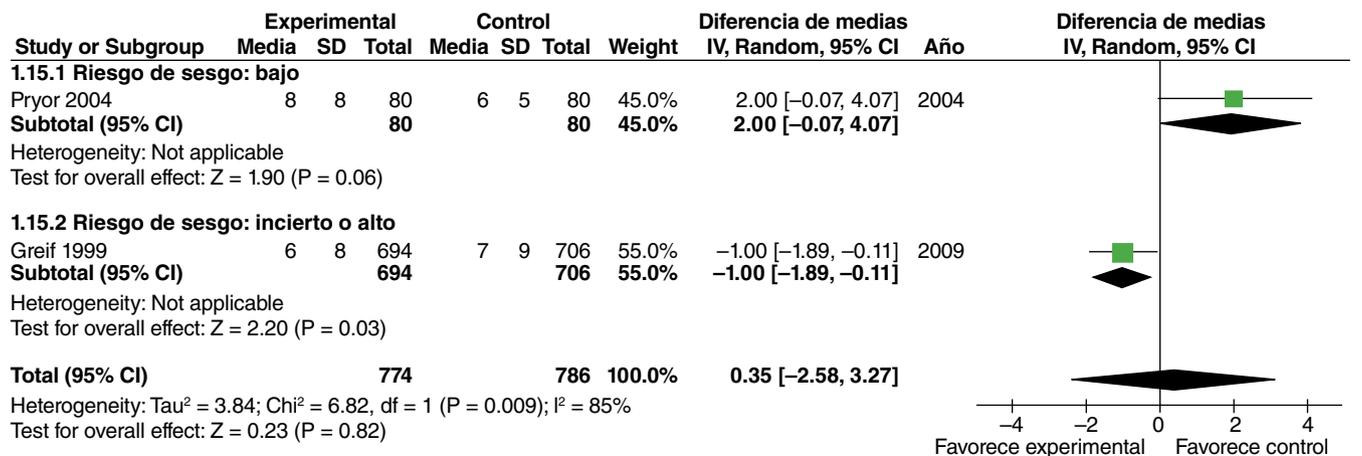
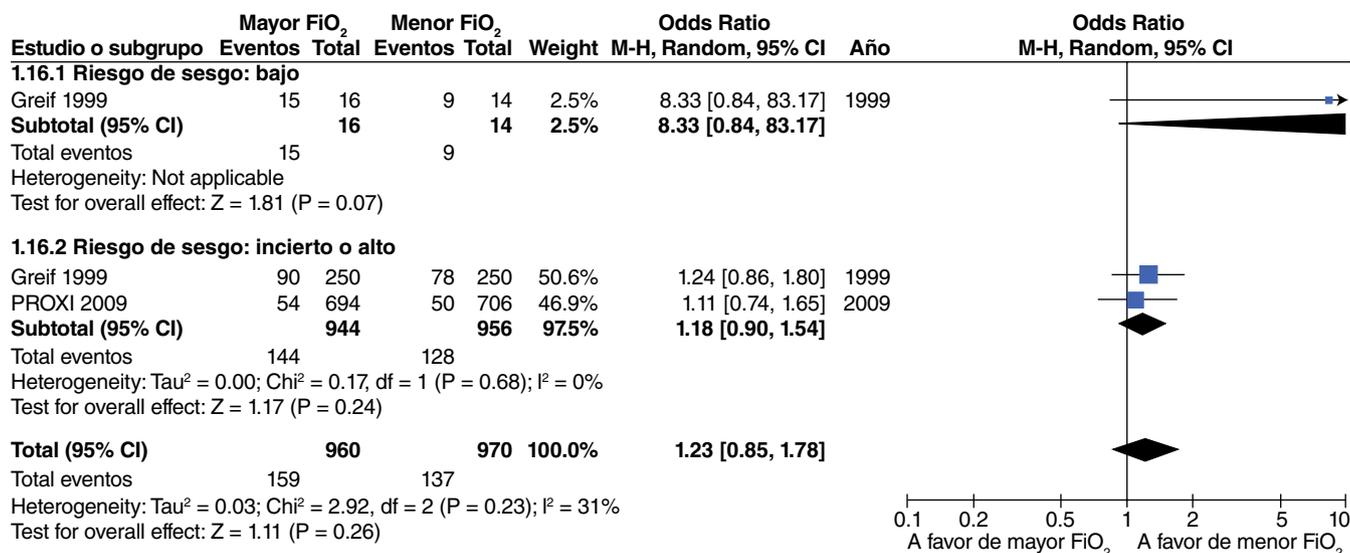
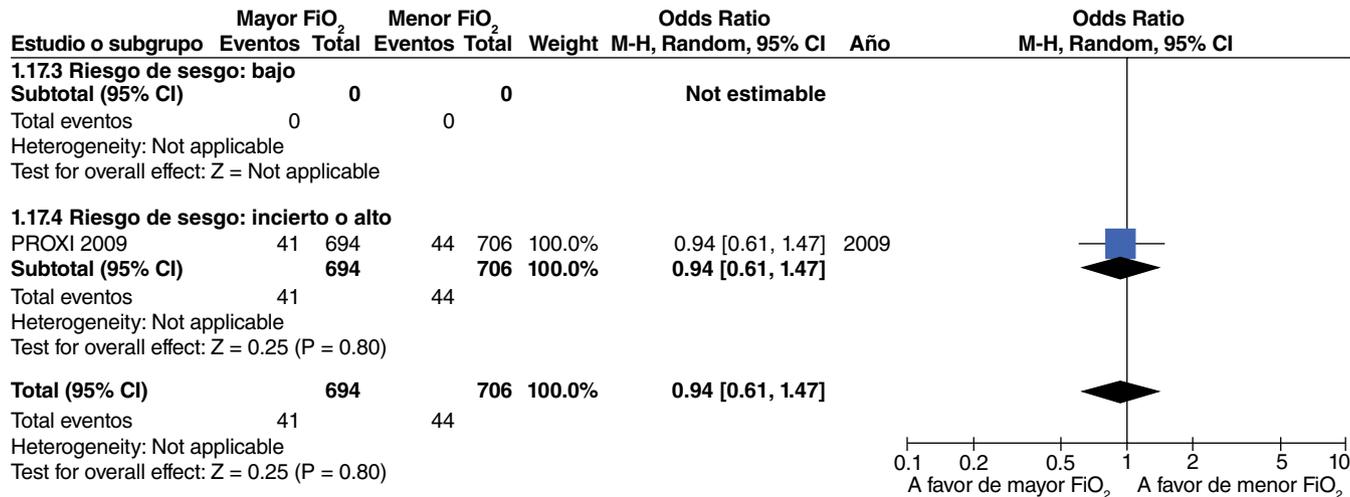


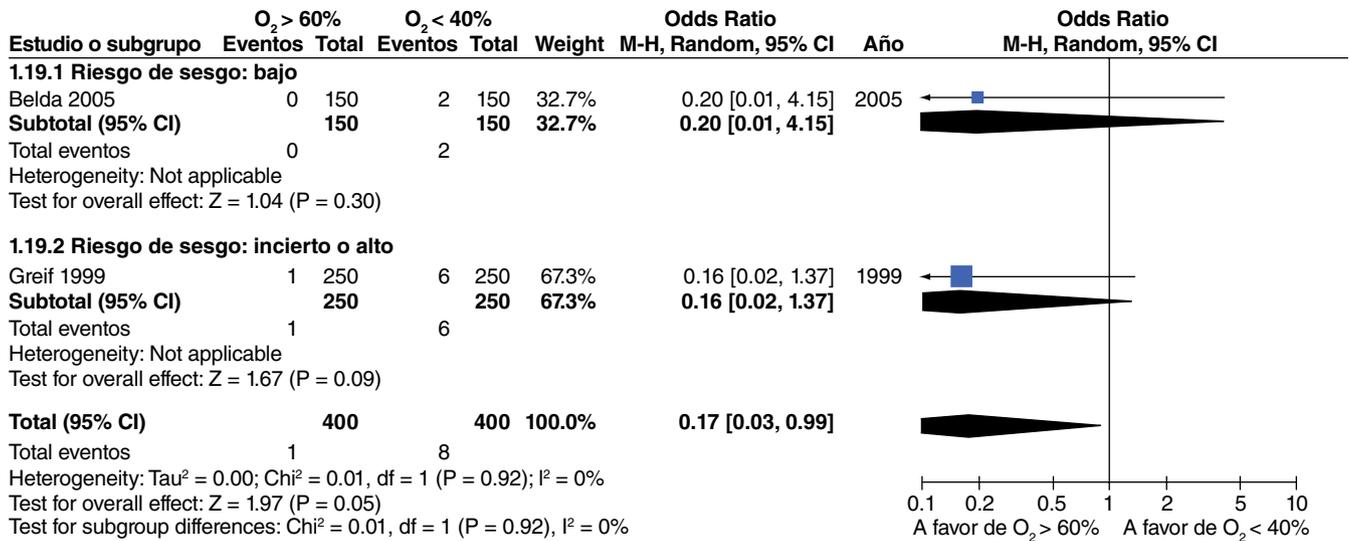
Fig. 16 – Efectos de la FiO<sub>2</sub> mayor frente a la FiO<sub>2</sub> menor sobre la estancia hospitalaria (en días) en estudios con manipulación intestinal heterogénea. Subgrupos definidos según el riesgo de sesgo.



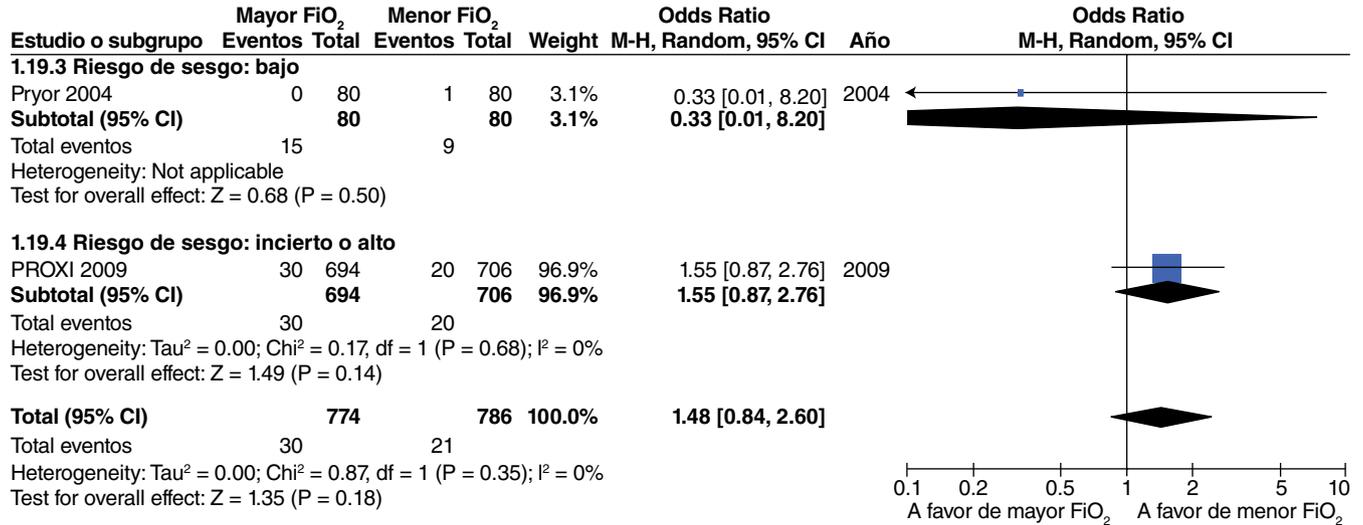
**Fig. 17 – Efectos de la FiO<sub>2</sub> mayor frente a la FiO<sub>2</sub> menor sobre la incidencia de atelectasias. Subgrupos definidos según el método de diagnóstico de las atelectasias.**



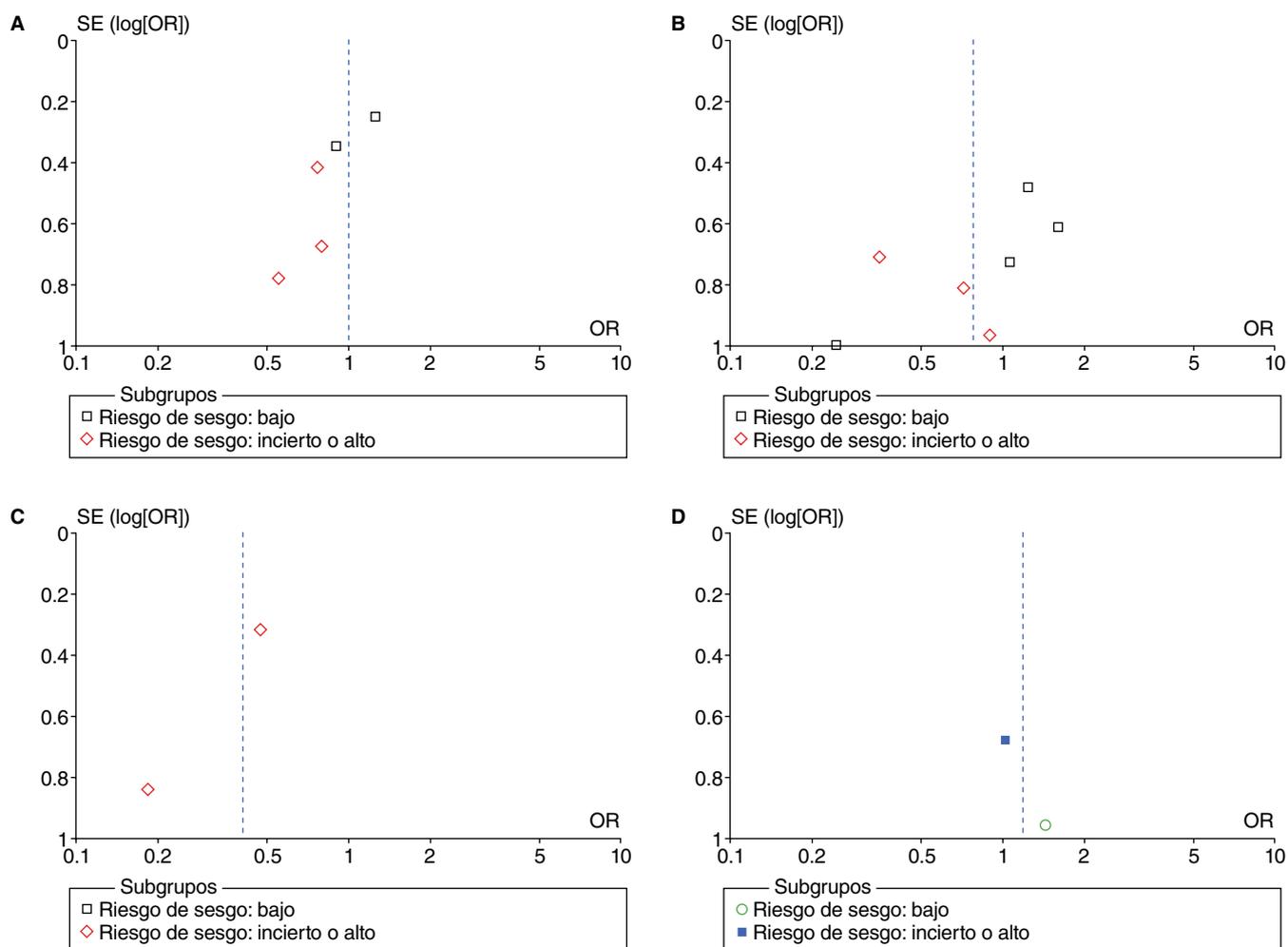
**Fig. 18 – Efectos de la FiO<sub>2</sub> mayor frente a la FiO<sub>2</sub> menor sobre la incidencia de neumonía en estudios con manipulación intestinal heterogénea. Subgrupos definidos según el riesgo de sesgo.**



**Fig. 19 – Efectos de la FiO<sub>2</sub> mayor vs. la FiO<sub>2</sub> menor sobre la mortalidad en estudios con manipulación intestinal extensa. Subgrupos definidos según el riesgo de sesgo.**



**Fig. 20 – Efectos de la FiO<sub>2</sub> mayor vs. la FiO<sub>2</sub> menor sobre la mortalidad en estudios con manipulación intestinal heterogénea. Subgrupos definidos según el riesgo de sesgo.**



**Fig. 21** – Gráfico de embudo (funnel plots) sobre el efecto de la  $FiO_2$  mayor vs. la  $FiO_2$  menor sobre la náusea y el vómito posoperatorio.

**A**, estudios sin manipulación intestinal; **B**, estudios con manipulación intestinal limitada; **C**, estudios con manipulación intestinal extensa; **D**, estudios con manipulación intestinal heterogénea.

## Discusión

En esta revisión sistemática se encontraron 17 estudios relevantes para responder la pregunta de investigación planteada. No se puede pasar por alto el hecho de que 10 de 17 artículos fueron clasificados con riesgo de sesgo alto o incierto, lo cual disminuye la cantidad de evidencia con resultados confiables sobre el tema.

Fue evidente que el efecto de diferentes  $FiO_2$  sobre los desenlaces estudiados dependió en gran parte del grado de manipulación intestinal a la que fue sometido el paciente, aunque entre los estudios incluidos existen varios procedimientos quirúrgicos que no fueron estudiados como cirugía vascular mayor, por ejemplo la reparación de aneurisma de aorta abdominal, en el cual la isquemia y manipulación intestinal son considerables. Se debe destacar el hecho de que en los desenlaces de seguridad (atelectasias y neumonía) no se demostró ninguna influencia de las diferentes  $FiO_2$ , aunque

se debe tener en cuenta que en la mayoría de los estudios se usó presión positiva al final de la espiración (PEEP) de por lo menos 5 mmHg.

Algunas revisiones sistemáticas con meta-análisis ya habían estudiado el efecto de las  $FiO_2$  altas en varios desenlaces, especialmente para la disminución de la NVPO<sup>5,6</sup> y la disminución de ISO<sup>12-15</sup>. Sin embargo, ninguna de estas había contemplado de manera sistemática el efecto que pueden tener los aspectos metodológicos de los estudios individuales sobre el resultado final. Además, combinaron de manera inapropiada estudios en los que se usó  $N_2O$  o nitrógeno como segundo gas, lo que impone un factor de confusión a los estudios, por lo que su influencia sobre los resultados debía ser estudiada. En efecto, en esta revisión se encontró que la inclusión de estos estudios<sup>27,37</sup> aumenta considerablemente la heterogeneidad estadística, aunque no necesariamente modifica los resultados.

Se debe tener en cuenta que el análisis de subgrupos usado en este meta-análisis disminuye el poder estadístico y la preci-

sión de los resultados a costa de reducir la heterogeneidad. Por esta razón, esta revisión está sujeta a una alta probabilidad de resultados falsos negativos, es decir, que puede no encontrar diferencias entre las intervenciones donde realmente sí las hay.

En conclusión, el oxígeno suplementario intraoperatorio a  $\text{FiO}_2$  altas ( $\geq 60\%$ ) podría disminuir el riesgo de infección del sitio operatorio y la mortalidad exclusivamente en cirugías en las que se produce manipulación intestinal extensa (p. ej., cirugía colorrectal). Cerca del 60% de los estudios tienen un riesgo de sesgo incierto o alto, lo que impide concluir irrefutablemente que las altas concentraciones de oxígeno tengan propiedades antieméticas que sean clínicamente importantes. La necesidad de antiemético de rescate, el tiempo de estancia en la UCPA, la admisión no esperada a UCI y el tiempo de estancia hospitalaria posoperatoria no se afectan en ningún tipo de población quirúrgica. Tampoco se encontró que la  $\text{FiO}_2$  en el rango usado en los estudios (entre 30% y 80%) tenga influencia sobre la incidencia de atelectasias o neumonía, independientemente de la manipulación intestinal.

Se requieren estudios experimentales con bajo riesgo de sesgo para disminuir los vacíos en el conocimiento respecto a la concentración ideal de  $\text{O}_2$  intraoperatorio en anestesia general.

## Conflictos de interés

A Outcomes Research Consortium se atribuyen varios estudios incluidos. Ninguno de los autores obtiene beneficio económico por los resultados de esta revisión sistemática.

**Fuente de financiación:** recursos propios de los autores.

## REFERENCIAS

- Kabon B, Kurz A. Optimal perioperative oxygen administration. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006;19:11-8.
- Macario A, Weinger M, Carney S, Kim A. Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. *Anesth Analg*. 1999;89:652-8.
- Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology*. 1992;77:162-84.
- Overdyk FJ, Roy RC. If nitrous oxide induces emesis, maybe 100% oxygen is an antiemetic. *Anesth Analg*. 1997;84:231-2.
- Rincón DA, Valero JF. [Supplemental oxygen for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized clinical trials]. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2008;55:101-9.
- Orhan-Sungur M, Kranke P, Sessler D, Apfel CC. Does supplemental oxygen reduce postoperative nausea and vomiting? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg*. 2008;106:1733-8.
- Ochmann C, Tuschy B, Beschmann R, Hamm F, Röhm KD, Piper SN. Supplemental oxygen reduces serotonin levels in plasma and platelets during colorectal surgery and reduces postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27: 1036-43.
- Coello R, Charlett A, Wilson J, Ward V, Pearson A, Borriello P. Adverse impact of surgical site infections in English hospitals. *J Hosp Infect*. 2005;60:93-103.
- Miles AA, Miles EM, Burke J. The value and duration of defence reactions of the skin to the primary lodgement of bacteria. *Br J Exp Pathol*. 1957;38:79-96.
- Allen DB, Maguire JJ, Mahdavian M, Wicke C, Marcocci L, Scheuenstuhl H, et al. Wound hypoxia and acidosis limit neutrophil bacterial killing mechanisms. *Arch Surg*. 1997;132: 991-6.
- Hopf HW, Hunt TK, West JM, Blomquist P, Goodson WH, Jensen JA, et al. Wound tissue oxygen tension predicts the risk of wound infection in surgical patients. *Arch Surg*. 1997;132:997-1004; discussion 1005.
- Brar MS, Brar SS, Dixon E. Perioperative supplemental oxygen in colorectal patients: a meta-analysis. *J. Surg. Res*. 2011;166: 227-35.
- Chura JC, Boyd A, Argenta PA. Surgical site infections and supplemental perioperative oxygen in colorectal surgery patients: a systematic review. *Surg Infect (Larchmt)*. 2007;8:455-61.
- Qadan M, Akça O, Mahid SS, Hornung CA, Polk HC. Perioperative supplemental oxygen therapy and surgical site infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg*. 2009;144:359-66; discussion 366-7.
- Al-Niaimi A, Safdar N. Supplemental perioperative oxygen for reducing surgical site infection: a meta-analysis. *J Eval Clin Pract*. 2009;15:360-5.
- Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. John Wiley and Sons; 2008.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. 2009;62:e1-34.
- Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, et al. From systematic reviews to clinical recommendations for evidence-based health care: validation of revised assessment of multiple systematic reviews (R-AMSTAR) for grading of clinical relevance. *Open Dent J*. 2010;4:84-91.
- Kranke P. Evidence-based practice: how to perform and use systematic reviews for clinical decision-making. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27:763-72.
- Disbrow EA, Bennett HL, Owings JT. Effect of preoperative suggestion on postoperative gastrointestinal motility. *West J Med* 1993;158:488-92.
- Greif R, Akça O, Horn EP, Kurz A, Sessler DI. Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. *N Engl J. Med* 2000;342:161-7.
- Greif R, Laciny S, Rapf B, Hickle RS, Sessler DI. Supplemental oxygen reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*. 1999;91:1246-52.
- Akça O, Podolsky A, Eisenhuber E, Panzer O, Hetz H, Lampl K, et al. Comparable postoperative pulmonary atelectasis in patients given 30% or 80% oxygen during and 2 hours after colon resection. *Anesthesiology*. 1999;91:991-8.
- Goll V, Akça O, Greif R, Freitag H, Arkilic CF, Scheck T, et al. Ondansetron is no more effective than supplemental intraoperative oxygen for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2001;92:112-7.
- Joris JL, Poth NJ, Djamadar AM, Sessler DI, Hamoir EE, Defechereux TR, et al. Supplemental oxygen does not reduce postoperative nausea and vomiting after thyroidectomy. *Br J Anaesth*. 2003;91:857-61.
- Purhonen S, Turunen M, Ruohoaho U, Niskanen M, Hynynen M. Supplemental oxygen does not reduce the incidence of postoperative nausea and vomiting after ambulatory gynecologic laparoscopy. *Anesth Analg*. 2003;96:91-6.
- Pryor KO, Fahey TJ, Lien CA, Goldstein PA. Surgical site infection and the routine use of perioperative hyperoxia in a gen-

- eral surgical population: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:79-87.
28. Turan A, Apfel CC, Kumpch M, Danzeisen O, Eberhart LHJ, Forst H, et al. Does the efficacy of supplemental oxygen for the prevention of postoperative nausea and vomiting depend on the measured outcome, observational period or site of surgery? *Anaesthesia*. 2006;61:628-33.
  29. 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.
  30. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Biedler A, Kranke P, Pocock SJ, et al. An international multicenter protocol to assess the single and combined benefits of antiemetic interventions in a controlled clinical trial of a 2x2x2x2x2x2 factorial design (IMPACT). *Control Clin Trials*. 2003;24:736-51.
  31. Donaldson ABP. The effect of supplemental oxygen on postoperative nausea and vomiting in children undergoing dental work. *Anaesth Intensive Care*. 2005;33:744-8.
  32. Treschan TA, Zimmer C, Nass C, Stegen B, Esser J, Peters J. Inspired oxygen fraction of 0.8 does not attenuate postoperative nausea and vomiting after strabismus surgery. *Anesthesiology*. 2005;103:6-10.
  33. Belda FJ, Aguilera L, García de la Asunción J, Alberti J, Vicente R, Ferrándiz L, et al. Supplemental perioperative oxygen and the risk of surgical wound infection: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:2035-42.
  34. García de la Asunción J, Belda FJ, Greif R, Barber G, Viña J, Sastre J. Inspired supplemental oxygen reduces markers of oxidative stress during elective colon surgery. *Br J Surg*. 2007;94:475-7.
  35. Purhonen S, Niskanen M, Wüstefeld M, Hirvonen E, Hynynen M. Supplemental 80% oxygen does not attenuate post-operative nausea and vomiting after breast surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50:26-31.
  36. Piper SN, Röhm KD, Boldt J, Faust KL, Maleck WH, Kranke P, et al. Inspired oxygen fraction of 0.8 compared with 0.4 does not further reduce postoperative nausea and vomiting in dolas-etron-treated patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth*. 2006;97:647-53.
  37. Sadrolsadat SH, Shoroghi M, Farahbakhsh F, Moharreri RS, Sheikhhvatani M, Abbasi A. The effect of supplemental 70% oxygen on postoperative nausea and vomiting in patients undergoing inguinal hernia surgery. *Hernia*. 2008;12:167-71.
  38. McKeen DM, Arellano R, O'Connell C. Supplemental oxygen does not prevent postoperative nausea and vomiting after gynecological laparoscopy. *Can J Anaesth*. 2009;56:651-7.
  39. Meyhoff CS, Wetterslev J, Jorgensen LN, Henneberg SW, Simonsen I, Pulawska T, et al. Perioperative oxygen fraction - effect on surgical site infection and pulmonary complications after abdominal surgery: a randomized clinical trial. *Rationale and design of the PROXI-Trial*. *Trials*. 2008;9:58.
  40. Meyhoff CS, Wetterslev J, Jorgensen LN, Henneberg SW, Høgdall C, Lundvall L, et al. Effect of high perioperative oxygen fraction on surgical site infection and pulmonary complications after abdominal surgery: the PROXI randomized clinical trial. *JAMA*. 2009;302:1543-50.
  41. Šimurina T, Mraović B, Mikulandra S, Sonicki Z, Sulen N, Dukić B, et al. Effects of high intraoperative inspired oxygen on postoperative nausea and vomiting in gynecologic laparoscopic surgery. *J Clin Anesth* 2010;22:492-8.
  42. Khaw KS, Wang CC, Ngan Kee WD, Pang CP, Rogers MS. Effects of high inspired oxygen fraction during elective caesarean section under spinal anaesthesia on maternal and fetal oxygenation and lipid peroxidation. *Br J Anaesth*. 2002;88:18-23.
  43. Kober A, Fleischackl R, Scheck T, Lieba F, Strasser H, Friedmann A, et al. A randomized controlled trial of oxygen for reducing nausea and vomiting during emergency transport of patients older than 60 years with minor trauma. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:35-8.
  44. Ngan Kee WD, Khaw KS, Ma KC, Wong ASY, Lee BB. Randomized, double-blind comparison of different inspired oxygen fractions during general anaesthesia for Caesarean section. *Br J Anaesth*. 2002;89:556-61.
  45. Parpaglioni R, Capogna G, Celleno D, Fusco P. Intraoperative fetal oxygen saturation during Caesarean section: general anaesthesia using sevoflurane with either 100% oxygen or 50% nitrous oxide in oxygen. *Eur J Anaesthesiol*. 2002;19:115-8.
  46. Purhonen S, Niskanen M, Wüstefeld M, Mustonen P, Hynynen M. Supplemental oxygen for prevention of nausea and vomiting after breast surgery. *Br J Anaesth*. 2003;91:284-7.
  47. Mayzler O, Weksler N, Domchik S, Klein M, Mizrahi S, Gurman GM. Does supplemental perioperative oxygen administration reduce the incidence of wound infection in elective colorectal surgery? *Minerva Anesthesiol*. 2005;71:21-5.
  48. Ghods AA, Soleimani M, Narimani M. Effect of postoperative supplemental oxygen on nausea and vomiting after cesarean birth. *J Perianesth. Nurs*. 2005;20:200-5.
  49. Sinha PK, Neema PK, Unnikrishnan KP, Varma PK, Jaykumar K, Rathod RC. Effect of lung ventilation with 50% oxygen in air or nitrous oxide versus 100% oxygen on oxygenation index after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20:136-42.
  50. Myles PS, Leslie K, Chan MTV, Forbes A, Paech MJ, Peyton P, et al. Avoidance of nitrous oxide for patients undergoing major surgery: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2007;107:221-31.
  51. Phillips TW, Broussard DM, Sumrall WD, Hart SR. Intraoperative oxygen administration does not reduce the incidence or severity of nausea or vomiting associated with neuraxial anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 2007;105:1113-7.
  52. Mraovic B, Simurina T, Sonicki Z, Skitarelic N, Gan TJ. The dose-response of nitrous oxide in postoperative nausea in patients undergoing gynecologic laparoscopic surgery: a preliminary study. *Anesth Analg* 2008;107:818-23.
  53. Gardella C, Goltra LB, Laschansky E, Drolette L, Magaret A, Chadwick HS, et al. High-concentration supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of postcesarean surgical site infection: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008;112:545-52.
  54. Khaw KS, Wang CC, Ngan Kee WD, Tam WH, Ng FF, Critchley LAH, et al. Supplementary oxygen for emergency Caesarean section under regional anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2009;102:90-6.
  55. Pécora FST, Malbouissou LMS, Torres MLA. [Supplemental oxygen and the incidence of perioperative nausea and vomiting in cesarean sections under subarachnoid block]. *Rev Bras Anesthesiol*. 2009;59:558-69.
  56. Anthony T, Murray BW, Sum-Ping JT, Lenkovsky F, Vormik VD, Parker BJ, et al. Evaluating an evidence-based bundle for preventing surgical site infection: a randomized trial. *Arch Surg*. 2011;146:263-9.
  57. Kabon B, Rozum R, Marschalek C, Prager G, Fleischmann E, Chiari A, et al. Supplemental postoperative oxygen and tissue oxygen tension in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2010;20:885-94.
  58. Khaw KS, Ngan Kee WD, Chu CY, Ng FF, Tam WH, Critchley LAH, et al. Effects of different inspired oxygen fractions on lipid peroxidation during general anaesthesia for elective Caesarean section. *Br J Anaesth*. 2010;105:355-60.
  59. Zoremba M, Dette F, Hunecke T, Braunecker S, Wulf H. The influence of perioperative oxygen concentration on postoperative lung function in moderately obese adults. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27:501-7.