

## Anestesia inhalatoria en cirugía ambulatoria

### Inhaled anesthesia for ambulatory surgery

A. Bilbao Ares

*Especialista en Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona*

Autor para correspondencia: abilbaoa@navarra.es

#### RESUMEN

La técnica anestésica elegida durante la cirugía mayor ambulatoria tendrá su influencia en el periodo postoperatorio. Las diferencias fundamentales entre la técnica endovenosa y la inhalatoria se basan en una menor incidencia de náuseas y vómitos en el postoperatorio (NVPO) y un mínimo ahorro del tiempo de estancia hospitalaria a favor de la anestesia total endovenosa. El análisis de los costes asociados a cada técnica es difícil de determinar. En relación a las diferencias entre los dos anestésicos inhalatorios de empleo común, el sevoflurano y desflurano, destaca un menor tiempo de despertar con el uso de desflurano (entre 1,2 y 4,2 minutos), sin aumentarse esas diferencias en los casos de cirugías de duración mayor a 2 horas o pacientes obesos. Se describen mínimas diferencias entre ambos fármacos en relación al tiempo de recuperación de las actividades diarias de los pacientes. Existe una mayor irritabilidad de la vía aérea asociada al uso de desflurano que se minimiza añadiendo opioides endovenosos. La incidencia de NVPO es similar entre ambos agentes, así como la intensidad del dolor postoperatorio. De especial relevancia son las consideraciones económicas, ya que con los actuales precios en nuestro país, ante un mismo flujo de gas fresco el gasto en desflurano sería sustancialmente mayor al de sevoflurano. Tanto el sevoflurano como el desflurano son fármacos útiles para su empleo en cirugía mayor ambulatoria. Ambos presentan características comunes pero también diferencias específicas que podrían condicionar su uso en determinados pacientes.

*Palabras clave: Cirugía ambulatoria, sevoflurano, desflurano.*

#### ABSTRACT

The anesthetic technique chosen for the ambulatory surgery will influence on the postoperative period. The following article discusses the results of several recently published works in this field.

The main differences between intravenous and inhalation techniques are based on a lower incidence of postoperative nausea and vomiting and a minimum saving of hospital stay for total intravenous anesthesia. The analysis of the costs associated with each technique is difficult to determine.

Regarding to the differences between the two most common inhalation anesthetic, sevoflurane and desflurane, there is less time for awakening with desflurane (between 1.2 and 4.2 minutes), and these differences don't increase in cases of surgeries longer than 2 hours or in obese patients. Minimal differences between the two drugs in relation to the recovery time for the daily activities of the patients are described. There is an increased airway irritability associated with the use of desflurane but it is minimized by adding intravenous opioids. The incidence of PONV and the intensity of postoperative pain are similar between the two agents. The economical matters are extremely relevant, since with the same fresh gas flow the amount of desflurane spent is considerably bigger than sevoflurane. Sevoflurane and desflurane are useful drugs for ambulatory surgery. Both have common features but also specific differences that could influence their use in certain patients.

*Key word: Ambulatory surgery, sevoflurane, desflurane.*

#### INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas hemos presenciado un importante incremento de la cirugía mayor ambulatoria. La mejora de los

cuidados perioperatorios, tanto quirúrgicos como anestésicos, ha permitido esta tendencia. Además, la ausencia de ingreso genera por un lado comodidad y satisfacción en los pacientes y, por otro lado, un ahorro de los costes sanitarios asociados (1).

Los avances en nuestra especialidad han sido claves para el desarrollo de la cirugía mayor ambulatoria. En la anestesia contemporánea se ha universalizado la utilización de fármacos endovenosos con un mejor perfil farmacocinético, como el propofol y remifentanilo, así como de los anestésicos inhalatorios con menores índices de solubilidad, sevoflurano y desflurano. Además, en los últimos años se han producido importantes avances en el manejo de la vía aérea con las mascarillas laríngeas de última generación y la introducción de los videolaringoscopios. Todos estos aspectos han contribuido a un uso más seguro de la anestesia general en los procedimientos ambulatorios (2).

El éxito de un buen circuito de cirugía mayor ambulatoria se basa, entre otros aspectos, en conseguir una rápida recuperación del paciente con mínimos efectos secundarios; aspectos como la recuperación cognitiva, la estabilidad hemodinámica y respiratoria, el control del dolor y la ausencia de náuseas y vómitos postoperatorios son fundamentales para poder indicar el alta de un paciente a su domicilio (3).

#### TÉCNICA ANESTÉSICA Y RESULTADOS POSTOPERATORIOS

La técnica anestésica elegida para el manejo intraoperatorio influirá en gran medida en el periodo postoperatorio. A continuación analizaremos algunos de los trabajos recientes en este campo de investigación.

En primer lugar y a modo de introducción, reflejaremos los resultados de un reciente metanálisis, cuyo avance de su publicación *online* se encuentra disponible en la revista *Anaesthesia*, la publicación oficial de la asociación de anestesiólogos de Gran Bretaña e Irlanda. En este trabajo de calidad se revisa la influencia del tipo de anestesia sobre distintas variables postoperatorias de interés (4). La revisión incluyó un total de 18 ensayos clínicos basados en cirugía mayor ambulatoria y comparó el uso de la anestesia total intravenosa (TIVA) con propofol *versus* la anestesia mantenida con sevoflurano o desflurano. No se encontraron diferencias significativas en los casos de ingresos no previstos debidos a alguna causa anestésica. Como era predecible, los pacientes anestesiados mediante TIVA tuvieron una menor incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios que aquellos en los que se empleó anestesia inhalatoria (13,8 vs. 29,2 %), sin embargo esa diferencia no se observó tras el alta de los pacientes donde la incidencia se mantuvo elevada en ambos grupos (23,9 vs. 20 %), siendo una importante causa de incapacidad de estos pacientes ya en su domicilio. Los autores atribuyen este hallazgo a la escasa vida media del propofol, lo que se traduce en que su efecto antiemético permanezca tan solo durante un escaso periodo de tiempo tras su administración.

La estancia en el hospital fue menor en el grupo de propofol, pero el ahorro de tiempo fue de tan solo 14 minutos de media, lo que en nuestro medio tenga probablemente escasa repercusión.

#### TÉCNICA ANESTÉSICA Y COSTES ASOCIADOS

Otro aspecto interesante estudiado en este metanálisis fue el examen de los costes económicos que mostró un mayor gasto al utilizar propofol con un incremento medio de 8,16 € por paciente y episodio anestésico frente a la anestesia inhalatoria. El estudio de los costes asociados a la técnica anestésica es muy difícil de cuantificar, ya que múltiples factores tienen influencia y es casi imposible valorarlos de forma homogénea en los diversos trabajos. Entre ellos destacan la política de uso de antieméticos profilácticos, el gasto de las bombas de perfusión, la monitorización de la profundidad anestésica, la imposibilidad de aprovechar el mismo envase de anestésico endovenoso en distintos pacientes, etc. Los costes asociados al empleo de sevoflurano y desflurano dependerán, entre otros, de los precios acordados en cada hospital, del uso de gas fresco a criterio de cada anestesiólogo, la dosis empleada y de la política de fármacos coadyuvantes, como opioides y antieméticos. De nuevo en el caso de la anestesia inhalatoria el control de todas esas variables dificulta la comparación del gasto atribuido a cada agente.

En relación al estudio del gasto asociado al uso de un anestésico inhalatorio es de interés el análisis publicado por Golembiewski (5) que fue comentado posteriormente por López Álvarez en una editorial en esta revista (6). El autor propone un sistema de cuantificación del gasto por unidad de tiempo basado en múltiples factores. En sus cálculos se incluyen la concentración del agente, el flujo de gas fresco, la duración de la anestesia, su peso molecular, el coste por ml del fármaco, el volumen molar del gas a 21 °C y la densidad del mismo. Como se deduce tras la lectura de este artículo, el cálculo de los costes asociados a la anestesia inhalatoria no es una práctica de fácil instauración en nuestros hospitales. No obstante en nuestro país, con los actuales precios de mercado, utilizando un flujo de gas fresco idéntico y debido a la diferente potencia anestésica, el gasto por desflurano es sustancialmente mayor al de sevoflurano.

#### DIFERENCIAS ENTRE SEVOFLURANO Y DESFLURANO

A continuación nos centraremos en el análisis de varios artículos que comparan diferencias clínicas de relevancia entre los dos anestésicos inhalatorios de uso más común: el sevoflurano y el desflurano.

## Tiempo de despertar

Probablemente la diferencia farmacodinámica más popular entre ambos fármacos sea el tiempo de despertar. Esta diferencia responde a un menor coeficiente de partición sangre/gas del desflurano (0,42) en relación al del sevoflurano (0,65). La evidencia científica actual demuestra una mayor rapidez en el despertar de los pacientes anestesiados con desflurano, con una diferencia que varía entre 1,2 y 4, minutos según las distintas series (7-9). Esas diferencias observadas durante el uso aislado de los agentes inhalatorios se mantienen en caso de utilizar opioides coadyuvantes con una diferencia objetivada de 5 minutos en una comparativa reciente (10). Esos tiempos de despertar son medidos desde el momento del cierre del vaporizador hasta la apertura ocular. A pesar de ser una diferencia de relativa poca importancia, en la práctica clínica puede tener su interés en determinadas situaciones donde la agilidad en el recambio de pacientes del quirófano sea fundamental, como por ejemplo en centros con limitados quirófanos y cirugías de corta duración. No obstante, en la práctica habitual estas diferencias suelen minimizarse, ya que el anestesiólogo es consciente de las distintas solubilidades de estos fármacos y normalmente no espera al fin último de la cirugía para cerrar el vaporizador cuando esté empleando sevoflurano.

Debido a la diferente solubilidad en los tejidos de ambos fármacos, su teórica acumulación en el organismo durante las cirugías de larga duración también ha sido objeto de debate. Los trabajos que estudiaron esta diferencia evidenciaron unos resultados que confirmaron un menor tiempo de despertar con desflurano pero sin diferencias en los tiempos de recuperación intermedios y tardíos en cirugías de más de 2 horas de duración (11-13). Los pacientes con mayores consecuencias teóricas serían aquellos con obesidad mórbida con una mayor ponderación del tejido graso liposoluble, pero incluso estos pacientes presentaron el mismo perfil de recuperación intermedio y tardío con ambos fármacos (11).

## Recuperación de actividades habituales del paciente

La recuperación del paciente a sus actividades habituales de la vida diaria también ha sido objeto de debate con resultados contradictorios. Mahmoud y cols., en un estudio con 60 pacientes, refirieron una gran diferencia entre ambos grupos en relación a la capacidad para realizar las actividades rutinarias en el primer día postoperatorio con un 90 % de los pacientes anestesiados con desflurano *versus* tan solo el 51 % en el grupo de sevoflurano (9). Sin embargo, White y cols. no encontraron diferencias de significancia estadística entre ambos grupos (8). El trabajo reciente de De Oliveira y cols. (10) sí demostró una diferencia significativa a favor del desflurano, pero tan solo de 6 puntos (196 *versus*

190) en los resultados de un cuestionario validado sobre la calidad de la recuperación (QoR-40) (14).

## Vía aérea y agentes halogenados

Debido al desagradable olor del desflurano y a su demostrada irritación sobre la vía aérea se desaconseja su uso aislado como agente inductor (15,16). No obstante, Leong y cols. analizaron la inserción de mascarillas laríngeas bajo inducción inhalatoria con desflurano sin documentar eventos adversos importantes, aunque un 5 % de los pacientes anestesiados con desflurano presentaron tos (17). Probablemente, esta baja incidencia de eventos respiratorios podría explicarse por el uso en todos ellos de fentanilo concomitante antes de la inducción anestésica. Este efecto atenuador de la premedicación con fentanilo y midazolam sobre la irritabilidad de la vía aérea causada por la inducción anestésica con desflurano ya había sido descrito hace más de 20 años (18).

La irritabilidad sobre la vía aérea puede presentarse en forma de tos, dolor de garganta y ronquera o manifestaciones más importantes como estridor y laringoespasmos. Estos episodios suelen presentarse con mayor frecuencia durante la educación anestésica, momento durante el cual se ha notificado una mayor incidencia de eventos adversos en pacientes portadores de mascarilla laríngea (19). Este evento adverso también ha sido objeto de comparación entre el uso durante el mantenimiento de la anestesia de sevoflurano y desflurano en varios de los trabajos mencionados. Saros y cols. demostraron una mayor irritabilidad de la vía aérea asociada al uso de desflurano en pacientes sometidos a cirugía vascular ambulatoria (14,2 *versus* 2,8 %) (7). Estos hallazgos se confirmaron en el trabajo de Whitey cols. con una doble incidencia de tos perioperatoria en el grupo de desflurano (60 *vs.* 32 %) (8). En ambos trabajos se analizó el uso de los anestésicos inhalatorios sin utilizar opioides coadyuvantes. Esos resultados se vieron reforzados en un reciente metanálisis que mostró una mayor incidencia de tos durante la retirada de la mascarilla laríngea con el uso de desflurano (20). El mismo grupo que elaboró este metanálisis estudió de forma específica la reactividad de la vía aérea comparando los dos gases anestésicos pero añadieron un protocolo de fentanilo coadyuvante durante el mantenimiento anestésico en los dos grupos. Sus resultados mostraron una incidencia similar de reactividad de la vía aérea en ambos grupos. Los autores concluyeron que el uso concomitante de fentanilo neutraliza las diferencias observadas previamente entre ambos agentes inhalatorios. Esta conclusión fue obtenida tras el análisis de los resultados de trabajos diferentes por lo que para confirmar esta hipótesis sería necesario un nuevo trabajo cuyo objetivo primario fuera la disminución de la reactividad de vía aérea con el uso concomitante de opioides y desflurano. Con anterioridad ya se evidenció que la adición de opioides endovenosos

antes de la inducción inhalatoria con desflurano reducía los episodios de irritación de la vía aérea en ese periodo (18,21).

A pesar de que el empleo concomitante de opioides durante el mantenimiento de la anestesia es una práctica habitual en cirugía ambulatoria, el reciente auge de las técnicas locorreregionales guiadas con ecografía hace que la anestesia combinada sea una opción cada vez más elegida con el consecuente ahorro en el consumo de opioides intraoperatorios. En estos casos la elección del fármaco inhalatorio a emplear podría tener su relevancia, ya que en caso de utilizar desflurano para el mantenimiento anestésico se debería añadir algún opioide endovenoso para minimizar el efecto irritativo sobre la vía aérea. Por otro lado, la posibilidad de realizar una inducción inhalatoria con desflurano asociada a fentanilo para evitar la reactividad de la vía aérea dificultaría el mantenimiento de la ventilación espontánea por el efecto depresor del opiáceo sobre el centro respiratorio en el sistema nervioso central. La conservación de la propia respiración del paciente durante la inducción inhalatoria es una cualidad muy importante en algunos contextos específicos, como por ejemplo una vía aérea presumiblemente dificultosa (22).

### Náuseas y vómitos postoperatorios

La mayor incidencia de náuseas y vómitos en el postoperatorio inmediato es una realidad que todos los anestesiólogos asumimos con el empleo de anestesia inhalatoria. De hecho, su uso es el mayor factor de riesgo de entre los relacionados con la técnica anestésica por encima del uso de opioides, duración de la anestesia o empleo de óxido nitroso (23).

Sin embargo, si nos referimos a la cirugía pediátrica ambulatoria, la reciente revisión de la biblioteca Cochrane concluye que no existe suficiente evidencia para concluir que la anestesia endovenosa con propofol reduce la incidencia de NVPO postoperatorios en relación a la anestesia inhalatoria (24).

Un ensayo clínico randomizado demostró la relación de la anestesia inhalatoria con los NVPO tempranos (0-2 horas tras la cirugía) pero no tenía influencia sobre los de aparición tardía (hasta 24 horas después) (25); característica que se ha confirmado en el reciente metanálisis que comparó el uso de TIVA con anestesia inhalatoria y que ya ha sido mencionado con anterioridad en esta revisión (4).

No se han objetivado diferencias en la frecuencia de presentación de NVPO entre los dos gases anestésicos en los trabajos consultados (7-10). La administración de profilaxis antiemética es imperativa en pacientes con moderado o severo riesgo de NVPO. La administración de terapia

antiemética combinada es más eficaz que el uso de un fármaco aislado, pero en las últimas guías clínicas publicadas de la *American Society for Ambulatory Anesthesiology* no se especifica una terapia determinada (26).

Hace varios años se describieron las propiedades antieméticas postoperatorias del midazolam, benzodiazepina de uso común en cirugía ambulatoria por su escasa vida media (27,28). Se demostró que la administración de 2 mg de midazolam administrados 30 minutos antes del final de una cirugía ambulatoria (histeroscopia y ureteroscopia) era tan eficaz como la administración de 4 mg de ondansetrón en la prevención de las NVPO (29). No obstante, a pesar de ser citado en las guías clínicas anteriormente referidas, no se incluye como fármaco antiemético en sus protocolos (26). El bajo coste del fármaco, así como su amplio uso como ansiolítico en el área quirúrgica, podría disminuir el coste asociado a la profilaxis antiemética y por consiguiente el de la anestesia inhalatoria.

### Dolor postoperatorio

Tampoco se han evidenciado diferencias en el control del dolor postoperatorio según el anestésico inhalatorio empleado en la cirugía (30). Aunque en el trabajo de Oliveira y cols. se objetivó una inesperada reducción en el consumo de opioides postoperatorios con el empleo de desflurano sin relevancia estadística (10), la posibilidad de una hiperalgesia asociada a los anestésicos volátiles ha sido planteada y la velocidad de eliminación del fármaco podría tener una implicación teórica en la intensidad del dolor postoperatorio.

### CONCLUSIONES

Tras la lectura de los trabajos consultados, podemos concluir que tanto sevoflurano como desflurano son fármacos útiles para su empleo en cirugía mayor ambulatoria. Ambos comparten características comunes, pero presentan también importantes diferencias que podrían condicionar su uso en determinados pacientes o técnicas quirúrgicas. La elección de uno u otro dependerá de las características del paciente, las preferencias del anestesiólogo y la política de cada centro. Todavía no existe suficiente evidencia que determine unas indicaciones específicas para cada uno de ellos. Sin embargo, además de las consideraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, los anestesiólogos también debemos considerar otros aspectos relevantes, como los costes de cada fármaco y el flujo de gas fresco a emplear con el fin de gestionar, de una manera más eficaz, la administración de anestesia inhalatoria. Una adecuada selección del agente anestésico y de los flujos a utilizar puede contribuir a un importante ahorro, manteniendo la seguridad del paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kozak LJ, Owings MF, Hall MJ. National Hospital Discharge Survey: 2002 annual summary with detailed diagnosis and procedure data. Vital and Health Statistics. Data from the National Health Survey 2005;13:1-199.
2. Urman RD, Desai SP. History of anesthesia for ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012;25:641-7.
3. Shirakami G, Teratani Y, Namba T, Hirakata H, Tazuke-Nishimura M, Fukuda K. Delayed discharge and acceptability of ambulatory surgery in adult outpatients receiving general anesthesia. *Journal of Anesthesia* 2005;19:93-101.
4. Kumar G, Stendall C, Mistry R, Gurusamy K, Walker D. A comparison of total intravenous anaesthesia using propofol with sevoflurane or desflurane in ambulatory surgery: Systematic review and meta-analysis *Anaesthesia* 2014 May 22 [Epub ahead of print].
5. Golembiewski J. Economic considerations in the use of inhaled anesthetic agents. *Am J Health-SystPharm* 2010;67(8 Suppl 4):S9-12.
6. López Álvarez S. Práctica anestésica y contención de gastos. *Cir May Amb* 2013;18:73-4.
7. Saros GB, Doolke A, Anderson RE, Jakobsson JG. Desflurane vs. sevoflurane as the main inhaled anaesthetic for spontaneous breathing via a laryngeal mask for varicose vein day surgery: a prospective randomized study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:549-52.
8. White PF, Tang J, Wender RH, Yumul R, Stokes OJ, Sloninsky A, et al. Desflurane versus sevoflurane for maintenance of outpatient anesthesia: The effect on early versus late recovery and perioperative coughing. *Anesth Analg* 2009;109:387-93.
9. Mahmoud NA, Rose DJ, Laurence AS. Desflurane or sevoflurane for gynaecological day-case anaesthesia with spontaneous respiration? *Anaesthesia* 2001;56:171-4.
10. de Oliveira GS, Fitzgerald PC, Ahmad S, Marcus RJ, McCarthy RJ. Desflurane/fentanyl compared with sevoflurane/fentanyl on awakening and quality of recovery in outpatient surgery using a Laryngeal Mask Airway: A randomized, double-blinded controlled trial. *J Clin Anesth* 2013;25:651-8.
11. Strum EM, Szenohradszki J, Kaufman WA, Anthonie GH, Manz IL, Lumb PD. Emergence and recovery characteristics of desflurane versus sevoflurane in morbidly obese adult surgical patients: A prospective, randomized study. *Anesth Analg* 2004;99:1848-53.
12. Heavner JE, Kaye AD, Lin BK, King T. Recovery of elderly patients from two or more hours of desflurane or sevoflurano anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003;91:502-6.
13. Chen X, Zhao M, White PF, Li S, Tang J, Wender RH, et al. The recovery of cognitive function after general anesthesia in elderly patients: A comparison of desflurane and sevoflurane. *Anesth Analg* 2001;93:1489-94.
14. Myles PS, Weitkamp B, Jones K, Melick J, Hensen S. Validity and reliability of a postoperative quality of recovery score: The QoR-40. *Br J Anaesth* 2000;84:11-5.
15. Goff MJ, Arain SR, Ficke DJ, Uhrich TD, Ebert TJ. Absence of bronchodilation during desflurane anesthesia: A comparison to sevoflurane and thiopental. *Anesthesiology* 2000;93:404-8.
16. Ghatge S, Lee J, Smith I. Sevoflurane: An ideal agent for adult day-case anesthesia? *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:917-31.
17. Leong WM, Ong EL. Laryngeal mask airway can be inserted with inhaled desflurane induction. *J Anesth* 2005;19:112-7.
18. Kelly RE, Hartman GS, Embree PB, Sharp G, Artusio JF Jr. Inhaled induction and emergence from desflurane anesthesia in the ambulatory surgical patient. The effect of premedication. *Anesth Analg* 1993;77:540-3.
19. Brimacombe J, Holyoake L, Keller C, Barry J, Mecklem D, Blinco A, et al. Emergence characteristics and postoperative laryngopharyngeal morbidity with the laryngeal mask airway: A comparison of high versus low initial cuff volume. *Anaesthesia* 2000;55:338-43.
20. de Oliveira GS, Jr, Girao W, Fitzgerald PC, McCarthy RJ. The effect of sevoflurane versus desflurane on the incidence of upper respiratory morbidity in patients undergoing general anesthesia with a Laryngeal Mask Airway: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth* 2013;25:452-8.
21. Kong CF, Chew STH, Ip-Yam PC. Intravenous opioids reduce airway irritation during induction of anaesthesia with desflurane in adults. *Br J Anaesth* 2000;84:364-7.
22. Cros AM, Chopin F, Lopez C, Kays C. Anesthesia induction with sevoflurane in adult patients with predictive signs of difficult intubation. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002;21:249-55.
23. Apfel CC, Heidrich FM, Jukar-Rao S, Jalota L, Hornuss C, Whelan RP, et al. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 2012;109:742-53.
24. Ortiz AC, AtallahÁN, Matos D, da Silva EMK. Intravenous versus inhalational anaesthesia for paediatric outpatient surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 2. Art. No.: CD009015.
25. Apfel CC, Kranke P, Katz MH, Goepfert C, Papenfuss T, Rauch S, et al. Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: A randomized controlled trial of factorial design. *Br J Anaesth* 2002;88:659-68.
26. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2014;118:85-113.
27. Jung JS, Park JS, Kim SO, Lim DG, Park SS, Kwak KH, et al. Prophylactic antiemetic effect of midazolam after middle ear surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:753-6.
28. Tarhan O, Canbay O, Celebi N, Uzun S, Sahin A, Co kun F, et al. Subhypnotic doses of midazolam prevent nausea and vomiting during spinal anesthesia for cesarean section. *Minerva Anesthesiol* 2007;73:629-33.
29. Lee Y, Wang JJ, Yang YL, Chen A, Lai HY. Midazolam vs. ondansetron for preventing postoperative nausea and vomiting: A randomised controlled trial. *Anaesthesia* 2007;62:18-22.
30. Fassoulaki A, Melemani A, Paraskeva A, Siafaka I, Sarantopoulos C. Postoperative pain and analgesic requirements after anesthesia with sevoflurane, desflurane or propofol. *Anesth Analg* 2008;107:1715-9.