

## ¿Existe relación entre la concentración de inducción anestésica de sevoflurano y la incidencia de agitación postanestésica en niños?

Alejandro González<sup>1</sup>, Nicolas Aeschlimann<sup>1</sup>, Augusto Rolle<sup>1</sup>, Pamela Chomalí<sup>1</sup>, Laura Gebauer<sup>1</sup>, Mauricio Ibacache<sup>1\*</sup>

**Resumen:** Introducción. La inducción anestésica con sevoflurano se asocia con agitación postanestésica (APA) en niños. Concentraciones de sevoflurano mayores a 6% producen actividad cerebral epileptiforme, la que podría estar relacionada a APA.

El propósito de este estudio fue comparar el efecto de dos diferentes concentraciones de inducción anestésica con sevoflurano sobre la incidencia de APA, en niños sometidos a cirugía infraumbilical. Método. Estudio prospectivo y doble ciego, en pacientes de 2 a 7 años, operados de fimosis o hernia inguinal con anestesia general y bloqueo epidural caudal. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir sevoflurano 5% (grupo S5) o sevoflurano 8% (grupo S8). Se registraron variables demográficas, signos vitales, profundidad anestésica utilizando índice bispectral (BIS) y respuesta motora durante distintos momentos de la anestesia. Se evaluó la presencia de agitación en pabellón y recuperación utilizando la escala de APA pediátrica (PAED). Análisis estadístico: t-test o Mann-Whitney y test Chi-cuadrado o Fisher,  $p < 0,05$  considerada significativa. Resultados. Se reclutaron 33 pacientes, 16 en el grupo S5 y 17 en el grupo S8. Ambos grupos fueron comparables en cuanto a variables demográficas, signos vitales, respuesta motora y valores de BIS. No hubo diferencias significativas en la incidencia de APA en pabellón (S5: 31,3% y S8: 35,3%) y en recuperación (S5: 43,8% y S8: 41,2%), entre los grupos. Conclusión. No habría relación entre la concentración de inducción anestésica de sevoflurano y la incidencia de APA en niños sometidos a cirugía infraumbilical con anestesia general y bloqueo caudal.

**Palabras clave:** niños; agentes inhalatorios; sevoflurano; agitación postanestésica; inducción anestésica.

**Abstract:** Introduction. Induction of anesthesia with sevoflurane is associated with post-anesthetic agitation (PAA) in children. Sevoflurane concentration greater than 6% produces epileptiform brain activity, which could be related to PAA.

The aim of this study was to compare the effect of two different sevoflurane concentrations for anesthesia induction on the incidence of PAA in children undergoing infraumbilical surgery. Method. Prospective, double blind study, performed in patients 2 to 7 years of age, undergoing circumcision or inguinal hernia repair under general anesthesia and epidural caudal block. Patients were randomized to receive sevoflurane 5% (S5 group) or sevoflurane 8% (S8 group), during anesthesia induction. Demographic variables, vital parameters, anesthesia depth using bispectral index (BIS) and motor responses during different moments of anesthesia were recorded. The presence of agitation in the operating room and recovery room were determined using the pediatric PAA scale (PAED). Statistical analysis: t-test or Mann-Whitney, and Chi-square or Fisher test,  $p < 0.05$  considered significant. Results. Thirty-three patients were enrolled, 16 in the S5 group and 17 in the S8 group. Demographic variables, vital parameters, motor responses and BIS values were comparable between both groups. There were no significant differences in the incidence of PAA in the operating room (S5: 31.3% and S8: 35.3%) or in the recovery room (S5: 43.8% and S8: 41.2%), between both groups. Conclusion. Sevoflurane concentration used for induction of anesthesia would not be related to the incidence of PAA in children undergoing infraumbilical surgery under general anesthesia and epidural caudal block.

**Keywords:** children; inhaled agents; sevoflurane; post-anesthetic agitation; emergence agitation; anesthesia induction.

Fecha de envío: 12 de mayo de 2017 - Fecha de aceptación: 13 de diciembre de 2017

(1) División de Anestesiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica.

\*Autor de correspondencia: [mibacach@med.puc.cl](mailto:mibacach@med.puc.cl)



## Introducción

La agitación post-anestésica (APA) es un disturbio mental que ocurre durante el despertar de la anestesia general, caracterizado por confusión mental, alucinaciones, desorientación, irritabilidad, agitación y llanto desconsolado (Vlajkovic & Sindjelic, 2007; Dahmani *et al.*, 2014). Es más frecuente en pacientes pediátricos, en quienes se reporta una incidencia de 10 a 80 % (Silklich & Lerman, 2004; Vlajkovic & Sindjelic, 2007; Chandler *et al.*, 2013; Dahmani *et al.*, 2014).

No existe una etiología definida que explique porque se produce la APA. Sin embargo, se han descrito factores asociados tales como ansiedad preoperatoria, edad preescolar, técnica anestésica utilizada, tipo de cirugía, dolor postoperatorio, etc. (Vlajkovic & Sindjelic, 2007; Dahmani *et al.*, 2014). La agitación es más frecuentemente observada después de anestesia con agentes inhalatorios, especialmente con el uso de sevoflurano, que con agentes endovenosos (Chandler *et al.*, 2013; Dahmani *et al.*, 2014).

Sevoflurano es el agente inhalatorio más utilizado en la inducción y mantención de la anestesia de pacientes pediátricos, debido a sus propiedades farmacológicas y físico-químicas. Es bien tolerado por vía inhalatoria, permite una rápida inducción y despertar anestésico, con escasos efectos adversos (Costi *et al.*, 2014; Frawley & Davidson, 2017). Sin embargo, desde su incorporación en clínica, la incidencia de APA en niños ha aumentado (Voepel-Lewis *et al.*, 2003; Kuratani & Oi, 2008; Dahmani *et al.*, 2014; Costi *et al.*, 2014). Algunos estudios muestran que la inducción anestésica con sevoflurano, en concentraciones de 8%, produce actividad electroencefalográfica (EEG) de tipo epileptiforme en un alto porcentaje de pacientes (Schultz *et al.*, 2012; Kreuzer *et al.*, 2014) y que la incidencia de estos cambios EEG disminuye cuando se utilizan concentraciones menores de 6%, de 76% a 52% respectivamente (Kreuzer *et al.*, 2014). Dado esto, sería factible pensar que la APA podría ser un fenómeno dosis dependiente del agente inhalatorio. Se ha evaluado el efecto de la profundidad anestésica con sevoflurano sobre la intensidad de APA (Faulk *et al.*, 2010; Frederick *et al.*, 2016); sin embargo, hasta donde sabemos, no se ha evaluado el efecto de la inducción anestésica con diferentes concentraciones de sevoflurano. Por lo tanto, podemos plantear la hipótesis que una inducción anestésica con sevoflurano en concentraciones menores de 6% se asociaría a una menor incidencia de APA.

El objetivo de este estudio es comparar el efecto de dos diferentes concentraciones de inducción anestésica con sevoflurano sobre la incidencia de APA, en niños sometidos a cirugía infraumbilical con anestesia general y bloqueo epidural caudal para el tratamiento del dolor postoperatorio.

## Material y método

Con la aprobación del comité de ética institucional y el consentimiento informado de los padres, se realizó un estudio prospectivo, aleatorio y doble ciego, en pacientes de 2 a 7 años de edad, ASA I (pacientes sanos, sin comorbilidades), programados para cirugía electiva de fimosis o hernia inguinal no complicada con anestesia general y bloqueo epidural caudal (BEC), en el Hospital Clínico UC-Christus. Se excluyeron pacientes ASA II o mayor (pacientes con comorbilidades con o sin impacto sistémico), alteración cognitiva y/o del desarrollo psicomotor, antecedentes de susceptibilidad a hipertermia maligna y contraindicaciones para el uso de BEC tales como trastornos de la coagulación, alteración cutánea en el sitio de punción o rechazo del padre.

Los pacientes participantes fueron asignados aleatoriamente, de acuerdo a la concentración de sevoflurano para la inducción anestésica, a uno de los siguientes grupos:

- Sevoflurano al 5%: grupo S5
- Sevoflurano al 8%: grupo S8

Uno de los investigadores ajeno al manejo clínico del paciente, previo a la inducción anestésica, programó el vaporizador de sevoflurano con la concentración asignada, cebó el circuito anestésico con sevoflurano en oxígeno a 6 L/min, durante un minuto y confirmó la concentración de anestésico, asignada para inducir al paciente, utilizando un analizador de gases. El vaporizador y el analizador de gases se mantuvieron ocultos a la vista del anestesista a cargo. A continuación se realizó la inducción inhalatoria y los pacientes fueron monitorizados con oximetría de pulso, concentración de CO<sub>2</sub> y de sevoflurano espirado. Obtenida la pérdida de conciencia, se instaló una vía venosa periférica (VVP) y se completó la monitorización con electrocardiografía continua, presión arterial no invasiva e índice biespectral (BIS) para profundidad anestésica. Luego se insertó una máscara laríngea (ML) y, una vez comprobada su correcta posición, se disminuyó la concentración de sevoflurano a 4% en ambos grupos. Posteriormente se realizó un bloqueo caudal utilizando levobupivacaína isobara al 0,25%, en dosis de 0,5 o 1 mL/kg para cirugía de fimosis o hernia inguinal respectivamente. Finalizado el BEC, en ambos grupos se disminuyó la concentración de sevoflurano a un 75% de la concentración alveolar mínima (0,75 MAC) correspondiente a la edad del paciente y se esperó 15 minutos antes de comenzar la cirugía. Un fracaso del BEC se definió como cualquier aumento del 20% de la frecuencia cardíaca y/o de la presión arterial media, respecto de los valores previos a la incisión, y/o movimientos corporales del paciente con el comienzo de la cirugía. La mantención anestésica posterior quedó a discreción del anestesista a cargo del paciente.

Se registró si hubo respuesta, entendida como rechazo, movimientos corporales o cambios hemodinámicos, ante la instalación de la VVP, inserción de la ML y/o punción caudal. Se evaluó éxito o fracaso del BEC. Se registraron la presión arterial, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno periférico, nivel de BIS y concentración de sevofluorano espirado en los siguientes momentos de la anestesia: instalación VVP, inserción ML, realización BEC, inicio de la cirugía y finalización de la cirugía. Se midió la duración de la inducción (comienzo de la inducción hasta disminución de sevofluorano a 4%), duración de la cirugía (inicio a cierre de la incisión quirúrgica) y duración de la anestesia (comienzo inducción hasta suspensión de la anestesia). Se consignó si se utilizaron opiáceos, otras drogas hipnóticas y eventos adversos ocurridos durante la cirugía.

Utilizando la escala para APA pediátrica (Pediatric Anesthesia Emergence Delirium, PAED) (Silkich & Lerman, 2004), se registró la presencia de agitación al despertar en pabellón, al ingreso a la unidad de recuperación postoperatoria y luego cada 15 minutos durante 120 minutos o hasta el traslado desde esta unidad. Se definió agitación como cualquier puntaje PAED mayor a 10. Se midió la presencia e intensidad dolor postoperatorio utilizando la escala CHIPPS (Children's and Infants Postoperative Pain Scale) (Büttner & Finke, 2000) o la escala visual análoga (EVA), de acuerdo a la edad del paciente.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v22 (IBM Software, USA). Se evaluaron diferencias entre ambas ramas de estudio utilizando test T de Student o U de Mann-Whitney para a variables intervalares; test Chi Cuadrado o test exacto de Fischer para asociación entre variables categóricas. Se consideró significativa un valor  $p < 0,05$ .

En el cálculo del tamaño muestral se consideró que la incidencia de APA en niños inducidos con sevofluorano al 8% en nuestro hospital es 40% (González *et al.*, 2016) y se asumió una disminución de 50% al utilizar sevofluorano al 5%, basado en que concentraciones menores de 6% disminuyen la ocurrencia de actividad EEG epileptiforme (Kreuzer *et al.*, 2014). El análisis de poder determinó que se necesitan 78 pacientes por grupo para demostrar una diferencia entre ambas concentraciones de inducción, con un poder de 80% y un nivel de significancia de 0,05. Debido a la dificultad para reclutar pacientes pediátricos y a los costos asociados a la monitorización BIS, se planificó realizar una evaluación interina previo a completar el reclutamiento del 25% de los pacientes, para detectar diferencias en la incidencia de APA. Un resultado con valor de  $p < 0,1$  se consideraría significativo como para continuar el estudio.

## Resultados

Los resultados reportados corresponden al análisis interino planificado con, aproximadamente, 22% de los pacientes totales calculados en el tamaño muestral.

Se reclutaron 33 pacientes, 16 en el grupo S5 y 17 en el grupo S8; todos completaron el seguimiento hasta el alta desde la unidad de recuperación postoperatoria.

Ambos grupos fueron comparables en términos de sus características demográficas (Tabla 1). No hubo diferencias entre los grupos en las respuestas a los estímulos de instalación de la VVP ( $p = 0,58$ ), inserción de la ML ( $p = 1,0$ ) y punción del BEC ( $p = 0,23$ ). El BEC fue exitoso en el 100% de los pacientes reclutados. Los valores de presión arterial, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno registrados durante la anestesia fueron similares entre ambos grupos. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en los valores de BIS medidos en distintos momentos de la anestesia (Tabla 2). La concentración espirada de sevofluorano se mantuvo en los niveles asignados por protocolo durante toda la anestesia. No se administraron opiáceos ni otros hipnóticos a ningún paciente. Los tiempos de duración de la inducción, de la cirugía y de la anestesia fueron similares entre los grupos (Tabla 3).

**Tabla 1:** Características demográficas

Variables	Sevofluorano 5%	Sevofluorano 8%	p
Pacientes (n)	16	17	
Edad (años)	4 ± 1,3	4,2 ± 1,3	0,75
Peso (Kg)	18,6 ± 2,7	19,7 ± 4,2	0,35
Sexo (n)			
Masculino	11	16	0,085
Femenino	5	1	

**Tabla 2:** Valores de BIS en distintos momentos de la anestesia

Momento de medición	Sevofluorano 5%	Sevofluorano 8%	p
Instalación vía venosa	46,3	42,7	0,47
Inserción máscara laríngea	45,1	40,1	0,37
Punción caudal	47	42,1	0,21
Incisión quirúrgica	54,4	52,9	0,73
Finalización cirugía	59,1	60	0,73

**Tabla 3:** Tiempos de inducción, cirugía y anestesia

Duración (min)	Sevoflurano 5%	Sevoflurano 8%	p
Inducción	7,7 ± 2,7	6,5 ± 2,9	0,22
Cirugía	26,4 ± 8,6	25,9 ± 9,2	0,86
Anestesia	56,7 ± 9,3	55,1 ± 12,6	0,66

La incidencia de agitación al despertar en pabellón fue 31,3% en el grupo S5 y 35,3% en el grupo S8, con una p de 0,8. La incidencia de agitación en la unidad de recuperación fue 43,8% y 41,2% para los grupos S5 y S8 respectivamente, con una p de 0,88.

Los pacientes no presentaron dolor durante su estadía en la unidad de recuperación.

El análisis matemático interino para demostrar una diferencia estadística con los porcentajes de agitación obtenidos en este estudio, con una potencia de 80% y una confianza del 95%, reveló que el tamaño muestral requerido es de 1.414 pacientes por rama.

## Discusión

En el análisis interino de este estudio no se encontró diferencia, estadísticamente significativa, en la incidencia de APA entre los pacientes pediátricos inducidos con sevoflurano 5% o con sevoflurano 8%, operados de cirugía infraumbilical con anestesia general y BEC. Sin embargo, este resultado puede ser consecuencia de una falta de potencia del estudio, al momento de realizar el análisis, para encontrar una real diferencia en cuanto a agitación entre ambos grupos; lo cual es una limitante importante de nuestra investigación.

La incidencia de APA encontrada concuerda con los valores reportados en la literatura (Silklich & Lerman, 2004; Vlajkovic & Sindjelic, 2007; Chandler *et al.*, 2013; Dahmani *et al.*, 2014) y con nuestra propia experiencia en más de 200 pacientes pediátricos sometidos a cirugía general (González *et al.*, 2016).

En cuanto a la APA propiamente tal, esta ocurre en los primeros 30 minutos después de despertar de la anestesia general, es auto-limitada, frecuentemente se resuelve en forma espontánea, los pacientes no recuerdan el episodio y no produciría consecuencias a largo plazo (Vlajkovic & Sindjelic, 2007; Dahmani *et al.*, 2014; Costi *et al.*, 2014). Las potenciales consecuencias ocurren, fundamentalmente, durante un episodio de agitación, en que los niños se pueden autolesionar, lesionar el sitio quirúrgico, retirarse catéteres venosos y/o drenajes quirúrgicos y lesionar a quienes los cuidan; además, generan estrés y preocupación en el entorno. La prevención de tales riesgos podría requerir de contención física del paciente y/o tratamiento de la agitación con fármacos tales

como opiáceos, hipnóticos o sedantes (Vlajkovic & Sindjelic, 2007; Dahmani *et al.*, 2014; Costi *et al.*, 2014).

La etiología y mecanismo por el que se produce la APA no se conoce exactamente. Se han descrito múltiples factores predisponentes o asociados a la ocurrencia de agitación. Habría factores relacionados al paciente que incluyen la edad, la ansiedad preoperatoria y el temperamento del niño; factores asociados a la cirugía que incluyen el dolor postoperatorio y el tipo de cirugía, y factores anestésicos tales como un rápido despertar y características intrínsecas de los anestésicos (Vlajkovic & Sindjelic, 2007; Dahmani *et al.*, 2014; Costi *et al.*, 2014). De acuerdo a lo señalado, la prevención de APA debería incluir estrategias para disminuir la ansiedad preoperatoria, proveer una adecuada analgesia postoperatoria y la administración intraoperatoria de fármacos sedantes. De estos últimos, la evidencia actual favorece el uso de dexmedetomidina, agonista alfa 2 adrenérgico que, adicionalmente, tiene efecto anestésico, analgésico y previene las náuseas y vómitos postoperatorios; sin embargo, puede prolongar el despertar anestésico y la estadía en la unidad de recuperación (Dahmani *et al.*, 2014; Pickard *et al.*, 2014).

El sevoflurano es un anestésico inhalatorio que se caracteriza por producir un rápido despertar, lo que permitiría que el dolor agudo y la ansiedad se manifiesten precozmente. Además, se ha sugerido que este anestésico inhalatorio tendría un efecto estimulante sobre el sistema nervioso central, que se manifestaría como actividad EEG epileptiforme (Costi *et al.*, 2014; Schultz *et al.*, 2012; Kreuzer *et al.*, 2014). Estos cambios EEG serían más frecuentes cuando se utilizan concentraciones de sevoflurano mayores a 6% durante la inducción anestésica (Schultz *et al.*, 2012; Kreuzer *et al.*, 2014). En este escenario, era factible pensar que esta actividad EEG podría producir APA en niños y que utilizar dosis bajas de sevoflurano para la inducción disminuirían la incidencia de agitación. Sin embargo, nuestros resultados no nos permiten concluir si habría relación entre la concentración de sevoflurano utilizada en la inducción y la incidencia de agitación. Tampoco podemos saber si bajas dosis de inducción, por ejemplo sevoflurano 5%, producen cambios cerebrales como los descritos, ya que no medimos actividad EEG, lo cual es una limitante adicional de este estudio. Por otra parte, estudios recientes no encontraron relación entre la profundidad hipnótica alcanzada durante mantención anestésica con sevoflurano y la incidencia e intensidad de APA (Faulk *et al.*, 2010; Frederick *et al.*, 2016). Al parecer, no sería la concentración de sevoflurano, utilizada durante la inducción o mantención anestésica, un factor importante en la ocurrencia de APA. Estudios in vitro muestran que este anestésico inhalatorio estimula neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus (región anatómica que controla la excitabilidad del sistema nervioso central), lo que podría constituir uno de los mecanismos causante de agitación y explicaría el efecto preventivo

de la administración intraoperatoria de agonistas  $\mu_2$  adrenérgicos (Yasui *et al.*, 2007). Se ha sugerido que el sevoflurano alteraría la reconexión cerebral fisiológica habitual del despertar, retardando la actividad cortical, mecanismo que también podría explicar la ocurrencia de APA (Dahmani *et al.*, 2014).

La APA en niños es un fenómeno multifactorial y, dada su incidencia variable, es difícil que un solo factor pueda contribuir a modificar considerablemente su incidencia. El uso de sevoflurano es claramente un factor predisponente o causante (Voepel-Lewis *et al.*, 2003; Yasui *et al.*, 2007; Kuratani & Oi, 2008; Chandler *et al.*, 2013; Costi *et al.*, 2014; Dahmani *et al.*, 2014); no sabemos si este efecto es dosis dependiente, se debe a las alteraciones EEG que produce, a la estimulación noradrenérgica cerebral mencionada, a sus propiedades farmacológicas o solo a sus características intrínsecas. Cabe señalar que el dolor postoperatorio, que es otro factor predisponente o cuyas manifestaciones se puede confundir con APA (Vlajkovic & Sindjelic, 2007; Dahmani *et al.*, 2014; Costi *et al.*, 2014), fue adecuadamente tratado en este estudio con el uso de anestesia epidural caudal; por tanto, no fue un factor que pudiera incidir en la presencia de agitación.

Habitualmente, la inducción anestésica en niños se realiza con concentraciones de sevoflurano de 6% a 8% (Deutsch *et al.*, 2017). A raíz de las publicaciones que muestran actividad EEG epileptiforme con esas concentraciones, existe la tendencia a utilizar concentraciones menores para la inducción anestésica. En este estudio, la calidad de la inducción anestésica obtenida con sevoflurano 5% fue adecuada, en términos de la respuesta clínica a diversos estímulos y a la profundidad anestésica alcanzada.

Si bien una limitante importante de nuestro estudio es la falta de potencia previamente señalada, la revisión matemática de tamaño muestral, con el 22% de los pacientes totales previamente determinados, para demostrar una diferencia estadística utilizando los porcentajes de agitación obtenidos en este estudio, mostró que el tamaño muestral requerido habría sido de 1.414 pacientes por rama, lo que indica que probablemente, en la práctica clínica, no existirían diferencias reales entre ambos grupos. El análisis interino realizado, considerando las incidencias de agitación encontradas, los valores de *p* y la revisión del tamaño muestral, nos obliga a no continuar el estudio.

Conforme al análisis de los resultados obtenidos en este estudio y considerando un potencial problema de poder insuficiente, no podemos concluir que no exista relación entre la concentración de sevoflurano utilizado en la inducción anestésica y la incidencia de APA en niños, sometidos a cirugía infraumbilical con anestesia general y bloqueo epidural caudal para manejo del dolor postoperatorio. La realización de un nuevo estudio con un tamaño muestral

adecuado o la utilización de un diseño diferente, como un estudio de no inferioridad, podría ayudar a responder esta interrogante.

## Referencias

- Büttner W & Finke W. (2000). Analysis of behavioural and physiological parameters for the assessment of postoperative analgesic demand in newborns, infants and Young children: a comprehensive report on seven consecutive studies. *Paediatr Anaesth* **10**, 303-318.
- Chandler JR, Myers D, Mehta D, Whyte E, Groberman MK, Montgomery CJ & Ansermino JM. (2013). Emergence delirium in children: a randomized trial to compare total intravenous anesthesia with propofol and remifentanyl to inhalational sevoflurane anesthesia. *Pediatr Anesth* **23**, 309-315.
- Costi D, Cyna AM, Ahmed S, Stephens K, Strickland P, Ellwood J, Larsson JN, Chooi C, Burgoyne LL & Middleton P. (2014). Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation in children. *The Cochrane Database of Syst Rev* **9**, CD007084. doi: 10.1002/14651858.CD007084.pub2. Review
- Dahmani S, Delivet H, Hilly J. (2014). Emergence delirium in children: an update. *Curr Opin Anaesthesiol* **27**, 309-315.
- Deutsch N, Ohliger S, Motoyama EK & Cohen IT. (2017). Induction, Maintenance, and Recovery. In *Anesthesia for Infants and Children*, ed. Davis PJ & Cladis FP, pp. 370-398. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier.
- Faulk DJ, Twite MD, Zuk J, Pan Z, Wallen B & Friesen RH. (2010). Hypnotic Depth and the Incidence of Emergence Agitation and Negative Postoperative Behavioral Changes. *Paediatr Anaesth* **20**, 72-81.
- Frawley G & Davidson A. (2017). Inhaled Anesthetic Agents. In *Anesthesia for Infants and Children*, ed. Davis PJ & Cladis FP, pp. 200-213. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier.
- Frederick HJ, Wofford K, de Lisle Dear G & Schulman SR. (2016). A Randomized Controlled Trial to Determine the Effect of Depth of Anesthesia on Emergence Agitation in Children. *Anesth Analg* **122**, 1141-1146.
- González A, Ibacache M, Puga V, Carmona J, De la Fuente N & Zamora M. (2016). Determinación de factores de riesgo de agitación post-anestésica en pacientes pediátricos. *Rev Chil Anest* **45** (Supl 1), S31-32.
- Kreuzer I, Osthaus WA, Schultz A & Schultz B. (2014). Influence of the Sevoflurane Concentration on the Occurrence of Epileptiform EEG Patterns. *PLoS ONE* **9**, e89191. doi:10.1371/journal.pone.0089191.

- Kuratani N & Oi Y. (2008). Greater incidence of emergence agitation in children after sevoflurane anesthesia as compared with halothane: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* **109**, 225-232.
- Pickard A, Davies P, Birnie K & Beringer R (2014). Systemic review and meta-analysis of the effect of intraoperative  $\mu_2$ -adrenergic agonists on postoperative behavior in children. *Br J Anaesth* **112**, 982-990.
- Schultz B, Otto C, Schultz A, Osthaus WA, Krauß T, Dieck T, Sander B, Rahe-Meyer N & Raymondos K. (2012). Incidence of Epileptiform EEG Activity in Children during Mask Induction of Anaesthesia with Brief Administration of 8% Sevoflurane. *PLoS ONE* **7**, e40903. doi:10.1371/journal.pone.0040903.
- Silkich N & Lerman J. (2004). Development and Psychometric Evaluation of the Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale. *Anesthesiology* **100**, 1138-1145.
- Vlajkovic GP, Sindjelic RP. (2007). Emergence Delirium in Children: Many Questions, Few Answers. *Anesth Analg* **104**, 84-91.
- Voepel-Lewis T, Malviya S & Tait AR. (2003). A prospective cohort study of emergence agitation in the pediatric postanesthesia care unit. *Anesth Analg* **96**, 125-130.
- Yasui Y, Masaki E & Kato F (2007). Sevoflurane Directly Excites Locus Coeruleus Neurons of Rats. *Anesthesiology* **107**, 992-1002.