

DOI: <https://doi.org/10.5554/22562087.e1055>

La premedicación con midazolam en cirugías de bajo riesgo quirúrgico en niños no reduce el delirio posoperatorio. Estudio de cohorte prospectivo

Premedication with midazolam in low-risk surgery in children does not reduce postoperative delirium. Prospective cohort study

Víctor Hugo González Cárdenas^{a,e} , Daniel Santiago Benítez Ávila^{e,f}, Wilson Javier Gómez Barajas^{a,g}, Mario Alexander Tamayo Reina^{a,g}, Igor Leonardo Pinzón Villazón^{h,i}, José Luis Cuervo Pulgarín^{a,g}, William Sneyder Díaz^{a,g}, Ivonne Alejandra Martínez^{a,g}

^a Departamento de Anestesiología, Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS). Bogotá, Colombia.

^b Departamento de Anestesiología, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana. Chía, Colombia.

^c Dolor Crónico Pediátrico, McGill University, Montreal, Canadá.

^d Hospital Universitario de la Samaritana. Bogotá, Colombia.

^e Los Cobos Medical Center. Bogotá, Colombia.

^f Clínica Country. Bogotá, Colombia.

^g Hospital Infantil Universitario de San José. Bogotá, Colombia.

^h Departamento de Anestesiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

ⁱ Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia

Correspondencia: Carrera 52 No. 67^a-71, cuarto piso, Salas de Cirugía, Oficina de Anestesiología, Fundación Hospital Infantil Universitario de San José. Bogotá, Colombia. **E-mail:** vhgonzalez@fucsalud.edu.co

Resumen

¿Qué sabemos acerca de este problema?

• El delirio pediátrico de emergencia es una de las complicaciones anestésicas más frecuentes y temidas, tanto por el equipo anestésico, como por el paciente y su familia.

• El uso de midazolam en niños para la prevención de la ocurrencia de delirio presenta evidencia controversial.

¿Qué aporta este estudio de nuevo?

• La incidencia de delirio continua siendo importante en población pediátrica colombiana y es cercana al 14%.

• El uso de midazolam prequirúrgico no está asociado con una reducción en la incidencia de delirio en cirugías de bajo riesgo en niños.

¿Como citar este artículo?

González Cárdenas VH, Benítez Ávila DS, Gómez Barajas WJ, Tamayo Reina MA, Pinzón Villazón IL, Cuervo Pulgarín JL, et al. Premedication with midazolam in low-risk surgery in children does not reduce the incidence of postoperative delirium. Cohort study. Colombian Journal of Anesthesiology. 2023;51:e1055.

Introducción: El delirio pediátrico posoperatorio es una complicación frecuente para la cual se han sugerido medidas farmacológicas de prevención. El uso de midazolam como estrategia profiláctica aún no ha sido suficientemente evaluado. A pesar de que se emplea para la ansiedad de separación pediátrica prequirúrgica, su papel en delirio aún no se ha establecido.

Objetivo: Cuantificar la incidencia de delirio pediátrico posoperatorio en pacientes sometidos a cirugías de bajo riesgo quirúrgico, expuestos a premedicación basada en midazolam oral y adicionalmente, explorar los factores protectores y de riesgo asociados a la ocurrencia.

Materiales y métodos: Estudio observacional analítico prospectivo con un diseño de cohorte. Se seleccionaron niños por conveniencia de acuerdo con la lista quirúrgica diaria en salas de cirugía. Como criterios de inclusión se tomaron sujetos entre 2 y 10 años de edad, ASA I-III, sometidos a cirugías de bajo riesgo quirúrgico. Posteriormente se realizó seguimiento concurrente y longitudinal al ingreso a la unidad de recuperación posanestésica (UCPA) durante la primera hora de estancia.

Resultados: Se incluyeron 518 niños. La incidencia global de delirio fue del 14,4 % (IC 95 %:11,4 %-17,5 %). En el subgrupo expuesto a midazolam se analizaron 178 niños, quienes presentaron una incidencia de delirio del 16,2 % (IC 95 %:10,8 %-21,7 %). Estos pacientes presentaron una mayor tendencia a delirio con el uso de sevoflurano o fentanilo, y/o cuando presentaron dolor severo posoperatorio. Pacientes con exposición a propofol y/o remifentanilo exhibieron incidencias inferiores.

Conclusiones: No se encontró una reducción en la incidencia de delirio pediátrico de emergencia asociada al empleo de midazolam oral prequirúrgico en cirugías de bajo riesgo. Se requieren estudios prospectivos controlados e investigación adicional para el estudio de la efectividad y seguridad de esta intervención.

Palabras clave: Delirio; Delirio del despertar; Pediatría; Midazolam; Dolor posoperatorio; Anestesiología.

Read the English version of this article on the journal website www.revcolanest.com.co

Copyright © 2022 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación (S.C.A.R.E.).

Este es un artículo de acceso abierto bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abstract

Introduction: Pediatric postoperative delirium is a frequent complication for which preventive pharmacological measures have been suggested. The use of midazolam as a prophylactic strategy has not yet been thoroughly assessed. Notwithstanding the fact that it is used in pediatric presurgical separation anxiety, its role in delirium is yet to be established.

Objective: To quantify the incidence of pediatric postoperative delirium in patients undergoing low risk surgical interventions, exposed to oral midazolam-based premedication and to explore the protective and risk factors associated with the development of delirium.

Methods: Prospective, analytical observational study with a cohort design. Children were conveniently selected in accordance with the daily list of surgical procedures in the operating rooms. The inclusion criteria were children between 2 and 10 years old, ASA I-II, undergoing low risk surgeries. Concurrent and longitudinal follow-up was then conducted upon admission to the post-anesthesia care unit (PACU) for the first hour.

Results: A total of 518 children were included. The overall incidence of delirium was 14.4 % (95 % CI: 11.4 %-17.5 %). In the subgroup exposed to midazolam, 178 children were analyzed, with an incidence of delirium of 16.2% (95% CI of 10,8 %-21,7). These patients exhibited a higher tendency to delirium with the use of sevoflurane or fentanyl, and/or when presenting with severe postoperative pain. Patients exposed to propofol and/or remifentanyl showed lower incidences.

Conclusions: No reduction in the incidence of emergency pediatric delirium associated with the use of pre-surgical oral midazolam in low risk surgical procedures. Prospective controlled trials and additional research are required to study the effectiveness and safety of this intervention.

Keywords: Delirium; Emergence delirium; Pediatrics; Midazolam; Postoperative pain; Anesthesiology.

INTRODUCCIÓN

Delirio posoperatorio, delirio de emergencia (del despertar) y excitación posanestésica son términos utilizados indistintamente para englobar un grupo de alteraciones observadas en niños durante la fase de recuperación de la anestesia general. De acuerdo con la descripción novel de Sikich y Lerman, este fenómeno se debe apreciar como "una alteración en la conciencia y atención de un niño a su entorno, cursando con desorientación y alteraciones perceptivas (incluida hipersensibilidad a los estímulos y un comportamiento motor hiperactivo, en el período inmediato posterior a la anestesia)"(1). Esta definición no concierne al delirio presente en condiciones críticas (cuidados intensivos), ni hace referencia al delirio fuera de quirófanos. Dichos fenómenos y escenarios están fuera del alcance del presente estudio.

Los casos de delirio posoperatorio aumentan la angustia de cuidadores y personal médico. De hecho, los pacientes a menudo se autolesionan, retiran drenajes o catéteres y entorpecen los resultados quirúrgicos y anestésicos, lo cual se constituye en factor de riesgo para complicaciones(2). La comunidad científica ha generado guías

y protocolos basados en la evidencia y experiencia de expertos con el fin de prevenirlo y/o tratarlo oportunamente, pero hasta la fecha su etiología y fisiopatología son poco claros, por lo que faltan datos sólidos que respalden una profilaxis y manejo adecuado(3). Si bien, la literatura aporta diversos conocimientos, es más la controversia y la disyuntiva, que el acuerdo conseguido en el campo.

De acuerdo con las guías de la Sociedad Europea de Anestesiología sobre delirio posoperatorio, publicadas en 2017(4), la prevalencia de este fenómeno a escala mundial oscila entre el 4 y el 80 % (dependiendo del artículo que se analice), no obstante, hay un importante desconocimiento de su prevalencia en Suramérica. Solo hasta 2018, el estudio desarrollado por González et al., describió una incidencia del 13,2 %, para población colombiana entre los 2 y 10 años, durante el posoperatorio de cirugía de bajo riesgo(5). Lo anterior se correlaciona con los datos estadísticos encontrados en artículos contemporáneos y posteriores a los estudios de validación de la escala PAEDS, los cuales, de hecho, han fundamentado tanto los requisitos asistenciales como los criterios investigativos en el campo; un caso específico es el estudio de Voepel-Lewis(6). De acuerdo con esta información y con la

necesidad de evitar dicho desenlace, se han estructurado estrategias farmacológicas y no farmacológicas de prevención. Entre ellas, la inclusión del midazolam ha sido indicada como un potente factor protector en población pediátrica(4,7-9); sin embargo, esta afirmación ha sido cuestionada por diversos autores(10-14). En un estudio previo de este mismo grupo de investigación, se describió un aparente efecto positivo en pacientes que recibieron midazolam IV en la coinducción anestésica(5).

El objetivo del presente estudio fue determinar la incidencia de delirio pediátrico posoperatorio en niños entre los 2 y 10 años sometidos a cirugías de bajo riesgo con anestesia general. Adicionalmente, describir la incidencia de delirio y factores asociados en quienes recibieron midazolam oral como premedicación el día del procedimiento, para el manejo de ansiedad de separación.

MÉTODOS

Estudio observacional analítico prospectivo de cohorte. Fueron incluidos niños entre 2 y 10 años de edad, clasificados como ASA-PS I o II (sigla en inglés de Clasificación del

Estado Físico de la Sociedad Americana de Anestesiología), sometidos a procedimientos quirúrgicos de bajo riesgo, con anestesia general. Basados en el estudio publicado por González et al. en 2018(5), el cual determinó una prevalencia de delirio de emergencia del 13,2 % en población pediátrica no expuesta a midazolam, cumpliendo criterios similares de selección a los contemplados en este trabajo, con un riesgo relativo hipotético de al menos 2,3 y una relación expuesto/no expuesto de 2,0, bajo un poder del 80 % y una confianza del 95 %, se calculó una cohorte de al menos 507 registros (169 de ellos bajo exposición a midazolam y 338 registros en pacientes no sometidos al citado medicamento). Fueron excluidos los registros de pacientes con secuelas neurológicas preoperatorias, y aquellos que fueron trasladados a cuidado intensivo pediátrico.

Los criterios de selección se evaluaron a su ingreso a la Unidad de Cuidado Posanestésico (UCPA), posteriormente se hizo seguimiento concurrente y longitudinal, acompañando la monitoría del equipo asistencial del servicio quirúrgico de la institución. Como parámetro diagnóstico de delirio de emergencia se empleó la escala PAEDS (Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale)(1). Adicionalmente, se utilizó la escala CHEOPS (Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale)(15) para determinar la presencia de dolor agudo no controlado. En el formato de recolección de datos también se incluyeron los valores de la escala de Aldrete(16), el uso de medicamentos para control de delirio y la variable dolor. Las mediciones se registraron desde su ingreso a la UCPA y cada 20 minutos hasta cumplir la primera hora de seguimiento. El delirio "global" y la presencia de dolor agudo no controlado "global" se calcularon con base en los casos incidentes durante la primera hora; igualmente, las incidencias de delirio y dolor a los minutos 0, 20, 40 y 60. Similares mediciones se realizaron al subgrupo expuesto a midazolam oral como premedicación.

Se complementó la base de datos con la información demográfica (como peso, edad

y género), variables clínicas prequirúrgicas (como comorbilidades) e información quirúrgica (como tipo de procedimiento, tiempos quirúrgicos y anestésicos, inducción anestésica y mantenimiento anestésico, entre otros). Finalmente, se registraron los datos de seguridad como complicaciones anestésicas y quirúrgicas.

El protocolo de investigación fue evaluado y aprobado por los comités de investigaciones y de ética de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá D.C. y la Fundación Hospital Infantil Universitario de San José, Bogotá, D.C. (Acta de registro 077 del 20 de abril de 2017).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La información se consignó en una base de dato construida en Excel (versión:19, 2018, Microsoft Inc). Tanto a la inclusión de los datos en los formatos de recolección, como a la inserción de la misma en la hoja de cálculo se les hizo validación cruzada por parte del equipo de recolección de datos y de uno de los investigadores del estudio. Las variables cualitativas nominales u ordinales se presentaron con frecuencias absolutas y porcentajes. Las variables cuantitativas de distribución normal se exhibieron en medias y desviaciones estándar, mientras que las variables cuantitativas de distribución diferente a la normal se presentaron en medianas y rangos intercuartílicos 25 %-75 %. Para verificar la normalidad se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

El delirio global y el dolor severo no controlado global se calcularon con base en los casos incidentes en la primera hora de seguimiento (casos incidentes/población expuesta). Asimismo, se calcularon las incidencias de delirio y dolor a los minutos 0, 20, 40 y 60. Adicionalmente, se evaluó la intensidad del delirio mediante clasificación de los puntajes de PAEDS en tres niveles (entre 10 y 12, entre 13 y 16, y entre 17 y 20) y se cruzaron con la variable dolor. Se determinaron incidencias estratificadas de acuerdo con los factores de riesgo conocidos: edad menor de 5 años, cirugía de ca-

beza y cuello, cirugía otorrinolaringológica, exposición a halogenados y dolor controlado. De la misma manera, se determinaron incidencias estratificadas de acuerdo con los factores protectores conocidos: analgésicos, inductores endovenosos y anestesia/analgesia regional. Los mismos cálculos se desarrollaron para el subgrupo de pacientes premedicados con midazolam.

Para los desenlaces delirio y dolor se realizó análisis bivariado. Los contrastes de hipótesis para comparaciones entre variables nominales dicotómicas se realizaron por el estadístico Chi2, mientras que para variables no paramétricas se utilizó la prueba de U-Mann Whitney. Como parámetros de seguridad, se midió el tiempo necesario para lograr un Aldrete de 10, el porcentaje de pacientes con un Aldrete menor de 7 al ingreso, y las complicaciones. Los cálculos estadísticos se realizaron en el software SPSS 22 y se consideró significancia estadística a valores inferiores al 5 % ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 518 pacientes; 178 de los cuales fueron niños expuestos a midazolam oral como premedicación. La descripción demográfica y las características clínicas de la población se presentan en la Tabla 1. Se observó un predominio del género masculino (70,7 %), ASA I (91,7 %), tiempos quirúrgicos y anestésicos (en promedio) < 90 minutos, y en general, un ayuno máximo de 12 horas. Las especialidades con mayor frecuencia de intervención quirúrgica fueron Urología, Ortopedia, Cirugía Pediátrica y Otorrinolaringología (91,5 % en el grupo sin midazolam y 90,8 % en el grupo con midazolam).

La incidencia global de delirio fue del 14,4 % (IC 95 %: 11,4 %-17,5 %) (Tabla 2), siendo mayor al minuto 0 (12,9 %) y menor a los minutos 20 y 40 (4,2 % y 0,8 %, respectivamente). Valores similares se hallaron en el subgrupo expuesto a midazolam (incidencia global del 16,2 % [IC 95 %: 10,8 %-21,7 %], siendo mayor al minuto 0 (16,3 %) y menor a los minutos 20 y 40 (1,7 % y 0,0 %, respectivamente).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la cohorte (n = 518).

VARIABLES	Valores globales (n = 518)	Grupo sin exposición a midazolam (n = 340)	Grupo expuesto a midazolam (n = 178)	P
Edad (Años)	5 (3-7)	5 (3-7)	5 (3-7)	0,819
Peso (Kg)	20 (15-25)	19 (15-24)	20 (15-25)	0,252
Sexo (Masculino)	366 (70,7 %)	245 (72,1 %)	121 (68 %)	0,193
ASA 1 vs. ASA 2 (%)	475 (91,7 %) vs. 43 (8,3 %)	308 (90,6 %) vs. 32 (9,4 %)	167 (93,8 %) vs. 11 (6,2 %)	0,135
Comorbilidades (%)	36 (6,9 %)	25 (7,4 %)	11 (6,2 %)	0,382
Ayuno (horas)	8 (8-12)	8 (8-10)	8 (8-12)	0,017*
>12 horas	77 (14,9 %)	59 (17,4 %)	18 (10,1 %)	
Tiempo anestésico (minutos)	60 (45-90)	60 (40-80)	70 (45-100)	<0,001*
Tiempo quirúrgico (minutos)	45 (30-70)	40 (25-60)	50 (30-80)	<0,001*
Especialidades quirúrgicas, n (%)				0,027*
- Urología	203 (39,2 %)	128 (37,6 %)	75 (42,1 %)	
- Ortopedia	70 (13,5 %)	43 (12,6 %)	27 (15,2 %)	
- Cirugía pediátrica	129 (24,9 %)	98 (28,8 %)	31 (17,4 %)	
- Otorrinolaringología	72 (13,9 %)	40 (11,8 %)	32 (18,0 %)	
- Otros	44 (8,5 %)	31 (9,1 %)	13 (7,3 %)	

Notas: Valores presentados en medianas, rangos 25-75, frecuencia y porcentajes. *p < 0,05.

ASA: Clasificación Sociedad Americana de Anestesiología. Fuente: Autores.

Tabla 2. Incidencia de delirio pediátrico posoperatorio y dolor agudo severo posoperatorio no controlado.

Tiempo de valoración	Incidencia global de delirio n (%)	Incidencia de delirio. Grupo expuesto a midazolam n (%)	Incidencia de delirio. Grupo sin exposición a midazolam n (%)	Valor p
Global	75 (14,5 %)	29 (16,3 %)	46 (13,5 %)	0,235
Minuto 0	67 (12,9 %)	29 (16,3 %)	38 (11,2 %)	0,067
Minuto 20	22 (4,2 %)	3 (1,7 %)	19 (5,6 %)	0,026*
Minuto 40	4 (0,8 %)	0 (0 %)	4 (1,2 %)	0,184
Tiempo de valoración	Incidencia global de dolor agudo no controlado n (%)	Incidencia de dolor agudo no controlado en el grupo expuesto a midazolam n (%)	Incidencia de dolor agudo no controlado en el grupo sin exposición a midazolam n (%)	Valor p
Global	122 (23,6 %)	36 (20,2 %)	86 (25,3 %)	0,118
Minuto 0	93 (18,0 %)	28 (15,7 %)	65 (19,1 %)	0,203
Minuto 20	59 (11,4 %)	9 (5,1 %)	50 (14,7 %)	< 0,001*
Minuto 40	20 (3,9 %)	6 (3,4 %)	14 (4,1 %)	0,438

Notas: Valores presentados en frecuencias y porcentajes. Escala para valoración de Delirium: PAEDS (Paediatric Anaesthesia Emergence Delirium Scale). Delirio: si puntaje mayor o igual a 10 en PAEDS. Escala para valoración de Dolor agudo no controlado: CHEOPS (Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale). Dolor agudo no controlado: si puntaje mayor de 6 en CHEOPS. *p < 0,05. Fuente: Autores.

Al estratificar la intensidad del delirio de acuerdo con los valores obtenidos de PAEDS se halló que el 76,1 % (51 de 67) de los casos en el minuto 0 correspondieron a valores entre 10 y 12, y el 81,8 % (18 de 22) de los casos en el minuto 20 correspondieron

a valores entre 10 y 12 (Tabla 2). Con respecto al subgrupo tratado con midazolam, al estratificar la intensidad del delirio de acuerdo con los valores obtenidos de PAEDS se halló que el 89,7 % (26 de 29) de los casos en el minuto 0 correspondieron a valores entre 10 y 12, y el

100 % (3 de 3) de los casos en el minuto 20 correspondieron a valores entre 10 y 12 (Tabla 2).

La presencia de delirio fue diferente entre los pacientes que cursaron con dolor no controlado (Tabla 3). La incidencia global de delirio en dicho grupo fue mayor (29,5 %

Tabla 3. Incidencia de delirio pediátrico posoperatorio y dolor agudo no controlado.

Incidencia de delirio	Global			Grupo sin exposición a midazolam			Grupo expuesto a midazolam		
	Dolor agudo no controlado n (%)	Dolor agudo controlado n (%)	P	Dolor agudo no controlado n (%)	Dolor agudo controlado n (%)	P	Dolor agudo no controlado n (%)	Dolor agudo controlado n (%)	P
Global	36 (29,5 %)	39 (9,8 %)	< 0,001	26 (30,2 %)	20 (7,9 %)	< 0,001	10 (27,8 %)	19 (13,4 %)	0,038
Minuto 0	27 (29,0 %)	40 (9,4 %)	< 0,001	21 (32,3 %)	17 (6,2 %)	< 0,001	6 (21,4 %)	23 (15,3 %)	0,290
Minuto 20	13 (22,0 %)	9 (2,0 %)	< 0,001	13 (26,0 %)	6 (2,1 %)	< 0,001	0 (0 %)	3 (1,8 %)	0,855
Minuto 40	0 (0 %)	4 (0,8 %)	0,854	0 (0 %)	4 (1,2 %)	0,845	0 (0 %)	0 (0 %)	-

Notas: Análisis del efecto del dolor agudo no controlado sobre la incidencia de delirio pediátrico posoperatorio. Dolor agudo no controlado: CHEOPS > 6. Dolor agudo controlado: CHEOPS menor o igual a 6. CHEOPS: Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale.

Fuente: Autores.

Tabla 4. Comparación entre la incidencia de delirio postoperatorio entre categorías de tipo de extubación y puntaje de Aldrete.

	Incidencia global de delirio	Incidencia de delirio. Grupo expuesto a midazolam n (%)	Incidencia de delirio. Grupo sin exposición a midazolam n (%)
Extubación profunda vs. extubación despierto	16/95 (16,8%) vs. 59/423 (13,9%) p = 0,281	12/26 (46,2%) vs. 17/152 (11,2%) p < 0,0001	4/69 (5,8%) vs. 42/271 (15,5%) p = 0,022
Aldrete < 7 vs. Aldrete 7 o más	14/42 (33,3%) vs. 61/476 (12,8%) p = 0,001	10/19 (52,6%) vs. 19/159 (11,9%) p < 0,0001	4/23 (17,4%) vs. 42/317 (13,2%) P = 0,379

Nota: Análisis de la asociación entre puntajes de Aldrete y la incidencia de delirio pediátrico posoperatorio, y tipo de extubación y la incidencia de delirio pediátrico posoperatorio.

Fuente: Autores.

vs. 9,8 %, $p < 0,0001$). Incluso, los pacientes con dolor no controlado tuvieron mayor intensidad de delirio: Al minuto 0, el 29,4 % (15 de 51) de los sujetos con PAEDS entre 10 y 12 presentaban dolor no controlado; el 66,7 % (8 de 12) de los sujetos con PAEDS entre 13 y 16 presentaban dolor no controlado, y el 100 % (4 de 4) de los sujetos con puntajes de PAEDS entre 17 y 20 presentaban dolor no controlado. En el caso del subgrupo expuesto a midazolam, la incidencia global de delirio en este grupo fue mayor (27,8 % vs. 13,4 %, $p = 0,038$) (Tabla 3). Los pacientes con dolor no controlado manifestaron mayor intensidad de delirio: Al minuto 0, el 15,4 % (4 de 26) de los sujetos con

PAEDS entre 10 y 12 presentaban dolor no controlado; el 50 % (1 de 2) de los sujetos con PAEDS entre 13 y 16 presentaban dolor no controlado, y el 100 % (1 de 1) de los sujetos con puntajes de PAEDS entre 17 y 20 presentaban dolor no controlado.

En general, los pacientes tuvieron un puntaje de Aldrete de 8 (8-9) al ingreso a la UCPA, y requirieron en promedio 15 minutos (8-20 minutos) para alcanzar un Aldrete de 10. Un 45,4 % requirió menos de 10 minutos para alcanzar una recuperación completa. Aquí, los pacientes con delirio presentaron menores puntajes al ingreso 8 (8-9), $p < 0,001$; mayores tiempos para alcanzar un Aldrete de 10, 20 min (10-25 min),

vs. 15 min (5-20 min), $p = 0,004$, y tan solo el 31,1 % de ellos alcanzó el Aldrete ideal en menos de 10 minutos (vs. 68,7 % sin delirio, $p = 0,009$). A pesar de que el 6,8 % de la población presentó un Aldrete < 7 al ingreso a la UCPA, de ellos solo el 4,3 % tuvo delirio, mientras que el 11,7 % de los sujetos con Aldrete > 7 reunieron criterios diagnósticos para delirio, datos que no se acompañaron de diferencias significativas (Tabla 4).

A su vez, los niños del subgrupo expuesto a midazolam presentaron un puntaje de Aldrete de 8 (8-9) al ingreso a la UCPA, y requirieron en promedio 20 minutos (10-20 minutos) para alcanzar un Aldrete de 10; incluso un 28,7 % requirieron menos de 10

minutos para alcanzar una recuperación completa (Aldrete = 10). Al analizar esta calificación en el grupo de pacientes con delirio se halló que en promedio presentaron menores puntajes al ingreso 8 (6-8), $p < 0,0001$; mayores tiempos para alcanzar un Aldrete de 10 (20min [17,5-40 min], vs. 20 min [10-20min]), $p = 0,026$, y tan solo el 11,8 % de ellos alcanzó el Aldrete ideal en menos de 10 minutos. De hecho, 10,7 % de la población presentó un Aldrete < 7 al ingreso a la UCPA, de ellos el 52,6 % presentó delirio, mientras que solo el 11,9 % de los sujetos con Aldrete > 7 reunieron criterios diagnósticos para delirio ($p < 0,0001$) (Tabla 4).

Se analizaron datos demográficos (como edad menor de 5 años y género), variables clínicas (como tipo de cirugía, cirugías de cabeza y cuello, tiempo quirúrgico, la técnica de anestesia, el tipo de inducción anestésica, la estrategia de mantenimiento anestésico y la analgesia preventiva y terapéutica), los cuales fueron en todos los casos factores de riesgo o protectores discutidos en la literatura mundial para delirio pediátrico de emergencia. No obstante, en ninguno de ellos se encontraron diferencias relevantes. Mientras que para el análisis bivariado global del delirio no se hallaron factores protectores ni de riesgo. En el análisis del subgrupo expuesto a midazolam se encontró que algunas medicaciones administradas durante el intraoperatorio se consideraron factores protectores, entre ellos el uso de propofol ($p = 0,043$), remifentanilo ($p = 0,001$), diclofenaco ($p = 0,006$) y desflurano ($p = 0,042$). A su vez, mayores tiempos quirúrgicos ($p = 0,014$), empleo de fentanilo ($p = 0,009$), exposición a sevoflurano ($p = 0,042$) y extubación en plano profundo y posterior traslado a UCPA en dicho estado neurológico ($p < 0,0001$) se asociaron a una mayor incidencia de delirio. Factores de riesgo o protectores conocidos y de gran interés para estudio, como: edad menor a 5 años ($p = 0,478$), género ($p = 0,111$), ASA ($p = 0,258$), ayuno ($p = 0,332$), cirugía de cabeza y cuello ($p = 0,347$), dexametasona ($p = 0,614$) y analgesia regional ($p = 0,288$) no presentaron diferencias importantes.

Finalmente, en el subgrupo tratado con midazolam, mientras que el dolor no

controlado fue mayor en los grupos quirúrgicos de cirugías pediátrica y otorrinolaringológica ($p = 0,028$), los pacientes que recibieron halogenados en inducción y mantenimiento ($p = 0,026$) presentaron una incidencia menor. A pesar de no hallar diferencias estadísticamente significativas en las incidencias estratificadas de dolor con respecto a la utilización de analgesia regional, se hallaron diferencias clínicas relevantes (10,7 % vs. 22,0 %, $p = 0,131$). Ninguna medida analgésica mostró una diferencia importante en la prevención de dolor no controlado. Al analizar los efectos analgésicos de tramadol, diclofenaco, dipirona, morfina e hidromorfona en la prevención de dolor agudo no controlado, todas mostraron una efectividad promedio del 80,8 % en su prevención (al minuto 0 una eficacia del 85,5 %, al minuto 20 una eficacia del 95,1 % y al minuto 40 una eficacia del 96,1 %). Estos datos fueron similares a los conseguidos por la analgesia regional, de manera global (eficacia al minuto 0 del 89,3 %, al minuto 20 del 100 % y al minuto 40 % del 100 %). El 3,9 % de los pacientes (7 de 178) recibieron hidromorfona para control del dolor o como parte del manejo del delirio, consiguiendo en el 100 % ellos el efecto deseado (analgésico y/o antidelirante). Dichos hallazgos son mayores que los obtenidos en la población no expuesta a midazolam, de hecho, en ellos no se percibieron mayores beneficios con la analgesia regional (25,3 % vs. 25,3 %, $p = 0,328$). Al analizar los efectos analgésicos de tramadol, diclofenaco, dipirona, morfina e hidromorfona en la prevención de dolor agudo severo, todas mostraron una efectividad promedio del 74,14 % en su prevención (al minuto 0 una eficacia del 78,46 %, al minuto 20 una eficacia del 86,22 % y al minuto 40 una eficacia del 96,1 %). Ningún paciente presentó complicaciones anestésicas o quirúrgicas.

DISCUSIÓN

El delirio posoperatorio se ha descrito como un estado de disociación luego de la anestesia, por lo general autolimitado, no mayor

de 60 minutos, de difícil diagnóstico por los múltiples confusores asociados (por ejemplo: dolor agudo no controlado) (1,4). En niños, su estudio y caracterización se ha desarrollado en los últimos 20 años. Por décadas, la estimación de su prevalencia global y estratificada fue una tarea pendiente; aún es un objetivo para perfeccionar por los grupos de estudio de este tema. Las existentes estimaciones aún no son claras, debido a la carga poco explícita tanto de variables confusoras como de limitantes en los estudios publicados (2). Una muestra de ello son las incidencias oscilantes en rangos (entre el 10 % y el 50 %) reportados en la literatura (6,14,17).

Una posible fuente de dicha controversia puede derivar del desconocimiento de los criterios diagnósticos estandarizados. Frente al anterior escenario, se implementaron escalas validadas como PAEDS (Sikich y Lerman) (1), con el fin de diagnosticar este subtipo de delirio en la población pediátrica. Sobre decir que la inclusión de dicha herramienta mejoró ostensiblemente su detección e intervención. Un estudio previo publicado por los autores del presente estudio discutió las incidencias generales de delirio reportadas en grupos etarios similares sometidos a procedimientos quirúrgicos de bajo riesgo, y las más congruentes cifras globales aunadas después a la globalización y ejecución de escalas de mayor peso epidemiológico (5).

En el presente estudio se estimó una incidencia de delirio de emergencia del 14,48 % (sin midazolam), y del 16,29 % en pacientes pediátricos premedicados con midazolam oral y sometidos a cirugía de bajo riesgo quirúrgico. No obstante, esto fue un poco superior al 13,2 % publicado en el estudio previo del 2018 (5). Aunque no se puede olvidar que en dicho proyecto los pacientes no recibieron una medida preventiva para delirio de emergencia, como sí lo tuvieron los pacientes observados en el estudio actual. La anterior información, si bien no puede contraponerse a la fortaleza preventiva como antidelirante del midazolam oral publicada por otros autores, controvierde, para la población latina, sus virtudes divulgadas en diversos artículos.

Autores diversos han opinado que la ansiedad de separación no solo se presenta como un fenómeno habitual que debe enfrentar el anestesiólogo pediátrico —que repercute en la tranquilidad de los cuidadores y equipo de salas de cirugía—, sino también lo proyectan como un facilitador del delirio posoperatorio (4). Es allí, donde las guías han incluido y soportado al midazolam. A pesar de ello, su eficacia se ha debatido en diversos análisis(3,18). Ensayos clínicos han documentado una significativa reducción del delirio asociado al midazolam bajo una estrategia de prevención(7,8). Estos datos estadísticos son acordes y consonantes a los factores de impacto postulados por Fang et al. En su metaanálisis la utilización de midazolam como profiláctico (versus placebo) fue presentado con un notable efecto protector (OR = 0,22, IC 95 % entre 0,07 y 0,60) (9). De igual forma, Costi et al., describieron un aparente efecto preventivo en pacientes que recibieron bolos intravenosos intraoperatorios (RR = 0,57, IC 95 % entre 0,41 y 0,81)(10). En contraparte, literatura contemporánea ha detallado ausencia de efecto bajo la citada intervención. En su artículo, Dahamani et al., de manera metaanalítica, reportaron no diferencias en tasas de delirio de emergencia pediátrica a pesar del uso de midazolam (11). Incluso, no se cuenta con estudios que diferencien los efectos secundarios indeseables del midazolam como: inquietud, reacciones paradójicas y otros comportamientos negativos posoperatorios(12). No obstante, se ha descrito una posible asociación entre el uso de midazolam y la aparición de delirio posoperatorio. Una muestra de ello es el reporte de Breschan, quien encontró una incidencia más alta de agitación posoperatoria con la administración de dosis altas de midazolam rectal. Hecho no respaldado de una diferencia significativa, y la presencia de sesgos de definición al no incluir una escala de amplia validez externa para su adición al conocimiento existente en delirio(13).

Ante la evidencia contradictoria, cabe resaltar que el soporte científico aún es insuficiente en aras de respaldar esta conducta farmacológica. El midazolam pareciera

solo mejorar las condiciones de ingreso a salas de cirugía y no los desenlaces neurológicos posanestésicos pediátricos. Aún se considera relevante conducir estudios de mayor rigor, validez interna y externa con el fin de reevaluar dicha conducta, con integridad suficiente para ser vinculadas a análisis de macrodatos.

Son muchos y variados los factores de riesgo vinculados a su etiología, la gran mayoría postulados bajo su eventual presencia y/o atribuidos por tradición. A pesar de lo anterior, aquellos discutidos bajo un modelo científico incluyen la ansiedad preoperatoria, la exposición a una anestesia general principalmente dotada del uso de anestésicos volátiles y la presencia de dolor posoperatorio, entre otros.

El origen de esta disfunción neurológica aguda persiste sin un reconocimiento claro de su causa. Existen postulaciones polarizadas entre un compromiso cortico-subcortical inespecífico y global versus un síndrome de desconexión de circuitos únicos asociados a tareas y reposo (dependiente de condiciones de crecimiento y desarrollo neural) (3). Sus intervenciones preventivas se han centrado en una evaluación oportuna (en tiempo y espacio) y en una posible modificación de factores de riesgo específicos como los ya citados, por lo que es relevante entender la correcta monitoría en los primeros 60 minutos de estancia posanestésica, dada la casi total aparición del desenlace en dicho lapso. En el presente estudio se describió una total ocurrencia de delirio de emergencia en los primeros 20 minutos de llegada a la UCPA y una completa resolución dentro de la primera hora, y se constituye como dato llamativo la mayor incidencia de delirio al ingreso en usuarios sometidos a cirugías de más corta duración.

Una hipótesis por tratar podría incluir no solo el efecto farmacodinámico sobre la función mental producido por la participación de múltiples medicamentos simultáneamente, sino también cómo los circuitos de activación cerebral retoman el control a medida que diversas moléculas abandonan sus sitios efectores, finalizando su efecto clínico y dan entrada a fenómenos

tales como el delirio. Al día de hoy no existe un axioma completo que explique su comportamiento y que permita una predicción general sobre el tipo de despertar. Kuratani (17) en 2008 y Kanaya en 2016(3), de manera independiente, postularon un efecto prodelirante del sevoflurano. En el primero de ellos, a través de una revisión sistemática y metaanálisis, se encontró un incremento significativo en la prevalencia de delirio pediátrico asociado a sevoflurano y, por ende, un potente efecto de asociación con dicha complicación (OR = 2,21 IC 95 % 1,77-2,77) (17). A su vez, Kanaya resumió y analizó la evidencia respecto a la vinculación de factores de riesgo y protectores, dentro de los que presenta al sevoflurano como un factor asociado relevante (3). Se encuentra una mayor incidencia de delirio en pacientes pediátricos usuarios de sevoflurano versus aquellos que recibieron desflurano (18,6 % vs. 6,7 % p = 0,042). No obstante, paralelo a esta evidencia, otros autores (10,18-20) no han encontrado diferencias importantes frente a estas dos exposiciones y la aparición de delirio.

Debates como el presentado constituyen el soporte del empleo de técnicas endovenosas con potencial efecto preventivo. Propofol, específicamente, ha sido evaluado en la inducción y/o prevención de este desenlace dadas sus conocidas propiedades moduladoras de la actividad neuronal y, al parecer, no supresoras de manera indiscriminada del control de los centros de activación e inactivación cerebral, manteniendo una emergencia sincronizada entre el nivel de consciencia y las zonas motoras y sensoriales cerebrales (14). El citado reporte describe una menor incidencia de delirio posoperatorio asociado al uso de este anestésico (14,60 % vs. 35,70 % p = 0,043). Datos concordantes se publicaron en un ensayo clínico de Wu et al., en el cual hallaron una significativa menor puntuación PAEDS en población expuesta de forma preventiva a una infusión transoperatoria de propofol en pacientes sometidos a anestesia general con sevoflurano (PAEDS medio de 5,66±1,74 vs. 9,87±3,15, p < 0,01)(21). Asimismo, Chandler et al. encontraron una

significativa menor incidencia de delirio a favor de propofol (38,3 % vs. 14,9 %, $p = 0,018$) en niños entre los 2 y 6 años, sometidos aleatoriamente a inducción y mantenimiento en estrategia inhalatoria total con sevoflurano versus anestesia endovenosa total para inducción y mantenimiento basado en remifentanilo más propofol(22). Hechos respaldados antes y después por los metaanálisis de Dahmani et al. (11) y Fang (9), en los que se identifica al propofol como un robusto factor protector para delirio posoperatorio.

Diversos autores han evaluado otros medicamentos, entre los que sobresalen: opioides, alfa-2 agonistas (como la dexmedetomidina y la clonidina) y ketamina, los cuales parecen reducir el riesgo cuando se han empleado dentro del esquema de anestesia o simplemente como profiláctico de delirio (9). Si bien, en análisis previos se ha presentado evidencia que respalda el papel del fentanilo como un medicamento no asociado a delirio, e incluso con posibles cualidades preventivas, en este reporte se evidenció una mayor incidencia de delirio de emergencia cuando el paciente había recibido dosis de inducción analgésica con dicho medicamento —aunque es preciso recordar que una parte de la población analizada fue previamente expuesta a midazolam para el control de ansiedad de separación—. Este hallazgo no es concordante con lo reportado previamente en la literatura, e incluso, por el grupo que realizó este reporte en un estudio anterior(5). Costi et al. (10), en su metaanálisis, describieron una menor incidencia de delirio en pacientes usuarios de fentanilo ($RR = 0,37$, $IC\ 95\ \% 0,27-0,50$). No obstante, su estudio se debe considerar con detenimiento, debido a que la misma población intervenida con fentanilo recibió simultáneamente remifentanilo o sufentanilo como analgésico de infusión para mantenimiento de la anestesia balanceada, y, por ende, sus resultados podrían generar una condicionada validación externa. Sin embargo, al analizar el efecto del remifentanilo en el mismo estudio (10), cuando este había sido empleado en bolo o infusión, se halló un significativo efecto

preventivo ($RR = 0,50$, $IC\ 95\ \% 0,30-0,85$). Es este trabajo se encontró una menor incidencia de delirio de emergencia cuando el sujeto había sido sometido a remifentanilo para su mantenimiento anestésico en el subgrupo midazolam. Una explicación para este fenómeno puede ser el efecto sinérgico del remifentanilo en infusión, lo cual permite menores dosis de mantenimiento de anestésicos inhalados, accediendo una menor exposición a estos agentes que han demostrado mayor incidencia de delirio en comparación con las infusiones de propofol. Aunque también puede haber una participación del tiempo de vida media de opioides fuertes de uso anestésico en la facilitación o prevención de delirio.

A pesar de la fragilidad de la escala PAEDS para la determinación de delirio hipotivo de emergencia, es bastante llamativo que el subgrupo midazolam presentó una mayor incidencia de delirio posoperatorio en quienes fueron extubados en plano profundo comparado con aquellos a los que se les retiró el tubo traqueal en condición despierta (46,2 % vs. 11,2 %, $p < 0,0001$). Por años, tal vez de manera tradicional, se ha sugerido la realización de este procedimiento con el fin de evitar complicaciones neurológicas y brindar un despertar tranquilo al infante. A pesar de ello, la presente evidencia controvierte su papel, y de hecho lo expone como un probable factor desencadenante de delirio. Datos adicionales de esta misma cohorte expuesta a midazolam describen un alto porcentaje de incidencia en aquellos pacientes que ingresaron a la UCPA con puntajes de Aldrete inferior a 7 puntos (52,6 %) versus aquellos sujetos con puntajes entre 7 y 10 puntos (11,2 %). Lo anterior puede ser explicado por la alta concentración anestésica de halogenados con la que los pacientes pediátricos pueden ser extubados manteniendo una respiración espontánea, en comparación con el propofol. Este hallazgo refuerza una probable teoría de que altas concentraciones de medicaciones hipnóticas podrían aumentar el riesgo de delirio posoperatorio en el momento del alertamiento. Dato argumentado por Wu et al., quienes describie-

ron puntajes de Aldrete superiores y tasas de delirio inferiores en individuos tratados con propofol comparados con su grupo control (21). Lo anterior aún no tiene una explicación concisa; sin embargo, se sugiere que el efecto causado por fármacos anestésicos en sujetos bajo variables propias del individuo no modificables (por ejemplo, edad), aunadas a condiciones ambientales únicas, podrían activar el desarrollo de un compromiso global inespecífico de zonas cerebrales encargadas de la conciencia, atención, cognición y percepción bajo una concepción tradicional(23), o a la inadecuada reconexión funcional de sistemas de activación disgregados del eje circuito de activación por defecto(24).

Entendiendo que el delirio es el resultado de múltiples factores, la búsqueda de causalidad ha llevado a relacionar otras variables ajenas al aspecto farmacológico, pero presentes en el perioperatorio. Es allí donde el dolor y, sobre todo, el dolor agudo no controlado toma relevancia. En el presente reporte se calculó una diferencia clínica y estadísticamente significativa en los porcentajes de delirio global y asociado a midazolam, cuando el paciente experimentaba a la par dolor. El estudio previo publicado por el mismo grupo de autores había descrito una similar diferencia en la incidencia de delirio pediátrico de emergencia en niños entre los 2 y 10 años llevados a cirugía de bajo riesgo con anestesia general (19,8 % vs. 11,0 %)(5). Son numerosos los estudios que han expuesto el dolor como un probable actor principal facilitador o generador de delirio (6,25-27). A pesar de lo anterior, surgen dudas epidemiológicas cuestionando la aplicación de escalas de similares dominios para la determinación de cuadros clínicos diferentes (28).

En este trabajo se analizó el efecto de medidas analgésicas preventivas y terapéuticas implantadas en el transoperatorio y su efecto en el delirio. Medidas analgésicas farmacológicas (dipirone, morfina, hidromorfona, tramadol), coanalgésicas antiinflamatorias (dexametasona) y regionales

(intervencionales) no se asociaron a una reducción en la incidencia de delirio. No obstante, se percibió una notable reducción en el delirio cuando los niños expuestos previamente a midazolam oral recibieron diclofenaco. Se sugiere analizar dicha afirmación con precaución, debido a que deriva de un seleccionado grupo de pacientes (limitada validación externa), bajo un estado de exposición previa a midazolam, estudiados bajo una metodología observacional, la cual no es suficiente para concluir, pero sí para debatir y generar controversia en el contexto anestesiológico asistencial y académico. Consideramos pertinente la vinculación de estrategias analgésicas multimodales acordes con la severidad del acto quirúrgico y su probabilidad relacionada de generar un dolor intenso posoperatorio o crónico persistente. De igual manera, es importante resaltar el efecto de técnicas analgésicas regionales, que demostraron una disminución clínicamente significativa en la prevención de dolor agudo no controlado.

Colectivos de expertos han creado y potenciado grupos y guías de práctica clínica para la detección, prevención y tratamiento oportuno del delirio de emergencia pediátrico. Las guías publicadas en el *European Journal of Anaesthesiology* en abril de 2017, por la Sociedad Europea de anestesiología, son muestra del intenso trabajo y la enorme colaboración transdisciplinar en la prevención de dicho desenlace (4). No obstante, esta guía no debate puntos controversiales y relevantes como las debilidades nosológicas, la insuficiente implementación de escalas optimizadas para diagnóstico, la necesidad de un fortalecido conocimiento poblacional en cada región, y la necesaria implementación activa de estrategias farmacológicas y no farmacológicas para la prevención del delirio, a la vez que se brinda educación e intervenciones en búsqueda de la reducción de la ansiedad de separación parental. La rápida evolución de la monitoría neurológica, dotada de instrumentos más precisos y guiados por mo-

delos anestésicos multimodales, generaran un necesario y forzado mejoramiento de los procesos de calidad.

Los resultados de este estudio presentan limitaciones que se deben resaltar. El origen observacional de la información dificulta analizar el impacto directo del midazolam oral como premedicación y su asociación a delirio posoperatorio. La ausencia de un control o grupo comparativo ofrece limitaciones estadísticas adicionales.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Aval de comité de ética

El estudio cuenta con el aval del Comité de Ética en Investigación con Seres Humanos de la Fundación Hospital Universitario de San José (CEISH-FHIUS), bajo el acta 077, del día 20 de abril de 2017.

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos vinculantes de los pacientes. Los autores declaran que debido a su clasificación de riesgo ético, el comité

de ética del centro de investigaciones de la Fundación Hospital Universitario de San José (CEISH-FHIUS) no solicitó consentimiento informado. Este documento obra en poder del autor de correspondencia, de los investigadores y de las instituciones vinculadas.

RECONOCIMIENTOS

Contribución de los autores

VHGC, DSBA, WJGB, ILPV, JLCP, WSDD and IAM: Planeamiento del estudio, recolección de datos, interpretación de resultados y redacción del artículo.

MATR: Planeamiento del estudio, recolección de datos, interpretación de resultados.

ASISTENCIA PARA EL ESTUDIO

Agradecimientos a la FUCS y al departamento de Anestesiología de la Fundación Hospital Infantil Universitario de San José, a sus instructores, docentes y estudiantes del posgrado de Anestesiología, por su constante e intensa dedicación, intervención anestesiológica, enseñanza e investigación en este núcleo de investigación. Por su constante soporte en la realización del presente estudio.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses con el proyecto y el manuscrito presentado.

Financiación

En su primera etapa, este proyecto recibió financiación de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, posterior a su participación y selección por parte del comité de convocatoria interna para el fortalecimiento de los grupos de investigación institucionales.

Presentaciones

Ninguna declarada.

Agradecimientos

Agradecemos profundamente al departamento de Anestesiología de la Fundación Hospital Infantil Universitario de San José, a sus directores y directivos. A las directivas y funcionarios de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, a la División de Investigaciones, en cabeza del doctor Arley Gómez, a Anabella Fajardo por su constante apoyo. A la facultad de Medicina-FUCS, en cabeza del doctor Álvaro Granados. A los residentes del programa de Anestesiología. Finalmente, manifestamos nuestro agradecimiento a los pacientes y sus familias. (ASCPM)

REFERENCIAS

- Sikich N, Lerman J. Development and psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale. *Anesthesiology*. 2004;100(5):1138-45. doi: <http://doi.org/10.1097/0000542-200405000-00015>.
- Dahmani S, Delivet H, Hilly J. Emergence delirium in children: an update. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2014;27(3):309-15. doi: <http://doi.org/10.1097/ACO.000000000000076>.
- Kanaya A. Emergence agitation in children: risk factors, prevention, and treatment. *J Anesth*. 2016;30(2):261-7. doi: <http://doi.org/10.1007/s00540-015-2098-5>.
- Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borzdina A, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(4):192-214. doi: <http://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000594>.
- González-Cárdenas VH, Munar-González FD, Pinzón-Villazón IL, Cabarique-Serrano SH, Burbano-Paredes CC, Cháves-Rojas N, et al. Study of paediatric postoperative delirium and acute pain in low surgical risk procedures. *Colombian Journal of Anesthesiology*. 2018;46(2):126-33. doi: <http://doi.org/10.1097/cj9.000000000000024>.
- Voepel-Lewis T, Malviya S, Tait AR. A prospective cohort study of emergence agitation in the pediatric post anesthesia care unit. *Anesth Analg*. 2003;96(6):1625-30. doi: <http://doi.org/10.1213/01.ANE.0000062522.21048.61>.
- Byon HJ, Lee SJ, Kim JT, Kim HS. Comparison of the antiemetic effect of ramosetron and combined ramosetron and midazolam in children: a double-blind, randomized clinical trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2012;29(4):192-6. doi: <http://doi.org/10.1097/EJA.0b013e32834fc1fb>.
- Ko YP, Huang CJ, Hung YC, Su NY, Tsai PS, Chen CC, et al. Premedication with low-dose oral midazolam reduces the incidence and severity of emergence agitation in pediatric patients following sevoflurane anesthesia. *Acta Anaesthesiol Sin*. 2001;39(4):169-77.
- Fang XZ, Gao J, Ge YL, Zhou LJ, Zhang Y. Network meta-analysis on the efficacy of dexmedetomidine, midazolam, ketamine, propofol, and fentanyl for the prevention of sevoflurane-related emergence agitation in children. *Am J Ther*. 2016;23(4):e1032-42. doi: <http://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000321>.
- Costi D, Cyna AM, Ahmed S, Stephens K, Strickland P, Ellwood J, et al. Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12;(9):CD007084. doi: <http://doi.org/10.1002/14651858.CD007084.pub2>.
- Dahmani S, Stany I, Brasher C, Lejeune C, Bruneau B, Wood C, et al. Pharmacological prevention of sevoflurane- and desflurane-related emergence agitation in children: a meta-analysis of published studies. *Br J Anaesth*. 2010;104(2):216-23. doi: <http://doi.org/10.1093/bja/aep376>.
- Martin JC, Liley DT, Harvey AS, Kuhlmann L, Sleight JW, Davidson AJ. Alterations in the functional connectivity of frontal lobe networks preceding emergence delirium in children. *Anesthesiology*. 2014;121(4):740-52. doi: <http://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000376>.
- Breschan C, Platzer M, Jost R, Stettner H, Likar R. Midazolam does not reduce emergence delirium after sevoflurane anesthesia in children. *Paediatr Anaesth*. 2007;17(4):347-52. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2006.02101.x>.
- Vlajkovic GP, Sindjelic RP. Emergence delirium in children: many questions, few answers. *Anesth Analg*. 2007;104(1):84-91. doi: <http://doi.org/10.1213/01.ane.0000250914.91881.a8>.
- García-Galicia A, Lara-Muñoz MdC, Arechiga-Santamaría A, Montiel-Jarquín AJ, López-Colombo A. Validez y consistencia de una nueva escala (facial del dolor) y de la versión en español de la escala de CHEOPS para evaluar el dolor posoperatorio en niños. *Cir Cir*. 2012;80:510-15.
- Aldrete JA. The pos-anesthesia recovery score revisited. *J Clin Anesth*. 1995;7(1):89-91. doi: [http://doi.org/10.1016/0952-8180\(94\)00001-k](http://doi.org/10.1016/0952-8180(94)00001-k).
- Kuratani N, Oi Y. Greater incidence of emergence agitation in children after sevoflurane anesthesia as compared with halothane: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2008;109(2):225-32. doi: <http://doi.org/10.1097/ALN.0b013e32831817f5c18>.
- Gonsalvez G, Baskaran D, Upadhyaya V. Prevention of emergence delirium in children - a randomized study comparing two different timings of administration of midazolam. *Anesth Essays Res*. 2018;12(2):522-7. doi: http://doi.org/10.4103/aer.AER_52_18.
- Lim BG, Lee IO, Ahn H, Lee DK, Won YJ, Kim HJ, et al. Comparison of the incidence of emergence agitation and emergence times between desflurane and sevoflurane anesthesia in children: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(38):e4927. doi: <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000004927>.
- Driscoll JN, Bender BM, Archilla CA, Klim CM, Hossain MJ, Mychaskiw G, et al. Comparing incidence of emergence delirium between sevoflurane and desflurane in children following routine otolaryngology procedures. *Minerva Anestesiol*. 2017;83(4):383-91. doi: <http://doi.org/10.23736/S0375-9393.16.11362-8>.
- Wu X, Cao J, Shan C, Peng B, Zhang R, Cao J, et al. Efficacy and safety of propofol in preventing emergence agitation after sevoflurane anesthesia for children. *Exp Ther Med*. 2019;17(4):3136-40. doi: <http://doi.org/10.3892/etm.2019.7289>.
- Chandler JR, Myers D, Mehta D, Whyte E, Groberman MK, Montgomery CJ, et al. Emergence delirium in children: a randomized trial to compare total intravenous anesthesia with propofol and remifentanyl to inhalational sevoflurane anesthesia. *Paediatr Anaesth*. 2013;23(4):309-15. doi: <http://doi.org/10.1111/pan.12090>.

23. Guifarro S, Orellana-Folgar M, Sosa-Velásquez A, Espinoza-Murra D. Manifestaciones clínicas del delirio en la población pediátrica. *Rev Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional Autónoma de Honduras.* 2008;5(2):46-52.
24. Proal E, Álvarez-Segura M, de la Iglesia-Vayá M, Martí-Bonmatí L, Castellanos FX; Spanish Resting State Network. Functional cerebral activity in a state of rest: connectivity networks. *Rev Neurol.* 2011;52 Suppl 1(0 1):S3-10. doi: <https://doi.org/10.33588/rn.52S01.2010792>
25. Davis PJ, Greenberg JA, Gendelman M, Fertal K. Recovery characteristics of sevoflurane and halothane in preschool-aged children undergoing bilateral myringotomy and pressure equalization tube insertion. *Anesth Analg.* 1999;88(1):34-8. doi: <https://doi.org/10.1097/00000539-199901000-00007>.
26. Fan KT, Lee TH, Yu KL, Tang CS, Lu DV, Chen PY, et al. Influences of tramadol on emergence characteristics from sevoflurane anesthesia in pediatric ambulatory surgery. *Kaohsiung J Med Sci.* 2000;16(5):255-60.
27. Bock M, Kunz P, Schreckenberger R, Graf BM, Martin E, Motsch J. Comparison of caudal and intravenous clonidine in the prevention of agitation after sevoflurane in children. *Br J Anaesth.* 2002;88(6):790-6. doi: <https://doi.org/10.1093/bja/88.6.790>.
28. Traube C, Silver G, Kearney J, Patel A, Atkinson TM, Yoon MJ, et al. Cornell assessment of pediatric delirium: a valid, rapid, observational tool for screening delirium in the PICU. *Crit Care Med.* 2014;42(3):656-63. doi: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182a66b76>.