



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Título

“Comparación entre sedación con óxido nitroso y sedación sistémica (ketamina+/- midazolam) en procedimientos de intensidad de dolor moderado-grave en Urgencias Pediátricas”

Alumno: SALVADOR GIL SÁNCHEZ

Tutor: FRANCISCO JAVIER GONZÁLEZ DE DIOS.

Curso: 2015/2016

ÍNDICE:

1. ASPECTOS PRELIMINARES:

1.1 RESUMEN/PALABRAS CLAVE	Página 3
1.2 ABSTRACT/KEYWORDS	Página 4

2. CUERPO DEL TFM:

2.1: INTRODUCCIÓN-ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN	Página 6
2.2: HIPÓTESIS	Página 12
2.3: OBJETIVO	Página 13
2.4: METODOLOGÍA	Página 13
- Diseño	Página 13
- Sujetos	Página 14
- Tamaño muestral y procedimiento	Página 15
- Variables a estudio	Página 16
- Recogida de variables	Página 18
- Análisis de datos	Página 18
- Dificultades y limitaciones	Página 19
2.5. PLAN DE TRABAJO	Página 19
2.6. ASPECTOS ÉTICOS	Página 20
2.7. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE RESULTADOS	Página 20
2.8. PRESUPUESTO	Página 21

<u>3.RESULTADOS PROVISIONALES</u>	Página 22
--	-----------

<u>4. BIBLIOGRAFÍA</u>	Página 24
-------------------------------	-----------

<u>5.ANEXOS</u>	Página 26
------------------------	-----------

1.1 RESUMEN/PALABRAS CLAVE

Introducción: a pesar del desarrollo tan importante de los distintos procedimientos de sedo-analgésia aplicables en urgencias pediátricas, existe aún una importante heterogeneidad entre centros para la elección de las distintas técnicas de sedo-analgésia en procedimientos de intensidad de dolor moderado-grave, variando entre sedación con óxido nítrico y ketamina. Objetivo principal: evaluar de forma comparativa efectividad (mediante el análisis en puntuación en escala comportamental de Frankl) de óxido nítrico respecto a sedación sistémica (ketamina+/-midazolam) durante la realización de procedimientos de intensidad de dolor moderada-grave en la sección de urgencias pediátricas de un hospital terciario. Secundarios: evaluar número y tipo de efectos secundarios de cada tipo de sedación (depresión cardíaca, respiratoria, cefalea, vómitos, alteración del comportamiento), tiempo de recuperación completa y de alta de la sección de urgencias, efectos secundarios tardíos y grado de satisfacción de los padres o tutores.

Metodología: estudio post-autorización, prospectivo, con muestreo consecutivo y aleatorización posterior a grupo intervención (óxido nítrico) o control (ketamina), simple ciego. Se recogerán durante el periodo de reclutamiento pacientes entre 4 y 11 años que acudan a la sección de urgencias o al hospital de día pediátrico que precisen técnicas de sedo-analgésia por realización de procedimientos con intensidad de dolor moderada-grave.

Resultados: hasta el momento se han incluido 24 pacientes, con edades comprendidas entre los 4 y los 10 años, con una proporción de varones del 66.7%. Se ha realizado aleatorización; 12 en grupo intervención y 12 en grupo control. No se han evidenciado por el momento diferencias en el grado de efectividad de las dos técnicas, en número o tipo de efectos secundarios o en el grado de satisfacción de los padres o tutores. Se han evidenciado tiempos de recuperación completa y alta significativamente menores en el grupo asignado a óxido nítrico.

Conclusiones: los resultados preliminares no evidencian diferencias significativas en la efectividad de la sedación entre ambos grupos o en el número o tipo de efectos secundarios, aunque sí un tiempo de recuperación y de alta menor. Se podría deducir que el óxido nítrico sería una adecuada alternativa en procedi-

mientos con dolor moderado-grave. No obstante, esta conclusión debe ser tomada con mucha cautela, en espera de la recogida del tamaño muestral estimado.

Palabras clave: óxido nitroso, ketamina, sedación, dolor, niños.

1.2 ABSTRACT/KEYWORDS

Introduction: despite the development of the different sedo-analgesia procedures applicable in pediatrics emergency department, there is still an important heterogeneity among centers for the election of the different sedo-analgesia techniques in procedures of moderate-high pain level, varying between nitrous oxide sedation and ketamine. Main objective: evaluate by a comparative way the effectiveness (using the punctuation of Frankl behavioral scale) of the nitrous oxide regarding systematic sedation (Ketamine +/- midazolam) during the fulfillment of moderate-high pain level procedures in the pediatrics emergency department of a tertiary hospital. Secondary objectives: evaluate the number and kind of secondary effects in each type of sedation (cardiac and respiratory depression, cepheala, vomits, behavior alteration), time of full recovery and discharge in the emergency department, late side effects and satisfaction degree of the parents or guardians.

Methods: post-marketing study, prospective, with consecutive sampling and subsequent randomization to intervention group (nitrous oxide) or control (ketamine), simple blind. During the recruitment period, patients between 4 and 11 years who arrive to the emergency department or to the pediatric day clinic that require sedo-analgesia techniques by procedures of moderate-high pain scale fulfillment will be included in the study.

Results: until now 24 patients ranging from 4 to 10 years of age have been included, with an amount of boys of 66.7%. Randomization has been carried out; 12 from the intervention group and 12 from the control group. For the moment, there have not been found significant differences in the effectiveness of the two techniques, in the satisfaction degree of the parents or the number or kind of side effects. A meaningfully lower time of discharge in the group designated to nitrous oxide has been demonstrated.

Conclusions: the preliminary results do not show significant differences in the effectiveness of sedation between groups or the number or kind of side effects, although they show a lower time of recovery and discharge. We could deduce that nitrous oxide would be a suitable alternative in procedures with moderate-high pain level. Nevertheless, this conclusion must be taken with caution, waiting for the collection of the estimated sample size.

Keywords: Nitrous oxide, Ketamine, Conscious Sedation, pain, child.

2.1 INTRODUCCIÓN/ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN

El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociado a un daño corporal actual o potencial. Se puede presentar a cualquier edad y con relativa frecuencia ha sido infravalorado y/o poco tratado en pediatría⁽¹⁾. El dolor o el “miedo al dolor” suponen la primera causa del sufrimiento de los niños que acuden a un servicio de urgencias^(2,3). La propia enfermedad puede causarlo, aunque a veces el origen es externo, pudiendo darse en la exploración, en el tratamiento o en la realización de exámenes complementarios.

Controlar este dolor mediante una adecuada sedación y analgesia es actualmente parte integral de la medicina en urgencias pediátricas y debe ser un componente importante en la formación de los médicos⁽³⁾. Tanto por razones fisiológicas como morales, humanitarias y éticas, el dolor debe ser controlado de forma segura y efectiva independientemente de la edad o madurez del paciente o de la severidad de la enfermedad⁽¹⁻⁴⁾. El control del dolor evita los mecanismos de respuesta fisiopatológica que éste provoca y que pueden empeorar al niño de forma secundaria.

Hasta hace pocos años se pensaba que los niños más pequeños, especialmente los neonatos, eran incapaces de sentir dolor. Hoy día se sabe que desde antes de nacer el niño ya presenta los componentes anatómicos y funcionales necesarios para la percepción de estímulos dolorosos, habiéndose comprobado incluso que el feto humano es capaz de liberar opiodes endógenos en el proceso de parto y que éstos están aumentados en casos de sufrimiento o asfixia perinatal. Aunque los mecanismos de percepción están presentes, los mecanismos de inhibición descendente no han madurado completamente, explicando hipersensibilidad al dolor, siendo mayor a menor edad. Los recién nacidos son capaces de recordar experiencias dolorosas, mostrando mayor sensibilidad y menor tolerancia al dolor en edades posteriores⁽⁵⁾. Por este motivo es imprescindible una adecuada valoración y tratamiento de la ansiedad y el dolor en edades pediátricas.

Clásicamente la importancia de este aspecto en los niños ha sido minimizada, y no ha sido hasta las últimas dos décadas cuando se ha empezado a entender este aspecto como un reto imprescindible para una atención de calidad.

De forma progresiva los pediatras y los facultativos de otras especialidades con responsabilidad sobre la realización de procedimientos dolorosos en el niño han tomado conciencia de la importancia de una sedo-analgésia adecuada, y en la literatura científica han comenzado a aparecer algunas recomendaciones sobre sedo-analgésia en determinados procedimientos ^(7,8,10,11).

Los objetivos de la sedo-analgésia son: aliviar el dolor, calmar al paciente agitado o con miedo y preparar al paciente para tolerar técnicas invasivas o displáceras que se realicen. Existen para ello métodos farmacológicos, aunque no hay que olvidar los métodos no farmacológicos, igualmente importantes (permitir la presencia de los padres, informar al paciente con lenguaje adecuado a su edad, conseguir un ambiente agradable con decoración adecuada a la edad de los pacientes, uso de sacarosa en neonatos o lactantes pequeños...). El grado de analgesia y sedación debe ser consecuente con el grado de dolor y/o ansiedad que origine el procedimiento que se va a realizar (leve, moderado o grave), debiendo además realizar una valoración individual de cada paciente para establecer la mejor estrategia⁽⁷⁻¹²⁾.

Es importante resaltar que la sedación y analgesia farmacológicas en el niño no están exentas de riesgos, siendo mayores a menor edad del niño, lo que exige que los profesionales encargados de su administración estén adecuadamente preparados y dispongan de los medios necesarios para abordarlos con la máxima garantía de seguridad y efectividad⁽¹²⁾.

Los riesgos que pueden darse pueden ser importantes como obstrucción de la vía aérea, hipoventilación, apnea, laringoespasma y depresión cardíaca, siendo más frecuentes otros como cefalea, vómitos, sensación nauseosa o alteración del comportamiento (más frecuente en el caso de ketamina). Es necesaria la elección del fármaco adecuado a cada situación, que disponga de menor número de efectos adversos, conociendo sus propiedades para realizar la técnica de forma segura y ser capaz de adelantarnos a sus posibles efectos secundarios o complicaciones. Se debe realizar una adecuada monitorización y observación continuas por los profesionales que se dediquen al control de la sedo-analgésia^(12,13).

La monitorización permite identificar de forma precoz complicaciones o el paso a una sedación más profunda que pueda poner en compromiso las constantes vitales del niño. Es indispensable disponer de los medios y de la formación necesarias y mantener una previsión continua de las distintas complicaciones esperables. Una vez se realice el procedimiento el paciente debe presentar una recuperación completa para ser dado de alta⁽⁹⁾.

Cada vez existen más investigaciones sobre el tema y los distintos protocolos tienden a homogeneizarse, proliferando en los últimos años la aparición de guías de práctica clínica. Sin embargo, la realidad es que actualmente nos encontramos con una amplia variabilidad en cuanto a los fármacos y/o protocolos utilizados en los diferentes hospitales. Estos protocolos son muy heterogéneos para un mismo procedimiento, y están a veces basados en la experiencia previa de los facultativos encargados de los procedimientos de sedo-analgésia o incluso en preferencias personales.

El presente proyecto de investigación pretende establecer una comparación de efectividad y efectos secundarios en técnicas de sedo-analgésia en procedimientos de intensidad moderada-grave (Anexo 4) entre óxido nitroso y ketamina (+/- midazolam). (En anexo 5 se recoge información sobre ambos).

En técnicas con dolor moderado o severo (por ejemplo: reducción de fracturas) los distintos protocolos hospitalarios varían como primera opción la sedación sistémica con ketamina IV o IM +/- midazolam y el óxido nitroso. El objetivo de este estudio es comparar la eficacia (disminución del dolor y de la ansiedad en el niño) en este tipo de procedimientos mediante una escala comportamental y comparar otros parámetros como el tipo y/o severidad de los efectos secundarios, el tiempo de recuperación completa y alta del servicio de urgencias, así como los efectos secundarios tardíos y el grado de satisfacción de los tutores del paciente.

Se realizó una búsqueda bibliográfica para ver las indicaciones actuales de cada estrategia de sedación; en base a la información que aportan una guía de práctica clínica (GPC)⁽¹⁵⁾ y un sumario de evidencia de Uptodate⁽¹⁶⁾ la elección de una u otra opción (óxido nitroso o midazolam/ketamina) dependerá del tipo de procedimiento doloroso al que se someta el niño, estando indicado de forma prefe-

rible el óxido nitroso en casos en que la intensidad previsible del dolor es baja y la combinación midazolam/ketamina para procesos más dolorosos. No obstante en un pequeño **ensayo clínico**⁽¹⁷⁾ la efectividad de ambas estrategias para aliviar el dolor o ansiedad (pudiendo ser definido como “distrés”) de los niños ante un proceso doloroso de intensidad moderada-grave, como reducción de fractura de hueso largo, fue similar, aunque el óxido nitroso mostró un tiempo de recuperación menor y una frecuencia de efectos adversos más baja.

A continuación pasamos a ver de forma más detenida la información obtenida:

La **GPC** de NICE de sedación en pacientes menores de 19 años⁽¹⁵⁾ plantea que:

-En niños y adolescentes sometidos a un procedimiento doloroso (por ejemplo, laceración de sutura o una manipulación ortopédica), cuando el objetivo es una sedación mínima o moderada, considerar: óxido nitroso (al 50% combinado con oxígeno) y/o midazolam (oral o intranasal).

-Para todos los niños y jóvenes sometidos a un procedimiento doloroso, considerar el uso de un anestésico local, así como de un sedante (ketamina).

-Para los niños y jóvenes sometidos a un procedimiento doloroso (por ejemplo, laceración de sutura o manipulación ortopédica) en los que el óxido nitroso (en oxígeno) y/o midazolam (oral o intranasal) se consideran inadecuados utilizar: ketamina (intravenosa o intramuscular), o midazolam por vía intravenosa con o sin fentanilo (para lograr una sedación moderada).

-En los niños y adolescentes sometidos a un procedimiento doloroso intenso (por ejemplo, laceración de sutura en heridas amplias o manipulación ortopédica) en los que no se puede administrar ketamina (intravenosa o intramuscular) o midazolam intravenoso con o sin fentanilo, considerar una técnica especializada de sedación como el uso de propofol con o sin fentanilo.

En **sumario de evidencia** de Uptodate⁽¹⁶⁾ sobre la selección de medicaciones para la sedación pediátrica señala, en cuanto a la sedación en el contexto de la realización de un procedimiento doloroso que:

-Cuando las intervenciones no farmacológicas y los anestésicos tópicos no son suficientes y es necesaria una sedación leve para procedimientos mínimamente dolorosos (por ejemplo, colocación de la cánula intravenosa), se sugiere que los niños sanos (clase I o II en la clasificación de la “American Society of Anesthesiologists”) reciban sedación con óxido nitroso inhalado o midazolam (oral, sublingual, o intranasal) en vez de barbitúricos de acción corta (Grado de recomendación 2C: recomendación muy débil; otras alternativas pueden ser igualmente razonables). La sedación intravenosa estaría indicada para pacientes en los que no se consigue una correcta sedación con óxido nitroso o midazolam.

-Para los bebés y niños sanos (clase I o II en la clasificación de la “American Society of Anesthesiologists”) que se someten a procedimientos moderada o gravemente dolorosos de corta duración (por ejemplo, reducción de una fractura o aspiración de médula ósea), se sugieren procedimientos de sedación con ketamina intravenosa o ketamina en combinación con midazolam, en lugar de óxido nitroso solo, opioides en combinación con benzodiazepinas (por ejemplo, midazolam), etomidato, o propofol (Grado de recomendación 2C).

En este sumario y en otro **sumario de evidencia**⁽¹⁸⁾ que revisa la opciones farmacológicas para la sedación pediátrica se señala respecto al óxido nitroso que tiene limitadas propiedades analgésicas y precisa de medicamentos analgésicos adicionales para procedimientos moderada o severamente dolorosos (como bloqueo regional).

Respecto a estudios que comparen de forma específica ambas técnicas tan sólo se ha identificado un **ensayo clínico aleatorio**⁽¹⁷⁾ en el que se comparan las estrategias de sedación ketamina/midazolam y óxido nitroso (asociado a “bloqueo hematoma” [técnica de anestesia en la cual se inyecta un anestésico local en el sitio de la fractura]) para la reducción de fracturas del antebrazo

En el ensayo 102 niños de 5 a 17 años de edad (edad media: 9,0 +/- 3,0 años) con fractura de antebrazo distal o medial, fueron asignados al azar a recibir la ketamina (1 mg/kg)/midazolam (0,1 mg/kg; máximo: 2,5 mg) vía intravenosa (n = 55) o 50% de óxido nitroso/50% de oxígeno y “bloqueo hematoma” (2,5 mg/kg

de lidocaína tamponada al 1%) (n = 47), antes de la reducción de la fractura. A los niños además se les administraba oxicodona vía oral 0,2 mg / kg (máximo: 15 mg) aproximadamente 45 minutos antes de la reducción. Se grabó en video la situación de los niños antes (línea de base), durante (procedimiento), y después de la reducción (recuperación) y se valoró como medida de resultado primaria el cambio medio en la puntuación del "Procedure Behavioral Checklist" desde el inicio hasta el procedimiento, considerando que un mayor cambio indicaba una mayor angustia o "distrés" con dicho procedimiento.

Al analizar los resultados se observó que ambas estrategias de sedación conseguían cambios medios muy pequeños en las puntuaciones del "Procedure Behavioral Checklist", pero el cambio medio en la puntuación fue menor para el óxido nitroso/bloqueo hematoma, y los pacientes y los padres refirieron menos dolor durante la reducción de la fractura con esta medida. Los tiempos de recuperación fueron notablemente más cortos para el óxido nitroso/bloqueo hematoma en comparación con ketamina/midazolam. Los traumatólogos-ortopedas se mostraron satisfechos de manera similar con las 2 estrategias de sedación. Aunque se produjeron efectos adversos en ambos grupos, fueron menos frecuentes en los niños que recibieron óxido nitroso/bloqueo hematoma. De los niños a los que se administró ketamina/midazolam, el 11% presentó hipoxemia transitoria (saturaciones de O₂ < 94%). Se concluía que en los niños que habían recibido oxicodona oral, tanto el óxido nitroso/bloqueo hematoma como ketamina/midazolam resultaron en un aumento mínimo de "distrés" durante la reducción de fracturas del antebrazo a las dosis estudiadas. El régimen de óxido nitroso/bloqueo hematoma presentó menos efectos adversos y un tiempo de recuperación significativamente menor.

En el año 2011 se publicó un estudio multicéntrico español⁽¹⁹⁾ en "Anales de Pediatría", cuyo objetivo fue evaluar la seguridad y la efectividad (mediante el análisis de conducta del paciente con escala comportamental de Frankl) del óxido nitroso durante la realización de procedimientos dolorosos en los servicios de urgencias pediátricos. De forma secundaria se evaluó la manejabilidad y su aceptación por parte del equipo médico y el paciente.

Se incluyeron 213 pacientes (27.2% < 5 años). La conducta del paciente fue considerada “buena/muy buena” en el 79.7%. El porcentaje de casos con conducta “mala/acepta con dificultad” fue mayor en menores de 5 años (33.3% VS 15.1%; $p=0.006$), no detectándose diferencias significativas en función del procedimiento. Se registraron efectos adversos en 17 casos (7.9%), sin diferencias significativas en función de edad, tiempo de ayuno ni asociación con otros fármacos. Lo más frecuente fue mareo y/o cefalea (10), seguido de vómitos (3). La administración fue considerada fácil por parte del equipo médico en el 96.6%. En el 97.2% los padres aceptarían que volviera a ser utilizado en su hijo en una situación similar.

Con los datos facilitados por las guías de práctica clínica y sumarios de evidencia parece lógico utilizar óxido nitroso en pacientes colaboradores a los que se vaya a realizar un procedimiento de intensidad leve o moderada aunque existen dudas razonables sobre su uso en procedimientos con intensidad de dolor moderada-grave respecto a sedación con ketamina. El grado de recomendación/evidencia dados por estas guías puede no ser suficientemente alto ya que existen pocos estudios comparativos en los que basarse (grado de evidencia 2C). El uso de sedación sistémica conlleva a un mayor número de complicaciones y a un tiempo de estancia hospitalaria mayor, por lo que si el uso de óxido nitroso fuera equivalente en cuanto a efectividad, supondría una importante mejora en la atención de los niños atendidos en los servicios de urgencias pediátricas.

2.2 HIPÓTESIS

El uso de óxido nitroso +/- bloqueo regional respecto a ketamina +/- midazolam presenta la misma eficacia con menor número de efectos secundarios, en procedimientos de intensidad de dolor moderado/grave.

2.3: OBJETIVOS

Objetivo general:

Analizar si la administración de óxido nitroso es eficaz en el tratamiento de la ansiedad y el dolor que presentan los niños ante los procedimientos dolorosos de intensidad moderada-grave en urgencias pediátricas, y ofrece ventajas respecto a ketamina, como la presencia de menor número de efectos secundarios.

Objetivos específicos:

- Comparar efectividad de los fármacos mediante la escala conductual de Frankl (Objetivo principal).
- Comparar número y gravedad de efectos secundarios.
- Comparar tiempo de recuperación completa tras sedación (en minutos).
- Comparar tiempo de alta de Urgencias Pediátricas tras finalización del procedimiento (en minutos).
- Comparar efectos secundarios tardíos y grado de satisfacción de los tutores mediante encuesta telefónica 24-36 horas después de la sedo-analgésia.

2.4 METODOLOGÍA

Diseño del estudio:

Se trata de un ensayo clínico probabilístico, aleatorizado simple (según llegada de los pacientes a urgencias la distribución a un grupo u otro vendrá dada por un sistema de aleatorización informático del hospital, y la información del grupo asignado vendrá en sobres opacos) en el que se separan dos grupos de pacientes a los que se tienen que realizar técnicas diagnósticas o terapéuticas dolorosas de intensidad moderada-grave:

-Grupo intervención: Pacientes pediátricos entre 4 y 11 años en los que se administra óxido Nitroso+/- bloqueo regional.

-Grupo Control: Pacientes pediátricos entre 4 y 11 años en los que se administra ketamina (IV o IM)+/- midazolam.

Se trata de un estudio simple ciego (para investigador). Evidentemente dadas las características del estudio el ciego no puede darse ni para los clínicos que efectúan la sedación ni para los pacientes.

Sujetos:

-Población diana: Pacientes pediátricos con edad entre 4-11 años que precisen sedo-analgésia en el contexto de intervenciones dolorosas de intensidad moderada-grave en un servicio de Urgencias Pediátricas.

-Población accesible: Pacientes pediátricos (4-11 años) que acudan al Servicio de Urgencias Pediátricas del Hospital Universitario de Santa Lucía (Cartagena) y que precisen sedo-analgésia para intervenciones dolorosas (intensidad moderada-grave). Se incluyen también los pacientes valorados en Hospital de día Pediátrico, cuyo funcionamiento depende del servicio de Urgencias Pediátricas.

-Población elegible: Pacientes con las características comentadas que acudan a Urgencias Pediátricas del Hospital Santa Lucía u Hospital de día Pediátrico en el periodo de reclutamiento de pacientes, cuyos tutores legales firmen consentimiento informado y que no cumplan criterios de exclusión.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes que acudan a urgencias en el periodo explicado con edad comprendida entre 4 y 11 años que precisen sedo-analgésia.
- Pacientes con estabilidad hemodinámica y neurológica.
- Firma de consentimiento informado por parte de tutores legales.
- Pacientes que no presenten criterios de exclusión.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con comorbilidades importantes no controladas.
- Pacientes en los que por su anatomía y situación basal se pueda prever obstrucción de la vía aérea durante el proceso.
- Realización de técnicas cuya duración se estima superior a los 30 minutos.

- Pacientes en los que por su patología pueda darse acúmulo de gas excesivo en el organismo (obstrucción intestinal, neumotórax, enfisema...).
- Pacientes con sospecha de hipertensión intracraneal.
- Pacientes con patología psiquiátrica.
- Pacientes en los que no se pueda asegurar un adecuado seguimiento y observación por parte de un adulto responsable en las 24 horas que siguen a la sedación.
- Pacientes en los que los tutores no firmen consentimiento informado.

Participantes: Todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión, ninguno de exclusión y en los que se pueda realizar encuesta telefónica pasadas 24 horas de la realización de la intervención.

Tipo de muestreo: muestro consecutivo, tras comprobar criterios de inclusión/exclusión se realizará posterior aleatorización según la secuencia informatizada.

Tamaño muestral y procedimiento:

El universo teórico de este estudio está constituido por aproximadamente, unos 40.000 pacientes al año, de los cuales un 65% tienen >4 años por lo que serían 26.000 pacientes/año. De estos niños aproximadamente un 1% precisarían sedoanalgesia (260 pacientes/año), siendo un 50% sólo los que son por procesos de intensidad moderada- grave; 130 pacientes/año. Por tanto, para efectos del cálculo del tamaño de la muestra y el error muestral se consideran 130 casos.

Como representativa de este universo, se diseñó un muestreo aleatorio simple (sistemático). Para el cálculo del tamaño muestral, aplicamos la siguiente fórmula para poblaciones finitas:

$$n = \frac{N}{1 + \frac{e^2(N-1)}{z^2pq}}$$

donde:

n = tamaño muestral (a determinar)

N = tamaño poblacional ($N = 130$)

e = error muestral = 0,05

z = valor de Z correspondiente al nivel de confianza

pq = varianza de la población

El tamaño de la muestra fue definida en 97 casos con un margen de error del 5% para un nivel de confianza del 95%, bajo el supuesto de varianza máxima ($p=q=0,5$). El 50% corresponderían a grupo intervención y el 50% a grupo control.

Variables:

Variable independiente:

- Tipo de sedación (Grupo intervención: Óxido nitroso, Grupo control: Ketamina)
 - La sedación en el grupo intervención se hará con óxido nitroso inhalado, a un flujo aproximado de 4-8 litros por minuto, bajo monitorización de SatO₂ continua, frecuencia cardíaca y medición cada 5 minutos de presión arterial.
 - La sedación en el grupo control se realizará con Ketamina IV (1-2 mg/kg) asociada a una benzodiacepina de vida corta (midazolam 0.1-0.2 mg/kg) bajo monitorización de SatO₂ continua, FC y medición cada 5 minutos de presión arterial.

Variables dependientes:

- Grado de sedación-aceptación de la sedación mediante escala comportamental de Frankl:
 - Durante la sedación se catalogará el grado de sedación obtenido por parte del facultativo que realice el procedimiento. Se trata de una variable cualitativa ordinal; definitivamente negativo (1), levemente negativo (2), levemente positivo (3), definitivamente positivo (4).

- Complicaciones durante el proceso o el tiempo de observación inmediato en urgencias (variables cualitativas dicotómicas de respuesta Sí o No):
 - Depresión respiratoria: Descenso de saturación <94% que implique maniobras de apertura de vía aérea y/o administración de O₂ indirecto.
 - Depresión cardiaca: Bradicardia, hipotensión para su edad y sexo.
 - Náusea/vómitos.
 - Cefalea: Referida por el paciente.
 - Alteraciones del comportamiento: Irritabilidad, agitación, alucinaciones...
- Tiempo de recuperación completo del paciente tras la sedación (variable cuantitativa, en minutos).
- Tiempo desde la finalización del proceso hasta el alta del paciente: implica mantener un estado de conciencia normal, mantener una deambulación adecuada aunque con mínima ayuda y comprobar tolerancia oral a líquidos (variable cuantitativa, en minutos).
- Complicaciones en el periodo de observación posterior en domicilio (variables cualitativas dicotómicas de respuesta Sí o No):
 - Náuseas/vómitos.
 - Cefalea: Referida por el paciente.
 - Mareo.
 - Alteraciones del comportamiento: Irritabilidad, agitación, alucinaciones...
 - Otros: Especificados por los padres.
- Grado de satisfacción de los padres tras el procedimiento. Se trata de una variable cualitativa ordinal; muy satisfecho (1), satisfecho (2), poco satisfecho (3), no satisfecho (4).
- Otras variables: NHC, edad, sexo, comorbilidad, firma de consentimiento informado, índice de Mallampati, auscultación pulmonar (normal o patológica), tipo de procedimiento realizado.

Recogida de variables

Se seleccionarán los pacientes mediante muestreo no probabilístico consecutivo, entre los pacientes que acudan a la unidad de urgencias pediátricas o al hospital de día del Hospital Santa Lucía de Cartagena, y que precisen sedación para un procedimiento con intensidad de dolor moderado-grave (Anexo 5). La recogida de datos se inicia en Mayo de 2016 y se mantendrá hasta recoger el tamaño muestral calculado.

Previo a la realización del procedimiento se solicitará a los tutores del paciente la posibilidad de entrar en el estudio, se explicará en qué consiste y se ofrecerá hoja de información por escrito sobre el mismo (Anexo 2). En el caso de aceptación deberán firmar consentimiento informado (Anexo 3).

Se recogerá posteriormente sobre opaco con el grupo asignado al paciente (intervención o control). El personal facultativo que realice el procedimiento pasará a recoger todos los datos demográficos del paciente y de exploración, así como las constantes y la escala conductual de Frankl, efectos adversos inmediatos, tiempo de recuperación y alta. En un segundo tiempo (24-36 horas) los facultativos que trabajan en turno de mañana pasarán a realizar la encuesta telefónica para la obtención de la información de la parte 2 (Anexo 1).

Lugar

Unidad de Urgencias Pediátricas. Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena. (Murcia).

Análisis de datos:

La información será por el investigador principal en base de datos Excel y posteriormente analizada con el programa SPSS edición 23.0 para Windows (ver resultados provisionales).

Dificultades y limitaciones

La principal limitación esperable en el estudio es el largo tiempo de reclutamiento de pacientes debido a la poca población elegible de nuestro centro. Es previsible también la pérdida de pacientes en un segundo tiempo (encuesta telefónica). La alta sobrecarga asistencial sobre los facultativos del staff puede hacer que algunas altas a domicilio se demoren más tiempo en función de la disponibilidad del facultativo para darla.

Como contrapartida se plantea en un segundo tiempo la adhesión de más centros para obtener un tamaño de muestra mayor que pueda aportar potencia y significación estadística al estudio, así como un tiempo de recogida de datos más corto.

2.5 PLAN DE TRABAJO

- 1) Inicio del proyecto: Abril-Mayo 2016, elaboración del protocolo de investigación.
- 2) Mayo 2016 hasta obtener el total de la muestra: reclutamiento de pacientes e inclusión de resultados en base de datos.
- 3) Trimestralmente se realizará un análisis provisional de los datos y su eventual presentación de los datos en un congreso.
- 4) Una vez alcanzado el tamaño muestral necesario, aproximadamente un año, se realizará el análisis final de los resultados obtenidos y se realizará el manuscrito para su publicación.

Distribución de las tareas:

Investigador principal:

-Dr. Salvador Gil Sánchez: se encargará de la elaboración del proyecto de investigación, reclutamiento de pacientes, realización de sedaciones, toma de datos e

inclusión de la información en la base de datos. Se encargará de la elaboración del manuscrito para su publicación al final del estudio.

Investigadores asociados:

-Dra. Carmen Martínez Ferrández, Dr. Martín Miguel Villegas, Dr. Daniel Calvo Martínez, Dra. Patricia Álvarez González, Dra. Myriam Valero Rosique, Dra. Ana Lorente Nicolás, Dra. Francisca Bermejo Costa: se encargarán de reclutamiento de pacientes, realización de los procedimientos y toma de datos.

La Dra. Carmen Martínez ayudará con el análisis estadístico de los datos y con la elaboración del manuscrito.

2.6 ASPECTOS ÉTICOS

Se ha solicitado la aprobación del proyecto por parte del Comité de Ética e Investigación Clínica del hospital.

2.7 APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE RESULTADOS

Los resultados del estudio serían útiles para conocer cuáles son los resultados en cuanto a efectividad y seguridad respecto a las técnicas de sedo-analgésia que se realizan en mi sección. Si se demuestra la hipótesis de que la sedación con óxido nítrico es equivalente en cuanto a efectividad con menores efectos secundarios y/o menor tiempo de recuperación y estancia en urgencias podría aportar más evidencia para el tipo de sedación recomendada en procedimientos de intensidad moderada-grave.

2.8 PRESUPUESTOS Y MEDIOS

-Gastos de personal: 0 Euros. Los investigadores no van a obtener remuneración por participar en este estudio.

Los gastos que se podrán derivar de este estudio son aquellos atribuibles a la realización de fotocopias y las llamadas telefónicas a las pacientes.

Se dispone en el centro donde se realiza el estudio de una sala para sedaciones con los fármacos necesarios, óxido nítrico, fuente de oxígeno y aspiración, material para manejo de vía aérea y/o intubación así como material para monitorización del paciente.

Se dispone de los programas EXCEL y SPSS para la recogida y análisis de datos.

3. RESULTADOS PROVISIONALES

Hasta el momento de redacción del TFM se han recogido 24 pacientes (Abril-Junio 2016), realizándose un primer análisis provisional de datos. Los procedimientos realizados han sido reducción de fractura cerrada (n=17), una aspiración de médula ósea, una reducción de pronación dolorosa, una toma de muestra de biopsia renal en radiología intervencionista, una sutura de herida en scalp, sutura de heridas múltiples por mordedura de perro y canalización de vía central (femoral) en un paciente con peritonitis.

La asociación entre variables cualitativas se estudió mediante la prueba de Fisher. Para la comparación de las variables de estudio entre grupos se emplearon las pruebas t-Student o U Mann-Whitney en función del tipo de variable y una vez comprobado el supuesto de normalidad con el test de Shapiro-Wilk.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 23.0 para Windows. Las diferencias consideradas estadísticamente significativas son aquellas cuya $p < 0,05$.

La muestra total del estudio se ha constituido con 24 pacientes de los cuales 16 (66,7%) son niños y 8 (33,3%) niñas. La edad osciló entre los 4 y 10 años con un promedio de 6,7 años (DT = 2). En la tabla 1 se muestran las características basales entre grupos, cuya comparación entre ellos no mostró diferencias estadísticamente significativas

Tabla 1. Características basales muestra.

	Total	Grupo n(%)		t(g.l.), p-valor
		Intervención	Control	
Edad, rango; media±DT		4 - 10; 6,6 ± 2,1	4 - 10; 6,7 ± 1,9	t(22) = -0,20, p = 0,841
Sexo				Prueba Fisher p = 0,667
M	8 (33,3)	4 (33,3)	4 (33,3)	
V	16 (66,7)	8 (66,7)	8 (66,7)	
Comorbilidad				NP
No	24 (100)	12 (100)	12 (100)	

En el tiempo de recuperación y tiempo de alta se mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, de forma que los pacientes del grupo control presentaron valores significativamente superiores con respecto al grupo intervención. El resto de variables no mostraron diferencias significativas entre los grupos (ver tabla 2)

Tabla 2. Análisis de variables

	Total	Grupo n(%)		Prueba Fisher p-valor
		Intervención	Control	
D. respiratoria				0,478
No	22 (91,7)	12 (100)	10 (83,3)	
Sí	2 (8,3)		2 (16,7)	
D. cardiaca				NP
No	24 (100)	12 (100)	12 (100)	
Cefalea				0,093
No	20 (83,3)	12 (100)	8 (66,7)	
Sí	4 (16,7)		4 (33,3)	
Vómitos				0,640
No	18 (75)	10 (83,3)	8 (66,7)	
Sí	6 (25)	2 (16,7)	4 (33,3)	
Alt. comport.				1,000
No	23 (95,8)	12 (100)	11 (91,7)	
Sí	1 (4,2)		1 (8,3)	
Otros				NP
No	24 (100)	12 (100)	12 (100)	
				U, p-valor
Conductual , rango; mediana(RI)		2 - 4; 4 (3 - 4)	3 - 4; 4 (4 - 4)	U = 53, p = 0,167
Satisfacción , rango; mediana(RI)		2 - 4; 4 (3,5 - 4)	3 - 4; 4 (3 - 4)	U = 55, p = 0,417
				t(g.l.), p-valor
T. Recuperación , rango; media ± DT		2 - 15; 6 ± 3,5	30 - 60; 44,2 ± 11	t(22) = -11,41, p < 0,001
T. Alta , rango; media ± DT		10 - 80; 29,6 ± 18,3	80 - 180; 134,2 ± 34	t(22) = -9,38, p < 0,001

NP: no procede. RI: rango intercuartílico. DT: desviación típica.

4. BIBLIOGRAFÍA:

1. American College of Emergency Physicians: Use of pediatric sedation and analgesia. *Ann Emerg Med* 1997; 29: 834-835.
2. American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non Anesthesiologists. Practice Guidelines for Sedation and Analgesia by Nonanesthesiologists. *ASA. Anesthesiology* 2002; 96: 1004-1017.
3. Cote CJ, Wilson S and the Work Group on Sedation. Guidelines for Monitoring and management of Pediatric Patients during and After Sedation for Diagnostic and Therapeutic Procedures: An Update. *American Academy of Pediatrics, American Academy of Pediatric Dentistry. Pediatrics* 2006; 118: 2587-2602.
4. Cregin R, Rappaport AS, Montagnino G, Sabogal G, Moreau H, Abularrage JJ. Improving pain management for pediatric patients undergoing nonurgent painful procedures. *Am J Health Syst Pharm.* 2008; 65: 723-7.
5. Johnston CC, Stevens BJ. Experience in a neonatal intensive care unit affects pain response. *Pediatrics* 1996; 98: 925-30.
6. Green SM, Krauss B. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation in children. *Ann Emerg Med.* 2004; 44: 460-71.
7. Knape JT, Adriaensen H, van Aken H, Blunnie WP, Carlsson C, Dupont M, Pasch T; Board of Anaesthesiology of the European Union of Medical Specialists. Guidelines for sedation and/or analgesia by non-anaesthesiology doctors. *Eur J Anaesthesiol.* 2007; 24: 563-7.
8. MacLean S, Obispo J, Young KD. The gap between pediatric emergency department procedural pain management treatments available and actual practice. *Pediatr Emerg Care* 2007; 23: 87-93.
9. Newman DH, Azer MM, Pitetti RD, Singh S. When Is a Patient Safe for Discharge After Procedural Sedation? The Timing of Adverse Effect Events in 1,367 Pediatric Procedural Sedations. *Ann Emerg Med* 2003; 42: 627-635.
10. Playfor S, Jenkins I, Boyles C et al. Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1125-1136.
11. Povar J, Gomez L, Franco JM, Maza AC, Aznar A, Huici A. Analgesia y Sedacion en Urgencias. *Emergencias* 2000; 12: 272-279.
12. Roback MG, Wathen JE, Bajaj L, Bothner JP. Adverse events associated with procedural sedation and analgesia in a pediatric emergency department: a comparison of common parenteral drugs. *Acad Emerg Med.* 2005; 12: 508-13.
13. Roback MG, Bajaj L, Wathen JE, Bothner J. Preprocedural fasting and adverse events in procedural sedation and analgesia in a pediatric emergency department: Are they related? *Ann Emerg Med* 2004; 44: 454-459.

14. Zempsky WT, Cravero JP. American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric Emergency Medicine and Section on Anesthesiology and Pain Medicine. Relief of pain and anxiety in pediatric patients in emergency medical systems. *Pediatrics*. 2004; 114: 1348-56
15. Sedation in under 19s: using sedation for diagnostic and therapeutic procedures. Clinical guideline: National Institute for Health and Care Excellence. Published: 15 December 2010.
- 16 Hsu DC, Cravero JP. Selection of medications for pediatric procedural sedation outside of the operating room. This topic last updated: Oct 06, 2014. In: Uptodate, Charles J Lockwood (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2016.
17. Luhmann JD, Schootman M, Luhmann SJ, Kennedy RM. A randomized comparison of nitrous oxide plus hematoma block versus ketamine plus midazolam for emergency department forearm fracture reduction in children. *Pediatrics*. 2006 Oct;118: 1078-86. Epub 2006 Sep 11.
18. Hsu DC, Cravero JP. Pharmacologic agents for pediatric procedural sedation outside of the operating room. This topic last updated: Nov 03, 2014. In: Uptodate, Charles J Lockwood (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2016.
19. B.Gómez, S.Capapé et al. Efectividad y seguridad del uso de óxido nitroso para sedoanalgesia en urgencias. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 75: 96-102.

5. ANEXOS

ANEXO1: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DEL ESTUDIO

1ª Parte:

1. DATOS DEMOGRÁFICOS:

-Firma consentimiento informado: Sí/No.

-Cumple criterios de inclusión y no de exclusión: Sí/No.

NHC: Edad: Sexo: Comorbilidades:

A. pulmonar: Índice de Mallampati: Técnica a realizar:

2. TIPO DE SEDOANALGESIA UTILIZADA: ½

3. CONSTANTES:

	SatO2	FC	PA
Basal			
5 minutos			
10 minutos			
15 minutos			
20 minutos			

4. ESCALA CONDUCTUAL DE FRANK DURANTE EL PROCESO (Señalar en círculo):

1	2	3	4
ESCALA DE COMPORTAMIENTO DE FRANKL			
Categoría	Descripción		
Definitivamente negativo	Rechaza el tratamiento Llanto intenso Movimientos fuertes de las extremidades No es posible la comunicación verbal Comportamiento agresivo		
Levemente negativo	Rechaza el tratamiento Movimientos leves de las extremidades Comportamiento tímido-bloquea la comunicación Acepta y acata algunas órdenes Llanto monotónico		
Levemente positivo	Acepta tratamiento de manera cautelosa Llanto esporádico Es reservado Se puede establecer comunicación verbal Fluctúa fácilmente entre levemente negativo y levemente positivo		
Definitivamente positivo	Cooperación Buena comunicación Motivación e interés por el tratamiento Relajación y control de las extremidades		

NOTA: Definitivamente negativo (1), Levemente negativo (2), Levemente positivo (3), Definitivamente positivo (4).

5. COMPLICACIONES DURANTE O EN EL PERIODO DE OBSERVACIÓN TRÁS EL PROCESO:

	Sí	No
Depresión respiratoria		
Depresión cardiaca		
Cefalea:		
Náuseas/vómitos		
Alteración comportamiento		
Otros		

Nota: En caso de "otros", especificar cual:

6. TIEMPO RECUPERACIÓN COMPLETA (en minutos):

7. TIEMPO DESDE INICIO DE SEDACIÓN HASTA ALTA EN URGENCIAS (en minutos):

2ªParte:

Encuesta telefónica (24 horas tras realización de la técnica):

1. **COMPLICACIONES TARDÍAS** (Anotar información referida sobre el tiempo de observación en domicilio):

	Sí	No
Náusea/vómitos		
Cefalea		
Mareo		
Alteraciones comportamiento		
Otros		

Nota: En caso de "otros", especificar cual:

2. **GRADO DE SATISFACCIÓN DE LOS TUTORES (marcar X lo que proceda)**

MUY SATISFECHO (4)	SATISFECHO (3)	POCO SATISFECHO (2)	NO SATISFECHO (1)

Anexo 2: HOJA DE INFORMACIÓN AL REPRESENTANTE LEGAL

TÍTULO DEL ENSAYO CLÍNICO: “Comparación entre sedación con óxido nitroso y sedación sistémica (ketamina+/- midazolam) en procedimientos de intensidad de dolor moderado-grave en Urgencias Pediátricas”

-Ensayo clínico, aleatorizado, con grupo control (ketamina), simple ciego. Diseñado para analizar de forma comparativa la efectividad del óxido nitroso respecto a sedación sistémica (ketamina) como sedación en procedimientos de intensidad de dolor moderada-grave en urgencias pediátricas.

-INVESTIGADOR PRINCIPAL.....

-NOMBRE:.....

-SERVICIO:.....

-TELÉFONO:

-CENTRO:

INTRODUCCIÓN:

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un ensayo clínico de investigación en el que invitamos a participar a su hijo. Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no que su hijo participe en el ensayo clínico. Para ello le pedimos que lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA:

Debe de saber que la participación en este ensayo clínico es voluntaria y que puede decidir que su hijo no participe o cambiar su decisión y retirar el consentimiento antes de la realización del procedimiento, sin que por ello se altere la relación con el médico ni se produzca perjuicio alguno en el tratamiento de su hijo.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ENSAYO CLÍNICO:

Este proyecto se realizará en la sección de Urgencias Pediátricas del Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena.

El objetivo del estudio es estudiar de forma comparativa la eficacia en calmar el dolor y la ansiedad del óxido nitroso (gas analgésico y sedante inhalado) respecto a la sedación con un fármaco sistémico (es decir, de administración intravenosa o intramuscular) denominado ketamina, valorando además si presenta menores efectos secundarios.

En los últimos 10 años se está produciendo un importante cambio en la mentalidad de los profesionales que atienden a los niños ante procedimientos dolorosos en las

urgencias pediátricas. Cuando un niño acude a un servicio de urgencias hospitalario puede tener dolor debido a la enfermedad que padece, aunque también puede producirse dolor y ansiedad ante técnicas diagnósticas (realización de punción lumbar para descartar meningitis, punción suprapúbica para extraer orina estéril para el estudio de infección urinaria...) y terapéuticas (colocación de drenaje torácico en una neumonía con derrame, reducción de una fractura desplazada...). El dolor y el miedo que experimentan los niños ante este tipo de situaciones puede ser evitable mediante técnicas de sedación (tranquilizar al paciente y disminuir levemente su estado de conciencia para que no se mueva o colabore con la técnica) y analgesia (reducir el grado de dolor que se produce con la técnica). Es importante resaltar que no se realiza una "anestesia general", ya que el niño puede seguir respirando por sí mismo y la recuperación posterior se realiza en la sala de observación de urgencias.

Los efectos secundarios de estos procedimientos son conocidos (depresión respiratoria, vómitos, cefalea, alteraciones transitorias del comportamiento...) y el personal facultativo se encuentra con los medios y la disposición de actual en caso de algún problema eventual.

En los últimos años se han realizado distintos protocolos para consensuar cuál es la mejor forma de realizar estos procedimientos de sedación en los pacientes pediátricos, siendo distintas las técnicas según el tipo de procedimiento y el grado de ansiedad o dolor que experimente cada paciente de forma individual. Existe una alta variabilidad entre distintos hospitales en función de la experiencia previa del equipo de médicos o de protocolos internos.

En este estudio tratamos de comparar dos tipos de sedación que utilizamos habitualmente en este servicio (óxido nitroso o ketamina) con el fin de valorar si son igualmente eficaces y comprobar el número y la magnitud de efectos secundarios, para intentar establecer cuál puede ser el mejor método a realizar en el futuro. Son técnicas que se realizan de forma frecuente a los niños en esta sección, siempre informando previamente a los padres y firmando consentimiento informado al respecto.

Habitualmente para procedimientos dolorosos de intensidad moderada-grave (por ejemplo; reducción de fracturas) las guías de práctica clínica recomiendan la utilización de sedación sistémica (ketamina). No obstante, existen algunos estudios en los que el óxido nitroso ha demostrado también efectividad en este tipo de procedimientos con un menor número de efectos secundarios y algunos protocolos hospitalarios lo toman como primera opción.

Si su hijo participa en este estudio será asignado de forma aleatoria (al azar) a un grupo u otro (sedación con óxido nitroso o sedación con ketamina) con una probabilidad del 50%. Una vez se firme el consentimiento se abrirá un sobre opaco donde se establece a que grupo será asignado y se realizará el procedimiento con la técnica de sedación establecida. El médico que realiza la técnica y usted no pueden saber de antemano a qué grupo o qué tipo de sedación recibirá su hijo.

PROCEDIMIENTO:

Si su hijo cumple los requisitos del estudio (recibirá esta información por el personal facultativo que realice la técnica) y usted accede a entrar en el ensayo clínico, se solicitará de su parte la firma del consentimiento informado. Se asignará a un grupo u otro al azar y se procederá a realizar el procedimiento. Se tomarán inicialmente los datos de NHC, sexo, edad, comorbilidad (enfermedades importantes previas), auscultación cardiopulmonar e índice de Mallampati (grado de hipertrofia de las amígdalas). Se realizará la técnica bajo monitorización de frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno (indica la “concentración” de oxígeno en sangre) y se tomará de forma periódica la presión arterial. Tras finalizar el procedimiento pasará a la sala de observación donde se controlará al paciente y se apuntarán en la hoja de recogida de datos el tiempo hasta que su hijo se recupere de forma completa y el tiempo en ser dado de alta de esta sección. A las 24-36 horas se contactará con usted vía telefónica para preguntarle sobre si ha habido alguna complicación posterior y sobre el grado de satisfacción que usted ha tenido con la técnica.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE PARTICIPAR EN EL ESTUDIO:

Esperamos que con este estudio podamos conseguir más información acerca del grado de eficacia de ambas técnicas de sedación, pudiendo comparar en ambas el grado de sedo-analgésia así como el número y la gravedad de los posibles efectos secundarios.

Este tipo de procedimientos se realizan de forma periódica en esta sección y la forma de realizarla está estandarizada según protocolos nacionales e internacionales. Si su hijo acudiera a urgencias y lo precisara, sería conveniente aplicar técnicas de sedo-analgésia, por lo que la única diferencia es que este estudio asigna a su hijo a un tipo de técnica u otro.

El beneficio esperable para futuros pacientes es conocer mejor el grado de efectividad de ambas técnicas y poder elegir cuál es el mejor método según la efectividad, los efectos secundarios y el tiempo de recuperación de la técnica.

CONFIDENCIALIDAD:

La inclusión de su hijo en este estudio es confidencial. Los datos de su hijo se incorporarán a los registros del estudio para su análisis posterior. Sólo se transmitirán a terceros los datos recogidos para el ensayo clínico, que en ningún caso contendrán información que pueda identificar al paciente directamente. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del ensayo clínico descrito, garantizando la confidencialidad.

El acceso a la información personal del paciente quedará restringida al médico del ensayo clínico y a sus colaboradores, al Comité Ético de Investigación Clínica,

cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del ensayo clínico, pero siempre manteniendo la confidencialidad de acuerdo a la ley vigente.

Si usted decide retirar el consentimiento informado para participar en este ensayo clínico, ningún dato será añadido a la base de datos, pudiendo exigir la destrucción de toda la información recogida sobre el procedimiento realizado.

Servicio de Pediatría
Hospital Santa Lucía (Cartagena).

Anexo 3: CONSENTIMIENTO INFORMADO ESTUDIO COMPARACIÓN ÓXIDO NITROSO-KETAMINA.

Yo (nombre y apellidos).....,
en calidad de(relación con el paciente) de.....
.....(nombre y apellidos del participante),
con DNI

-He leído la hoja de información que se me ha entregado.

-He podido hacer las preguntas que he considerado pertinentes sobre el ensayo clínico.

-He recibido suficiente información sobre el ensayo clínico.

-He hablado con..... (nombre del facultativo).

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que, antes de realizar el procedimiento puedo revocar el consentimiento informado, retirando la participación del ensayo clínico:

-Cuando quiera.

-Sin tener que dar explicaciones.

-Sin que esto repercuta en la relación médico paciente.

Presto mi conformidad para que
(nombre del participante) participe en este ensayo clínica y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del representante:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

Anexo 4.

PROCEDIMIENTOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO (INTENSIDAD DE DOLOR Y ANSIEDAD MODERADA-GRAVE).

1. Drenaje de abscesos.
2. Artrocentesis.
3. Aspiración de médula ósea.
4. Desbridamiento de quemaduras.
5. Cardioversión.
6. Canalización de catéter venoso central.
7. Endoscopia.
8. Reducción de fracturas y luxaciones.
9. Reducción hernia.
10. Radiología intervencionista.
11. Sutura de heridas complicadas.
12. Paracentesis.
13. Toracocentesis.
14. Exploración en víctima de agresión sexual.

ANEXO 5: DESCRIPCIÓN, CARACTERÍSTICAS Y EFECTOS SECUNDARIOS DE ÓXIDO NITROSO Y KETAMINA.

El **Óxido nitroso** (N_2O) es un gas incoloro, inodoro y no irritante. La mezcla equimolar de óxido nitroso y oxígeno lleva utilizándose desde hace más de 200 años, mencionándose por primera vez en la literatura científica en 1971 en referencia a su eficacia en procedimientos estomatológicos. Es inflamable, no explosivo, y a temperatura ambiente se encuentra por debajo de su temperatura crítica por lo que se almacena en estado líquido. Cuando se libera a la presión atmosférica ambiente se transforma en gas. Se trata de un gas inerte, por lo que no se metaboliza, eliminándose inalterado vía pulmonar durante la espiración. En 20 segundos pasa de la circulación pulmonar al sistema nervioso central, apareciendo los efectos en 2 a 3 minutos con un máximo efecto a los 5 minutos.

A dosis del 50% (50% N_2O y 50% O_2), tiene propiedades analgésicas, ansiolíticas y amnésicas. Produce un efecto analgésico de acción corta, manteniendo el reflejo tusígeno, por lo que no existe riesgo de depresión respiratoria. Proporciona una sedación consciente.

El tiempo de acción del óxido nitroso se corresponde con el tiempo de administración. No precisa que el paciente esté en ayunas para su utilización y permite su asociación con anestesia tópica o bloqueos regionales. Está descrita también su asociación con mórnicos y/o benzodiazepinas precisando entonces una estrecha vigilancia clínica.

El modo de acción es mediante el aumento del umbral de dolor. Es depresor de la transmisión sináptica de los mensajes nociceptivos, activando el sistema nervioso simpático, cuyas neuronas noradrenérgicas desempeñan un papel en la nocicepción. Tiene una acción dosis-dependiente depresora del SNC, aumentando ligeramente el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal. Sin embargo, su potencia anestésica es muy débil.

Se ha demostrado que el óxido nitroso tiene un efecto inotrópico negativo en preparaciones in vitro, como en el músculo papilar, sin embargo en estudios realizados en voluntarios, se ha visto que éste efecto es menor con una pequeña reducción en la función ventricular izquierda. Produce un descenso leve del gasto

cardiaco y de la frecuencia cardiaca, aumentando las resistencias vasculares sistémicas para mantener la presión arterial media.

La dosis debe titularse, hasta la necesaria para lograr el efecto clínico: analgesia adecuada y sedación consciente, sin que el paciente pierda la capacidad de responder a órdenes verbales. Su administración requiere la vigilancia continua del paciente con monitorización durante o al finalizar el procedimiento. Se recomienda que la duración de la administración no supere los 60 minutos. El flujo de gas suministrado es continuo por lo que el volumen inhalado depende de la ventilación minuto de cada paciente, precisando la colaboración de éste (por este motivo se recomienda en pacientes por encima de los 4-5 años). A la práctica clínica en la mezcla 50% N₂O y 50% O₂, el flujo inicial que pautaremos equivale al número de años del paciente.

Los principales efectos adversos son escasos y conocidos: náuseas y vómitos, euforia, parestesias, vértigo, alteración de las percepciones sensoriales así como angustia y agitación. Como ventaja sobre otros fármacos estos efectos secundarios desaparecen a los pocos minutos de haber suspendido la inhalación de la mezcla. Las náuseas y/o vómitos pueden aparecer por varios mecanismos: a) Estimulación de los receptores de la dopamina en la zona quimiorreceptora y en el centro del vómito. b) Estimulación del sistema nervioso simpático lo que favorece la liberación de catecolaminas. c) Aumento de la presión a nivel del oído medio lo que produce una estimulación del sistema vestibular. d) Aumento de la distensión abdominal.

Se ha descrito la hipoxia como efecto adverso con concentraciones de óxido nítrico del 70% sin ocurrir con concentraciones del 50% (al administrarse de forma concomitante O₂ al 50%). Debido a la inactivación de la vitamina B12 por parte del óxido nítrico se han descrito casos excepcionales de mielitis transversa cuando se utilizaba con concentraciones del 70%, en intervenciones prolongadas (mayor a 90 minutos) o en pacientes con déficit previo de vitamina B12. En exposiciones muy prolongadas (superiores a 9 horas) o muy repetidas se han descrito casos de anemia megaloblástica, granulocitopenia y trombocitopenia por depresión de la médula ósea. No existen actualmente datos concluyentes de que el óxido

nitroso tenga algún efecto sobre el desarrollo, el aborto espontáneo o en la aparición de anomalías congénitas.

La **ketamina** es un analgésico disociativo, derivado de la fenciclidina. El mecanismo de acción es poco conocido, estando implicados los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). A dosis bajas produce anestesia disociativa, presentando a dosis medias sedación y amnesia anterógrada y siendo anestésico a dosis altas. Es el único fármaco que en sí mismo produce sedación-analgesia-amnesia e inmovilización. La anestesia disociativa consiste en un estado de catalepsia con los ojos abiertos, nistagmo con reflejos fotocorneales intactos, manteniendo los reflejos protectores de la vía aérea, la respiración espontánea y la estabilidad cardiopulmonar. Se produce una desconexión tálamo-cortical y del sistema límbico, por lo que el paciente no es consciente de los estímulos dolorosos. Presenta efecto simpaticomimético por liberación de agentes adrenérgicos endógenos, lo que produce broncodilatación y aumento de la presión arterial sistólica y la frecuencia cardiaca.

La absorción del fármaco es rápida, de vida media corta (2-4 horas) y altamente liposoluble, por lo que atraviesa la barrera hematoencefálica rápidamente. Presenta una alta redistribución desde el sistema nervioso central a los tejidos periféricos. El metabolismo es hepático (citocromo p450), por lo que en pacientes con insuficiencia hepática se prolonga el efecto, y la eliminación es mayoritariamente por orina (90%). La biodisponibilidad es alta en su administración endovenosa o intramuscular, siendo necesarias dosis altas por vía oral, rectal o intranasal.

La ketamina es un excelente analgésico que no provoca depresión respiratoria y es ideal para procedimientos menores de corta duración que requieran inmovilización en urgencias como manipulación y reducción de fracturas, incisión y drenaje de abscesos, cura de quemados...

En cuanto a las contraindicaciones nos encontramos historia previa de reacción adversa a ketamina, inestabilidad a nivel respiratorio o enfermedad cardiovascular severa, enfermedad psiquiátrica, datos de hipertensión intraocular o intracraneal.

En cuanto a reacciones adversas se han descrito aumento de la PA y la FC (de forma frecuente) y en raras ocasiones arritmias, por lo que el paciente debe

estar monitorizado en todo momento. Puede producir desaturaciones aunque suelen ser puntuales y autolimitadas, cediendo con aporte de O₂ indirecto. En raras ocasiones, con dosis altas de ketamina o administración demasiado rápida puede haber depresión respiratoria, así como laringoespasma. Esta posibilidad es mayor si se asocia a opiáceos. Se puede producir un aumento del tono muscular o movimientos clónicos (similares a convulsiones), también autolimitados. Produce aumento de la presión intracraneal secundaria a aumento de presión arterial sistémica, aumento de tasa metabólica cerebral o por vasodilatación arterial cerebral. Se han descrito vómitos, anorexia y náuseas en la fase de recuperación de la sedación. A nivel ocular puede producir nistagmo, diplopía o aumento de presión intraocular. A nivel cutáneo se puede dar exantema cutáneo en el lugar de la inyección así como rash morbiliforme facial y troncular transitorio.

Es relativamente frecuente el aumento de las secreciones traqueobronquiales y sialorrea, pudiendo dar lugar en casos extremos a obstrucción de la vía aérea. Este efecto indeseable puede evitarse con la administración concomitante de un agente vagolítico como la atropina. También pueden darse fenómenos de “flotación”, sueños intensos o desagradables, pesadillas y alucinaciones visuales, siendo estos efectos menores con la asociación de una benzodiacepina de corta acción como el midazolam (aunque algunos autores han publicado que no hay evidencia de descenso de las alucinaciones con la asociación de midazolam). La ketamina debe administrarse en forma lenta durante 1-2 minutos para evitar efectos colaterales. Se prefiere la vía endovenosa o intramuscular por su acción más rápida y previsible, y porque la vía endovenosa permite titular dosis posteriores de forma más cómoda.

El pico de nivel sérico ocurre a los 10-15 minutos de su administración endovenosa y a los 5-30 minutos de la intramuscular. Para que el paciente pueda ser dado de alta (nunca antes de 30 minutos tras la administración de ketamina), debe haber recobrado su nivel de conciencia basal, presentar una respuesta verbal apropiada, correcta deambulación e irse acompañado a su domicilio de un adulto responsable.

