

DEPARTAMENT DE CIRURGIA / UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA



TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

**USO DEL REMIFENTANILO EN PERFUSIÓN CONTINUA PARA LA PREVENCIÓN DE
LA AGITACIÓN POSTANESTESIA CON SEVOFLUORANE EN NIÑOS.**

**AUTOR: ELOY MANSILLA BALLESTER
DIRECTOR: DR. MANEL ARMENGOL CARRASCO
CODIRECTORA: DRA. M. CARMEN ATIÉNZAR GÓMEZ**

CONVOCATORIA JUNIO 2010

CERTIFICAT DEL DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

Dr. Manel Armengol Carrasco,

del Departament de Cirurgia de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR:

que el treball titulat “**USO DEL REMIFENTANILO EN PERFUSIÓN CONTÍNUA PARA LA PREVENCIÓN DE LA AGITACIÓN POSTANESTESIA CON SEVOFLUORANE EN NIÑOS**” ha estat realitzat sota la meva direcció pel llicenciat **ELOY MANSILLA BALLESTER**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d’investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Cirurgia (curs 2009-2010), a la convocatòria de juny (o setembre).

Barcelona, 8 junio de 2010

CERTIFICAT DE LA CO- DIRECTORA DEL TREBALL DE RECERCA

Dra. M^a Carmen Atiénzar Gómez, Facultativo Especialista Adjunto del Hospital General de Castellón

FA CONSTAR:

que el treball titulat “**USO DEL REMIFENTANILO EN PERFUSIÓN CONTÍNUA PARA LA PREVENCIÓN DE LA AGITACIÓN POSTANESTESIA CON SEVOFLUORANE EN NIÑOS**” ha estat realitzat sota la meva direcció pel llicenciat **ELOY MANSILLA BALLESTER**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d’investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Cirurgia (curs 2009-2010), a la convocatòria de juny (o setembre).

Barcelona, 8 junio de 2010

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Armengol por su dirección y dedicación.

A los doctores Mari Carmen Atiénzar Gómez, Enrique Falcó Molmeneu y Tomás Gallén Jaime, por su ayuda en el diseño del trabajo y la recogida de los casos.

Al equipo de enfermería del quirófano de otorrinolaringología del Hospital General de Castellón, por su colaboración con el protocolo anestésico.

Al equipo de enfermería de la Unidad de Recuperación Postanestesia del Hospital General de Castellón, por la ayuda en la recogida de datos

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	6
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	9
3. OBJETIVOS DEL TRABAJO.....	10
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
5. RESULTADOS.....	24
6. DISCUSIÓN.....	37
7. CONCLUSIONES.....	43
8. ANEXO I.....	44
9. ANEXO II.....	47
10. ANEXO III.....	51
11. BIBLIOGRAFÍA.....	53

1. INTRODUCCIÓN

La agitación postoperatoria es una complicación de la anestesia que se observa con mayor frecuencia en niños pequeños y con el uso de anestésicos halogenados, particularmente el sevofluorane (1,2). Fue descrita por primera vez a principios de los años 60 por Eckenhoff et al, al observar signos de hiperexcitación en pacientes tras anestesia con ciclopropano o ketamina para adenoidectomía, tiroidectomía o circuncisión (3), y puede ser potencialmente peligroso para el paciente (caídas, golpes, arrancamiento de catéteres venosos, pérdida de la monitorización, ...), además de generar en los padres preocupación y dudas acerca del tratamiento de sus hijos. Este cuadro de agitación, consistente en alteración de la percepción del medio que le rodea, desorientación, hipersensibilidad a estímulos e hiperactividad motora, se achacó en un principio a una analgesia insuficiente, aunque parece deberse a un proceso inherente a ciertos fármacos, ya que también se ha observado en ausencia de estímulos dolorosos. Anestésicos volátiles como el sevofluorane o desfluorane, con bajo coeficiente de partición sangre/gas, permiten una inducción anestésica por inhalación muy rápida (entre 1 y 3 minutos), muy útil sobretodo en anestesia pediátrica, pues posibilita la inducción e intubación del paciente previas a la canalización de la vía venosa periférica, difícil a menudo en niños pequeños despiertos por la falta de colaboración. Esta baja solubilidad en sangre es también la responsable de la rápida disminución de la concentración alveolar del anestésico al interrumpirlo, y por tanto de una educación rápida en comparación con el resto de anestésicos halogenados, factor relacionado también con una mayor incidencia de agitación postoperatoria. La incidencia de agitación (4,5) depende de cómo definamos ésta, de la edad del paciente, la técnica

anestésica, el procedimiento quirúrgico, la medicación adyuvante, y por tanto varía según estudios entre el 10% y el 50% (incluso 80% en algunos).

Podemos clasificar los factores relacionados con la agitación postoperatoria en 3 grupos:

1. Factores relacionados con la anestesia: educación rápida o brusca, características intrínsecas del fármaco (6) (en el caso del sevofluorane parece existir un efecto irritante sobre el Sistema Nervioso Central).

2. Factores relacionados con el tipo de cirugía: dolor (variable de confusión en la detección de la agitación en niños), tipo de cirugía (mayor incidencia en intervenciones sobre amígdalas, adenoides, tiroides, oido medio y ojos).

3. Factores relacionados con el paciente: edad (en anestesia con sevofluorane se ha visto mayor incidencia de agitación en preescolares, entre 2 y 5 años), ansiedad preoperatoria, temperamento del paciente (niños más impulsivos, asustadizos, menos sociables).

4. Fármacos adyuvantes: entre los fármacos comúnmente usados en anestesia, los anticolinérgicos, droperidol, benzodiazepinas, opioides y metoclopramida parecen aumentar la incidencia de trastornos del comportamiento en el postoperatorio en algunos estudios.

Dado que la etiología de la agitación postoperatoria no está del todo aclarada, no existe una estrategia bien establecida para prevenir y tratar este cuadro (7). Entre los fármacos que parecen disminuir la incidencia de agitación postoperatoria se encuentran el midazolam oral o intranasal, oxicodona oral, fentanilo oral o iv, dexmetomidina iv, Tropisetron o clonidina iv o caudal, aunque en diversos estudios los resultados son contradictorios. En cuanto al tratamiento farmacológico del cuadro, depende de la severidad y duración de los síntomas. A menudo es autolimitado y mejora con la presencia de los padres en la sala de recuperación. Los fármacos de rescate más frecuentemente utilizados son los analgésicos, las benzodiazepinas y los hipnóticos (8,9,10,11,12,13,14).

Los opiáceos constituyen uno de los pilares fundamentales de la anestesia balanceada, y particularmente el remifentanilo, por sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas únicas, permite abolir de forma eficaz la respuesta neuroendocrina

ante estímulos como la intubación o la manipulación quirúrgica sin por ello perjudicar la recuperación de la anestesia. Es un fármaco usado con frecuencia en cirugía pediátrica (15), ya que esta población es especialmente vulnerable a los efectos deletéreos del dolor agudo postoperatorio y por tanto se benefician de una técnica anestésica basada en la analgesia. Parece demostrado, en pacientes mayores de 1 año, que no existen grandes diferencias entre adultos y niños en cuanto al perfil farmacocinético y fármacodinámico (16). La vida media del fármaco es independiente de la duración de la infusión de éste, por tanto no producirá retraso en el despertar. Esta característica, unida a su potencia analgésica y rapidez de acción, lo hacen especialmente útil en cirugías como la amigdalectomía/adenoidectomía, intervenciones de corta duración, con un componente de dolor postoperatorio importante y relacionada con una mayor incidencia de agitación postoperatoria.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La hipótesis planteada al diseñar el estudio fue que en el paciente preescolar sometido a amigdalectomía (con o sin adenoidectomía), el mantenimiento de la perfusión de remifentanilo a bajas dosis hasta después de la extubación podría disminuir la incidencia de agitación postoperatoria tras anestesia con sevofluorane.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo fundamental:

El objetivo del estudio es evaluar si el mantenimiento de la perfusión de remifentanilo hasta después de la extubación disminuye la incidencia de agitación postoperatoria en cirugía de amigdalectomía con o sin adenoidectomía en pacientes preescolares.

3.2. Objetivos secundarios

Además se establecerá si el mantenimiento de la perfusión de remifentanilo hasta después de la extubación puede influir en los siguientes parámetros:

1. Tiempo hasta la extubación desde el final de la cirugía.
2. Incidencia de complicaciones intraoperatorias: laringoespasmo, broncoespasmo, rigidez, reintubación.
3. Necesidad de atropina intraoperatoria y postoperatoria.
4. Incidencia de otras complicaciones en el postoperatorio inmediato: Náuseas, vómitos, bradicardia.
5. Determinar si existe relación entre la agitación a la entrada al quirófano y la agitación en el postoperatorio.

4. MATERIAL Y MÉTODO

4.1. Información general

4.1.1 Título del ensayo

Uso de remifentanilo en perfusión continua para la prevención de la agitación postanestesia con sevofluorane en niños.

4.1.2 Descripción de los productos en estudio

Denominación química	clorhidrato del éster metílico del ácido 3-[4 -metoxicarbonil-4-[(1-oxopropil)-fenilamino]-1-piperidina] propanoico
Fórmula empírica	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₅ HCl
Peso molecular	412.9D
Código del Chemical Abstracts	132875-61-7
Grupo terapéutico	N01A2

4.1.3. Denominación Internacional (DCI):

REMIFENTANILO (Ultiva®)

4.1.4. Denominación química:

Remifentanilo: clorhidrato del éster metílico del ácido 3-[4 -metoxicarbonil-4-[(1-oxopropil)-fenilamino]-1-piperidina] propanoico

4.1.5. Fórmula molecular:

$C_{20}H_{28}N_2O_5HCl$

4.1.6. Composición cuali-cuantitativa:

Remifentanilo:

Ampollas de cristal que contienen 2mg de remifentanilo para su disolución.

4.1.7. Forma farmacéutica:

Inyectable

4.1.8. Dosis y vía de administración:

El ensayo clínico contempla la administración por vía intravenosa de remifentanilo.

4.1.9. Proveedor de la medicación:

La medicación será suministrada al Servicio de Anestesiología, a través del Servicio de Farmacia del Hospital General de Castellón.

4.2. Datos de los investigadores

4.2.1 Investigadores principales:

Eloy Mansilla Ballester

Facultativo Especialista Adjunto

Servicio Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor

Hospital General de Castellón

Avd. Benicàssim s/n

12004 Castellón

Dra. M^a Carmen Atiénzar Gómez

Facultativo Especialista Adjunto

Servicio Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor

Hospital General de Castellón

Avd. Benicàssim s/n

12004 Castellón

4.2.2 Investigadores colaboradores:

Enrique Falcó Molmeneu
Facultativo Especialista Adjunto
Servicio Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor
Hospital General de Castellón
Avd. Benicàssim s/n
12004 Castellón

Tomás Gallén Jaime
Facultativo Especialista Adjunto
Servicio Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor
Hospital General de Castellón
Avd. Benicàssim s/n
12004 Castellón

4.3. Centro donde se propone realizar el estudio

Hospital General de Castellón
Avd. Benicàssim s/n
12004 Castellón

4.4. Tipo y diseño

4.4.1. Tipo de estudio

Ensayo clínico, unicéntrico, doble ciego de eficacia de remifentanilo para prevenir la agitación postoperatoria en cirugía de amigdalectomía en pacientes preescolares

4.4.2. Aleatorización

El procedimiento de aleatorización consideró la asignación según un esquema de aleatorización generado mediante el módulo PROC PLAN de SAS (versión 8.2).

Los pacientes tributarios de ser incluidos en este estudio serán valorados en la consultas externas de preanestesia, donde además de la valoración preanestésica rutinaria se les dará a conocer el estudio a los padres, se les entregarán las hojas informativas y el consentimiento informado y se resolverán las dudas que puedan surgir al respecto.

Previamente a la cirugía se visitará al paciente para confirmar con los padres la inclusión en el estudio y recoger la hoja de consentimiento informado debidamente

firmada. El investigador que confirme la inclusión del niño en el estudio (primer investigador) consultará en la lista el número de asignación que corresponde a dicho paciente. Esto le informa de la estrategia asignada, viendo a qué grupo de tratamiento ha quedado asignado el paciente. Este primer investigador preparará el tratamiento asignado. En el grupo R se preparará una perfusión de remifentanilo (2mg diluidos en 100ml de SSF). En el grupo P se preparará una perfusión de Suero Salino Fisiológico (100ml de SSF).

Una vez finalizada la cirugía, un segundo investigador administrará el tratamiento (desconocía qué tratamiento estaba administrando). Asimismo, el segundo investigador evaluará al paciente en cada periodo de observación. El paciente y el padre, madre o tutor tampoco conocerán a qué grupo de tratamiento ha sido asignado.

Paciente	Grupo	Paciente	Grupo	Paciente	Grupo	Paciente	Grupo
1	R	13	R	24	R	35	R
2	P	14	P	25	P	36	P
3	P	15	P	26	R	37	R
4	R	16	R	27	P	38	P
5	R	17	P	28	R	39	R
6	P	18	R	29	R	40	P
7	P	19	P	30	P	41	P
8	R	20	R	31	R	42	R
9	P	21	R	32	P	43	R
10	R	22	P	33	R	44	P
11	R	23	P	34	P		
12	P						

Tabla 1 . Aleatorización . Grupo R= remifentanilo postextubación . Grupo P=SSF postextubación

4.5. Selección de sujetos

4.5.1. Criterios de inclusión/exclusión

Criterios de inclusión

Los sujetos debían cumplir todos los criterios siguientes:

1. Edad de 1 a 6 años
2. ASA I y II
3. Sometidos a amigdalectomía con o sin adenoidectomía en nuestro hospital durante el periodo de realización del estudio.

Criterios de exclusión

1. Asma bronquial
2. Alergia a AINEs
3. Epilepsia
4. Historia personal o familiar de hipertermia maligna
5. Retraso mental o transtorno neurológico potencialmente asociado con agitación postoperatoria.

4.5.2. Número de sujetos:

La incidencia de agitación postoperatoria es del 60% (1). Se calculó que era necesario un tamaño de muestra de 21 pacientes por grupo de estudio para detectar un 40% de descenso de esta incidencia con un poder de 0.83% y un nivel de protección frente al error estadístico de tipo I de 0.025 unilateral (0.05 bilateral). Se reclutarán un 5% más como previsión de posibles pérdidas para el análisis, con lo que finalmente se randomizarán 22 pacientes por grupo.

4.5.3. Criterios de retirada

Se retirará del estudio si se produce cualquier modificación del protocolo anestésico (fármacos administrados y maniobras realizadas).

Cualquier razón para la retirada del estudio será recogida en el Cuaderno de Recogida de Datos.

4.6. Descripción del tratamiento

Los pacientes tributarios de ser incluidos en este estudio serán valorados por un primer investigador en la consulta de preanestesia, donde además de la valoración preanestésica rutinaria se les dará a conocer el estudio a los padres, se les entregarán las hojas informativas y el consentimiento informado y se resolverán las dudas que puedan surgir al respecto. Previamente a la cirugía se visitará al paciente para confirmar con los padres la inclusión en el estudio y recoger la hoja de consentimiento informado en caso de que no se haya firmado ya en la consulta. El investigador que confirme la inclusión del niño en el estudio consultará la lista de asignación aleatoria a un grupo de tratamiento y preparará el tratamiento correspondiente. En el grupo R se preparará una perfusión de remifentanilo (2mg diluidos en 100ml de SSF, quedando 20 µgr/ml). En el grupo P se preparará una perfusión de Suero Salino Fisiológico (100ml de SSF).

La solución será rotulada como "estudio" y llevará la etiqueta identificativa del paciente, sin ninguna marca distintiva del grupo de tratamiento al que pertenece. Los pacientes y sus padres, así como el anestesiólogo que administra el tratamiento desconocerán el grupo de tratamiento al que han sido asignados.

En la sala de pediatría, 60 minutos antes de la cirugía, se administrará al paciente crema EMLA en el dorso de ambas manos y flexuras de ambos codos y se dejará cubierta con un apósito oclusivo. No se administrará ninguna premedicación sedante. En el quirófano, previamente a la inducción, se registrarán en la hoja de recogida de datos (ANEXO I) la tensión arterial, frecuencia cardiaca, saturación periférica de oxígeno basales. Asimismo, se registrará el estado de agitación del paciente a su llegada al quirófano según la escala modificada de dolor-discomfort (tabla 2). El anestesiólogo

responsable del quirófano será conocedor del protocolo del estudio, aunque desconocerá a qué grupo pertenece el paciente y no le será comunicado salvo en caso de emergencia.

Tras una preoxigenación de 2 minutos con oxígeno puro a través de mascarilla facial se procederá a realizar una inducción inhalatoria con sevofluorane a una concentración del 8% junto a una mezcla de oxígeno y protóxido en una proporción 50/50 y un flujo de gas fresco de 8 litros por minuto. Una vez se constate la profundidad anestésica adecuada (constantes estables, ausencia de movimientos espontáneos, pupilas mióticas y ojos centrados), se procederá a canalizar una vía venosa periférica. Se iniciará la administración de remifentanilo (dilución 2 mg en 100 ml de suero fisiológico) en perfusión continua con bomba de infusión, a una dosis de 0,2 µg/kg/min. Se administrarán 0,5mg/kg de rocuronio intravenoso. Tras verificar la ausencia de contracción muscular mediante neuroestimulación a nivel cubital en tren de cuatro (TOF-Watch ®;Organon, Dublin, Ireland) se procederá a la intubación orotraqueal con un tubo flexometálico del tamaño que corresponda según la edad del niño.

El mantenimiento anestésico se realizará con sevofluorane 1.5% a través del vaporizador y una mezcla de oxígeno y protóxido en proporción 50/50. La dosis de remifentanilo será de 0,2 µg/kg/min, se modificará si la frecuencia cardíaca y la tensión arterial sufren desviaciones superiores al 20% por encima o por debajo de la basal. No se administrará ningún otro opioide

La monitorización durante la intervención consistirá en el control continuo del electrocardiograma (derivaciones II y V5) y de la pulsioximetría, así como mediciones de tensión arterial cada 5 minutos.

Durante el procedimiento quirúrgico se administrarán, como profilaxis de náuseas y vómitos postoperatorios, 0,15mg/kg iv de dexametasona (hasta máximo de 5mg) y ondansetrón 0,1mg/kg iv (máximo 4mg). Como analgesia postoperatoria se administrarán ketorolaco 1mg/kg iv y paracetamol 15mg/kg iv. Como fluidoterapia de mantenimiento se infundirá Isolyte-P a un ritmo horario calculado según la fórmula: 4ml/kg/h para primeros 10kg, 2ml/kg/h para cada kg de peso entre 10 y 20kg y 1ml/kg/h para cada kg por encima de 20 kg de peso.

Una vez finaliza la hemostasia quirúrgica, la solución de remifentanilo usada durante la cirugía será sustituida por la solución "estudio", y se disminuirá el ritmo de la perfusión a 0.03 microgramos/kg/min. Acto seguido se suspenderá la vaporización de sevofluorane y se administrará oxígeno 100%. A partir de este momento se prestará especial atención en evitar todo tipo de estímulos sobre el niño, tanto táctiles como auditivos.

Cuando el niño inicie ventilación espontánea, se aspirarán las secreciones y restos hemáticos de boca y faringe y se retirará el tubo endotraqueal. A continuación se suspenderá la perfusión de la solución "estudio" y se trasladará al niño a la sala de despertar.

Se anotarán en la hoja de recogida de datos: la hora de inicio de la inducción anestésica (momento en que se abre el vaporizador de sevofluorane), la hora de inicio de la cirugía (colocación del abreboquas), el tipo de cirugía, la hora de finalización de la cirugía (fin de la hemostasia) y la hora de la extubación. Asimismo se registrarán las complicaciones que surjan durante la anestesia en el apartado correspondiente de la hoja de recogida de datos (anexo I).

En la sala de despertar se permitirá la presencia del padre o de la madre junto al paciente. Se monitorizarán la pulsioximetría y el electrocardiograma de forma continua y la presión arterial cada 15 minutos. Un segundo investigador distinto al que preparó el tratamiento antes de la cirugía, y por tanto desconocedor del tratamiento que recibió el paciente, observará al niño al ingreso y en los minutos 15, 30, 45, 60 y 90, anotando en la hoja de recogida de datos la puntuación que corresponda según la escala modificada de dolor-discomfort (tabla 2), así como la presencia de complicaciones postoperatorias. Se definirá como agitación la puntuación según esta escala igual o superior a 3, y como agitación mantenida si la duración de ésta es superior a 15 minutos (correspondiente a 2 registros sucesivos). Se registrará también la necesidad de analgesia de rescate (Cloruro mórfito 0.02 mg/kg iv cada 20 minutos si es necesario), la hora de administración y la dosis administrada.

PARÁMETRO/ PUNTOS	0	1	2
Llanto	No	Consolable	Inconsolable
Movimientos	No	Inquieto	Patalea, golpea
Agitación	Dormido, calmado	Algo agitado	Muy agitado

Tabla 2. Escala de modificada de dolor-discomfort.

4.7. Acontecimientos adversos

4.7.1. Definición:

Acontecimiento adverso es cualquier acontecimiento médico desfavorable que se presenta en un paciente o sujeto sometido a investigación clínica al que se administra un fármaco. Cualquier signo, síntoma o enfermedad desfavorables y no intencionados, que se presenten asociados temporalmente con el uso de un producto medicinal, puede constituir un acontecimiento adverso.

4.7.2. Acontecimientos adversos esperados:

1. Hipotensión arterial: definida por la disminución de la presión arterial sistólica del 20% respecto de la basal. De aparecer hipotensión se disminuirá la perfusión de remifentanilo en 0.05 microgramos/kg/min y se aumentará el ritmo de administración de líquidos endovenosos, pudiendo repetirse la maniobra si persiste la hipotensión en la siguiente medición.

2. Laringoespasmo: consiste en un cierre agudo de las cuerdas vocales, inpidiendo la entrada de aire. Puede aparecer en cualquier momento de la anestesia, pero sobretodo en la inducción y en la educación cuando se somete al niño a estímulos molestos en un estadío de anestesia ligero o poco profundo. De producirse

laringoespasmo se eliminará cualquier estímulo desencadenante y se aplicará presión positiva continua con oxígeno puro y mascarilla facial, profundizando la anestesia si estamos en fase de inducción. Si persiste la clínica o se agrava con hipoxia grave y/o bradicardia se procederá a administrar atropina 0.02mg/kg y succinilcolina 1,5mg/kg iv y a la intubación orotraqueal.

3. Broncoespasmo: obstrucción bronquial aguda debida a una hiperreactividad bronquial del paciente ante estímulos físicos, químicos o farmacológicos. En caso de producirse se procederá a ventilación manual, profundización de la anestesia con sevofluorane, administración de broncodilatadores inhalados y corticoides intravenosos.

4. Bradicardia: En el rango de edad de los niños de este estudio, el límite inferior de la normalidad de frecuencia cardíaca es de 80 latidos por minuto. En caso de observar una disminución de la frecuencia por debajo de este límite, se pedirá al cirujano que cese lo antes posible el estímulo quirúrgico, y se suspenderá momentáneamente la perfusión de remifentanilo. Si la bradicardia persiste o se acompaña de hipotensión arterial se administrarán además 0.02 mg/kg de atropina en bolo iv.

5. Depresión respiratoria: Cuadro consistente en disminución de la ventilación espontánea secundario a efecto residual de anestésicos, analgésicos opioides, o relajantes neuromusculares. Se tratará mediante soporte ventilatorio manual con mascarilla facial. Se tratará según la causa: neostigmina 0.07mg/kg + atropina 0.02mg/kg en bolo intravenoso en el caso de los relajantes neuromusculares o naloxona 0.01 mg/kg iv en caso de tratarse de depresión por opioides.

6. Rigidez muscular: Cuadro de hipertonia musculoesquelética generalizada secundario al tratamiento con opioides. Se trata mediante medidas de soporte respiratorio y suspensión inmediata de la perfusión de remifentanilo, por lo que el paciente quedaría retirado del estudio.

7. Náuseas y vómitos: Si aparecen a pesar de la profilaxis administrada en quirófano, se administrarán 0,15mg/kg de metoclopramida iv como tratamiento.

4.8. Aspectos éticos

4.8.1. Consideraciones generales

El estudio se llevará a cabo siguiendo rigurosamente las recomendaciones éticas internacionales para investigación y ensayos clínicos en humanos recogidas en la Declaración de Helsinki y siguiendo las recomendaciones del Ministerio de Sanidad español en materia de ensayos clínicos.

4.8.2. Consentimiento informado (anexos II y III)

Antes de ser admitido en el estudio, los padres o responsables legales del sujeto otorgarán su consentimiento para participar en el mismo, una vez sean informados de la naturaleza, alcance y posibles consecuencias del estudio en un lenguaje entendible para ellos.

La información proporcionada contempla:

Explicación de que el ensayo implica un procedimiento experimental.

Explicación del objetivo del ensayo.

Descripción del fármaco a estudiar y asignación aleatoria.

Número aproximado de sujetos que participarán en el ensayo.

Riesgos e incomodidades razonablemente previsibles y medidas previstas de solución.

Descripción de los beneficios para el sujeto.

Condiciones de participación: consentimiento expresado según libre voluntad de los padres, derecho a abandonar el ensayo en cualquier momento, sin perjuicio para el sujeto.

Explicación de que la identidad del sujeto es confidencial, pero que las historias podrán ser revisadas por el monitor del ensayo, los auditores y podrán ponerse en conocimiento de las autoridades sanitarias.

Identificación de a quién y a qué servicio acudir para obtener respuestas respecto a cualquier aspecto del ensayo o los derechos del sujeto.

4.9. Evaluación estadística

El análisis estadístico se realizará usando el programa SPSS 12.0® statistical package (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). El análisis se realizará con la población por intención de tratar, incluyéndose en análisis todos los sujetos aleatorizados.

4.9.1. Análisis descriptivo:

Se detallarán los siguientes índices descriptivos en el informe estadístico según la naturaleza de las variables:

En variables continuas: media, IC95%

En variables categóricas: n de cada categoría, % respecto total de columna.

4.9.2. Análisis principal de eficacia

La variable principal de eficacia se evaluará comparando la incidencia de agitación postoperatoria entre los dos grupos de estudio. Se aplicará el Test exacto de Fisher para ver si existen diferencias entre los grupos.

4.9.3. Análisis inferencial

Para el resto de variables se aplicará la hipótesis adecuada según su naturaleza: test exacto de Fisher para variables categóricas y análisis de la varianza para variables continuas (ANOVA)

4.9.4. Homogeneidad basal entre grupos

Se realizará un análisis de la comparabilidad inicial de los grupos de tratamiento establecidos respecto de las variables demográficas en el momento de la inclusión.

4.9.5. Análisis de tolerabilidad

La frecuencia de aparición de acontecimientos adversos en los dos grupos se comparará mediante el test exacto de Fisher.

4.9.6. Nivel de significación

En todas las pruebas estadísticas propuestas el grado de significación exigido será el convencional ($p \leq 0,05$).

5. RESULTADOS

44 pacientes fueron incluidos en el estudio. Fueron excluidos 3 pacientes: 2 del grupo control por administración de midazolam en la sala de despertar por personal ajeno al estudio, y 1 del grupo de Remifentanilo por extubación accidental con la retirada del abreboquas por el cirujano.

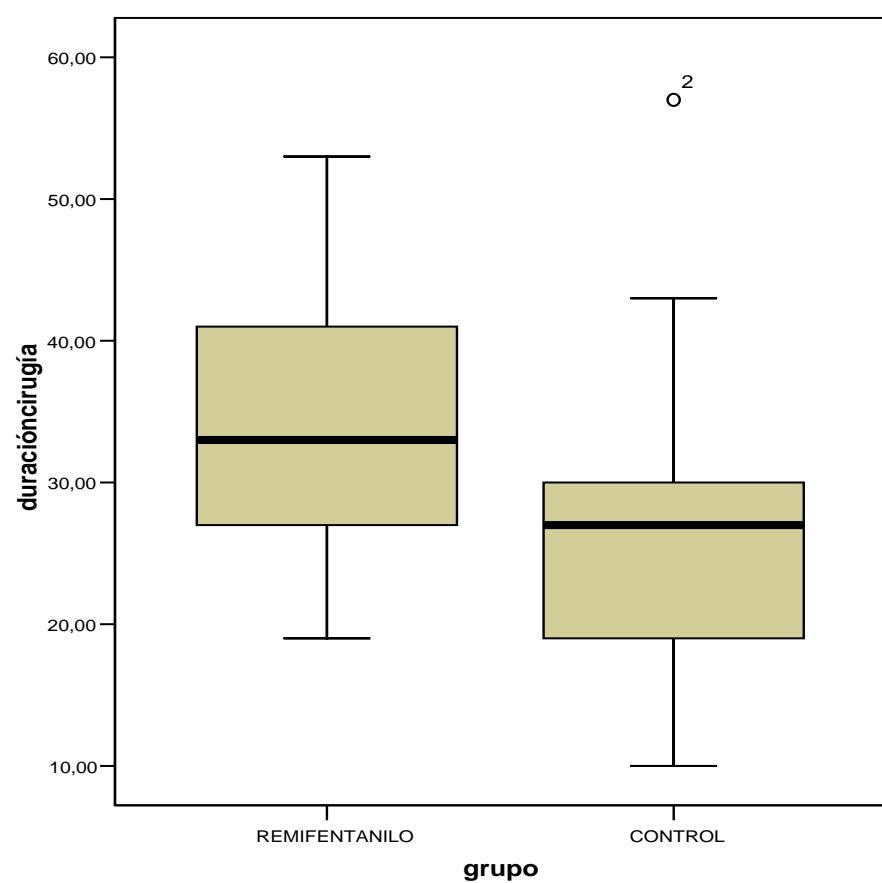
5.1 Características de los grupos.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en las variables edad ($p=0.806$. T-Test), peso ($p=0.194$. T-Test), duración de la cirugía ($p=0.931$. T-Test), ASA ($p=0.697$. Fisher's Exact Test), sexo ($p=0.763$. Fisher's Exact Test), y tipo de cirugía ($p=0.172$. Fisher's Exact Test).

Características de los grupos

grupo	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
edad(años)	REMIFENTANILO	22	4,55	1,224
	CONTROL	22	4,23	1,193
peso(kg)	REMIFENTANILO	22	21,3182	7,25972
	CONTROL	22	19,5909	5,50030
duracióncirugía (min)	REMIFENTANILO	21	34,5714	9,39453
	CONTROL	22	26,5909	10,63086

Tabla 3. Características de los grupos

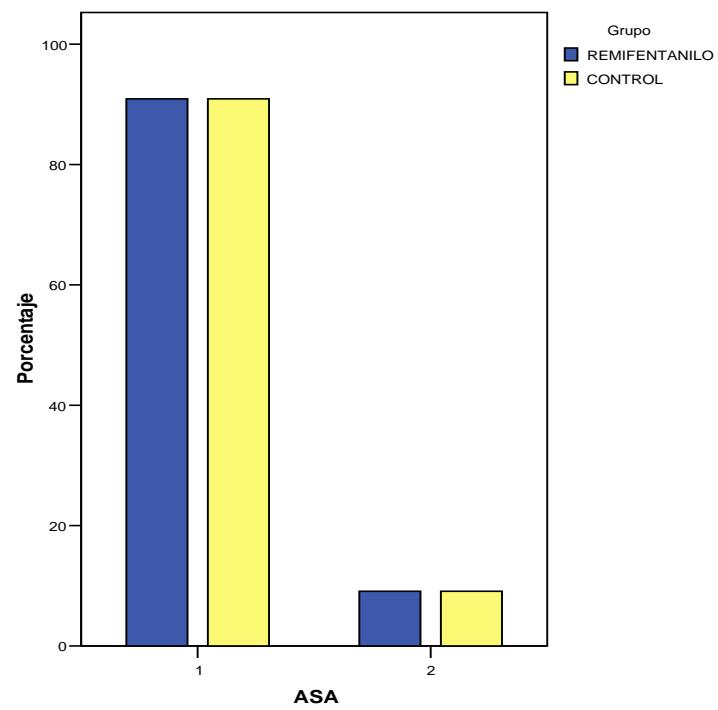


Gráfica 1. Duración de la cirugía (minutos)

Count

		ASA		Total
		I	II	
grupo	REMIFENTANILO	20	2	22
	CONTROL	20	2	22
Total	40	4	44	

Tabla 4. ASA

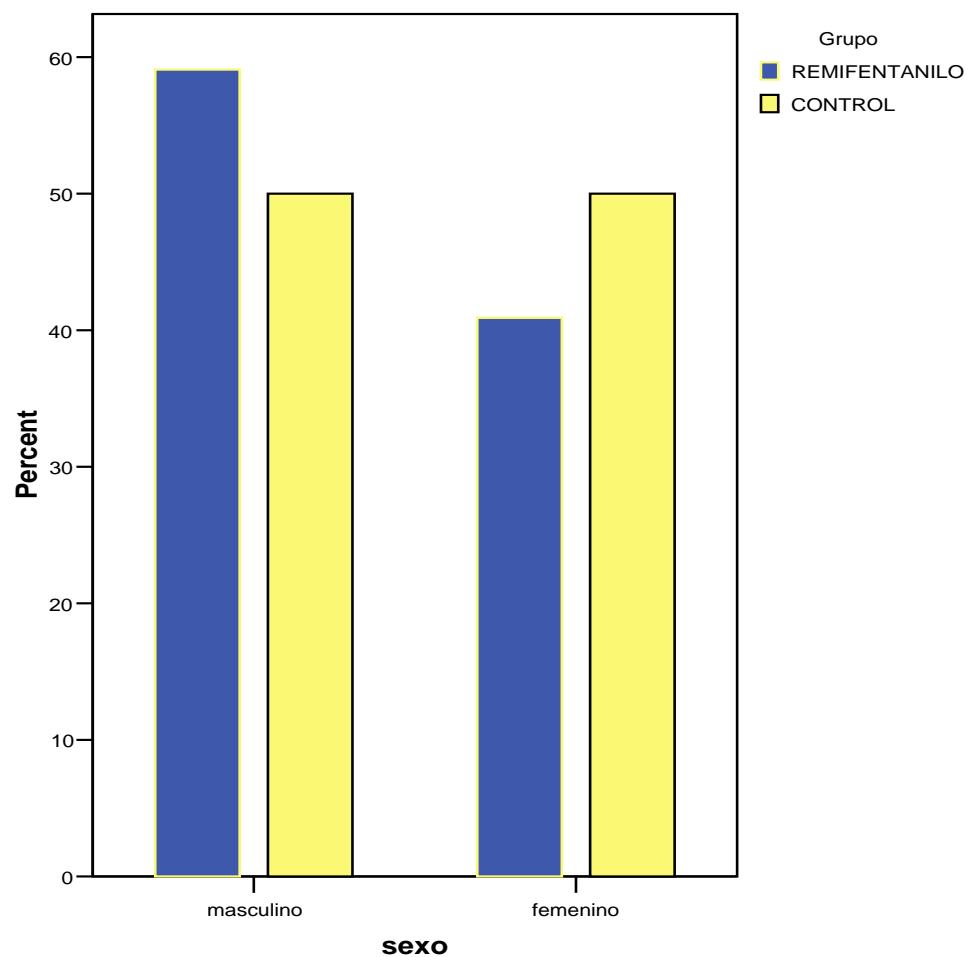


Gráfica 2. ASA

Sexo

		Count		Total
		masculino	femenino	
grupo	REMIFENTANILO	13	9	22
	CONTROL	11	11	22
Total		24	20	44

Tabla 5. Sexo

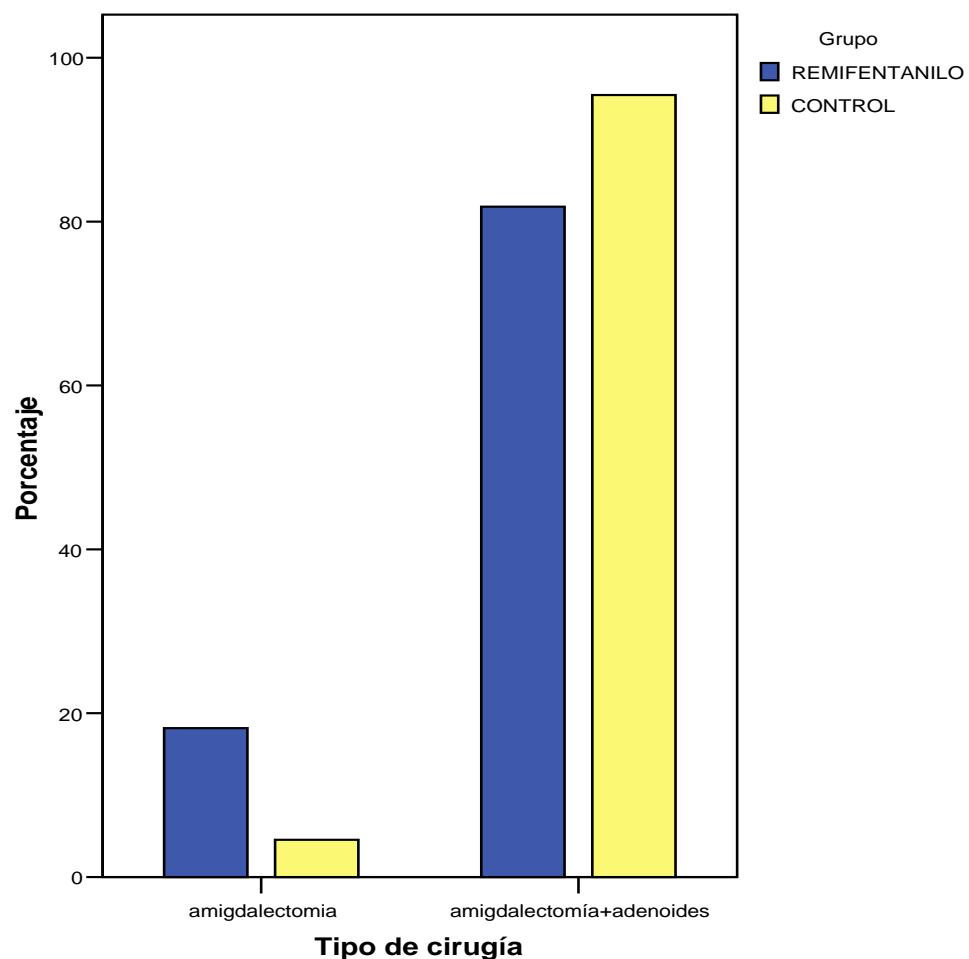


Gráfica 3. Sexo

Count

		Tipo de cirugía		Total
		amigdale ctomia	amigdale ctomía+ adenoide s	
grupo	REMIFENTANILO	4	18	22
	CONTROL	1	21	22
Total	5	39	44	

Tabla 6. Tipo de cirugía



Gráfica 4. Tipo de cirugía

5.2 Objetivo principal

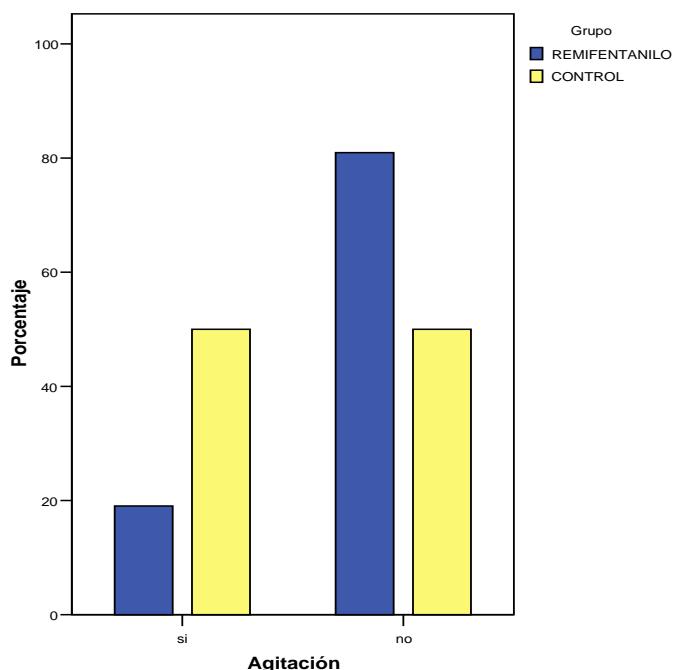
Incidencia de agitación

Se definió como agitación la puntuación según la escala modificada de dolor-discomfort igual o superior a 3 puntos en cualquier momento de su evaluación durante el postoperatorio.

La incidencia de agitación fue del 19,05% en el grupo remifentanilo (4 casos de un total de 21) y del 50% en el grupo control (11 casos de 22). La diferencia en la incidencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa ($p=0,034$. Fisher's exact test)

		Count		Total
		agitación	no	
grupo	REMIFENTANILO	4	17	21
	CONTROL	11	11	22
Total		15	28	43

Tabla 7. Agitación postoperatoria



Gráfica 5. Agitación postoperatoria

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for grupo (REMIFENTANILO / CONTROL)	,235	,060	,929
For cohort agitación = si	,381	,144	1,011
For cohort agitación = no	1,619	1,015	2,582
N of Valid Cases	43		

Tabla 8. Riesgo relativo

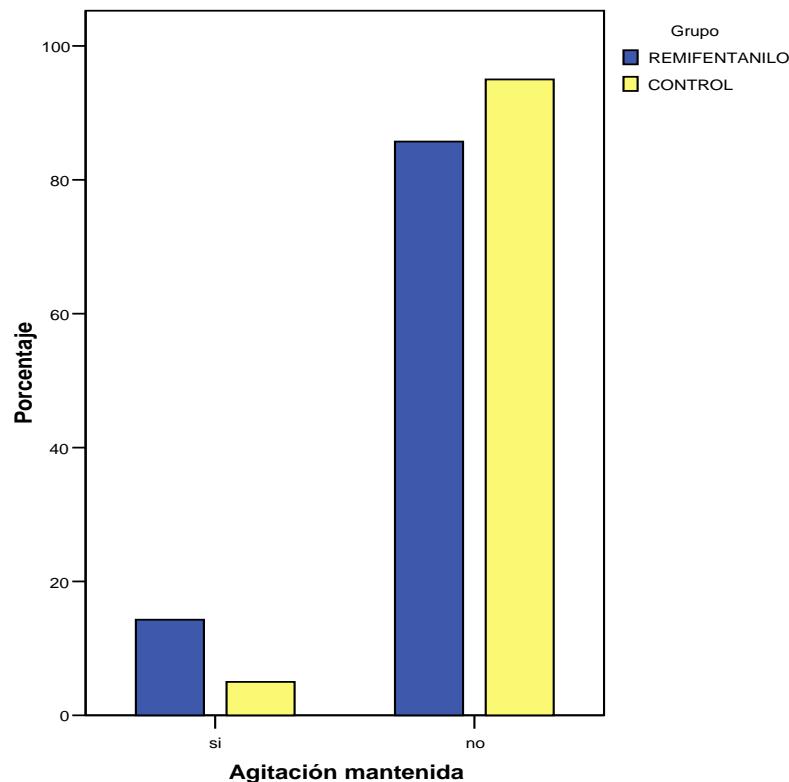
El riesgo relativo de agitación del grupo Remifentanilo respecto al grupo Control fue de 0,381, es decir, los pacientes en tratamiento con Remifentanilo durante la extubación tuvieron un riesgo de agitación 2,63 veces menor que los que no recibieron el tratamiento, por lo que puede decirse que se trata de un factor protector para la agitación.

Agitación mantemida

Se definió como agitación mantenida la duración de la agitación en la sala de recuperación postanestesia superior a 15 minutos (correspondiente a 2 registros sucesivos). Se registraron 3 casos de agitación mantenida en el grupo Remifentanilo (14,2%) y 1 en el grupo Control (5%). En el análisis estadístico estas diferencias no fueron significativas ($p= 0,322$. Fisher's Exact Test)

		Agitación más de 15min		Total
		si	no	
grupo	REMIFENTANILO	3	18	21
	CONTROL	1	19	20
Total		4	37	41

Tabla 9. Agitación mantenida.



Gráfica 6. Agitación mantenida

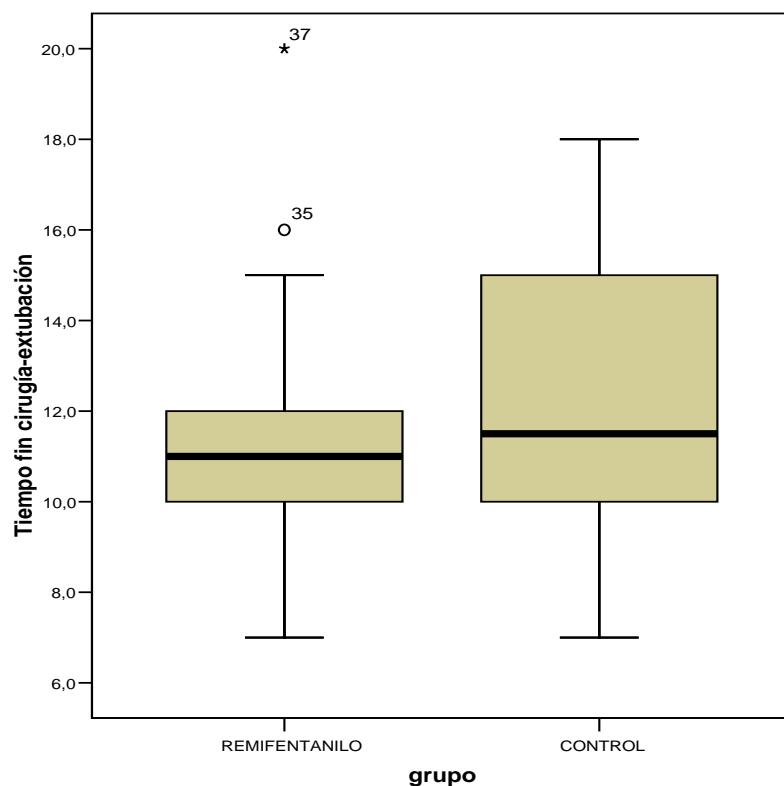
5.3 Objetivos secundarios

5.3.1. Tiempo desde final cirugía - extubación

Al comparar el tiempo transcurrido desde el fin de la cirugía hasta la extubación del paciente en ambos grupos, no se encontraron diferencias significativas ($p=0,868$. T-Test), siendo el tiempo medio en el grupo Control de 11,95 minutos, frente a 11,33 minutos en el grupo Remifentanilo.

grupo	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Tiempo fin cirugía-extubación REMIFENTANILO	21	11,333	3,1198	,6808
CONTROL	22	11,955	2,9192	,6224

Tabla 10. Tiempo fin cirugía - extubación



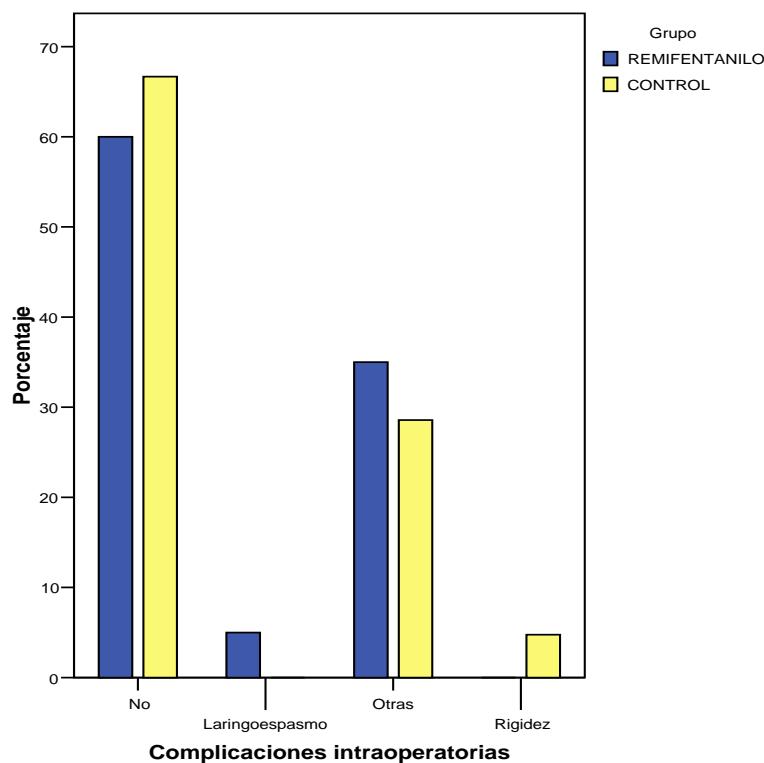
Gráfica 7. Tiempo fin cirugía-extubación

5.3.2. Incidencia de complicaciones intraoperatorias

Se registraron un total de 8 complicaciones intraoperatorias en el grupo Remifentanilo (1 caso de laringoespasmo, 7 casos de bradicardia), frente a 7 casos en el grupo control (1 caso de rigidez, 6 casos de bradicardia). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de complicaciones intraoperatorias entre los grupos ($p=0,53$. T-Test)

		Complicaciones intraoperatorias				Total
		No	Laringoespasmo	Otras	Rigidez	
grupo	REMI	14	1	7	0	22
	CONTROL	15	0	6	1	22
Total		29	1	13	1	44

Tabla 11. Complicaciones intraoperatorias.



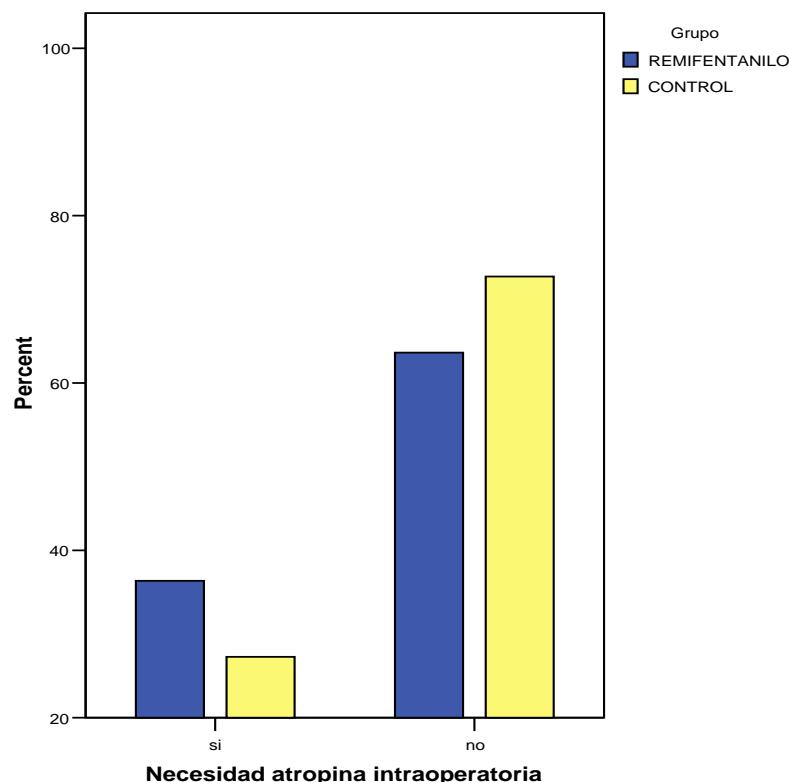
Gráfica 8. Complicaciones intraoperatorias

5.3.3. Necesidad de atropina intraoperatoria y postoperatoria.

No se encontraron diferencias entre los grupos respecto a las necesidades de atropina intraoperatoria ($p= 0,373$. Fisher's Exact Test) y postoperatoria (no hubo ningún caso de administración de atropina en el postoperatorio inmediato).

		Necesidad atropina intraoperatoria		Total
		si	no	
grupo	REMIFENTANILO	8	14	22
	CONTROL	6	16	22
Total		14	30	44

Tabla 12. Necesidad de atropina intraoperatoria



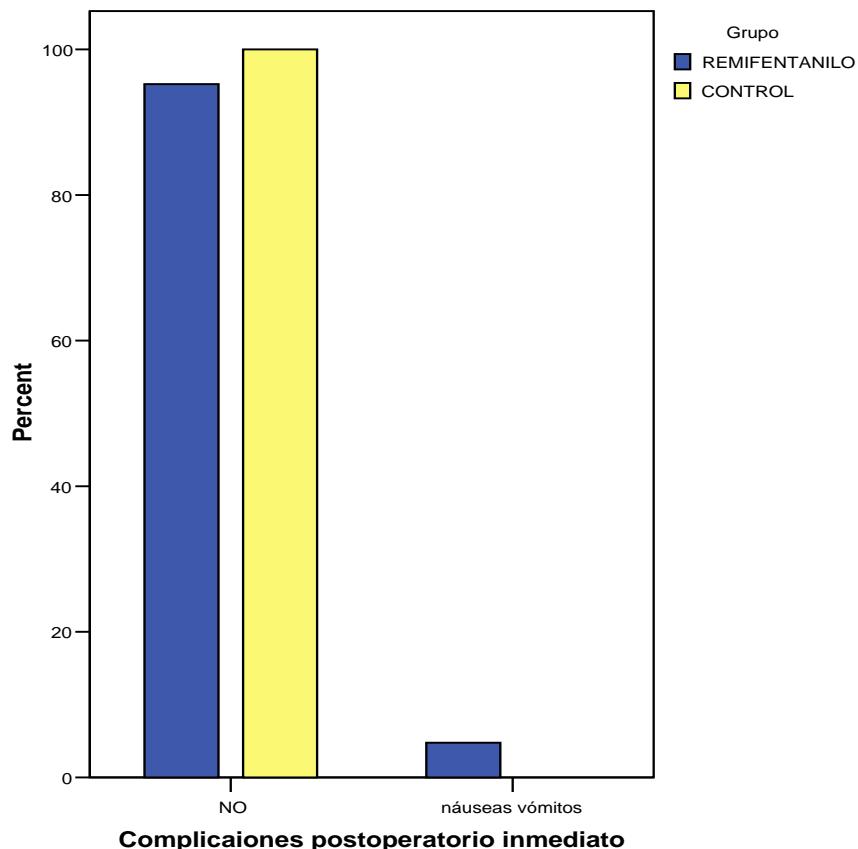
Gráfica 9. Necesidad de atropina intraoperatoria

5.3.4. Complicaciones en el postoperatorio inmediato

En la sala de recuperación postanestesia se registró un caso de náuseas y vómitos en un paciente del grupo Remifentanilo, sin ser esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,512$. Fisher's Exact Test). No aparecieron otras complicaciones.

		Complicaciones postoperatorio inmediato		Total
		NO	náuseas vómitos	
grupo	REMIFENTANILO	20	1	21
	CONTROL	20	0	20
Total		40	1	41

Tabla 13. Complicaciones en el postoperatorio inmediato



Gráfica 10. Complicaciones en el postoperatorio inmediato

5.3.5. Relación entre agitación a la entrada a quirófano - agitación postoperatoria.

Se estudió la posible relación entre la agitación al entrar al quirófano y la incidencia de agitación en el postoperatorio inmediato, independientemente del grupo de tratamiento al que estaba asignado el paciente.

		Agitación postoperatoria		Total
		si	no	
Agitación al entrar	si	Count	6	12
		Expected Count	4,2	12,0
	no	Count	9	31
		Expected Count	10,8	31,0
Total		Count	15	43
		Expected Count	15,0	43,0

Tabla 14. Agitación a la entrada a quirófano- agitación postoperatoria

Las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas ($P= 0.174$ Fisher's Exact Test), por lo que no se puede afirmar que los pacientes que entran agitados al quirófano tendrán más incidencia de presentar agitación postoperatoria.

6. DISCUSIÓN

La anestesia inhalatoria con sevofluorane es una técnica anestésica ampliamente extendida en cirugía pediátrica, dado que presenta una serie de ventajas que no comparten otros anestésicos: fácil administración con mascarilla facial, permite una inducción rápida, segura y bien tolerada, con gran estabilidad hemodinámica, bajo riesgo de hepatotoxicidad y una educación también rápida, que permite pasar en pocos minutos de un plano anestésico profundo a despertar completamente al paciente (3, 9, 17, 18, 19, 20). Sin embargo, presenta como inconveniente una elevada incidencia de agitación en el postoperatorio, que puede incluso llegar a ser del 80% según algunos estudios (3).

La etiología de la agitación no es conocida, se postula que puede ser debido a un estado disociativo, es decir, el niño despierto con la percepción cognitiva alterada (21). Se trata de un cuadro que, aunque suele ser autolimitado (17), interfiere en la recuperación del paciente, precisa mayores cuidados por parte del personal y preocupa a los padres por el tratamiento que están recibiendo sus hijos (9). Además, se considera como una complicación potencialmente seria por el riesgo de autolesiones (21). Esta incidencia es más elevada en niños que en adultos, sobretodo en preescolares, y se ha relacionado con inducción y despertar rápidos con sevofluorane, sobretodo en cirugía de cabeza y cuello, con un componente de dolor importante (3). En el estudio de Voepel-Lewis et al. (22) la cirugía otorrinolaringológica parece ser un factor de riesgo independiente para la aparición de agitación postoperatoria. Por lo tanto, en nuestro estudio seleccionamos pacientes con un riesgo aumentado de sufrir agitación postoperatoria: preescolares

sometidos a cirugía de amigdalectomía +/- adenoidectomía bajo anestesia general inducida y mantenida inhalatoriamente con sevofluorane.

Elaboramos un protocolo anestésico basado en la prevención de la agitación postoperatoria: evitamos la venopunción con el paciente despierto, asociamos N₂O al 50% en la mezcla de gases (4), procuramos un adecuado nivel analgésico postoperatorio mediante el uso de fentanilo(3, 23), ketorolaco (3), paracetamol y ondansetron (9). La eficacia de los antagonistas de los receptores de serotonina 5-HT3 sugiere la implicación del sistema serotoninérgico en la etiología de la agitación (9). Asimismo, permitimos la entrada de uno de los padres a la sala de recuperación, ya que su presencia es un elemento tranquilizador para el niño (24). No se administró midazolam como premedicación. En un metanálisis reciente (21), concluyeron que el midazolam era inefectivo para la prevención de la agitación poostoperatoria. Se vió que la analgesia y sedación producida por los opiodes en el perioperatorio hacía desparecer el efecto del midazolam.

La relación entre el uso de remifentanilo y la agitación postoperatoria ya ha sido estudiado: Przybylo el al. (25) compararon en su estudio la incidencia de agitación postoperatoria en niños operados de corrección de estrabismo, cuando el mantenimiento anestésico se realizaba con isofluorane o con remifentanilo, siendo la incidencia significativamente más baja cuando se usaba remifentanilo. Gouda N (26) administró 0,25 microgramos/kg de remifentanilo en bolo al final de la cirugía en pacientes pediátricos sometidos a miringotomía bajo anestesia con sevofluorane, hallando una disminución de la agitación postoperatoria del 65% en el grupo placebo, al 15% en el grupo del remifentanilo (no sabemos qué escala utilizaron para medir la agitación en este estudio, dado que no pudimos conseguir el texto completo). En otro estudio realizado por Ozturk et al (27) en pacientes pediátricos sometidos a fibrobroncoscopia para lavado broncoalveolar, se comparó la incidencia de tos y agitación postoperatoria cuando se usaba solamente sevofluorane frente a la asociación de éste con remifentanilo (bolo de 1mcg/kg seguido de infusión de 0,15mcg/kg/min). Los autores hallaron un menor tiempo de recuperación en el grupo del remifentanilo, sin embargo, la media de las puntuaciones obtenidas en la escala de agitación a los 5 min del postoperatorio fue significativamente mayor en los pacientes del grupo que usaba remifentanilo. Los

autores atribuyen este resultado a la menor dosis de sevofluorane usada en este grupo, y a que estos pacientes estaban más despiertos durante el traslado a la sala de recuperación (minuto 5), por lo que el traslado podría suponer un estímulo que favoreciera la agitación. En el resto de mediciones no encontraron diferencias significativas en la agitación. En nuestros pacientes las dosis de todos los fármacos usados en el mantenimiento eran idénticas en ambos grupos, siendo más prolongada la infusión de remifentanilo en el grupo R que en el control, por tanto, durante el traslado probablemente los pacientes del grupo R estarían más sedados y menos pendientes de su entorno.

La existencia de diferentes definiciones para la agitación postoperatoria complica las comparaciones entre los estudios y explica las diferencias que existen entre las incidencias de agitación. Decidimos emplear en nuestro estudio la escala modificada de dolor-agitacion (7), ya usada en otros estudios sobre agitación postanestesia con sevofluorane, dado que se trata de una escala multimodal con 5 parámetros, de los cuales 3 son específicos para agitación: llanto, movimiento y comportamiento. Valoramos también la utilización de otras escalas como la escala PAED(17) (Pediatric Anesthesia Emergence Delirium) o la basada en el DSM-IV, la escala PABA (Postanaesthetic Behaviour Assessment) desarrollada por Przybylo et al. (25), pero consideramos que la escala modificada de dolor-discomfort además de ajustarse a nuestros objetivos, era la más fácil y rápida de entender y utilizar por parte del personal de la URPA.

En nuestro estudio la incidencia de agitación en el grupo Control fue del 50%, mientras que en el grupo Remifentanilo fue del 19,05%, siendo estas diferencias estadísticamente significativas, por lo que podemos decir que al mantener la perfusión de remifentanilo desde el final de la cirugía hasta el momento de la extubación, hemos conseguido disminuir la incidencia de agitación postoperatoria. Para evaluar la magnitud del efecto encontrado utilizamos el riesgo relativo, encontrando que los pacientes del grupo Remifentanilo tuvieron un riesgo de agitación 2,63 veces menor que los que no recibieron el tratamiento.

La incidencia en el grupo Control es comparable a la de otros estudios similares, si consideramos las diferentes escalas usadas para detectar la agitación, los distintos tipos de cirugía estudiados y los distintos fármacos administrados. En el estudio de Lankinen

et al. (9), se registró una incidencia de agitación del 62% tras adenoidectomía en el grupo placebo, medida según la escala de dolor-discomfort. La diferencia en la incidencia entre los 2 estudios, aunque se trata de cirugías diferentes, podría deberse a la mayor analgesia que recibieron los pacientes de nuestro estudio durante el intraoperatorio. En el estudio citado la incidencia de agitación en los pacientes que recibieron clonidina 1,5 mcg/ kg iv postinducción fue del 54% (no hubo una reducción estadísticamente significativa), mientras que en los pacientes que recibieron tropisetron 0,1 mg/kg la incidencia fue del 32%, significativamente menor. Khattab et al. (17) compararon la incidencia de agitación postcirugía dental cuando se administraba como premedicación midazolam oral 0,5 mg/kg, respecto a la administración conjunta de midazolam y ketamina oral 2 mg/kg. La incidencia de agitación, medida según una escala de 5 puntos, fue del 37% en el grupo sin ketamina, y del 10,9% en el grupo que recibió ketamina. El uso de una escala diagnóstica distinta y el hecho de tratarse de una cirugía diferente a la de nuestro estudio hacen que no podamos comparar los resultados. En el estudio de Tazeroualti et al. (7), se comparó la incidencia de agitación tras circuncisión bajo anestesia general cuando se administraba como premedicación oral midazolam 0,5mg/kg, clonidina 2mcg/kg o clonidina 4mcg/kg. La incidencia registrada mediante la escala de dolor-discomfort fue del 60% en el grupo que recibió midazolam, del 40% en el grupo premedicado con menor dosis de clonidina, y del 25% en el grupo que recibió mayor dosis de clonidina, siendo esta reducción estadísticamente significativa. Gouda N. (26) detectó una reducción del 60% al 15% en la incidencia de agitación tras miringotomía cuando se administraba un bolo de remifentanilo de 0,25 mcg/kg al final de la cirugía.

También medimos la incidencia de agitación mantenida, definida como ≥ 3 puntos mantenido durante más de 15 minutos (correspondiente a 2 evaluaciones sucesivas). Al evaluar este parámetro, encontramos que las diferencias no fueron estadísticamente significativas, por lo que podemos decir que la agitación mantenida fue similar entre los grupos. Este resultado podría deberse a la eficacia del tratamiento de rescate con morfina en los casos en que existía agitación en ambos grupos.

El tiempo desde el final de la cirugía hasta la extubación fue de 11,95 minutos (media) en el grupo Control y de 11,33 minutos (media) en el grupo Remifentanilo. Estas

diferencias no fueron significativas, por lo que podemos decir que el mantenimiento de la perfusión de remifentanilo no prolongó el tiempo de la extubación. Este resultado concuerda con el obtenido por Ozturk et al (27), en pacientes sometidos a fibrobroncoscopia bajo anestesia con sevofluorane con o sin remifentanilo. En el estudio de Gouda N (26) en pacientes sometidos a miringotomía la administración de un bolo de remifentanilo al final de la cirugía no prolongó el tiempo hasta apertura de ojos, respuesta a órdenes ni el momento del alta de la URPA.

La incidencia de complicaciones en quirófano fue similar en ambos grupos, por lo que podemos afirmar que el uso de el remifentanilo en dosis bajas durante la educación no aumenta la incidencia de complicaciones relacionadas con los opioides como depresión respiratoria, rigidez o bradicardia. Asimismo, la necesidad de atropina fue similar entre los grupos, y en todos los casos fue administrada intraoperatoriamente, en ningún caso después de la extubación.

Sólo se registró un caso de náuseas y vómitos en el postoperatorio inmediato, en un paciente del grupo Remifentanilo, sin ser esta diferencia estadísticamente significativa. La baja incidencia de esta complicación podría atribuirse a la profilaxis que realizamos en todos los casos con ondansetron y dexametasona.

No encontramos relación entre la agitación a la entrada a quirófano y la agitación postoperatoria, por lo que podemos descartar el estado previo de agitación del niño como factor predictivo de agitación postoperatoria. Przybylo et al (25) obtuvo resultados similares al valorar preoperatoriamente la ansiedad de los pacientes mediante la escala POS (Preanaesthetic Observation Scale) y comparar estos resultados con la incidencia de agitación postoperatoria medida según la escala PABA. Faulk et al (28) tampoco encontraron correlación entre el estado de agitación de los pacientes previo a la anestesia para cirugía dental y la incidencia de agitación postoperatoria. En este estudio se utilizó preoperatoriamente la escala modificada de ansiedad preoperatoria de Yale (m-YPAS), y para medir la agitación postoperatoria la escala PAED. Otros estudios, en cambio, si encontraron relación entre la ansiedad preoperatoria y la incidencia de agitación postoperatoria (28,29). El hecho de no disponer de herramientas estandarizadas para la valoración del estado de ansiedad y agitación preanestésica de los

pacientes hace difícil comparar los resultados de los distintos estudios. Asimismo, factores relacionados con el temperamento y la personalidad de los pacientes son una fuente de variabilidad en estos estudios difícil de controlar.

7. CONCLUSIONES.

1. El mantenimiento de una perfusión de remifentanilo a 0,03 mcg/kg/min durante la educación de la anestesia con sevofluorane disminuye la incidencia de agitación en el postoperatorio.
2. El uso de remifentanilo a bajas dosis durante la educación no prolonga el tiempo hasta la extubación del paciente.
3. El remifentanilo durante la educación no aumenta la incidencia de complicaciones durante el postoperatorio inmediato.
4. La agitación del paciente previa a la anestesia no se relaciona con una mayor incidencia de agitación en el postoperatorio.

8. ANEXO I

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.

USO DEL REMIFENTANILO EN PERFUSIÓN CONTINUA PARA LA PREVENCIÓN DE LA AGITACIÓN POSTANESTESIA CON SEVOFLUORANE EN NIÑOS.

Paciente nº:

Fecha:

Anestesiólogo:

Peso: Kg

ASA:

ANESTESIA.

Hora inducción:

Hora extubación:

CIRUGÍA.

Tipo _____

Hora inicio:

Hora fin:

Tiempo fin cirugía-extubación:

COMPLICACIONES EN EXTUBACIÓN.

- | | | |
|---|--------------------------|------------------------|
| <input type="checkbox"/> Rigidez | <input type="checkbox"/> | Depresión respiratoria |
| <input type="checkbox"/> Broncoespasmo | <input type="checkbox"/> | Reintubación |
| <input type="checkbox"/> Laringoespasmo | <input type="checkbox"/> | Otras: _____ |

PUNTUACIÓN

INGRESO EN DESPERTAR

HORA:

AL INGRESO	0	1	2
Llanto	No	Consolable	Inconsolable

Movimientos	No	Inquieto	Patalea, golpea
Agitación	Dormido, calmado	Algo agitado	Muy agitado

15 Min	0	1	2
Llanto	No	Consolable	Inconsolable
Movimientos	No	Inquieto	Patalea, golpea
Agitación	Dormido, calmado	Algo agitado	Muy agitado
30 Min	0	1	2
Llanto	No	Consolable	Inconsolable
Movimientos	No	Inquieto	Patalea, golpea
Agitación	Dormido, calmado	Algo agitado	Muy agitado
45 Min	0	1	2
Llanto	No	Consolable	Inconsolable
Movimientos	No	Inquieto	Patalea, golpea
Agitación	Dormido, calmado	Algo agitado	Muy agitado
60 Min	0	1	2

Llanto	No	Consolable	Inconsolable
Movimientos	No	Inquieto	Patalea, golpea
Agitación	Dormido, calmado	Algo agitado	Muy agitado
90 Min	0	1	2
Llanto	No	Consolable	Inconsolable
Movimientos	No	Inquieto	Patalea, golpea
Agitación	Dormido, calmado	Algo agitado	Muy agitado

Marcar con una X la puntuación observada en cada parámetro.

Agitación>3 S / N

Agitación>15min S/N

*Rescate S / N
Nº dosis:*

Bradicardia

Analgesia de rescate (Morfina):

Náuseas

Vómitos

Otras _____

<i>Hora</i>	<i>Dosis</i>

HORA DE ALTA: _____

9. ANEXO II

HOJA DE INFORMACIÓN A LOS PADRES / TUTORES

- **TÍTULO DEL ESTUDIO:** USO DEL REMIFENTANILO EN PERFUSIÓN CONTINUA PARA LA PREVENCIÓN DE LA AGITACIÓN POSTANESTESIA CON SEVOFLUORANE EN NIÑOS.
- **INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Eloy Mansilla Ballester.
- **CENTRO:** Hospital General de Castellón

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica correspondiente y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no que su hijo participe en este estudio. Para ello lea estas hojas informativas con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que la inclusión de su hijo en el estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

El presente estudio persigue la prevención de la agitación postoperatoria, una complicación frecuente en anestesia pediátrica, mediante el uso de remifentanilo a bajas dosis durante la extubación del niño, como a continuación se detalla.

La agitación postoperatoria es una complicación de la anestesia que se observa con mayor frecuencia en niños pequeños y con el uso de ciertos fármacos anestésicos. Se trata de un cuadro de agitación, consistente en alteración de la percepción del medio que le rodea, desorientación, hipersensibilidad a estímulos e hiperactividad motora, que aparece posteriormente al despertar del niño y que puede ser potencialmente peligroso (caídas, golpes, arrancamiento de catéteres venosos, pérdida de la monitorización, ...), además de generar en los padres preocupación y dudas acerca del tratamiento de sus hijos. La incidencia de este cuadro varía entre el 10% y el 50% (incluso 80% en algunos estudios), y sus causas no han sido del todo aclaradas, se ha relacionado con factores anestésicos, quirúrgicos, farmacológicos y del propio paciente. Para prevenir y/o tratar este cuadro se han utilizado fármacos diversos con mayor o menor eficacia. Se trata por lo general de un cuadro autolimitado, que se resuelve espontáneamente.

La cirugía de amigdalectomía/adenoidectomía a la que va a ser sometido su hijo es una de las que suele presentar con mayor frecuencia cuadros de agitación, puesto que en ella confluyen diversos factores de riesgo como son el tipo de anestesia que requiere, los fármacos que se administran, la zona sobre la que se realiza la cirugía, el hecho de tratarse de una cirugía de corta duración pero con un componente de dolor

importante,... Es por ello que hemos seleccionado a estos pacientes para realizar el estudio.

El tratamiento que se pretende estudiar para la prevención de la agitación postoperatoria es el remifentanilo, un fármaco analgésico opioide de gran potencia, rápido inicio de acción y muy corta duración con amplia experiencia de uso tanto en anestesia pediátrica como en adultos. Lo que queremos determinar con el estudio es si prolongando la administración del remifentanilo unos minutos más de lo habitual en quirófano, una vez concluida la cirugía, hasta que el niño esté despierto, se puede disminuir la desorientación y la hipersensibilidad a los estímulos en esos momentos “clave” del despertar, y si esto puede repercutir en una menor incidencia de agitación posteriormente en la sala de despertar.

En caso de participar en el estudio, su hijo será asignado de forma aleatoria al grupo “control” o al grupo denominado de “casos”. El anestesista que atenderá a su hijo en quirófano no sabrá a cual de los grupos pertenece. La anestesia general se realizará de la manera habitual e idéntica en los dos grupos, siendo la única diferencia la retirada algo más tardía de la perfusión de remifentanilo en el grupo de casos, mientras que en los controles se habrá sustituido por un placebo, de aspecto parecido al remifentanilo pero sin ningún efecto (esto se realiza para que el anestesista no sepa en ningún momento a que grupo pertenece el paciente y no pueda alterar, de manera involuntaria los resultados). Una vez finalizada la intervención, su hijo pasará a la sala de despertar, donde se permitirá el paso del padre o la madre, y será vigilado durante unos 90 minutos hasta su completa recuperación, volviendo después a la sala de pediatría .

Los riesgos derivados del presente estudio son los mismos de cualquier anestesia general.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la

legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio / colaboradores podrán relacionar dichos datos con su hijo y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre, apellidos, iniciales, dirección, nº de seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio / colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

10. ANEXO III

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

ESTUDIO: Uso de remifentanilo en perfusión continua para la prevención de la agitación postanestesia con sevofluorane en niños.

Yo (*nombre y apellidos*).....

.....
en calidad de (*relación con el participante*).....de (*nombre y apellidos del participante*)..... :

He leido la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas acerca del estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

(*nombre del investigador*)

Comprendo que la participación del paciente es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Presto mi conformidad para que (*nombre y apellidos del participante*)

..... participe
en este estudio 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:

Fecha:

Nombre:

Fecha:

Este documento se firmará por suplicado, quedándose una copia el investigador y otra el paciente.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. 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 Aug;109(2):225-32.
2. Meyer RR, Manster P, Werner C, Brambrink AM. Isoflurane is associated with a similar incidence of emergence agitation/delirium as sevoflurane in young children--a randomized controlled study. *Paediatr Anaesth*. 2007 Jan;17(1):56-60.
3. Gordana P, Vlajkovic, Radomir P, Sindjelic. Emergence delirium in children: many questions, few answers. *Anesth Analg* 2007;104:84-91
4. Veyckemans,F. Excitation phenomena during sevoflurane anaesthesia in children. *Current Opinión in Anaesthesiology* 2001,14:339-343
5. Silva LM, Braz LG, MÃ³dolo NS. Emergence agitation in pediatric anesthesia: current features. *J Pediatr (Rio J)*. 2008 Mar-Apr;84(2):107-13
6. Cohen IT, Finkel JC, Hannallah RS, Hummer KA, Patel KM. Rapid emergence does not explain agitation following sevoflurane anaesthesia in infants and children: a comparison with propofol. : *Paediatr Anaesth*. 2003 Jan;13(1):63-7.
7. Tazeroualti N, De Groote F, De Hert S, et al. Oral clonidine vs midazolam in the prevention of sevoflurane-induced agitation in children. A prospective, randomized, controlled trial. *British Journal of Anaesthesia* 98 (5): 667-71 (2007)

8. Malviya S, Voepel-Lewis T, Ramamurthi RJ, Burke C, Tait AR. Clonidine for the prevention of emergence agitation in young children: efficacy and recovery profile. *Paediatr Anaesth*. 2006 May;16(5):554-9.
9. Ulla Lankinen, Risto Avela, Pekka Tarkkila. The prevention of emergence agitation with tropisetron or clonidine alter sevofluorane anesthesia in small children undergoing adenoidectomy. *Anesth Analg* 2006;102:1383-6
10. Dalens BJ, Pinard AM, LÃ©tourneau DR, Albert NT, Truchon RJ. Prevention of emergence agitation after sevoflurane anesthesia for pediatric cerebral magnetic resonance imaging by small doses of ketamine or nalbuphine administered just before discontinuing anesthesia. *Anesth Analg*. 2006 Apr;102(4):1056-61.
11. Hung WT, Chen CC, Liou CM, Tsai WY. The effects of low-dose fentanyl on emergence agitation and quality of life in patients with moderate developmental disabilities. *J Clin Anesth*. 2005 Nov;17(7):494-8.
12. Abu-Shahwan I. Effect of propofol on emergence behavior in children after sevoflurane general anesthesia. *Paediatr Anaesth*. 2008 Jan;18(1):55-9.
13. Abu-Shahwan I, Chowdary K. Ketamine is effective in decreasing the incidence of emergence agitation in children undergoing dental repair under sevoflurane general anesthesia. *Paediatr Anaesth*. 2007 Sep;17(9):846-50.
14. Isik B, Arslan M, Tunga AD, Kurtipek O. Dexmedetomidine decreases emergence agitation in pediatric patients after sevoflurane anesthesia without surgery. *Paediatr Anaesth*. 2006 Jul;16(7):811.
15. Reinoso Barbero, F. Técnica de anestesia pediátrica basada en la analgesia con remifentanilo. Protocolo Hospital Universitario La Paz. Madrid
16. Cuesta MT, Martínez de la Gándara M. Nuevos principios activos: revisión 1997(1ª parte). Información Terapéutica del Sistema nacional de Salud. Vol.22-N.º 1-1198: 21.
En:<http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/docs/principios.pdf>
17. Ahmed MK, Zeinab AE, Ashraf S, Radojevic D, Jankovic I. Sevoflurane-emergence agitation: effect of supplementary low-dose oral ketamine

premedication in preschool children undergoing dental surgery. Eur J Anaesthesiol 2010;27:353-358

18. Lapin SL, Auden SM, Goldsmith LJ et al. Effects of sevoflurane anaesthesia on recovery in children: a comparison with halothane. Paed Anaesth 1999; 9:299-304.
19. Johannesson GP, Floren M, Lindahl SG. Sevoflurane for ENT surgery in children. A comparison with halothane. Acta Anaesthesiol Scand 1995; 39: 546-550.
20. Lerman J, Sirick N, Kleinman S et al. The pharmacology of sevoflurane in infants and children. Anesthesiology 1994; 80:814-824.
21. Voepel-Lewis T, Malviya S, Tait AR. A prospective cohort study of emergence agitation in the pediatric postanesthesia care unit. Anesth Analg 2003;96:1625-30.
22. Przybylo HJ, Martini DR, Mazurek AJ, et al. Assessing behaviour in children emerging from anaesthesia: can we apply psychiatric diagnostic techniques? Paediatr Anaesth 2003;13:609-16.
23. Dahmani S, Stany I, Brasher C, et al. Pharmacological prevention of sevoflurane –and desflurane- related emergence agitation in children: a meta-analysis of published studies. Br J Anaesth 2010;104:216-23.
24. Gouda N. The effects of single bolus dose of remifentanil on the emergence characteristics of paediatric patients undergoing myringotomy after sevoflurane anaesthesia. Egyptian Journal of Anaesthesia.2004;20:63-6.
25. Ozturk T, Erbuyun K, Keles GT, et al. The effect of remifentanil on the emergence characteristics of children undergoing FBO for bronchoalveolar lavage with sevoflurane anaesthesia. Eur J Anaesthesiol 2009;26:338-342.
26. Faulk DJ, Twite MD, Zuk J, et al. Hypnotic depth and the incidence of emergence agitation and negative postoperative behavioural changes. Pediatric Anesthesia . 2010;20:72-81.
27. Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Maranets I, et al. Preoperative anxiety and emergence delirium and postoperative maladaptive behaviors. Anesth Analg 2004; 99: 1648-54.

28. Arai YC, Ito H, Kandatsu N, et al. Parental presence during induction enhances the effect of oral midazolam on emergence behavior of children undergoing general anesthesia. *Acta anesthesiol scand* 2007; 51: 858-61.
29. Dahmani S, Stany I, Brasher 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: 216-23.