

# EVIDENCIA CIENTÍFICA SOBRE LA IDONEIDAD DE IMPLANTAR PROTÓXIDO DE NITRÓGENO PARA SEDACIÓN EN UN SERVICIO DE URGENCIA DE PEDIATRÍA

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por el Servicio de Evaluación y Planificación a petición de la Dirección General de Programas Asistenciales (Jefe de Servicio de Atención Especializada)

**Fecha del informe:** 15 de enero de 2010.

**Investigadores:** Pedro Serrano Aguilar (Jefe del Servicio de Evaluación y Planificación), Lilisbeth Perestelo Pérez (Técnico del Servicio de Evaluación y Planificación)

## RESUMEN:

**Tecnología evaluada:** Protóxido de nitrógeno medicinal que se suministra en botellas de distintos volúmenes, que proporcionan el gas a una presión de 200 bar a 15°C. El protóxido de nitrógeno u óxido nitroso es un gas incoloro, casi inodoro, comburente y más pesado que el aire. Es depresor del sistema nervioso central con un efecto dosis-dependiente. Su escaso poder anestésico explica que, para la anestesia, debe ser utilizado en asociación con otros anestésicos volátiles o administrado por vía intravenosa. Debido a un coeficiente reducido de solubilidad en la sangre y en el tejido adiposo, tiene un efecto anestésico escaso, un inicio de acción rápido y una eliminación rápida en la interrupción de la administración. Su poder analgésico se observa a dosis reducida (concentración baja aproximada al 50%), actúa aumentando el umbral del dolor. Es depresor de la transmisión sináptica de los mensajes nociceptivos y activa el sistema nervioso simpático cuyas neuronas noradrenérgicas desempeñan un papel en la nocicepción. Tiene un efecto amnésico escaso y procura una distensión muscular muy escasa. A nivel respiratorio, se observa un aumento del ritmo con disminución del volumen corriente sin hipercapnia. A nivel cardiaco, se observa una depresión miocárdica, a tener en cuenta en caso de insuficiencia ventricular izquierda. Existe una bajada moderada de la contractilidad, un efecto menor en las condiciones de carga ventricular izquierda. Esta depresión circulatoria moderada es, en gran parte, compensada por la elevación del tono simpático.

**Indicación:** Coadyuvante de la anestesia general, en asociación con todos los agentes de anestesia administrados por vía intravenosa o por inhalación. Coadyuvante de la analgesia en el bloque operatorio o en sala de trabajo de parto. Está indicado en procedimientos dolorosos de corta duración y en pacientes colaboradores. Su rapidez de inicio y eliminación y la no repercusión sobre la hemodinamia y ventilación del paciente lo convierten en un fármaco que podría ser útil en las urgencias pediátricas.

**Eficacia, efectividad y seguridad:** Una revisión sistemática sobre los procedimientos de sedación y analgesia en niños, muestra que el óxido nitroso inhalado es un ansiolítico que provoca un efecto analgésico y de sedación suave (Krauss y Green, 2006). Su rápida aparición y eliminación tras su interrupción, así como la ausencia de alteraciones hemodinámicas y el mantenimiento de la respiración espontánea, lo convierten en un gas medicamentoso con un excelente perfil de seguridad, sin embargo, como un agente único no es confiable para producir el efecto suficiente de analgesia o anestesia que se puede requerir en un procedimiento, y en muchos casos es necesario complementarlo con un opiáceo o anestesia local o regional. Algunos efectos adversos menores pueden ser evidentes, incluyendo náuseas, mareos, cambios en la voz, euforia y risa excesiva. Así mismo, la evidencia científica muestra algunas áreas de controversia en la

sedación/analgesia de los niños, relacionadas principalmente con las destrezas requeridas para su administración (habilidades requeridas para su administración) y con los estándares requeridos para su uso en la práctica (personas y profesionales que han de administrar el procedimiento).

**Conclusiones:** La utilización de anestésicos inhalatorios y/o intravenosos fuera del quirófano es un área de investigación activa y controvertida en cuanto a la definición de especialistas implicados, medicación y rutas de administración. En general, la literatura científica refleja que el uso de la sedación/analgesia en estas condiciones raramente produce daños importantes en los niños, aunque, algunos eventos adversos menores son relativamente comunes. En este sentido, se requieren estudios multicéntricos y prospectivos que incluyan un amplio número de casos para identificar los infrecuentes, pero significativos, efectos adversos que ocurren al llevar a cabo la sedación/analgesia en algunos procedimientos fuera del quirófano, con el fin de asegurar la máxima eficacia y seguridad posible. No se dispone de información sobre el impacto económico sobre el sistema sanitario de la implantación de esta tecnología en los servicios de urgencias hospitalarios. Si pudiera asumirse igualdad de efectos para la efectividad y la seguridad (cuestión esta insuficientemente probada) de la aplicación del óxido nitroso entre el quirófano convencional y la sala de urgencia pediátrica, simplemente habría que tener en consideración los costes incurridos de una u otra forma.

**Recomendaciones:** Con el fin de contribuir a garantizar la seguridad de los pacientes, se recomienda desarrollar criterios de indicación y un protocolo de uso apropiado, al objeto de optimizar su efectividad y minimizar la presencia de posibles eventos adversos.

## ANTECEDENTES

El número de procedimientos realizados a los niños fuera del quirófano ha crecido sustancialmente en los últimos años (Krauss y Green, 2006). En consecuencia, ha habido una creciente demanda, preocupación e interés por la sedación eficaz y segura que se da a estos niños. La mayor demanda de servicios de sedación supera a menudo la capacidad de los servicios de anestesia de muchos hospitales. De hecho, en muchos hospitales de niños, el número de niños requiriendo los servicios de sedación/anestesia fuera del quirófano tradicional se aproxima al número de niños que requieren los servicios de anestesia en el quirófano.

La anestesia general se puede inducir por inhalación o por vía intravenosa, aunque la primera se utiliza con mayor frecuencia para los niños. Muchos anesthesiólogos consideran que la inducción por mascarilla o por inhalación es menos traumática psicológicamente para los niños (Aguilera 2003), ya que se cree que generalmente los niños les temen a las agujas (van den Berg 2005a; van den Berg 2005b).

La anestesia por inhalación se induce con un agente volátil en el aire u óxido nitroso mezclado con oxígeno suplementario, generalmente a través de un circuito respiratorio (tubo adherido a una mascarilla facial). Este medicamento (Kalinex®, Messer®, Entonox®), está principalmente indicado para la analgesia durante la asistencia médica de urgencia en niños. Se trata de una sedación inhalada y de rápida eliminación, que, en principio, permite una buena tolerancia y rápida recuperación del paciente.

Sin embargo, la utilización de anestésicos inhalatorios y/o intravenosos por médicos no anesthesiólogos siempre ha sido un tema algo polémico. Suele utilizarse para la sedación durante la reducción de alguna fractura desplazada, para punción lumbar, aspirado de médula ósea, infiltración articular, toracocentesis, o para realizar alguna cura de un paciente quemado. Pero, el estado "suave" de sedación, a veces es muy

difícil de conseguir sobre todo cuando no se está habituado al manejo de esos fármacos a diario, siendo importante destacar que se trata de población pediátrica (que muchas veces son pacientes no colaboradores) y en algunas ocasiones no se sabe tratar las complicaciones que puedan surgir. Una cuestión que no puede obviarse es que no se puede disminuir la seguridad de los pacientes independientemente del sitio en donde se haga la intervención y de quien lo haga.

## **OBJETIVOS DEL INFORME**

1. Evaluar el estado actual del conocimiento científico sobre la utilidad clínica y seguridad que implica la sedación/analgesia mediante gases anestésicos en los servicios de urgencia pediátricos para su uso en pruebas diagnósticas y en otros procedimientos menores que utilizan un amplio rango de recursos.

## **METODOLOGÍA Y RESULTADOS**

### **Revisión sistemática ultra-rápida de la literatura y de otra documentación relevante**

Una búsqueda rápida y preliminar sin restricción de fechas ni idiomas, realizada en diferentes bases de datos electrónicas y meta-buscadore (Cochrane Library, versión N° 2; Medline; Embase), permitió identificar una revisión sistemática de la literatura (Krauss y Green, 2006) y algunas revisiones narrativas no sistemáticas sobre el uso del óxido nitroso mezclado con oxígeno suplementario en niños. Otras páginas Web de grupos activos en este tópico fueron, asimismo, consultadas.

La revisión de la literatura muestra que el óxido nitroso inhalado es un ansiolítico que provoca un efecto analgésico y de sedación suave. Habitualmente se suministra en concentraciones entre 30 y 70% mezclado con oxígeno. La aparición del primer efecto es rápido (30-60 segundos) y el máximo efecto se consigue a los 5 minutos aproximadamente, con una recuperación rápida tras su interrupción. En los procedimientos de sedación y analgesia con concentraciones típicas, no hay alteraciones hemodinámicas y se mantiene la respiración espontánea (Annequin et al., 2000; Burton et al., 1998; Hennrikus et al., 1995).

El óxido nitroso tiene un excelente perfil de seguridad, sin embargo, como un agente único no es confiable para producir el efecto suficiente de analgesia o anestesia que se puede requerir en un procedimiento, y en muchos casos es necesario complementarlo con un opiáceo o una anestesia local o regional. Su administración también puede ser útil para tener un acceso por vía intravenosa o para la punción venosa en niños que le tienen miedo a las agujas.

Es bastante conocido que, para la mayoría de los niños la inducción de la anestesia general antes de la cirugía es muy estresante (Kain et al., 2005; Wollin et al., 2003); y el estrés de los padres también se puede transmitir fácilmente de manera indirecta al niño (Bevan et al., 1990). Por tanto, minimizar la ansiedad y el malestar en el momento de la inducción de la anestesia puede reducir los resultados psicológicos y fisiológicos adversos. Los fármacos sedantes pueden aliviar la ansiedad preoperatoria; facilitar la separación de los familiares o amigos; y reducir el malestar durante la inducción (Kain et al., 1999). Sin embargo, los niños pueden rechazar el fármaco, el fármaco puede fallar o incluso provocar reacciones paradójicas como desinhibición y disforia, cambios conductuales posoperatorios y aumento del tiempo

de recuperación (Ullyot et al., 1999). Otros inconvenientes incluyen problemas de seguridad (obstrucción de las vías respiratorias o depresión respiratoria en situaciones no vigiladas); costes de farmacia; equipo y personal de enfermería adicional; retrasos en la lista; y retraso en el alta (Cray et al., 1996); por lo que se han investigado métodos no farmacológicos.

En una revisión sistemática reciente de la Colaboración Cochrane (Yip et al., 2009) se incluyeron 17 ensayos clínicos que evaluaban los efectos de las intervenciones no farmacológicas para ayudar a la inducción de la anestesia en niños al reducir la ansiedad y el malestar, o al aumentar su cooperación. La mayoría de los niños que participaron en estos ensayos clínicos incluidos (en 11 de 17 ensayos) recibieron anestesia por inhalación con oxígeno, óxido nitroso y sevoflurano. Los resultados no son concluyentes y requieren de una investigación en profundidad de las intervenciones farmacológicas frente a las no farmacológicas incluidas en esa revisión, pero los estudios incluidos muestran que el uso de esas intervenciones puede ser útil para reducir la ansiedad de los niños y mejorar su cooperación durante la inducción de la anestesia general.

Por otra parte, la evidencia científica muestra que el método más seguro para la administración del óxido nitroso es a través de una máscara con una válvula que permite la auto-administración del gas y que requiere de la presión negativa inspiratoria para activar el flujo del gas (Annequin et al., 2000; Burton et al., 1998; Hennrikus et al., 1995). Cuando el paciente se vuelve soñoliento, la máscara caerá de su cara y el suministro de gas empieza a cesar. La principal limitación de la auto-administración es que es ineficaz cuando existe falta de cooperación por los pacientes, incluyendo los niños pequeños que tienen más miedo. En estos casos y para estos pacientes, se ha utilizado el flujo continuo de óxido nitroso con una máscara sobre la nariz, atada, o sobre la nariz y la boca para producir sedación moderada o profunda, que requiere de la atención de un médico adicional dedicado al control del gas continuo (Luhmann et al., 2001). No obstante, con esta técnica se asume un mayor nivel de riesgo para el paciente y disminuye la seguridad del paciente. Además, esta técnica está asociada, con más frecuencia, al vómito que la técnica por autoadministración (0% frente a un 4%), presentando un riesgo potencial cuando la máscara es atada sobre la boca del niño.

Varios efectos adversos menores pueden ser evidentes, incluyendo náuseas, mareos, cambios en la voz, euforia y risa excesiva (Annequin et al., 2000; Burton et al., 1998; Hennrikus et al., 1995; Luhmann et al., 2001). Debido a su alta propagación y difusión al ser un gas, el óxido nitroso debe evitarse en pacientes con posibles enfermedades tales como la obstrucción intestinal, enfermedades del oído medio, neumotórax, o neumocéfalo. Durante la anestesia con el óxido nitroso, por difusión a través de los capilares tisulares, se pueden llenar de este gas los espacios cerrados tales como el intestino, el oído medio, acrecentarse o aumentar un neumotórax preexistente así como un embolismo aéreo. Estos espacios están habitualmente llenos de aire rico en nitrógeno, el cual es 34 veces menos soluble en sangre que el N<sup>2</sup>O, de forma que en aquellos espacios no distensibles o poco distensibles, tales como el oído medio, su presión va a aumentar. Este efecto puede tener una repercusión clínica evidente en situaciones tales como un neumotorax y/o embolismo aéreo, en las cuales su uso esta totalmente contraindicado. Asimismo, un sistema especial de ventilación debe existir para garantizar el cumplimiento de las normas de seguridad en la exposición ocupacional, dado que el óxido nitroso ha sido asociado también con mayores tasas de aborto espontáneo.

Finalmente, la revisión sistemática de Krauss y Green (2006) y otros autores recientemente (Ayad y Patel, 2009; Evron y Ezri, 2009; Gozal y Gozal, 2008; Hertzog y Havidich, 2007) han señalado las principales áreas de controversia en la sedación/analgesia para niños fuera del quirófano. Estos autores manifiestan explícitamente que **las dos áreas principales de controversia en la práctica para la sedación y analgesia de los niños** está relacionada con las **destrezas requeridas para la administración** de este procedimiento (habilidades requeridas para su administración) y con los **estándares requeridos para su uso en la práctica** (personas y profesionales que han de administrar el procedimiento).

## CONCLUSIONES

1. El óxido nitroso proporciona analgesia leve a moderada de corta duración, dado que por las características del  $N_2O$  (su concentración alveolar mínima (CAM) es de 104%), la analgesia no puede ser más que moderada en el mejor de los casos. Debido a este hecho, siempre debe administrarse junto con una mezcla que contenga  $O_2$ . Nunca se debe administrar una mezcla hipóxica, por lo que lo más recomendable es administrar una mezcla equimolar de oxígeno y óxido nitroso al 50%. No obstante, la administración del óxido nitroso, precisa de un conocimiento de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de un gas medicinal como es el óxido nitroso, por lo que debe encomendarse su uso a personal sanitario cualificado y en un entorno en el que esté inmediatamente disponible una fuente de oxígeno al 100%, aspiración con vacío, material y personal entrenado en reanimación y bajo estricta supervisión médica. Nunca se debe almacenar a temperatura inferior a  $-5^\circ C$  ni superior a  $50^\circ C$ . Si se sobrepasan estos límites, se corre el riesgo de licuefacción del  $N_2O$ , con lo que se acumula en el fondo de la bombona y ya no es una mezcla equimolar al 50%, sino que al principio de la administración la mezcla será hiperóxica y a medida que la bombona se va agotando, esta mezcla se va haciendo hipóxica.
2. Los pacientes que reciben óxido nitroso deben estar vigilados de forma continua (contacto verbal, coloración cutánea, frecuencia respiratoria, pulsioximetría, electrocardiograma continuo). Por el hecho de que sea administrado en la sala de urgencias pediátrica y no en quirófano y por médicos no anestesiólogos, no se deben disminuir los perfiles de seguridad los cuales deben ser máximos y ajustados a los recomendados según los organismos internacionales. De esta forma, se recomienda un entrenamiento previo y experiencia del personal antes de administra este fármaco.
3. En este sentido, la utilización de anestésicos inhalatorios y/o intravenosos fuera del quirófano es un área de investigación activa en los últimos diez años en la que se mantienen aun algunas controversias en cuanto a la definición de especialistas implicados, medicación y rutas de administración. En general, la literatura científica refleja que el uso de la sedación/analgesia en estas condiciones raramente produce daños importantes en los niños, aunque, algunos eventos adversos menores son relativamente comunes. En este sentido, se requieren estudios multicéntricos y prospectivos que incluyan un amplio número de casos para identificar los infrecuentes, pero significativos, efectos adversos que ocurren al llevar a cabo la sedación/analgesia en algunos procedimientos fuera del quirófano, con el fin de llevar a cabo los procedimientos necesarios con la máxima eficacia y seguridad posible.

## REFERENCIAS

- Aguilera IM, Patel D, Meakin GH, Masterson J. Perioperative anxiety and postoperative behavioural disturbances in children undergoing intravenous or inhalation induction of anaesthesia. *Paediatric Anaesthesia* 2003; 13(6): 501-7.
- Annequin D, Carbajal R, Chauvin P, Gall O, Tourniaire B, Murat I. Fixed 50% nitrous oxide oxygen mixture for painful procedures: a French survey. *Pediatrics* 2000; 105: e47.
- Ayad I, Patel S. Setting up for Pediatric Offsite Anesthesiology. *International Anaesthesiology Clinics* 2009; 47(3): 1-13.
- Bevan JC, Johnston C, Haig MJ, Tousignant G, Lucy S, Kirnon V, et al. Preoperative parental anxiety predicts behavioural and emotional responses to induction of anaesthesia in children. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1990; 37: 177-82.
- Burton JH, Auble TE, Fuchs SM. Effectiveness of 50% nitrous oxide/50% oxygen during laceration repair in children. *Acad Emerg Med* 1998; 5: 112-17.
- Capapé S, Carvajal R. Curar sin dolor en urgencias pediátricas con Kalinox. Comunicación presentada en la XII Reunión Anual de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. San Sebastián 19-21 Abril 2007.
- Cray SH, Dixon JL, Heard CM, Selsby DS. Oral midazolam premedication for paediatric day case patients. *Paediatric Anaesthesia* 1996; 6(4): 265-70.
- Esparza P, Arostegi N, Apilanez M, Landa J. Utilización de protóxido de nitrógeno en procedimientos dolorosos. Comunicación presentada en la X Reunión Anual de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. Barcelona 21-23 Abril 2005.
- Evron S, Ezri T. Organizational prerequisites for anesthesia outside the operating room. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2009; 22: 514-518.
- Gozal D, Gozal Y. Pediatric sedation/anesthesia outside the operating room. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2008; 21: 494-498.
- Hennrikus WL, Shin AY, Klingelberger CE. Self-administered nitrous oxide and a hematoma block for analgesia in the outpatient reduction of fractures in children. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77: 335-39.
- Hertzog H, Havidich J. Non-anesthesiologist-provided pediatric procedural sedation: an update. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2007; 20: 365-372.
- Kain ZN, Caldwell-Andrews AA. Preoperative psychological preparation of the child for surgery: an update. *Anaesthesiology Clinics of North America* 2005; 23: 597-614.

## Idoneidad de implantar protóxido de nitrógeno

- Kain ZN, Mayes LC, Wang SM, Hofstadter MB. Postoperative behavioral outcomes in children effects of sedative premedication. *Anaesthesiology* 1999; 90(3): 758-65.
- Krauss B, Green SM. Procedural sedation and analgesia in children. *Lancet*. 2006;367(9512):766-80.
- Luhmann JD, Kennedy RM, Porter FL, Miller JP, Jaffe DM. A randomized clinical trial of continuous-flow nitrous oxide and midazolam for sedation of young children during laceration repair. *Ann Emerg Med* 2001; 37: 20-27.
- Rowland AS, Baird DD, Shore DL, Weinberg CR, Savitz DA, Wilcox AJ. Nitrous oxide and spontaneous abortion in female dental assistants. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 531-38.
- Ulliyot SC. Paediatric premedication. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1999; 39: 533-6.
- van den Berg AA, Chitty DA, Jones RD, Sohel MS, Shahan A. Intravenous or inhaled induction of anesthesia in adults? An audit of preoperative patient preferences. *Anesthesia and Analgesia* 2005a; 100(5): 1422-4.
- van den Berg AA, Muir J. An audit of pediatric patient choice of route for induction of anesthesia: 19% choose an intravenous induction!. *Anesthesiology* 2005b; 103: A1363.
- Wollin SR, Plummer JL, Owen H, Hawkins RM, Materazzo F. Predictors of preoperative anxiety in children. *Anaesthesia and Intensive Care* 2003; 31(1): 69-74.
- Yip P, Middleton P, Cyna AM, Carlyle AV. Non-pharmacological interventions for assisting the induction of anaesthesia in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD006447.