

## TRABAJO FIN DE GRADO



# USO DE ÓXIDO NITROSO EN SEDOANALGESIA DURANTE LA INFILTRACIÓN DE TOXINA BOTULÍNICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS AFECTOS DE PARÁLISIS CEREBRAL Y OTRAS ENCEFALOPATÍAS

**Autora: Sara Monzón Calvo**

**Tutor: Ramón Cancho**

**Candela Curso: 2015-2016**

## INDICE

<b>Resumen</b> .....	1
<b>Introducción</b> .....	2
<b>Objetivos del estudio</b> .....	3
<b>Pacientes y Métodos</b> .....	4
<b>Resultados</b> .....	6
<b>Discusión</b> .....	9
<b>Conclusiones</b> .....	11
<b>Bibliografía</b> .....	12

# USO DE ÓXIDO NITROSO EN SEDOANALGESIA DURANTE LA INFILTRACIÓN DE TOXINA BOTULÍNICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS AFECTOS DE PARÁLISIS CEREBRAL Y OTRAS ENCEFALOPATÍAS

## RESUMEN

El principal objetivo de este estudio consiste en determinar la efectividad y la seguridad del óxido nitroso utilizado como sedoanalgésico en un grupo de pacientes en edad pediátrica afectados de parálisis cerebral u otros trastornos del movimiento.

Se han utilizado datos clínicos y del procedimiento recogidos entre los años 2009 y 2015 de 78 pacientes que se encuentran en seguimiento por la unidad de Neuropediatría del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid. Se recogió el número de infiltraciones de toxina botulínica por paciente y sesión, ofreciéndose sedación a todos los pacientes y en todos los procedimientos de infiltración. En los padres que rechazaron la medida no se administró sedación.

El número de sesiones sin N<sub>2</sub>O con nivel de sedación 1 y 2 (inadecuada) fue de 48 frente a 26 con niveles 3 y 4 (adecuados), no siendo estadísticamente significativa la diferencia. En el grupo con N<sub>2</sub>O la diferencia entre niveles adecuados de sedoanalgesia (274 sesiones) frente a inadecuados (94 sesiones) fue significativa ( $p < 0,05$ ). Los efectos secundarios recogidos fueron leves.

Se concluye que el uso de N<sub>2</sub>O como sedoanalgésico es tanto efectivo como seguro en estos pacientes.

**Palabras clave:** óxido nitroso, sedoanalgesia, trastornos del movimiento, toxina botulínica.

## INTRODUCCIÓN

La inyección de toxina botulínica ha demostrado eficacia para disminuir la espasticidad, la distonía y el dolor secundarios al trastorno de movimiento que se produce en los niños afectados de parálisis cerebral y otras encefalopatías<sup>1</sup>.

Sin embargo, estas infiltraciones son dolorosas, por lo que puede ser beneficioso el uso de medidas de sedoanalgesia. Se han realizado múltiples estudios que evalúan distintos procedimientos de sedación y analgesia durante el uso de técnicas y procedimientos invasivos, incluyendo uso de toxina botulínica<sup>2</sup>.

Se han estudiado alternativas de sedación consciente para evitar someter a los niños a anestesia general. El Óxido Nitroso ( $N_2O$ ) ha demostrado acción analgésica y sedante<sup>3-5</sup>. Este efecto ha probado seguridad y efectividad, tanto de su uso de forma única<sup>6-9</sup>, como en combinación con oxígeno<sup>10,11</sup>, junto a una crema analgésica compuesta por lidocaína y prilocaína<sup>12,13</sup>, o con lidocaína<sup>14</sup>. Wood<sup>15</sup> realizó una revisión prospectiva de 100 casos de niños que se iban a someter a un procedimiento odontológico utilizando, como alternativa a la sedación general, midazolam intranasal asociado a una mezcla de óxido nitroso y oxígeno inhalado, concluyendo que es una opción segura y efectiva.

Con el objetivo de poder utilizar con mayor seguridad el óxido nitroso muchos estudios se han destinado a evaluar los efectos adversos del uso del óxido nitroso como sedante. Ekbom et al.<sup>7</sup> destacaron la efectividad del óxido nitroso para la realización de procedimientos como la canalización de venas necesitando menos intentos, y con efectos secundarios mínimos, como la aparición de tinnitus que desaparecían a los 3 minutos. Kanagasundaram et al.<sup>9</sup> también evaluaron los efectos del óxido nitroso en niños mayores de 6 años, considerándolo un método seguro y con rápida recuperación, sin observar episodios de hipoxia. Frampton et al.<sup>16</sup> lo consideraron, una vez analizados sus resultados, un método seguro y efectivo en niños mayores de un año si es utilizado por profesionales entrenados.

Zier<sup>17</sup> se centró en la comparación de efectividad del óxido nitroso y el midazolam, utilizado también para anestesiarse en las infiltraciones de toxina botulínica, llegando a la conclusión de que, aunque ambas son eficaces para sedar, el óxido nitroso aliviaba algo más el dolor que el midazolam, según las medidas subjetivas y objetivas tomadas.

Incluso S. Brochard y V. Blajan<sup>18</sup> realizaron un estudio mediante el cual trataban de determinar qué factores clínicos y/o técnicos pueden influir para que los niños presenten un mayor o menor dolor bajo los efectos del óxido nitroso y crema anestésica. Sus resultados determinaban que la inyección en los músculos aductores era menos dolorosa que en otros músculos. También los niños con mayor déficit cognitivo parecían percibir más dolor que los demás. Otros factores clínicos no parecían tener relación con la percepción del dolor.

El presente estudio pretende determinar la efectividad y la seguridad del óxido nitroso en un grupo de pacientes afectados de parálisis cerebral u otros trastornos de movimiento en edad pediátrica.

## OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- Evaluación de la **efectividad** del óxido nitroso inhalado en la sedoanalgesia de pacientes afectados de parálisis cerebral y otras encefalopatías durante la práctica de la infiltración de toxina botulínica intramuscular.
- Evaluación de la **seguridad** del uso del óxido nitroso inhalado durante dichos procedimientos.
- **Descripción clínica** de la muestra seleccionada de pacientes en cuanto a diversos parámetros clínicos relacionados con su patología de base.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se recogieron de forma retrospectiva datos de pacientes afectados de parálisis cerebral u otras patologías con trastorno de movimiento asociado que precisaron infiltración de toxina botulínica. Todos los pacientes han sido seguidos en la Unidad de Neurología Pediátrica del servicio de Pediatría del Hospital Universitario Río Hortega. El observador y administrador del procedimiento fue siempre el mismo en todos los casos. Los datos del procedimiento, así como los datos clínicos referidos a la patología del paciente, han sido recogidos entre los años 2009 a 2015 en una base de datos específicamente diseñada para la infiltración de toxina botulínica, y corresponden a procedimientos de infiltración de toxina botulínica realizados en ese periodo temporal. Se recogieron en dicha base de datos la patología de base del paciente, el grado de discapacidad motora según escala funcional Gross Motor Functional Classification System (GMFCS)<sup>19</sup>, y el grado de discapacidad intelectual (según cociente intelectual medido mediante test o bien estimado clínicamente según conductas adaptativas).

Respecto al procedimiento en sí se recogió el número de infiltraciones (veces que se penetra con una aguja la piel del paciente) de toxina botulínica por paciente y sesión. Se ofreció sedación a todos los pacientes y en todos los procedimientos de infiltración. En los padres que rechazaron la medida no se administró sedación, recogándose resto de datos clínicos del procedimiento. No se han incluido en el presente estudio sesiones en las que se usó otra sedación diferente o añadida a N<sub>2</sub>O, incluyendo medidas farmacológicas ansiolíticas previas al procedimiento como por ejemplo uso de benzodiazepinas orales por anticipado.

En todos los pacientes en los que se usó N<sub>2</sub>O se siguió una aplicación pautada de dicho producto; se posicionó en una cama articulada al paciente desnudando las partes a infiltrar; se procedió a administrar N<sub>2</sub>O mediante mascarilla con reservorio durante aproximadamente 4-5 minutos a flujo de 9l/min hasta proceder a la administración de toxina. Independientemente de administrar N<sub>2</sub>O o no, en todos los pacientes se ofreció visionado de dibujos

animados con pantalla articulada sobre la cama del paciente como medida distractora.

Por tanto, se han recogido los mismos datos clínicos y del procedimiento para dos grupos de pacientes, uno con sedación mediante N<sub>2</sub>O sin otras medidas farmacológicas, y otro sin ninguna medida farmacológica de sedación. En ambos grupos se registraron datos de nivel de sedación, dolor y agitación durante el procedimiento. En el primer grupo se recogieron también efectos secundarios atribuibles al N<sub>2</sub>O.

Respecto al grado de sedoanalgesia, se procedió a administrar una escala de analgesia-sedación propia. La escala que se ha seguido tiene en cuenta que el efecto habitual del N<sub>2</sub>O no es el de una sedación profunda, y que es tan efectivo que el paciente muestre tendencia al sueño como que se muestre colaborador y plenamente despierto mientras no muestre aparente dolor. Las escalas empleadas en sedación pediátrica no tienen en cuenta este hecho y evalúan como sedoanalgesia eficaz fundamentalmente la que produce sueño. La escala seguida fue la siguiente:

- Nivel 1: paciente agitado, con llanto enérgico, intenta obstaculizar el procedimiento.
- Nivel 2: llanto, aparente dolor, pero no impide el procedimiento.
- Nivel 3: tranquilo, sin llanto, aunque puede localizar el dolor en el momento de la infiltración.
- Nivel 4: totalmente relajado o tranquilo, no localiza dolor, está dormido o ajeno al procedimiento (se ríe o habla de otro asunto mientras se practica).

La escala fue aplicada en todas las sesiones, tanto si se usó N<sub>2</sub>O como si no se realizó ningún procedimiento farmacológico de sedoanalgesia.

Los datos obtenidos fueron analizados mediante programa estadístico STATA 12.

## RESULTADOS

Se recogieron un total de 442 sesiones de administración de toxina botulínica, correspondientes a 78 pacientes. La mediana de edad en la primera sesión fue de 74,3 meses (Pc25-Pc75: 22,4– 170,1). La mediana de sesiones por paciente fue de 5 (Pc25-Pc75: 2-9). En la tabla 1 se recoge la patología de base de los pacientes. En la tabla 2 se ofrecen los datos acerca del grado de discapacidad motora gruesa según escala GMFCS y en la tabla 3 el grado de discapacidad intelectual.

**Tabla 1: Distribución de pacientes según patología de base**

<b>Patología</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje sobre total</b>
Parálisis cerebral	59	75,6%
Paraplejía espástica hereditaria	5	6,4%
Encefalopatía no filiada	5	6,4%
Enfermedad mitocondrial	3	3,8%
Marcha de puntillas	1	1,3%
Patología medular	1	1,3%
Daño cerebral sobrevenido	1	1,3%
Síndrome de Aicardi	1	1,3%
Enfermedad de Krabbe	1	1,3%
Encefalopatía epiléptica	1	1,3%

**Tabla 2: Distribución de pacientes según grado de discapacidad motora gruesa escala GMFCS**

<b>Nivel GMFCS</b>	<b>Número pacientes</b>	<b>Porcentaje del total</b>
I	15	19,2%
II	15	19,2%
III	8	10,3%
IV	12	15,4%
V	28	35,6%

**Tabla 3: Distribución de pacientes según grado de discapacidad intelectual**

<b>Discapacidad intelectual</b>	<b>Número pacientes</b>	<b>Porcentaje del total</b>
Normal	22	28,2%
Limite	11	14,1%
Leve	14	17,9%
Moderado	9	11,5%
Severo	22	28,2%

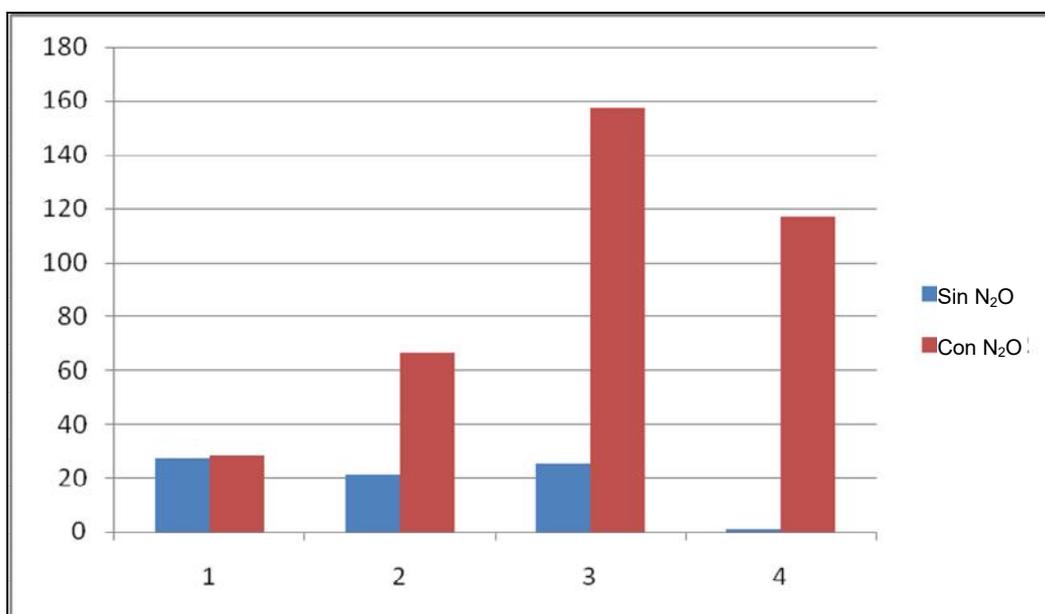
La mediana de infiltraciones por cada sesión fue de 8 puntos por sesión (Pc25-Pc75: 6-10).

De 442 sesiones analizadas, se empleó en 368 ocasiones sedación con N<sub>2</sub>O, mientras que en 74 sesiones no se realizó. En la tabla 4 y en el gráfico 1 se ofrecen los datos relacionados con el nivel de sedación según pertenencia al grupo sin N<sub>2</sub>O y con N<sub>2</sub>O.

**Tabla 4: Distribución de sesiones según grado de sedación y uso de N<sub>2</sub>O**

Nivel de sedación	Total de sesiones	Con N <sub>2</sub> O	Sin N <sub>2</sub> O
<b>1</b> (llanto, agitado)	55 (12,4%)	28 (7,6%)	27 (36,5%)
<b>2</b> (gesto de dolor, no llanto)	87 (19,7%)	66 (17,9%)	21 (28,4%)
<b>3</b> (localiza dolor, no gesto facial)	182 (41,2%)	157 (42,7%)	25 (33,8%)
<b>4</b> (tranquilo, adormilado)	118 (26,7%)	117 (31,8%)	1 (1,3%)
<b>TOTAL</b>	442 (100%)	368 (100%)	74 (100%)

**Gráfico 1: Distribución de sesiones según grado de sedación y uso de N<sub>2</sub>O**



En rojo: número de sesiones en valor absoluto con uso de N<sub>2</sub>O; en azul: número de sesiones en valor absoluto sin uso de N<sub>2</sub>O. Nivel de sedación según escala: 1 (llanto, agitado); 2 (gesto de dolor), 3 (localiza dolor, no gesto facial) 4 (tranquilo, adormilado)

El número de sesiones con nivel de sedación 1 y 2 (inadecuada) sin N<sub>2</sub>O fue de 48 frente a 26 con niveles adecuados (3 y 4), no siendo estadísticamente significativa la diferencia. Sin embargo, la diferencia en el grupo con N<sub>2</sub>O entre niveles adecuados de sedoanalgesia (274 sesiones) frente a inadecuados (94 sesiones) fue significativa ( $p < 0,05$ ).

El número de sesiones en las que los pacientes mostraron efectos secundarios atribuibles al uso de N<sub>2</sub>O fue de 16 sobre 368 lo que constituye el 4% del total. Los efectos secundarios fueron todos leves, siendo transitorios y banales (combinaciones de dolor abdominal, cefalea, náuseas o mareo). Un único caso mostró parestesias en manos durante aproximadamente media hora que cedieron de forma espontánea.

## DISCUSIÓN

Se ha analizado la efectividad y seguridad del uso de N<sub>2</sub>O en un grupo de pacientes pediátricos con trastornos de movimiento que precisaron uso de toxina botulínica. En el estudio se ha comprobado que el uso de N<sub>2</sub>O es moderadamente efectivo y muy seguro.

En el grupo de pacientes estudiado existe un predominio de pacientes afectos de parálisis cerebral. Esta mayoría es habitual en la indicación de uso de toxina botulínica en edad pediátrica. En unidades dedicadas a administración de toxina botulínica con predominio de adultos el número de pacientes con distonía focal, afectación medular, y daño cerebral sobrevenido, en especial por ictus, superan a la parálisis cerebral.

El grupo de pacientes estudiado presenta un importante grado de discapacidad. Aproximadamente un 50% se ubican en niveles de afectación motora GMFCS IV y V, lo que implica imposibilidad para deambulación

autónoma. Por otra parte, solo un 28% de los pacientes muestra nivel cognitivo normal, lo que indica un perfil de paciente que frecuentemente muestra dificultades intelectivas.

Los procedimientos de infiltración de toxina botulínica son dolorosos y estresantes para los pacientes. En la mayoría de las ocasiones los pacientes requieren más de una infiltración de toxina (multiinfiltración) en la misma sesión, lo que evidentemente prolonga el periodo de dolor; en nuestro grupo de pacientes la mayoría de ellos fueron sometidos a multiinfiltración, siendo la mediana de 8 infiltraciones (pinchazos) por sesión, oscilando entre 6 y 10 en el 50% de pacientes. Debe contemplarse que al menos en un 25% de sesiones los pacientes recibieron 11 o más infiltraciones, lo que hace evidente la búsqueda de algún método paliativo de dolor.

Existen datos en el estudio que permiten confirmar que el uso de N<sub>2</sub>O produce niveles adecuados de sedoanalgesia en la mayoría de sesiones en las que se utiliza. Como se observa en la [tabla 5](#), en el 74,5% de ocasiones en las que se usó el nivel de sedación fue 3 o 4. Por tanto, aproximadamente solo en la cuarta parte de sesiones en las que se usa no existe un grado adecuado de sedoanalgesia. De modo contrario, en caso de no usar N<sub>2</sub>O la mayoría de pacientes se sitúan en un nivel de sedación inadecuado (64,9%).

**Tabla 5: Distribución de sesiones en sedación adecuada o inadecuada.**

	<b>Sin N<sub>2</sub>O</b>	<b>Con N<sub>2</sub>O</b>
<b>Nivel 1 ó 2</b>	48 64,9%	94 25,5%
<b>Nivel 3 ó 4</b>	26 35,1%	<b>274</b> <b>74,5%</b>

Dado que la efectividad del N<sub>2</sub>O es evidente, y que los efectos secundarios son escasos y leves, creemos que el uso de esta medida de sedoanalgesia en este perfil de paciente es recomendable.

## CONCLUSIONES

- 1- El uso de N<sub>2</sub>O en sedoanalgesia durante la administración de toxina botulínica en pacientes afectos de parálisis cerebral y otros trastornos de movimiento en edad pediátrica es efectivo.
- 2- El uso de N<sub>2</sub>O en sedoanalgesia durante la administración de toxina botulínica en pacientes afectos de parálisis cerebral y otros trastornos de movimiento en edad pediátrica es seguro.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Camargo C H F, Teive H A G, Zonta M, Silva G C, Oliveira M R, Roriz M M et al. Botulinum toxin type A in the treatment of lower-limb spasticity in children with cerebral palsy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009; 67(1): 62-8.
- 2- Leroy P L J M, Schipper D M, and Knape H T A. Professional Skills and Competence for Safe and Effective Procedural Sedation in Children: Recommendations Based on a Systematic Review of the Literature *Int J Pediatr.* [Internet] 2010;2010:934298. (citado 2 jun 2016) Disponible en <http://dx.doi.org/10.1155/2010/934298>
- 3- Becker D E, and Rosenberg M. Nitrous Oxide and the Inhalation Anesthetics. *Anesth Prog.* [Internet] 2008;55(4):124-31 (citado 2 Jun 2016) Disponible en <http://dx.doi.org/10.2344/0003-3006-55.4.124>
- 4- Emmanouil D E, and Quock R M. Advances in Understanding the Actions of Nitrous Oxide *Anesth Prog.* 2007;54(1):9-18.
- 5- Bonafé-Monzó N, Rojo-Moreno J, Catalá-Pizarro M. Analgesic and physiological effects in conscious sedation with different nitrous oxide concentrations *J Clin Exp Dent.* [Internet] 2015;7(1):e63-8 (citado 2 Jun 2016) Disponible en <http://dx.doi.org/10.4317/jced.52034>
- 6- Cleary G, Ramanan A V, Baildam E, Birch A, Sills J A, Davidson J E. Nitrous oxide analgesia during intra-articular injection for juvenile idiopathic arthritis *Arch Dis Child.* 2002;86(6):416-8.
- 7- Ekbohm K, Jakobsson J, Marcus C. Nitrous oxide inhalation is a safe and effective way to facilitate procedures in paediatric outpatient departments *Arch Dis Child.* 2005;90(10):1073-6.
- 8- Furuya A, Ito M, Fukao T, Suwa M, Nishi M, Horimoto Y, et al. The effective time and concentration of nitrous oxide to reduce venipuncture pain in children *J Clin Anesth.* [Internet] 2009; 21(3): 190-3 (citado 2 Jun 2016) Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinane.2008.07.005>

- 9- Kanagasundaram S A, Lane L J, Cavalletto B P, Keneally J P, Cooper M G. Efficacy and safety of nitrous oxide in alleviating pain and anxiety during painful procedures Arch Dis Child. 2001;84(6):492-5.
- 10-Paracka L, Kollwe K, Dengler R, Dressler D. Botulinum toxin therapy for hyperhidrosis: reduction of injection site pain by nitrous oxide/oxygen mixtures. J Neural Transm. [Internet] 2015;122(9):1279-82. (citado 2 Jun 2016) Disponible en <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-015-1372-x>
- 11-Li Yuxiang, Tang Lu, Yu Jianqiang, Dai Xiuying, Zhou Wanfang, Zhang Wannian, et al. Analgesia effect of a fixed nitrous oxide/oxygen mixture on burn dressing pain: study protocol for a randomized controlled trial Trials. [Internet] 2012;13:67 (citado 2 Jun 2016) Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-13-67>
- 12-Brochard S, Blajan V, Lempereur M, Le Moine P, Peudenier S, Lefranc J, et al. Effectiveness of nitrous oxide and analgesic cream (lidocaine and prilocaine) for prevention of pain during intramuscular botulinum toxin injections in children Ann Phys Rehabil Med. [Internet] 2009;52(10):704-16 (citado 2 Jun 2016) Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.rehab.2009.09.001>
- 13-Gambart G, Mette F, Pellot AS, Richard I. Evaluation of analgesic protocol with nitrous oxide and EMLA cream during botulinum toxin injections in children Ann Readapt Med Phys. 2007;50(5):275-9.
- 14-Hyun-Jeong Kwak, Yun Jeong Chae, Sook Young Lee, Young Jun Kim, and Jong-Yeop Kim. Combination of nitrous oxide and lidocaine to prevent withdrawal after rocuronium in children. Korean J Anesthesiol.[Internet] 2010;58(5):446-9 (citado 2 Jun 2016) Disponible en <http://dx.doi.org/10.4097/kjae.2010.58.5.446>
- 15-Wood M. The safety and efficacy of intranasal midazolam sedation combined with inhalation sedation with nitrous oxide and oxygen in paediatric dental patients as an alternative to general anaesthesia SAAD Dig. 2010;26:12-22.

- 16-Frampton A, Browne G J, Lam L T, Cooper M G, Lane L G. Nurse administered relative analgesia using high concentration nitrous oxide to facilitate minor procedures in children in an emergency department Emerg Med J. 2003;20(5):410-3.
- 17-Zier J L, Rivard P F, Krach L E, Wendorf H R. Effectiveness of sedation using nitrous oxide compared with enteral midazolam for botulinum toxin A injections in children Dev Med Child Neurol. [Internet] 2008;50(11):854-8 (citado 2 Jun 2016) Disponible en <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03069>
- 18-Brochard S, Blajan V, Lempereur M, Garlantezec R, Houx L, Le Moine P et al. Determining the technical and clinical factors associated with pain for children undergoing botulinum toxin injections under nitrous oxide and anesthetic cream Eur J Paediatr Neurol. [Internet] 2011;15(4):310-5 (citado 2 Jun 2016) Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2010.12.006>
- 19-Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 1997; 39(4): 214-23.