



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

SECRETARÍA DE SALUD

¿ES SEGURA Y EFICAZ LA ADMINISTRACIÓN DE
REMIFENTANILO EN NEONATOS SOMETIDOS A

PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS BAJO
ANESTESIA GENERAL BALANCEADA?

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SUBESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA PEDIATRICA

P R E S E N T A

DR. LUIS ALFONSO DÍAZ FOSADO

TUTOR:

DR. JOSÉ FRANCISCO GONZÁLEZ ZAMORA



MÉXICO, D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

¿Es segura y eficaz la administración de remifentanilo en neonatos sometidos a un procedimiento quirúrgico bajo anestesia general balanceada?

**DR. JOSE N. REYNES MANSUR.
DIRECTOR DE ENSEÑANZA.**

**DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO.**

**DR. GABRIEL MANCERA ELÍAS.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO.**

**DR. JOSE RANCISCO GANZALEZ ZAMORA
TUTOR DE TESIS**

INDICE

Resumen.....	1
Antecedentes.....	2
Justificación.....	5
Pregunta de investigación.....	6
Objetivos.....	7
Material y métodos.....	8
Resultados.....	10
Discusión.....	22
Bibliografía	25

RESUMEN

En la actualidad el diagnóstico y tratamiento de patologías en etapa neonatal exige la utilización de fármacos que proporcionen seguridad y eficacia para los procedimientos anestésicos.

La presente revisión busca niveles de evidencia, eficacia y seguridad del uso de remifentanilo para procedimientos anestésicos dentro de la población neonatal.

Los resultados obtenidos arrojan, un nivel bajo de evidencia en la literatura, se presentaron eventos adversos en el 4.3% de la población siendo la mas frecuente hipotensión severa en neonatos pretérmino, y no se reportó la presencia de eventos relacionados con la mecánica ventilatoria.

ANTECEDENTES

El término opiáceo es utilizado para hacer mención de las sustancias ya sean de origen natural o sintético, que se unen a un grupo de receptores específicos que producen efectos analgésicos similares al de la morfina sin la pérdida de sensibilidad, propiocepción y conciencia.

Para su clasificación podemos dividir a estos fármacos en base a su mecanismo de acción.

Agonistas.

Se unen a receptores μ , en menor proporción a kappa o delta lo que le confiere la propiedad de excelente analgesia, pero con el riesgo de presentar depresión respiratoria. Por ejemplo morfina, meperidina, fentanilo, alfentanilo, sufentanilo y **remifentanilo**.

Agonistas – Antagonistas

Estos fármacos se unen a receptores μ de manera parcial, además a receptores kappa y delta, lo que ofrece menor incidencia de depresión respiratoria, adecuada analgesia, pero que se puede ver disminuida en dosis subsecuentes debido al antagonismo competitivo, por ejemplo nalbufina, buprenorfina.

Antagonistas.

Son fármacos con gran afinidad a receptores opioides sin propiedades analgésicas, que desplazan a los fármacos agonistas de los receptores, por ejemplo naloxona, naltrexona, nalmeffene.

Un opioide ideal es aquel que tiene una gran especificidad a los receptores que producen un efecto clínico deseable como es la analgesia, y la mínima interacción con receptores que puedan presentar efectos no deseados como lo son; bradipnea, náusea o dependencia física. (1)

El uso de opioides en neonatos ha demostrado su capacidad para prevenir algunas de las consecuencias clínicas del dolor.

A la sexta semana de gestación se inician las conexiones entre neuronas sensoriales y células en el asta dorsal de la médula espinal, en la 20ª semana ya están presentes los receptores sensoriales en superficies cutáneas, mucosas y se han desarrollado el número final de neuronas. Cuatro semanas después, completan las conexiones sinápticas entre médula-tronco cerebral-tálamo-corteza. En la 30ª semana se completa la mielinización definitiva de las vías dolorosas al tronco encefálico y tálamo, así como una madurez total de la corteza. (2)

En los niños nacidos a término o pretérmino, se ha demostrado una respuesta fisiológica y hormonal al dolor similar, a menudo exagerada, si la comparamos con la de niños de mayor edad o personas adultas, encontrando un menor umbral del dolor a menor edad gestacional. En los neonatos se encuentra desarrollado el sistema endocrino, que es capaz de liberar cortisol y catecolaminas en respuesta al estrés doloroso.

Se ha incrementado su uso para el tratamiento en distintas situaciones, incluyendo el dolor relacionado con las intervenciones quirúrgicas. Son varios los opioides utilizados en pediatría, sin embargo no existen datos suficientes para recomendar un opioide u otro, por lo que en la actualidad se utilizan opioides sintéticos como el fentanilo, el sufentanilo y el remifentanilo, así como la morfina. (3)

Los neonatos expuestos a estos fármacos no están exentos de experimentar efectos no deseados: depresión respiratoria, sedación, convulsiones, náuseas y vómitos, retención urinaria, disminución de la motilidad intestinal, liberación de histamina y rigidez de la pared torácica. (3)

Es necesario destacar las diferencias farmacocinéticas que se producen en la edad pediátrica con respecto al adulto: mayor rapidez de acción de los fármacos, un efecto más elevado y un grado de tolerancia menor. Estas peculiaridades son más manifiestas en RN con menos de tres meses y prematuros.

A partir de los tres meses las diferencias farmacocinéticas son escasas. Esencialmente implica un mayor volumen de distribución, menor cantidad de grasa corporal, una mayor proporción de fracción libre por menor proporción de albúmina y proteínas plasmáticas, una disminución de los fenómenos de conjugación hepática y depuración renal, así como una barrera hematoencefálica más permeable.

Remifentanilo.

Es un opioide selectivo con una potencia analgésica similar a fentanilo, aunque pertenece a la misma familia de fármacos, posee la característica de ser susceptible a hidrólisis por esterasas plasmáticas no específicas que le permite ser metabolizado y excretado independientemente de la madurez hepática y renal.

Características Farmacocinéticas.

Se caracteriza por un volumen de distribución pequeño de tan solo 200ml/Kg. en comparación con 600ml/Kg. de fentanilo, aclaramiento plasmático de 40ml/Kg./min. Contra 13 ml/Kg/min., características que le permite se acumule en menor proporción.

La vida media sensible al contexto (tiempo en el cual se termina el efecto clínico después de terminar la infusión) es de 3 a 5 min. Independientemente de la duración, el metabolito más potente GI 90291 es de 1:300 1:4600 menos potente que remifentanilo.

Características Farmacodinámicas.

Estudios han demostrado que remifentanilo tiene mayor afinidad por receptores μ sobre los receptores delta y kappa. La potencia analgésica es 10 veces superior a la morfina y equipotente a la de fentanilo, los efectos no deseados de este fármaco son similares a los de cualquier opioide, bradicardia, hipotensión, bradipnea, rigidez torácica, y puede ser revertido por cualquier antagonista por ejemplo nalmefe o naloxona. (1)

JUSTIFICACION

Como ya se ha mencionado el uso de opioides en pediatría es la base de la analgesia transquirúrgica, sin embargo, la seguridad en su administración ha sido motivo de discusión por la posible aparición de efectos no deseados como apnea, bradicardia, hipotensión y rigidez torácica. En la actualidad con los avances en la medicina neonatal, cada vez se requieren mayor numero de procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos en los que se requiere administrar fármacos para el control de dolor, remifentanilo es un fármaco que pertenece a la familia de los opioides que apareció en nuestro país hace aproximadamente 5 años, por sus características farmacocinéticas se postula como una droga que ofrece ventajas, desafortunadamente no existe experiencia para su uso en recién nacidos . Haciendo una revisión de la literatura hemos encontrado 24 artículos en los que se menciona su uso, en neonatos, la mayoría de estas publicaciones lo mencionan en reportes anecdóticos, series de casos, por eso la necesidad de realizar una revisión cualitativa ,conocer el nivel de la evidencia sobre el uso de esta sal en dicha población.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es segura y eficaz la administración de remifentanilo en neonatos sometidos a un procedimiento quirúrgico bajo anestesia general balanceada?

OBJETIVOS

1. Identificar el nivel de evidencia en la literatura médica que nos permita conocer si el uso de remifentanilo es un tratamiento eficaz para procedimientos anestésicos.
2. Identificar el nivel de evidencia en la literatura médica que nos permita conocer si el uso de remifentanilo es un tratamiento seguro para procedimientos anestésicos.
3. Conocer cuales son los eventos adversos con la administración de este fármaco.

MATERIAL Y METODOS:

Tipo de Estudio:

Revisión cualitativa de la literatura.

Estrategias de Búsqueda.

Se realizó búsqueda cuantitativa de la literatura indexada en los siguientes metabuscadores electrónicos:

MedLine (National Library of Medicine USA).

EMBASE (Elsevier).

COCHRANE LIBRARY (Colaboración Cochrane).

ARTEMISA 13 (CONACIT México).

LILACS (BIREME Brasil)

A continuación se muestran las estrategias de búsqueda:

1.-Medline:

a) Como término MeSh "remifentanil "[Substance Name], Limits: "newborn: 1 month"

b) Como término MeSh "Anesthetic Medication/pharmacology" [Mesh] AND "remifentanil" Limits: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, All Child: 0-18 years".

2.-EMBASE:

Se utilizara como término MALIMET "remifentanyl" AND "Anestesia", considerando como límites: edad: neonatos.

3.-COCHRANE LIBRARY:

Se utilizara como descriptor de palabras "remifentanilo and lactantes" "remifentanilo and niños" y "remifentanilo and neonatos".
Revisiones: Todas, y Campos de búsqueda: palabras.

4.-ARTEMISA 13:

Como descriptor de texto: "remifentanilo" AND "anestesia" AND "neonatos"

5.-LILACS: Como formulario avanzado: "anestesia" AND "remifentanilo"

Identificados los artículos, se analizaron los títulos y resúmenes estructurados, en forma pareada y manual, por los responsables de tesis y tutor de forma independiente, en búsqueda de criterios de selección.

Se incluyeron todos los artículos para su revisión en extenso, si cumplían los siguientes criterios:

- 1.- Artículos de investigación, a excepción de revisiones históricas.
- 2.- Artículos que describían el uso de remifentanilo en población pediátrica sometidos a un procedimiento anestésico.
- 3.- Estudios realizados en neonatos.

Los trabajos en extenso, se analizaron en conjunto por los investigadores y los datos fueron vaciados en un formato de recolección de acuerdo al nivel de evidencia, según la escala del Center for Evidence-Based Medicine, Oxford.

RESULTADOS

Se encontraron 24 publicaciones como potencialmente elegibles, de los cuales 9 no cumplieron los criterios de inclusión. De acuerdo al nivel de evidencia, los artículos se dividieron en cuatro niveles, e incluyeron el análisis de 160 neonatos:

Tipo de Publicación.	Cantidad	Neonatos	Neonatos pretérmino	Neonatos de término
Ensayos clínicos	7	114	28	86
Serie de casos	2	7	5	2
Cohorte	2	45	24	21
Reporte de casos	4	4	2	2
Total pacientes		160	59	101

Las variables descritas en los artículos se clasificaron en variables de eficacia y de seguridad, las cuales se describen en los siguientes cuadros:

1) Variables analizadas en Ensayos Clínicos.

Publicación	Variables de Seguridad	Variables de Eficacia.
Pereira Y. ET AL. Early awakening and extubation with remifentanyl in ventilated premature neonates. Paediatr Anaesth. 2008 Feb; 18(2):176-83. (4)	Frecuencia Cardiaca Presión Arterial Media. Presión Vía Aérea. SpO2.	Tiempo de extubación. Stress. Analgesia.
Pereira Y. ET AL. Morphine versus remifentanyl for intubating preterm neonates Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007 Jul; 92(4):F293-4. Epub 2006 Oct 30. (5)	N/R	Condiciones para Intubación. Laringoscopia. Relajación mandibular. Tos Movimientos de extremidades. Relajación de cuerdas vocales.
Stoppa E. ET AL. Low dose remifentanyl infusion for analgesia and sedation in ventilated newborns. Minerva Anesthesiol. 2004 Nov; 70(11):753-61. (6)	N/R	Analgesia. Tiempo de Extubación
Chambers N., Lopez T., Thomas J., James N. Remifentanyl and the tunneling phase of paediatric ventriculoperitoneal shunt insertion. A double-blind, randomised, prospective study. Anaesthesia. 2002 Feb; 57(2):133-9. (7)	Frecuencia cardiaca. Presión arterial media. Niveles de norepinefrina.	Tiempo de extubación
Ross A, ET AL. Pharmacokinetics of remifentanyl in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures. Anesth Analg. 2001 Dec; 93(6):1393-401. (8)	Frecuencia cardiaca. Cambios en la presión arterial sistólica	N/R
Galinkin J. ET AL. A randomized multicenter study of remifentanyl compared with halothane in neonates and infants undergoing pyloromyotomy. I. Emergence and recovery profiles Anesth Analg. 2001 Dec; 93(6):1387-92. (9)	Frecuencia cardiaca. Presión arterial.	Tiempo de extubación. Tiempo en administrar la primera dosis de analgésico en postquirúrgico. Vómito. Tiempo de alta de recuperación.
Davis J. ET AL. A randomized multicenter study of remifentanyl compared with halothane in neonates and infants undergoing pyloromyotomy. II. Perioperative breathing patterns in neonates and infants with pyloric stenosis. Anesth Analg. 2001 Dec; 93(6):1380-6. (10)	Neumograma pre y post quirúrgico.	N/R

N/R= No reportadas

2) Variables analizadas en estudios de Cohorte.

Publicación	Variables de Seguridad	Variables de Eficacia
Michel ET AL. Experience with remifentanil-sevoflurane balanced anesthesia for abdominal surgery in neonates and children less than 2 years. Paediatr Anaesth. 2008 Jun;18(6):532-8. Epub 2008 Mar 18. (11)	Presión arterial Frecuencia cardíaca. Rigidez torácica	Tiempo de extubación
Tsui B, Wagner A, USHER A, Cave D Tang C. Combined propofol and remifentanil intravenous anesthesia for pediatric patients undergoing magnetic resonance imaging. Paediatr Anaesth. 2005 May;15(5):397-401. (12)	N/R	Tiempo de Recuperación. Tiempo de alta

N/R= No reportadas

3) Variables analizadas en Series de Casos.

Publicacion	Variables de Seguridad	Variables de Eficacia.
Sammartino M. Efficacy and safety of continuous intravenous infusion of remifentanil in preterm infants undergoing laser therapy in retinopathy of prematurity: clinical experience. Paediatr Anaesth. 2003 Sep;13(7):596-602. (13)	Frecuencia cardíaca. Presión arterial. Disminución de la SpO2 Rigidez torácica.	N/R
Eck J, Lynn A. Use of remifentanil in infants. Paediatr Anaesth. 1998;8(5):437-9. (14)	Frecuencia cardíaca. Presión arterial Rigidez torácica	N/R

N/R= No reportadas

4) Variables analizadas en Reportes de Casos.

Publicación	Variables de Seguridad	Variables de Eficacia
Gerzek A, Dacinar A, Özek M. Anesthetic management of a newborn with Mohr (oro-facial-digital type II) syndrome. Paediatr Anaesth. 2007 Jun;17(6):603-4. (15)	Frecuencia cardíaca Frecuencia respiratoria	N/R
Pereira Y ET AL. Remifentanil for sedation and analgesia in a preterm neonate with respiratory distress syndrome. Paediatr Anaesth. 2005 Nov;15(11):993-6. (16)	Presión arterial Frecuencia cardíaca Laringoespasma Retención Urinaria	NIPS (Neonatal International Pain Score) Tiempo de extubación
Sommer M, Riedel J, Fuscic C, Hachenberg T. Intravenous anaesthesia with remifentanil in a preterm infant. Paediatr Anaesth. 2001 Mar;11(2):252-4. (17)	Depresión respiratoria postoperatoria.	N/R
Wee L, Stokes A. Bladder exstrophy in a neonate at risk of transient myasthenia gravis: a role for remifentanil and epidural analgesia. Br J Anaesth. 1999 May;82(5):774-6. (18)	N/R	Tiempo de extubación

N/R= No reportadas

Un total de 25 variables de seguridad fueron analizadas en todos los trabajos, sin embargo, muchas de ellas evalúan un mismo fenómeno pero con distintas escalas de medición. Como se observa en las siguientes tablas.

VARIABLES DE SEGURIDAD (PARTE 1)

	Chambers N., Lopez T., Thomas J., James N. Remifentanil and the tunnelling phase of paediatric ventriculoperitoneal shunt insertion. A double-blind, randomised, prospective study. Anaesthesia. 2002 Feb;57(2):133-9	Ross A, ET AL. Pharmacokinetics of remifentanil in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures. Anesth Analg. 2001 Dec;93(6):1393-401, table of contents	Galinkin J. ET AL. A randomized multicenter study of remifentanil compared with halothane in neonates and infants undergoing pyloromyotomy. I. Emergence and recovery profiles Anesth Analg. 2001 Dec;93(6):1387-92, table of contents	Michel ET AL. Experience with remifentanil-sevoflurane balanced anesthesia for abdominal surgery in neonates and children less than 2 years. Paediatr Anaesth. 2008 Jun;18(6):532-8. Epub 2008 Mar 18.
Frecuencia Cardíaca	No se determina frecuencia cardíaca basal por grupos de edad ya que el estudio, incluye pretérminos, neonatos lactantes y escolares.	Se tienen 3 neonatos dentro de la población de estudio que se encuentran en el grupo de menores de 2 meses pero no se cuentan con los valores basales por paciente, solo por grupo de edad	Se presentó taquicardia en el 42% en el grupo de remifentanilo, 41% en el grupo de halotano, a la incisión quirúrgica	Se presentó bradicardia de 96x' en el grupo de neonatos pretérmino.
Presión Arterial	N/R	N/R	N/R	N/R
Presión Arterial Sistólica	No se determina la presión arterial sistólica basal por grupos de edad. ya que el estudio, incluye pretérminos, neonatos lactantes y escolares	N/R	N/R	En el grupo de neonatos pretérmino el 66% presentó hipotensión, 58% en el grupo de neonatos de término. En el grupo de pretérminos 2 pacientes requirieron un bolo de NaCl 0.9% 10 ml/kg, de estos uno requirió adrenalina .3mcg/kg/min. en el grupo de neonatos de término uno requirió sol NaCl 0.9% y dopamina 15 mcg/kg/min.
Presión Arterial Diastólica	N/R	N/R	N/R	N/R
Presión Arterial media	No se determina la presión arterial media basal por grupos de edad. ya que el estudio, incluye pretérminos, neonatos lactantes y escolares	N/R	Recibieron tratamiento para hipotensión 11% en el grupo de remifentanilo 32% para el grupo de halotano	N/R
Rigidez torácica	N/R	N/R	N/R	No se presentó en ningún grupo de edad
Espasmo laríngeo	N/R	N/R	N/R	N/R
Depresión respiratoria.	N/R	N/R	N/R	N/R
Retención Urinaria	N/R	N/R	N/R	N/R
Neumograma pre y post quirúrgico	N/R	N/R	N/R	N/R
Presión Vía Aérea	N/R	N/R	N/R	N/R
SpO2	N/R	N/R	N/R	N/R
Apnea en el postqx	N/R	N/R	N/R	N/R
Índice Apnea Pre y post qx	N/R	N/R	N/R	N/R
Apnea (eventos por hora) pre y post qx	N/R	N/R	N/R	N/R
Apnea central (eventos por hora) pre y post qx	N/R	N/R	N/R	N/R
Apnea obstructiva (eventos por hora) pre y post qx	N/R	N/R	N/R	N/R

Apnea Mixta pre y post qx	N/R	N/R	N/R	N/R
Apnea SaO2 < 90%	N/R	N/R	N/R	N/R
Porcentaje de SpO2 pre y post qx	N/R	N/R	N/R	N/R
SpO2 mínima pre y post qx	N/R	N/R	N/R	N/R
Promedio frecuencia cardiaca. Pre y post qx	N/R	N/R	N/R	N/R
Frecuencia cardiaca mínima pre y post qx	N/R	N/R	N/R	N/R
Promedio de frecuencia respiratoria pre y post qx	N/R	N/R	N/R	N/R
Frecuencia respiratoria mínima pre y post qx	N/R	N/R	N/R	N/R

Variables de seguridad (parte 2)

	Sammartino M. Efficacy and safety of continuous intravenous infusion of remifentanil in preterm infants undergoing laser therapy in retinopathy of prematurity: clinical experience. Paediatr Anaesth. 2003 Sep;13(7):596-602.	Eck J, Lynn A. Use of remifentanil in infants. Paediatr Anaesth. 1998;8(5):437-9	Gerzek A, Dągcinar A, Ōzek M. Anesthetic management of a newborn with Mohr (oro-facial-digital type II) syndrome. Paediatr Anaesth. 2007 Jun;17(6):603-4.
Frecuencia Cardiaca	B 172+15.1 TSI 171.1+14.7 TS 160+2.9 T1/2 134.3+3.4 T1 140.8+2.0 Te 139.3 +1.7 T2e 154.1+8.8	N/R	Sin cambios clínicos significativos.
Presión Arterial	N/R	N/R	N/R
Presión Arterial Sistólica	B 104.3 +- 5 TSI 93.3 +- 4.5 TS 94.1 +-3.6 T1/2 83.6 +-4.1 T183.8 +-5.1 Te 96.6 +-1.6 T2e 103+-4.9	N/R	Sin cambios clínicos significativos
Presión Arterial Diastólica	B 73.5 +- 3.6 TSI 72.0 +- 3.6 TS 58.3 +-3.0 T1/2 51.3 +-1.5 T1 54.3+-3.3 Te 64.3+-3.5 T2e 73+- 3.6	N/R	Sin cambios clínicos significativos.
Presión Arterial Media	N/R	N/R	Sin cambios clínicos significativos
Rigidez Torácica	No se presentó	N/R	N/R
Espasmo laríngeo	N/R	N/R	N/R
Depresión respiratoria.	N/R	N/R	N/R
Retención Urinaria	N/R	N/R	N/R
Neumograma pre y post quirúrgico	NR	NR	NR
Presión Vía Aérea	N/R	N/R	N/R
SpO2	NR	NR	NR
Apnea Postqx	N/R	N/R	N/R

Indice Apnea Pre y post qx	N/R	N/R	N/R
Apnea (eventos por hora) pre y post qx	N/R	N/R	N/R
Apnea central (eventos por hora) pre y post qx	N/R	N/R	N/R
Apnea obstructiva (eventos por hora) pre y post qx	N/R	N/R	N/R
Apnea Mixta pre y post qx	N/R	N/R	N/R
Apnea SaO2 < 90%	NR	NR	NR
Porcentaje de SpO2 pre y post qx	N/R	N/R	N/R
SpO2 mínima pre y post qx	NR	NR	NR
Promedio frecuencia cardiaca. Pre y post qx	N/R	N/R	N/R
Frecuencia cardiaca mínima pre y post qx	NR	NR	NR
Promedio de frecuencia respiratoria pre y post qx	N/R	N/R	N/R
Frecuencia respiratoria mínima pre y post qx	NR	NR	NR

VARIABLES DE SEGURIDAD (PARTE 3)

	Davis J. ET AL. A randomized multicenter study of remifentanil compared with halothane in neonates and infants undergoing pyloromyotomy. II. Perioperative breathing patterns in neonates and infants with pyloric stenosis. <i>Anesth Analg.</i> 2001 Dec;93(6):1380-6, table of contents	Sommer M, Riedel J, Fuscic C, Hachenberg T. Intravenous anaesthesia with remifentanil in a preterm infant. <i>Paediatr Anaesth.</i> 2001 Mar;11(2):252-4.	Pereira Y ET AL. Remifentanil for sedation and analgesia in a preterm neonate with respiratory distress syndrome <i>Paediatr Anaesth.</i> 2005 Nov;15(11):993-6.
Frecuencia Cardiaca	N/R	Sin cambios clínicos significativos	Sin cambios clínicos significativos
Presión Arterial	N/R	N/R	N/R
Presión Arterial Sistólica	N/R	N/R	Sin cambios clínicos significativos
Presión Arterial Diastólica	N/R	N/R	N/R
Presión Arterial media	N/R	N/R	Sin cambios clínicos significativos.
Rigidez torácica	N/R	N/R	No se presentó
Espasmo laríngeo	N/R	N/R	No se presentó
Depresión respiratoria.	N/R	N/R	No se presentó
Retención Urinaria	N/R	N/R	No se presentó.
Neumograma pre y post quirúrgico	Solo en el grupo que recibio halotano , presentaron neumocardiogramas anomalos, aún cuando el basal se encontraba normal.	N/R	N/R
Presión Vía Aérea.	N/R	N/R	N/R
SpO2	N/R	N/R	N/R
Apnea en el Postqx	N/R	No se presentó	N/R
Indice Apnea Pre y post qx	Remifentanilo 1.7-1.5 Halotano 1.5- 1.1	N/R	N/R
Apnea (eventos por	Remifentanilo 6.9-6.3	N/R	N/R

hora) pre y post qx	Halotano 6.8-4.7		
Apnea central (eventos por hora) pre y post qx	Remifentanilo 6.4-3.9 Halotano 5.1-3.6	N/R	N/R
Apnea obstructiva (eventos por hora) pre y post qx	Remifentanilo 0-.2 Halotano 0-.3	N/R	N/R
Apnea Mixta pre y post qx	Remifentanilo .5-.8 Halotano .6-.9	N/R	N/R
Apnea SaO2 < 90%	Remifentanilo 0 Halotano 0	N/R	N/R
Porcentaje de SpO2 pre y post qx	Remifentanilo 97-99% Halotano 98%-98%	N/R	N/R
SpO2 mínima pre y post qx	Remifentanilo 92-93% Halotano 94- 91%	N/R	N/R
Promedio frecuencia cardiaca. Pre y post qx	Remifentanilo 138-141 Halotano 138-136	N/R	N/R
Frecuencia cardiaca mínima pre y post qx	Remifentanilo 117-115 Halotano 116-111.	N/R	N/R
Promedio de frecuencia respiratoria pre y post qx	Remifentanilo 34-37 Halotano 34-35	N/R	N/R
Frecuencia respiratoria mínima pre y post qx	Remifentanilo 22-23 Halotano 22-23	N/R	N/R

VARIABLES DE SEGURIDAD (PARTE 4)

	Tsui B, Wagner A, USHER A, Cave D Tang C. Combined propofol and remifentanil intravenous anesthesia for pediatric patients undergoing magnetic resonance imaging. Paediatr Anaesth. 2005 May;15(5):397-401	Stoppa E. ET AL. Low dose remifentanyl infusion for analgesia and sedation in ventilated newborns. Minerva Anesthesiol. 2004 Nov;70(11):753-61	Pereira Y. ET AL. Early awakening and extubation with remifentanil in ventilated premature neonates. Paediatr Anaesth. 2008 Feb;18(2):176-83
Frecuencia Cradiaca	N/R	T0 157+-16.4 A<5 126+-14.8 B5 134.2+-14.4 C>5 136.25+-17.1 T0= Basal Se considera analgesia adecuada con 5+-1 0=máxima 10= no analgesia. Tres grupos A,B,C	Remifentanilo Basal 139 5min. 137 10min. 136 15min. 134 20min. 135 Morfina. Basal. 141 5min. 138 10min. 136 15min. 135 20min. 132
Presión Arterial	No es valorable ya que el grupo al que pertenecen neonatos toma en cuenta lactantes hasta de 1 año	N/R	Tres pacientes requirieron aminas vasoactivas 2 de ellos recibieron dopamina y dobutamina y uno solo dobutamina.
Presión Arterial Sistólica	N/R	N/R	N/R
Presión arterial Diastólica	N/R	N/R	N/R
Presión Arterial Media	N/R	T0 41+-6.9 A<5 41+-7.5 B5 45+-6.6 C>5 42+-12.37 T0= Basal Se considera analgesia adecuada con 5+-1 0=máxima 10= no analgesia. Tres grupos A,B,C	Remifentanilo Basal 40 5min. 42 10min. 38 15min. 40 20min. 42 Morfina. Basal. 42 5min. 41 10min. 41 15min. 41

			20min. 42
Rigidez Torácica	N/R	N/R	N/R
Espasmo laríngeo	No es valorable ya que el grupo al que pertenecen neonatos toma en cuenta lactantes hasta de 1 año	N/R	N/R
Depresión respiratoria.	N/R	N/R	N/R
Retención Urinaria	N/R	N/R	N/R
Neumograma pre y post quirúrgico	N/R	N/R	NR
Presión Vía Aérea	N/R	N/R	Remifentanilo Basal 10.5 5min. 10.5 10min. 10.4 15min. 10.4 20min. 10.4 Morfina. Basal. 9 5min. 9 10min. 9 15min. 9 20min. 9.5
SpO2	N/R	T0 93+-6.9 A<5 96+-1.62 B5 45+-6.6 C>5 97.9+-1.4 T0= Basal Se considera analgesia adecuada con 5+-1 0=máxima 10= no analgesia. Tres grupos A,B,C	Remifentanilo Basal 95.8 5min. 97 10min. 96 15min. 96.2 20min. 97 Morfina. Basal. 97.8 5min. 97.5 10min. 97.8 15min. 97.9 20min. 97.8
Apnea en el postqx	N/R	N/R	N/R
Índice Apnea Pre y post qx	N/R	N/R	N/R
Apnea (eventos por hora) pre y post qx	N/R	N/R	N/R
Apnea central (eventos por hora) pre y post qx	N/R	N/R	N/R
Apnea obstructiva (eventos por hora) pre y post qx	N/R	N/R	N/R
Apnea Mixta pre y post qx	N/R	N/R	N/R
Apnea SaO2 < 90%	N/R	N/R	N/R
Porcentaje de SpO2 pre y post qx	N/R	N/R	N/R
SpO2 mínima pre y post qx	N/R	N/R	N/R
Promedio frecuencia cardíaca. Pre y post qx	N/R	N/R	N/R
Frecuencia cardíaca mínima pre y post qx	N/R	N/R	N/R
Promedio de frecuencia respiratoria pre y post qx	N/R	N/R	N/R
Frecuencia respiratoria mínima pre y post qx	N/R	N/R	N/R

Un total de 14 variables de eficacia fueron analizadas en todos los trabajos, sin embargo, muchas de ellas evalúan un mismo fenómeno pero con distintas escalas de medición. Como se observa en las siguientes tablas.

Variables de Eficacia (parte1).

	Pereira Y. ET AL. Early awakening and extubation with remifentanil in ventilated premature neonates. Paediatr Anaesth. 2008 Feb;18(2):176-83	Pereira Y. ET AL. Morphine versus remifentanil for intubating preterm neonates Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007 Jul;92(4):F293-4. Epub 2006 Oct 30.	Stoppa E. ET AL. Low dose remifentanyl infusion for analgesia and sedation in ventilated newborns. Minerva Anesthesiol. 2004 Nov;70(11):753-61
COMFORT scale < 4 adecuado	< 4 en el grupo de remifentanilo y en el grupo de morfina	N/R	N/R
NIPS(neonatal infant pain score) < 20 adecuado	< 20 en el grupo de remifentanilo y en el grupo de morfina	N/R	N/R
Tiempo para despertar	Grupo de morfina SD 608 min. M1173min. Grupo remifentanilo M 62min M 56.7min	N/R	N/R
Tiempo para extubar	Grupo de morfina SD 650min. M 1320min. Grupo remifentanilo SD 82.8 min. M 106.3min.	N/R	18+-3.4 min
Movimientos Autónomos	N/R	N/R	N/R
Tiempo para alta de recuperación	N/R	N/R	N/R
Tiempo para la administración de analgésico postqx	N/R	N/R	N/R
Calidad para Intubación E= excelente B= bueno P= pobre	N/R	Morfina E=0 B=6 P=4 Remifentanilo E=6 B=4 P	N/R
Laringoscopia Score 1 Excelente Score 2 Bueno Score 3 Regular Score 4 Malo	N/R	Morfina Score1 5 Score 2 1 Score 3 4 Score 4 Remifentanilo Score1 10 Score 2 Score 3 Score 4	N/R
Relajación Cuerdas Vocales Score 1 Excelente Score 2 Bueno Score 3 Regular Score 4 Malo	N/R	Morfina Score1 1 Score 2 8 Score 3 1 Score 4 Remifentanilo Score1 8 Score 2 2 Score 3 Score 4	N/R
Movimiento Extremidades Score 1 Excelente Score 2 Bueno Score 3 Regular Score 4 Malo	N/R	Morfina Score1 5 Score 2 3 Score 3 0 Score 4 2 Remifentanilo Score1 8 Score 2 2 Score 3	N/R

		Score riabile de estudio	
Tos Score 1 Excelente Score 2 Bueno Score 3 Regular Score 4 Malo	N/R	Morfina Score1 7 Score 2 2 Score 3 1 Score 4 Remifentanilo Score1 10 Score 2 Score 3 Score 4	N/R
Relajación mandibular Score 1 Excelente Score 2 Bueno Score 3 Regular Score 4 Malo	N/R	Morfina Score1 3 Score 2 6 Score 3 1 Score 4 Remifentanilo Score1 10 Score 2 Score 3 Score 4	N/R

Variables de Eficacia (parte2).

	Galinkin J . ET AL. A randomized multicenter study of remifentanil compared with halothane in neonates and infants undergoing pyloromyotomy. I. Emergence and recovery profiles Anesth Analg. 2001 Dec;93(6):1387-92, table of contents	Michel ET AL. Experience with remifentanil-sevoflurane balanced anesthesia for abdominal surgery in neonates and children less than 2 years. Paediatr Anaesth. 2008 Jun;18(6):532-8. Epub 2008 Mar 18.	Tsui B, Wagner A, USHER A, Cave D Tang C. Combined propofol and remifentanil intravenous anesthesia for pediatric patients undergoing magnetic resonance imaging. Paediatr Anaesth. 2005 May;15(5):397-401
COMFORT scale < 4 adecuado	N/R	N/R	N/R
NIPS(neonatal infant pain score) < 20 adecuado	N/R	N/R	N/R
Tiempo para despertar	N/R	N/R	No es valorable ya que el grupo al que pertenecen neonatos toma en cuenta lactantes hasta de 1 año
Tiempo para extubar	Remifentanilo 7.7+-3.2 min. Halotano 7.4+- 6.3 min.	Pretérmino 12.4+-7.8 Término 10.5+-8.2	No es valorable ya que el grupo al que pertenecen neonatos toma en cuenta lactantes hasta de 1 año
Movimientos Autónomos	Remifentanilo 6.6+-3.2 min. Halotano 5.2+-6.1min.	N/R	N/R
Tiempo para alta de recuperación	Remifentanilo 22.3+-12.3min Halotano 28.5+-20.7min	N/R	N/R
Tiempo para la administración de analgésico postqx	Remifentanilo 370+-277min. Halotano 316+-354 min.	N/R	N/R
Calidad para Intubación E= excelente B= bueno P= pobre	N/R	N/R	N/R
Laringoscopia Score 1 Excelente Score 2 Bueno Score 3 Regular Score 4 Malo	N/R	N/R	N/R
Relajación Cuerdas Vocales Score 1 Excelente Score 2 Bueno	N/R	N/R	N/R

Score 3 Regular Score 4 Malo			
Movimiento Extremidades Score 1 Excelente Score 2 Bueno Score 3 Regular Score 4 Malo	N/R	N/R	N/R
Tos Score 1 Excelente Score 2 Bueno Score 3 Regular Score 4 Malo	N/R	N/R	N/R
Relajación mandibular Score 1 Excelente Score 2 Bueno Score 3 Regular Score 4 Malo	N/R	N/R	N/R

Variables de Eficacia (parte 3).

	Wee L, Stokes A. Bladder exstrophy in a neonate at risk of transient myasthenia gravis: a role for remifentanil and epidural analgesia. Br J Anaesth. 1999 May;82(5):774-6	Chambers N., Lopez T., Thomas J., James N. Remifentanil and the tunnelling phase of paediatric ventriculoperitoneal shunt insertion. A double-blind, randomised, prospective study. Anaesthesia	Pereira Y ET AL. Remifentanil for sedation and analgesia in a preterm neonate with respiratory distress syndrome Paediatr Anaesth. 2005 Nov;15(11):993-6.
COMFORT scale < 4 adecuado	N/R	N/R	N/R
NIPS(neonatal infant pain score) < 20 adecuado	N/R	N/R	NIPS adecuado
Tiempo para despertar	N/R	N/R	20 minutos
Tiempo para extubar	10 min.	Exprematuros. Remifentanilo. 5min. (4.5-6.5[4.0-8.0]) Solución Salina 6min. (6-8.5[6.0-10]) Neonatos Remifentanilo 3.0min. (2.5-4.0[1.0-4.0]) Solución Salina 2min. (2.0-3.0[0-11.0])	30 minutos
Movimientos Autónomos	N/R	N/R	N/R
Tiempo para alta de recuperación	N/R	N/R	N/R
Tiempo para la administración de analgésico postqx	N/R	N/R	N/R
Calidad para Intubación E= excelente B= bueno P= pobre	N/R	N/R	N/R
Laringoscopia Score 1 Excelente Score 2 Bueno Score 3 Regular Score 4 Malo	N/R	N/R	N/R
Relajación Cuerdas Vocales Score 1 Excelente Score 2 Bueno Score 3 Regular Score 4 Malo	N/R	N/R	N/R

Movimiento Extremidades Score 1 Excelente Score 2 Bueno Score 3 Regular Score 4 Malo	N/R	N/R	N/R
Tos Score 1 Excelente Score 2 Bueno Score 3 Regular Score 4 Malo	N/R	N/R	N/R
Relajación mandibular Score 1 Excelente Score 2 Bueno Score 3 Regular Score 4 Malo	N/R	N/R	N/R

Considerando la dispersión de valores en las variables que los trabajos analizaron se consolidan las variables de seguridad y eficacia en los siguientes cuadros.

Variabes seguridad referidas	Variabes consolidadas	No. pacientes
Frecuencia Cardiaca	Trastornos en el ritmo cardiaco (frecuencia cardiaca menor 100 x minuto)	1
Promedio frecuencia cardiaca pre y post qx		
Frecuencia cardiaca mínima pre y post qx		
Presión Arterial	Hipotensión (pacientes que recibieron apoyo inotrópico)	6
Presión Arterial sistólica		
Presión Arterial Diastólica		
Presión arterial media		
Depresión respiratoria.	Trastornos en la frecuencia respiratoria	Ningún paciente presento depresión respiratoria en el postoperatorio
Neumograma pre y post quirúrgico		
Apnea en el postqx		
Indice Apnea pre y post qx		
Apnea (eventos por hora) pre y post qx		
Apnea central (eventos por hora) pre y post qx		
Apnea obstructiva (eventos por hora) pre y post qx		
Apnea Mixta pre y post qx		
Apnea SaO2 < 90%		
Promedio de frecuencia respiratoria pre y post qx		
Frecuencia respiratoria mínima pre y post qx		
Espasmo laringeo	Trastornos en la musculatura lisa del tracto respiratorio	Ningún paciente reporto incremento en la presión de vía aérea
Presión Vía Aérea		
SpO2	Disminución de SpO2 < 90%	Ninguno.
Porcentaje de SpO2 pre y post qx		
SpO2 mínima pre y post qx		
Rigidez torácica		Ninguno.
Retención urinaria		Ninguno.

Discusión:

El remifentanil es un opioide con vida media ultracorta, vía de eliminación a través de esterasas plasmáticas, y equipotencia analgésica a fentanil. Sus características farmacocinéticas lo sitúan como el opioide de elección en aquellos pacientes con depuración renal y/o hepático alterada, y en procedimientos anestésicos que requieren una pronta extubación (1).

La vida media sensible al contexto (VMSC), es el tiempo en que disminuye la concentración de un fármaco al 50% en el sitio efector tras terminar una infusión. La literatura en adultos, menciona una VMSC de remifentanilo en 5 a 8 minutos (1), lo que otorga seguridad en el periodo postoperatorio temprano, disminuyendo el riesgo de depresión respiratoria por opioides, una vez que se retira el soporte ventilatorio al paciente.

Sus cualidades farmacocinéticas, obligan a proponer el uso de esta sal en pacientes pediátricos, principalmente en neonatos, población que se caracteriza por una función hepático/renal deficiente y labilidad a depresión respiratoria una vez terminado el procedimiento quirúrgico (3).

El análisis realizado incluyó 7 ensayos clínicos, 4 de ellos aleatorizados, donde comparan remifentanilo contra morfina (dos trabajos con la misma población), placebo y halotano; para una población total de 73 neonatos, resultado que obliga a incrementar el número y nivel de evidencia de la información documentada.

La realización de un metaanálisis no fue posible, debido a que la eficacia y seguridad medidas por los distintos autores, la realizaron con diferentes en variables y unidades de medición, por lo que solo nos concretamos a describir los resultados descritos. Esto, es otro argumento que justifica la necesidad de elevar el nivel de evidencia sobre el uso de remifentanilo en pacientes neonatos.

En el total de trabajos analizados, se incluyeron 160 neonatos, de los cuales 59 eran pacientes pretérmino (menor de 37 semanas). En la descripción general, se observó un mayor número de eventos adversos en pacientes pretérmino, principalmente hipotensión. Este hallazgo, que no fue considerado dentro de los objetivos de esta revisión, representa una variable a considerar debido a que el 16% de la población atendida en el Quirófano Central de esta Institución, es menor de un mes, y de ellos el 12 % son prematuros (SIC 2008 INP).

El uso de opioides representa la piedra angular en la analgesia transquirúrgicas, postoperatoria y en área de cuidados

críticos, sin embargo, la seguridad en su administración es cuestionada por los múltiples eventos adversos descritos. Destacan la inestabilidad hemodinámica, rigidez torácica, espasmo de la vía aérea inferior y depresión respiratoria posterior al retiro de la asistencia ventilatoria (3). Remifentanilo, es un opioide con una potencia analgésica 10 veces superior a morfina, y en adultos, existen reportes con un margen de seguridad muy superior (19).

El estado hemodinámico es una de las variables de seguridad que fue medida en las publicaciones revisadas, en el ensayo clínico más numeroso Galinkin (9), no reportó alteraciones. Sin embargo Michel (11) y Pereira (4), reportan en sus series el total de los eventos adversos identificados en esta revisión, que se ubicó en el 4.3% (7/160). Seis pacientes presentaron hipotensión arterial que requirió la administración de inotrópicos y soluciones cristaloides (hipotensión no asociada a bradicardia), de los cuales, cinco fueron neonatos pretérmino 8.4% (5/59 pacientes). El otro paciente, fue un pretérmino que presentó bradicardia de 96 por minuto, sin repercusión en el estado hemodinámico.

Actualmente los opiodes de elección para el control de dolor en la etapa neonatal son fentanilo, sufentanilo, morfina y buprenorfina, sales que presentan hasta 13.7% de depresión respiratoria(20).

El resto de los autores, no reportan eventos de hipotensión. Pereira analiza la frecuencia cardiaca en neonatos con diagnóstico de distress respiratorio sometidos a ventilación mecánica sin identificar cambios con repercusión clínica .(4) Sammartino analiza la frecuencia cardiaca en 6 neonatos con diagnóstico de retinopatía del prematuro sometidos a terapia láser, sin observar alteraciones. (13) Michel reportan el único evento de bradicardia en la revisión que se realizó, presentándose en un neonato pretérmino sometido a anestesia balanceada remifentanil + sevoflorano para cirugía abdominal, pero no presentó repercusión clínica. (11)

Otro evento adverso importante, con el uso de opiodes, es la posibilidad de complicaciones con la función respiratoria tras retirar el soporte ventilatorio. El efecto a nivel de SNC, consiste en deprimir los centros respiratorios provocando depresión respiratoria bradipnea hasta apnea.(3) A pesar de la importancia de este evento, un solo autor, incluyó estas variables en su trabajo, sin identificar alteraciones en el periodo posoperatorio, la muestra incluyó 60 pacientes de término (10).

En los trabajos que analizaron la presencia de rigidez torácica y espasmo de la vía aérea inferior no se identificaron estos eventos.

La variable de eficacia mejor identificada, que incluyó 147/160 pacientes, fue el tiempo de extubación. Variable con rangos dispersos, pero cuando se comparó contra morfina (4) se requirió 12.1 veces menos tiempo. Esto representa una ventaja sobre el resto de los opiodes, que se traduce en menor tiempo de soporte ventilatorio y por ende, menor tiempo de vigilancia en áreas críticas.

Galinkin comparó los tiempos para despertar, extubar y alta de la unidad de cuidados postanestésicos, de halotano vs remifentanilo, encontrando tiempos similares pero debemos considerar que se compara un opioide contra un halogenado, fármaco con pobre efecto analgésico.

Del presente trabajo podemos concluir.

- 1.- El nivel de evidencia sobre la eficacia y seguridad de remifentanilo en pacientes neonatos incluye 4 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 73 pacientes. La disparidad en la forma de evaluar, no permiten la realización de un metaanálisis
- 2.- En el global de pacientes analizados (160), el porcentaje de eventos adversos fue del 4.3%, siendo la hipotensión severa en pacientes neonatos pretérmino la principal.
- 3.- La presencia de eventos relacionados con la mecánica ventilatoria, se reportó como ausente, sin embargo solo se incluyeron 60 pacientes, en este análisis.
- 4.- El uso de remifentanil en pacientes neonatos, está documentada, sin embargo, solo se ha documentado superioridad contra el uso de morfina. En el estudio realizado, los eventos adversos hemodinámicos, principalmente en pacientes pretérmino son los reportados, por lo que al utilizar esta sal, deberán de ser monitorizados de forma estrecha.

Bibliografía.

- 1.- Stoeling R. Opioid agonists and antagonists in Pharmacology and physiology in anesthetic practice, third edition LippincottWilliams & Wilkins. Philadelphia 1999; 77-112.
- 2.- Vidal M. Calderón E. E. Martínez E, González A. Torres L. Dolor en neonatos Rev. Soc. Esp. Dolor 2005 ;2:98-111.
- 3.- Jablonka D, Davis P. Opioids in Pediatric Anesthesia Anesthesiology Clin N Am 23 (2005) 621– 634.
- 4.-Pereira Y. ET AL. Early awakening and extubation with remifentanil in ventilated premature neonates.Paediatr Anaesth. 2008 Feb;18(2):176-83.
- 5.-Pereira Y. ET AL. Morphine versus remifentanil for intubating preterm neonatesArch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007 Jul;92(4):F293-4. Epub 2006.
- 6.-Stoppa E. ET AL. Low dose remifentanyl infusion for analgesia and sedation in ventilated newborns. Minerva Anesthesiol. 2004 Nov;70(11):753-61.
- 7.-Chambers N., Lopez T., Thomas J., James N. Remifentanil and the tunneling phase of paediatric ventriculoperitoneal shunt insertion. A double-blind, randomised, prospective study.Anaesthesia. 2002 Feb;57(2):133-9.
- 8.-Ross A, ET AL. Pharmacokinetics of remifentanil in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures.Anesth Analg. 2001 Dec;93(6):1393-401, table of contents.
- 9.-Galinkin J . ET AL. A randomized multicenter study of remifentanil compared with halothane in neonates and infants undergoing pyloromyotomy. I. Emergence and recovery profiles Anesth Analg. 2001 Dec;93(6):1387-92, table of contents.

10.-Davis J. ET AL. A randomized multicenter study of remifentanil compared with halothane in neonates and infants undergoing pyloromyotomy. II. Perioperative breathing patterns in neonates and infants with pyloric stenosis. *Anesth Analg.* 2001 Dec;93(6):1380-6, table of contents

11.-Michel ET AL. Experience with remifentanil-sevoflurane balanced anesthesia for abdominal surgery in neonates and children less than 2 years. *Paediatr Anaesth.* 2008 Jun;18(6):532-8. Epub 2008 Mar 18.

12.-Tsui B, Wagner A, USHER A, Cave D Tang C. Combined propofol and remifentanil intravenous anesthesia for pediatric patients undergoing magnetic resonance imaging. *Paediatr Anaesth.* 2005 May;15(5):397-401.

13.-Sammartino M. Efficacy and safety of continuous intravenous infusion of remifentanil in preterm infants undergoing laser therapy in retinopathy of prematurity: clinical experience. *Paediatr Anaesth.* 2003 Sep;13(7):596-602.

14.-Eck J, Lynn A. Use of remifentanil in infants. *Paediatr Anaesth.* 1998;8(5):437-9.

15.-Gerzek A, Dagcinar A, Özek M. Anesthetic management of a newborn with Mohr (oro-facial-digital type II) syndrome. *Paediatr Anaesth.* 2007 Jun;17(6):603-4.

16.-Pereira Y ET AL. Remifentanil for sedation and analgesia in a preterm neonate with respiratory distress syndrome *Paediatr Anaesth.* 2005 Nov;15(11):993-6.

17.-Sommer M, Riedel J, Fuscic C, Hachenberg T. Intravenous anaesthesia with remifentanil in a preterm infant. *Paediatr Anaesth.* 2001 Mar;11(2):252-4.

18.-Wee L, Stokes A. Bladder exstrophy in a neonate at risk of transient myasthenia gravis: a role for remifentanil and epidural analgesia. *Br J Anaesth.* 1999 May;82(5):774-6.

19.-Komatsu R, Turan AM, Orhan-Sungur M, McGuire J, Radke OC, Apfel CC. Remifentanil for general anaesthesia: a systematic review. *Anaesthesia.* 2007 Dec;62(12):1266-80.

20.-Purcell-Jones G, Dormon F, Sumner E. The use of opioids in neonates: a retrospective study of 933 cases. *Anaesthesia* 1987;42(12):1316– 20.

<