



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**"TITULO DE TESIS"  
ANALGESIA POSTOPERATORIA EN PEDIATRÍA CON  
BUPRENORFINA Y KETOROLACO PARA CONTROL DEL DOLOR  
EN CRANEOTOMIAS**

**TESIS  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALIDAD EN  
ANESTESIOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA  
DRA. COLUMBA ORTEGA MUNGUÍA**

**TUTOR  
DRA. ERIKA LEÓN ÁLVAREZ**

MÉXICO DF

2016





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.

**ANALGESIA POSTOPERATORIA EN PEDIATRÍA CON  
BUPRENORFINA Y KETOROLACO PARA CONTROL DEL DOLOR EN  
CRANEOTOMIAS**

**DRA ROSAURA ROSAS VARGAS  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**

**DR MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**

**DR LUIS ALFONSO DIAZ FOSADO  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGIA PEDIATRICA**

**DRA ERIKA LEON ALVAREZ  
TUTORA DE TESIS**

**MC CHIHARU MURATA  
ASESOR METODOLOGICO**

# INDICE

INDICE.....	3
RESUMEN ESTRUCTURADO.....	4
TITULO.....	8
ANTECEDENTES.....	8
DEFICION DEL PROBLEMA.....	17
OBJETIVO GENERAL.....	18
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	18
HIPOTESIS.....	19
MATERIAL Y METODOS.....	20
TIPO DE ESTUDIO.....	20
DISEÑO.....	20
DEFINICION DEL UNIVERSO.....	20
CRITERIOS DE INCLUSION, EXCLUSION Y ELIMINACION.....	20
METODOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	21
DEFINICION DE VARIABLES.....	21
PROCEDIMIENTO.....	22
ANALISIS ESTADISTICO.....	24
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	25
CONSIDERACIONES ETICAS.....	25
RESULTADOS.....	26
DISCUSION.....	32
CONCLUSIONES.....	34
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	36
ANEXOS.....	39

# **ANALGESIA POSTOPERATORIA EN PEDIATRIA CON BUPRENORFINA Y KETOROLACO PARA CONTROL DEL DOLOR EN CRANEOTOMIAS**

## **RESUMEN ESTRUCTURADO**

**ANTECEDENTES.** El dolor experimentado por los pacientes después de una craneotomía es de origen somático, incluyendo el escalpe, músculos pericraneales, tejido blando y de la manipulación de la duramadre. La frecuencia de dolor postcraneotomías se ha reportado alrededor del 60%. Varios estudios entre 1996 y 2009 han reportado resultados que confirman que el dolor postoperatorio en craneotomías es una preocupación persistente y que son necesarias nuevas estrategias analgésicas. Existen factores que se han asociado con un incremento del dolor después de cirugía intracraneal que incluyen sexo, pacientes jóvenes y sitio de la herida quirúrgica. El control insuficiente del dolor después de este tipo de cirugía, puede incrementar la presión intracraneal, conducir a agitación, hipertensión arterial, shivering (temblores) y vómitos. Estos eventos son potencialmente nocivos por el riesgo de sangrado intracraneal postoperatorio. Además una terapia analgésica inadecuada causa malestar al paciente y puede provocar un incremento en la incidencia de complicaciones postoperatorias y por lo tanto una estancia hospitalaria prolongada que a su vez aumente los gastos hospitalarios. Desafortunadamente para este tipo de cirugía hay poca literatura disponible basada en evidencia que guíe la práctica. En las bases de datos no encontramos alguna guía de práctica clínica para analgesia postoperatoria en neurocirugía. En el paciente pediátrico existen estudios limitados para analgesia postcraneotomía. Se ha valorado el uso de paracetamol, tramadol, morfina y fentanil- midazolam con resultados variables. No existe ningún estudio que valore el uso de buprenorfina, ketorolaco y ondansetrón para este tipo de intervención quirúrgica.

**OBJETIVO.** Describir el nivel de control del dolor postoperatorio al usar buprenorfina en asociación con ketorolaco y ondansetrón administrado en infusión continua mediante una bomba elastomérica intravenosa, de niños sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos intracraneales, así como establecer el margen de seguridad por medio del registro de eventos adversos y parámetros hemodinámicos.

**POBLACION DEL ESTUDIO.** El estudio se llevara a cabo en las instalaciones del Instituto Nacional de Pediatría, el periodo de reclutamiento de los pacientes en el estudio será de septiembre del 2013 a enero del 2014.

**CRITERIOS DE SELECCIÓN.** Serán incluidos todos los niños de 0-17 años programados para cirugía intracraneal electiva, con ASA I-II y escala de coma de Glasgow de 15 puntos previo al evento quirúrgico. Se excluirá a aquellos que requieren cirugía de urgencia o ventilación mecánica en el postoperatorio. Se eliminara a aquellos pacientes a los que se les interrumpa el tratamiento analgésico establecido.

**DESCRIPCION DEL ESTUDIO.** Se realizará un estudio de cohorte descriptivo (observacional, prospectivo, longitudinal y sin grupos comparativos). Para el control del dolor postoperatorio se administrará a los pacientes buprenorfina, ketorolaco y ondansetrón en infusión continua mediante bomba elastomérica para 30 hrs, la cual iniciará a su ingreso a la unidad de terapia intensiva pediátrica. Las principales variables a investigar serán edad, sexo, dolor al iniciar la infusión, a las 4, 8, 12 y 24 hrs mediante 3 diferentes escalas de acuerdo a la edad del paciente. Escala de FLACC, escala facial de dolor de Wong-Baker, EVA); variables hemodinámicas como FC, tensión arterial, saturación de oxígeno y valoración de la sedación mediante la escala de Ramsay, todas las variables se registraran al inicio de la infusión, a las 4, 8, 12, 24 y 30 hrs.

**TAMAÑO DE LA MUESTRA.** Al considerar el periodo de captación de los pacientes desde septiembre del 2013 a enero del 2014, esperaríamos obtener 50 casos en forma prospectiva.

**ANALISIS ESTADISTICO.** Con todas las variables se describirá la distribución univariada: Para las variables cuantitativas se reportará su resumen por media y desviación estándar, en caso de que la discrepancia ante el modelo normal se considere importante, se reportará la mediana y amplitud intercuartil; con respecto a las variables cualitativas se reportarán las frecuencias absoluta y relativa. Para las variables *Escala de FLACC, Escala Facial de dolor de Wong-Baker, Escala Visual Analógica (EVA) y Escala de Ramsay* se determinarán los casos con dolor intenso y sedación profunda de acuerdo con los puntos de cortes establecidos para cada escala. Se determinará la correlación entre las variables de dolor (*Escala de FLACC, Escala Facial de dolor de Wong-Baker y EVA*) con las variables hemodinámicas (hipertensión y taquicardia) por medio del coeficiente de correlación de Spearman. Se evaluará la asociación entre las variables preoperatorias (*Edad, Sexo y Tipo de cirugía*) con las variables de dolor (*Escala de FLACC, Escala Facial de dolor de Wong-Baker y EVA*) por el modelo lineal general. Los parámetros estimados se reportará con el intervalo de confianza de 95% y la significancia estadística se reconocerá al nivel de  $<0.05$ . Con las asociaciones analizadas estadísticamente no significativas se realizará el análisis de poder *post-hoc*, estableciendo como criterio del nivel de poder estadístico suficientemente alto  $1-\beta > 0.8$ . Todos los análisis estadísticos se realizarán con el uso del paquete estadístico comercial JMP10 de SAS Institute, Inc.

## RESULTADOS

283 Pacientes que fueron sometidos a craneotomías en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de estudio. los cuales quedando en total de 109 pacientes dentro del estudio. 52 son niñas y 57 son niños con media de edad 4

años 8 meses, peso promedio es de 21.4 kilos, tipo de cirugía más realizada la supratentorial. (92.6%). La media del tiempo quirúrgico es de 241.11 minutos y anestésico 362 minutos, con un sangrado promedio de 436ml y tasa de fentanil 4.62mcg/kg/hr.

En cuanto a la necesidad de rescates para control del dolor se administró un promedio de 2 dosis en 57 pacientes que requirieron rescate, con rango de 1 a 5 dosis. El 19.2% de los rescates fueron con AINE- paracetamol, 15.5 % Buprenorfina y 15.5 % combinados, el restante no requirió analgesia adicional, el analgésico que predominó fue paracetamol. Los pacientes que requirieron más dosis de rescate fueron los que tenían diagnóstico de craneosinostosis y los sometidos a cirugía supratentorial.

El análisis de los efectos colaterales evidenció que en el 8.2 % (9n) presentó náusea y vómito en el 6.64%(7n), no se reportó prurito ni sedación profunda no se reporta depresión respiratoria, ni alteración neurológica. Se reporta incidencia de 1 paciente con somnolencia (0.91% ) sin requerir administración de un fármaco antagonizante de opioide ni maniobras adicionales. Con la combinación de buprenorfina-ketorolaco en infusión se observó un adecuado control del dolor en el 71.56% (78n) y en el 28.4% (31n) tuvieron inadecuado control. Con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ).

En el análisis univariable a la población no hubo diferencia significativa conforme al género, estado físico, diagnóstico, tipo de cirugía, sangrado mayor a 40ml/kg, tasa de fentanil  $< 0.003$ mcg, náusea y vómito. Se observó mejor control del dolor en los pacientes manejados con TIVA (73.5%).

## **DISCUSIÓN**

Existe controversia en cuanto al uso de opioides para manejo del dolor postoperatorio de pacientes neuroquirúrgicos por una parte algunos anestesiólogos y neurocirujanos se oponen al uso de opioides por el riesgo de presentar efectos colaterales pero por otra parte se ha reportado la presencia de hipertensión arterial, agitación, vómitos, shivering y ansiedad en aquellos pacientes con control inadecuado del dolor, lo que puede condicionar hemorragia intracraneal, mermando la recuperación y el resultados postquirúrgico.

En nuestro estudio observacional bi-espectivo se observó una incidencia alta de adecuado control del dolor postquirúrgico sin encontrarse alteraciones en el examen neurológico, ni el aumento de la incidencia de deterioro neurológico.

La administración en infusión permite a los pacientes tratar su dolor sin la presencia de picos y valles farmacológico, ya que se mantiene concentración plasmática continua a diferencia del tipo de administración reportada en el estudio de Lynne G. Maxwell y cols.

Se reporta mayor porcentaje de sedación al inicio de la infusión y las 24 hrs esto en relación al uso de rescates a estas horas y a su vez en relación al comportamiento del dolor por horario. A pesar del aumento en el grado de sedación relacionada al uso mayor de rescates en ese horario, no se encontró ninguna dificultad en la evaluación del estado neurológico, ni la necesidad de la administración de naloxona.

La incidencia de náuseas 8.2% y vómitos 6.4% en nuestro estudio es baja, a diferencia de la reportada en el Johns Hopkins Hospital 56% para náusea y 33% de vómito, Children's Hospital of Philadelphia 42% de náusea y 66% de vómito y el Boston Children's Hospital 53% con náusea y 58% con vómito.

Encontrando una diferencia enorme entre estos centros pediátricos, y nuestro estudio probablemente sea por la adición de antiemético a la infusión por la suma de un antiemético potente en la infusión, lo que sugiere una opción de manejo del dolor en el paciente neuroquirúrgico y neurológico.

Estos resultados desmienten la creencia generalizada de que la administración de opiáceos no tiene indicación en pacientes neuro-quirúrgicos o neurológicos.

## **CONCLUSIONES**

Conforme al estudio realizado del Enero del 2012 a Diciembre del 2014 en el INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA en el área de *ANESTESIOLOGÍA PEDIATRICA*, la administración de buprenorfina combinada con ketorolaco y ondansetrón en infusión se observó un adecuado control, Por lo tanto se considera una estrategia analgésica apropiada para el tratamiento del dolor postoperatorio en niños sometidos a craneotomías con una diferencia estadísticamente significativa.

Concluyendo que la combinación de estos fármacos permite una adecuada valoración del estado neurológico, y control del dolor a esta dosis, así mismo se determina que la fórmula buprenorfina –ketorolaco- ondasetron es segura para la administración en este tipo de población.

A pesar de ser un número considerable de pacientes se requiere mayor tamaño de muestra para darle mayor validez al estudio.

# ANALGESIA POSTOPERATORIA EN PEDIATRIA CON BUPRENORFINA Y KETOROLACO PARA CONTROL DEL DOLOR EN CRANEOTOMIAS

## ANTECEDENTES

La *International Association for the Study of Pain* define al dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a daño tisular actual o potencial, descrita en términos de dicho daño.

El término “nocicepción”, que se deriva de *noci* (palabra del latín para daño o lesión), es usado para describir la respuesta neural a los estímulos traumáticos (1).

Se ha definido al dolor agudo como aquel causado por estímulos dolorosos debido a lesiones, enfermedad o función anormal de los músculos. Casi siempre es nociceptivo. Sus formas más usuales incluyen dolor postraumático, postoperatorio y obstétrico.

El dolor agudo o nociceptivo se divide en somático y visceral. El dolor somático puede ser superficial o profundo. El superficial se debe a impulsos que surgen de la piel, tejido subcutáneo y mucosas, el dolor somático profundo nace de tendones, músculos, articulaciones o huesos. Mientras que el dolor visceral se debe a enfermedad o función anormal de un órgano interno o su cubierta (1).

El dolor es un síndrome complejo que causa angustia emocional y física, lo cual produce un impacto fisiológico adverso en varios órganos y sistemas, afectando la recuperación del paciente (2) (Tabla 1 del Anexo 1).

## Bases Anatómicas y Fisiológicas del Dolor Neuroquirúrgico

En forma general la transmisión del dolor se realiza a lo largo de tres vías neuronales desde la periferia hasta la corteza cerebral.

El daño tisular desencadena el incremento de mediadores inflamatorios, sustancia P y péptidos relacionados con el gen de la calcitonina, induciendo vasodilatación y extravasación de plasma, activando nociceptores. Los impulsos generados en estos receptores periféricos viajan por las neuronas aferentes primarias (2). Estas neuronas se encuentran en los ganglios de las raíces posteriores. Cada neurona tiene un axón único que se bifurca, enviando un extremo a los tejidos periféricos que inerva y el otro al asta posterior de la médula. En el asta posterior la neurona aferente primaria hace sinapsis con una neurona de segundo orden cuyos axones cruzan la línea media y ascienden por el haz espinotalámico hasta llegar al tálamo. Las neuronas de segundo orden hacen sinapsis en los núcleos del tálamo con

neuronas de tercer orden, que a su vez envían prolongaciones a la circunvolución parietal de la corteza cerebral (1).

El dolor experimentado por los pacientes después de una craneotomía es de origen somático, incluyendo el escalpe, músculos pericraneales, tejido blando y de la manipulación de la duramadre. Hay una fuerte correlación entre el sitio de la herida quirúrgica y la fuente del dolor, siendo la incidencia de dolor más alta con el abordaje suboccipital y subtemporal.

El escalpe recibe su inervación de ramas originadas en el plexo cervical y en el nervio trigémino. El escalpe anterior esta inervado por los nervios supraorbital y supratroclear, divisiones del nervio frontal (división oftálmica del nervio trigémino). La región del escalpe temporal es suplida por los nervios cigomaticotemporal (división maxilar del nervio trigémino), temporomandibular y auriculotemporal (división mandibular del nervio trigémino). La región del escalpe occipital recibe su inervación sensorial de los nervios originados en el plexo cervical: auricular mayor y nervios occipitales mayor y menor. La duramadre está inervada por los nervios que acompañan a las arterias meníngeas (2) (Figura 1 del Anexo 1).

### **Dolor postoperatorio en Cirugía Intracraneal**

A pesar de las bases anatomofisiológicas del dolor neuroquirúrgico, existe la creencia de que los pacientes no experimentan dolor intenso después de cirugía intracraneal, debido a que la manipulación del parénquima cerebral per se no es doloroso.

Diversos estudios han valorado el dolor postoperatorio en craneotomías. En un estudio reciente realizado por Mordhorst *et al*, reporta que hasta 55% de los pacientes tuvieron dolor de moderado a severo en las primeras 24 hrs postcraneotomía (3). Este estudio confirmó los resultados del estudio piloto de De Benedittis *et al*, en el cual 60% de los pacientes experimentaron dolor postoperatorio (4).

En particular la cirugía de fosa posterior es asociada con la incidencia y severidad más alta de dolor agudo que puede persistir más allá del periodo postoperatorio inmediato (5). Gottschalk, *et al*, llevó a cabo un estudio prospectivo para evaluar la incidencia, severidad y tratamiento del dolor postoperatorio de pacientes sometidos a cirugía intracraneal. Encontró que 69% de los pacientes experimentaron dolor de moderado a severo durante el primer día del postoperatorio, las escalas de dolor persistieron >4 en 48% en el segundo día del postoperatorio, aproximadamente 80% de los pacientes fueron tratados con acetaminofén en el primer día, mientras que fueron administrados opioides al 58% de los pacientes.

Los pacientes sometidos a procedimientos infratentoriales recibieron mayores cantidades de analgésicos opioides y no opioides que aquellos sometidos a procedimientos supratentoriales (6). Diversos estudios entre 1996 y 2009 han

reportado resultados que confirman que el dolor postoperatorio en craneotomías es una preocupación persistente y que son necesarias nuevas estrategias analgésicas (7).

Existen factores que se han asociado con un incremento del dolor después de cirugía intracraneal que incluyen sexo, pacientes jóvenes y sitio de la herida quirúrgica (6).

### **Consecuencias del dolor postquirúrgico intracraneal**

El control insuficiente del dolor después de este tipo de cirugía, puede incrementar la presión intracraneal (8), además puede conducir a agitación, hipertensión arterial, shivering (temblores) y vómitos. Estos eventos son potencialmente nocivos, principalmente por el riesgo de sangrado intracraneal postoperatorio (9).

Cuando el dolor agudo no desaparece, ya sea debido a curación o tratamiento inadecuado, se puede volver crónico (1). Además una terapia analgésica inadecuada causa malestar al paciente y puede provocar un incremento en la incidencia de complicaciones postoperatorias y por lo tanto una estancia hospitalaria prolongada que a su vez aumenta los gastos hospitalarios (7).

### **Polémica del uso de opioides para dolor neuroquirúrgico**

A pesar de la evidencia de dolor en todos los tipos de cirugía intracraneal, los médicos aun continúan renuentes a administrar opioides a pacientes sometidos a cirugía intracraneal, debido a sus efectos adversos, tales como miosis, sedación y náuseas, que pueden enmascarar signos de alteración neurológica (5). Por otra parte muchos neurocirujanos desean determinar los resultados neurológicos tan pronto como sea posible, por lo que se requiere precaución en el manejo del dolor postoperatorio a fin de que de no interferir con la valoración neurológica después de una craneotomía (8). Sin embargo los analgésicos opioides son utilizados para control del dolor de moderado a severo, que se ha demostrado en este tipo de cirugías, evitando los efectos perjudiciales de un control inadecuado del dolor.

### **Manejo de dolor postquirúrgico en pediatría**

En pediatría el manejo del dolor es más complicado que en adultos. Varias barreras comunes limitan el correcto manejo del dolor postoperatorio en niños. Entre ellas podemos mencionar una serie de ideas preconcebidas como que los niños no sienten dolor como los adultos (10) debido a la supuesta inmadurez biológica del sistema nervioso central, que además el niño es incapaz de recordar las experiencias dolorosas y que tienen un umbral más alto al dolor (11). Otra barrera es la dificultad para reconocer y valorar la presencia e intensidad del dolor (10) debido a que algunos niños no serán capaces de verbalizar o describir exactamente la extensión de su dolor (12), así como la falta de práctica y experiencia en el tratamiento analgésico para niños (10).

La administración sistémica intermitente de opioides ha sido un método estándar para la analgesia postoperatoria, sin embargo, esta estrategia puede ocasionar periodos de sobredosificación (efecto opiáceo pico), seguido por periodos de analgesia inadecuada (efecto opiáceo final) (2). Debido a esto, se han implementado nuevas técnicas, que permitan mantener adecuados niveles plasmáticos de los analgésicos, mediante infusión continua, evitando los efectos pico y final de la estrategia por bolos.

Estos métodos son la Analgesia Controlada por el Paciente (PCA) que le permite al paciente administrarse dosis de rescate cuando así lo requiere y las bombas elastoméricas. La PCA es considerada como una modalidad eficaz y segura para el control del dolor en adultos y ahora está teniendo un amplio espectro de aplicaciones en niños con dolor de moderado a severo (10), no obstante la PCA es de utilidad limitada en pacientes menores de 7 años y en aquellos con compromiso cognitivo (12).

Por otra parte las bombas elastoméricas son un sistema de infusión continua que permite administrar fármacos a dosis preestablecidas durante un tiempo determinado. Tales bombas pueden ser de utilidad en pacientes de cualquier edad y en pacientes con compromiso neurológico.

### **Abordaje multimodal del dolor y analgesia preventiva**

El hecho de afrontar el dolor como un fenómeno complejo y multifactorial, requiere un manejo multidisciplinario.

Una de las estrategias actuales para abordar el control del dolor es la analgesia multimodal. El concepto de analgesia multimodal implica que la asociación de diferentes fármacos analgésicos administrados por diferentes vías, consiguen una efectividad mayor sobre su utilización única, disminuye los efectos secundarios y aumenta la satisfacción de los pacientes (13).

La importancia de la modulación periférica y central en la nocicepción fomentó el concepto de analgesia preventiva, la cual sugiere que el mejor manejo del dolor postoperatorio empieza en el preoperatorio. Este tipo de manejo mediante fármacos induce un estado analgésico eficaz previo al trauma quirúrgico, esto incluye infiltración de un anestésico local, bloqueo neural central o regional, administración de dosis eficaces de opioides, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o ketamina (1).

La analgesia multimodal es recomendada para el manejo del dolor perioperatorio pediátrico (14).

Es recomendable utilizar un bloqueo regional previo a la cirugía siempre que sea técnicamente posible, así como una combinación de analgésicos como paracetamol, AINEs no específicos o COX 2 y opioides, haciendo una elección

responsable dependiendo del tipo de paciente, del abordaje quirúrgico, así como de los efectos adversos previstos (13).

Recientemente las terapias de dolor multimodal como las usadas en otros tipos de dolor postoperatorio han sido probadas en pacientes sometidos a craneotomías (15).

### **Asociación de antiinflamatorios no esteroideos y opioides para el control del dolor postoperatorio**

El dolor perioperatorio en niños puede ser manejado efectivamente con opioides sistémicos, pero si se añade paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), se pueden reducir los requerimientos de opioides, mejorar la analgesia y reducir efectos adversos (16).

El agregar AINEs y/o paracetamol a los esquemas de opioides es bien respaldado por estudios realizados en adultos (17).

Sin embargo recientemente se han realizado análisis de estudios llevados a cabo en la población pediátrica. Michelet *et al* realizó un meta análisis en el que incluyó 27 ensayos clínicos controlados, los cuales mostraron que la administración de AINEs reduce el consumo de opioides así como la presencia de náusea y vómitos durante el periodo postoperatorio en niños (18). Walker *et al* documentó una revisión sistemática cualitativa que reporta una reducción estadísticamente significativa en los requerimientos de opioides con la coadministración de AINEs y/o paracetamol (16).

### **Evidencia actual del manejo del dolor en craneotomías**

Desafortunadamente para este tipo de cirugía hay poca literatura disponible basada en evidencia que guíe la práctica (19). En las bases de datos no encontramos alguna guía de práctica clínica para analgesia postoperatoria en neurocirugía.

Nemergut *et al* en el 2007 revisó la literatura con respecto al manejo del dolor después de craneotomías y encontró que los datos disponibles no permitían la construcción de una guía terapéutica (20). En el 2011 Hansen *et al* (7) realizó una revisión sistemática para evaluar la evidencia actual de la terapia analgésica después de craneotomías, en el que incluyó 9 estudios clínicos controlados que no presentaron grupos suficientemente homogéneos para permitir un metanálisis, por lo que llevó a cabo un análisis cualitativo, en el que concluye que no es posible realizar una recomendación firme para la terapia analgésica después de craneotomías. Dicha revisión sistemática cualitativa dividió las terapéuticas analgésicas utilizadas en tres grupos: infiltración de escalpe, bloqueo de escalpe y otros analgésicos (morfina y parecoxib), ninguno con resultados concluyentes. Sin embargo estas revisiones se han realizado en pacientes adultos.

En el paciente pediátrico existen estudios limitados para analgesia postcraneotomía. Se ha valorado el uso de paracetamol (21), tramadol (22), morfina (12) y fentanil- midazolam (10), con resultados variables.

### **Opioides como alternativa de tratamiento en craneotomías**

Los opioides parenterales constituyen la piedra angular para el manejo del dolor moderado a severo, especialmente después de cirugía mayor (2). El dolor nociceptivo suele responder a los opioides.

Su mecanismo de acción incluye la estimulación de los receptores  $\mu$  y  $\kappa$  localizados centralmente (tronco cerebral, hipotálamo, sistema límbico, sustancia gelatinosa y medula espinal) y periféricamente (receptores de histamina periféricos). La activación de los receptores opioides produce inhibición de los canales de calcio sensibles a voltaje y un incremento en el flujo de potasio intracelular, causando una reducción de la excitabilidad neuronal. Además inhiben la transmisión del estímulo doloroso de la primera neurona aferente a la segunda neurona. También activan las vías inhibitorias descendentes que van del mesencéfalo, medula ventromedial rostral, terminando en el asta dorsal de la medula espinal (2).

Los efectos adversos que presentan todos los opioides son náusea, vómito, miosis, depresión respiratoria, constipación y retención urinaria. Aunque los opioides proporcionan cierto grado de sedación, son más eficaces para producir analgesia.

La buprenorfina es un agonista parcial del receptor  $\mu$ , con una estructura parecida a la morfina, pero más potente. Su costo es menor que otros opioides y se encuentra disponible en la mayoría de los hospitales de México. Sin embargo, no existen estudios de su uso en pacientes pediátricos sometidos a neurocirugía.

### **Farmacología de buprenorfina, ketorolaco y ondansetrón**

#### ***Buprenorfina.***

Es un opioide semisintético altamente lipofílico derivado de la tebaína. Es 25-50 veces más potente que la morfina. Produce analgesia y otros efectos en el sistema nervioso central que son cualitativamente semejantes a los de morfina (23).

La buprenorfina es un agonista parcial semisintético del receptor  $\mu$  y antagonista del receptor  $\kappa$  y  $\delta$ . Muestra asociación baja al receptor (30 minutos) pero con alta afinidad a múltiples sitios, de los cuales la disociación es baja e incompleta (50% de unión después de 1 hr).

La afinidad al receptor  $\mu$  rebasa al de naloxona. Se requieren altas dosis de naloxona para antagonizar buprenorfina y el efecto limitado de naloxona no solo

es por su efecto de acción corta sino también por la incapacidad de desplazar buprenorfina que se encuentra ya unido a receptores opioides (24). Los efectos analgésicos se llevan a cabo a través del receptor. Además los efectos anti hiperalgésicos son inducidos a través de los mecanismos complejos en el receptor  $\kappa$ . Esta acción puede contribuir a la efectividad de buprenorfina en pacientes con dolor neuropático que es pobremente controlado por los opioides que poseen actividad predominantemente en el receptor  $\mu$ .

La buprenorfina se absorbe relativamente bien por casi todas las vías. Por vía sublingual (0.4-0.8) causa analgesia satisfactoria en pacientes operados. Las concentraciones en sangre se vuelven máximas dentro de los 5 minutos siguientes a la inyección intramuscular y en plazo de 1 a 2 hrs cuando se da por vía oral o sublingual. Aunque se ha informado una semivida plasmática de cerca de 3 hrs, este valor guarda muy poca relación con la velocidad de desaparición de los efectos. Se identifican en la orina metabolitos tanto N-desalquilados como conjugados, pero la mayor parte del fármaco se excreta sin cambios en la heces. Cerca de 96% del fármaco circulante se encuentra fijo en proteínas (23).

Las concentraciones plasmáticas analgésicas de buprenorfina siguen sin definirse. El efecto techo de depresión respiratoria contribuye al alto índice terapéutico (25). La buprenorfina se puede usar como analgésico y también ha resultado útil como fármaco de sostén para sujetos dependientes de opioides (23).

Se encuentra disponible para su aplicación parenteral, sublingual y transdérmico con un incremento reciente de su uso en pediatría. Las principales indicaciones en niños que se han publicado han sido en dolor relacionado a cáncer, cirugía electiva corta, cirugía ano genital o abdominal electiva, cirugía ortopédica de extremidades inferiores y superiores, cirugía genitourinaria, toracotomía, en síndrome de abstinencia a los opioides neonatal y como premedicación (25).

Los niños quienes han ingerido altas dosis de buprenorfina (2-4 mg) han sufrido toxicidad mínima o moderada atribuibles al aclaramiento de primer paso, después de la administración oral y un efecto de depresión respiratoria máxima que es pequeño en comparación con morfina (26). Una revisión retrospectiva de sobredosis de buprenorfina en 54 niños reportado por el centro toxicológico de Estados Unidos mostró que el tiempo medio de inicio de los efectos fue alrededor de una hora, la duración de los efectos clínicos típicos fue de 2-8 hrs y >24 hrs en solo 4% de los casos (27).

La vía de administración de buprenorfina en la mayoría de los reportes en pediatría ha sido transdérmico, sublingual o mediante bloqueo caudal. La dosis utilizada en los estudios donde se administró buprenorfina IV oscila entre 2-5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dosis}$  (25). El intervalo de repetición de las dosis subsecuentes de buprenorfina es cada 6-8 hrs (23).

La dosis de buprenorfina IV para niños recomendada por el fabricante es de 3-5 µg/kg cada 6 a 8 hrs fijando el intervalo de la dosis apropiada por medio de la observación clínica del niño.

Los efectos adversos que se han reportado en 5-10% de los pacientes son náusea, mareo, vértigo, depresión respiratoria, dependencia física y psíquica. En los niños el efecto adverso más común es la náusea y con menor frecuencia el vómito. En 1-5% se ha reportado diaforesis, hipotensión, somnolencia, vomito, miosis, cefalea, hipoventilación. Los efectos adversos en menos del 1% son confusión, euforia, debilidad, fatiga, sequedad de boca, nerviosismo, depresión, disartria, parestesias, hipertensión, taquicardia, bradicardia, constipación, disnea, cianosis, prurito, diplopía, alteraciones visuales, retención urinaria, acufenos, conjuntivitis, bloqueo de Wenckebach y psicosis. También se han reportado casos de hipersensibilidad

### ***Ketorolaco***

El ketorolaco pertenece a la familia de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), dentro de la subclasificación de arilpropiónicos. A este grupo pertenecen otros AINEs ampliamente utilizados como naproxen, ibuprofeno y ketoprofeno.

El ketorolaco comparte las siguientes características estructurales con los fármacos de su tipo: grupo de ácido carboxílico el cual se une al sitio de acción, grupo fenilo, estructura plana conformada por un nitrógeno que le confiere estabilidad en la unión a la ciclooxigenasa (COX), complejo enzimático sobre el que actúa, como el resto de los AINES (28).

La ciclooxigenasa es una enzima que cuenta con dos isoformas diferentes (COX-1 y COX-2) y es responsable de sintetizar prostaglandinas (PG) a partir de ácido araquidónico. El ketorolaco al no ser selectivo para alguna de las isoformas, inhibe tanto la formación de PGs pro-inflamatorias y PGs en nociceptores periféricos (antiinflamación y analgesia: efectos farmacológicos deseados) como la producción de prostaglandinas protectoras provenientes de la COX-1. Este fenómeno explica mucho de los efectos adversos secundarios a la administración de ketorolaco.

La analgesia es llevada a cabo por la inhibición periférica y central de la amplificación mediada por prostaglandinas de irritantes mecánicos y químicos en las vías sensitivas. Hay evidencia que respalda un mecanismo analgésico espinal (2).

El ketorolaco es un antiinflamatorio con gran poder analgésico equiparable a meperidina e incluso morfina, pero con efecto terapéutico techo. Se une a proteínas plasmáticas en un 99% y se elimina vía renal como fármaco activo y metabolitos (13).

El comienzo de acción de ketorolaco es breve, tiene alta fijación a proteínas. Su biodisponibilidad por vía oral se acerca al 80%. Por la orina se excreta en promedio 90% del fármaco eliminado, aproximadamente 10% se excreta en su forma original y el resto en la forma de conjugado y glucorónido (23).

Los efectos adversos que se pueden presentar con el uso de ketorolaco son: Gastrointestinales: dolor abdominal (13%), dispepsia (12%), náusea y/o vómito (12%) y diarrea (7%), úlcera péptica, hemorragia y perforación (0.4-4.6%). Hematológicos: disfunción plaquetaria y púrpura (1-3%). Neurológicas: Cefalea (17%), visión borrosa (6%), mareo (7%). Renales: Insuficiencia renal y síndrome nefrótico (<1%). Dermatológicas: rash y prurito (1-3%), urticaria (<1%) (28).

El ketorolaco es un analgésico muy útil en niños, con una duración de acción de 4-6 hrs, la dosis recomendada IV o IM en niños es de 0.2-0.5 mg/kg cada 6 hrs por 48 hrs, la dosis total máxima permitida por día es de 120 mg (29).

En cuanto a la administración de ketorolaco IV en pacientes pediátricos existen reportes de su uso como adyuvante para analgesia con opioides como morfina, en el que se ha observado mejor control del dolor y disminución de la dosis de opioides, la dosis utilizada ha sido de 0.8 mg/kg (30).

### **Ondansetrón**

La serotonina se libera de las células enterocromafines del intestino delgado, estimula las aferencias vagales a través de los receptores 5-hidroxitriptamina 3 (5-HT<sub>3</sub>) e inicia el reflejo del vómito. El ondansetrón, un antagonista selectivo 5-HT<sub>3</sub>, es efectivo en el tratamiento de náusea y vómito postoperatorio. Los receptores 5-HT<sub>3</sub> están ubicados en el sistema nervioso entérico simpático, parasimpático y sistema nervioso periférico, así como en el sistema nervioso central (zona quimorreceptora gatillo del IV ventrículo).

El ondansetrón es 100 veces más potente que la metoclopramida en las células enterocromafines. Los antagonistas de los receptores 5-HT<sub>3</sub> fueron originalmente utilizados para tratar la náusea y vómito inducidos por quimioterapia y radioterapia.

Desde su introducción en 1991 muchos estudios han mostrado su eficacia en el tratamiento profiláctico de náusea y vómito en pacientes pediátricos. Mucha de la evidencia sugiere que ondansetrón es un excelente antiemético para el tratamiento profiláctico de esta complicación en niños particularmente cuando se combina con dexametasona (31).

El ondansetrón se metaboliza extensamente en el hígado por CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A4, seguido de conjugación de glucorónido o sulfato. En pacientes con disfunción hepática está reducida la depuración en plasma y es recomendable cierto ajuste de la dosis (23).

Cerca de 30% de ondansetrón circulante se distribuye en los eritrocitos y cerca de 70% se une a las proteínas plasmáticas, enseguida pasa por una amplia biotransformación hepática iniciando con una hidroxilación, después pasa a conjugación de glucorónido o sulfato. La vida media de eliminación en el paciente adulto es cercana a las 3 hrs, en los niños se reduce aproximadamente a 2,4 hrs. La eliminación se realiza principalmente por vía renal, excretándose menos de 5% de ondansetrón sin cambios. La excreción en heces alcanza 25% en forma de metabolitos. No se han reportado metabolitos clínicamente importantes (23).

La dosis recomendada en niños para la prevención de náusea y vómito relacionado con la quimioterapia es de 150 µg/kg 30 minutos antes de recibir la quimioterapia, repitiendo la dosis cada 8 hrs.

Sin embargo se han realizado estudios dosis-respuesta en niños para evaluar el efecto antiemético profiláctico en cirugía para corrección de estrabismo, la cual es asociada con una incidencia elevada de náusea y vómito en el postoperatorio (41-88%). En este estudio se administró dosis de 25, 50, 75, 100 y 150 µg/kg, así como placebo. Se encontró que la incidencia de esta complicación fue menor en el grupo de 75, 100 y 150 µg/kg comparado con placebo, concluyendo que la dosis de 75 µg/kg es tan efectiva como la de 150 µg/kg para la prevención de náusea y vómito en el postoperatorio (32).

No existen reportes específicos sobre efectos adversos en pacientes pediátricos, sin embargo en la población adulta se han reportado cefalea, mareos, escalofríos, debilidad, dolor neuromuscular, palpitaciones, estreñimiento o diarrea, elevación de las transaminasas, hipersensibilidad. Raros: convulsiones, dolor torácico, arritmias, hipotensión y bradicardia.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El dolor postoperatorio de los pacientes sometidos a cirugía intracraneal es subtratado, debido a la creencia de que este tipo de cirugía no produce dolor. Existe controversia en cuanto al uso de opioides para el manejo del dolor postoperatorio de pacientes postcraneotomía: por un lado algunos anestesiólogos y neurocirujanos se oponen al uso de opioides por el riesgo de presentar efectos colaterales tales como miosis, náusea, vómito y sedación, que pudieran enmascarar signos de alteración neurológica en el postoperatorio inmediato; por otra parte se ha reportado la presencia de hipertensión arterial, agitación, vómitos, shivering y ansiedad en aquellos pacientes con control inadecuado del dolor, lo que puede condicionar hemorragia intracraneal, mermando la recuperación y resultados postquirúrgicos. En la actualidad existen pocos estudios para valorar el uso de opioides en el paciente pediátrico sometido a craneotomías y ninguno que documente el uso de buprenorfina para tal fin.

## **PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN**

1. ¿La combinación de buprenorfina y ketorolaco en infusión continua es un esquema que controle adecuadamente el dolor en niños postcraneotomía?
2. ¿Al utilizar la combinación de buprenorfina, ketorolaco y ondansetrón para el control del dolor postcraneotomía en niños, se observa la presencia de sedación, náusea o vómito?
3. ¿El esquema buprenorfina-ketorolaco en infusión continua, interfiere en el examen neurológico postcraneotomía por la presencia de sedación intensa?

## **OBJETIVO GENERAL**

Describir el nivel de control del dolor postoperatorio al usar buprenorfina en asociación con ketorolaco y ondansetrón administrado en infusión continua mediante una bomba elastomérica intravenosa, de niños sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos intracraneales, así como establecer el margen de seguridad por medio del registro de eventos adversos y parámetros hemodinámicos.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Documentar si la combinación de buprenorfina y ketorolaco en infusión continua mediante bomba elastomérica es una estrategia analgésica adecuada para el control del dolor en niños sometidos a craneotomías, evaluándolo a través de las escalas de dolor y parámetros hemodinámicos.
2. Describir la presencia de efectos adversos como náusea, vómito y sedación al utilizar la combinación de buprenorfina, ketorolaco y ondansetrón para el control del dolor en craneotomías, utilizando la escala de Ramsay para evaluar sedación y refiriendo la presencia o no de náusea y vómito.
3. Determinar si al combinar buprenorfina y ketorolaco se produce interferencia en el examen neurológico postquirúrgico por la presencia de sedación moderada a profunda evaluándolo por medio de la escala de Ramsay.

## **HIPOTESIS**

En los pacientes pediátricos sometidos a craneotomías, al administrar buprenorfina en combinación con ketorolaco y ondansetrón en infusión continua mediante bomba elastomérica intravenosa, se observa adecuado control del dolor postoperatorio al observar puntajes <5 en las escalas de dolor y encontrando parámetros hemodinámicos en rangos normales, sin presentar efectos colaterales como sedación profunda, náusea o vómito.

## **JUSTIFICACION**

El uso de opioides para analgesia postoperatoria de niños sometidos a craneotomías ha sido controvertido. En el Instituto Nacional de Pediatría se ha observado la utilidad de opioides en el manejo de dolor de los pacientes postcraneotomía por la alta incidencia de dolor postoperatorio de este tipo de intervención. En la escalera analgésica terapéutica de la OMS se establece que para el tratamiento del dolor moderado a severo (como es el caso de las craneotomías) se debe utilizar la asociación de un opioide+ AINE +/- adyuvante.

En el servicio de anestesiología hemos utilizado un esquema de analgesia postoperatoria para este tipo de pacientes el cual incluye buprenorfina, ketorolaco y ondansetrón mediante bomba elastomérica intravenosa. Esta combinación de medicamentos se fundamenta en el concepto de analgesia multimodal que implica la asociación de diferentes fármacos analgésicos consiguiendo una efectividad mayor sobre su utilización única, disminuyendo efectos adversos y optimizando resultados.

Además existen múltiples estudios en cirugías pediátricas no neuroquirúrgicas en las que se ha utilizado la combinación de opioides y AINEs con resultados favorables. La buprenorfina es un opioide que se encuentra disponible en la mayoría de los hospitales de México y su costo es menor en comparación con otros opioides como morfina o fentanil. Además al utilizarlo en combinación con un antiinflamatorio no esteroideo como ketorolaco, la dosis requerida de ambos medicamentos se reduce debido a la sinergia que se obtiene, con lo cual aumenta el margen de seguridad de ambos medicamentos, disminuyendo la aparición de eventos adversos.

Las craneotomías se encuentran dentro de las cirugías con mayor riesgo de náusea y vómito postoperatorio y debido a sus efectos deletéreos en los pacientes neuroquirúrgicos se considera conveniente prevenirlos mediante el uso de ondansetrón en este esquema analgésico. A pesar de que se han obtenido resultados favorables con este esquema, nuestra práctica no se basa en evidencia sólida generada por ensayos clínicos.

Por lo tanto consideramos pertinente realizar un estudio prospectivo con el que se busca obtener los datos descriptivos del esquema que consideramos benéfico para la atención de los pacientes sometidos a craneotomías y creemos que no es

una práctica médica ética formar un grupo control en el que no se administre ningún esquema analgésico. Al documentar datos que apoyen el beneficio de este tratamiento analgésico, podremos dar pie a la realización de futuros ensayos clínicos controlados en los cuales se compare este esquema con otras medidas de analgesia postoperatoria en este tipo de cirugías.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION**

Se realizará un estudio de cohorte descriptivo (observacional, bi-espectivo, longitudinal y sin grupos comparativos).

### **UBICACIÓN**

El estudio se llevara a cabo en las instalaciones del Instituto Nacional de Pediatría, incluyendo las áreas de hospitalización, quirófano y Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica para la recolección de información pertinente. El periodo de reclutamiento de los pacientes en el estudio será de enero del 2012 a diciembre del 2014.

### **POBLACIÓN**

#### **Criterios de Inclusión**

Serán incluidos todos los niños de 0-17 años programados para cirugía intracraneal electiva, en el Instituto Nacional de Pediatría con un estado físico de ASA I-II-III y una escala de coma de Glasgow de 15 puntos previo al evento quirúrgico.

#### **Criterios de Exclusión**

Se excluirán a aquellos pacientes que requieran cirugía de urgencia o ventilación mecánica en el postoperatorio, aquellos que se encuentren bajo tratamiento crónico con algún medicamento que pueda influir en el dolor postoperatorio como antiinflamatorios no esteroideos, opioides, antiepilépticos y neuromoduladores.

#### **Criterios de Eliminación**

Aquellos pacientes a los que se les interrumpa el tratamiento analgésico establecido, debido a complicaciones neurológicas que requieran otras intervenciones como reintubación orotraqueal o sedación profunda y aquellos que no sean extubados después de la cirugía.

### **Intervención en caso de ser eliminado del estudio**

En caso de deterioro neurológico atribuible al padecimiento de base o al evento quirúrgico, se interrumpirá el esquema analgésico y se dará paso al tratamiento establecido por neurocirugía. Si se presenta algún evento adverso atribuible a alguno de los fármacos del esquema analgésico se proporcionará soporte ventilatorio y hemodinámico, así como reversión del opioide con naloxona, estableciendo el manejo en conjunto con el servicio de terapia intensiva pediátrica.

### **Muestreo**

El tipo de muestreo utilizado será no probabilístico por conveniencia, valorando un día previo a los pacientes programados para craneotomías y revisando si cumplen con los criterios de selección establecidos, además de ser extubados al final del procedimiento quirúrgico.

## **VARIABLES DEL ESTUDIO**

Las variables principales en el presente estudio son las siguientes (Ver Anexo 2):

### **Variables preoperatorias**

- ✓ Edad al momento de la cirugía: Cuantitativa continua (meses)
- ✓ Peso: Cuantitativa continua (kilogramos)
- ✓ Sexo femenino: Cualitativa nominal dicotómica (1=femenino;0=masculino)

### **• Variables intraoperatorias**

- Técnica anestésica utilizada: Cualitativa nominal (ATIV, AGB)
- Dosis de fentanil administrado: Cuantitativa continua ( g)
- Tasa de fentanil administrado: Cuantitativa continua ( g/kg/hr)
- Duración de la cirugía: Cuantitativa continua (minutos)
- Duración de la anestesia: Cuantitativa continua (minutos)

### **✓ Variables postoperatorias**

- ✓ Dolor al inicio de la infusión analgésica, a las 4, 8, 12, 24 y 30 horas en niños <4 años medido por la Escala de FLACC: Cualitativa ordinal [semidimensional] (Suma de los 5 ítems genera valores enteros con una amplitud de 0 a 10, siendo 0: ausencia de dolor y 10: dolor máximo)
- ✓ Dolor al inicio de la infusión analgésica, a las 4, 8, 12, 24 y 30 horas en niños de 5 a 7 años medido por la Escala Facial de dolor de Wong-Baker: Cualitativa ordinal [semidimensional] (La cara seleccionada por el paciente corresponde a un valor: 0, 2, 4, 6, 8 o 10, siendo 0: ausencia de dolor y 10: dolor máximo)
- ✓ Dolor al inicio de la infusión analgésica, a las 4, 8, 12, 24 y 30 horas en niños de 8 a 17 años medido por la Escala Visual Analógica: Cualitativa ordinal [semidimensional] (Se selecciona un valor dentro de una amplitud de 0 a 10, siendo 0: ausencia de dolor y 10: dolor máximo)
- ✓ Frecuencia cardíaca al inicio de la infusión analgésica, a las 4, 8, 12, 24 y 30 horas: Cuantitativa continua (latidos/minuto)
- ✓ Categorización de frecuencia cardíaca al inicio de la infusión analgésica, a las 4, 8, 12, 24 y 30 horas: Cualitativa nominal politómica (bradicardia; frecuencia normal; taquicardia).
- ✓ Taquicardia al inicio de la infusión analgésica, a las 4, 8, 12, 24 y 30 horas: Cualitativa nominal dicotómica (1=taquicardia; 0= Normal o bradicardia [se determina la categoría de acuerdo a la tabla del Anexo 3]).
- ✓ Tensión arterial sistólica al inicio de la infusión analgésica, a las 4, 8, 12, 24 y 30 horas: Cuantitativa continua (mmHg).
- ✓ Tensión arterial diastólica al inicio de la infusión analgésica, a las 4, 8, 12, 24 y 30 horas: Cuantitativa continua (mmHg).
- ✓ Categorización de tensión arterial al inicio de la infusión analgésica, a las 4, 8, 12, 24 y 30 horas: Cualitativa nominal politómica (hipotensión; normotensión; hipertensión [se determina la categoría de acuerdo a la tabla del Anexo 3])
- ✓ Hipertensión al inicio de la infusión analgésica, a las 4, 8, 12, 24 y 30 horas: Cualitativa nominal dicotómica (1= hipertensión; 0= Normotensión o Hipotensión)
- ✓ Saturación de Oxígeno al iniciar la infusión analgésica, a las 4, 8, 12, 24 y 30 horas: Cuantitativa continua (%)
- ✓ Grado de sedación medido por la Escala de Ramsay al inicio de la infusión analgésica, a las 4, 8, 12, 24 y 30 horas: Cualitativa ordinal [semidimensional] (1 a 6, siendo 6 mayor sedación)
- ✓ Categorización de sedación basado en el grado determinado por la Escala de Ramsay al inicio de la infusión analgésica, a las 4, 8, 12, 24 y 30 horas: Cualitativa ordinal (mínima; moderada; profunda)
- ✓ Presencia de náusea: Cualitativa nominal dicotómica (0=ausencia; 1=presencia)
- ✓ Presencia de vómito: Cualitativa nominal dicotómica (0=ausencia; 1=presencia)

## **PROCEDIMIENTO**

Durante el periodo comprendido de enero del 2012 a diciembre del 2014 se llevará a cabo reclutamiento de pacientes del presente estudio en el Instituto Nacional de Pediatría, en el que se incluirán todos los pacientes que satisfagan los criterios de selección, sometidos a cirugía intracraneal electiva.

### **Periodo preoperatorio**

Los investigadores realizarán valoración un día previo al evento quirúrgico con la finalidad de corroborar que los pacientes cumplan con las características necesarias para ser incluidos en el estudio, según los criterios de selección establecidos, así como obtención de firma de las cartas de consentimiento/asentimiento informado (Anexo 6 y 7). En caso de que los pacientes sean candidatos para ser incluidos en el estudio y de firmar los consentimientos pertinentes los investigadores recabarán los datos de las variables preoperatorias.

### **Periodo intraoperatorio**

El anesestesiólogo realizará el procedimiento anestésico estandarizado para el presente protocolo: 1. Anestesia Total Intravenosa con fentanil y propofol en infusión intravenosa y Rocuronio para relajación neuromuscular; 2. Anestesia General Balanceada con fentanil en infusión intravenosa e Isoflurano y Rocuronio en bolos para relajación neuromuscular. A todos los pacientes se le realizará bloqueo de escalpe con bupivacaina al 0.25% inmediatamente después de la inducción anestésica. Los investigadores recabarán los datos de las variables intraoperatorias al final de la cirugía, siempre y cuando los pacientes sean extubados.

### **Periodo postoperatorio**

Para analgesia postoperatoria los pacientes recibirán buprenorfina 6 g/kg/día + ketorolaco 2 mg/kg/día+ ondansetrón 0.3 mg/kg/día, en infusión continua intravenosa, mediante bomba elastomérica para 30 hrs, la cual se iniciará al ingresar a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica. Los investigadores realizarán evaluaciones al inicio de la infusión analgésica, a las 4, 8, 12, 24 y 30 hrs, que incluirán parámetros hemodinámicos, tales como frecuencia cardiaca, tensión arterial y saturación de oxígeno, así como valoración del dolor mediante diferentes escalas de acuerdo a la edad del paciente.

En los niños menores de 4 años se aplicara la escala Face- Legs- Activity- Cry-Consolability (FLACC), en los niños de 5-7 años la Escala Facial de dolor de Wong-Baker y en mayores de 7 años la Escala Visual Analógica (EVA), las

escalas se incluirán junto con la hoja de recolección de datos para su consulta al aplicarlo a los pacientes (Ver Anexo 5). Así mismo se registrará en cada evaluación el puntaje de la escala de Ramsay (Ver Anexo 2) para evaluar presencia de sedación y el registro de eventos adversos como náusea y vómito.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con todas las variables se describirá la distribución univariada: Para las variables cuantitativas se reportará su resumen por media y desviación estándar, en caso de que la discrepancia ante el modelo normal se considere importante, se reportará la mediana y amplitud intercuartil; con respecto a las variables cualitativas se reportarán las frecuencias absoluta y relativa.

Con las variables *Frecuencia cardíaca* y *Tensión Arterial sistólica y diastólica*, se aplicará una categorización: “Bradicardia; Normal; Taquicardia” e “Hipotensión; Normotensión; Hipertensión”. Para las variables *Escala de FLACC*, *Escala Facial de dolor de Wong-Baker*, *Escala Visual Analógica (EVA)* y *Escala de Ramsay* se determinarán los casos con dolor intenso y sedación profunda de acuerdo con los puntos de cortes establecidos para cada escala.

La incidencia de efectos colaterales se determinará por medio del cociente de número de individuos que presentó efectos adversos (numerador) y el número total de cirugías incluidas en el estudio (denominador) tanto para los efectos colaterales específicos como para los globales.

Se determinará la correlación entre las variables de dolor (*Escala de FLACC*, *Escala Facial de dolor de Wong-Baker* y *EVA*) con las variables hemodinámicas (hipertensión y taquicardia) por medio del coeficiente de correlación de Spearman. Se evaluará la asociación entre las variables preoperatorias (*Edad*, *Sexo* y *Tipo de cirugía*) con las variables de dolor (*Escala de FLACC*, *Escala Facial de dolor de Wong-Baker* y *EVA*) por el modelo lineal general.

Los parámetros estimados se reportará con el intervalo de confianza de 95% y la significancia estadística se reconocerá al nivel de  $<0.05$ . Con las asociaciones analizadas estadísticamente no significativas se realizará el análisis de poder *post-hoc*, estableciendo como criterio del nivel de poder estadístico suficientemente alto  $1-\beta > 0.8$ . Todos los análisis estadísticos se realizarán con el uso del paquete estadístico comercial JMP10 de SAS Institute, Inc.

## **TAMAÑO DE MUESTRA**

De acuerdo con la experiencia en el Servicio de Anestesia Pediátrica del INP se realizan alrededor de 10 cirugías de interés para el presente estudio al mes. Al considerar el periodo de captación de los pacientes desde septiembre del 2013 a enero del 2014, esperaríamos obtener 50 casos en forma prospectiva. Los estudios publicados que establecen objetivos similares reportan tamaños de muestra entre 16 y 80 casos (5, 10, 12). A pesar de que hay dificultad para el cálculo del tamaño de la muestra para este estudio, consideramos que el número de casos que se espera obtener es suficiente para generar resultados relevantes.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El presente proyecto sigue las disposiciones de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud y para su ejecución deberá ser aprobado por el Comité de Investigación del Instituto Nacional de Pediatría. En caso de ser necesario, se realizarán las respectivas correcciones al diseño metodológico, de acuerdo a las observaciones realizadas por el Comité de Investigación.

El estudio propuesto presenta una investigación de mínimo riesgo, debido a que todos los pacientes se encontrarán bajo estricta vigilancia y monitoreo continuo en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica. En caso de que las condiciones del paciente así lo requieran por necesitar alguna intervención diagnóstica o terapéutica, se interrumpirá el manejo analgésico establecido en este proyecto.

Por el contrario el otorgar un esquema analgésico a los pacientes postcraneotomía, representa una disminución de los efectos colaterales del dolor en el periodo postquirúrgico inmediato.

Para incluir a los pacientes previamente se firmará consentimiento y asentimiento informado. Durante la realización de la investigación se mantendrá en reserva la identidad de los pacientes participantes.

## RESULTADOS

283 Pacientes fueron sometidos a craneotomias en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de estudio de enero del 2012 a diciembre del 2014. 127 Pacientes se excluyeron, 156 pacientes se incluyeron en el estudio de los cuales quedaron en total de 109 pacientes dentro del estudio. **Ver figura 2.**

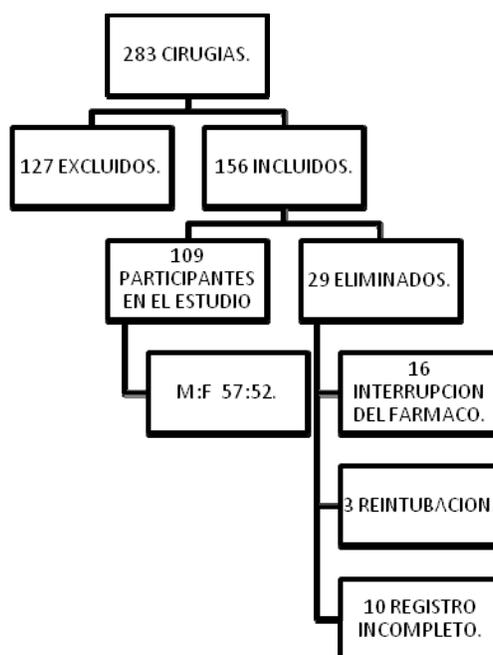


Figura 2.- Grupo de estudio.

De los 109 pacientes, 52 son niñas y 57 son niños, la media de edad es de 4 años 8 meses, (de 3 meses a 16 años). Con un predominio de edad 3 y 5 años. El peso promedio es de 21.4 kilos. Con forme al diagnóstico se distribuyen de la siguiente forma; 53.2 % (58n) craneosinostosis, 24.7% (27n) tumores, 0.06% (7n) tumor de tipo craneofaringioma y 15.5% (17n) otros (tumores interventriculares, lesiones en cíngulo, hidrocefalias). El tipo de cirugía que más se realizo es la supratentorial. (92.6%). **Tabla 4**

	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR	ERROR ESTÁNDAR	MEDIANA	AMPLITUD INTERCUANTIL 25%- 75%
EDAD	58.06	56.95	5.45	25	11.5-101.5
PESO	21.4	18.7	1.7	13-35	8.3-28.5
TIEMPO QUIRURUGICO	241.11	90.48	8.66	240	180-280
TIEMPO ANESTESICO	362.02	94.8	9.08	360	300-400
SANGRADO	434.67	427.15	40.91	310	220-500
TASA DE FENTANIL(mcg/kg/hr.)	4.62	1.23	0.11	4.4	3.8-5
DOSIS TOTAL DE FENTANIL mcg	527.77	523.4	50.13	119	196.1-641
TOTAL DOSIS DE RESCATE	1	1.29	0.12		0-2

**Tabla 2.-** Los datos demográficos de los pacientes y características clínicas.

El 100% de la muestra fue tratada con la combinación de buprenorfina y ketorolaco en infusión IV mediante bomba elastomérica con duración de 30 horas y en caso de presentar dolor se administra adicionalmente a la infusión otro AINE IV o rescate de opioide IV, previamente valorado por intensivista tratante.

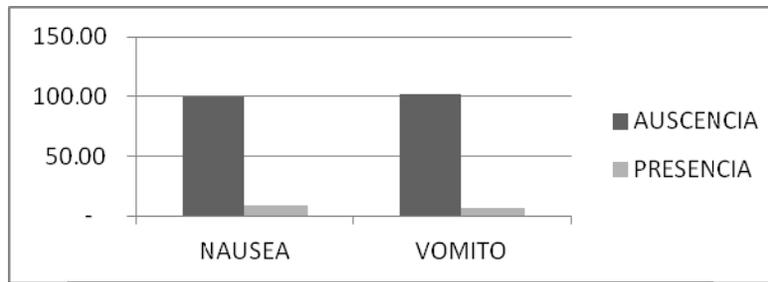
En cuanto a la necesidad de rescates para control del dolor se administró un promedio de 2 dosis en 57 pacientes que requirieron rescate, con rango de 1 a 5 dosis.

El aumento en el número de rescates fue mayor a partir de las 20 horas de infusión. El 49.8 % de la población no requirió analgesia adicional, el 19.2% requirió rescates de AINE- paracetamol, 15.5 % de Buprenorfina y 15.5 % combinados, el analgésico que predominó fue paracetamol. Ningún paciente tuvo la necesidad de otro tipo de opioide como fentanil, morfina, ni requirieron dosis de naloxona para antagonizar al opioide en infusión.

Esto nos habla que a pesar de la analgesia combinada el 31% de los pacientes presentó dolor leve a moderado, pues el 19.2 % se controló con paracetamol y el 15.5% requirió de medicación combinada-opioide.

Independientemente de la cirugía los pacientes que requirieron más dosis de rescate fueron los que tenían diagnóstico de craneosinostosis y los sometidos a cirugía supratentorial.

El análisis de los efectos colaterales evidenció que en el 8.2 % (9n) presentó náusea y vómito en el 6.64%(7n), no se reportó prurito, sedación profunda, depresión respiratoria, ni alteración neurológica. El vómito y la náusea se encontraron con mayor predominio en niños,



**FIGURA 3.-** Frecuencia de principales efectos secundarios

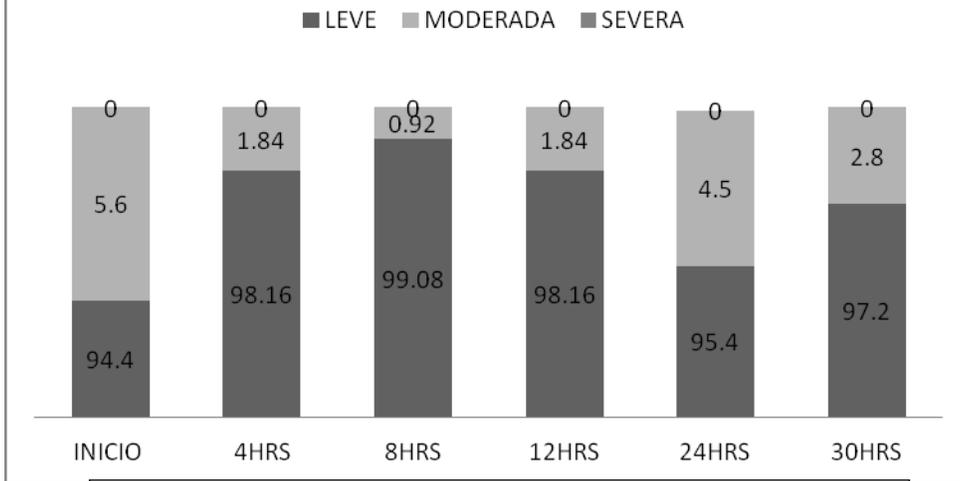
VARIABLE	NAUSEA	P<0.05	VOMITO	P<0.05
SEXO	HOMBRES	0.837	HOMBRES	0.79
DIAGNOSTICO	OTROS	0.126	OTROS	<b>0.028</b>
TIPO DE RESCATE	COMBINADO	0.177	COMBINADO	0.376
ASA	III	0.254	III	0.1424
ANESTESIA	TIVA	0.302	TIVA	0.158
DOLOR	NO CONTROLADO	0.614	CONTROLADO	0.334

**TABLA 3 .-** Relación de efectos secundarios.

La evaluación del grado de sedación se realizó utilizando la escala de Ramsay pudiendo determinar que la combinación con buprenorfina y ketorolaco no produce interferencia en el examen neurológico postquirúrgico. Solo se reporta incidencia de 1 paciente con somnolencia (0.91%) sin requerir administración de un fármaco antagonizante de opioide ni maniobras adicionales.

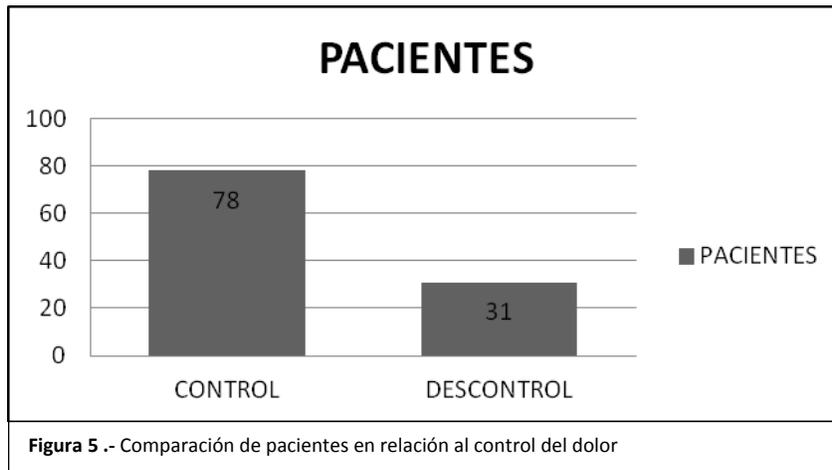
Hubo aumento en el grado de sedación moderada del 5.6% de los pacientes al inicio de la bomba elástica y a las 24 (4.5%) sin relación significativa con la disminución de la frecuencia cardíaca, saturación, y presión arterial a esas horas. **Figura 4 y 7.**

## GRADO DE SEDACION DURANTE LA ANALGESIA CON BUPRENORFINA

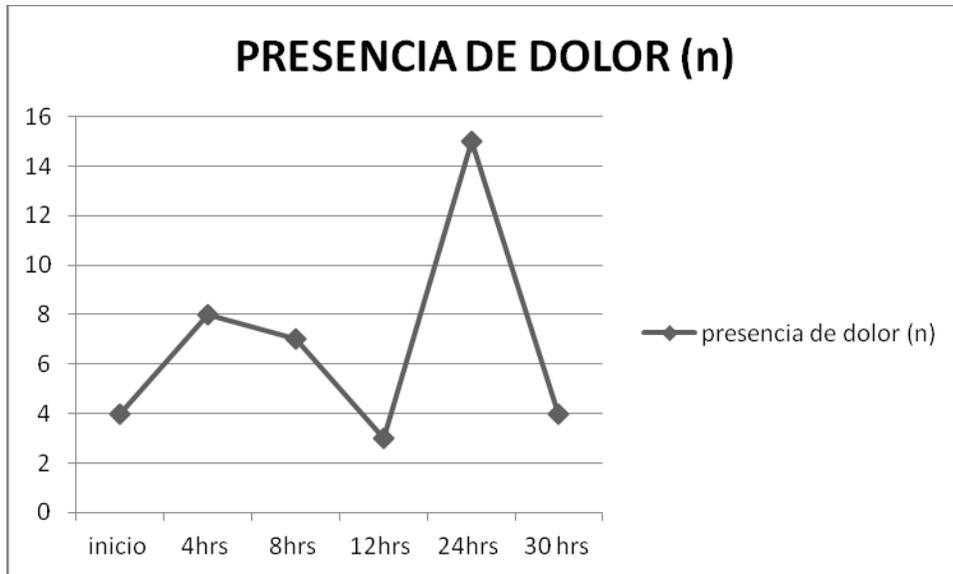


**FIGURA 4.-** Grado de sedación durante la infusión de buprenorfina y ketorolaco para el manejo del dolor postoperatorio.

Con la combinación de buprenorfina-ketorolaco en infusión se observó un adecuado control del dolor en el 71.56% (78n) y en el 28.4% (31n) tuvieron inadecuado control. Con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ).



**Figura 5 .-** Comparación de pacientes en relación al control del dolor



**Figura 6:** comportamiento del dolor durante la infusión analgésica en pacientes con inadecuado control del dolor

Para el análisis univariable a la población de estudio se dividió en dos grupos; grupo 1 pacientes con adecuado control del dolor. El grupo 2: pacientes con control inadecuado. El análisis mostro una  $p > 0.05$  en las variables de género, estado físico, diagnóstico, tipo de cirugía, náusea y vómito no encontrando diferencia significativa en estas.

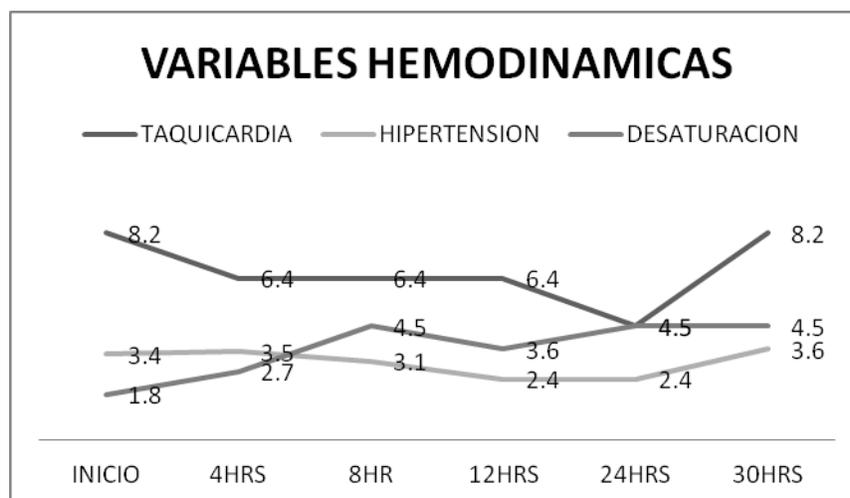
	CONTROL ADECUADO DEL DOLOR	SIN CONTROL DEL DOLOR	TOTAL DE LA MUESTRA	P	OR
PACIENTES	77n (70.64%)	32n (29.36%)		<b>&lt;.0001</b>	
SEXO				<b>0.17</b>	<b>1.8</b>
FEMENINO	40n (76.92%)	12n (23.08%)	52n (47.7%)		
MASCULINO	37n (64.1%)	20n (35%)	57n(52.2%)		
ASA				<b>0.97</b>	
1	3n	1n	4n (3.6%)		
2	63n	26n	89n (81.6%)		
3	11n	5n	16n (14.6%)		
DIAGNOSTICO				<b>0.32</b>	
CRANEOSINOSTOSIS	38n(65.5%)	20n (34.4%)	58n (53.2%)		
TUMOR	20n (74.04%)	7n (25.9%)	27n (24.7%)		
CRANEOFARINGIOMA	6n (85.7%)	1n (14.2%)	7n (6.4%)		
OTRAS	14n(82.35%)	3n (17.6%)	17n (15.5%)		

<b>TIPO DE CIRUGIA</b>				<b>0.78</b>	<b>1.27</b>
	SUPRATENTORIAL	71n(70.3%)	30n (29.7%)	101n (92.6%)	
	INFRATENTORIAL	6n (75%)	2n (25%)	8n (7.3%)	
<b>TIPO DE ANESTESIA</b>				<b>0.4</b>	<b>0.69</b>
	TIVA	50n (73.5%)	18n (26.4%)	68n(62.3%)	
	ANESTESIA GENERAL	27n (65.8%%)	14n (34.15%)	41n (37.6%)	
<b>VOMITO</b>				<b>0.33</b>	<b>2.6</b>
	PRESENCIA	1n(3.13%)	6n(7.79%)	7n(6.4%)	
	AUSENCIA	31n(96.8)	71n(69.61%)	102n(93.58%)	
<b>NAUSEA</b>				<b>0.61</b>	<b>1.5</b>
	PRESENCIA	2n(6.25%)	7n(9.09)	9n(8.2%)	
	AUSENCIA	30n(93.75%)	70n(90.91%)	100n(91.7%)	

**TABLA 4.-** Análisis univariable de la población

Se observa mejor control del dolor en ambos sexos, sin embargo con un porcentaje mayor de descontrol para el sexo masculino, con forme el estado de ASA aumente. Es decir, hay una relación directamente proporcional entre descontrol del dolor y clasificación del estado físico de ASA en ascenso. Asi mismo, menor control de dolor para los pacientes sometidos a remodelación craneal por craneosinostosis, cirugía supratentoriales y aquellos bajo anestesia general. Es decir se observa que con TIVA (73.5%) hay mejor control del dolor

Con forme a las horas donde más se presentó descontrol del dolor fueron las 4 y 24 hrs postquirúrgicas sin relación alguna con hipertensión, de-saturación y/o taquicardia.



**Figura 7.-** Comportamiento de hemodinámia durante la infusión.

## DISCUSIÓN

Existe controversia en cuanto al uso de opioides para manejo del dolor postoperatorio de pacientes neuroquirúrgicos, por una parte algunos anestesiólogos y neurocirujanos se oponen al uso de opioides por el riesgo de presentar efectos colaterales pero por otra parte se ha reportado la presencia de hipertensión arterial, agitación, vómitos, shivering y ansiedad en aquellos pacientes con control inadecuado del dolor, lo que puede condicionar hemorragia intracraneal, mermando la recuperación y el resultados postquirúrgico.

En la actualidad existen pocos estudios y artículos de revisión para valorar el uso de opioides en el paciente pediátrico sometido a craneotomías y ninguno que documente el uso de buprenorfina para tal fin.

Una revisión bibliográfica de la Universidad Johns Hopkins señala el uso de oxicodona, hydromorfona, metadona y codeína vía oral, así como fentanil, morfina, hydromorfona, metadona y meperidina de forma parenteral como medicamento de base para el manejo del dolor en pacientes pediátricos en el postoperatorio de craniectomias sin señalar a la buprenorfina**(33)**.

Múltiples estudios, principalmente realizados en adultos, han cuestionado la necesidad de analgesia para el posoperatorio neuroquirúrgico, creyendo que el dolores mínimo, mientras que otros recomiendan la analgesia controlada por el paciente (Vorenkamp KE y Cols.).

En estudio prospectivo, observacional, en tres hospitales pediátricos de Estados Unidos encontraron una alta incidencia de dolor después de una cirugía electiva de cráneo y su manejo fue controlado con opioides administrado de forma intravenosa, en bomba controlada por el paciente o controlada por la enfermera en función de las necesidades.

En nuestro estudio observacional bi-espectivo se observó una incidencia alta de adecuado control del dolor postquirúrgico a base de combinar buprenorfina IV con ketorolaco en infusión para las primeras 30 hrs. No encontrándose alteración en el examen neurológico, ni el aumento de la incidencia de deterioro neurológico. Si hay reportado náusea 8% y vómito 6.1% de los pacientes pero sin ser significativo como para suspender la infusión. Estos resultados desmienten la creencia generalizada de que la administración de opiáceos no tiene indicación en pacientes neuroquirúrgicos o neurológicos.

La administración en infusión permite a los pacientes tratar su dolor sin la presencia de picos y valles farmacológico, ya que se mantiene concentración plasmática continua a diferencia del tipo de administración reportada en el estudio de Lynne G. Maxwell y Cols.

Por otra parte en el enfoque tradicional PRN, un paciente debe quejarse del dolor y pedir el alivio del mismo. La respuesta de la enfermera y/o medico es evaluar al

paciente y posteriormente buscar, preparar y administrar el medicamento indicado a dosis y tiempo de intervalo de administración, dejándolo sin el beneficio del mismo (3,4). Existiendo un tiempo de retraso entre el pedir y recibir la analgesia. Además el miedo a los efectos secundarios inducidos por opioides, una subvaloración del dolor y el miedo irracional de causar adicción a las drogas hace que la dosis sea menor a la requerida.

En nuestro estudio se reporta una concentración plasmática de fentanil 0.00462mcg/dl en promedio, dosis adecuada para inicio de la infusión con buprenorfina sin efectos secundarios del fentanil, permitiendo una continuidad del manejo del dolor a base de opioide.

Se reporta mayor porcentaje de sedación al inicio de la infusión y las 24 hrs esto en relación al uso de rescates a estas horas y a su vez en relación al comportamiento del dolor por horario. En estudios posteriores se deberá evaluar la causa desencadenante del pico del dolor así mismo el aumento de infusión previamente establecido para disminuir dosis adicionales en bolo.

A pesar del aumento en el grado de sedación relacionada al uso mayor de rescates en ese horario, no se encontró ninguna dificultad en la evaluación del estado neurológico, ni la necesidad de la administración de naloxona.

Los opioides son el "estándar de oro" para el tratamiento de dolor moderado a severo, independientemente de la modalidad de la administración. Estos tienen efectos secundarios comunes, independientemente del método de administración incluyendo prurito, náuseas, vómitos y estreñimiento. La incidencia de náuseas 8.2% y vómitos 6.4% en nuestro estudio es baja, a diferencia de la reportada en el Johns Hopkins Hospital 56% con náusea y 33% con vómito, Children's Hospital of Philadelphia 42% con náusea y 66% presento vómito y el Boston Children's Hospital 53% con náusea y 58% con vomito.

Encontrando una diferencia enorme entre estos centros pediátricos, y nuestro estudio probablemente sea por la adición de antiemético a la infusión, lo que sugiere una opción de manejo del dolor en el paciente neuroquirúrgico y neurológico.

Las consecuencias más temidas de la administración de opioides en el periodo post quirúrgico de craniectomías son depresión respiratoria y sedación excesiva las cuales no se presentaron en este estudio, así mismo se observó una estabilidad hemodinámica en los pacientes. La mejoría de la analgesia proporcionada por opiáceos a través de la vía intravenosa se considera uno de los hallazgos más importantes.

Los opioides no son y no constituyen la única terapia. El uso de un manejo multimodal puede contribuir con la analgesia y reducir al mínimo los efectos secundarios relacionados a los opioides. En este estudio, a todos los pacientes se les combino Ketorolaco lo que permite disminuir dosis y en consecuencia efectos

secundarios. A diferencia del estudio Lynne G. Maxwell y Cols. Donde se utilizaron la combinación de paracetamol – opioide en el Johns Hopkins Hospital en un 75%, Children’s Hospital of Philadelphia en el 91% y el Boston Children’s Hospital 80% de la población.

Otras técnicas incluyen la utilización de bloqueo nervioso con anestésico local y la administración de un antiinflamatorio esteroides (para reducir al mínimo edema cerebral) En nuestro estudio a todos los pacientes se les colocó bloqueo de scalpe.

En el mundo el estudio del dolor postquirúrgico craneal es un reto debido a varias variables de confusión entre ellos edad, sexo, lugar de la cirugía, el sesgo institucional y falta de estandarización en el del manejo del dolor intra o postoperatorio, así como la subjetividad en la evaluación de las técnicas de dolor, y la diferencia de criterios en la atención post quirúrgica en unidades de terapia intensiva pediátrica la hacen más difícil.

## **CONCLUSIONES**

Con forme al estudio realizado del Enero del 2012 a Diciembre del 2014 en el INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA en el área de *ANESTESIOLOGÍA PEDIATRICA*, los pacientes que fueron sometidos a craneotomías con la administración de buprenorfina combinada con ketorolaco y ondansetrón en infusión continua mediante bomba elastomérica intravenosa para el control del dolor postoperatorio, se observó un adecuado control, entendiendo como manejo adecuado del dolor con un número 4 o menor a este en escala numérica (Escala visual análoga, escala facial del dolor Wong-Baker, escala de Flac). Por lo tanto se considera una estrategia analgésica apropiada para el tratamiento del dolor postoperatorio en niños sometidos a craneotomías con una diferencia estadísticamente significativa.

Así mismo los parámetros hemodinámicos se encontraron en rangos normales, sin diferencias significativas y sin presencia de efectos colaterales como sedación profunda, náusea y/o vómito o depresión respiratoria permitiendo una adecuada valoración neurológica postquirúrgica.

Concluyendo que la combinación de estos fármacos permite una adecuada valoración del estado neurológico, y control del dolor a esta dosis, así mismo se determina que la fórmula buprenorfina –ketorolaco- ondasetron es segura para la administración en este tipo de población.

A pesar de ser un número considerable de pacientes se requiere mayor tamaño de muestra para darle mayor validez al estudio.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Abril 2013 a Agosto 2013	Agosto 2013 a febrero 2014	Marz 2014	Abril 2014	May 2014	Junio 2014	Julio 2014	Agos 2014	Sept 2014 a oct 2014	Nov 2014 a Dic 2014	Ener a Febre 2015
Elaboración del protocolo de investigación	X										
Aprobación por el comité de ética e Investigación		X									
Recolección de pacientes			X	X	X	X	X	X			
Análisis de resultados									X		
Presentación de los resultados										X	
Elaboración de documento para publicación											X

## RECURSOS Y PRESUPUESTO

Para la realización de este estudio no se utilizarán recursos diferentes a los que se encuentran disponibles en el almacén de quirófano para atención de los pacientes quirúrgicos, por lo tanto no se requiere ningún financiamiento ni patrocinio externo. En la siguiente tabla se especifica el presupuesto estimado para material de 50 pacientes:

### Presupuesto para Material

Material	Numero por paciente	Total	Valor por unidad	Valor Total por Material
Bomba Home Pump	1	50	\$450	\$22 500
Buprenorfina	1	50	\$70	\$3 500
Ketorolaco	1	50	\$ 46	\$2 300
Ondansetrón	1	50	\$ 150	\$7 500
<b>TOTAL</b>	-	-	-	\$35 800

## FACTIBILIDAD

Actualmente en el Instituto Nacional de Pediatría se cuenta con las bombas elastoméricas Home Pump, así como con ampulas de buprenorfina, ketorolaco, y ondansetrón, las cuales están disponibles en el almacén de quirófano para todos los pacientes que requieran su uso. Además el número de niños que ingresan a craneotomías electivas son de 1-3 por semana, por lo que se puede lograr la inclusión de pacientes en un periodo aproximado de 5 meses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Morgan G, Mikhail M, Murray M. "Anestesiología clínica". 3ª ed. Ed. McGraw-Hill, traducción México: El Manual Moderno; 2002. 1070 p.
2. Ortiz-Cardona J, Bendo A. "Perioperative pain management in the neurosurgical patient". *Anesthesiology Clin* 2007; 25: 655-74.
3. Mordhorst C, Latz B, Kerz T, wiser G, Schmidt A, Schneider A, Jahn-Eimermacher A, Wener C, Engelhard K. "Prospective assessment of postoperative pain after craniotomy". *J Neurosurg Anesthesiol* 2010; 22:202-06.
4. De Benedittis G, Lorenzetti A, Migliore M, Spagnoli D, Tiberio F, Villani RM. "Postoperative pain in neurosurgery: a pilot study in brain surgery". *Neurosurgery* 1996; 38: 466-69.
5. Morad A, Winters B, Stevens R, White E, Weingart J, Yaster M, Gottschalk A. "The efficacy of intravenous patient-controlled analgesia after intracranial surgery of the posterior fossa: A prospective, randomized controlled trial". *Anesth Analg* 2012; 114: 416-23.
6. Gottschalk A, Berkow L, Stevens R, Mirski M, Thompson R, White E, Weingart J, Long D, Yaster M. "Prospective evaluation of pain and analgesic use following major elective intracranial surgery". *J Neurosurg* 2007; 106: 210-16.
7. Hansen M, Brennum J, Moltke F, Dahl J. "Pain treatment after craniotomy: where is the (procedure-specific) evidence? A qualitative systematic review". *Eur J Anaesthesiol* 2011;28: 821-29.
8. Na HS, An SB, Park HP, Lim YJ, Hwang JW, Jeon YT, Min SW. "Intravenous patient-controlled analgesia to manage the postoperative pain in patients undergoing craniotomy". *Korean J Anesthesiol* 2011; 60: 30-35.
9. Verchere E, Grenier B, Mesli A, Siao D, Sesay M, Maurette P. "Postoperative pain management after supratentorial craniotomy". *J Neurosurgical Anesthesiology* 2002; 14(2): 96-101.
10. Chiaretti A, Genovese O, Antonelli A, Tortorolo L, Ruggiero A, Focarelli B, Di Rocco C. "Patient-controlled analgesia with fentanyl and midazolam in children with postoperative neurosurgical pain". *Childs Nerv Syst* 2008; 24: 119-24.
11. Malmierca F, Pellegrini J, Malmierca A. "Valoración del dolor en pediatría". En: *Dolor en pediatría*, Madrid: Ergon; 2008: 1-17.

12. Warren D, Bowen-Roberts T, Ou C, Purdy R, Steinbok P. "Safety and efficacy of continuous morphine infusions following pediatric cranial surgery in a surgical ward setting". *Childs Nerv Syst* 2010; 26: 1535-41.
13. Mugabure B, Trague I, González S, Garde A. "Estrategias para el abordaje multimodal del dolor y de la recuperación postoperatoria". *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2007; 54:29-40.
14. Howard RF, Carter B, Curry J *et al.* "Good practice in postoperative and Procedural Pain Management. A guideline from the Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland". *Pediatric Anesthesia* 2012; 22:1-79.
15. Leslie K, Williams D. "Postoperative pain, nausea and vomiting neurosurgical patients". *Curr Opin Anaesthesiol* 2005; 18:461-65.
16. Wong I, St John-Green C, Walker S. "Opioid-sparing effects of perioperative paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children". *Pediatric Anesthesia* 2013; 23:475-95.
17. Maund E, McDaid C, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolacott N. "Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review". *Br J Anaesth* 2011; 106 (3): 292-7.
18. Michelet D, Andreu-Gallien J, Bensalah T, Hilly J, Wood C, Nivoche Y, Mantz J, Dahmani S. "A metaanalysis of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pediatric postoperative pain". *Anesth Analgesia* 2012; 114 (2): 393-406.
19. Gottschalk A, Yaster M. "Pain management after craniotomy". *Neurosurg Q* 2007; 17: 64-73.
20. Nemergut E, Durieux M, Missaghi N, Himmelseher S. "Pain management after craniotomy". *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007; 21: 557-73.
21. Smyth M, Banks J, Tubbs R, Wellons J, Oakes W. "Efficacy of scheduled nonnarcotic analgesic medications in children after suboccipital craniectomy". *J Neurosurg* 2004; 100:183-86.
22. Chiaretti A, Viola L, Pietrini D, Piastra M, Savioli A, Tortorolo L, Caldarelli M, Stoppa F, Di Rocco C. "Preemptive analgesia with tramadol and fentanil in pediatric neurosurgery". *Childs Nerv Syst* 2000; 16: 93-99.
23. Bruton L, Lazo J, Parker K. "Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica" 11ª ed, Ed. McGraw-Hill, traducción México: McGraw-Hill Interamericana; 2007. 2017 p.

24. Gal T. "Naloxone reversal of buprenorphine-induced respiratory depression". *Clin Pharmacol Ther* 1989; 45: 66-71.
25. Michel E, Anderson B, Zernikow B. "Buprenorphine TTS for children- a review of the drug's clinical pharmacology". *Pediatric Anesthesia* 2011; 21: 280-90.
26. Gaulier J, Chavier F, Monceaux F. "Ingestion of high-dose buprenorphine by a 4 year- old child". *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42: 993-95.
27. Hayes B, Klein-Schwartz W, Doyon S, "Toxicity of Buprenorphine Overdoses in Children". *Pediatrics* 2008; 121: e782-86.
28. Zavaleta M, Rosete A, Jiménez N, Zavala-García C. "Ketorolaco". *Medica Sur* 2007; 14; 1:14-20.
29. Gehdoo R. "Postoperative pain management in paediatric patients". *Indian J. Anaesth* 2004; 48 (5): 406-14.
30. Vetter T, Heiner E. "Intravenous ketorolac as an adjuvant to pediatric patient-controlled analgesia with morphine". *J Clin Anesth* 1994; 6 (2): 110-13.
31. A. de Orange F, Marques J, Flores M, Borges P. "Dexamethasone versus ondansetrón in combination with dexamethasone for the prophylaxis of postoperative vomiting in pediatric outpatients: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial". *Pediatric Anesthesia* 2012; 22: 890-96.
32. Sadhasivam S, Shende D, Madan R. "Prophylactic ondansetrón in prevention of postoperative nausea and vomiting following pediatric strabismus surgery". *Anesthesiology* 2000; 92: 1035-42.
33. Shay JE<sup>1</sup>, Kattail D, Morad A, Yaster M., "The postoperative management of pain from intracranial surgery in pediatric neurosurgical patients". *Pediatric Anesthesia* 2014;24(7):724-33
34. Maxwell LG, Buckley GM, Kudchadkar SR, Ely E. "Pain management following major intracranial surgery in pediatric patients: a prospective cohort study in three academic children's hospitals". *Pediatric Anesthesia* 2014;24(11):1132-40.

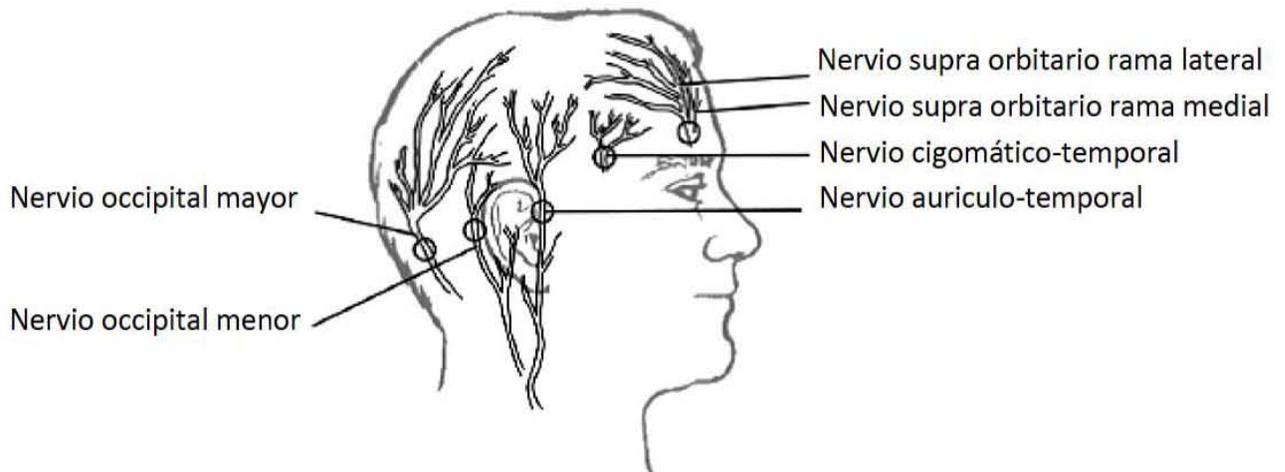
## ANEXO 1 CUADROS Y FIGURAS

**Cuadro 1.**  
**Respuesta de los órganos y sistemas al Dolor.**

Respiratorio	Incremento de la tensión muscular esquelética. Disminución de la compliance pulmonar total.
Endocrino	Aumento de hormona adrenocorticotrópica, cortisol, glucagón, epinefrina, aldosterona, hormona antidiurética, catecolaminas y angiotensina II. Disminución de insulina y testosterona.
Cardiovascular	Incremento del trabajo miocárdico (mediado por catecolaminas y angiotensina II)
Inmunológico	Linfopenia. Depresión del sistema reticuloendotelial. Leucocitosis. Reducción de la citotoxicidad de las células T asesinas.
Efectos en la Coagulación	Aumento en la adhesividad plaquetaria. Disminución de la fibrinólisis. Activación de la cascada de la coagulación.
Gastrointestinal	Incremento del tono del esfínter. Disminución del tono del músculo liso.
Genitourinario	Incremento del tono del esfínter. Disminución del tono del músculo liso.

Lubenow TR, Ivankovich AD, Barkin RL. Management of acute postoperative pain. En: Barash PG, et al, editors. Clinical anesthesia. 5a ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins, 2006.

**Figura 1. Inervación del escalpe**



## ANEXO 2. LISTA DE VARIABLES

Nombre de la Variable	Tipo de variable	Unidad de medición/ categorías	Definición operacional
Número de expediente	Cuantitativa	Abierta	Número de identificación en archivo clínico. Anotado junto al nombre del paciente en la portada del expediente
Edad al momento de la cirugía	Cuantitativa continua	Meses	Duración de la vida de un individuo desde su nacimiento medida en unidad de tiempo. Localizada en la impresión del adhesógrafo, donde se especifica la fecha de nacimiento.
Peso	Cuantitativa continua	Kilogramos	Medida de la masa de un objeto o persona. Se anota en la hoja de enfermería o en la hoja de terapia intensiva en el área designada para peso.
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	1/0	Condición biológica masculina o femenina. Especificada en la impresión del adhesógrafo. 1=Femenino 0=Masculino
Estado Físico de ASA	Cualitativa nominal	I-V	Clasificación para evaluar el grado de enfermedad previo a una cirugía. I. Paciente sano. II. Paciente con enfermedad leve, controlada, no incapacitante. III. Paciente con enfermedad sistémica grave no incapacitante. IV. Paciente con enfermedad grave e incapacitante que constituye amenaza constante para la vida. V. Enfermo terminal o moribundo. Se especifica en la nota de valoración preanestésica.
Diagnostico de Base	Cualitativa nominal	Abierta	Diagnostico por el cual el paciente requiere intervención quirúrgica. Anotado en la nota de valoración prequirúrgica.
Procedimiento quirúrgico	Cualitativa nominal	Abierta	Cirugía realizada al paciente. Localizado en la nota postquirúrgica.
Técnica anestésica utilizada	Cualitativa nominal	ATIV/ AGB	Procedimiento anestésico utilizado durante la cirugía, siendo ATIV (Anestesia Total Intravenosa) y AGB (Anestesia General balanceada). Esto se especifica en la nota postanestésica.
Dosis total de fentanil administrado	Cuantitativa continua	µg	Cantidad de fentanil administrado al paciente durante toda la cirugía. Se encuentra anotado en la nota postanestésica y/o en la hoja de registro anestésico
Tasa final de fentanil	Cuantitativa continua	µg /kg/hr	Medida de la relación entre la cantidad total de fentanil administrado al paciente con el

administrado			peso y el tiempo que duró la anestesia, se obtiene al dividir la cantidad total de fentanil administrado entre el peso del paciente entre las horas que duro la perfusión de fentanil. Se especifica en la nota postanestésica y/o en la hoja de registro anestésico.
Duración de la cirugía	Cuantitativa continua	Minutos	Tiempo total en que el neurocirujano realizó la cirugía. Anotado en la hoja de registro anestésico.
Duración de la anestesia	Cuantitativa continua	Minutos	Tiempo total desde el inicio de la inducción anestésica hasta la extubación del paciente. Se encuentra especificado en la hoja de registro anestésico.
Dolor al iniciar la infusión analgésica	Cualitativa Ordinal (semidimencional)	0-10	Numero asignado a la medición del dolor al inicio de la infusión analgésica, de acuerdo a la escala aplicada según la edad del niño: En los niños menores de 4 años se aplicara la escala Face-Legs-Activity-Cry-Consolability (FLACC), en los niños de 5-7 años la escala facial de dolor de Wong-Baker y en mayores de 7 años la Escala Visual Analógica (Ver Anexo 5).
Dolor a las 4 hrs	Cualitativa Ordinal (semidimencional)	0-10	Numero asignado a la medición del dolor a las 4 hrs de iniciada la infusión analgésica, de acuerdo a la escala aplicada según la edad del niño: En los niños menores de 4 años se aplicara la escala Face-Legs-Activity-Cry-Consolability (FLACC), en los niños de 5-7 años la escala facial de dolor de Wong-Baker y en mayores de 7 años la Escala Visual Analógica (Ver Anexo 5).
Dolor a las 8 hrs	Cualitativa Ordinal (semidimencional)	0-10	Numero asignado a la medición del dolor a las 8 hrs de iniciada la infusión analgésica, de acuerdo a la escala aplicada según la edad del niño: En los niños menores de 4 años se aplicara la escala Face-Legs-Activity-Cry-Consolability (FLACC), en los niños de 5-7 años la escala facial de dolor de Wong-Baker y en mayores de 7 años la Escala Visual Analógica (Ver Anexo 5).
Dolor a las 12 hrs	Cualitativa Ordinal (semidimencional)	0-10	Numero asignado a la medición del dolor a las 12 hrs de iniciada la infusión analgésica, de acuerdo a la escala aplicada según la edad del niño: En los niños menores de 4 años se aplicara la escala Face-Legs-Activity-Cry-Consolability (FLACC), en los niños de 5-7 años la escala facial de dolor de Wong-Baker y en mayores de 7 años la Escala Visual Analógica (Ver Anexo 5).

Dolor a las 24 hrs	Cualitativa Ordinal (semidimensional)	0-10	Numero asignado a la medición del dolor a las 24 hrs de iniciada la infusión analgésica, de acuerdo a la escala aplicada según la edad del niño: En los niños menores de 4 años se aplicara la escala Face-Legs-Activity-Cry-Consolability (FLACC), en los niños de 5-7 años la escala facial de dolor de Wong-Baker y en mayores de 7 años la Escala Visual Analógica (Ver Anexo 5).
Dolor a las 30 hrs	Cualitativa Ordinal (semidimensional)	0-10	Numero asignado a la medición del dolor a las 30 hrs de iniciada la infusión analgésica, de acuerdo a la escala aplicada según la edad del niño: En los niños menores de 4 años se aplicara la escala Face-Legs-Activity-Cry-Consolability (FLACC), en los niños de 5-7 años la escala facial de dolor de Wong-Baker y en mayores de 7 años la Escala Visual Analógica (Ver Anexo 5).
Frecuencia cardiaca al inicio	Cuantitativa continua	Latidos/ minuto	Número de latidos cardiacos en un minuto. Se documentará del monitor continuo del paciente al momento de iniciar la infusión analgésica.
Frecuencia cardiaca a las 4 hrs	Cuantitativa continua	Latidos/ minuto	Número de latidos cardiacos en un minuto. Se documentará del monitor continuo del paciente a las 4 hrs de haber iniciado la infusión analgésica.
Frecuencia cardiaca a las 8 hrs	Cuantitativa continua	Latidos/ minuto	Número de latidos cardiacos en un minuto. Se documentará del monitor continuo del paciente a las 8 hrs de haber iniciado la infusión analgésica.
Frecuencia cardiaca a las 12 hrs	Cuantitativa continua	Latidos/ minuto	Número de latidos cardiacos en un minuto. Se documentará del monitor continuo del paciente a las 12 hrs de haber iniciado la infusión analgésica.
Frecuencia cardiaca a las 24 hrs	Cuantitativa continua	Latidos/ minuto	Número de latidos cardiacos en un minuto. Se documentará del monitor continuo del paciente a las 24 hrs de haber iniciado la infusión analgésica.
Frecuencia cardiaca a las 30 hrs	Cuantitativa continua	Latidos/ minuto	Número de latidos cardiacos en un minuto. Se documentará del monitor continuo del paciente a las 30 hrs de haber iniciado la infusión analgésica.
Categorización de Frecuencia cardiaca	Cualitativa nominal politómica	Taquicardia; frecuencia cardiaca normal; Bradicardia	Para la categorización de la frecuencia cardiaca se tomarán los parámetros especificados en la tabla correspondiente del Anexo 3. Se realizará al inicio de la infusión analgésica, a las 4,8,12 24 y 30 hrs.
Taquicardia	Cualitativa nominal	1/0	1= Taquicardia, 0= Frecuencia cardiaca normal o bradicardia. Esta variable se

	dicotómica		medirá al inicio de infusión analgésica, a las 4,8,12,24, y 30 hrs.
Tensión arterial sistólica y diastólica al inicio	Cuantitativa continua	mmHg	Presión que ejercen las paredes de las arterias sobre la sangre contenida. Se documentará al inicio de la infusión analgésica, obteniéndose del monitor continuo del paciente si se encuentra con línea arterial para tensión arterial invasiva o de la hoja de terapia intensiva en la sección designada TA en caso de encontrarse con tensión arterial no invasiva.
Tensión arterial sistólica y diastólica a las 4 hrs	Cuantitativa continua	mmHg	Presión que ejercen las paredes de las arterias sobre la sangre contenida. Se documentará a las 4 hrs de iniciada la infusión analgésica, obteniéndose del monitor continuo del paciente si se encuentra con línea arterial para tensión arterial invasiva o de la hoja de terapia intensiva en la sección designada TA en caso de encontrarse con tensión arterial no invasiva.
Tensión arterial sistólica y diastólica a las 8 hrs	Cuantitativa continua	mmHg	Presión que ejercen las paredes de las arterias sobre la sangre contenida. Se documentará a las 8 hrs de iniciada la infusión analgésica, obteniéndose del monitor continuo del paciente si se encuentra con línea arterial para tensión arterial invasiva o de la hoja de terapia intensiva en la sección designada TA en caso de encontrarse con tensión arterial no invasiva.
Tensión arterial sistólica y diastólica a las 12 hrs	Cuantitativa continua	mmHg	Presión que ejercen las paredes de las arterias sobre la sangre contenida. Se documentará a las 12 hrs de iniciada la infusión analgésica, obteniéndose del monitor continuo del paciente si se encuentra con línea arterial para tensión arterial invasiva o de la hoja de terapia intensiva en la sección designada TA en caso de encontrarse con tensión arterial no invasiva.

Tensión arterial sistólica y diastólica a las 24 hrs	Cuantitativa continua	mmHg	Presión que ejercen las paredes de las arterias sobre la sangre contenida. Se documentará a las 24 hrs de iniciada la infusión analgésica, obteniéndose del monitor continuo del paciente si se encuentra con línea arterial para tensión arterial invasiva o de la hoja de terapia intensiva en la sección designada TA en caso de encontrarse con tensión arterial no invasiva.
Tensión arterial sistólica y diastólica a las 30 hrs	Cuantitativa continua	mmHg	Presión que ejercen las paredes de las arterias sobre la sangre contenida. Se documentará a las 30 hrs de iniciada la infusión analgésica, obteniéndose del monitor continuo del paciente si se encuentra con línea arterial para tensión arterial invasiva o de la hoja de terapia intensiva en la sección designada TA en caso de encontrarse con tensión arterial no invasiva.
Categorización de tensión arterial	Cualitativa nominal politómica	Hipotensión; normotensión; Hipertensión.	Para la categorización de la tensión arterial se tomarán los parámetros especificados en la tabla correspondiente del Anexo 3. Se realizará al inicio de la infusión analgésica, a las 4,8,12 24 y 30 hrs.
Hipertensión	Cualitativa nominal dicotómica	1/0	1= hipertensión, 0= normotensión o hipotensión. Esta variable se medirá al inicio de infusión analgésica, a las 4,8,12,24, y 30 hrs.
Saturación de Oxígeno al inicio	Cuantitativa continua	%	Método no invasivo que permite determinar el porcentaje de saturación de oxígeno de la hemoglobina con la ayuda de métodos fotoeléctricos. Se registrará del monitor continuo del paciente al inicio de la infusión analgésica.
Saturación de Oxígeno a las 4 hrs	Cuantitativa continua	%	Método no invasivo que permite determinar el porcentaje de saturación de oxígeno de la hemoglobina con la ayuda de métodos fotoeléctricos. Se registrará del monitor continuo del paciente a las 4 hrs de iniciada la infusión analgésica.
Saturación de Oxígeno a las 8 hrs	Cuantitativa continua	%	Método no invasivo que permite determinar el porcentaje de saturación de oxígeno de la hemoglobina con la ayuda de métodos fotoeléctricos. Se registrará del monitor continuo del paciente a las 8 hrs de iniciada la infusión analgésica.

Saturación de Oxígeno a las 12 hrs	Cuantitativa continua	%	Método no invasivo que permite determinar el porcentaje de saturación de oxígeno de la hemoglobina con la ayuda de métodos fotoeléctricos. Se registrará del monitor continuo del paciente a las 12 hrs de iniciada la infusión analgésica.
Saturación de Oxígeno a las 24 hrs	Cuantitativa continua	%	Método no invasivo que permite determinar el porcentaje de saturación de oxígeno de la hemoglobina con la ayuda de métodos fotoeléctricos. Se registrará del monitor continuo del paciente a las 24 hrs de iniciada la infusión analgésica.
Saturación de Oxígeno a las 30 hrs	Cuantitativa continua	%	Método no invasivo que permite determinar el porcentaje de saturación de oxígeno de la hemoglobina con la ayuda de métodos fotoeléctricos. Se registrará del monitor continuo del paciente a las 30 hrs de iniciada la infusión analgésica.
Escala de Ramsay al inicio	Cuantitativa continua	1-6	Escala numérica que evalúa el grado de sedación del paciente: 1. Paciente ansioso, agitado o inquieto. 2. Paciente cooperador, orientado y tranquilo. 3. Dormido con respuesta a órdenes verbales. 4. Dormido con respuesta a la luz y el sonido. 5. Dormido con respuesta solo al dolor. 6. Sin respuesta alguna. Se realizará la evaluación del paciente al iniciar la infusión analgésica.
Escala de Ramsay a las 4 hrs	Cuantitativa continua	1-6	Escala numérica que evalúa el grado de sedación del paciente: 1. Paciente ansioso, agitado o inquieto. 2. Paciente cooperador, orientado y tranquilo. 3. Dormido con respuesta a órdenes verbales. 4. Dormido con respuesta a la luz y el sonido. 5. Dormido con respuesta solo al dolor. 6. Sin respuesta alguna. Se realizará la evaluación del paciente a las 4 hrs de iniciar la infusión analgésica.
Escala de Ramsay a las 8 hrs	Cuantitativa continua	1-6	Escala numérica que evalúa el grado de sedación del paciente: 1. Paciente ansioso, agitado o inquieto. 2. Paciente cooperador, orientado y tranquilo. 3. Dormido con respuesta a órdenes verbales. 4. Dormido con respuesta a la luz y el sonido. 5. Dormido con respuesta solo al dolor. 6. Sin respuesta alguna. Se realizará la evaluación del paciente a las 8 hrs de iniciar la infusión analgésica.

Escala de Ramsay a las 12 hrs	Cuantitativa continua	1-6	<p>Escala numérica que evalúa el grado de sedación del paciente:</p> <p>1. Paciente ansioso, agitado o inquieto. 2. Paciente cooperador, orientado y tranquilo. 3. Dormido con respuesta a órdenes verbales. 4. Dormido con respuesta a la luz y el sonido. 5. Dormido con respuesta solo al dolor. 6. Sin respuesta alguna.</p> <p>Se realizará la evaluación del paciente a las 12 hrs de iniciar la infusión analgésica.</p>
Escala de Ramsay a las 24 hrs	Cuantitativa continua	1-6	<p>Escala numérica que evalúa el grado de sedación del paciente:</p> <p>1. Paciente ansioso, agitado o inquieto. 2. Paciente cooperador, orientado y tranquilo. 3. Dormido con respuesta a órdenes verbales. 4. Dormido con respuesta a la luz y el sonido. 5. Dormido con respuesta solo al dolor. 6. Sin respuesta alguna.</p> <p>Se realizará la evaluación del paciente a las 24 hrs de iniciar la infusión analgésica.</p>
Categorización de la sedación	Cualitativa ordinal	Mínima; moderada; profunda.	<p>Mínima= Escala de Ramsay 1-2, Moderada= Escala de Ramsay 3-4 Profunda= Escala de Ramsay 5-6</p>
Escala de Ramsay a las 30 hrs	Cuantitativa continua	1-6	<p>Escala numérica que evalúa el grado de sedación del paciente:</p> <p>1. Paciente ansioso, agitado o inquieto. 2. Paciente cooperador, orientado y tranquilo. 3. Dormido con respuesta a órdenes verbales. 4. Dormido con respuesta a la luz y el sonido. 5. Dormido con respuesta solo al dolor. 6. Sin respuesta alguna.</p> <p>Se realizará la evaluación del paciente a las 30 hrs de iniciar la infusión analgésica.</p>
Nausea/ Vómito	Cualitativa nominal dicotómica	0/1	<p>Sensación física desagradable de inminente devolución del contenido gástrico a la boca. 0=Ausencia 1=Presencia.</p>
Vómito	Cualitativa nominal dicotómica	0/1	<p>Aumento súbito de la presión abdominal que empuja el contenido gástrico hasta su expulsión por la boca. 0=Ausencia 1=Presencia</p>

### ANEXO 3. RANGOS DE VARIABLES HEMODINAMICAS

#### FRECUENCIA CARDIACA

Edad	Bradicardia	Frecuencia normal	Taquicardia
Recién Nacido a 3 meses	<85	85-190	>190
3 meses a 2 años	<75	75-190	>190
2 a 10 años	<60	60-140	>140
>10 años	<50	50-100	>100

#### TENSION ARTERIAL

Edad (años)	Hipotensión (mmHg)	Normotensión (mmHg)	Hipertensión (mmHg)
0.6-1	TAS <70	70-99/≤52	≥103/56
2	TAS <74	74-102/≤57	≥106/61
3	TAS <76	76-105/≤61	≥109/65
4	TAS <78	78-107/≤65	≥111/69
5	TAS <80	80-108/≤68	≥112/72
6	TAS <82	82-110/≤70	≥114/72
7	TAS <84	84-111/≤72	≥115/76
8	TAS <86	86-112/≤73	≥115/76
9	TAS <88	88-114/≤75	≥118/79
10	TAS <90	90-115/≤75	≥119/80
11	TAS <90	90-117/≤76	≥121/80
12	TAS <90	90-120/≤76	≥123/81
13	TAS <90	90-122/≤77	≥126/81
14	TAS <90	90-125/≤78	≥128/82
15	TAS <90	90-127/≤79	≥131/83
16	TAS <90	90-130/≤80	≥134/84
17	TAS <90	90-130/≤80	≥134/84

TAS: Tensión Arterial Sistólica.

## ANEXO 4. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

### FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS PROTOCOLO ANALGESIA POSTOPERATORIA EN PEDIATRIA CON BUPRENORFINA Y KETOROLACO PARA CONTROL DEL DOLOR EN CRANEOTOMIAS

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_  
Número de expediente: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ meses. Sexo: \_\_\_\_\_  
Peso: \_\_\_\_\_ Kg. ASA: \_\_\_\_\_  
Diagnostico de base: \_\_\_\_\_  
Procedimiento quirúrgico: \_\_\_\_\_

Duración de la cirugía: \_\_\_\_\_ minutos. Duración de la anestesia \_\_\_\_\_ minutos.  
Tasa de fentanil \_\_\_\_\_ µg/kg/hr Dosis total de fentanil \_\_\_\_\_ µg  
Técnica anestésica utilizada: ATIV AGB

#### Evaluación del Dolor y Sedación.

Escala de dolor utilizada según la edad del paciente: \_\_\_\_\_

	Puntaje escala de Dolor	Escala de Ramsay
Al inicio de la infusión		
A las 4 hrs		
A las 8 hrs		
A las 12 hrs		
A las 24 hrs		
A las 30 hrs		

#### Parámetros hemodinámicos.

	Frecuencia cardiaca	Tensión arterial	SpO2
Al inicio de la infusión			
A las 4 hrs			
A las 8 hrs			
A las 12 hrs			
A las 24 hrs			
A las 30 hrs			

#### Eventos adversos:

Nausea/Vómito: Si No

## ANEXO 5. ESCALAS DE DOLOR

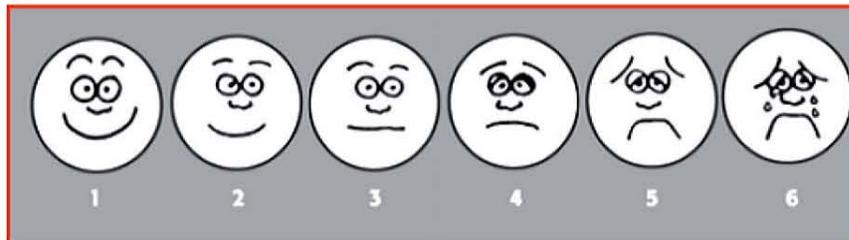
### ESCALA FLACC (Face-Legs-Activity-Cry-Consolability)

Puntuación	0	1	2
Expresión facial	Expresión habitual Cara relajada	Arruga la nariz	Temblo del mentón Mandíbula tensa
Posibilidad de consolarle	Está a gusto de manera espontánea	Se le puede consolar	Es difícil consolarle
Llanto	No hay llanto	Gimotea, se queja	Llanto intenso
Actividad	Está acostado y tranquilo	Se dobla sobre su abdomen; encoge las piernas	Está rígido
Movimiento de las piernas	Piernas relajadas	Piernas inquietas	Pataleo intenso

*Adaptada de FLACC.*

Suma de los 5 ítems da un valor entre 0-10

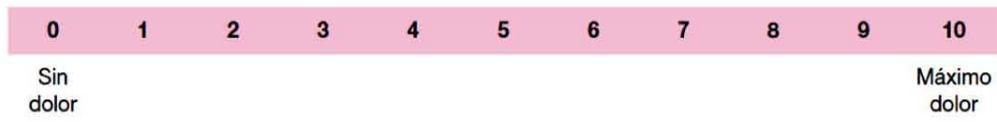
### ESCALA FACIAL DE DOLOR DE WONG-BAKER



El niño escoge la cara que describe el grado de dolor que siente y se da un valor numérico de acuerdo a la siguiente escala:

- 1= 0 puntos
- 2= 2 puntos
- 3= 4 puntos
- 4= 6 puntos
- 5= 8 puntos
- 6= 10 puntos

### ESCALA VISUAL ANALOGICA



## **ANEXO 6. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

### **ANALGESIA POSTOPERATORIA EN PEDIATRIA CON BUPRENORFINA Y KETOROLACO PARA CONTROL DEL DOLOR EN CRANEOTOMIAS**

Se invita a usted y a su hijo (a) a participar en el presente estudio de investigación. Es necesario que usted y su hijo (a) decidan si participaran o no en el estudio. Lea cuidadosamente este formato y pregunte a los médicos del estudio cualquier duda al respecto.

Actualmente existen pocos estudios que hablen acerca de algún esquema analgésico para los niños sometidos a cirugía craneal o cerebral. En el Departamento de Anestesiología del Instituto Nacional de Pediatría hemos visto la utilidad de administrar buprenorfina, ketorolaco y ondansetrón para control del dolor de niños a quienes le realizan este tipo de cirugía, sin embargo no hemos conducido un estudio que describa los beneficios de este esquema para control de dolor, por lo que este estudio se realizará para éste fin.

Este estudio se llevará a cabo en las instalaciones del Instituto Nacional de Pediatría en el que se espera tener mínimo 50 participantes, el estudio tendrá una duración de 8 meses.

Después de que los niños son sometidos a cirugía del cráneo o cerebral, requieren de un tratamiento para el control del dolor producido por la cirugía y por la enfermedad. Para ello existen diferentes tratamientos, en este estudio se administrarán a los niños dos medicamentos para el dolor (buprenorfina y ketorolaco) y un medicamento para evitar náuseas y vómitos (ondansetrón). Los pacientes continuarán su recuperación en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica donde se encontrarán bajo estrecha vigilancia de sus signos vitales y de su progreso. Los médicos del estudio realizarán 5 visitas a los niños durante un periodo de 30 horas para documentar los signos vitales y le harán preguntas a los niños mayores de 4 años acerca de cómo se sienten con respecto al control del dolor mediante escalas diseñadas para cada edad.

Los niños que pueden participar en este estudio son aquellos que estén programados para cirugía de cráneo o cerebral de forma electiva, es decir que su cirugía no sea urgente y que no tengan otra enfermedad que esté mal controlada o que requiera otro tratamiento además de la intervención quirúrgica. No podrán participar niños que su cirugía sea urgente, que requieran estar dependientes de un ventilador después de la cirugía ni aquellos que tengan algún tratamiento para el dolor ya establecido previo a la intervención quirúrgica.

Se sabe que los medicamentos que se administrarán a su hijo son utilizados para aliviar el dolor de cirugías mayores que producen alto nivel de dolor como lo es una cirugía craneal o cerebral, además el medicamento para evitar náuseas o vómitos se utiliza con frecuencia después de la mayoría de las cirugías para evitar ésta molestia en los niños.

Los gastos producidos por este estudio serán absorbidos por la misma Institución, por lo que no le generará ningún gasto adicional a usted. Los costos derivados de estudios o medicamentos no relacionados con el protocolo son cubiertos por usted, a excepción de efectos colaterales relacionados con el protocolo de investigación.

Los efectos colaterales que puede presentar su hijo al recibir estos medicamentos son: con buprenorfina 5-10% náusea, mareo, vértigo, depresión respiratoria, dependencia física y psíquica. En los niños el efecto adverso más común es la náusea y con menor frecuencia el vómito. 1-5% sudoración, presión baja, somnolencia, vomito, dolor de cabeza, hipoventilación. Menos del 1% confusión, euforia, debilidad, fatiga, sequedad de boca, nerviosismo, depresión, parestesias, presión alta, frecuencia cardíaca disminuida o aumentada, estreñimiento, comezón, alteraciones en la respiración, visión doble, alteraciones visuales, retención urinaria, zumbido de oídos, alteraciones cardíacas y psicosis, datos de alergia. Con ketorolaco: dolor abdominal (13%), dispepsia (12%), náusea y/o vómito (12%) y diarrea (7%), ulcera en el estomago, hemorragia y perforación (0.4-4.6%). Disfunción plaquetaria y púrpura (1-3%). Dolor de cabeza (17%), visión borrosa (6%), mareo (7%). Insuficiencia renal (<1%). Alergia y comezón (1-3%), urticaria (<1%). Con ondansetrón: dolor de cabeza, mareos, escalofríos, debilidad, dolor neuromuscular, palpitaciones, estreñimiento o diarrea, elevación de las enzimas del hígado, alergia. Raros: convulsiones, dolor torácico, alteraciones cardíacas, presión baja. Sin embargo su hijo estará bajo estrecha vigilancia de los médicos de la Unidad de Terapia Intensiva y bajo monitoreo de sus signos vitales, por lo que en caso de presentar dichos efectos colaterales los médicos de la Unidad de Terapia Intensiva suspenderán el tratamiento para el dolor y darán aviso a los médicos del estudio, además recibirá tratamiento en caso de así requerirlo.

La participación de su hijo (a) es completamente voluntaria y contribuirá a la implementación de un nuevo esquema para el manejo del dolor en niños que requieren cirugía de cráneo o cerebral, lo cual les puede ofrecer una mejor recuperación de la cirugía y aunque usted no recibirá compensación económica por la participación de su hijo (a), posiblemente tendrá un beneficio implícito en los resultados de este estudio, debido a que el control adecuado del dolor después de una cirugía mayor, ayuda a una mejor recuperación.

Si usted desea información sobre los resultados del proyecto podrá solicitarlo a los médicos del estudio los cuales le brindarán la información que requiera.

Por favor lea este consentimiento de autorización y plantee cualquier duda que tenga a los investigadores del estudio: Dra. Erika León Álvarez, Dra. Janet Gloria Ortiz Bautista, MNR Chiharu Murata al teléfono 10840900 extensión 1274 del INP.

En caso de que tenga dudas sobre los derechos del participante como paciente del Instituto Nacional de Pediatría, puede comunicarse con la Dra. Matilde Ruiz García, Presidente del Comité de Ética, al teléfono 10840900 extensión 1581, así como con los investigadores del estudio: Dra. Erika León Álvarez, Dra. Janet Gloria Ortiz Bautista, MNR Chiharu Murata al teléfono 10840900 extensión 1274.

Si usted lo expresa puede negarse a participar o retirarse en cualquier etapa del proceso sin que esto afecte de alguna manera la calidad de la atención a su hijo (a), tampoco perderá ninguno de los derechos que actualmente tiene como paciente del Instituto y de la atención de sus médicos.

Los médicos del estudio pueden retirar de este estudio a su hijo (a) en caso de que se necesite otro tratamiento debido a su enfermedad o si el tratamiento establecido para el dolor se interrumpe o no se sigue adecuadamente o bien al presentar algún efecto adverso.

La información de su nombre e historia clínica son completamente confidenciales y serán utilizados únicamente por los investigadores y personal de salud para efectos del presente estudio, la publicación que se genere de este estudio no incluirán los datos de su hijo (a).

Al firmar a continuación acepto que:

- He leído este formato de consentimiento.
- He tenido la oportunidad de formular preguntas y estas han sido contestadas.
- Entiendo que la participación de mi hijo (a) es voluntaria.
- Acepto que mi hijo (a) participe en el estudio.
- Doy permiso para que se use y comparta la información referente a mi hijo(a) como se describe en este formato.
- Puedo elegir que mi hijo (a) no participe en el estudio o que lo abandone en cualquier momento comunicándolo al doctor del estudio.
- Podría ser que mi hijo (a) tenga que abandonar el estudio sin mi consentimiento en caso de requerir otro tratamiento, si sufre algún efecto colateral relacionado con el estudio, o si no se sigue el plan de tratamiento del estudio.

\_\_\_\_\_  
Nombre del Niño

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del Padre o Tutor

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de la Madre o Tutor

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de la persona que conduce la  
Revisión del Consentimiento

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del Testigo  
(Es conveniente que se anote su dirección)

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Relación que tiene con el voluntario

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del Testigo  
(Es conveniente que se anote su dirección)

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Relación que tiene con el voluntario

Recibí copia de este consentimiento

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha

**ANEXO 7. CARTA DE ASENTIMIENTO AL MENOR  
(PACIENTES IGUALES O MAYORES A 12 AÑOS)**

**ANALGESIA POSTOPERATORIA EN PEDIATRIA CON BUPRENORFINA Y KETOROLACO  
PARA CONTROL DEL DOLOR EN CRANEOTOMIAS**

Se te invita a participar en el éste estudio de investigación. Lee cuidadosamente este formato y pregunta a los médicos del estudio cualquier duda que tengas.

Hoy en día hay pocos estudios que hablen sobre algún esquema para evitar dolor a los niños expuestos a cirugía craneal o cerebral. En el Departamento de Anestesiología del INP hemos visto que es útil dar buprenorfina, ketorolaco y ondansetrón para quitar dolor de niños a quienes se les realiza este tipo de cirugía, sin embargo no hemos hecho algún estudio que describa los beneficios de estos medicamentos.

Se espera tener mínimo 50 participantes y el estudio tendrá una duración de 8 meses.

Después de que los niños son sometidos a cirugía del cráneo o cerebral, necesitan un tratamiento para el control del dolor producido por la cirugía y la enfermedad, en este estudio se le darán a los niños dos medicamentos para el dolor (buprenorfina y ketorolaco) y un medicamento para evitar náuseas y vómitos (ondansetrón). Los niños continuarán su recuperación en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica donde se les dará una vigilancia especial. Los médicos del estudio te realizarán 5 visitas para documentar tus signos vitales y te harán preguntas acerca de cómo te sientes con respecto al control del dolor.

Los niños que pueden participar en este estudio son aquellos que estén programados para cirugía de cráneo o cerebral de forma que no sea urgente y además los niños no deben tener otra enfermedad que esté mal controlada o que requieran otro tratamiento además de la intervención quirúrgica. No podrán participar los niños que su cirugía sea urgente, que requieran estar dependientes de un ventilador después de la cirugía ni aquellos que se les recetó algún tratamiento para el dolor antes de la cirugía.

Se sabe que los medicamentos que se te darán son utilizados para aliviar el dolor de cirugías que producen alto nivel de dolor como lo es una cirugía craneal o cerebral, además el medicamento para evitar náuseas o vómitos se utiliza con frecuencia en los niños.

Los gastos producidos por este estudio no les generarán ningún gasto adicional a tus padres. Los costos derivados de estudios o medicamentos no relacionados con el estudio son cubiertos por tus padres, a excepción de efectos secundarios relacionados con este estudio.

Los efectos secundarios que puedes presentar al recibir estos medicamentos son náuseas, vómito, mucho sueño y estreñimiento, sin embargo, estarás bajo el cuidado y vigilancia especial de los médicos de la Unidad de Terapia Intensiva, por lo que en caso de presentar dichos efectos ellos suspenderán el tratamiento para el dolor y darán aviso a los médicos del estudio, además recibirás tratamiento en caso de necesitarlo.

Tu participación es completamente voluntaria y ayudará a tener un nuevo esquema para el alivio del dolor en niños que requieren cirugía de cráneo o cerebral, lo cual te puede ofrecer una mejor recuperación de la cirugía y aunque no recibirás pago económico por tu participación, posiblemente tendrás un beneficio, debido a que el control adecuado del dolor después de una cirugía, ayuda a una mejor recuperación.

Por favor lee este formato de autorización y pregunta cualquier duda que tengas a los investigadores del estudio: Dra. Erika León Álvarez, Dra. Janet Gloria Ortiz Bautista, MNR Chiharu Murata al teléfono 10840900 extensión 1274 del INP.

En caso de que tengas dudas sobre tus derechos como participante y paciente del Instituto Nacional de Pediatría, pueden comunicarse con la Dra. Matilde Ruiz García, Presidente del Comité de Ética, al teléfono 10840900, extensión 1581, así como con los investigadores del estudio: Dra. Erika León Álvarez, Dra. Janet Gloria Ortiz Bautista, MNR Chiharu Murata al teléfono 10840900 extensión 1274.

Puedes negarte a participar o retirarte en cualquier etapa del proceso sin que esto afecte tu atención en el hospital, nadie se enojará si lo haces, tampoco perderás ninguno de los derechos que actualmente tienes como paciente del Instituto y de la atención de tus médicos.

Los médicos del estudio pueden retirarte de este estudio si necesitas otro tratamiento debido a tu enfermedad o si el tratamiento para el dolor no se sigue adecuadamente o bien si se presenta algún efecto adverso. La información de tu nombre es completamente confidencial y serán utilizados únicamente por los investigadores para éste estudio, la publicación que se genere de este estudio no incluirá tus datos.

Al firmar a continuación acepto que:

- He leído este formato de consentimiento.
- He tenido la oportunidad de hacer preguntas y han sido contestadas.
- Entiendo que mi participación es voluntaria.
- Acepto participar en el estudio.
- Doy permiso para que se use y compartan mis datos como se describe en este formato.
- Puedo elegir no participar en el estudio o abandonarlo en cualquier momento comunicándolo al doctor del estudio.
- Podría ser que tenga que abandonar el estudio sin mi consentimiento en caso de requerir otro tratamiento, si sufro algún efecto colateral relacionado con el estudio, o si no se sigue el plan de tratamiento del estudio.

---

Nombre del Niño

---

Fecha

---

Nombre y firma del Padre o Tutor

---

Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de la Madre o Tutor

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de la persona que conduce la  
Revisión del Consentimiento

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del Testigo  
(Es conveniente que se anote su dirección)

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Relación que tiene con el voluntario

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del Testigo  
(Es conveniente que se anote su dirección)

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Relación que tiene con el voluntario

Recibí copia de este consentimiento

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha