



**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA SEDACIÓN CON ANESTÉSICOS INHALADOS  
PARA APLICACIÓN DE TOXINA BOTULÍNICA EN PARALISIS CEREBRAL  
INFANTIL – REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

**INVESTIGADORES**

Deisy Lorena Navarro Pérez  
Jennifer Stephani López López

**ASESOR Y TUTOR METODOLÓGICO**

Dra. Marisol Carreño Jaimes  
Especialista en medicina interna  
cEsp. Cardiología UMNG  
Msc Epidemiología Clínica PUJ.  
Esp. Docencia universitaria UPC

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO  
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud  
UNIVERSIDAD CES  
Facultad de Medicina  
Especialización Epidemiología  
Bogotá  
2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA SEDACIÓN CON ANESTÉSICOS INHALADOS  
PARA APLICACIÓN DE TOXINA BOTULÍNICA EN PARALISIS CEREBRAL  
INFANTIL – REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

**INVESTIGADORES**

Deisy Lorena Navarro Pérez  
Jennifer Stephani López López

**ASESOR Y TUTOR METODOLÓGICO**

Dra. Marisol Carreño Jaimes  
Especialista en medicina interna  
cEsp. Cardiología UMNG  
Msc Epidemiología Clínica PUJ.  
Esp. Docencia universitaria UPC

Correos institucionales:

[Deisy.navarro@urosario.edu.co](mailto:Deisy.navarro@urosario.edu.co)  
[jennifers.lopez@urosario.edu.co](mailto:jennifers.lopez@urosario.edu.co)

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar el título de  
especialista en Epidemiología

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO  
Escuela de medicina y Ciencias de la Salud  
UNIVERSIDAD CES  
Facultad de Medicina  
Especialización Epidemiología  
Bogotá  
2021

## TABLA DE CONTENIDO

<b>RESUMEN</b> .....	<b>7</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>8</b>
<b>1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA</b> .....	<b>9</b>
<b>1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>9</b>
<b>1.2 JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA</b> .....	<b>11</b>
<b>1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>12</b>
<b>2. MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>13</b>
<b>2.1 SEDACIÓN</b> .....	<b>13</b>
<b>2.2 ANESTESICOS INHALADOS</b> .....	<b>14</b>
<b>2.2.1 ÓXIDO NITROSO</b> .....	<b>16</b>
<b>2.2.2 ISOFLURANO</b> .....	<b>16</b>
<b>2.2.3 SEVOFLURANO</b> .....	<b>17</b>
<b>2.3 EVENTOS ADVERSOS</b> .....	<b>17</b>
<b>2.4 TOXINA BOTULÍNICA TIPO A (TBA)</b> .....	<b>19</b>
<b>2.5 APLICACIÓN DE TOXINA BOTULÍNICA</b> .....	<b>20</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>23</b>
<b>3.1 OBJETIVO GENERAL</b> :.....	<b>23</b>
<b>3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	<b>23</b>
<b>4. METODOLOGÍA</b> .....	<b>24</b>
<b>4.1 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO</b> .....	<b>24</b>
<b>4.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN</b> .....	<b>24</b>
<b>4.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b> .....	<b>24</b>
<b>4.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b> .....	<b>25</b>
<b>4.3 FUENTES DE INFORMACIÓN</b> .....	<b>25</b>
<b>4.4 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</b> .....	<b>25</b>
<b>4.5 PROCESO DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS</b> .....	<b>27</b>

<b>4.6 PROCESO DE EXTRACCIÓN DE LOS DATOS.....</b>	<b>27</b>
<b>4.7 VARIABLES.....</b>	<b>27</b>
<b>4.8 EVALUACIÓN DE RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS INDIVIDUALES.....</b>	<b>29</b>
<b>4.9 MEDIDAS DE EFECTO .....</b>	<b>29</b>
<b>4.10 EVALUACIÓN DEL SESGO DE PUBLICACIÓN .....</b>	<b>30</b>
<b>5. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....</b>	<b>31</b>
<b>6. RESULTADOS.....</b>	<b>32</b>
<b>6.1 SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....</b>	<b>32</b>
<b>6.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS.....</b>	<b>33</b>
<b>6.3 RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS.....</b>	<b>35</b>
<b>6.4 RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS INDIVIDUALES .....</b>	<b>35</b>
<b>7. DISCUSIÓN.....</b>	<b>38</b>
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>41</b>
<b>9. REFERENCIAS.....</b>	<b>42</b>
<b>10. ANEXOS.....</b>	<b>45</b>

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Flujograma.....	32
Figura 2. Riesgo de sesgo de los estudios .....	35

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1. variables del estudio .....	27
Tabla 2. Características de los estudios .....	34

## RESUMEN

**Introducción:** La parálisis cerebral infantil (PCI), es una patología relacionada con alteraciones no progresivas que se producen en el cerebro fetal o infantil en desarrollo, una de las manifestaciones clínicas más comunes la espasticidad. La primera opción terapéutica es la aplicación de toxina botulínica tipo A, sin embargo, suele ser un procedimiento que involucra múltiples punciones, doloroso y molesto para los pacientes, por lo cual la sedación es un factor clave para desarrollar el procedimiento de forma exitosa.

**Objetivo del estudio:** describir los principales medicamentos anestésicos inhalados utilizados para la sedación en procedimiento de aplicación de toxina botulínica A en pacientes pediátricos, mayores de 2 años, como manejo de la espasticidad de extremidades superiores e inferiores secundario a parálisis cerebral

**Metodología:** revisión sistemática de la literatura tipo intervención de estudios que hubiesen evaluado la efectividad del uso de medicamentos inhalados para la sedación en pacientes pediátricos sometidos a aplicación de toxina botulínica.

**Resultados:** 5 estudios incluidos en su mayoría observacionales, todos los estudios incluyeron el óxido nitroso como medicamento de elección. Se presentaron menores evaluaciones de dolor en los pacientes sedados con óxido nitroso, sin reporte de eventos adversos.

**Conclusiones:** el óxido nitroso parece una elección segura y efectiva para sedación inhalatoria en pacientes con parálisis cerebral sometidos a aplicación de toxina botulínica.

**Palabras clave:** Sedación; anestésicos inhalados; toxina botulínica; óxido nitroso.

## ABSTRACT

**Introduction:** Infant cerebral palsy (PCI) is a pathology related to non-progressive alterations that occur in the developing fetal or infant brain, one of the most common clinical manifestations is spasticity. The first therapeutic option is the application of botulinum toxin type A, however, it is usually a procedure that involves multiple punctures, painful and annoying for the patients, for which sedation is a key factor to develop the procedure successfully.

**Objective of the study:** to describe the main inhaled anesthetic drugs used for sedation in the procedure of application of botulinum toxin A in pediatric patients, older than 2 years, as management of upper and lower limb spasticity secondary to cerebral palsy.

**Methodology:** systematic review of the intervention-type literature of studies that have evaluated the effectiveness of the use of inhaled medications for sedation in pediatric patients subjected to the application of botulinum toxin application.

**Results:** 5 included studies, mostly observational, all studies included nitrous oxide as the drug of choice. They underwent minor pain evaluations in patients sedated with nitrous oxide, with no reports of adverse events.

**Conclusions:** nitrous oxide seems a safe and effective choice for inhalation sedation in patients with cerebral palsy subjected to botulinum toxin application.

**Key words:** Sedation; inhaled anesthetics; botulinum toxin; nitrous oxide.

# 1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

## 1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La definición de parálisis cerebral infantil (PCI) ha tenido diferentes modificaciones a lo largo de la historia, pero desde el 2005 se considera como "un grupo de trastornos permanentes del desarrollo del movimiento y la postura, que causan limitación de la actividad, que se atribuyen a las alteraciones no progresivas que se producen en el cerebro fetal o infantil en desarrollo"(1).

La presentación de esta patología está relacionada con factores de riesgo en el periodo prenatal, perinatales o postnatales, se estima que la incidencia en Europa es de 2.08 por 1000 nacidos vivos, sin embargo, en el grupo de niños nacidos con un peso inferior a 1.500 gr la frecuencia de presentación de la enfermedad fue 70 veces mayor en comparación con el grupo de niños que al nacimiento tenían un peso corporal superior a 2.500 gr (2).

Aunque existen diferentes clasificaciones para la enfermedad, la más utilizada se hace según el tipo de alteración motora que tenga el paciente, y se divide en 3, la parálisis cerebral espástica, la discinética y la atáxica (3).

Para el manejo de la parálisis cerebral espástica se utilizan medidas no farmacológicas como terapia física, uso de ortesis para mejoría de postura y medidas farmacológicas como el uso de toxina botulínica tipo A (TBA), esta es la piedra angular en el tratamiento de la espasticidad, consiste en un complejo proteico de 150 kilodaltons (kDa) derivado de la bacteria *Clostridium Botulinum*, que inhibe la contracción muscular al inhibir la liberación de acetilcolina en la neurona presináptica(4). La aplicación de este medicamento se hace de forma directa en los grupos musculares involucrados, con agujas de diferentes calibres los cuales van a variar según la localización y el tamaño del músculo, los

intervalos de aplicación del medicamento varían entre 12 a 16 semanas dependiendo del medicamento empleado(4).

Para el tratamiento de la espasticidad con TBA, en los pacientes con PCI se utilizan de 1 a 16 inyecciones con una media de 6 inyecciones, con intervención de 1 a 11 músculos en un tratamiento promedio(5), este suele ser un tratamiento que se hace por periodos prolongados de tiempo y con intervalos de aplicación variables según la toxina que se utilice.

El dolor y el estrés producidos durante procedimiento de aplicación, suele ser traumático para muchos de los pacientes, generando cuadros de ansiedad cuando es tiempo de una nueva reaplicación, y en ocasiones favoreciendo a la mala adherencia del tratamiento, en una encuesta realizada a padres de 112 niños con diagnóstico de parálisis cerebral espástica, en tratamiento con toxina botulinica, para determinar las causas de abandono del tratamiento, el 8% es causado por este estrés emocional debido a las múltiples inyecciones(6).

## 1.2 JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

Pese a que la espasticidad por PCI es una patología relativamente frecuente y se han identificado diferentes opciones de manejo para intervenir a estos pacientes, como la aplicación de toxina botulínica, este procedimiento sigue siendo doloroso y en ocasiones de difícil realización en la población pediátrica.

Estrategias de sedación para producir inmovilidad que facilite el procedimiento, amnesia para evitar ansiedad antes de aplicación de TBA, y técnicas sencillas para manejo de dolor local, podrían favorecer a que la experiencia de la aplicación sea menos traumática y el paciente tenga una mejor adherencia a un tratamiento que ha demostrado mejoría en espasticidad y calidad de vida de los pacientes con PCI

Actualmente, no existe una guía de para la sedación de estos pacientes con el fin de facilitar el procedimiento y la aplicación, los principales medicamentos para sedación en niños en Colombia son los anestésicos inhalados, sin embargo, no existe una guía de práctica clínica que establezca de este grupo de medicamentos cuál puede ser el más utilizado por su efectividad y seguridad, es por esto que realizar una revisión sistemática de la literatura, dará un primer acercamiento sobre cuáles medicamentos son más factibles de utilizar en la sedación en niños para aplicación de toxina botulínica.

### 1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿En pacientes mayores de 2 años pero menores de 18 años con parálisis cerebral y espasticidad secundaria, cuáles son los anestésicos inhalados usados para la aplicación de toxina botulínica?

P: Pacientes mayores de 2 años, pero menores de 18 años, quienes requieren aplicación de toxina botulínica por espasticidad secundaria a parálisis cerebral infantil

I: sedación con anestésicos inhalados

C:

O: efectividad y seguridad de los anestésicos inhalados, tipo de anestésico, características de la aplicación.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1 SEDACIÓN

La definición de sedación se relaciona con un estado caracterizado por la disminución de la actividad y de la excitación (7), que puede tener diferentes fases según el grado de inconsciencia a la que llegue la persona, puede ser secundaria al uso de medicamentos inhalados, o endovenosos, que puede ser medido por diferentes escalas, (Anexo 1).

Se describen 4 fases de la sedación (7):

- Leve o fase de ansiolisis, donde con el uso de medicamentos se mejoran los niveles de estrés, logrando cooperación del paciente, sin llegar a tener alteraciones en el estado de conciencia, en esta fase el paciente aún es capaz de seguir órdenes verbales, y no hay un riesgo inminente de compromiso de la vía aérea
- Moderada: depresión farmacológica del estado de conciencia, sin embargo, el paciente aún logra seguir órdenes verbales, o mediante estímulos táctiles suaves.
- Profunda: en esta fase hay un mayor compromiso del estado de alerta, el paciente no se puede despertar fácilmente, pero puede responder a estímulos repetidos o dolorosos, es una fase donde se debe hacer mayor vigilancia al paciente, ya que en algunas ocasiones la función de la vía aérea puede verse comprometida.

- Anestesia general: Pérdida total de la conciencia, el paciente no responde ni siquiera a estímulos muy dolorosos, y en la cual es necesaria la asistencia de un tercero para mantener la función de la vía aérea.

Los pacientes en sedación pueden estar en cualquiera de las anteriores fases por lo cual siempre que se realicen este tipo de procedimientos se debe contar con el equipo idóneo.

## **2.2 ANESTÉSICOS INHALADOS**

El primer anestésico utilizado fue en 1772. Se calentó nitrato de amonio con limaduras de hierro y este se concentró a través del agua. Joseph Priestley no tuvo crédito por este, fue Horace Wells quien lo recibió empleándolo como anestésico en cirugía odontológica; técnicamente solo se utilizaba después para analgesia durante el parto (8).

El cómo actúa los anestésicos inhalados, no está bien claro y ha caído a la práctica clínica, sin embargo, hay una teoría de la correlación de Meyer-Overton, ubicando el accionar de los anestésicos inhalados a los lípidos. Otras teorías se ubican a las proteínas blanco. Se describe una investigación con la proteína de la luciérnaga dada por Franks y Lieb demostraron que las proteínas eran el mecanismo de acción de los anestésicos exponiendo la luciferasa donde media la bioluminiscencia de la luciérnaga a concentraciones quirúrgicas de halotano, metoxiflurano, cloroformo, enflurano y fluroxeno y su efecto como resultado el bloqueo de su actividad bioluminiscente. Esta dio paso entonces a la teoría de una interacción más compleja entre los anestésicos inhalados y las proteínas blanco (8).

Los agentes anestésicos más empleados en la actualidad son: óxido nitroso, halotano, enflurano, isoflurano, sevoflurano y desflurano. (Anexo 2). Los eventos adversos serán mencionados a la totalidad de los anestésicos inhalados en general.

La potencia anestésica de los anestésicos inhalados se mide por la concentración alveolar mínima (CAM), este valor se representa por el C.A.M o MAC de un anestésico medido a una atmosfera de presión, evitando el movimiento frente a un estímulo dado al 50% (9).

Este dato es solo estadístico, cuando se administra 1 C.A.M., de cualquier agente anestésico, puede ser que el 50% de los individuos anestesiados presente algún movimiento al momento de someterlo a un estímulo doloroso. Lo que en la práctica clínica lo que queremos es que la gran mayoría de los pacientes no respondan ante un estímulo doloroso. Se ha dado a conocer el valor de C.A.M., que se denomina C.A.M. 95% o C.A.M. quirúrgico, en donde se multiplica el valor de la C.A.M. 50% por 1.3. dando como resultado reducir la probabilidad de que los pacientes tenga un movimiento en respuesta a la incisión a un valor igual o inferior del 5% (10). Existen, además, factores que pueden modificar el c.a.m sea así disminuyéndolo o aumentándolo lo que se debe tener en cuenta al momento de usar anestésicos inhalados. Factores que disminuyen la potencia pueden ser: Hipotensión, hipotermia, hiponatremia, hipercapnia, embarazo, edad avanzada y medicamentos. Al igual hay incremento en el C.A.C cuando se presenta Abuso de anfetaminas, uso de Cocaína, Efedrina, en los Niños y lactantes o cuando se tiene hipertermia (10).

Es por eso que si se conoce el valor C.A.M de los anestésicos se puede saber su potencia y de las concentraciones a utilizar (ver anexo 3). También han podido reproducir este valor para otros efectos clínicos, como la inserción o el retiro de un tubo endotraqueal, pero con los mismos medicamentos (10).

### **2.2.1 ÓXIDO NITROSO**

Descubierto en 1772 por el químico británico Joseph Priestley, se usó inicialmente como anestésico para extracción de muelas en el año de 1844. Este gas que tiene un coeficiente de partición sangre / gas = .47; es capaz de actuar rápidamente en el cerebro, al igual que su eliminación que es pulmonar puede inducir anestesia inmediata y también tener una recuperación inmediata (11).

La acción inductora de inconsciencia de este anestésico inhalado es muy leve. Sin embargo, es un fuerte analgésico y ansiolítico, lo mejor, no es depresor respiratorio y no disminuye la presión arterial. Se dice que el efecto analgésico con este gas al 20% es equivalente a 15 mg de morfina (11).

El óxido nitroso se difunde 34 veces más rápido que el nitrógeno, alcanzando un incremento en el volumen de la presión de espacios cerrados como lo son intestino, oído medio, neumopericardio y neumoperitoneo. La dosis máxima no debe superar el 70% y siempre debe acompañarse de oxígeno al 30% (9).

### **2.2.2 ISOFLURANO**

Tiene una tasa de metabolismo del 0.2%, su coeficiente de sangre: gas es de 1.46, comparado con el sevoflurano tiene una recuperación e inducción menos que la comparada (10).

El isoflurano produce taquicardia refleja, en respuesta a la disminución de la resistencia vascular sistema. Debido a esto se debe tener precaución en paciente que tengan isquemia miocárdica, que no puedan tolerar un descenso de la resistencia vascular sistémica o aumento de la frecuencia cardiaca. Este anestésico inhalado puede producir irritación respiratoria, por lo que no se considera adecuado para la inducción inhalatoria (8).

### **2.2.3 SEVOFLURANO**

El Sevoflurano fue lanzado en 1990 en Japón por Maruishi y en el año de 1992 comenzó su uso a nivel global. Posteriormente, modificado para lograr estabilidad para lo cual fue denominado sevoflurano estabilizado.

El sevoflurano no tiene olor desagradable, y facilita la inducción en Niños, tiene un bajo coeficiente de partición en sangre: gas (0,63), lo cual traduce que la inducción y la recuperación va a ser rápida. Tiene una inducción inhalatoria suave debido a que no irrita las vías aéreas, su perfil de estabilidad hemodinámica permite tener un mantenimiento anestésico muy seguro. Su tasa de metabolismo es del 3.5%. Tiene un efecto protector contra el daño isquémico, porque el área de infarto, en caso de presentarse, va a ser menor, debido a la reducción de los efectos dañinos que causa el fenómeno de la reperfusión. El sevoflurano se considera que tiene el efecto más acentuado que otro agente inhalado (10).

### **2.3 EVENTOS ADVERSOS**

#### **EFFECTOS NEUROTÓXICOS**

Estudios Jevtovic-Todorovic et al. en ratas recién nacidas expuestas a anestésicos inhalados, demostraron en el año 2003 que, al combinar fármacos como midazolam, óxido nitroso e isoflurano causaban neurodegeneración apoptótica generalizada del cerebro en desarrollo. Las secuelas cognitivas fueron limitaciones del aprendizaje y de la memoria que persistieron hasta la adolescencia y la edad adulta, y déficit de la función sináptica del hipocampo, el cual fue significativo debido al papel del hipocampo en el aprendizaje y la memoria.

Hay más estudios donde se examina el cerebro en desarrollo, desenlaces conductuales y aprendizaje en cada uno de los niños expuestos a anestésicos. Hay vinculación de la neurotoxicidad y la neuro apoptosis en estudios de animales. Es claro que el desarrollo normal del SNC, hay sinaptogénesis, las neuronas y las células progenitoras pasan por apoptosis, permitiendo el desarrollo apropiado del

SNC. Se demostró que la hipoxia y la isquemia activan la apoptosis patológica. No hay claridad con la exposición de los anestésicos endovenosos o inhalados en la inducción de la neuro apoptosis fisiológica o la patológica. No es comparable el modelo animal con la práctica humana pediátrica. Se menciona en modelos animales que hay agentes farmacológicos que podrían tener efectos neuro protectores aun, así como se menciona anteriormente no hay claridad del efecto en humanos.

Los mecanismos propuestos de la neurotoxicidad inducida por los fármacos y los anestésicos se han vinculado con la translocación de la proteína X asociada con el BCL2 (Bax) hacia las membranas de las mitocondrias y con la fuga extramitochondrial del citocromo C al citoplasma. La cirugía tiene una estimulación nociva ya que, provoca respuesta inflamatoria y neuroendocrinas que también (8) pueden influir en el desenlace, es por esto que no está bien claro la exposición a la anestesia, en lo posible debería postergarse la cirugía hasta los 3 años de edad, por ser una ventana del desarrollo neuro cognoscitivo (8).

## **EFFECTOS RESPIRATORIOS**

Los anestésicos inhalados dependiente de la dosis modifican la función respiratoria, pero los efectos con el óxido nitroso son dados como mínimos. Se indica entonces que hay disminución del volumen corriente, aumento de la frecuencia respiratoria y el aumento de la PaCO<sub>2</sub> con la ventilación espontánea. Disminuye también las respuestas ventilatorias a la hipercapnia y la hipoxia. Hay un efecto conocido por el óxido nitroso el cual llaman hipoxia por difusión, relacionado con la concentración alta del óxido nitroso que se administra al momento de hacer una inducción y el que se absorbe al torrente sanguíneo, al combinarlo con un agente volátil, se produce el incremento de la concentración alveolar del agente utilizado lo cual acelera la inducción anestésica. El proceso inverso produce hipoxia por difusión a lo que nos referimos anteriormente una vez que se suspende el óxido nitroso. Por lo que recomiendan los expertos en

administrar oxígeno suplementario durante la fase del despertar y durante todo el periodo de recuperación para evitar la hipoxia por difusión (8).

### **EFFECTOS HEMATOLÓGICOS**

El óxido nitroso tiene mayores conocimientos, sobre otros anestésicos inhalados, de los efectos hematológicos, así, como exposición crónica y aguda, puede producir inactivación de la vitamina b12 (cobalamina) y de las enzimas dependientes de ella. Si se inactiva la vitamina b12 pueden ser una elevación de los niveles plasmáticos de la homocisteína y una deficiencia de metionina con lo cual produciría alteraciones de la función de la médula ósea, llevar también neuropatía, degeneración de la médula espinal y llevar hasta la muerte.

Hay reportes de que el N<sub>2</sub>O reduce la metionina sintasa; medidas en biopsias de hígado, documentando un aumento de los niveles plasmáticos de homocisteína tras la exposición de N<sub>2</sub>O (8).

### **OTROS EFECTOS EN OTROS ORGANOS**

Hígado: hepatotoxicidad ocasionada por degradación de componente progenitor (ácido trifluoroacético) y grado de metabolismo. Elevación de las transaminasas séricas, fiebre, leucocitosis e ictericia (8).

Riñón: Nefrotoxicidad. Ocasionada por aumento del flúor inorgánico. · Resistencia de los túbulos renales a la vasopresina. Diabetes insípida nefrogénica: insuficiencia renal poliúrica · Disminución de la velocidad de filtración glomerular. · No se observa con isoflurano y desflurano (8).

### **2.4 TOXINA BOTULÍNICA TIPO A (TBA)**

La toxina botulínica es sustancia producida por la bacteria anaerobia Clostridium botulinum, cuyo mecanismo de acción está relacionado con la interferencia del impulso nervioso, al bloquear la liberación del neurotransmisor acetilcolina a nivel presináptico(12) fue utilizada en la práctica clínica por primera vez en 1980 para

manejo de estrabismo existen diferentes subtipos de toxina tales como la A,B,E,F, sin embargo, la más utilizada en humanos es la Clostridio tipo A, la cual se encuentra disponible en 3 presentaciones, de las cuales 2 son las más utilizadas en pediatría, tienen propiedades farmacológicas diferentes, lo que hace que sus indicaciones, tiempos de aplicación y usos varíen(12).

La Abobotulinum toxin A es un complejo toxina- hemaglutinina de aproximadamente 500kD de peso, disponible en presentaciones de 300 y 500 UI (13), indicada en Colombia para el manejo de Deformidad dinámica del pie de equino, en pacientes pediátricos con parálisis cerebral en ambientes ambulatorios, de dos años de edad o mayores, espasticidad en Extremidades superiores en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores (14) entre otras indicaciones en adultos.

Por su parte Onabotulinum toxin A tiene un peso molecular de 900 Kd, está disponible en presentaciones de 50, 100 y 200 UI, con una cantidad de 5 ng/vial de neurotoxina activa (13) y en Colombia en población pediátrica está indicado como Coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral, Tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales, Espasticidad, Distonías, Mioclonías que cursen con fenómenos distónicos entre otras indicaciones para adultos que incluyen componentes estéticos (15).

## **2.5 APLICACIÓN DE TOXINA BOTULÍNICA**

Teniendo en cuenta que no todas las toxinas botulínicas son iguales, y que existen diferencias significativas en la cantidad de unidades a aplicar dependiendo de la toxina seleccionada, se deben tener una serie de criterios en cuenta para el cálculo de la dosis a utilizar, dentro de estas se encuentran, entre otras(16):

- Total de unidades a utilizar durante el procedimiento
- Unidades por músculo
- Unidades por sitio de inyección
- Unidades por Kg de peso
- Tipo de hipertonía
- Actividad del músculo
- Tamaño del músculo
- Respuestas previas al tratamiento
- Dosis máximas por sitio de punción

Teniendo estas variables identificadas, se procede a la infiltración del medicamento, realizando inicialmente la dilución del principio activo, previamente en cadena de frío, en solución salina al 0.9% se puede realizar en diluciones de 1 ml, 3 ml y 5 ml, dependiendo la TBA escogida, y se procede a la infiltración de los músculos afectados con las dosis previamente calculadas, en este punto es de vital importancia contar con la inmovilidad del paciente, ya que una gran parte el éxito del procedimiento depende de una aplicación precisa en los sitios seleccionados es por esto que en algunos casos para tener una mayor precisión se requiere del uso de electromiografía y/o ecografía(16).

En pacientes en los cuales se debe efectuar una infiltración en numerosos músculos debe ser indispensable el uso de la sedación, ya que permite una mayor precisión en la técnica de infiltración, además que mejora el dolor y la angustia del paciente ante un tratamiento que suele ser periódico (aproximadamente cada 3 meses) e indefinido(16), de hecho, se ha observado que en algunos pacientes este grado de estrés que produce el someterse a un procedimiento doloroso conlleva al abandono del mismo (17).

Actualmente, no hay un consenso o protocolo definido para determinar cuál es el mejor procedimiento de sedación para estos pacientes en los cuales está indicado el uso de toxina botulínica, por lo que se hace necesario identificar cuáles son los

medicamentos frecuentemente utilizados y con mejores desenlaces de seguridad para la sedación y que permitirán mejorar la práctica clínica en esta área.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GENERAL :**

- Determinar la eficacia y seguridad del uso de los anestésicos inhalados utilizados para la sedación en procedimiento de aplicación de toxina botulínica A en pacientes pediátricos, mayores de 2 años, como manejo de la espasticidad de extremidades superiores e inferiores secundario a parálisis cerebral.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Definir los principales medicamentos anestésicos inhalados utilizados para la sedación en procedimiento de aplicación de toxina botulínica A
- Describir el nivel de control de dolor de los principales medicamentos anestésicos inhalados utilizados para la sedación en procedimiento de aplicación de toxina botulínica A
- Reconocer la seguridad de los principales medicamentos anestésicos inhalados utilizados para la sedación en procedimiento de aplicación de toxina botulínica A

## **4. METODOLOGÍA**

A continuación, se describen los aspectos metodológicos realizados en el estudio, atendiendo a las recomendaciones PRISMA, por sus siglas en inglés, (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (18).

### **4.1 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO**

Estudio integrativo o de síntesis, revisión sistemática de la literatura tipo intervención.

### **4.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN**

La población del estudio fueron los artículos publicados hasta el año 2019, que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión que se describen a continuación.

#### **4.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Población: los estudios incluyeron pacientes pediátricos, mayores de 2 años, con diagnóstico de parálisis cerebral y espasticidad secundaria con indicación de uso de toxina botulínica tipo A para el control de la espasticidad.
- Región de estudio: no hubo límites de país.
- Periodo de estudio: estudios publicados entre 1º de enero del año 2000 y el 31 de diciembre de 2019.
- Idioma: solamente estudios publicados en inglés y español
- Tipo de estudio: textos completos de estudios observacionales analíticos o descriptivos y ensayos clínicos.
- Fuentes: artículos indexados en bases de datos o revistas médicas

- Intervención estudiada: anestésicos inhalados para sedación en pacientes menores de 18 años sometidos a aplicación de toxina botulínica

#### **4.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Experimentos o estudios observacionales en cadáveres, estudios in vitro o animales
- Resúmenes o presentaciones de congreso
- Revisiones narrativas

La población incluida en los estudios será pacientes

#### **4.3 FUENTES DE INFORMACIÓN**

Para lograr los objetivos de este estudio se realizó la búsqueda sistemática en cuatro bases de datos: Excerpta Medica database (EMBASE), consultada por última vez 19 de noviembre de 2021; PubMed, consultada por última vez el 19 de noviembre de 2021; The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), consultada por última vez el 19 de noviembre de 2021 y Epistemonikos consultada por última vez el 19 de noviembre de 2021.

#### **4.4 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

A continuación, se presenta la estrategia de búsqueda usada en las diferentes fuentes de información

PubMed

(((((quality of recovery[Title/Abstract]) OR (QoR[Title/Abstract])) OR (QoR-40[Title/Abstract])) AND ((((((Anesthetics, Inhalation[MeSH Terms]) OR

(Anesthesia, Inhalation[MeSH Terms])) OR (Sevoflurane[MeSH Terms])) OR (Desflurane[MeSH Terms])) OR (Isoflurane[MeSH Terms])) OR (Nitrogen Oxides [Title/Abstract])) (Nitrogen Oxides [MeSH Terms])) AND ["botulinum toxins" (MeSH Terms) AND "injection" (MeSH Terms) AND sedation (All Fields)] AND ("CP"[MeSH Terms]) AND ("child" [MeSH Terms]).

## EMBASE

- #1. 'inhalation anesthesia'/exp OR 'inhalation anesthesia\*' OR 'total inhalation anesthesia' OR 'anesthesia, inhalation' OR sedation.mp
- #2. 'balanced anesthesia'/exp OR 'inhalation anesthetic agent'/exp OR 'inhalation anesthesia'/exp OR 'sevoflurane'/exp OR 'desflurane'/exp OR 'isoflurane'/exp OR 'Nitrogen Oxides'/exp
- #3. 'botulinum toxins'/exp AND 'injection' AND 'sedation'/exp AND
- #4. 'child'/exp
- #5. #1 AND #2 AND #3 AND #4

## Cochrane

- #1 MeSH descriptor: [Anesthesia, Inhalation] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Anesthetics, Inhalation] explode all trees
- #3 (Anesthesias, Inhalation):ti,ab,kw OR (Inhalation Anesthesia):ti,ab,kw OR (total inhalation anesthesia):ti,ab,kw OR (TIVA):ti,ab,kw OR (Inhalation Anesthesias):ti,ab,kw
- #4 #1 OR #2 OR #3
- #5 MeSH descriptor: [Nitrogen Oxides] explode all trees
- #6 MeSH descriptor: ["botulinum toxins] explode all trees
- #7 MeSH descriptor: [Anesthesia, Inhalation] explode all trees
- #8 MeSH descriptor: [Sevoflurane] explode all trees
- #9 MeSH descriptor: [Desflurane] explode all trees
- #10 MeSH descriptor: [Isoflurane] explode all trees

#11 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10

#12 (quality of recovery):ti,ab,kw OR (QoR-40):ti,ab,kw OR (QoR):ti,ab,kw

#13 (adverse effects):ti,ab,kw

#### 4.5 PROCESO DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Una vez encontrados los estudios, dos investigadores de forma independiente realizaron la revisión de estos, evaluando en primera instancia criterios de selección. Por mutuo acuerdo los estudios fueron incluidos en Excel y evaluados por un tercer evaluador ciego buscando diferencias y similitudes entre las respuestas a los criterios de inclusión, las diferencias fueron dirimidas por este último evaluador con la revisión del artículo.

#### 4.6 PROCESO DE EXTRACCIÓN DE LOS DATOS

Los artículos seleccionados fueron incluidos en una base de datos en Excel para la extracción de las variables del estudio y la evaluación de los riesgos de sesgos. Esta información fue realizada de forma independiente por los dos primeros evaluadores y las discrepancias fueron dirimidas por un tercer evaluador independiente y ciego a la información de los primeros evaluadores.

#### 4.7 VARIABLES

En la tabla 1, se describen las variables seleccionadas de los estudios que son las medidas de evaluación de los objetivos específicos.

**Tabla 1.** Variables del estudio

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Naturaleza de la variable</b>
Edad de los	Promedio de edad	Independiente	Cuantitativa de

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Naturaleza de la variable</b>
pacientes	de los pacientes del estudio		razón
Sexo de los pacientes	Frecuencia de sexo masculino o femenino del estudio	Independiente	Cualitativa nominal
Tipo de parálisis cerebral	Diagnóstico de la parálisis relacionado con el compromiso de motoneurona	Independiente	Cualitativa nominal
Ubicación de la parálisis cerebral	Ubicación de la parálisis con relación al compromiso de motoneurona	Independiente	Cualitativa nominal
Técnica de la inserción de la aguja	Técnica descrita en el estudio seleccionada para la aplicación de la toxina botulínica	Independiente	Cualitativa nominal
Número de músculos inyectados	Descripción del número de músculos inyectados con la toxina botulínica	Independiente	Cuantitativa de razón
Número de inyecciones	Número de inyecciones realizadas para la aplicación de la toxina botulínica	Independiente	Cuantitativa de razón
Tipo de anestesia inhalatoria usada	Medicamento usado para la anestesia inhalatoria	Dependiente	Cualitativa nominal
Efectos adversos	Número de eventos adversos presentados posterior al uso de la anestesia inhalatoria	Dependiente	Cuantitativa de razón
Efecto adverso	Presencia de	Dependiente	Cualitativa

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Naturaleza de la variable</b>
gastrointestinal	evento adverso gastrointestinal relacionado con la aplicación de la anestesia inhalada		nominal
Efecto adverso respiratorio	Presencia de evento adverso respiratorio relacionado con la aplicación de la anestesia inhalada	Dependiente	Cualitativa nominal
Efecto adverso de tipo alérgico	Presencia de evento adverso de tipo alérgico relacionado con la aplicación de la anestesia inhalada	Dependiente	Cualitativa nominal
Nivel de dolor	Nivel de dolor referido por el paciente después de la aplicación de la toxina botulínica	Dependiente	Cualitativa ordinal

#### **4.8 EVALUACIÓN DE RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS INDIVIDUALES**

La evaluación del riesgo de sesgo fue realizada con la herramienta de Cochrane para revisiones sistemáticas que contiene 7 dominios basados en la evidencia para la revisión de estudios. Para los estudios experimentales se usó RoB 2, y para los estudios no aleatorizados se usó la herramienta ROBINS-I. El resultado de la evaluación se expresó en 3 opciones, alto riesgo, bajo riesgo, indeterminado (19-20).

#### **4.9 MEDIDAS DE EFECTO**

Revisión sistemática de la literatura que, dada la heterogeneidad de los estudios, las intervenciones y las mediciones no pudo realizar el resumen meta-analítico de los datos.

El desenlace primario fue efectividad medida como el grado de dolor evaluado después del procedimiento mediante la escala visual análoga ajustada por edad. Los desenlaces secundarios estuvieron orientados a la evaluación de seguridad mediante la evaluación de frecuencia de: complicaciones respiratorias (asma, broncoespasmo, apnea), gastrointestinales (vómito, náuseas, diarrea), alergias (reacción anafiláctica).

#### **4.10 EVALUACIÓN DEL SESGO DE PUBLICACIÓN**

El sesgo de publicación de los estudios se intentó evaluar mediante la prueba de Egger, sin embargo, dado al bajo número de estudios no fue significativa la evaluación.

## **5. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El desarrollo del presente estudio se ajustó a los principios señalados en la normativa colombiana establecida por la Resolución 8430 de 1993 por lo que se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.

De acuerdo con la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, el presente estudio se ajustó la definición de investigación sin riesgo, ya que es un estudio integrativo basado en estudios primarios de investigación publicados, por lo que no requiere consentimiento informado.

Este estudio fue presentado y aprobado por el comité de investigaciones. Las autoras expresan no presentar conflictos de interés en el proceso de concepción, desarrollo y presentación de resultados.

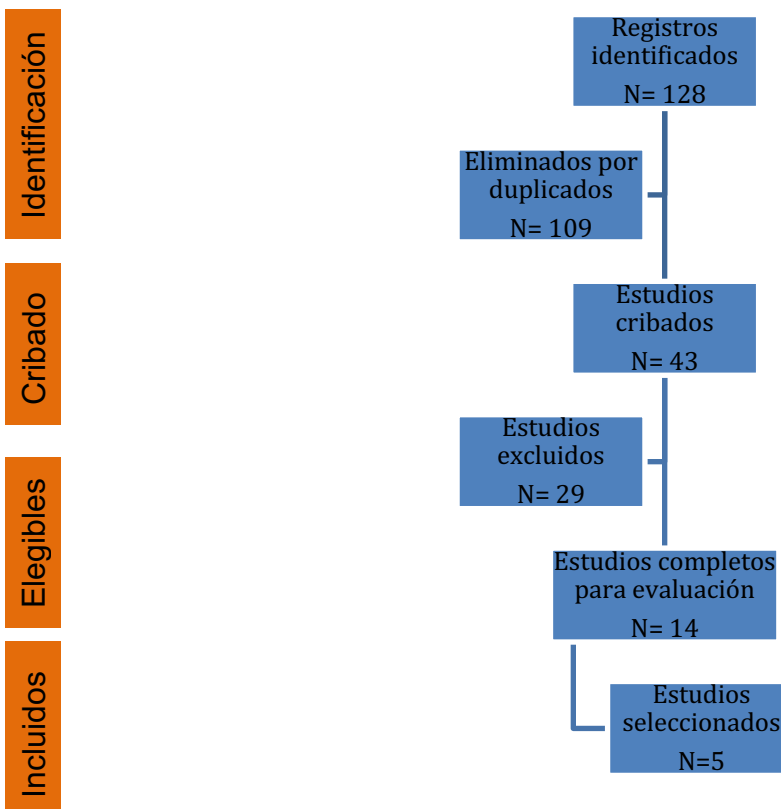
## 6. RESULTADOS

A continuación, se describen los resultados obtenidos de la revisión sistemática de la literatura.

### 6.1 SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

En la figura 1 se observa el resultado del proceso de selección de los estudios incluidos en la revisión.

Figura 1. Flujograma



## 6.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

En la tabla 2, se realiza la descripción de los estudios incluidos en la revisión, la mayoría fueron estudios observacionales, dos estudios con más de 100 pacientes, el óxido nitroso fue el anestésico inhalado usado en estos estudios. La escala FLACC, por sus siglas en inglés, (face, legs, activity, cry, consolability) fue la más usada.

El estudio de Forrester M y cols, fue un estudio observacional prospectivo que incluyó paciente pediátricos con promedio de edad de 7 años, de dos hospitales con diagnósticos de parálisis cerebral que tenían indicación de toxina botulínica para disminuir el estrés muscular y el dolor, el seguimiento fue solo hasta terminada la sesión con las escalas de dolor descritas en la tabla 2 (21).

El estudio de Brochard S y cols, fue un estudio observacional que reclutó pacientes menores de 18 años de la consulta externa, con diagnóstico de parálisis cerebral con indicación de toxina botulínica para el control de la espasticidad, independiente el número de sesiones que ya hubiesen recibido, la evaluación de los desenlaces se realizó al terminar la aplicación de la toxina (22).

En el estudio de Zier JL y cols, se incluyeron pacientes entre 1 y 17 años con diagnóstico de parálisis cerebral e indicación de toxina botulínica para control de la espasticidad, los pacientes fueron evaluados después de cada sesión de aplicación y se evaluó a los padres para evaluar la satisfacción con la técnica de anestesia (23).

El estudio de Cantador – Homer M y cols, estudio transversal de pacientes pediátricos españoles con diagnóstico de parálisis cerebral, que incluyó 4 grupos de intervención, el grupo con oxido nitroso fue el grupo dos de intervención, se tuvieron en cuenta 3 escalas para la evaluación de dolor según se describe en la

tabla 2, basados en grupos etéreos, adicionalmente se evaluó la satisfacción de los padres a las intervenciones (24).

El estudio de Kumar R y cols, fue un estudio observacional unicéntrico con pacientes pediátricos con parálisis cerebral, se realizó evaluación del dolor posterior a la intervención con toxina botulínica (25).

Tabla 2. Características de los estudios

N o.	Autor, Año	Tipo estudio	País	Intervención		Control		Escala de dolor	Ses go
				<i>n</i>	medicamento	<i>n</i>	Medicamento		
1	Forrester, 2012	Observacional	Australia	113	lidocaína /prilocaína + Oxido nitroso 50%	49	anestesia general	CHEOPS	Alto
2	Brochard, 2009	Observacional	Francia	50	lidocaína /prilocaína + Oxido nitroso 50%			FLACC	Alto
3	Zier, 2008	Ensayo aleatorizado doble ciego	Usa	25	Oxido nitroso 30-70% /placebo oxígeno	25	midazolam / solución salina	FLACC	Bajo
4	Cantador-Hornero, 2019	Observacional	España	124	Grupo I, sin sedación o crema anestésica tópica; Grupo II, inhalación de óxido nitroso;		Grupo III, sedación intravenosa profunda y Grupo IV, sedación ligera con benzodiazepinas	FLACC/FACES/WALCO Y HOWITE	Alto
5	Kumar, 2009	Observacional	Reino Unido	20	Óxido nitroso 50%	13	midazolam / solución salina	FLACC	Alto



No .	Autor, Año	Tipo estudio	País	Intervención	Cont	rol	Resultado	
							1	Forrester, 2012
2	Brochard, 2009	Observacional	Francia	50	lidocaína /prilocaína + Oxido nitroso 50%			El puntaje promedio de CHEOPS Max sobre los 50 niños fue 8.16 (rango 4-13) No se reportaron efectos adversos
3	Zier, 2008	Ensayo aleatorizado doble ciego	Usa	25	Oxido nitroso 30-70% /placebo oxígeno	25	midazolam / solución salina	Escala FLACC N2O / O2 mediana 4 Mediana de midazolam 6 P 0.01 Cefalea más frecuente en N2O

No .	Autor, Año	Tipo estudio	País	Intervención	Cont		Resultado
					rol		
4	Cantador-Hornero, 2019	Observacional	España	124	Grupo I, sin sedación o crema anestésica tópica; Grupo II, inhalación de óxido nitroso;	Grupo III, sedación intravenosa profunda y Grupo IV, sedación ligera con benzodiazepinas	El 57,6% de los pacientes experimentó un nivel de dolor menor 2, sin repote de eventos
5	Kumar, 2009	Observacional	Reino Unido	20	Óxido nitroso 50%	midazolam / solución salina	Promedio de dolor 2 (0-10), satisfacción el paciente 18, sin eventos adversos

## 7. DISCUSIÓN

La aplicación de toxina botulínica en los pacientes con parálisis cerebral ha representado una esperanza para mejorar la calidad de vida de los pacientes, sin embargo, su aplicación es dolorosa, puede requerir múltiples aplicaciones en una sola sesión, además de ser un tratamiento con sesiones entre 4 a 5 por año de forma indefinida (3).

El objetivo de este estudio fue determinar las opciones de sedación inhalatoria en pacientes menores de 18 años con parálisis cerebral que fueron sometidos a aplicación de toxina botulínica bajo sedación inhalatoria.

Esta revisión abarcó un periodo de tiempo de 20 años de publicaciones relacionadas con el tema, teniendo en cuenta que la toxina botulínica para la indicación de diferentes tipos de patología neuromuscular fue aprobada a partir de esta fecha no se decidió evaluar periodos previos (21-25).

Los estudios en su mayoría fueron observacionales (4/5), retrospectivos 3 de los 4 observacionales, el medicamento inhalado usado fue el óxido nítrico, con diferentes estrategias acompañantes o de comparación como lo describe Nugud A y cols (26).

Todos los estudios fueron realizados en pacientes menores de 18 años, solo dos estudios reportaron las características de los pacientes, los cuales tuvieron en promedio 7 años, en más del 50% niños (21-25).

Tres estudios describieron el estado funcional de los pacientes en el momento de la intervención mediante la escala GMFCS, por sus siglas en inglés, (Gross Motor Function Classification System) más del 50% de los pacientes se encontraban en clase funcional I-II, lo que indica funcionalidad con limitación leve (23-25).

Dos estudios describieron que hasta un 50% de los pacientes presentaban hemiplejía o diplejía como hallazgo de la limitación funcional, lo que se correlaciona con la baja puntuación de la escala GMFCS (23-24).

Tres estudios reportaron una media de inyecciones entre 4 y 11 por cada sesión con rango máximo de 14 (23-25).

El uso de óxido nitroso tuvo dosis que estaban entre 30 y 70%, siendo 50% la dosis usada con mayor frecuencia, no se observó una descripción mayor sobre el ajuste de dosis por peso o edad en los pacientes incluidos en los estudios (21-25).

En dos de los estudios incluidos además de la sedación inhalada se aplicó una solución tópica de corta acción para disminuir el dolor durante las punciones, esta asociación describió menores puntajes de dolor (21-22,24).

Cuatro estudios utilizaron la escala FLACC para la evaluación de dolor, las evaluaciones en promedio fueron menor a 4 en la mayoría de los estudios, lo que indica un adecuado control de dolor (22-25).

No se reportaron eventos adversos en los estudios, solo cefalea en 2 pacientes, lo que de acuerdo a lo reportado por Nugud A y cols la anestesia inhalatoria con oxido nitroso resulta en una estrategia segura en estos pacientes (21-26).

Una de las limitaciones más importantes es la heterogeneidad de los estudios en términos de la intervención y las mediciones, lo que hizo imposible la realización de un resumen metan analítico de los desenlaces.

Este estudio es una de las primeras revisiones enfocada en un grupo poblacional especial, los estudios reflejan el escaso número de pacientes disponibles y las

dificultades que existen en la evaluación de intervenciones y desenlaces en la población pediátrica (26). Sin embargo, existen revisiones de la importancia de la sedación en otros procedimientos menores, como los realizados por dermatología, aplicación de toxina botulínica para hiperhidrosis palmar y axilar, demoabrasión, trasplantes de cabello, entre otros, incluyendo población en su mayoría adulta y donde también se identifica la efectividad del óxido nítrico para una adecuada sedación y analgesia, en cuanto a desenlaces de seguridad, se describe que un 21% de los pacientes presentaron eventos adversos asociados con labilidad emocional, lo que dista de nuestra revisión en la población pediátrica, donde los eventos adversos presentados fueron pocos (27).

La generación de protocolos de atención que incluyan la sedación inhalatoria con óxido nítrico en pacientes pediátricos podría mejorar la adherencia al tratamiento y los resultados a largo plazo de la intervención con toxina botulínica (26). Adicionalmente la realización proyectos de investigación en población pediátrica para la utilización de sedación en procedimientos menores, en los que se incluyan además de las variables de eficacia y seguridad escalas para evaluación de ansiedad con y sin el uso de sedación, serian de gran relevancia para favorecer el uso de este procedimiento en todas las intervenciones y mejorar la calidad de los servicios de salud en esta población

## **8. CONCLUSIONES**

En pacientes con parálisis cerebral sometidos a aplicación de toxina botulínica para control de la espasticidad y el dolor el óxido nitroso parece una elección que disminuye el nivel de dolor del procedimiento de aplicación de toxina.

La seguridad del óxido nitroso permite sugerirlo como una alternativa segura para este grupo de pacientes con alteraciones neurológicas derivadas de la parálisis cerebral.

## 9. REFERENCIAS

1. María de las Mercedes Ruiz Brunner, & Eduardo Cuestas. (2019). The construction of cerebral palsy definition: a historical journey to the present. *Revista de La Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba*, 76(2), 113–117. <https://doi.org.ez.urosario.edu.co/10.31053/1853.0605.v76.n2.23649>
2. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. *Dev Med Child Neurol*. 2002; 44:633–640.
3. Sadowska M, Sarecka-Hujar B, Kopyta I. Cerebral Palsy: Current Opinions on Definition, Epidemiology, Risk Factors, Classification and Treatment Options. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020 Jun 12; 16:1505-1518. Doi: 10.2147/NDT.S235165. PMID: 32606703; PMCID: PMC7297454.
4. Multani, I., Manji, J., Hastings-Ison, T., Khot, A., & Graham, K. (2019). Botulinum Toxin in the Management of Children with Cerebral Palsy. *Pediatrics drugs*, 21(4), 261–281. <https://doi.org/10.1007/s40272-019-00344-8>
5. Mesterman R, Goldie N. Pain induced by Non-sedated Botulinum toxin injection. What do our patients tell us about their pain perception and what can be offered to reduce their pain experience *AACPDM*, 2014. Disponible en: <https://www.aacpdm.org/UserFiles/file/BRK20.pdf>
6. Linder-Lucht M, Kirschner J, Herrmann J, Geth K, Korinthenberg R, Berweck S, Heinen F, Mall V. 'Why do children with cerebral palsy discontinue therapy with botulinum toxin A?'. *Dev Med Child Neurol*. 2006 Apr;48(4):319-20. doi: 10.1017/S0012162206000697. PMID: 16542523.
7. Garcia Roig, C., Caprotta, G., de Castro, M. F., Germ, R. M., & Lagomarsino, E. (2008). [Analgesia and sedation in pediatric procedures Part 1: general aspects, sedation scales and pain assessment]. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 106(5), 429–434. <https://doi.org/10.1590/S0325-00752008000500010>
8. Jaime Jaramillo Mejía... [et al]; *Tratado de anestesia pediátrica / Sociedad Colombiana de anestesiología y reanimación S.C.A.R.E*, Bogotá 2015. 1936 páginas, 762-788. ISBN 978-958-8873-18-3
9. Fredy Ariza, marta Becerra, Lilian Cabas, marco Carvajal, Hernán a. Charris, Yadira estrada, Marixa guerrero, juan camilo Giraldo, maría paula Guzmán, marcela Hernández, juan Carlos Kling, Fredy López, Ana maría Manrique, feliz Ramón montes, Ismael F, rincón, José domingo rincón, maría victoria Vanegas. *Principios básicos de anestesiología*. Primera edición: Bogotá D. C. centro editorial Universidad del Rosario; marzo de 2004. Disponible en: <https://editorial.urosario.edu.co/gpd-principios-basicos-de-anestesiologia.html>
10. Dr. Juan Carlos Bocanegra. Unidad 3 Farmacocinética y farmacodinamia. Agentes anestésicos inhalados. © Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación, Scare – 2011. Abbott. Bogotá, marzo de 2010. ISBN 978-958-97432-5-6

11. Noguchi S, Nakakura S, Noguchi A, Nakama S, Tastukawa Y, Kashima T, Tabuchi H. Utility and safety of low-concentration nitrous oxide anesthesia in ptosis surgery. *Medicine baltimore*. 2021; 100: 4 (e23753).
12. Núñez, F. del R. G., Mateos, J. C. N., & Núñez, R. M. G. (2021). Indicaciones médicas de la toxina botulínica. *FMC. Formación Médica Continuada En Atención Primaria*, 28(2), 118–121. <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2020.01.009>
13. Choudhury, S., Baker, M. R., Chatterjee, S., & Kumar, H. (2021). Botulinum Toxin: An Update on Pharmacology and Newer Products in Development. *Toxins*, 13(1). <https://doi.org/10.3390/toxins13010058>
14. Registro sanitario INVIMA, Abobotulinum toxin A (*Dysport*) disponible en [http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp)
15. Registro sanitario INVIMA, Onabotulinum toxin A (*Botox*) disponible en [http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp)
16. S. Susana lillo, D., & D. Mariana Haro, D. (2014). Usos prácticos de la toxina botulínica en niños y adolescentes en medicina física y rehabilitación. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 25(2), 209–223. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(14\)70032-X](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(14)70032-X)
17. Weigl, D. M., & Arbel, N. (2007). “Why do children with cerebral palsy discontinue therapy with botulinum toxin A?” *Developmental Medicine & Child Neurology*, 49(2), 159–160.
18. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372: n71. doi: 10.1136/bmj. n71. PMID: 33782057; PMCID: PMC8005924.
19. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: i4898.
20. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. *BMJ* 2016; 355; i4919; doi: 10.1136/bmj. i4919.
21. Forrester M, Srinivasan J, Mhrshahi S, Waugh M, O'Flaherty S, Rice J, et al. Conscious sedation or general anaesthetic for intramuscular botulinum toxin injections in children - a two centre cross-sectional prospective audit. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012 Mar;16(2):215-7. doi: 10.1016/j.ejpn.2011.07.006. Epub 2011 Aug 16. PMID: 21849252.
22. Brochard S, Blajan V, Lempereur M, Garlantezec R, Houx L, Le Moine P, et al. Determining the technical and clinical factors associated with pain for children undergoing botulinum toxin injections under nitrous oxide and anesthetic cream. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011 Jul;15(4):310-5. doi: 10.1016/j.ejpn.2010.12.006. Epub 2011 Jan 26. PMID: 21273098.
23. Zier JL, Rivard PF, Krach LE, Wendorf HR. Effectiveness of sedation using nitrous oxide compared with enteral midazolam for botulinum toxin A injections in children. *Dev Med*

- Child Neurol. 2008 nov;50(11):854-8. doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.03069.x. PMID: 19046178.
24. Cantador-Hornero M, Jiménez-Espuch P, de Torres-García I, Contreras-Jiménez M, Martínez-Mezo GL, Morales de Los Santos JM, et al. Protocolo sedoanalgésico para la infiltración de toxina botulínica A en parálisis cerebral [Sedation-analgesia protocol for the injection of botulinum toxin A in cerebral palsy]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019 Nov;91(5):317-327. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.12.018. Epub 2019 Feb 19. PMID: 30795881.
  25. Kumar R, Sneade C, Littler K. Effectiveness of sedation using nitrous oxide compared with enteral midazolam for botulinum toxin A injections in children. *Dev Med Child Neurol*. 2009 oct;51(10):838-9. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03355.x. PMID: 19747281.
  26. Nugud A, Alhoot S, Agabna M, Babiker MOE, El Bashir H. Analgesia and sedation modalities used with botulinum toxin injections in children with cerebral palsy: a literature review. *Sudan J Paediatr*. 2021;21(1):6-12. doi: 10.24911/SJP.106-1604549033. PMID: 33879937; PMCID: PMC8026001.
  27. Brotzman, E. A., Sandoval, L. F., & Crane, J. (2018). Use of Nitrous Oxide in Dermatology: A Systematic Review. *Dermatologic Surgery*, 44(5), 661. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001464>

## 10. ANEXOS

### ANEXO 1. Escalas usadas con mayor frecuencia para determinar grado de sedación

Diferentes escalas de medición de la sedación		
ESCALA DE SEDACIÓN-AGITACIÓN SAAS		
7	Agitación peligrosa	Arrancándose el tubo endotraqueal, tirando de los catéteres, agrediendo al personal, arrojándose de la cama
6	Muy agitado	No está tranquilo, a pesar de explicárselo verbalmente, requiere sujeción física, mordiendo el tubo endotraqueal
5	Agitado	Ansioso o moderadamente agitado, intentando sentarse, se tranquiliza con las instrucciones verbales
4	Tranquilo y cooperador	Tranquilo, se despierta con facilidad, obedece órdenes sencillas
3	Sedado	Tendencia al sueño, despierta con los estímulos verbales, pero se vuelve a dormir, responde a órdenes sencillas
2	Muy sedado	Responde a estímulos físicos, incapaz de comunicarse u obedecer órdenes, tiene movimientos espontáneos
1	Arreactivo	Mínima o nula respuesta al dolor, no se comunica ni obedece órdenes
ESCALA DE SEDACIÓN DE RAMSAY		
1		Ansioso, agitado, incontrolable
2		Ojos abiertos, colaborador, orientado, tranquilo
3		Ojos cerrados, responde a órdenes y a mínimos estímulos
4		Dormido, responde rápidamente a estímulos lumínicos o auditivos
5		Responde a estímulos importantes (aspiración traqueal)
6		No responde a estímulos
ESCALA DE RASS		
-5	No despertable	No responde a voz ni estímulos físicos
-4	Sedación profunda	Se mueve o abre los ojos a estimulación física, no a la voz
-3	Sedación moderada	Movimientos de apertura ocular a la voz, no dirige mirada
-2	Sedación ligera	Despierta a la voz, mantiene contacto visual menos de 10 segundos
-1	Somnolencia	No completamente alerta, se mantiene despierto más de 10 segundos
0	Despierto y tranquilo	
1	Inquieto	Ansioso, sin movimientos desordenados, agresivo ni violento
2	Agitado	Se mueve de forma desordenada, lucha con el respirador
3	Muy agitado	Agresivo, se intenta arrancar tubos y catéteres
4	Combativo	Violento, representa un riesgo inmediato para el personal
ESCALA MAAS		
0	No reactivo	No se mueve ante estímulos dolorosos
1	Sólo responde al dolor	Abre los ojos o levanta los párpados o gira la cabeza hacia el estímulo o mueve los miembros con el estímulo doloroso
2	Responde al tocarle o hablarle	Abre los ojos o levanta los párpados o gira la cabeza hacia el estímulo o mueve los miembros cuando le tocan o llaman por su nombre
3	Tranquilo y cooperador	Se mueve sin estímulos externos y se coloca las sábanas y la ropa y obedece órdenes
4	En reposo y cooperador	Se mueve sin estímulos externos e intenta arrancarse los tubos o catéteres o no se cubre con la ropa
5	Agitado	Se mueve sin estímulos externos e intenta sentarse o mueve las extremidades fuera de la cama y no obedece órdenes
6	Peligrosamente agitado	Se mueve sin estímulos externos e intenta arrancarse los tubos o catéteres o se golpea con la cama o intenta agredir al personal o trata de arrojarse de la cama y no se tranquiliza cuando le hablan

#### Tomado de

M.J. Frade Mera<sup>a</sup>, A. Guirao Moya<sup>a</sup>, M.E.. Esteban Sánchez<sup>a</sup>, J. Rivera Álvarez<sup>a</sup>, A.M.. Cruz Ramos<sup>a</sup>, B. Bretones Chorro<sup>a</sup>, S.. Viñas Sánchez<sup>a</sup>, S. Jacue Izquierdo<sup>a</sup>, M.. Montane López<sup>a</sup>  
 Análisis de 4 escalas de valoración de la sedación en el paciente crítico. Elsevier. Vol. 20. Núm. 3.  
 páginas 88-94 (Julio 2009). Disponible en DOI: [10.1016/S1130-2399\(09\)72588-X](https://doi.org/10.1016/S1130-2399(09)72588-X)

**ANEXO 2.** Agentes anestésicos inhalatorios. Cuadro modificado de ginesta y gestal

<b>Anestésicos líquidos volátiles</b>				<b>Gases anestésicos</b>	
<b>ÉTERES</b>		<b>HIDROCARBUROS HALOGENADOS</b>		<b>INORGÁNICOS</b>	<b>ORGÁNICOS ALICÍCLICOS</b>
<b>ÉTERES SIMPLES</b>	<b>ÉTERES FLUORADOS</b>	<b>SIMPLES</b>	<b>FLUORADOS</b>	-Protóxido de nitrógeno	-Ciclopropano -Trimetileno
-Éter -Éter dietílico -Éter etílico -Óxido de etilo	-Metoxiflurano (Pentrane) -Isoflurano (Forane) -Desflurano -Sevo flurano -Enflurano (Ethrane)	-Cloroformo -Cloruro de etilo (cloroetano) -Tricloro etileno (Trilene)	-Halotano (Fluothane)		

Tomado de

González-García ma. Aragón-peña a. Álvarez-escudero j. Cortés-Laiño j. Gándara-Rey j. Novo Fernández I. Núñez-turrón j. Pereira-espinel jl. Rega-Piñeiro j. Uriel-Latorre b. y grupo de trabajo de salud laboral. Protocolos de vigilancia sanitaria específica agentes, anestésicos inhalatorios, comisión de salud pública consejo interterritorial del sistema nacional de salud, disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/docs/anestésicos.pdf>

**ANEXO 3.** Concentración alveolar mínima de anestésicos inhalados.

<b>ANESTÉSICO</b>	<b>C.A.M. 50% (Vol. %)</b>	<b>C.A.M. 95% (Vol. %)</b>
<i>Desflurano</i>	6,0	7,80
<i>Óxido nitroso</i>	105	136,5
<i>Sevoflurano</i>	2,0	2,6
<i>Isoflurano</i>	1,2	1,56
<i>Enflurano</i>	1,7	2,21
<i>Halotano</i>	0,75	0,98

Tomado y modificado de

Dr. Juan Carlos Bocanegra. Unidad 3 Farmacocinética y farmacodinamia. Agentes anestésicos inhalados. © Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación, Scare – 2011. Abbott. Bogotá, marzo de 2010. ISBN 978-958-97432-5-6.

