



TÍTULO

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN DE
MIDAZOLAM Y KETAMINA COMPARADO CON MIDAZOLAM Y
FENTANILO COMO SEDOANALGESIA INTRAVENOSA PARA LA
REDUCCIÓN DE FRACTURAS EN NIÑOS**

AUTORA

Patricia Luisa Martínez Martínez

Esta edición electrónica ha sido realizada en 2017

Directora	M ^a . Teresa Alonso Salas
Tutor	Juan Antonio García Hernández
Curso	<i>Máster Universitario en Urgencias y Emergencias Pediátricas (2015/16)</i>
ISBN	978-84-7993-764-5
©	Patricia Luisa Martínez Martínez
©	De esta edición: Universidad Internacional de Andalucía
Fecha documento	2017



Reconocimiento-No comercial-Sin obras derivadas

Usted es libre de:

- Copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra.

Bajo las condiciones siguientes:

- **Reconocimiento.** Debe reconocer los créditos de la obra de la manera especificada por el autor o el licenciador (pero no de una manera que sugiera que tiene su apoyo o apoyan el uso que hace de su obra).
- **No comercial.** No puede utilizar esta obra para fines comerciales.
- **Sin obras derivadas.** No se puede alterar, transformar o generar una obra derivada a partir de esta obra.
- *Al reutilizar o distribuir la obra, tiene que dejar bien claro los términos de la licencia de esta obra.*
- *Alguna de estas condiciones puede no aplicarse si se obtiene el permiso del titular de los derechos de autor.*
- *Nada en esta licencia menoscaba o restringe los derechos morales del autor.*

MEMORIA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

TÍTULO: Eficacia y seguridad de la administración de midazolam y ketamina comparado con midazolam y fentanilo como sedoanalgesia intravenosa para la reducción de fracturas en niños.

Investigador/a principal: Patricia Luisa Martínez Martínez.

TIPO DE PROYECTO: Individual.

DURACIÓN: 2 años.

RESUMEN (Objetivos y metodología del proyecto):

INTRODUCCIÓN:

Existe una gran variedad de agentes farmacológicos disponibles para la sedoanalgesia en procedimientos en Urgencias pediátricas, como es la reducción de fracturas. Sin embargo, clásicamente los pacientes pediátricos que consultan por traumatismos han recibido una medicación insuficiente o inadecuada frente al dolor. Una combinación muy utilizada ha sido la asociación de midazolam y fentanilo. En los últimos años, se ha estudiado el uso de ketamina, un agente analgésico y sedante, así como la asociación de ketamina y midazolam en Urgencias, observándose una menor incidencia de efectos adversos respiratorios y, según algunos estudios, una mayor efectividad que la combinación fentanilo-midazolam en el control del dolor y ansiedad, en la reducción de fracturas en niños.

OBJETIVOS:

Comprobar una mayor eficacia y seguridad de la administración de midazolam y ketamina como sedoanalgesia intravenosa en la reducción de fracturas en niños en un Servicio de Urgencias pediátricas, comparado con la administración de midazolam y fentanilo, y de forma secundaria estandarizar la sedoanalgesia administrada en este servicio.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizará un ensayo clínico aleatorizado y controlado, a triple ciego. Se seleccionarán los sujetos de entre los pacientes pediátricos diagnosticados de fractura ósea en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario de Guadalajara, que acudan entre enero de 2017 y diciembre de 2018, según los criterios de inclusión y exclusión del estudio. Se recogerán variables epidemiológicas, clínicas y de resultado, como la puntuación en la escala Pediatric Objective Pain Scale, el nivel de ansiedad según la Escala de Ramsey, o el nivel de dolor según la puntuación en la Escala analógica de color según el paciente, durante la reducción, entre otras. Se realizará un análisis estadístico de los resultados, para confirmar la hipótesis planteada.

Finalidad del proyecto, antecedentes y estado actual de los conocimientos científico-técnicos.

Los traumatismos en edad infantil son uno de los motivos de consulta más frecuentes en los servicios de Urgencias pediátricas. En ellos a menudo se producen fracturas óseas, siendo más frecuentes a partir de los 6 años de edad. Algunas series describen una incidencia de fracturas entre los 4 y los 11 años de 61,5 casos por cada 10.000 niños. En otras series la incidencia de fracturas es incluso mayor: 360 casos por cada 10.000 niños menores de 14 años (1). En pediatría las fracturas más frecuentes son las de miembro superior, que suponen entre el 30 y el 55% del total de fracturas en niños, según las series (2). Según la Encuesta de morbilidad hospitalaria del año 2000 del Instituto Nacional de Estadística, la incidencia de fracturas es de 134 casos por cada 10.000 niños de 5 a 14 años en nuestro país, siendo la incidencia de fracturas de miembros superiores de 52 casos por cada 10.000 niños en este grupo de edad (3).

Las fracturas, con mucha frecuencia, producen dolor y ansiedad en los niños. A ello se suma la posible angustia de encontrarse en un medio desconocido al recibir atención hospitalaria, con personas desconocidas y la necesidad en muchas ocasiones de procedimientos dolorosos y que pueden aumentar aún más la ansiedad en estos pacientes (4).

Una gestión adecuada en el Servicio de Urgencias requiere un manejo eficaz del dolor y la ansiedad. Debería contemplarse la valoración sistemática del dolor como parte de la evaluación en Urgencias ya que es un síntoma que puede requerir un tratamiento específico, su control facilitaría la realización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos (como la reducción de fracturas) y limitaría su repercusión sobre la situación hemodinámica del paciente (5). Los beneficios potenciales de una sedoanalgesia efectiva durante la reducción de fracturas incluyen la disminución del miedo y disconfort del paciente, la satisfacción de pacientes, padres y médicos, la disminución del uso de recursos, la mejora en el resultado de la reducción de la fractura y la disminución de la dependencia del uso de anestesia general (6). Es importante resaltar el impacto económico que supondría la reducción de fracturas en niños con una sedoanalgesia adecuada en un Servicio de Urgencias, lo que evitaría un gran número de intervenciones quirúrgicas para su reducción, así como ingresos hospitalarios.

Sin embargo, clásicamente los pacientes pediátricos que consultan por traumatismos han recibido una medicación insuficiente o inadecuada frente al dolor (7). Los motivos de ello parecen ser la falta de consenso acerca de qué tipo de sedoanalgesia utilizar en estos casos y cómo llevar a cabo la monitorización, la falta de familiaridad del médico en urgencias con esta medicación y la dosificación adecuada, y el temor de los efectos adversos de estos fármacos (4).

Una combinación farmacológica clásica para la sedoanalgesia en el Servicio de Urgencias ha sido la administración de una benzodiacepina como el midazolam y un opioide como el fentanilo.

El midazolam es una benzodiacepina de vida media corta, siendo agonista indirecto del receptor GABA-A. Tiene efecto sedante, hipnótico, ansiolítico, amnésico anterógrado y anticonvulsivante. Su inicio de acción por vía endovenosa es rápido (2-3 minutos) con una duración del efecto sedante de 20-30 minutos. La dosis inicial intravenosa es de 0,02-0,2 mg/kg. Se debe continuar con la mitad o un cuarto de la dosis inicial hasta alcanzar el

efecto sedante deseado o bien una dosis global de 0,6 mg/kg. Como efectos adversos destacan la hipoxemia, apnea, laringoespasma, hipotensión, somnolencia, excitación paradójica y vómitos, entre otros.

El fentanilo es un opioide agonista puro con efecto analgésico potente que ejerce su acción por ocupación de receptores pre y post-sinápticos específicos, a nivel de SNC, periférico y autónomo. No tiene efecto techo por lo que al aumentar la dosis aumentamos su efecto analgésico pero también sus efectos secundarios. Tiene un inicio de acción muy rápido por vía endovenosa (30-60 segundos) y una duración de 30-60 minutos. Se recomienda la administración titulando sus efectos, es decir, administrando una primera dosis a la dosis mínima recomendada (1 mcg/kg), valorar el efecto deseado y si no se consigue éste en el tiempo suficiente, administrar una dosis adicional que será la mitad de la primera. Los efectos adversos más comunes son náuseas, vómitos, euforia, hipotensión arterial, convulsiones, depresión respiratoria o rigidez torácica.

Otro fármaco analgésico utilizado con frecuencia para la sedoanalgesia en el Servicio de Urgencias es la ketamina. Se trata de un antagonista del receptor NMDA y es el único fármaco que por sí solo provoca sedación, analgesia, amnesia e inmovilización. Produce anestesia disociativa manteniendo los reflejos protectores de la vía aérea, una respiración espontánea y estabilidad cardiopulmonar. La dosis inicial intravenosa es 1-2 mg/kg, y si es necesario dosis adicionales a 0,5-1 mg/kg. El tiempo de inicio de acción es de 1 minuto, con una duración de 6-15 minutos. Algunos de sus efectos adversos son aumento de tensión arterial y frecuencia cardíaca, aumento de secreciones traqueobronquiales, vómitos, nistagmo, movimientos tónico-clónicos, agitación y pesadillas, entre otros, siendo la depresión respiratoria o apnea raros.

En los últimos años, se ha estudiado la asociación de ketamina y midazolam en Urgencias, observándose una sedación más rápida y más predecible que con el midazolam solo, y una menor incidencia de efectos adversos respiratorios. Sin embargo, hasta el momento, no se ha demostrado que la administración conjunta de los dos fármacos disminuya el riesgo de agitación, alucinaciones o pesadillas asociado al uso de la ketamina (5, 8).

Kennedy et al realizaron un estudio prospectivo experimental aleatorizado en pacientes de 5 a 15 años que comparaba la sedoanalgesia con fentanilo-midazolam frente a ketamina-midazolam en la reducción de fracturas o luxaciones. Detectaron que los pacientes que recibieron ketamina y midazolam presentaron menos ansiedad y dolor, con una mayor satisfacción del traumatólogo que los trató, por lo que lo consideraron más efectivo que la combinación fentanilo-midazolam, aunque el tiempo de recuperación era mayor que en este grupo. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a efectos adversos salvo en el caso de vómitos que fueron más frecuentes en el grupo que recibió ketamina-midazolam (4).

Migita et al llevaron a cabo una revisión de 8 estudios controlados y aleatorizados en población pediátrica que evaluaban la efectividad y seguridad de diversas pautas de sedoanalgesia para la reducción de fracturas en el Servicio de Urgencias. Observaron que la combinación de ketamina y midazolam era más efectiva en la disminución del dolor y la ansiedad respecto al uso de fentanilo-midazolam o fentanilo-propofol, y era más segura al observarse menos efectos adversos a nivel respiratorio asociados a su uso (aunque requería tiempos de recuperación más largos, y se asociaba a mayor frecuencia de vómitos) (6).

Lee-Jayaram et al realizaron un estudio prospectivo controlado y aleatorizado que comparaba la eficacia de la combinación de ketamina-midazolam en reducción de fracturas

frente a etomidato-fentanilo en una muestra de 23 niños. Se trata de una muestra pequeña pero detectaron que el grupo que recibió etomidato-fentanilo presentó mayor ansiedad según las escalas que el grupo que recibió ketamina-midazolam. El grupo que recibió ketamina-midazolam presentó menos dolor y mayor satisfacción del procedimiento según los padres, aunque el tiempo de sedación y recuperación fue mayor. No hubo diferencias significativas en cuanto a eventos adversos (9).

Rubinstein et al realizaron un estudio prospectivo experimental, aleatorizado, a doble ciego en una muestra de niños de 1 a 10 años que comparaba la eficacia de la sedoanalgesia oral con ketamina frente a midazolam, en la sutura de heridas. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a valoración del dolor aunque sí en la necesidad de administrar sedoanalgesia intravenosa para realizar el procedimiento, que ocurrió en más pacientes del grupo que recibió ketamina oral. Por tanto concluían que no era recomendable utilizar la ketamina oral como único agente en la sedoanalgesia de este tipo de procedimientos (10).

En cuanto a la evaluación de los eventos adversos asociados a la sedoanalgesia en procedimientos dolorosos, Pittetti et al realizaron un estudio prospectivo descriptivo en una muestra de 1244 procedimientos (que incluían reducción de fracturas, sutura de heridas o punción lumbar, entre otras) en pacientes de 0 a 21 años sobre la eficacia y seguridad de diferentes pautas de sedoanalgesia (como midazolam, fentanilo-midazolam intravenosos, ketamina-midazolam-atropina intravenosos o intramusculares) en urgencias pediátricas. Encontraron que los pacientes que recibieron fentanilo-midazolam experimentaban más complicaciones o reacciones adversas durante la sedoanalgesia que los que recibieron ketamina-midazolam-atropina intravenosos. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves (como hipoxemia) y fácilmente tratables (11).

En una revisión y meta-análisis reciente publicado en 2016, Bellolio et al incluyeron y analizaron 41 estudios observacionales y ensayos controlados y aleatorizados de sedoanalgesia en procedimientos en el Servicio de Urgencias en pacientes menores de 18 años. Objetivaron que los eventos adversos graves eran raros en la sedoanalgesia en procedimientos pediátricos en urgencias y que no se podía concluir que existiera un fármaco ideal único para todas las situaciones. Encontraron que la ketamina fue la medicación más frecuentemente usada en la sedoanalgesia para procedimientos. Los vómitos y la agitación fueron los eventos adversos más frecuentes. Detectaron que la combinación ketamina-midazolam y ketamina-propofol tenían una incidencia similar de agitación o hipoxia, y que la ketamina se asociaba a una relativamente alta incidencia de vómitos, comparada con otras medicaciones, aunque esta incidencia disminuía con el uso concomitante de ondansetrón, según un estudio aleatorizado, controlado con placebo. También objetivaron una incidencia de laringoespasma muy baja (0,3%), siendo más frecuente con el uso de ketamina sobre todo, o propofol. Otros agentes farmacológicos se asociaban a una incidencia más alta de efectos adversos respiratorios o cardiovasculares, como el propofol (hipoxia, apnea o hipotensión) o el etomidato (hipoxia, bradicardia o hipotensión) (12).

Se debe destacar que existen escasos estudios en la literatura en población pediátrica como el que se pretende llevar a cabo. La mayoría son estudios observacionales, existiendo algún ensayo clínico controlado, aunque con pequeñas muestras de pacientes. A menudo extraer conclusiones es difícil ya que no existe un consenso claro sobre qué escalas de valoración del dolor y de ansiedad utilizar. Es complicado comparar resultados de diferentes estudios que utilizan diferentes escalas de medida (6).

Existen diversas escalas de medida del dolor basadas en sistemas gráficos, analógicos o numéricos. Además pueden ser objetivas o subjetivas. La elección de la escala no es tan importante como la aplicación sistemática de un método de evaluación del dolor, que debe ser adecuado a la edad del paciente. Una de las escalas que combinan datos expresivos y dinámicos como el llanto, agitación o movimientos con parámetros fisiológicos como la tensión arterial es la Pediatric Objective Pain Scale (figura 1), sin embargo no se han encontrado estudios en la literatura que utilicen este tipo de escala para comparar la eficacia de los diferentes fármacos analgésicos y sedantes, sino que es más habitual el uso de escalas subjetivas.

Las escalas subjetivas de dolor son muy útiles porque el propio paciente puede expresar su nivel de dolor. En función de la edad se pueden usar escalas de dibujos faciales (como la Escala Facial de Wong-Baker) o de colores (útiles a partir de los 3 años), la Escala Analógica Visual o la Escala Numérica (útiles a partir de 6 años), entre otras (5). Tsze et al llevaron a cabo un estudio en pacientes de entre 4 y 17 años para determinar la validez de la Escala Facial del Dolor Revisada y la Escala Analógica de Color (figura 2) en pacientes pediátricos, detectando una fuerte validez de estas escalas sobre todo en niños mayores de 7 años, siendo cuestionable en niños menores (13, 14).

En base a estos datos, se pretende comparar la eficacia, en primer lugar, y de forma secundaria, la seguridad, de la administración intravenosa de midazolam y ketamina en la reducción de fracturas en niños, frente a midazolam y fentanilo, en un Servicio de Urgencias pediátricas. Se pretende evaluar los resultados mediante escalas objetivas y subjetivas válidas en población pediátrica, con el objetivo final de optimizar y estandarizar la sedoanalgesia administrada en procedimientos terapéuticos en el Servicio de Urgencias pediátricas, en nuestro medio.

Bibliografía más relevante.

1. Lyons RA, Sellstrom E, Delahunty AM, Loeb M, Varilo S. Incidence and cause of fractures in European districts. *Arch Dis Child.* 2000;82:452-455.
2. Libro Fracturas infantiles conceptos y principios, Julio de Pablos. 2005.
3. Encuesta de morbilidad hospitalaria, 2000. Instituto Nacional de estadística (www.ine.es).
4. Kennedy RM, Porter FL, Miller JP, Jaffe DM. Comparison of fentanyl/midazolam with ketamine/midazolam for pediatric orthopedic emergencies. *Pediatrics,* 1998;102:956-963.
5. Canapé Zache S, Benito Fernández FJ. Manual de Analgesia y Sedación en Urgencias de Pediatría. Madrid: Ergón; 2009.
6. Migita RT, Klein EJ, Garrison MM. Sedation and analgesia for pediatric fracture reduction in the emergency department: A systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med,* 2006;160:46-51.
7. Cimpello LB, Khine H, Avner JR. Practice patterns of pediatric versus general emergency physicians for pain management of fractures in pediatric patients. *Pediatr Emerg Care.* 2004;20:228-232.
8. Meyer S, Grundmann U, Gottschling S, Kleinschmidt S, Gortner L. Sedation and analgesia for brief diagnostic and therapeutic procedures in children. *Eur J Pediatr,* 2007;166:291-302.
9. Lee-Jayaram JJ, Green A, Siembieda J, Gracely EJ, Mull CC, Quintana Eileen et al. Ketamine/midazolam versus etomidate/fentanyl. Procedural sedation for pediatric orthopedic reductions. *Pediatr Emer Care,* 2010;26:408-412
10. Rubinstein O, Barkan S, Breitmart R, Berkovitch S, Toledano M, Weiser G et al. Efficacy of oral ketamine compared to midazolam for sedation of children undergoing laceration repair: A double-blind, randomized, controlled trial. *Medicine,* 2016;95:26(e3984).
11. Pitetti RD, Singh S, Pierce MC. Safe and efficacious use of procedural sedation and analgesia by nonanesthesiologists in a Pediatric Emergency Department. *Arch Pediatr Adolesc Med,* 2003;157:1090-1096.
12. Bellolio MF, Puls HA, Anderson JL, Gilani WI, Murad MH, Barrionuevo P et al. Incidence of adverse events in paediatric procedural sedation in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open,* 2016;6:e011384.
13. Tsze DS, Von Baeyer CL, Bulloch Blake, Dayan PS. Validation of self-report pain scales in children. *Pediatrics,* 2013;132:e971-e979.
14. Valdivielso A. Fisiopatología y valoración. *An Pediatr Contin.* 2004;2:63-72.

Hipótesis

La sedoanalgesia obtenida en niños con la administración endovenosa de midazolam y ketamina es más eficaz y segura que la combinación de midazolam y fentanilo en la reducción de fracturas en un Servicio de Urgencias.

Objetivos

Objetivos principales:

- Demostrar científicamente que la administración endovenosa de midazolam y ketamina para reducir las fracturas en niños en un Servicio de Urgencias, es más eficaz y segura que la combinación de midazolam y fentanilo.

Objetivos secundarios:

- Optimizar y estandarizar la sedoanalgesia administrada en procedimientos terapéuticos en el Servicio de Urgencias pediátricas, como son las reducciones de fracturas.

- Describir las características epidemiológicas y clínicas de las fracturas de extremidades superiores en población pediátrica.

Metodología (Diseño, sujetos de estudio, variables, recogida y análisis de datos y limitaciones del estudio)

1. Diseño del estudio:

Tipo de diseño:

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado controlado, a triple ciego.

2. Sujetos del estudio:

- Tamaño muestral:

Se seleccionarán de entre todos los pacientes pediátricos diagnosticados de fractura ósea en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario de Guadalajara, que acudan entre el 1 de enero de 2017 y el 31 de diciembre de 2018, los que cumplan los criterios de inclusión citados en el siguiente apartado.

- Criterios de inclusión:

- Niños de entre 5 y 12 años de edad diagnosticados en el Servicio de Urgencias de fractura ósea en extremidades superiores, que precisen sedoanalgesia para llevar a cabo una reducción conservadora de la fractura.

- Aceptación de consentimiento informado por parte del niño y/o padres o tutores legales

- Criterios de exclusión:

- Edad inferior a 5 años y superior a 12 años.
- Niños con fractura ósea en otras localizaciones.
- Niños con fractura ósea que precisa tratamiento quirúrgico.
- Niños que han sufrido un traumatismo o politraumatismo grave (por ejemplo que presenten insuficiencia respiratoria o traumatismo grave que obligue a la intubación o ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos).
- Niños que presentan alguna enfermedad de base (cardíaca, respiratoria, neurológica, psiquiátrica, renal, hepática), contraindicación y/o hipersensibilidad a la sedoanalgesia con midazolam, fentanilo y/o ketamina.
- Niños con dificultades para la comunicación, que conlleven incapacidad del niño para responder a los cuestionarios a priori (niños con algún tipo de discapacidad, trastornos del espectro autista o similares).

3. Variables del estudio:

a) Variables epidemiológicas:

- Fecha de nacimiento (día/mes/año).
- Edad (meses o años).
- Sexo (varón/mujer).
- Peso (kg).
- Actividad del niño cuando ocurre la fractura (deporte/juegos al aire libre/doméstica/colegio/tráfico)

b) Variables clínicas:

- Síntomas/Signos clínicos: dolor basal en la primera evaluación clínica en Urgencias (puntuación en la Escala analógica de color según el propio paciente, 0-10), inflamación (sí/no), deformidad (sí/no), hematoma (sí/no), impotencia funcional (sí/no).
- Lugar anatómico de la fractura.
- Medicación administrada previamente a la sedación (paracetamol/ ibuprofeno/ metamizol)
- Tiempo de ayunas (horas).

c) Variables de resultado:

- Principal: puntuación en la escala Pediatric Objective Pain Scale durante la reducción, según el pediatra que administra la sedoanalgesia (0-10).
- Secundarias:

- nivel de ansiedad durante la reducción según la Escala de Ramsey, según el pediatra que administra la sedoanalgesia (1-6).
- nivel de dolor en la Escala analógica de color durante la reducción, según el propio paciente (0-10).
- satisfacción general del pediatra que administra la sedoanalgesia (puntuación en una escala numérica de 0-10)
- satisfacción general de los padres si han estado presentes en el procedimiento (puntuación en una escala numérica de 0-10)
- satisfacción general del traumatólogo que realiza la reducción (puntuación en una escala numérica de 0-10)
- amnesia del procedimiento (si/no)
- necesidad de dosis extra de sedoanalgesia (si/no)
- dosis total necesaria administrada de midazolam (mg/kg), fentanilo (mcg/kg) y/o ketamina (m/kg).
- constantes clínicas del paciente: frecuencia cardiaca (lpm), frecuencia respiratoria (rpm), saturación transcutánea de oxígeno, tensión arterial (mmHg). Registradas cada 5 minutos durante el procedimiento y cada 10 minutos durante el periodo de recuperación.
- tiempo desde el inicio de la administración de la sedoanalgesia hasta puntuación deseable de nivel de ansiedad según la Escala de Ramsey (nivel 2: colaborador, tranquilo, orientado, somnoliento, apertura espontánea de ojos).
- tiempo de recuperación del paciente a la normalidad (nivel de conciencia y constantes previos al procedimiento) tras la sedoanalgesia (minutos).
- tiempo de estancia en el Servicio de Urgencias desde la administración de la sedoanalgesia hasta el alta (minutos). Se consideran criterios de alta la recuperación del nivel de conciencia y constantes vitales previos a la sedoanalgesia y una tolerancia adecuada a la ingesta oral de líquidos.
- desarrollo de complicaciones o eventos adversos durante el procedimiento o durante el periodo de recuperación: náuseas/vómitos (si/no), hipoxemia definida como saturación transcutánea de oxígeno inferior a 93% (si/no), bradipnea (si/no), apnea (si/no), aspiración (si/no), estridor (si/no), agitación (si/no), alucinaciones (si/no), convulsiones (si/no), bradicardia (si/no), arritmias (si/no), hipotensión (si/no), exantema o rash (si/no), otras.
- necesidad de administrar antídoto (si/no) y cuál (naloxona/flumazenilo).

4. Metodología para la recogida y análisis de datos:

A los padres y/o tutores de los pacientes seleccionados se les informará verbalmente y por escrito de todo lo concerniente al presente estudio y se obtendrá el consentimiento informado por escrito para la participación en el mismo.

Se recogerán los datos de las variables epidemiológicas y clínicas de los sujetos que cumplen los criterios de inclusión y éstos serán asignados de forma aleatoria mediante

aleatorización simple (utilizando un generador de números aleatorios oculto al investigador) en dos grupos de intervención: uno de los grupos recibirá como sedoanalgesia previo al procedimiento midazolam (dosis 0,1 mg/kg) y fentanilo (dosis 1 mcg/kg) intravenosos, y el otro grupo recibirá midazolam (dosis 0,1 mg/kg) y ketamina (dosis 1 mg/kg) intravenosos.

Durante el procedimiento y una vez finalizado se recogerán las diferentes variables de resultado. Debemos destacar la condición de triple ciego del estudio, ya que ni los pacientes ni sus padres o tutores ni los pediatras investigadores que llevan a cabo el proceso de sedoanalgesia, y posteriormente analizarán los datos, conocerán la medicación recibida por cada sujeto del estudio.

Antes de comenzar el procedimiento se acuerda con los padres o tutores la decisión de permanecer con su hijo (sujeto del estudio) durante el procedimiento o no. Si eligen permanecer con ellos durante el procedimiento, se recogerá la variable “satisfacción general de los padres (puntuación en una escala numérica de 0-10)”.

Métodos estadísticos:

Para el análisis estadístico de los resultados, se utilizará el paquete estadístico SPSS versión 22 (Statistics Package for Social Sciences). Se creará una base de datos en SPSS de las variables.

Se establecerá un nivel de significación estadística de una $p < 0,05$.

Se realizará un análisis descriptivo de los datos epidemiológicos y clínicos y se calcularán las frecuencias y los porcentajes para las variables cualitativas, y las medianas e intervalos intercuartiles para las variables cuantitativas.

Se realizará un análisis bivariante para comprobar la relación entre la variable independiente (fármacos asignados) y las variables dependientes (como las escalas de dolor).

En los análisis bivariantes, para la comparación de medias se utilizará la *t* de Student o análisis de la varianza si se cumplen los supuestos de normalidad. Si así no fueran, se utilizarán test no paramétricos como Mann-Whitney o Kruskal-Wallis. Para la comparación de porcentajes se utilizará la χ^2 .

Se realizará un estudio para comprobar si el azar ha homogeneizado correctamente a los sujetos en función del grupo de intervención. En caso de que haya factores predictores de respuesta no adecuadamente equilibrados entre los dos grupos de intervención, se realizará post-hoc un estudio mediante regresión lineal multivariable ajustando por factores predictores para un correcto ajuste.

Tamaño muestral:

Para el cálculo del tamaño muestral, se asumirá un error de tipo I (alfa) de un 5% y un error de tipo II (beta) de un 20%.

Estimando una diferencia en la escala Pediatric Objective Pain Scale de 2 puntos a favor del grupo de Midazolam+Ketamina frente a Midazolam+Fentanilo, una desviación típica de 3, se establece que con 36 sujetos en cada grupo se podrían lograr diferencias estadísticamente significativas y clínicamente relevantes.

Asumiendo un 5% de pérdidas, se reclutarán 8 pacientes más. Por tanto, el tamaño muestral será a priori de 80 sujetos.

Se estima que existen aproximadamente unos 20.000 niños en Guadalajara entre 5 y 14 años. Si la incidencia de fracturas de miembros superiores es de 52 casos por 10.000 niños en ese grupo de edad, se producirían aproximadamente 200 fracturas en dos años. Asumiendo que se recluten según criterios de inclusión y exclusión el 50% de los sujetos (y que tanto padres o tutores autoricen la participación en el estudio) así como que los investigadores implicados puedan realizar el estudio durante la atención continuada, será necesario un periodo de dos años para el reclutamiento estimado según el tamaño muestral necesario del estudio.

5. **Limitaciones del estudio:**

- Posible dificultad para reclutar el número necesario de sujetos en la provincia del estudio (Guadalajara), por lo que quizás sería preciso ampliar el número de centros que participen en el estudio para el reclutamiento (planteando un estudio multicéntrico).
- Pérdida de pacientes al no completar el procedimiento.
- Sólo se evalúa a pacientes de edades comprendidas entre 5 y 12 años; sería interesante estudiar a pacientes de menor edad pero surgen complicaciones a la hora de utilizar escalas de valoración del dolor que son edad-dependientes. Hemos intentado limitar la edad de los sujetos del estudio para utilizar sólo un tipo de escala de valoración del dolor.
- El amplio número de escalas del dolor y del grado de sedación del paciente que existen, la necesidad de usar diferentes escalas en función de la edad y la gran variabilidad de escalas usadas en los distintos estudios en la literatura puede afectar la comparabilidad entre estudios.
- Evaluar la satisfacción general del procedimiento a padres y al propio paciente al finalizar el mismo (a muy corto plazo), y no evaluar la experiencia mediante una entrevista a corto o medio plazo (por ejemplo unos días o una semana después). Sería interesante y se obtendría más información complementaria si se evaluara la satisfacción del procedimiento a medio plazo.
- No excluir a pacientes que han tomado medicación analgésica previamente a la reducción de la fractura (podría influir en los resultados del estudio). Aunque se asume que mediante el proceso de aleatorización, los dos grupos serán equiparables en cuanto a la administración de analgesia previa.
- Durante el procedimiento, la diferentes medicaciones utilizadas pueden producir alteraciones pupilares que orienten sobre qué medicación se está utilizando, lo que puede conllevar la pérdida del ciego. Se podría valorar el uso de gafas o antifaz por el sujeto que lo oculten, para intentar evitarlo.

Plan de trabajo (Etapas de desarrollo y distribución de tareas de todo el equipo investigador, y las asignaciones previstas para el personal técnico que se solicita. Indicar también el lugar de realización del proyecto)

El lugar de realización del proyecto será el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario de Guadalajara.

En primer lugar se ha procedido a la revisión bibliográfica del tema, en distintas bases de datos, principalmente PubMed. Posteriormente se ha decidido el diseño del estudio (un ensayo clínico controlado y aleatorizado), teniendo en cuenta que el objetivo buscado es comparar una intervención terapéutica entre dos grupos, por lo que nos parece el diseño más adecuado.

A continuación se procederá a la selección de sujetos, mediante los criterios de inclusión y exclusión ya comentados, de entre todos los pacientes pediátricos diagnosticados de fractura ósea en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario de Guadalajara, durante el periodo del estudio. A los padres o tutores de los pacientes que sean seleccionados, se les informará de forma verbal y por escrito detalladamente sobre la participación en el estudio, y se pedirá su consentimiento informado. Posteriormente, se procederá a la recogida de datos epidemiológicos y clínicos de dichos sujetos. A continuación, cada sujeto será asignado a cada intervención de forma aleatoria, mediante aleatorización simple (utilizando un generador de números aleatorios oculto al investigador). Se establecerá una espera de 4 horas tras la ingesta oral de líquidos y 6 horas tras la ingesta oral de alimentos sólidos para realizar el procedimiento.

El procedimiento se llevará a cabo en la Sala de Traumatología de Urgencias, donde se dispone del material necesario para la monitorización del paciente, para reanimación, medicación necesaria en el caso de efectos adversos, etc. Según la intervención que le corresponda a cada paciente por aleatorización, la enfermera que participe en el procedimiento abrirá un sobre cerrado, preparado por el personal del Servicio de Farmacia, que contiene la medicación asignada e instrucciones para cargar la dosis correspondiente según el peso del paciente, y será la única persona que conozca el tratamiento recibido por cada sujeto (de esta forma, tanto pacientes como padres o tutores, el traumatólogo y el pediatra-investigador encargado de la sedoanalgesia desconocen la intervención en cada sujeto, manteniéndose el triple ciego). El médico encargado de administrar la sedoanalgesia será un pediatra con experiencia en Cuidados intensivos pediátricos, y el principal investigador del proyecto.

En el caso de que ocurran efectos adversos significativos, el médico responsable de la sedoanalgesia solicitará a la enfermera que informe sobre qué medicación se ha administrado para garantizar un óptimo manejo médico de la situación, en cuyo caso se perdería el enmascaramiento o ciego.

Durante el procedimiento y tras su finalización (durante el periodo de recuperación), se recogerán las diferentes variables de resultado. La recogida de datos será llevada a cabo por uno o dos investigadores de nuestro grupo. Se recogerán en una base de datos en el paquete estadístico SPSS. Posteriormente se realizará el análisis estadístico y se emitirán las conclusiones en función de los resultados.

Por último se procederá a la difusión del estudio, mediante la publicación de los resultados en revistas científicas de alto impacto.

Experiencia del equipo investigador sobre el tema.

Participé como investigador colaborador en 2011 en el “Proyecto Gen-D-Res: Evaluación de la influencia del componente genético y de los niveles de vitamina D en la susceptibilidad individual y pronóstico de la infección por virus influenza, virus respiratorio sincitial y otros agentes respiratorios”.

No he participado en proyectos de investigación similares sobre sedoanalgesia en procedimientos en el Servicio de Urgencias pero tengo una experiencia asistencial en este campo de tres años, un año como residente en Cuidados críticos y Urgencias pediátricas y dos años como adjunto de Pediatría en Urgencias pediátricas.

Plan de difusión.

1. Relevancia del proyecto en cuanto a su impacto clínico, asistencial y/o desarrollo tecnológico.

2. Relevancia del proyecto en cuanto a su impacto bibliométrico.

Dada la gran variedad de agentes farmacológicos disponibles para la sedoanalgesia en procedimientos diagnósticos o terapéuticos en Urgencias pediátricas, la elección de un determinado fármaco va a depender en muchas ocasiones principalmente de la experiencia individual del médico que realice la sedación, aunque también influirán otros aspectos como la disponibilidad de fármacos a nivel hospitalario.

Los ensayos clínicos controlados en población pediátrica son más escasos que en adultos, y en muchas ocasiones se trata de muestras pequeñas. Si se pudiera llevar a cabo este estudio con una muestra suficientemente grande y se confirmara nuestra hipótesis, es decir, comprobando la mayor eficacia de la combinación de midazolam y ketamina frente a midazolam y fentanilo intravenosos (una asociación clásicamente utilizada en niños para la realización de procedimientos) como sedoanalgesia para la reducción de fracturas en niños en un Servicio de Urgencias pediátricas, mediante un ensayo clínico controlado, aleatorizado y a triple ciego, podría aportar información muy útil y con el mayor nivel de evidencia en este campo.

De forma secundaria, se podría evaluar si la sedoanalgesia con midazolam y ketamina se asocia a menor tasa de eventos adversos (como por ejemplo hipoxemia o apnea) comparada con la asociación midazolam y fentanilo, en este medio.

De esta forma, se conseguiría optimizar y estandarizar una sedoanalgesia más eficaz y segura, para procedimientos terapéuticos en el Servicio de Urgencias pediátricas, como son las reducciones de fracturas, muy habituales en niños.

Anexos:

<i>Parámetro</i>	<i>Valoración</i>	<i>Puntuación</i>
Presión arterial sistólica	Aumento < 10% cifra basal	0
	Aumento 10-20% cifra basal	1
	Aumento > 20% cifra basal	2
Llanto	No	0
	Consolable	1
	No consolable	2
Movimientos	Relajado, tranquilo	0
	Inquieto, intranquilo	1
	Muy agitado o rígido	2
Agitación	Dormido y/o tranquilo	0
	Furioso pero se calma	1
	Histérico, sin consuelo	2
Quejas de dolor	Dormido o contento	0
	No localiza el dolor	1
	Localiza el dolor	2

0 = sin dolor; 1-2 leve; 3-5 moderado; 6-8 intenso; 7-10 insostenible.

Figura 1: Pediatric Objective Pain Scale.

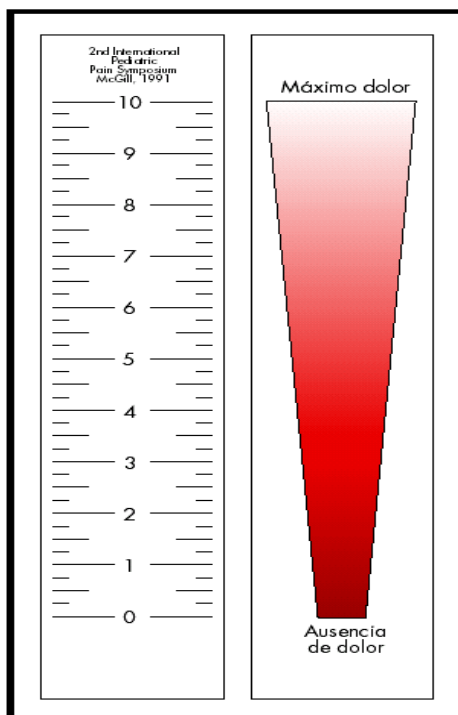


Figura 2: Escala Analógica de Color.