

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Ansiolisis preoperatoria en niños mediante terapia combinada farmacológica con hidroxicina y no farmacológica (técnica distractora con payaso). Ensayo clínico randomizado doble ciego**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Carlos Constantino González Perrino**

Directores

**Ana María Gómez Martínez**  
**Pedro de la Calle Elguezabal**  
**Esther Aleo Luján**

Madrid

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
FACULTAD DE MEDICINA



**TESIS DOCTORAL**

ANSIOLISIS PREOPERATORIA EN NIÑOS MEDIANTE TERAPIA COMBINADA FARMACOLÓGICA CON HIDROXICINA Y NO FARMACOLÓGICA (TÉCNICA DISTRACTORA CON PAYASO). ENSAYO CLÍNICO RANDOMIZADO DOBLE CIEGO

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

CARLOS CONSTANTINO GONZÁLEZ PERRINO

DIRECTORES

ANA M<sup>a</sup> GOMEZ MARTÍNEZ  
PEDRO DE LA CALLE ELGUEZABAL  
ESTHER ALEO LUJAN





**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS**

**ANSIOLISIS PREOPERATORIA EN NIÑOS MEDIANTE TERAPIA  
COMBINADA FARMACOLÓGICA CON HIDROXICINA Y NO  
FARMACOLÓGICA (TÉCNICA DISTRACTORA CON PAYASO). ENSAYO  
CLÍNICO RANDOMIZADO DOBLE CIEGO.**

**Tesis doctoral**

**CARLOS CONSTANTINO GONZÁLEZ PERRINO**

**Madrid, 2022**

**Directores**

**ANA M<sup>a</sup> GOMEZ MARTÍNEZ  
PEDRO DE LA CALLE ELGUEZABAL  
ESTHER ALEO LUJAN**



*A mi familia, por la que hago todo lo que hago.  
A mi padre por apoyarme allá donde esté. A mi madre por su insistencia.  
A Natalia y a mis hijos por aguantarme. A María que me motiva al querer servirle de ejemplo.*

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis directores de tesis, Ana Gómez, Pedro de la Calle y Esther Aleo, porque sin su estímulo e insistencia este trabajo no habría salido adelante. En especial, a mi tutora, Ana Gómez, por su dedicación y amabilidad para hacerme favores impagables y sin la que me hubiese quedado por el camino.

A Irene Serrano por facilitarme la vida y aclararme conceptos.

Al Profesor López Timoneda que fue quien me hizo ver la Anestesiología como ciencia y no solo como práctica.

A mi jefe, el Dr. Luis Santé, por hacerme ver que todo esfuerzo puede recompensarse en un futuro.

A Julio, Borja, Elena y Miguel, más que amigos y que me complementan haciéndome ampliar los límites de mi visión tanto dentro como, sobre todo, fuera de la anestesiología.

A los resis, muchos ya, que insisten en ponerme en aprietos que me motivan a mejorar cada día.

A todos mis compañeros anesthesiólogos con los que he compartido actividad y de los que he aprendido tanto.

A mis hijos que me hacen disfrutar a cada momento y por los que me levanto cada mañana.

A Natalia, por todo, aunque ella no lo crea.

A los niños y padres que sufren y en su sufrimiento ponen su confianza en nosotros para curarlos, aliviarlos y consolarlos y mantienen así la responsabilidad de nuestro trabajo que hace que queramos mejorar a diario.

# ÍNDICE

<b>RESUMEN EN ESPAÑOL</b> .....	<b>1</b>
<b>SUMMARY IN ENGLISH</b> .....	<b>7</b>
<b>1-INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>13</b>
<b>1.1-GENERALIDADES SOBRE LA ANSIEDAD</b> .....	<b>13</b>
1.1.1-DEFINICIÓN.....	13
1.1.2-NEUROBIOLOGÍA DE LA ANSIEDAD.....	20
1.1.3-TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD .....	23
<b>1.2-ANSIEDAD PREOPERATORIA (APO) EN NIÑOS</b> .....	<b>27</b>
1.2.1-DEFINICIÓN Y FACTORES DE RIESGO .....	30
1.2.2-EVALUACIÓN DE LA ANSIEDAD PREOPERATORIA EN PEDIATRÍA: ESCALAS DE COMPORTAMIENTO Y DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS.....	34
1.2.3-INTERVENCIONES DE PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ANSIEDAD PREOPERATORIA .....	42
1.2.4-FARMACOLÓGICAS.....	44
1.2.5-NO FARMACOLÓGICAS .....	49
<b>1.3-DELIRIO POSTOPERATORIO INFANTIL</b> .....	<b>53</b>
<b>1.4-FARMACOLOGÍA DE LA HIDROXICINA</b> .....	<b>56</b>
1.4.1 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS .....	56
<b>2-JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	<b>61</b>
<b>2.1-HIPÓTESIS</b> .....	<b>64</b>
<b>2.2-OBJETIVOS</b> .....	<b>65</b>

2.2.1-OBJETIVO PRIMARIO.....	65
2.2.2-OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	65
<b>3-MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>66</b>
3.1-DISEÑO.....	67
3.2-POBLACIÓN.....	67
3.3-MUESTRA.....	69
3.4-GRUPOS DE TRATAMIENTO.....	69
3.5-ALEATORIZACIÓN Y ENMASCARAMIENTO.....	70
3.6-PROTOCOLO DEL ESTUDIO.....	72
3.7-VARIABLES.....	75
3.8-VALORACIÓN DE LA RESPUESTA.....	76
3.9-ESTUDIO ESTADÍSTICO.....	78
3.9.1-DESCRIPTIVO.....	78
3.9.2-ANALÍTICO.....	78
3.10-ASPECTOS ÉTICOS.....	80
3.11-PLAN DE FARMACOVIGILANCIA.....	81
<b>4-RESULTADOS.....</b>	<b>84</b>
4.1-RESULTADOS m-YPAS EN LOS DIFERENTES MOMENTOS DEL CIRCUITO QUIRÚRGICO.....	88
4.2-RESULTADOS DE ICC.....	93
4.3-RESULTADOS DE DOLOR POSTOPERATORIO, DELIRIO Y TIEMPOS.....	93
<b>5-DISCUSIÓN.....</b>	<b>100</b>
5.1-LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	102
5.2-ESCALAS.....	105

<b>5.3-TERAPIAS FARMACOLÓGICAS.....</b>	<b>106</b>
<b>5.4-TERAPIAS NO FARMACOLÓGICAS.....</b>	<b>113</b>
<b>5.5-COMBINACIÓN DE TERAPIAS .....</b>	<b>118</b>
<b>5.6- ALTERNATIVAS Y LÍNEAS FUTURAS .....</b>	<b>118</b>
<b>6-CONCLUSIONES .....</b>	<b>120</b>
<b>7-BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>122</b>
<b>ANEXO 1. ESCALA m-YPAS.....</b>	<b>140</b>
<b>ANEXO 2. ESCALA DE COOPERACIÓN EN LA INDUCCIÓN ANESTÉSICA (ICC)</b>	<b>142</b>
<b>ANEXO 3. INFORME DEL CEIC.....</b>	<b>144</b>

# ÍNDICE DE TABLAS

**Tabla 1. m-YPAS en el momento de la inducción anestésica**

**Tabla 2. Correlación de los valores del grupo de hidroxicina en cada momento.**

**Tabla 3. Correlación de valores en grupo de tratamiento estándar en cada momento.**

**Tabla 4. Correlación de valores en el grupo de hidroxicina+payaso en cada momento.**

**Tabla 5. Correlación de valores en el grupo de payaso en cada momento.**

**Tabla 6. ICC en cada grupo.**

# ÍNDICE DE FIGURAS

**Figura 1. Children´s Emotional Manifestation Scale.**

**Figura 2. Pediatric Anesthesia Behavior Score.**

**Figura 3. Escala EVN**

**Figura 4. Escala de caras revisada**

**Figura 5. Escala multidimensional del dolor.**

**Figura 6. PAEDS.**

**Figura 7. Diagrama de flujo del proceso a través de las fases del estudio.**

**Figura 8. Tipos de cirugías en el grupo de estudio.**

**Figura 9. Tipos de cirugías en el grupo de hidroxicina.**

**Figura 10. Tipos de cirugías en el grupo de placebo.**

**Figura 11. Tipos de cirugías en el grupo de hidroxicina + payasos.**

**Figura 12. Tipos de cirugías en el grupo de payasos + placebo**

**Figura 13. Niveles de ansiedad m-YPAS en cada momento.**

**Figura 14. Comparación entre grupos del dolor registrado a su llegada a URPA.**

**Figura 15. Comparación entre grupos del dolor a los 30min de estancia en URPA.**

**Figura 16. Comparación entre grupos del dolor a los 60min de estancia en URPA.**

**Figura 17. Valores de PAEDS al ingreso en URPA.**

**Figura 18. Valores de PAEDS los 30 minutos de estancia en URPA.**

**Figura 19. Valores de PAEDS los 60 minutos de estancia en URPA.**

**Figura 20. Tiempos en minutos de cirugía por grupo.**

**Figura 21. Tiempos en minutos de estancia en URPA por grupo.**

**Figura 22. Tiempo total en minutos de estancia hospitalaria por grupo.**

**Figura 23. Ohio State University Behavioral Rating Scale.**

**Figura 24. Modelo propuesto de manejo de la APO.**

## **ABREVIATURAS**

**AA.** Acontecimiento adverso

**AAG.** Acontecimiento Adverso Grave

**ANOVA.** Análisis de varianza

**APO.** Ansiedad preoperatoria

**ASA.** American Society of Anesthesiologists

**CAMPIS-SF.** Child-Adult Medical Procedure Interaction Scale Form

**CAS** Colour Analogue Scale

**CEMS.** Children's Emotional Manifestation Scale

**CHEOPS.** Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale

**CMAP.** Cirugía Mayor Ambulatoria Pediátrica

**DSM-5.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

**EMA.** European Medicines Agency

**EVN.** Escala visual numérica

**FPS.** Faces Pain Scales

**FANS.** Faceless acute neonal pain scale

**GABA.** Ácido gamma-aminobutírico

**GMS.** Global Mood Scale

**HCSC.** Hospital Clínico San Carlos

**IASP.** Interantional Association for the Study of Pain

**ICC.** Induction Compliance Checklist

**IMAOs.** Inhibidores de la monoamin-oxidasa

**IRSN.** Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina

**ISRS.** Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

**MBPS.** Modified Behavioral Pain Scale

**M-PEPPS.** Modified Preverbal Early Verbal Pediatric Pain Scale

**mYPAS.** Modified Yale Preoperative Anxiety Scale

**m-YPAS-SF.** Modified Yale Preoperative Anxiety Scale-Short Form

**NMDA.** N-metil-D-aspartato

**NVPO.** Nausea y vómito postoperatorio

**OSBD.** Observational Scale of Behavioral Distress

**OSUBRS.** Ohio State University Behavioral Rating Scale

**PAB.** Pediatric Anesthesia Behavior Score

**PAEDS.** Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale

**P-CAMPIS.** perioperative CAMPIS

**PHBQ.** The Posthospitalization Behavior Questionnaire

**RA.** Reacción adversa

**RAG.** Reacción Adversa Grave

**RAI.** Reacción Adversa Inesperada

**RAGI.** Reacciones Adversas Graves e Inesperadas

**SCAS-P.** Spence Anxiety Scale-Pediatric

**STAI.** State Trait Anxiety Inventory

**STAIC.** State-Trait Anxiety Inventory Children

**URPA.** Unidad de Reanimación Post-Anestésica

**VAS.** Visual Analogue Scale

**YPAS.** Yale Preoperative Anxiety Scale

# **RESUMEN EN ESPAÑOL**

ANSIOLISIS PREOPERATORIA EN NIÑOS MEDIANTE TERAPIA  
COMBINADA FARMACOLÓGICA CON HIDROXICINA Y NO  
FARMACOLÓGICA (TÉCNICA DISTRACTORIA CON PAYASO). ENSAYO  
CLÍNICO RANDOMIZADO DOBLE CIEGO

# INTRODUCCIÓN

Los procedimientos quirúrgicos son fuente de un importante nivel de ansiedad preoperatoria tanto en adultos como en niños. Se estima que hasta el 70% de los niños pueden llegar a tener niveles significativos de ansiedad. La ansiedad puede definirse como una respuesta anticipatoria de un daño o desgracia futura, acompañada de un sentimiento de disforia desagradable, síntomas somáticos de tensión o conductas de evitación.

La respuesta a la inducción anestésica y resto del proceso quirúrgico va a depender de la edad y de la madurez del paciente y los factores de riesgo son múltiples y variados como la edad, experiencias previas, tipo de cirugía o tipo de inducción anestésica.

En la actualidad sigue siendo difícil diagnosticar el nivel de ansiedad de los niños y sus padres para adecuar el tratamiento. Se han utilizado diferentes escalas clínicas y determinaciones bioquímicas relacionadas con el estrés.

Se han estudiado diversas formas para mitigar esta ansiedad. Por un lado tenemos los tratamientos puramente farmacológicos como midazolam, dexmedetomidina o ketamina entre otros. Pero los fármacos no están exentos de problemas en su administración, en su efecto y en su perfil de seguridad que llevaron a buscar terapias no farmacológicas. Existe una amalgama de tratamientos no farmacológicos con resultados dispares y, a veces, contradictorios. La mayor parte de estos tratamientos se basan en el acompañamiento parental, educación preoperatoria o en técnicas de distracción como el acompañamiento por payasos.

## JUSTIFICACIÓN, HIPOTESIS Y OBJETIVOS

La ansiedad preoperatoria puede empeorar los resultados del proceso quirúrgico así como el grado de satisfacción de los niños y sus padres. Existe evidencia que relaciona los niveles de ansiedad con el dolor y el delirio en el postoperatorio y la estancia hospitalaria.

El empleo de fármacos no está exento de riesgos y el perfil de seguridad de los mismos debe influir a la hora de elegir uno u otro. La hidroxicina es un antihistamínico que está autorizando en su ficha técnica como tratamiento de la ansiedad preoperatoria y tiene un excelente perfil de seguridad. Uno de nuestros objetivos fue identificar el efecto de la hidroxicina en el control de la ansiedad preoperatoria en niños.

Dentro de las terapias no farmacológicas encontramos las técnicas de distracción y acompañamiento con payasos. Otro de nuestros objetivos fue evaluar el efecto aditivo de la hidroxicina y el acompañamiento con payasos en la ansiedad preoperatoria.

No se han encontrado estudios españoles que se enfrenten al intento de disminuir la ansiedad preoperatoria. Tampoco se encontraron estudios comparativos entre el acompañamiento con payasos y otras técnicas para reducir la APO y existen pocos estudios sobre la hidroxicina en el ámbito quirúrgico.

La hipótesis de trabajo fue que el manejo combinado con hidroxicina y técnica distractora con acompañamiento por payasos tendría un efecto aditivo, consiguiendo un mejor control de APO que cada una de las técnicas por separado.

Se estudió, además, la calidad de la inducción anestésica, el dolor y el delirio postoperatorio y su relación con los niveles de ansiedad preoperatoria.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico con un diseño aleatorizado unicéntrico controlado de grupos paralelos, con técnica de enmascaramiento a doble ciego para la intervención farmacológica. Se aleatorizaron 165 niños siendo la muestra final de 153 niños entre 2 y 16 años a los que se les realizó un procedimiento de cirugía ambulatoria.

Los pacientes se aleatorizaron en cuatro grupos: solo hidroxicina, hidroxicina+payaso, manejo estándar+placebo y payaso+placebo.

Las variables estudiadas se recogieron en diferentes momentos a lo largo del proceso quirúrgico. M0 es el estado basal a la llegada al área de hospitalización prequirúrgica, M1 área de hospitalización prequirúrgica, M2 traslado a quirófano hasta entrada al bloque quirúrgico y separación parental, M3 en quirófano e inducción anestésica. Tras la cirugía se recogieron datos de dolor, delirio y tiempos de estancia.

Se recogieron datos epidemiológicos, valoración de la ansiedad perioperatoria mediante la escala m-YPAS, valoración del estado en la inducción anestésica con la escala ICC, valoración de la recuperación anestésica, con la presencia o no de delirium, mediante la escala PAEDS y escalas de dolor (en niños menores de 3 años se utilizó la escala multidimensional del dolor, en los niños de 4-7 años la escala de dibujos faciales y en niños mayores de 7 años la EVN. Por último se recogieron los tiempos de estancia en la unidad de reanimación y estancia hospitalaria.

## RESULTADOS

No se encontraron diferencias en el control de la ansiedad en el momento de la inducción anestésica entre los grupos ( $p=0,788$ ) medida por m-YPAS. Las medias fueron: en el grupo de hidroxicina (grupo 1), de 36,95 (DS 26,2) en el grupo 2 o de placebo sin payasos, de 34,6 (DS 25,5) en el grupo 3 de hidroxicina más payasos y de 32,4 (DS 20,4) en el grupo 4 de payasos con placebo.

No se encontraron diferencias en las mediciones de ICC entre los grupos. Las medias de los diferentes grupos fueron de, el grupo de hidroxicina fue de  $1,6 \pm 3,2$ , en el de hidroxicina más payasos fue  $1,2 \pm 2,4$ , en el de placebo sin payasos fue  $1,5 \pm 3$  y en el de payasos más placebo  $1,5 \pm 2,7$ .

El grupo de hidroxicina+payasos fue el único en el que no se encontraron diferencias significativas en la progresión de la ansiedad a lo largo del proceso preoperatorio. En el grupo de payasos+placebo se produjo un descenso de la ansiedad en el momento M3.

## CONCLUSIONES

No se encontraron diferencias significativas entre los niveles de ansiedad, en cada momento estudiado y entre los diferentes grupos de tratamiento, ni con la escala m-YPAS ni en la escala ICC.

El grupo de hidroxicina+payasos fue el único en el que no se encontró un aumento significativo de la APO desde el momento M0 hacia el M3. En el grupo de payaso+placebo se observó una disminución de la ansiedad en el momento de la inducción anestésica con respecto al momento previo de separación de los padres.



# **SUMMARY IN ENGLISH**

PREOPERATIVE ANXIOLYSIS IN CHILDREN THROUGH COMBINED  
PHARMACOLOGICAL THERAPY WITH HYDROXYCIN AND NON-  
PHARMACOLOGICAL (DISTRATORY TECHNIQUE WITH CLOWN). DOUBLE-BLIND  
RANDOMIZED CLINICAL TRIAL.

## INTRODUCTION

Surgical procedures are a source of a significant level of preoperative anxiety in both adults and children. It is estimated that up to 70% of children may have significant levels of anxiety. Anxiety can be defined as an anticipatory response to future harm or misfortune, accompanied by a feeling of unpleasant dysphoria, somatic symptoms of tension, or avoidance behaviors. The response to anesthetic induction and the rest of the surgical process will depend on the age and maturity of the patient and the risk factors are multiple and varied from age, previous experiences, type of surgery or type of anesthetic induction. At present, it is still difficult to diagnose the level of anxiety of children and their parents in order to adapt the treatment. Different clinical scales and biochemical determinations related to stress have been used. Different ways have been studied to mitigate this anxiety. On the one hand, we have purely pharmacological treatments such as midazolam, dexmedetomidine or ketamine, among others. But drugs are not exempt from problems in their administration, in their effect and in their safety profile, that led to the search for non-pharmacological therapies. There is an amalgamation of non-pharmacological treatments with disparate and sometimes contradictory results. Most of these treatments are based on parental support, preoperative education or distraction techniques such as clown support.

# JUSTIFICATION, HYPOTHESIS AND OBJECTIVES

Preoperative anxiety can worsen the results of the surgical process as well as the degree of satisfaction of children and their parents. There is evidence that relates anxiety levels with pain and delirium in the postoperative period and hospital stay. The use of drugs is not without risk and their safety profile should influence the choice of one or the other. Hydroxyzine is an antihistamine that is being authorized as a treatment for preoperative anxiety and has an excellent safety profile. One of our objectives is to identify the effect of hydroxyzine in the control of preoperative anxiety in children. Within the non-pharmacological therapies we find the techniques of distraction and accompaniment with clowns. Another of our objectives is to evaluate the additive effect of hydroxyzine and clown accompaniment on preoperative anxiety. We have not found Spanish studies that face the attempt to reduce preoperative anxiety. Neither have we found comparative studies between clown accompaniment and other techniques to reduce APO, and there are few studies on hydroxyzine in the surgical field. The working hypothesis is that the combined management with hydroxyzine and the distracting technique accompanied by clowns will have an additive effect, achieving better control of APO than each of the techniques separately. We also studied the quality of anesthetic induction, postoperative pain and delirium, and their relationship with preoperative anxiety levels.

## **MATERIAL AND METHODS**

A clinical trial has been carried out with a single-centre randomized controlled design of parallel groups, with a double-blind masking technique for pharmacological intervention. 165 children were randomized, with a final sample of 153 children between 2-16 years of age who were going to undergo an outpatient surgery procedure. Patients were randomized into four groups: hydroxyzine alone, hydroxyzine+clown, standard management+placebo, and clown+placebo. The variables studied are collected at different times throughout the surgical process. M0 is the baseline state upon arrival at the pre-surgical hospitalization area, M1 pre-surgical hospitalization area, M2 transfer to the operating room until entry to the surgical block and parental separation, M3 in the operating room and anesthetic induction. After surgery, data on pain, delirium and length of stay were collected. Epidemiological data were collected, assessment of perioperative anxiety using the m-YPAS scale, assessment of the state during anesthetic induction using the ICC scale, assessment of anesthetic recovery, with or without the presence of delirium, using the PAEDS scale and pain scales (in children under 3 years of age the multidimensional pain scale was used, in children aged 4-7 years the scale of facial drawings and in children over 7 years the VNS), length of stay in the resuscitation unit and hospital stay.

## RESULTS

No differences were found in anxiety control at the time of anesthetic induction between groups ( $p=0.788$ ) measured by m-YPAS. The means were: in the hydroxyzine group (group 1), 36.95 (SD 26.2) in group 2 or placebo without clowns, 34.6 (SD 25.5) in group 3 of hydroxyzine plus clowns and 32.4 (SD 20.4) in group 4 clowns with placebo. No differences were found in the ICC measurements between the groups, in the hydroxyzine group the mean was  $1.6\pm 3.2$ , in the hydroxyzine plus clowns group it was  $1.2\pm 2.4$ , in the placebo without clowns was  $1.5\pm 3$  and in clowns plus placebo  $1.5\pm 2.7$ . The hydroxyzine+clown group was the only one in which no significant differences were found in the progression of anxiety throughout the preoperative process. In the group of clowns + placebo there was a decrease in anxiety in the moment M3.

## CONCLUSIONS

No significant differences were found between the levels of anxiety, at each moment studied and between the different treatment groups, neither with the m-YPAS scale nor with the ICC scale. The hydroxyzine+clown group was the only one in which no significant increase in APO was found from time M0 to M3. In the clown+placebo group, a decrease in anxiety was observed at the time of anesthetic induction compared to the time prior to separation from the parents.



# **1-INTRODUCCIÓN**

## 1-INTRODUCCIÓN

### 1.1-GENERALIDADES SOBRE LA ANSIEDAD.

#### 1.1.1-DEFINICIÓN

La ansiedad puede definirse como una respuesta anticipatoria de un daño o desgracia futura, acompañada de un sentimiento de disforia desagradable, síntomas somáticos de tensión o conductas de evitación(1). La ansiedad se introdujo como "neurosis" por primera vez en 1769 por el psiquiatra William Cullen. La definía como una afección del sistema nervioso que no asociaba fiebre ni daño en ningún órgano y cuyos síntomas se relacionaban con los sentimientos y el movimiento. Más tarde, fue desarrollándose el concepto de ansiedad en torno a la experiencia personal de angustia(2).

La ansiedad como la conocemos hoy en día se relaciona con el antiguo término de histeria. Ya Galeno indicaba que la histeria se conocía desde hacía mucho tiempo y que la afección se originaba en el útero.

La ansiedad se refiere a sentimientos de nerviosismo, miedo o preocupación. Tradicionalmente los trastornos por ansiedad se definían por miedo y respuestas de evitación a objetos o situaciones que no entrañan peligro. Los síntomas suelen ser inespecíficos y pueden ser principalmente somáticos, por lo que pueden ser diagnosticados de forma errónea. La ansiedad es necesaria para la vida, pero hasta un cierto grado, cuando se sobrepasa deja de ser beneficiosa y se convierte en una enfermedad. Para definir esta situación como un "trastorno de ansiedad", tiene que interferir en la vida cotidiana alterando el desempeño social y laboral y pudiendo

constituir un factor de riesgo incluso para eventos cardiovasculares(3).

Los síntomas pueden ser(4):

- **Emocionales:** inquietud, nerviosismo, desasosiego, vivencias amenazantes, aprensión, sentirse atrapado o en peligro, miedo o pánico, temores difusos, inseguridad.
- **Cognitivos:** preocupaciones excesivas sobre circunstancias reales o no del presente o del futuro inmediato, anticipación del peligro o de que algo va a pasar, hipervigilancia.
- **Conductuales:** inquietud psicomotora, llanto por sentimientos de impotencia y exageración de la respuesta de alarma.
- **Motores:** temblores, sobresalto, sacudidas musculares, cefaleas, cansancio, incapacidad para relajarse.
- **Somáticos:** activación autonómica que asocia síntomas cardiovasculares (taquicardia, palpitaciones), respiratorios, sensoriales, digestivos, vegetativos (febrícula, sofocaciones, escalofríos, oleadas de calor, sudación, sequedad de mucosas, manos frías y húmedas, poliuria, tenesmo).

Muchos de estos síntomas son habituales aún sin tener problemas importantes de ansiedad. Si son importantes o severos y producen preocupación, pérdida de control o indefensión puede existir un trastorno de ansiedad.

Según el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) dentro de los trastornos por ansiedad se incluyen(5):

### 1- Trastorno por ansiedad generalizada.

Con ansiedad y preocupaciones excesivas durante al menos 6 meses. Como síntomas aparecen la inquietud, fatiga, dificultad para concentrarse, alteraciones del sueño e irritabilidad.

### **2- Trastorno de ansiedad de separación.**

Es el miedo persistente de estar lejos de casa o sin una figura de apego o vínculo. Produce un distrés significativo y puede tener dificultades en ir a la escuela o al trabajo por la separación.

Las personas con este trastorno suelen tener pesadillas y ansiedad excesiva a eventos no esperados que sucedan a su figura de apego.

Este trastorno previamente al DSM-5 se incluía en trastornos de la niñez, pero actualmente se ha reconocido este trastorno en adultos.

### **3- Mutismo selectivo**

Esta entidad se ve principalmente en niños y es la incapacidad para hablar en situaciones sociales específicas. Puede extenderse a la etapa adulta si el niño no recibe tratamiento. El mutismo aparece de manera típica en un momento importante de la vida del niño como empezar la escuela. El mutismo debe durar más de un mes para ser considerado trastorno. También es una novedad del DSM-5 ya que antes lo encontrábamos en trastornos de la niñez.

### **4- Trastorno por ansiedad social (Fobia social).**

Temor extremo a ciertas situaciones sociales que se evitan o provocan ansiedad y malestar. Este temor lleva a evitar estas situaciones sociales y puede causar problemas en el colegio, el trabajo o las relaciones.

**5- Fobias específicas(6).**

Caracterizadas por temor persistente y excesivo o irracional a la presencia o anticipación de un objeto o situación en concreto. Existen cinco categorías según la fuente de la fobia:

- Animales (serpientes, arañas, perros,...)
- Ambiente natural (tornados, alturas, agua, fuego)
- Inyecciones y sangre
- De situación (aviones, espacios cerrados)
- Otros tipos

**6- Trastorno de pánico.**

El trastorno de pánico es una enfermedad mental común en la que la persona experimenta ataques de pánico recurrentes sin que exista un desencadenante en la mayoría de las ocasiones. Aparece miedo y disconfort extremo debido a que se percibe pérdida de control. Los episodios son súbitos de menos de una hora de duración y vienen acompañados de síntomas somáticos. Tras la crisis los pacientes se sienten cansados. Normalmente los pacientes tienen ansiedad anticipatoria de volver a tener otro ataque.

Los síntomas físicos que pueden aparecer son muy variados entre los que se encuentran palpitaciones y taquicardia, mareo, falta de aire, sensación de asfixia, opresión torácica, sudor, temblor, dolor abdominal, miedo a perder el control y miedo a morir.

Los ataques de pánico se pueden producir en otras entidades como por ejemplo depresión con ataques de pánico.

### **7-Agorafobia.**

La agorafobia es el miedo a situaciones o lugares que puede causar sensación de pánico, aprisionamiento, indefensión o vergüenza. Suelen tener problemas para salir de casa, temor a las multitudes, a viajar, a los cines y lugares que pueden estar concurridos. Los pacientes con agorafobia pueden sufrir con frecuencia ataque de pánico. Suelen tener actitudes de evitación y el mero pensamiento de salir de casa puede suponer tanta ansiedad como para evitarlo.

La agorafobia anteriormente estaba vinculada al trastorno por pánico pero ahora se considera una entidad diferenciada(5).

### **8- Trastorno de ansiedad por enfermedad.**

Cuando una enfermedad produce síntomas ansiosos como efecto de la misma.

Pueden producir ansiedad como síntomas las siguientes enfermedades(7):

- Hiper-hipotiroidismo. En menor medida hiper-hipoparatiroidismo.
- Enfermedades cardíacas (taquicardia auricular paroxística, prolapso mitral).
- Enfermedades pulmonares incluidas asma y neumonía.
- Disfunción vestibular.
- Problemas metabólicos (hipoglucemia, Síndrome de Cushing, feocromocitoma, menopausia).
- Epilepsia.

### **9- Trastorno de ansiedad inducido por drogas.**

Síntomas de ansiedad producidos por drogas o fármacos. Algunas de las sustancias que pueden provocar ansiedad son:

- cafeína
- alcohol

- cannabinoides
- opioides
- cocaína
- alucinógenos
- anfetaminas y otros estimulantes
- sedantes

### 10- Otros trastornos específicos de ansiedad.

### 11- Trastornos inespecíficos de ansiedad.

La ansiedad no tiene una única causa definida y se corresponde a una combinación de factores:

- **Patrones de comportamiento aprendidos.** Cada persona reacciona a la ansiedad de una forma diferente y puede tener que ver con cómo se hayan afrontado desafíos emocionales previos y los patrones de comportamiento que hayan ido aprendiendo. Algunas formas de reaccionar ayudan a enfrentar la raíz de la ansiedad y otras empeoran los síntomas y los perpetúan. Estos últimos se consideran respuestas maladaptativas. Entre estas están la hipervigilancia, negación y los comportamientos de evitación(8).
- **Genética.** Los problemas de ansiedad se relacionan con el tipo de personalidad y aumentan hasta en un 30% en el caso de ansiedad en uno de los padres(9).
- **Características de la personalidad.**
- **Historia familiar y de la infancia.**

- **Estrés crónico.** Aunque aún no se conocen bien los motivos, el estrés es un factor que contribuye a la ansiedad.
- **Sucesos traumáticos.**
- **Enfermedades médicas.**
- **Uso de medicaciones o drogas.**

### 1.1.2 NEUROBIOLOGÍA DE LA ANSIEDAD.

La neurobiología propone que existe una anatomía de las emociones y que en los trastornos por ansiedad participan algunas de las estructuras cerebrales. La parte del cerebro implicada sería el sistema límbico que comprende la amígdala, el hipotálamo, hipocampo y sus conexiones con el tallo cerebral y la médula(10–12). Este sistema se relaciona con las reacciones de lucha o huida, alimentación y sexo. Por lo tanto, parece influir en las emociones de cólera, furia, miedo y ansiedad.

1- **La amígdala.** Se encuentra en el lóbulo temporal y controla las reacciones ante un peligro o una alarma, también el miedo y la ansiedad. Contacta con la corteza prefrontal, sensorial y olfatoria, tálamo, hipotálamo e hipocampo. Se relaciona con las zonas implicadas en los procesos de condicionamiento como los núcleos de la estría terminalis y núcleo acumbens. También contacta con las zonas que van a desarrollar los mecanismos de respuesta a la ansiedad, especialmente autonómico, neuro-hormonal y musculoesquelético (núcleo dorsal del vago, parabraquiales, locus ceruleus).

La amígdala tiene receptores noradrenérgicos, serotoninérgicos y GABA.

2- **Locus ceruleus.** Localizado en las inmediaciones del cuarto ventrículo. Es el núcleo noradrenérgico por excelencia con receptores GABA y serotoninérgicos

como inhibidores y sustancia P, factor liberador de corticotropina y péptido intestinal vasoactivo como activadores. Integra la información de los sistemas de monitorización tanto internos (cambios en la presión arterial, temperatura, glucemia, distensión del colon y vejiga) como externos. Así, es importante en la respuesta a cambios internos y externos.

3- **Tálamo.** Distribuye los estímulos externos hacia la corteza y su lesión provoca la falta de reacción a ciertos estímulos que deberían producir miedo.

4- **Hipotálamo.** Estructura importante en la activación simpática y respuesta neuroendocrina ante el estrés.

5- **Sustancia gris periacueductal.** También participa en la respuesta al miedo produciendo respuestas defensivas o de congelamiento.

6- **Hipocampo.**

7- **Corteza frontal.** Fundamental en la interpretación de las emociones, controlando la respuesta ante amenazas y su eficacia.

Experimentalmente hay tres neurotransmisores implicados en los estados de ansiedad.

1- **Noradrenalina.** Presente en locus ceruleus, puente y médula espinal. Neurotransmisor del sistema nervioso autónomo por lo que regula la frecuencia cardiaca, presión arterial, sudación, temblor,...

2- **Serotonina.** Parece que la serotonina interviene en los trastornos de pánico, fobia social y en el trastorno obsesivo-compulsivo. La mejor evidencia de su implicación en los trastornos de ansiedad es que responden muy bien al tratamiento con inhibidores de la recaptación de la serotonina. Existen múltiples receptores serotoninérgicos tanto pre como postsinápticos, además de estar distribuidos por muchas regiones cerebrales, por lo que resulta complejo conocer

de manera específica como influyen en la ansiedad. Las neuronas serotoninérgicas se encuentran principalmente en los núcleos del rafe, pero mandan conexiones a la corteza, hipotálamo y el sistema límbico. Se ha propuesto que hay un doble efecto por dos vías diferentes y que tienen efectos opuestos en la ansiedad. Una vía es ascendente desde los núcleos dorsales del rafe hacia la amígdala y corteza prefrontal que es la que provocaría el miedo condicionado. La otra vía desde los núcleos dorsales del rafe hasta la sustancia periacueductal que inhibiría el miedo no condicionado. La hiperactividad serotoninérgica de la primera vía daría como resultado la fobia social. El déficit de serotonina en la segunda vía provocaría trastorno del pánico. En la primera vía la serotonina produce ansiedad y en la segunda vía disminuye la ansiedad(13,14).

**3- Ácido gamma-aminobutírico (GABA).** Es el neurotransmisor inhibitorio por excelencia. Controla el estado de excitabilidad de todo el cerebro. El nivel de actividad neuronal se controla excitando mediante receptores glutaminérgicos o inhibiendo con GABA. Las benzodiazepinas actúan potenciando la actividad del receptor GABA.

Existen dos receptores GABA. El postsináptico (GABA-A) que es un complejo proteico con varias subunidades donde existen sitios de reconocimiento para varios fármacos ansiolíticos, anticonvulsivantes y sedantes, principalmente benzodiazepinas pero también barbitúricos y otros como hormonas como la progesterona. Incluye en su estructura un canal de cloro que es el relacionado con la utilidad de las benzodiazepinas. Este receptor al ser estimulado abre su canal de cloro disminuyendo la excitabilidad de la neurona, inhibiendo su funcionamiento.

El receptor presináptico (GABA-B) inhibe la liberación de GABA por medio de adenil-ciclasa y no es modulado por benzodiazepinas.

Aquellas situaciones que disminuyan los niveles de GABA, como el estrés crónico, provocan un estado ansioso y depresivo que puede ser tratado con agonistas GABA. La existencia de otros neurotransmisores implicados en la fisiopatología de la ansiedad explica que no todos los síntomas puedan ser tratados con agonistas GABA y que fármacos como los antidepresivos que actúan sobre la serotonina o la noradrenalina también se comporten como ansiolíticos.

### 1.1.3 TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD

Los trastornos de ansiedad se tratan por medio de psicoterapia o medicación. Si la causa de ansiedad es una causa médica tratable o por toma de medicamentos o sustancias, se debe tratar esta entidad a la vez que se intentan controlar los síntomas del trastorno de ansiedad asociado. Si la sintomatología es leve se prefiere un abordaje conservador y se reservan los fármacos para casos más graves, sabiendo que los tratamientos combinados de fármacos y psicoterapia son más efectivos que cada uno por separado.

Se pueden establecer dos horizontes temporales en el tratamiento(15).

**-Primeras 12 semanas.** El objetivo será disminuir tanto la frecuencia como la intensidad de los síntomas. La psicoterapia ha demostrado ser efectiva, al igual que la terapia farmacológica con inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos y benzodiacepinas. La psicoterapia es un proceso de comunicación interpersonal entre un profesional experto y el paciente con el propósito de hacer desaparecer, modificar o atenuar los síntomas existentes o cambiar modos de comportamiento promoviendo el desarrollo de una personalidad positiva(4,16,17). Las benzodiacepinas se prefieren para casos

puntuales y tratamientos cortos, mientras que los otros fármacos se utilizan para tratamientos a largo plazo.

**-Tratamiento a largo plazo.** Intenta reducir las recaídas y mantener el control de los síntomas. La psicoterapia cognitivo-conductual es la intervención que mejores resultados proporciona, por encima de la terapia farmacológica aislada e, incluso, la combinación psicoterapia+farmacológica no es más efectiva que la psicoterapia de manera aislada(16,18).

La terapia cognitivo-conductual implica técnicas de relajación, exposición y prevención de la respuesta, así como educación de cómo nuestros pensamientos afectan a nuestro ánimo. Los pacientes deben comprender su mala adaptación a ciertas situaciones, también tienen que conseguir identificar pensamientos y creencias que tienen asociadas a diferentes situaciones y deben enfrentarse a estas exponiéndose para aprender a controlar esos procesos desadaptativos(19,20). A la psicoterapia se pueden añadir una batería de fármacos dentro de los cuales se encuentran buspirona, hidroxicina, benzodiazepinas y antidepresivos:

**-Benzodiazepinas.** Familia farmacológica más utilizada en los trastornos de ansiedad. Su principal utilidad es en el control de los síntomas a corto plazo, pero no han demostrado utilidad en el largo plazo y pueden ser perjudiciales por el riesgo de dependencia y la posibilidad de que se añadan otros trastornos psiquiátricos en los que las benzodiazepinas no deben utilizarse. Podría considerarse que solo deben usarse en el control de las reacciones agudas y también como coadyuvantes para tratamiento episódico de las exacerbaciones en los pacientes con ansiedad generalizada(18,21,22).

**-Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).** Un metaanálisis de 2004 comparando ISRS con placebo encontró una reducción

significativa de la sintomatología de ansiedad. Los ISRS son los fármacos más utilizados en los trastornos de ansiedad en la actualidad(23,24).

El efecto tarda en aparecer de 4 a 6 semanas con máximo beneficio a los 4 meses del inicio(25). No existe evidencia de que un fármaco sea superior a otro dentro de esta familia.

**-Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN).** Parecen ser tan efectivos como los ISRS para tratar los trastornos de ansiedad(26).

**-Gabapentina/Pregabalina.** Son antiepilépticos que han demostrado eficacia moderada en el tratamiento(27-29).

**-Inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAOs).** Son los fármacos que se han usado durante más tiempo en el tratamiento de los trastornos de ansiedad, pero sus efectos adversos limitan mucho su utilización por lo que se utilizan principalmente en casos refractarios(23).

**-Otros fármacos:**

- **Buspirona.** Del grupo de los agonistas serotoninérgicos solo es eficaz la buspirona. Aunque se propuso como un fármaco tan eficaz como las benzodiazepinas pero sin tener síndrome de abstinencia y con efectos adversos menos graves, parece que tiene un efecto de acción más lento y gradual por lo que no se recomienda como fármaco de primera línea(22). Otros autores proponen que no es efectiva en monoterapia(30).
- **Beta-bloqueantes.** Aunque su uso puede parecer extendido para control sintomático en la fobia social, estos fármacos no son eficaces en trastornos de ansiedad(31).
- **Antidepresivos tricíclicos.** Han sido poco estudiados en estos trastornos y no parecen ser efectivos con la evidencia de la que disponemos(23).

- **Mirtazapina.** Se han encontrado efectos contradictorios a favor y en contra de su eficacia en trastornos de ansiedad(23).
- **Antipsicóticos.** La olanzapina y la quetiapina parecen ser eficaces, aunque se necesitan estudios mayores(32).
- **Hidroxicina.** La hidroxicina es más efectiva que el placebo en el tratamiento de la ansiedad aunque la evidencia publicada es débil(33). Es un bloqueante de los receptores histaminérgicos H1 y de los colinérgicos muscarínicos.

En el caso del niño y adolescente los tratamientos son parecidos con algunas peculiaridades. La primera línea de tratamiento debe ser la terapia cognitivo-conductual añadiendo fármacos en casos graves o como adyuvantes a la psicoterapia(34). En caso necesario, el tratamiento farmacológico de elección será un ISRS, sopesando el riesgo de suicidio que se encuentra aumentado en los niños y adolescentes en tratamiento con antidepresivos(35,36). Los demás fármacos utilizados en los trastornos de ansiedad en adultos se dejan, en los niños, para no responder a los ISRS. Las benzodiacepinas pueden estar indicadas en casos severos mientras hacen efecto los ISRS.

## 1.2 ANSIEDAD PREOPERATORIA (APO) EN NIÑOS.

La inducción anestésica puede constituir uno de los momentos de mayor estrés en los niños que van a ser sometidos a una cirugía(37,38). La ansiedad en este momento del perioperatorio se produce en un número elevado de pacientes, de hasta el 60%(39). Podemos encontrar diversos estudios que muestran la incidencia en adultos según el tipo de cirugía y nos muestran diferentes incidencias de ansiedad, 39% en colecistectomía laparoscópica(40), en cirugía cardíaca 32,5% el día previo a la cirugía manteniéndose en un 18,7% de los pacientes hasta seis meses post-cirugía(41) o 30% en biopsia/craneotomía de tumor cerebral(42). Lo que puede parecer un problema menor y difícilmente evitable puede acarrear sentimientos de preocupación, temor, nerviosismo y pérdida de control. Unos altos niveles de APO pueden llevar a problemas en el postoperatorio que pueden prolongarse en el tiempo(43). Existe evidencia que sugiere que los niños con APO tienen más riesgo de distrés en el postoperatorio inmediato. La APO es un factor de riesgo independiente para comportamiento negativo en el postoperatorio (pesadillas, despertarse llorando, ansiedad de separación, cambios de humor, no obedecer a sus padres,...). El riesgo de estos comportamientos es 3,5 veces mayor en los niños que tienen ansiedad preoperatoria(44). De estos niños, el 67% tendrán comportamientos negativos el primer día tras la cirugía disminuyendo la incidencia hasta el 7,3% al año de la cirugía(39). Problemas menos prevalentes pero más serios incluyen delirio postoperatorio, alteraciones en los hábitos alimentarios y enuresis(39,45-47) . Los malos recuerdos de la hospitalización y la anestesia pueden mantenerse hasta la edad adulta. Los niveles elevados de APO también pueden incrementar la

morbilidad quirúrgica, incrementar los requerimientos analgésicos postoperatorios, la incidencia de complicaciones como la infección postquirúrgica, la estancia hospitalaria y el delirio postoperatorio(37,39,44,46,48). Existe un aumento del 0,8% de incidencia de enuresis 2 semanas tras la cirugía. Si estos problemas no se toman en serio pueden evolucionar a ansiedad inducida por la atención sanitaria y predisponer a patologías como trastorno de ansiedad generalizada o depresión mayor(49,50). Niveles altos de APO conllevan activación de la respuesta fisiológica al estrés con aumento de los niveles de cortisol, adrenalina y actividad de las células natural killer que puede suponer retraso en el cierre de heridas quirúrgicas y susceptibilidad a infecciones o enfermedades neoplásicas por inhibición del sistema inmune(51,52). Una mala inducción anestésica o de mala calidad por enfrentarnos a un niño combativo se correlaciona con peores resultados en el postoperatorio(46,53,54). Parece que la ansiedad y el estrés preoperatorios son unos de los factores más importantes que contribuyen a una mala inducción.

El mero hecho de la hospitalización, más allá del acto quirúrgico, tiene un importante papel en el comportamiento del niño. En el caso de la población pediátrica se añade, además, el comportamiento de los padres.

La respuesta a la inducción anestésica y resto del proceso quirúrgico va a depender de la edad y de la madurez del paciente, diferenciando cuatro periodos:

1- **Menores de 6 meses.** La respuesta a la separación de los padres no parece muy perjudicial.

2- **Menores de 6 años.** Los niños presentan ansiedad por separación. Se pueden producir importantes alteraciones emocionales que no se pueden resolver mediante el razonamiento y sí se pueden beneficiar de sedación y medidas no

farmacológicas para disminuir la ansiedad. Es la franja de edad que más se beneficia de la presencia de los padres.

3- **Entre 6-9 años.** Los pacientes tienen miedo al daño y la mutilación añadido a ansiedad de separación en menor grado.

4- **Mayores de 10 años.** Suelen temer la pérdida de conciencia y del control mientras estén anestesiados, también tienen conciencia de muerte que se asocia a lo anterior.

Los últimos dos grupos se pueden beneficiar más de una preparación psicológica que de medidas farmacológicas. A partir de los 8 años aproximadamente es importante una adecuada información adaptada a la edad dando la posibilidad de resolver las dudas que tenga el niño sobre el proceso.

Los objetivos de la sedación para cualquier procedimiento diagnóstico o terapéutico serían(55):

- Mantener la seguridad del paciente y su bienestar.
- Disminuir el dolor.
- Controlar la ansiedad, minimizar el trauma psicológico y producir amnesia del procedimiento.
- Controlar el comportamiento durante el procedimiento para poder hacerlo de manera segura.
- Control de la respuesta fisiológica (vagal o hiperdinámica).

### 1.2.1-DEFINICIÓN Y FACTORES DE RIESGO

La ansiedad ante procedimientos médicos como la cirugía se puede definir como un miedo excesivo que produce estrés agudo que provoca nerviosismo, miedo, tensión y aumento de la actividad del sistema nervioso autónomo y que interfiere con el desarrollo normal del procedimiento(56). Los pacientes pueden experimentar ansiedad de anticipación ante cualquier procedimiento, aunque sea menor y varía en intensidad aumentando según se acerca el momento del procedimiento. También pueden asociarse fobias específicas a procedimientos o situaciones concretas como la claustrofobia en la resonancia magnética, miedo a las agujas o la sangre. No existen grandes diferencias clínicas con las de los trastornos de ansiedad y, al igual que en ellos, la ansiedad puede ser desde una respuesta normal a una respuesta patológica que puede llegar incluso al ataque de pánico. La clínica se centra en el miedo al riesgo, resultado, dolor, a la anestesia general y pérdida de control del propio cuerpo. Por último, los pacientes con APO pueden llegar a evitar o retrasar el procedimiento de manera injustificada con los riesgos que ello puede suponer para su salud.

En el momento más cercano a la inducción anestésica la ansiedad se manifiesta con bastantes signos y síntomas similares a los del ataque de pánico. Actividad cardiovascular con taquicardia e hipertensión, taquipnea y aumento del consumo de oxígeno, midriasis, boca seca, sudación de las palmas de las manos, piloerección o hiperatención.

Varios factores contribuyen a la ansiedad preoperatoria y a los cambios de comportamiento postoperatorios de los niños(44,57):

### **-Edad.**

Los estudios que tratan los efectos de la edad en la APO ofrecen resultados diversos. Los niños más pequeños parecen tener más ansiedad por separación y cooperan menos en la inducción(58-60). Así mismo también sufren mayor incidencia de trastornos del comportamiento tanto en el postoperatorio inmediato como a más largo plazo(60,61). Otros estudios no encuentran diferencias tan marcadas en el momento de la inducción(62).

Los lactantes menores de un año no manifiestan ansiedad por separación y son distraídos con facilidad. Incluso hay estudios que refieren mayor ansiedad en niños mayores de 7 años con respecto a los más pequeños.

Estos resultados variables pueden estar relacionados con las distintas medidas de ansiedad, muestras pequeñas en los estudios y escasez de estudios aleatorizados prospectivos.

Más que la edad, la ansiedad perioperatoria depende del estado madurativo(63). Cada etapa manifiesta de manera diferente la ansiedad por lo que serían necesarias medidas y tratamientos diferentes.

Los niños de 1-3 años tienen ansiedad por separación, pero responden muy bien a técnicas de distracción. Los niños de 4-6 años buscan explicaciones y control del entorno. Los niños mayores quieren tomar parte de la toma de decisiones y los adolescentes tienen miedo a perder el control y su privacidad(63).

### **-Sexo.**

El sexo no influye en la ansiedad preoperatoria y comportamientos postoperatorios en preadolescentes(39).

### **-Carácter/temperamento.**

Entendemos carácter como los comportamientos que influyen en la reacción a estímulos externos y a situaciones estresantes.

Podemos distinguir cuatro componentes: emocionalidad, actividad, sociabilidad e impulsividad (escala EASI en la que son los padres los que evalúan el carácter del niño).

Las diferencias culturales, incluyendo el idioma y la etnia, también afectan al comportamiento postoperatorio.

### **-Experiencia previa.**

En un estudio en cirugía electiva observaron que la ansiedad materna, el carácter del niño, la edad y los encuentros médicos previos se correlacionaron con el nivel de ansiedad preoperatoria(39). El cuestionario de comportamiento posthospitalización (The Posthospitalization Behavior Questionnaire PHBQ) evalúa los cambios de comportamiento en niños tras su contacto con el sistema sanitario(44). Es un cuestionario a los padres que se centra en ansiedad general, ansiedad de separación, ansiedad durante el sueño, alteraciones de la alimentación, agresividad hacia la autoridad, apatía y evitación(64). Aunque no se ha estudiado en todos los grupos de edad y está sujeto a sesgos de los padres, tiene buena validez y replicabilidad.

Los niños con encuentros previos negativos con el sistema sanitario tienen mayor ansiedad de separación y en los momentos de espera previos a la cirugía.

La reducción de la ansiedad preoperatoria será beneficiosa tanto para el proceso actual como para los siguientes.

**-Tipo de inducción anestésica.**

No están claros los efectos de los distintos tipos de inducción en la APO. En niños premedicados con midazolam, tuvieron menos ansiedad los que recibieron una inducción inhalatoria sobre los que tuvieron inducción intravenosa(65). El comportamiento postoperatorio fue similar, aunque los de inducción inhalatoria tuvieron más recuerdos negativos. En otro estudio sobre 100 niños que comparaba la inducción inhalatoria vs. la intravenosa(66) no encontraron diferencias importantes en el comportamiento entre grupos, pero la inducción intravenosa se asoció a mayores niveles de ansiedad. Los niños presentan ansiedad importante ante la posibilidad de utilizar agujas independientemente de que les duela o no el pinchazo, lo que puede suponer mayor ansiedad con la inducción intravenosa(65-67). En el momento actual no hay suficiente evidencia para recomendar un tipo de inducción para reducir la APO.

**-Tipo de cirugía.**

Tampoco está claro el efecto del tipo de cirugía en la APO. Hay estudios que no encuentran ningún efecto(59,61,62), y otros que sí los encuentran para cirugía genitourinaria (68) y con ingreso(69).

**-Dolor postoperatorio.**

Según un estudio que utiliza el PHBQ, el dolor sí sería un predictor significativo de alteraciones de comportamiento hasta 4 semanas postoperatorias(65). Sin embargo, otro estudio encuentra una pobre correlación entre severidad del dolor y cambios de comportamiento(39).

## 1.2.2-EVALUACIÓN DE LA ANSIEDAD PREOPERATORIA EN PEDIATRÍA: ESCALAS DE COMPORTAMIENTO Y DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS

### ESCALAS DE COMPORTAMIENTO

Para conocer si las estrategias de control de la ansiedad han sido eficaces necesitamos evaluar esta ansiedad de manera preoperatoria mediante herramientas lo más objetivas, fiables y válidas que sea posible. Para ello se utilizan escalas que evalúan el comportamiento y la conducta del paciente en el entorno preoperatorio. Existen múltiples escalas aunque podemos centrarnos en las más estudiadas y extendidas (70):

**-Yale Preoperative Anxiety Scale (YPAS).** Kain en 1995 publica esta escala(71). Consiste en una escala observacional que puede realizarse en menos de un minuto y tiene buena fiabilidad intra e interoperador. Está validada para pacientes de 2 a 6 años. Recoge datos en 5 categorías conductuales:

- expresividad emocional
- actividad
- excitación aparente
- vocalización
- relación con los adultos

**-Modified Yale Preoperative Anxiety Scale (mYPAS)(72).** Es una modificación de la anterior hecha por los mismos autores para que tenga validez en niños de 2 a 12 años y en diferentes momentos del periodo preoperatorio. Contiene 22 parámetros en similares 5 categorías que la YPAS: actividad, vocalización, expresividad emocional, estado de aparente excitación y relación con los padres. El rango de puntuación es de 23-100 y por encima de 30 se considera ansiedad. La

escala tiene buena fiabilidad intra e interobservadores y buena validez. Se hizo valoración en 3 momentos del preoperatorio: en sala de espera, entrada a sala de inducción/quirófano y aplicación de la máscara facial. (Ver Anexo 1.)

- **Induction Compliance Checklist (ICC)**. También Kain describió esta escala en 1998 para describir el comportamiento del niño durante la inducción anestésica con mascarilla facial y anestesia inhalatoria, en un estudio que comparaba el acompañamiento paterno con la sedación con midazolam(73). Consiste en una lista de 11 conductas que resultan en una puntuación de 0-10. A mayor puntuación peor respuesta del niño a la inducción y se considera que por encima de 6 es una inducción traumática. (Ver Anexo 2.)

-**Children’s Emotional Manifestation Scale (CEMS)**. Validada para niños chinos de 7-12 años. Se divide en 5 categorías: vocalización, actividad, interacción, expresión facial y nivel de colaboración. Cada categoría tiene 5 niveles por lo que las puntuaciones oscilan entre 5-25. Cuanto mayor puntuación peor comportamiento(74).






	1	2	3	4	5	Scored
Facial expression						
Vocalization	No crying	Watery eyes	Whimpering	Crying	Hard crying or Non-stop Screaming	
Activity	Calm	Annoyance	Irritable	Restlessness	Agitation	
Interaction	Verbal interaction	Non-verbal response only	Avoid interaction	Mild verbal protest	Strong verbal protest	
Level of cooperation	Active participation	Passive participation	Withdrawal	Extreme resistance	Disruptive behaviour	

Figura 1. Children’s Emotional Manifestation Scale(74).

-**Pediatric Anesthesia Behavior Score (PAB)**. Es una escala muy sencilla ya que evalúa de 1-3 el comportamiento del niño en la inducción de la siguiente forma: 1 si el niño colabora, 2 si muestra conducta evasiva leve pero acepta la inducción y 3

si se resiste. Se validó para niños de 2-12 años y en el estudio que la describe(75) se compara para establecer fiabilidad y validez con m-YPAS, ICC, PHBQ y la Pediatric Anesthesia Emergence Delirium (PAED).

Score	Description of behavior
1	Happy Calm and controlled. Compliant with induction
2	Sad Tearful and/or withdrawn but compliant with induction
3	Mad Loud vocal resistance (screaming or shouting) AND/OR Physical resistance to induction requiring physical restraint by staff and/or parents

Figura 2. Pediatric Anesthesia Behavior Score(75).

**-Modified Yale Preoperative Anxiety Scale-Short Form (m-YPAS-SF).** Es una forma corta de la m-YPAS que no tiene en cuenta la categoría de "relación con los padres" y que solo mide en dos momentos preoperatorios: en sala de espera y al poner la mascarilla facial(76).

**-Global Mood Scale (GMS).** Esta escala inicialmente se desarrolló para evaluar el comportamiento ante el pinchazo intramuscular, pero se adaptó para la inducción anestésica. Consta de 7 parámetros y tiene buena fiabilidad entre observadores(60).

**-Escala de comportamiento video-asistidas.** Encontramos 3 escalas que se basan en video para su realización: Child-Adult Medical Procedure Interaction Scale Form (CAMPIS-SF)(77), la Observational Scale of Behavioral Distress(OSBD)(78), y la perioperative CAMPIS (P-CAMPIS)(79). Estas 3 escalas

consumen mucho tiempo para su realización y no resultan prácticas en el contexto clínico habitual(80).

-**Otras.** Existen otros autores que han utilizado su propia escala de valoración aunque no hay excesivas variaciones con respecto hasta las ahora presentadas. Cabe destacar las de Soliveres(81) que valora la inducción anestésica en 3 niveles similares a los de la PAB:

- Inducción suave si el niño acepta la máscara sin llorar ni luchar
- Inducción moderada si muestra resistencia no verbal pero no intenta quitarse la mascarilla y no requiere contención física
- Inducción traumática que requiere contención física

### **ESCALAS DE DOLOR**

El dolor pediátrico es difícil de cuantificar lo que puede conllevar infratratamiento. El método de valoración del dolor debe basarse en escalas de medición ya que no existen parámetros objetivos específicos. Las escalas de dolor son, principalmente, de dos tipos: autoevaluativas y realizadas por personas diferentes al paciente. Los mejores resultados se obtienen con las escalas autoevaluativas. En el campo pediátrico tenemos el inconveniente de la edad y las posibilidades de comunicación, por lo que la franja de edad más joven debe evaluarse con parámetros fisiológicos y escalas evaluadas por terceras personas o de observación de comportamiento. Las escalas autoevaluativas se pueden ofrecer en niños mayores de 4-5 años(82).

Existen multitud de escalas pero todas deberían seguir las recomendaciones de la International Association for the Study of Pain (IASP) para ajustarse a los niveles de dolor en una escala de 0-10(83):

- 0- No dolor.
- 1-3- Dolor leve.
- 4-7- Dolor moderado.
- >7- Dolor severo.

Dentro del heterogéneo grupo de escalas autoevaluativas podemos encontrar:

- Escala Visual Analógica: Visual Analogue Scale (VAS). Escala validada y recomendada para niños de 8 a 17 años(84). La intensidad del dolor se representa en una línea de 10 cm y la distancia desde el 0 en cm marca el nivel de dolor de 0 a 10. La escala visual numérica (EVN) es una variación de esta en la que la escala está numerada de 0-10.



**Figura 3. Escala EVN(84).**

- Escalas de Caras: Faces Pain Scales (FPS). Para niños de entre 4 y 12 años, tiene versiones actualizadas que se usan más en la actualidad:
  - Escala de caras revisada. 6 caras que se van puntuando de 0-10 según la intensidad del dolor. Validada internacionalmente y en múltiples idiomas.

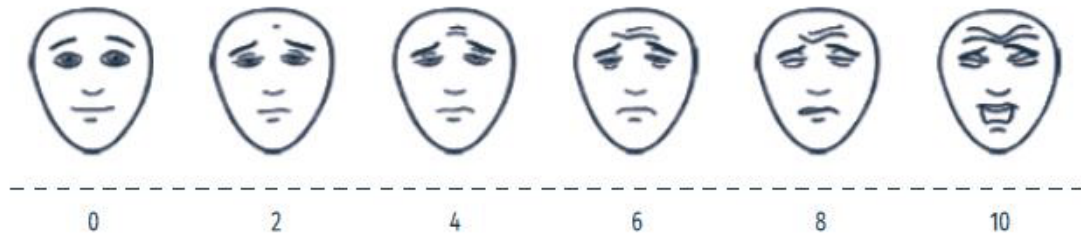


Figura 4. Escala de caras revisada

- Escala WONG-BAKER
- Escala de Oucher. Se puede emplear de los 3 a los 12 años
- Escala analógica de colores: Colour Analogue Scale (CAS). Consiste en una escala de 10 cm en la cual se va degradando el color desde el blanco, que significa no dolor, al rojo, como el peor nivel de dolor.

En el caso de las escalas observacionales o comportamentales podemos encontrar:

- Escala Faceless acute neonatal pain scale (FANS). Utilizada en neonatos y niños prematuros. Utiliza datos de comportamiento, como los movimientos del cuerpo, y fisiológicos, como frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno, etc.
- Escala del comportamiento modificada: Modified Behavioral Pain Scale (MBPS). Modificación de otra escala clásica, la Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS). Mide dolor agudo y postoperatorio en niños de 1-7 años de manera rápida y fácil de usar(85).
- Escala Face, Legs, Activity, Cry, Consolability (FLACC). Utilizada en niños de 2 meses a 7 años (más aceptada de 1-3 años). Se fija en la expresión de la cara (face), tono muscular (legs), actividad (activity), llanto (cry) y facilidad de consuelo (consolability) para dar una puntuación de 0-10.

- Escala COMFORT. Para niños de todas las edades que están sedados con o sin ventilación mecánica. Observa la expresión de la cara, agitación, tono muscular, sueño, tensión arterial, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno.
- Modified Preverbal Early Verbal Pediatric Pain Scale (M-PEPPS). También derivada de la CHEOPS. Se puede usar en niños de 1-7 años midiendo el llanto, expresión facial, consuelo, postura corporal y sociabilidad para dar una puntuación de 0-20.
- Escala LLANTO. Escala creada en España, para niños de 1 mes a 6 años, con 3 niveles de dolor (leve, moderado, severo) en función del llanto, actitud, respiración, tono y expresión facial(86).
- Escala CRIES. Valora el dolor postoperatorio en neonatos registrando valores fisiológicos y de comportamiento (llanto, oxígeno administrado para saturación mayor de 95%, frecuencia cardíaca y tensión arterial, expresión facial y sueño)(87).

Como podemos observar, existen múltiples escalas de medición del dolor. En este estudio tuvimos niños de edades variadas por lo que utilizamos 3 escalas diferentes para la valoración del dolor. Una escala multidimensional para los niños más pequeños (Figura 5), una de caras similar a la Escala WONG-BAKER para los de 4-7 años y la EVN para los niños mayores.

<b>ESCALAS DE ANALGESIA ENTRE 1 MES-3 AÑOS</b>	
------------------------------------------------	--







<b>1 MES – 3 AÑOS</b>	
<b>ESCALA MULTIDIMENSIONAL DEL DOLOR</b>	
<b>SIGNOS VITALES</b>	
FC y PA coinciden con el registro basal.	0
Aumento de FC ó PA mayor de 10 puntos respecto al registro basal.	1
Disminución de FC ó PA mayor de 10 puntos respecto al registro basal.	2
<b>PATRON RESPIRATORIO</b>	
No se observan cambios respecto al registro basal.	0
Incremento en la FR y trabajo respiratorio y/o respiración paradójica. En el niño intubado debe incluir si lucha contra el respirador.	1
Si la dificultad respiratoria es severa y la oxigenación está comprometida.	2
<b>TENSION FACIAL</b>	
 	0
 	1
 	2
<b>MOVIMIENTOS CORPORALES</b>	
Realiza movimientos con un propósito claro, o no se observan movimientos de la cabeza, torso y extremidades.	0
Intranquilo, realiza movimientos incontrolados, de golpeo con las piernas, <u>movtos</u> temblorosos, sacudiendo manos y pies, o retorcido el cuerpo.	1
Rigidez de tronco, con <u>movtos</u> forzados, posturas extremas-límite, hipertónicas, duraderas, con extremidades en extensión, puños cerrados, o movimientos sin propósito claro y/o <u>enlentecidos</u> .	2
<b>ESTADO DE ALERTA</b>	
Calmo o dormido (no presda estímulos externos para que realice movimientos coordinados y suaves, y se despierta con facilidad).	0
<u>Hiperreactivo</u> : con respuestas excesivas o exageradas ante estímulos externos no dolorosos (luz, sonido, tacto, etc).	1
<u>Decaído</u> , con nivel de alerta y de actividad disminuidas, no se comunica, no mantiene contacto visual.	2

Figura 5. Escala multidimensional del dolor (elaboración propia).

## DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS

El comportamiento y los parámetros psíquicos de la ansiedad y el estrés son más fáciles de determinar que las respuestas fisiológicas. La actividad del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal se relaciona con los niveles de estrés y ansiedad, aunque puede ser alterado por otras situaciones como el ciclo circadiano o la obesidad(88–91). Se han estudiado muchos biomarcadores de la respuesta fisiológica al estrés incluyendo la liberación de cortisol. Los marcadores biológicos que pueden evaluar el estrés se relacionan con el sistema simpático, con el hipotálamo-hipófiso-suprarrenal y con el inmunológico(92). En cuanto a la

respuesta simpática encontramos que los marcadores de estrés más utilizados son la frecuencia cardíaca y la presión arterial(93). En relación al eje hipotálamo-suprarrenal, es el cortisol el más utilizado y estudiado aunque existen otros como CRH, ACTH y dehidroepiandrosterona.(94). Por último, la respuesta inmune al estrés se basa, principalmente en la IL-6 y la PCR.

Los niveles de cortisol pueden determinarse en saliva, prueba no cruenta y fácil de conseguir en todas las franjas de edad y que ha sido validada para la medición del estrés(38,70). Los niveles de cortisol en saliva se correlacionan con sus niveles séricos y aumentan o disminuyen en igual magnitud ante aquellas situaciones que alteran el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal.

No queda claro si las intervenciones terapéuticas para disminuir la APO también disminuyan el cortisol. Al utilizar payasos en venopunciones en niños se observa disminución de la ansiedad pero ningún cambio en los niveles de cortisol(95). Sin embargo también se puede encontrar un descenso en los niveles de cortisol tras una intervención que consiste en un diálogo preoperatorio en niños de 5-11 años que podría considerarse como una técnica distractora(96).

### **1.2.3-INTERVENCIONES DE PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ANSIEDAD PREOPERATORIA**

El control de la APO exige la utilización de programas que integren diferentes estrategias que incluyan manejo farmacológico y psicológico o no farmacológico. Las estrategias farmacológicas alivian la APO, disminuyen la ansiedad de separación facilitando este momento en el preoperatorio y reducen el estrés en la inducción anestésica(68). Pero los fármacos no están exentos de problemas en su

administración (rechazo a la toma del fármaco), en su efecto (reacción paradójica a benzodiacepinas, retraso en el despertar tras cirugía) y en su perfil de seguridad (obstrucción de vía aérea, depresión respiratoria). Estos problemas llevaron a la utilización de estrategias no farmacológicas como el acompañamiento parental, técnicas de distracción, hipnosis, musicoterapia, etc.

#### 1.2.4-FARMACOLÓGICAS

La premedicación es un tema controvertido en anestesia pediátrica y continúa generando investigación. La premedicación se realiza de manera rutinaria en unos centros y se considera innecesaria en otros. En cualquier caso, si se decide realizar premedicación, esta debe ser individualizada por varios factores: edad del niño, grado de ansiedad preoperatoria, personalidad del niño y los padres, voluntad de los mismos, nivel de cooperación y estado fisiológico.

La premedicación se administra para aumentar el bienestar del niño (reduciendo su ansiedad) y para facilitar la inducción anestésica por la sedación que se consigue. Por lo tanto, podríamos diferenciar dos funciones, la ansiolisis y la sedación, ambas se pueden conseguir con medidas farmacológicas.

La premedicación también incluye aspectos para disminuir los posibles problemas en la inducción anestésica y en todo el acto quirúrgico provocados por el estrés o la farmacodinamia de los demás fármacos (arritmias, sialorrea, retraso en la inducción, dificultad de acceso venoso,...).

Se han utilizado diferentes fármacos para la ansiolisis preoperatoria infantil:

- **Benzodiacepinas.** En concreto, dentro de esta familia el más utilizado es el midazolam. Podemos administrarlo de manera oral, intranasal, sublingual o rectal. Tiene un rápido inicio de acción de entre 15-20 min, proporciona amnesia anterógrada y produce poca depresión respiratoria. Además de la ansiolisis que produce, el midazolam también mitiga cambios de comportamiento como la ansiedad de separación aunque este punto es controvertido y se encuentran estudios que defienden lo contrario(97,98). El midazolam puede no funcionar hasta en el 20% de los niños y también hay un pequeño porcentaje de respuestas paradójicas(99).

- **Agonistas alfa 2-adrenérgicos.** En este grupo incluimos a la clonidina y a la dexmedetomidina. Este grupo no solo reduce la APO sino que tiene otras cualidades que los hacen una buena opción perioperatoria (analgesia, disminuyen el delirio postoperatorio, los temblores y la náusea y vómito postoperatorio)(99).

La clonidina tiene un inicio de acción más largo que el midazolam, de unos 45 minutos. También posee otras cualidades como ser analgésico y disminuir los requerimientos de otros anestésicos, aunque puede prolongar el despertar con dosis altas(100–102). Otros estudios no encuentran beneficio analgésico con respecto a midazolam(103). Se utiliza como premedicación por sus propiedades y por poder ser administrado de forma oral.

En cuanto a la dexmedetomidina, se puede administrar preferentemente por vía nasal aunque también oral y sublingual(104). Tiene un inicio de 30 a 60 min con una duración menor que la de la clonidina(44). Parece ser más eficaz que el midazolam en reducir APO, disminución de agitación postoperatoria y del dolor(105). Puede producir hipotensión y bradicardia a dosis altas.

- **Ketamina.** Es antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) y se puede administrar intravenoso, intramuscular o vía oral. Produce analgesia y sedación sin depresión respiratoria. La anestesia disociativa que produce la ketamina se acompaña de sialorrea, náusea y vómito postoperatorio (NVPO), delirio postoperatorio y retraso en la recuperación. Por estos problemas, la ketamina, cada vez se utiliza menos para control de APO y queda reservada para la administración intramuscular en niños poco

colaboradores y combativos(99). La ketamina no se asocia a depresión respiratoria, taquicardia o agitación en el despertar. Se toleran dosis altas por vía oral de hasta 8 mg/kg, aunque presenta un importante primer paso hepático que reduce de manera muy importante su biodisponibilidad por esta vía (106,107). La ketamina parece reducir la agitación postoperatoria sin alargar los tiempos de recuperación(108).

- **Opioides.** El fentanilo se puede administrar de manera transmucosa mediante piruletas. Es tan efectivo como midazolam para APO pero produce vómitos, prurito y depresión respiratoria(99). El sufentanilo se puede administrar intranasal pero con iguales efectos secundarios(109).
- **Melatonina.** Como hormona, la melatonina influye en el sueño, la ansiedad, sedación y también es antiinflamatoria. Como premedicación por vía oral tiene efectos discretos en el control de APO aunque sí disminuye la incidencia de delirio postoperatorio(110).
- **Hidrato de cloral.** Puede ser administrado por vía oral y rectal y produce sedación en 30 minutos, Se ha utilizado principalmente para procedimientos dentales o diagnósticos(111-113). Tiene una larga vida media de eliminación. En su metabolismo aparece un metabolito activo(tricloroetanol) que prolonga la duración de acción y puede ocasionar depresión respiratoria. Por este motivo no se recomienda en neonatos ni pacientes hepatópatas(99).
- **Hidroxicina.** Es un antihistamínico que produce sedación y puede ser utilizado para el tratamiento de la ansiedad(33). Es utilizado como premedicación en procedimientos diagnósticos, quirúrgicos y dentales(112-116) aunque está poco estudiado en APO(117). Debido a que

produce una sedación leve se suele utilizar asociado a otros fármacos, de manera aislada produce sedación y sueño en unos 25 minutos dependiendo de la dosis(116). Se administra por vía oral.

Si utilizamos la ansiólisis farmacológica existe una serie de consideraciones a tener en cuenta(118):

- **Síndrome de apnea obstructiva del sueño.** Este síndrome puede causar obstrucción de la vía aérea superior, pre y postoperatoriamente, si asociamos medicación sedante en el preoperatorio y puede ser potencialmente peligroso. Los fármacos deben usarse solo cuando estén realmente indicados y con precaución. En estos casos, el midazolam provocará aumento de la resistencia de la vía aérea superior sumado a apnea central y retraso en la respuesta de despertar a la hipoxia e hipercarbia. La dexmedetomidina tendría ventaja sobre el midazolam en estos casos ya que mantiene abierta la vía aérea y produce menor disminución del volumen minuto que el midazolam. La ketamina también evita los problemas respiratorios del midazolam aunque produzca sialorrea y activación del sistema nervioso simpático.
- **Obesidad.** La obesidad por sí misma no solo produce síndrome de apnea del sueño, sino que también eleva el riesgo de reflujo gastro-esofágico lo que añadiría riesgo en la premedicación. La farmacodinamia de los pacientes obesos también difiere del paciente no obeso dificultando la titulación de las dosis y sus efectos, tanto infra como sobredosificación. Aunque existen pocos estudios sobre la farmacología del niño obeso podemos suponer que la absorción no se altera, pero la distribución sí lo hace ya que aumenta la grasa y la masa corporal total. Los ajustes de dosis

se tienen que determinar por las propiedades físicoquímicas de los fármacos sabiendo que los fármacos más hidrofílicos deben titularse por peso ideal, los parcialmente lipofílicos por peso ajustado y que la dosis inicial de los fármacos lipofílicos puede verse incrementada para conseguir los mismos efectos y titularse por peso corporal total. En los pacientes obesos parece que la unión a proteínas no está alterada, pero el metabolismo sí podría estarlo en fármacos muy dependientes del volumen de distribución para metabolizarse, en los que sería necesario aumentar la dosis con el consiguiente riesgo de efectos adversos y retraso en el despertar(119).

- **Experiencia previa con premedicación inadecuada.** En algunos niños la sedación preoperatoria en una cirugía anterior puede haber sido inadecuada, lo que nos hará replantear la actitud, generalmente, alterando los protocolos establecidos en cada hospital. Los factores que pueden llevar a una inadecuada premedicación son: el tiempo desde la administración del fármaco hasta la inducción anestésica, el fármaco usado, la vía de administración y la dosis(118). Podemos variar cualquiera de estos factores para conseguir resultados diferentes, pero también podemos combinar fármacos. La asociación de fármacos sinérgicos aumenta el riesgo de apnea obstructiva y depresión respiratoria, especialmente la asociación de midazolam con opioides.

### 1.2.5-NO FARMACOLÓGICAS

Se pueden utilizar numerosas técnicas no farmacológicas para disminuir la APO(118):

- Información previa al procedimiento: libros, videos, visitas al hospital.
- Terapia con juegos asistida por terapeutas que pueden usar ayudas visuales, juguetes y acompañamiento al quirófano.
- Terapias de distracción con juguetes, videos, payasos.
- Conocimientos de la técnica anestésica usando la máscara facial, personalizarla, "inflar el balón".
- Ajustes del ambiente. Iluminación, música, poca gente alrededor, hipnosis.
- Acompañamiento de los padres o cuidadores.
- Técnicas de relajación con ejercicios, hipnosis o realidad virtual.

Todas estas intervenciones pueden ser englobadas en cuatro grandes bloques(120):

1. **Educación.** Dentro de este bloque de información se incluye la información y la preparación para la cirugía. Esto sirve no solo para el niño sino también para la familia y consigue disminuir la ansiedad y mejorar la relación con el personal sanitario(121). La información debe realizarse sobre el proceso quirúrgico completo, las expectativas razonables que pueden esperarse y el personal que estará implicado. Para una optimización de los resultados, en niños mayores de 6 años la información debe darse al menos 5 días antes de la cirugía, pero en niños menores no más allá de la semana(122). No solo se incluye aquí la información verbal sino también las visitas guiadas, los folletos, videos, etc.

2. **Técnicas cognitivo-conductuales.** Las técnicas cognitivas de comportamiento se centran en enseñar habilidades a los niños para que sean capaces de reducir su ansiedad. Se necesita tiempo para poder enseñarlas por lo que son poco usadas. Las técnicas de relajación como la respiración diafragmática y relajación muscular consciente se pueden usar a partir de los 4 años y las técnicas de imagen guiada, consistente en reconstruir imágenes mentales en momentos de estrés, puede usarse en niños en edad escolar. Estas técnicas se basan en distraer a los niños al tener que enfocarse en la realización de las mismas. Son fáciles de utilizar una vez aprendidas y pueden utilizarse de manera combinada. Una vez más, la limitación para su utilización es el tiempo preoperatorio necesario para desarrollarlas(123). Otras técnicas relacionadas con el comportamiento se basan en la distracción con juegos o acompañamiento con payasos.
3. **Presencia de los padres.** La presencia de los padres o cuidadores es una práctica variable según el país, la región e incluso el hospital en el que nos encontremos. En Estados Unidos el 58% de los anestesiólogos permiten la presencia de los padres, pero solo permiten su presencia durante la inducción anestésica en el 5% de los casos. En Gran Bretaña estos porcentajes aumentan hasta el 84% de los anestesiólogos y el 75% de los casos(124). Las razones alegadas para no permitir el acompañamiento paterno son la posibilidad de demandas y la seguridad. A pesar de esto, parece que aceptar la presencia paterna depende más de la experiencia de los profesionales y de tener la logística para poder realizarla en los quirófanos(44). La evidencia sobre las ventajas de la presencia parental es contradictoria. Hay estudios que encuentran una reducción significativa de

la ansiedad durante la inducción(125) y otros que no encuentran diferencias significativas(126). Esta falta de efecto de la presencia paterna se puede explicar por distintos motivos:

- Los padres que manifiestan ansiedad importante afectan a la ansiedad de los niños(60), por lo que la presencia de estos progenitores será perjudicial.
- La etiología de la ansiedad es variada y la simple presencia paterna puede no ser suficiente para el control de la ansiedad de los niños.
- En muchas ocasiones los padres están presentes pero como figura pasiva que no contribuye en nada y puede ser contraproducente(117).

No debemos olvidar la parte de los padres y su ansiedad para valorar la conveniencia de que están presentes o no. Los padres tienen ansiedad cuando ven a sus hijos en estas situaciones. La ansiedad de los padres se mide por la State Trait Anxiety Inventory (STAI)(127). Esta escala es completada por uno de los padres y mide su ansiedad en bloques de 20 ítems cada uno. Los resultados varían de 0-60 y se valora por su conversión a percentiles o a una escala de 10. Los padres sienten ansiedad por cómo reaccionará su hijo, por si estará bien, ante la pérdida de conciencia de su hijo y por sentimientos de abandono a su hijo(128-130). Generalmente los padres prefieren estar presentes y creen que su hijo estará mejor pero, si se mide la ansiedad paterna por medio de STAI y se relaciona con la ansiedad infantil, parece claro que a mayor ansiedad paterna mayor ansiedad infantil(39).

4. **Técnicas de medicina complementaria o alternativa.** Dentro de estas se incluye la musicoterapia(131,132), hipnosis, acupuntura parental(133) y

acupresión, estimulación sensorial de baja intensidad(126). Todas ellas tienen poca evidencia de ser eficaces. Los más prometedores serían la estimulación de baja intensidad y la acupuntura parental.

### 1.3 DELIRIO POSTOPERATORIO INFANTIL

El delirio postoperatorio consiste en un cuadro autolimitado de irritabilidad, desorientación, aumento de la actividad e imposibilidad de conexión con el medio que aparece en el periodo postoperatorio inmediato(134,135). No deja secuelas y el niño no suele tener recuerdos del episodio, aunque los padres sí sufren un aumento de su ansiedad, sobre todo si no se le ha explicado previamente la posibilidad de aparición. La incidencia es muy variable, de entre el 10-80%, y es importante hacer un diagnóstico diferencial con otras causas de agitación como dolor, hipercapnia, hipoxia, retención de orina, etc.(136).

Los factores de riesgo para la aparición de delirio postoperatorio son:

- **Edad.** El rango de edad que parece más propenso a su aparición es el de los 2 a los 6 años.
- **Tipo de agente anestésico.** Los fármacos halogenados aumentan el riesgo de delirio de forma directamente relacionada con su potencia(137,138).
- **Tipo de cirugía.** Las cirugías otorrinolaringológicas (amigdalectomía), urológicas y oftalmológicas (estrabismo) están más relacionadas con el delirio(136). Parece también que las cirugías más dolorosas tienden a tener más incidencia, aunque el dolor resulta un factor importante de confusión para diferenciarlo del delirio.
- **APO.** La ansiedad preoperatoria influye en la aparición de delirio al despertar(46,139).

El diagnóstico es clínico, aunque se pueden utilizar escalas para hacerlo más objetivo. La más utilizada es la escala Paediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale (PAEDS)(Figura 6). Se valoran de 0 a 4 un total de 5 parámetros clínicos y se

considera positivo si se halla una puntuación mayor de 10. Tiene una alta especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de delirio(140).

Point	Description of items	Not at all	Just a little	Quite a bit	Very much	extremely
1	The child makes eye contact with the caregiver	4	3	2	1	0
2	The child's actions are purposeful	4	3	2	1	0
3	The child is aware of his/her surroundings	4	3	2	1	0
4	The child is restless	0	1	2	3	4
5	The child is inconsolable	0	1	2	3	4

Figura 6. PAEDS (140).

El tratamiento del delirio postoperatorio tiene 3 pilares fundamentales una vez somos conscientes de que es un cuadro autolimitado de una duración media de 20-30 minutos. En primer lugar, hay que descartar otras causas (dolor, hipercarbia, etc.) de agitación y tratarlas de manera específica. En segundo lugar, hay que evitar que el niño se provoque daño durante la fase de agitación psicomotriz al poder arrancarse vías intravenosas, sondas, etc. Por último, quedan los fármacos. Todas las medidas farmacológicas utilizadas en la APO pueden ser utilizadas en el tratamiento del delirio aunque los más utilizados son:

- Propofol en dosis bajas. Consigue sedación de manera rápida, aunque requiere vigilancia estricta.
- Fentanilo si se considera que puede haber un componente de dolor.
- Dexmedetomidina.
- Midazolam.

Para el tratamiento de esta entidad se utiliza la vía intravenosa con todos estos fármacos.

No debemos olvidar tratar a los padres o acompañantes también. En este caso la información es fundamental, insistiendo en el carácter benigno y limitado del cuadro sin dejar secuelas.

Ya que es un cuadro que no podemos anticipar y aparece de forma inesperada sin que podamos adelantarnos a él, hay que insistir en su prevención en pacientes más susceptibles. Para ello es prioritario realizar un tratamiento preventivo de la APO.

#### 1.4 FARMACOLOGÍA DE LA HIDROXICINA.

La hidroxicina, es un antihistamínico de primera generación con propiedades antihistamínicas, broncodilatadoras, sedantes, ansiolíticas y antieméticas cuyas indicaciones autorizadas en España son el tratamiento sintomático de la ansiedad, el prurito y la urticaria, y como premedicación anestésica(141,142). En otros países también está autorizado como antiemético.

##### 1.4.1 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

La hidroxicina se considera dentro del grupo terapéutico de los psicolépticos y ansiolíticos. Su principio activo es la hidroxicina hidrocloreto, derivado del difenilmetano.

Como ansiolítico, su mecanismo de acción parece deberse a la disminución de la actividad en regiones subcorticales del sistema nervioso central sin ser un depresor cortical.

##### **Farmacodinamia**

La hidroxicina tiene actividad antihistamínica y broncodilatadora. Así mismo, posee actividad antiemética. La hidroxicina a dosis habituales no aumenta la secreción ni la acidez gástricas. Reduce el prurito y los habones tanto en niños como en adultos siendo útil en varias formas de urticaria, eczema y dermatitis. En casos insuficiencia hepática se puede prolongar el efecto de una sola dosis hasta 4 días.

El efecto que buscamos para la realización de este estudio es el ansiolítico-sedante. En registros de electroencefalografía se demuestran los efectos sedantes y en test psicométricos su efecto ansiolítico. También se ha demostrado que aumenta el tiempo total de sueño y que reduce los despertares nocturnos y la latencia del

sueño. La toma pautada de hidroxicina en pacientes con ansiedad disminuye la tensión muscular y no produce ni pérdida de memoria ni abstinencia tras su retirada.

El inicio de acción antihistamínico aparece a la hora de la administración vía oral, sin embargo, el efecto sedante puede aparecer a los 5-10 minutos tras administrar solución oral y 30-45 minutos tras administración en preparaciones orales que sean distintas a la solución.

Por otra parte, la hidroxicina también presenta efectos simpaticolíticos, antiespasmódicos y leves efectos analgésicos.

### **Farmacocinética**

#### **Absorción**

Se absorbe sin problemas en el sistema gastrointestinal con una rápida absorción. La concentración plasmática máxima se alcanza a las 2 horas de la administración oral. No existen grandes diferencias entre su administración en jarabe o en comprimidos. La biodisponibilidad oral es un 80% de la administrada por vía intramuscular.

#### **Distribución**

La hidroxicina se distribuye por todo el organismo concentrándose más en tejidos que en plasma. Su volumen de distribución es 7-16 l/kg en pacientes adultos. Se distribuye rápidamente a piel y sus concentraciones aquí son más elevadas que en suero. También cruza la barrera hematoencefálica y la placentaria.

#### **Biotransformación**

Es metabolizada en forma importante. Su metabolización produce cetirizina como metabolito que es un antagonista de los receptores de histamina H1

periféricos. También aparecen otros metabolitos con vidas medias plasmáticas de 60 horas.

### **Eliminación**

La vida media es de 14 horas en adultos, con un rango variable de 7 a 20 horas. El aclaramiento es de 13 ml/min/kg. Se elimina prácticamente en su totalidad tras metabolización con una mínima parte de eliminación en forma inalterada. La cetirizina como metabolito principal se elimina por orina de forma inalterada.

### **Poblaciones especiales**

En pacientes ancianos aumenta el volumen de distribución y vida media de eliminación por lo que se recomienda disminuir la dosis.

En niños el aclaramiento es 2,5 veces mayor que en adultos, con una vida media mucho más corta (4-5 horas en niños de un año y 11 horas a los 14 años). Es necesario un ajuste de dosis en niños. Según ficha técnica, las indicaciones para niños mayores de 12 meses son:

-Para prurito y urticaria 1-2 mg/kg en varias dosis. Dosis máxima 2mg/kg/día.

-Como premedicación en anestesia dosis única de 0,6mg/kg una hora antes de la cirugía.

### **Insuficiencia hepática y renal**

En pacientes con insuficiencia hepática el aclaramiento se reduce y se aumenta la vida media hasta 37 horas con mayores concentraciones de sus metabolitos, por lo que hay que disminuir la dosis o la frecuencia de administración.

En pacientes con insuficiencia renal se aumenta la concentración de cetirizina debido a que se elimina principalmente inalterada por orina. Además, la cetirizina no se elimina de manera eficaz por hemodiálisis. Para evitar su acumulación ante dosis repetidas la dosis diaria debe reducirse.

### **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo, excipientes, cetirizina y otros derivados de piperazina como aminofilina o etilendiamina.
- Pacientes con porfiria
- Pacientes con prolongación del intervalo QT o con factores predisponentes a su prolongación o utilización concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QT o pueden producir "torsade de pointes".

### **Precauciones**

- En pacientes con riesgo de convulsiones.
- Debe suspenderse al menos 5 días antes de un prueba de alergia.
- El jarabe contiene pequeñas cantidades de etanol que debe tenerse en cuenta en niños y pacientes con insuficiencia hepática o epilepsia.
- El jarabe contiene también sacarosa que debe vigilarse en pacientes diabéticos. Los pacientes con intolerancia a la fructosa, insuficiencia de sacarosa-isomaltasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento en jarabe.
- Precaución si se toma con otros medicamentos que produzcan hipopotasemia y bradicardia.
- Se debe evitar en pacientes que toman inhibidores de la monoamino oxidasa.
- Inhibe la citocromo CYP2D6 por lo que puede provocar interacciones.

### **Efectos secundarios**

Los efectos secundarios están relacionados con depresión del sistema nervioso central o su estimulación paradójica, la actividad anticolinérgica y la hipersensibilidad. El efecto depresor del sistema nervioso en forma de sedación es lo que buscamos para la disminución de la ansiedad preoperatoria.

## **2- JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## 2-JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El buen manejo y control del estrés y ansiedad preoperatoria en niños ha quedado expuesto como una necesidad para el posterior desarrollo correcto del proceso quirúrgico tanto en los resultados clínicos como de satisfacción parental y de los profesionales. También hemos visto que sus causas son muchas y variadas como la separación parental, la amenaza de enfrentarse a un ambiente extraño o el desconocimiento del procedimiento.

Para el manejo de la ansiedad como entidad clínica hemos reseñado que hay que utilizar tanto fármacos como técnicas cognitivo-conductuales. El abordaje de la APO tiende a las mismas bases, aunque se utilizan preferentemente los fármacos ya que exige menos tiempo y menos organización por parte de los hospitales. Para la APO las posibilidades preventivas y terapéuticas son muchas y muy diferentes entre sí con dos grupos claros como son el farmacológico y el no farmacológico. Dentro de cada grupo, a su vez, existen múltiples posibilidades por lo que surge la necesidad de tener programas específicos para aliviar la ansiedad de los niños.

En la revisión bibliográfica realizada no hemos encontrado estudios españoles que se enfrenten al intento de disminuir la ansiedad preoperatoria. El estudio que presentamos aquí quiere presentar respuestas con evidencia científica sobre el empleo de distintas técnicas para el manejo de la APO infantil. Intentamos adaptarnos a la práctica clínica de nuestro país y de nuestro centro. Es un estudio práctico, aplicable a la clínica actual y que creemos necesario ante la falta de evidencia sobre los objetivos que nos proponemos.

El acompañamiento y la distracción con payasos es una técnica extendida en nuestro ámbito pero, aunque estudiado en otros países, no se dispone de una

evidencia consistente y es necesario seguir investigando sobre su beneficio para continuar apoyando o no esta técnica. Tampoco hemos encontrado estudios comparativos entre el acompañamiento con payasos y otras técnicas para reducir la APO. No existe ningún estudio en la literatura en el que se realice una comparativa con los 4 grupos de este estudio.

Como ha quedado expuesto anteriormente, el empleo de fármacos no está exento de riesgos y el perfil de seguridad de los mismos debe influir a la hora de elegir uno u otro. En nuestro estudio utilizamos hidroxicina por estar aprobada su utilización en APO, sus limitadas contraindicaciones y su excelente perfil de riesgo. Además, existe poca literatura de su utilización en monoterapia y tampoco comparándola con medidas no farmacológicas.

Otro motivo para la realización de este estudio ha sido coincidir con la estrategia prioritaria establecida por la European Medicines Agency (EMA) de realizar estudios en niños. Desde 2006 las estrategias de la Unión Europea y la EMA han intentado cambiar la práctica habitual de adaptar los resultados obtenidos en adultos a la población pediátrica. Se necesita evidencia sobre terapéuticas pediátricas, sobre todo, en actos médicos frecuentes como la cirugía ambulatoria que desarrolla este estudio.

Así expuesto, nos proponemos en esta investigación valorar si la asociación de medidas farmacológicas (hidroxicina) y no farmacológicas (acompañamiento por payasos) disminuye la APO en niños que van a ser sometidos a un procedimiento de cirugía ambulatoria.

## 2.1-HIPÓTESIS

### **Hipótesis conceptual**

El manejo combinado con hidroxicina y técnica distractora con acompañamiento por payasos tendrá un efecto aditivo, consiguiendo un mejor control de APO que cada una de las técnicas por separado.

### **Hipótesis estadística**

La hipótesis nula es que la hidroxicina no mejora la ansiedad preoperatoria al añadirse a la técnica distractora con payasos. La hipótesis alternativa es que sí mejora.

## 2.2-OBJETIVOS

### 2.2.1 Objetivo primario.

Valorar el cambio en los niveles de ansiedad preoperatoria, basal y previa a la inducción anestésica, mostrada por los niños sometidos a cirugía ambulatoria determinado mediante la escala m-YPAS e ICC, en los distintos grupos.

### 2.2.2 Objetivos secundarios.

- Describir los cambios en los niveles de APO a lo largo del periodo preoperatorio en cada grupo y analizar si hay diferencias entre grupos.
- Cuantificar la relación de las escalas m-YPAS e ICC con el dolor postoperatorio.
- Evaluar la relación entre la APO medida por ICC y M-YPAS y el delirio medido por PAEDS.
- Analizar la correlación de las escalas m-YPAS e ICC con los tiempos de estancia postoperatoria.

## **3-MATERIAL Y MÉTODOS**

## 3-MATERIAL Y MÉTODOS

### 3.1-DISEÑO

Se ha realizado un ensayo clínico con un diseño aleatorizado unicéntrico controlado de grupos paralelos, con técnica de enmascaramiento a doble ciego para la intervención farmacológica en el ámbito del Instituto del niño y del adolescente del Hospital Clínico San Carlos.

Resultados preliminares de este estudio han sido publicados por nuestro grupo que ya ha publicado otros estudios referidos al tema aquí tratado(117,143). Además su diseño se publicó en Trials(144). Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov con identificador: NCT03324828. Registrado el 21 septiembre de 2017.

### 3.2-POBLACIÓN

El estudio se ha llevado a cabo en el proceso de Cirugía Mayor Ambulatoria Pediátrica (CMAP) del Hospital Clínico San Carlos (HCSC) de Madrid y sigue las recomendaciones establecidas por el Comité de Ética en Investigación con medicamentos del Hospital Clínico San Carlos.

Se incluyeron los pacientes a los que se les realizó a una intervención de CMAP indicada por el Servicio de Cirugía Pediátrica del HCSC durante el periodo del estudio.

#### **Criterios de Inclusión**

1. Niños de entre 2 y 16 años de edad, que fueron objeto de intervención quirúrgica programada por el Servicio de Cirugía Pediátrica en régimen de

Cirugía Mayor Ambulatoria, durante el periodo entre enero de 2018 y diciembre de 2020.

2. Valoración de riesgo anestésico por la American Society of Anesthesiologists (ASA) I-II.
3. Consentimiento informado firmado por los tutores legales de los menores.
4. Asentimiento firmado por los niños de entre 12 y 16 años.

### **Criterios de Exclusión**

1. Pacientes con antecedente de cirugía previa posteriores a los 2 años de edad. Se consideró que los niños intervenidos previamente con dos años o menos no conservan recuerdo de la experiencia quirúrgica y por tanto no cumplen criterio de exclusión al no verse influida las variables analizadas por dicha experiencia previa.
2. Pacientes con hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes, a cetirizina, a otros derivados de la piperazina, a aminofilina o a etilenamida.
3. Pacientes con porfiria.
4. Pacientes con prolongación del intervalo QT conocido, ya sea congénito o adquirido.
5. Alergias constatadas a los antihistamínicos.
6. Pacientes con factores de riesgo conocidos predisponentes para la prolongación del intervalo QT incluyendo una enfermedad cardiovascular preexistente, alteraciones del equilibrio electrolítico conocidas (hipopotasemia, hipomagnesemia), antecedente familiar de muerte súbita cardiaca, bradicardia significativa y uso concomitante de fármacos con

potencial reconocido para producir prolongación del intervalo QT y/o inducir Torsade de Pointes.

### **Criterios de retirada**

1. Aparición de criterios de exclusión.
2. Retirada del consentimiento informado y/o asentimiento.
3. Criterio del Investigador

### **3.3-MUESTRA**

Estimamos un tamaño muestral para la detección de una diferencia de medias en la ansiedad en los niños, evaluada mediante la escala m-YPAS entre el momento de la inducción de la anestesia y el momento pre-quirúrgico previa a la entrada en quirófano, de 14,3 entre el grupo tratamiento estándar y tratamiento farmacológico (Media: 18; DE: 13,50) frente al grupo de sólo presencia de los padres (Media: 32,3; DE: 24,2). Con un tamaño muestral de 47 sujetos en cada uno de los grupos tendríamos una potencia del 90%, con un nivel de significación de 0,025, para detectar dichas diferencias. El tamaño muestral final sería de 188 sujetos (47 en cada uno de los grupos).(53,80,145,146)

### **3.4-GRUPOS DE TRATAMIENTO**

En todos los grupos de tratamiento se utilizó el manejo estándar que consistió en folleto informativo del proceso de CMAP en la consulta de preanestesia y acompañamiento parental durante el periodo preoperatorio, en la recuperación postanestésica y hasta el alta hospitalaria.

- **Grupo 1:** Definido como el manejo estándar más hidroxicina. En este grupo se añade hidroxicina 2mg/kg administrada por vía oral y enmascarada con 5ml de zumo, al menos 30 minutos antes de la cirugía.

- **Grupo 2:** Además del manejo estándar, los pacientes de este grupo recibieron placebo (5ml de zumo sin hidroxicina).
- **Grupo 3:** Al manejo estándar se añade intervención farmacológica con hidroxicina, como en Grupo 1, y técnicas de distracción y acompañamiento en el área prequirúrgica, en el área de recuperación postanestésica y en áreas posteriores hasta el alta, a cargo del payaso de la Fundación Theodora.
- **Grupo 4:** Incluye el manejo estándar y se añade acompañamiento y distracción por el payaso y placebo.

### 3.5-ALEATORIZACIÓN Y ENMASCARAMIENTO

#### **Aleatorización al tratamiento con/sin hidroxicina**

Los pacientes seleccionados para el estudio fueron asignados a uno de los 4 grupos del estudio mediante una secuencia de aleatorización siguiendo un esquema 1:1:1:1 en bloques de 8 de números aleatorios generados por ordenador.

La secuencia se mantuvo oculta en todo momento.

#### **Asignación a acompañamiento o no por el payaso**

La asignación de acompañamiento por el payaso dependió de la presencia o no de los payasos el día de la intervención.

Se asignó un código alfabético a los pacientes asignados al grupo de intervención con payaso (A) o no (B).

#### **Enmascaramiento del acompañamiento o no por el payaso**

Durante la filmación se evitó la aparición del payaso en pantalla y se silenció la filmación para que los evaluadores en la fase de visualización de los vídeos estuvieran cegados a su presencia. Si en alguna de las filmaciones apareció el

payaso obligaba a la retirada de ese paciente del estudio. La evaluación de la grabación fue realizada por una única persona.

### **Enmascaramiento de la hidroxicina**

La enfermera del hospital de día administró a todos los pacientes 5ml de zumo, mezclado o no con hidroxicina en función del grupo de tratamiento asignado.

### 3.6-PROTOCOLO DEL ESTUDIO

#### **Selección de los pacientes**

Los tutores y/o padres de los pacientes que cumplan criterios de selección fueron informados sobre el ensayo en la consulta de cirugía pediátrica, donde se les programó la cirugía, se les explicó la posibilidad de participar en el ensayo y se les entregó el Consentimiento Informado y, en niños de entre 12 y 16 años, el Asentimiento. El día de la cirugía se confirmó su aceptación para participar en el ensayo y si no hubieran firmado el CI/Asentimiento el día de la consulta de cirugía pediátrica se procedió a su recogida.

A todos los pacientes se les facilitó un folleto informativo sobre la intervención, permitiéndoles además el acompañamiento parental en el área prequirúrgica, en el área de recuperación postanestésica y hasta el momento del alta domiciliaria.

#### **Día de la cirugía**

Una vez confirmada la obtención del el CI y/o Asentimiento y confirmado que se siguen cumpliendo los criterios de selección, la enfermera del hospital de día procedía a la aleatorización y preparación de la medicación según el grupo de tratamiento asignado que se administró al menos 30 minutos antes del traslado al área de cirugía.

#### **Momento 0 (M0): estado basal a la llegada al área de hospitalización prequirúrgica**

A la llegada al área de hospitalización prequirúrgica antes de entrar en contacto con ningún método de APO, es decir, antes de ser visitado por el payaso y/o de que le fuera administrado el zumo con o sin hidroxicina, los investigadores realizaron

una filmación para valorar el estado basal de ansiedad de los pacientes, que fue evaluado por la escala m-YPAS.

**Momento 1 (M1): área de hospitalización prequirúrgica**

Durante la estancia en el área de hospitalización prequirúrgica, al menos 30 minutos después de haber recibido el manejo APO que corresponda (distracción por payaso y/o administración de zumo con/sin hidroxicina), los investigadores grabaron a los pacientes para realizar a posteriori la evaluación de su ansiedad perioperatoria según la escala de m-YPAS.

**Momento 2 (M2): traslado a quirófano hasta entrada al bloque quirúrgico y separación parental.**

Los investigadores grabaron a los pacientes durante el traslado a quirófano y hasta la entrada al bloque quirúrgico para realizar a posteriori la evaluación de su ansiedad perioperatoria según la escala de m-YPAS.

**Momento 3 (M3): quirófano e inducción anestésica**

Los investigadores grabaron a los pacientes durante la inducción anestésica para realizar a posteriori la evaluación de su ansiedad perioperatoria según la escala de m-YPAS.

En este momento el anestesista completó la escala de Inducción anestésica (ICC).

**Unidad de Reanimación Post-Anestésica (URPA)**

A la llegada a la URPA y hasta su recuperación, se recogieron las siguientes variables cada 30 minutos:

- Tiempo hasta la recuperación (tiempo de estancia en URPA)
- Escalas de dolor: en niños menores de 3 años se utilizó la escala multidimensional del dolor, y en los niños de 4-7 años mediante la escala de dibujos faciales y en niños mayores de 7 años la EVN (escala visual numérica).

- Valoración de la recuperación anestésica, con la presencia o no de delirium mediante la escala de PAEDS.
- Valoración de recuperación postanestésica mediante Aldrete.
- Necesidad de analgesia posoperatoria.

### **Habitación en Planta hasta el alta**

Al finalizar el periodo de recuperación postanestésica y una vez en planta, en el momento que se indica el alta hospitalaria se entregó la encuesta de satisfacción a padres y niños

Se recogió el tiempo hasta el alta.

### **Acompañamiento por payaso**

En los grupos de acompañamiento y distracción por payaso la secuencia de acontecimientos fue la siguiente:

El payaso pasó por la habitación del paciente 20-30 minutos antes de su traslado a quirófano.

Posteriormente, realizó el acompañamiento durante el traslado al bloque quirúrgico junto a los padres.

El payaso y los padres se despedían del paciente en el momento de paso a quirófano.

Tras la cirugía, el payaso volvía a acompañar al paciente y los padres a la URPA y durante su estancia en esta unidad.

Tras el alta de URPA, le acompañaba a la habitación hasta su alta hospitalaria definitiva.

Durante todo el proceso el payaso empleó técnicas de distracción ajustadas a la edad del paciente (juegos de magia, música, marionetas, pompas de jabón, etc.)

### 3.7-VARIABLES

Las variables recogidas y que han sido analizadas en relación con la metodología descrita fueron:

- Se recogieron los siguientes datos epidemiológicos:
  - edad
  - sexo
  - tipo de cirugía

El ensayo se encuadró dentro del proceso de cirugía mayor ambulatoria de cirugía pediátrica, y los pacientes debían cumplir unos criterios de inclusión en cuanto a riesgo anestésico (ASA) bajo para descartar otras patologías graves que deteriorasen su estado basal. El tipo de procedimientos quirúrgicos fue, por tanto, bastante homogéneo, aunque fue otra de las variables epidemiológicas que se recogieron y se analizó de forma estratificada en la fase de análisis de resultados.

- Valoración de la ansiedad perioperatoria mediante la escala m-YPAS en distintos momentos del proceso quirúrgico. Se consideró ansiedad con valores mayores de 30.
- Valoración del estado en la inducción anestésica con la escala ICC. La inducción perfecta se consideró con valores de 0, la moderada de 1-4 y mala o pobre a la mayor de 4.
- Valoración de la recuperación anestésica, con la presencia o no de delirium (mediante la escala PAEDS)(147,148) y valoración de recuperación postanestésica mediante escala de Aldrete(149) en la unidad de recuperación postanestésica (URPA). Se considera que un niño presenta

deliro postoperatorio cuando en la escala PAEDS tiene una puntuación mayor de 12.

- Recogida de constantes en la llegada a la URPA y cada 30 minutos hasta el traslado a planta: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, escalas de dolor (en niños menores de 3 años se utilizó la escala multidimensional del dolor, en los niños de 4-7 años mediante la escala de dibujos faciales y en niños mayores de 7 años la escala visual numérica-EVN) y necesidad de analgesia postoperatoria.
- Tiempo hasta el alta hospitalaria en minutos tras la salida de quirófano.

### 3.8-VALORACIÓN DE LA RESPUESTA

#### **Evaluación de la ansiedad perioperatoria**

Filmación para la evaluación por la escala m-YPAS:

Para realizar la valoración de la APO, se filmaron a todos los pacientes incluidos en el estudio, en cuatro momentos, para realizar a posteriori la evaluación de su ansiedad perioperatoria según la escala de m-YPAS. Estos cuatro momentos fueron:

- M0: a su llegada al área de hospitalización prequirúrgica, antes de recibir ningún tipo de manejo APO, se consideró su estado basal.
- M1: en el área de hospitalización prequirúrgica, antes de su paso a quirófano y al menos 30 minutos después de recibir zumo (con o sin hidroxicina) y la visita del payaso (si fue el caso).
- M2: a su entrada en el bloque quirúrgico.
- M3: en el quirófano en el momento de la inducción anestésica.

Los vídeos fueron grabados por médicos pertenecientes al equipo investigador mientras que la visualización de los mismos se realizó por un único investigador de manera ciega sobre el acompañamiento por el payaso, evitando sesgos.

### **Escala de Inducción anestésica (ICC)**

Realizada por el anestesiólogo en el quirófano.

### 3.9-ESTUDIO ESTADÍSTICO

El análisis se realizó por protocolo y por intención de tratar.

#### 3.9.1-DESCRIPTIVO

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas se resumen con su media y desviación estándar (DE). Las variables cuantitativas que muestran una distribución asimétrica se resumen con la mediana y rango intercuartílico (RIC).

#### 3.9.2-ANALÍTICO

##### **Análisis de variable de resultado principal y análisis de variables de resultado secundarias**

En la comparación inicial de las características basales de los grupos de estudio se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los datos esperados fueran menores de 5. Para las variables cuantitativas se compararon las medias mediante el test de la t de Student para grupos independientes o análisis de varianza (ANOVA) o test de la U de Mann-Whitney o el test de Kruskal-Wallis si las variables cuantitativas no se ajustaban a una distribución normal.

Para la comparación de variables cualitativas y cuantitativas se compararon las medias mediante test de t Student o el análisis de la varianza (ANOVA) o el test U de Mann-Whitney o el test de Kruskal-Wallis si las variables cuantitativas no se ajustaban a una distribución normal.

Para las variables de resultado principal y secundarias cuantitativas evaluadas en los diferentes momentos de estudio se realizó un análisis de la varianza (ANOVA) de medidas repetidas introduciendo las puntuaciones de los test como factor intra-

sujeto y los 4 grupos de estudio como variables inter-sujeto. Para las comparaciones múltiples se utilizó el test de Pearson. Se calcularon los riesgos relativos junto a los intervalos de confianza (95%). Se realizó una comparación de medias en cada uno de los momentos de estudio, así como la interacción entre la variable dependiente del análisis (puntuación del test) y el grupo de estudio (factor inter-sujeto) para valorar si la evolución en los diferentes periodos de las medias era diferente entre los grupos. En el caso de que algunas características basales entre los grupos presentaran diferencias clínicamente relevantes se ajustó el modelo por dichas variables. Para todas las pruebas se aceptó un nivel de significación del 5%. El procesamiento y análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico IBM Statistics SPSS 26.0.

### 3.10-ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se llevó a cabo por el Instituto del Niño y del Adolescente del Hospital Clínico San Carlos (Madrid). Se les entregó a todos los pacientes participantes un listado en el que se incluía el nombre y número de teléfono de los médicos principales participantes en el estudio. Los padres/tutores debieron firmar y fechar personalmente el consentimiento informado y los niños mayores de 12 años el asentimiento, antes de su inclusión en el estudio, donde venían descritos todos los procedimientos específicos del estudio. Además, se les advirtió de la posibilidad de libre abandono en cualquier momento, así como de solicitar que sus datos no fueran analizados.

El estudio se diseñó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y se aprobó por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital (Anexo 3.). Se mantuvo en todo momento la confidencialidad de los datos del voluntario de acuerdo con la legislación vigente.

Todos los investigadores eran conocedores del estudio y aceptaron la participación en el mismo.

Este estudio se realizó siguiendo las recomendaciones éticas internacionales para la realización de investigación en humanos y ensayos clínicos contenidos en la última revisión de la Declaración de Helsinki, así como las establecidas en las Normas de Buena Práctica Clínica y en la legislación vigente.

Todos los sujetos estuvieron supervisados por personal médico cualificado durante su participación en el estudio.

### 3.11 PLAN DE FARMACOVIGILANCIA

La aparición de efectos adversos fue cuidadosamente monitorizada durante todo el ensayo.

#### **Definición de acontecimiento adverso (AA) y de reacción adversa (RA).**

Un acontecimiento adverso es cualquier experiencia médica no deseada que ocurra a un paciente sometido a una investigación clínica, temporalmente asociada al uso de un medicamento, se considere o no relacionada con el producto en investigación.

Una reacción adversa es toda reacción nociva y no intencionada a un medicamento independientemente de la dosis administrada.

Un acontecimiento adverso grave (AAG) o una reacción adversa grave (RAG) se definen como cualquier acontecimiento adverso o reacción adversa que, a cualquier dosis, provoque la muerte, amenace la vida del sujeto, requiera la hospitalización del paciente o prolongue una hospitalización existente, provoque invalidez o incapacidad permanente o importante, o dé lugar a una anomalía o malformación congénita.

A efectos de su notificación, se trataron también como graves aquellas sospechas de AA o RA que se consideraron importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplieran con los criterios anteriores, incluyendo los acontecimientos médicos importantes que requirieron una intervención para evitar que se produjese una de las consecuencias anteriormente descritas. Asimismo, se notificaron como graves todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento.

Una reacción adversa inesperada (RAI) se define como cualquier reacción adversa cuya naturaleza, intensidad o consecuencias no se corresponden con la información de referencia para el medicamento según lo recogido en la ficha técnica del producto.

### **Evaluación de la intensidad de los acontecimientos adversos.**

Los investigadores realizaron una evaluación de la intensidad de cada AA según los siguientes criterios:

- AA leve: aquel que no causa limitación en las actividades cotidianas
- AA moderado: aquel que causa alguna limitación en la realización de las actividades cotidianas
- AA severo: aquel que impide la realización de las actividades cotidianas

### **Evaluación de la causalidad de los acontecimientos adversos.**

Los investigadores tenían la obligación de establecer, basándose en su juicio clínico, la relación de causalidad entre el medicamento en investigación y la aparición de AA.

Además, se debía consultar el Manual del Investigador (en este caso, la ficha técnica de los medicamentos en investigación).

### **Documentación de los acontecimientos adversos y notificación expeditiva de RA.**

Todos los acontecimientos adversos se recogieron en el cuaderno de recogida de datos de cada sujeto, independientemente de la relación causal con el tratamiento.

Los investigadores notificaron al promotor del estudio los AAG, RAG, RAI y RAGI que ocurrieron en un plazo de 24 h. Si alguna información no estaba disponible en el momento de la notificación, se completó en el transcurso de 7 días naturales con una actualización.

El promotor del estudio fue el responsable de notificar a las autoridades regulatorias pertinentes de forma expeditiva todas las reacciones adversas graves e inesperadas que ocurrieran en el estudio. El plazo máximo de notificación a las autoridades competentes fue de 15 días naturales a partir del momento en el que el promotor tuviera conocimiento de la sospecha de RA. Si la sospecha de RAGI ocasionó la muerte del sujeto o puso en peligro su vida, el promotor envió la información en el plazo máximo de 7 días naturales a partir del momento en el que el promotor tuvo conocimiento del caso. Dicha información hubo de ser completada, en lo posible, en los ocho días siguientes.

El promotor también notificó de forma expeditiva toda información que pudiera modificar la relación beneficio/riesgo del medicamento en investigación, o determinar cambios en su pauta de administración o en la realización del ensayo.

## **4-RESULTADOS**

## 4-RESULTADOS

La llegada de la pandemia por COVID-19 provocó el cierre prematuro del reclutamiento de pacientes y se alcanzó el número previsto en los grupos de hidroxicina y de placebo sin payasos (tratamiento estándar). Se estudiaron 153 pacientes de entre 2 y 16 años (media  $7,39 \pm 4$ ). 114 niños (74,5%) y 39 (25,5%) niñas. La edad media fue de  $7,39 \pm 4$ . No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ni en edad ni en sexo.

La distribución del grupo se puede observar en la Figura 7 con el diagrama de flujo.

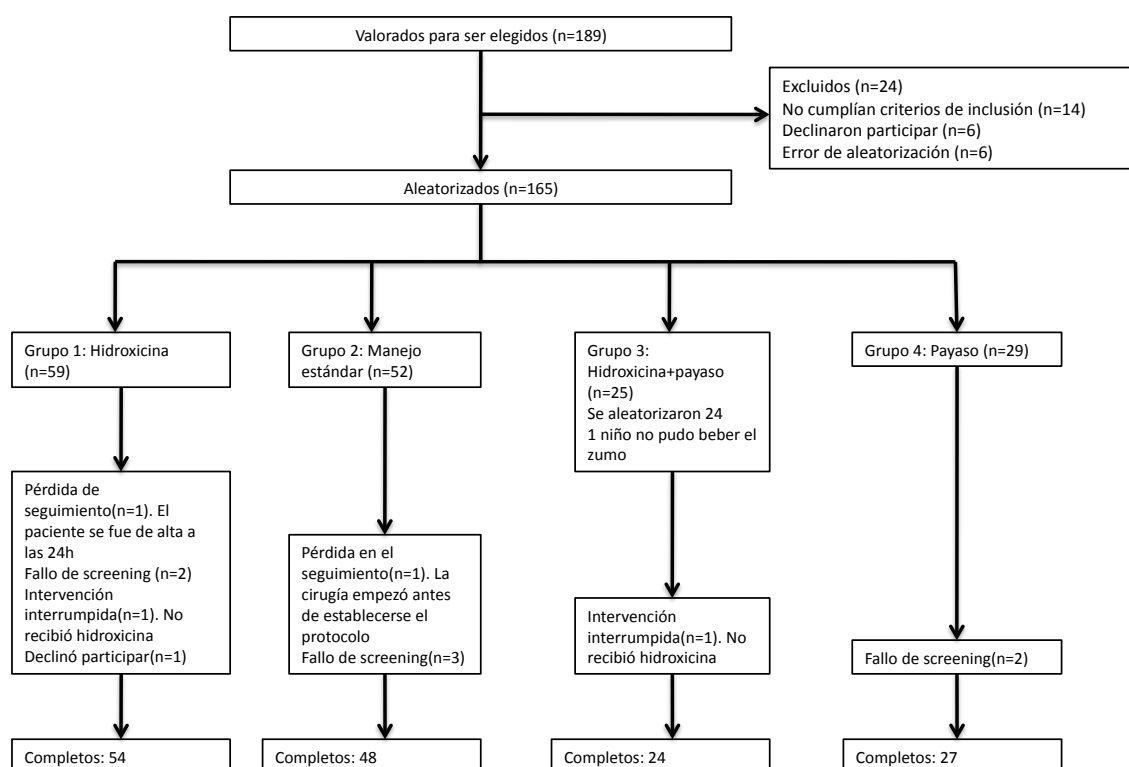
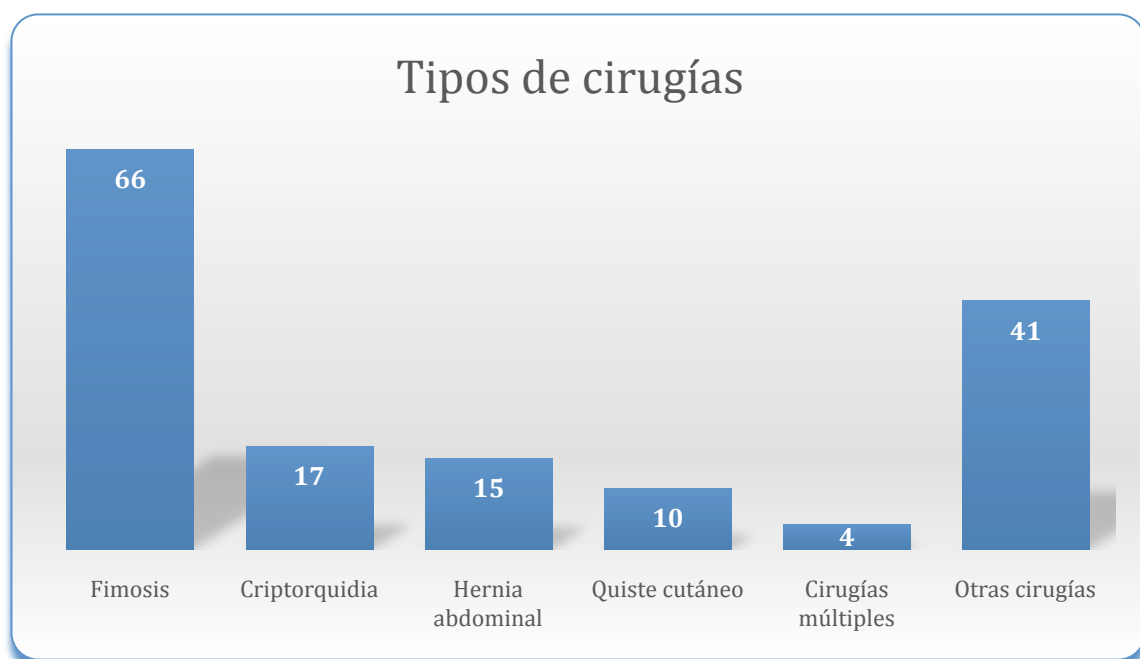


Figura 7. Diagrama de flujo del proceso a través de las fases del estudio.

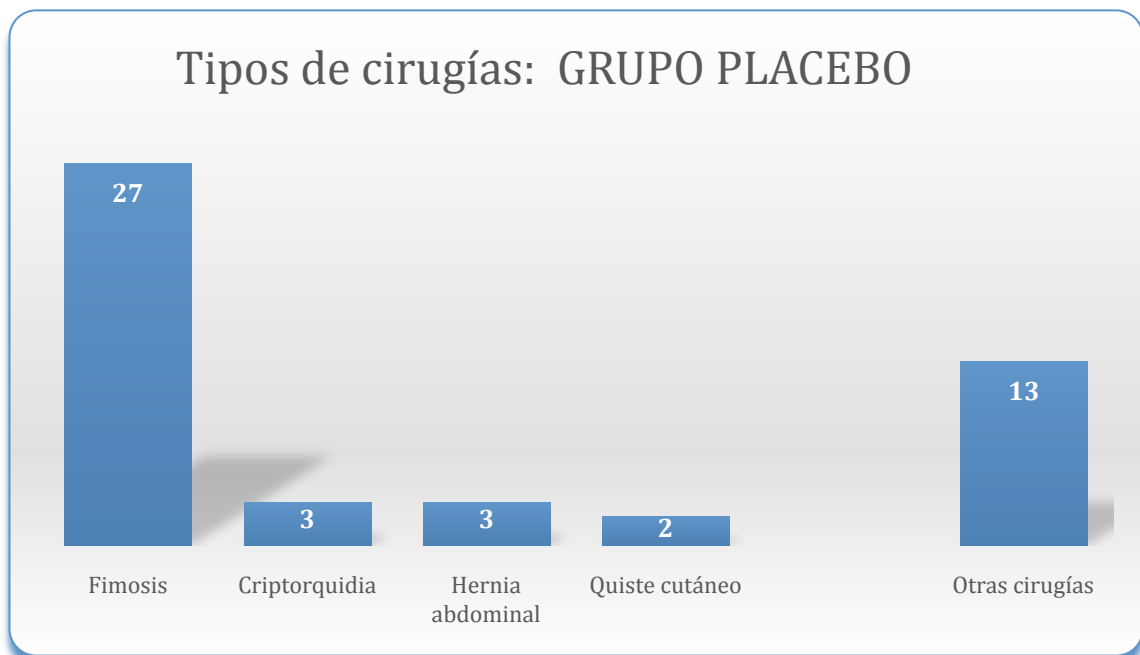
Se analizaron un total de 153 cirugías distribuidas, según se muestra en la figura 8 (total de cirugías), figura 9 (tipos de cirugía en el grupo de hidroxicina), figura 10 (tipos de cirugía en el grupo de placebo), figura 11 (tipos de cirugía en el grupo de hidroxicina + payasos) y figura 12 (tipos de cirugía en el grupo de payasos + placebo)



**Figura 8. Tipos de cirugías en el grupo de estudio.**



**Figura 9. Tipos de cirugías en el grupo de hidroxicina**



**Figura 10. Tipos de cirugías en el grupo de placebo.**

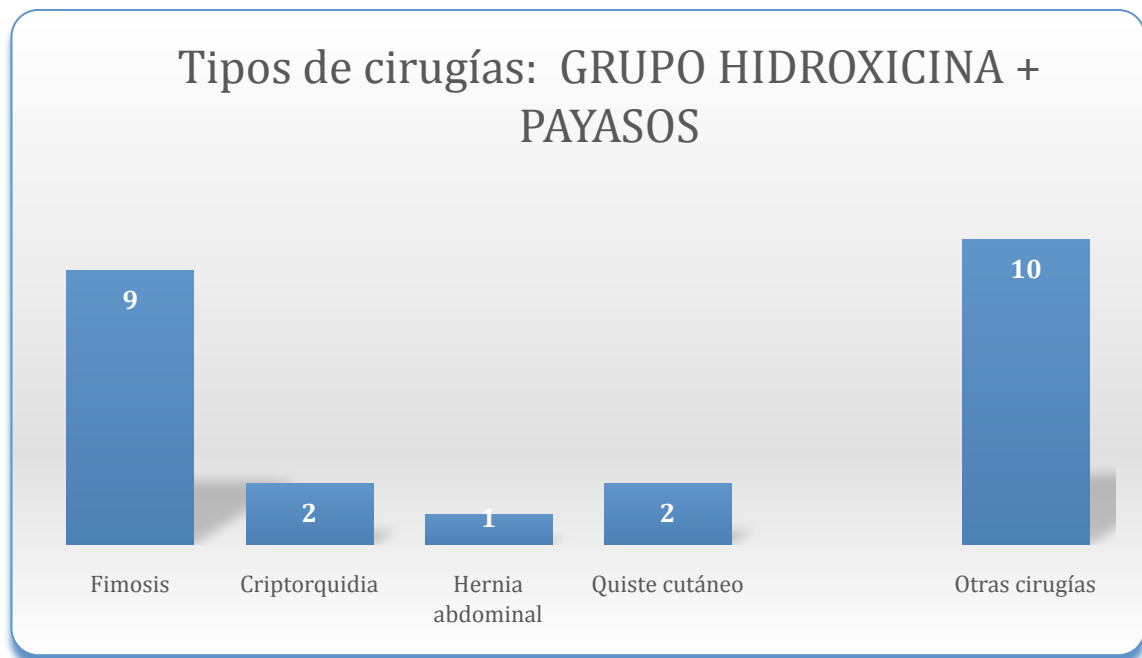


Figura 11. Tipos de cirugías en el grupo de hidroxicina + payasos

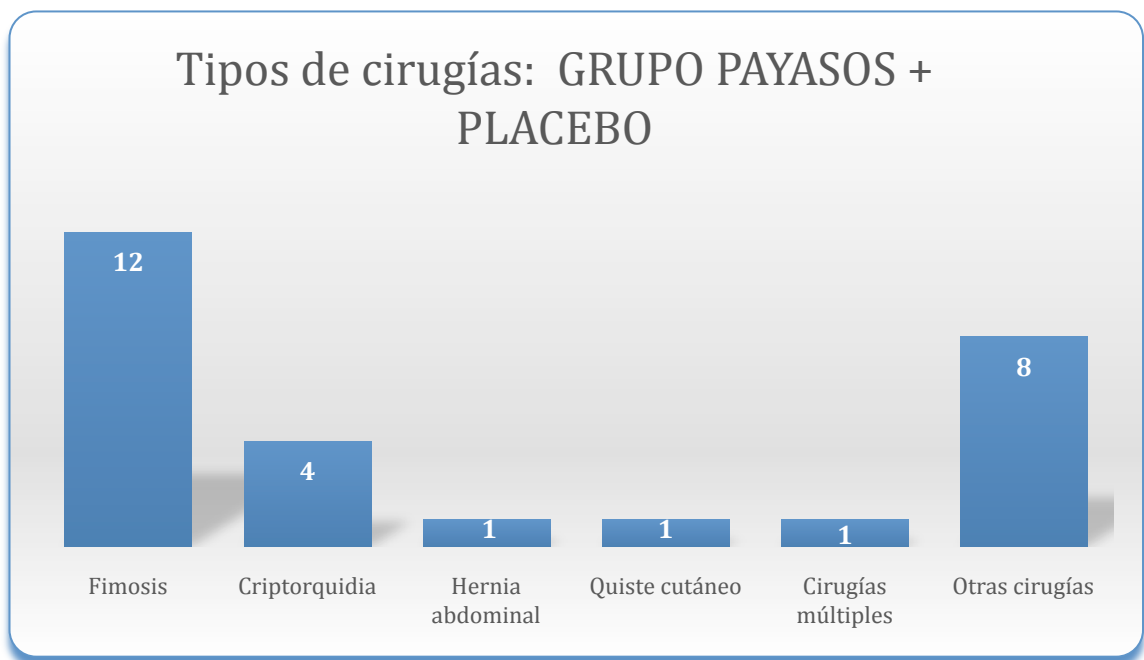


Figura 12. Tipos de cirugías en el grupo de payasos + placebo

#### 4.1-Resultados m-YPAS en los diferentes momentos del circuito quirúrgico

##### Resultados m-YPAS en M0, M1 y M2

En el momento M0, los valores obtenidos de m-YPAS en todos los grupos estaban por debajo de 30 y no encontramos diferencias significativas entre ellos ( $p=0,624$ ). Tampoco encontramos diferencias entre los grupos en los momentos M1 y M2.

##### Resultados de m-YPAS en la inducción anestésica (M3)

Resaltamos los valores obtenidos en M3 para compararlos con los resultados de ICC ya que ambas escalas se obtienen en el mismo momento. La ansiedad valorada por escala m-YPAS en el momento de la inducción anestésica (M3) fue de 39,2 (DS 27,9) en el grupo de hidroxicina (grupo 1), de 36,95 (DS 26,2) en el grupo 2 o de placebo sin payasos, de 34,6 (DS 25,5) en el grupo 3 de hidroxicina más payasos y de 32,4 (DS 20,4) en el grupo 4 de payasos con placebo.

La comparación entre grupos no resulta significativa estadísticamente ( $p=0,788$ )

	Media±DS*	p
Hidroxicina	39,2±27,9	
Manejo estándar	37±26,1	
Hidroxicina+payaso	34,7±25,5	0,788
Payaso	32,4±20,5	
Total	36,6±25,7	

Tabla 1. m-YPAS en el momento de la inducción anestésica

### Progresión de la ansiedad con m-YPAS a lo largo del proceso quirúrgico y por cada grupo de estudio

Al analizar la progresión de la escala m-YPAS a lo largo del proceso y por cada grupo sí encontramos alguna diferencia. En todos los grupos, excepto en el 4 (payasos), la máxima puntuación del m-YPAS se obtiene en el M3 (inducción anestésica).

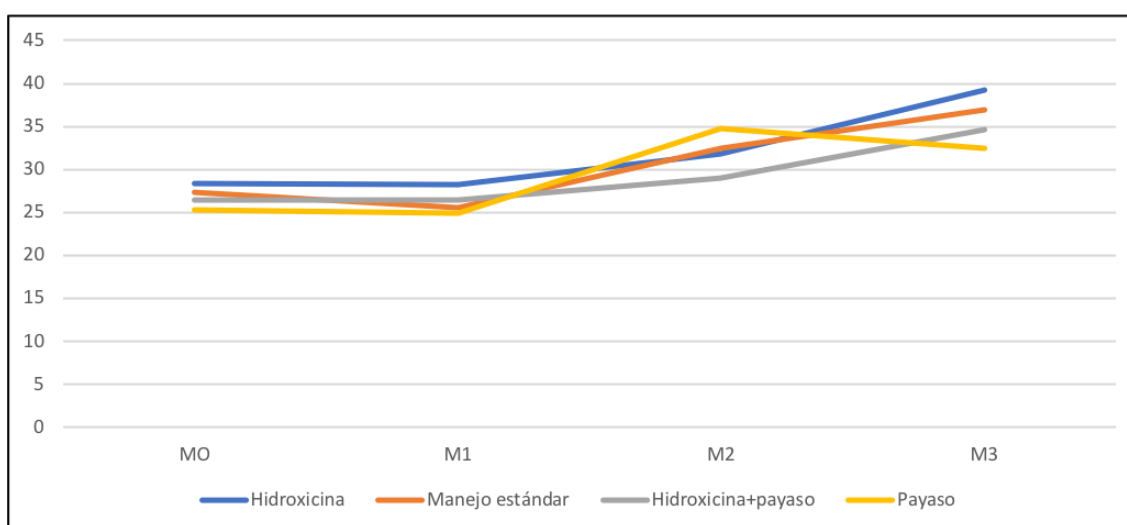


Figura 13. Niveles de ansiedad m-YPAS en cada momento

1. **Grupo 1.** Encontramos diferencias entre los distintos momentos, excepto M0 y M1 ( $p=0,86$ ), produciéndose un aumento progresivo de la ansiedad. La medias pueden observarse en la Tabla 2. Entre M0 y M2 y entre M0 y M3 la  $p$  es de 0,01, entre M1 y M2 la  $p$  es de 0,02 y entre M1 y M3 es de 0,006. Por último la  $p$  entre M2 y M3 es de 0,04.

En la Tabla 2 observamos la correlación entre los momentos. Observamos una correlación moderada excepto entre M0 y M3 que resultó una correlación leve.

m-YPAS	Media	M0	M1	M2	M3
MO	28,38±10				
M1	28,25±12,1	0,339			
M2	31,85±12,1	0,479	0,519		
M3	39,23±27,5	0,124	0,405	0,598	

Tabla 2. Correlación de los valores del grupo de hidroxicina en cada momento.

2. **Grupo 2.** No se produce un aumento lineal de los niveles de ansiedad según avanza el proceso quirúrgico. Observamos un descenso de M0(27,4±6,7) a M1(25,6±5,8) con  $p=0,04$ . Posteriormente sí se produce un aumento desde M0 a M2(32,5±19) con  $p=0,046$  y M3(37±26,1) con  $p=0,01$ .

Las correlaciones son más altas que en el grupo 1 aunque siguen siendo moderadas (Tabla 3.).

m-YPAS	Media±DS	M0	M1	M2	M3
MO	27,4±6,7				
M1	25,6±5,8	0,581			
M2	32,5±19	0,412	0,505		
M3	36,95±26,1	0,333	0,417	0,699	

Tabla 3. Correlación de valores en grupo de tratamiento estándar en cada momento.

3. **Grupo 3.** En este grupo no encontramos diferencias significativas en las medias de m-YPAS entre los diferentes momentos. La  $p$  entre M0 y M1 fue de 0,96, entre M0 y M2 fue 0,15, entre M0 y M3 0,11, entre M1 y M2 resultó 0,09, entre M1 y M3 0,06 y entre M2 y M3 0,17.

Las correlaciones entre los momentos son más fuertes que en los grupos anteriores como vemos en la Tabla 3.

m-YPAS	Media	M0	M1	M2	M3
M0	26,5±6,2				
M1	26,4±6,8	0,406			
M2	29,1±10,7	0,618	0,731		
M3	34,6±25,5	0,284	0,723	0,7	

Tabla 4. Correlación de valores en el grupo de hidroxicina+payaso en cada momento.

4. **Grupo 4.** Observamos diferencias en la escala entre M0 (25,3±3,5) y M2 (34,78±21,7) con  $p=0,03$ . También hay diferencias entre M1 (24,9±4,1) y M2 con  $p=0,027$ . Por el contrario, no hay diferencias entre los momentos M2 y M3 ( $p=0,57$ ). Se halló un ascenso en el m-YPAS desde M0 a M2 y descenso de M2 a M3.

Solo existe correlación moderada entre M0 y M1 y entre M2 y M3. En el resto encontramos correlaciones leves o ninguna correlación en los valores cercanos a 0 (Tabla 5.)

m-YPAS	Media	M0	M1	M2	M3
M0	25,3±3,5				
M1	24,9±4,1	0,576			
M2	34,78±21,7	0,284	0,19		
M3	32,4±20,5	0,09	0,08	0,473	

Tabla 5. Correlación de valores en el grupo de payaso en cada momento

#### 4.2-Resultados de ICC

En el grupo de hidroxicina la media fue de  $1,6\pm 3,2$ , en el de hidroxicina más payasos de  $1,2\pm 2,4$ , en el de placebo sin payasos de  $1,5\pm 3$  y en el de payasos más placebo de  $1,5\pm 2,7$ . No encontramos diferencias entre los diferentes grupos ( $p=0,82$ ).

	Media $\pm$ DS	Hidroxicina	Manejo estándar	Hidroxicina+payaso	Payaso
Hidroxicina	1,66 $\pm$ 3,2		0,93	0,86	0,96
Manejo estándar	1,5 $\pm$ 3			0,98	1
Hidroxicina+payaso	1,2 $\pm$ 2,4				0,99
Payaso	1,5 $\pm$ 2,7				
Total	1,59 $\pm$ 2,9				

Tabla 6. ICC en cada grupo. Valores de p entre los distintos grupos de tratamiento.

#### 4.3-Resultados dolor postoperatorio, delirio y tiempos

Al estudiar el dolor postoperatorio en la primera hora postquirúrgica no se encontraron diferencias entre los grupos ( $p=0,2$ ) ni a su llegada a la Unidad de Recuperación Postanestésica (URPA) (Figura 14). Tampoco a los 30 ( $p=0,46$ ) (Figura 15) ni 60 minutos ( $p=0,13$ ) (Figura 16).

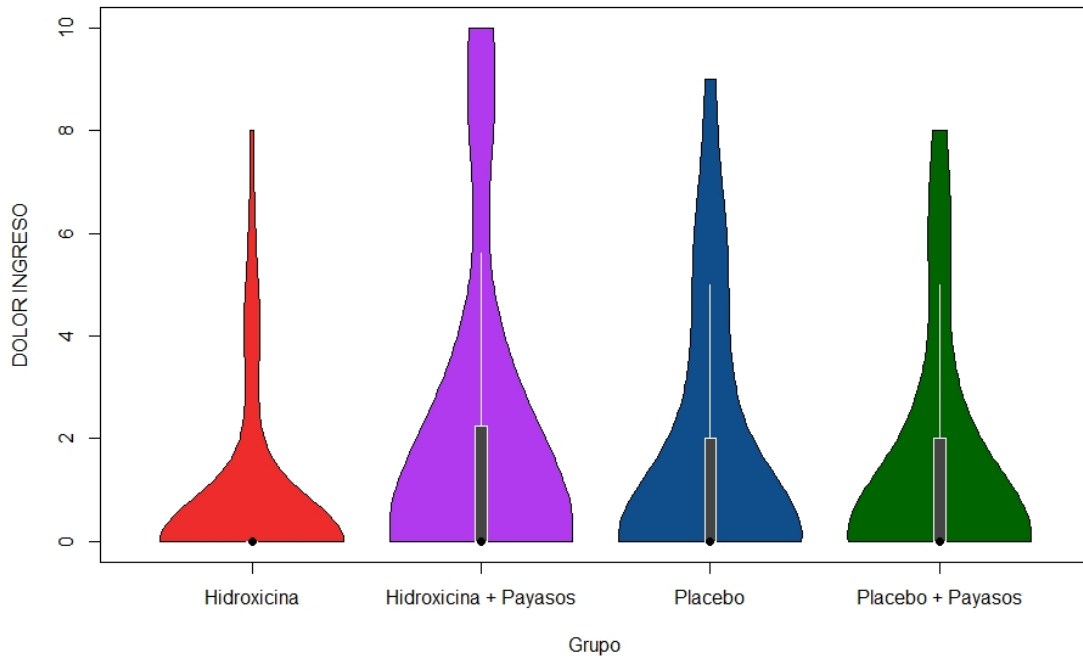


Figura 14. Comparación entre grupos del dolor registrado a su llegada a URPA

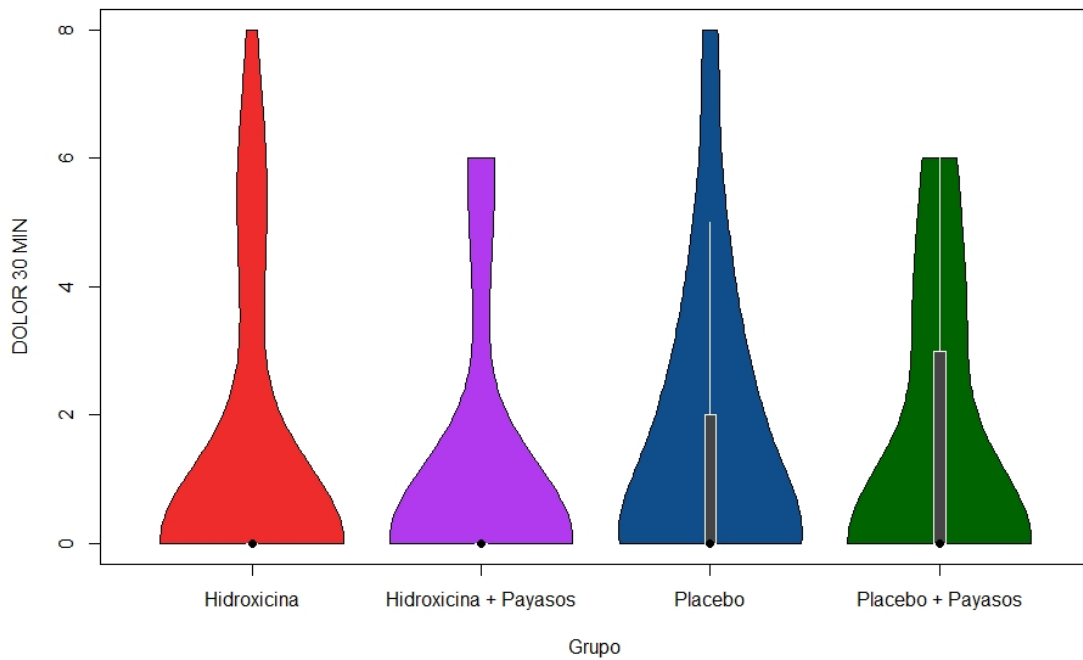


Figura 15. Comparación entre grupos del dolor a los 30min de estancia en URPA

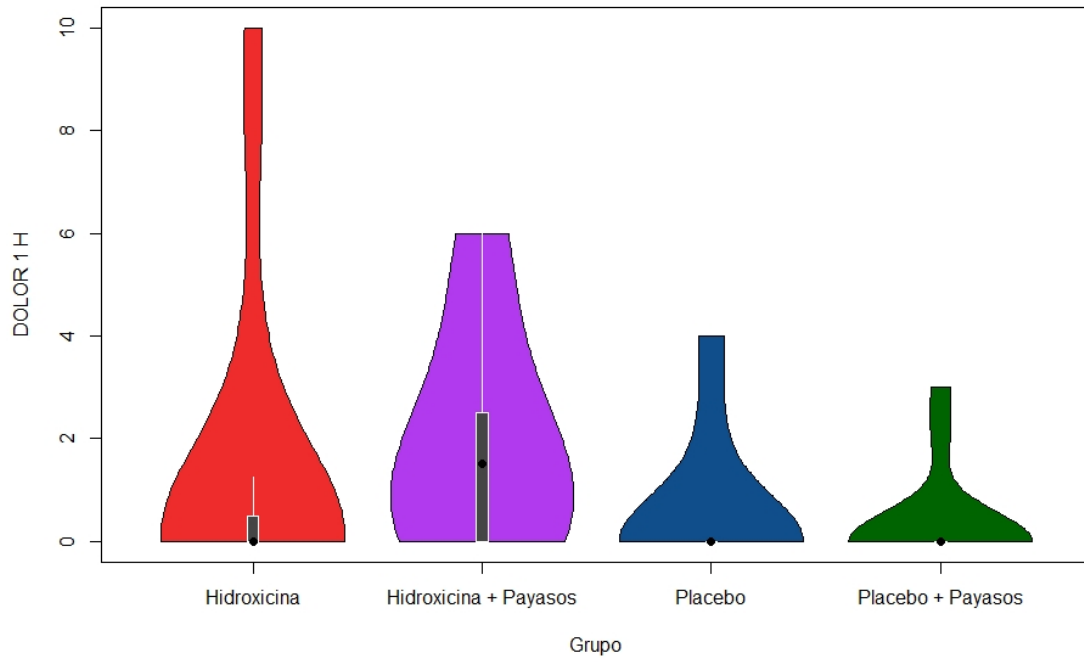
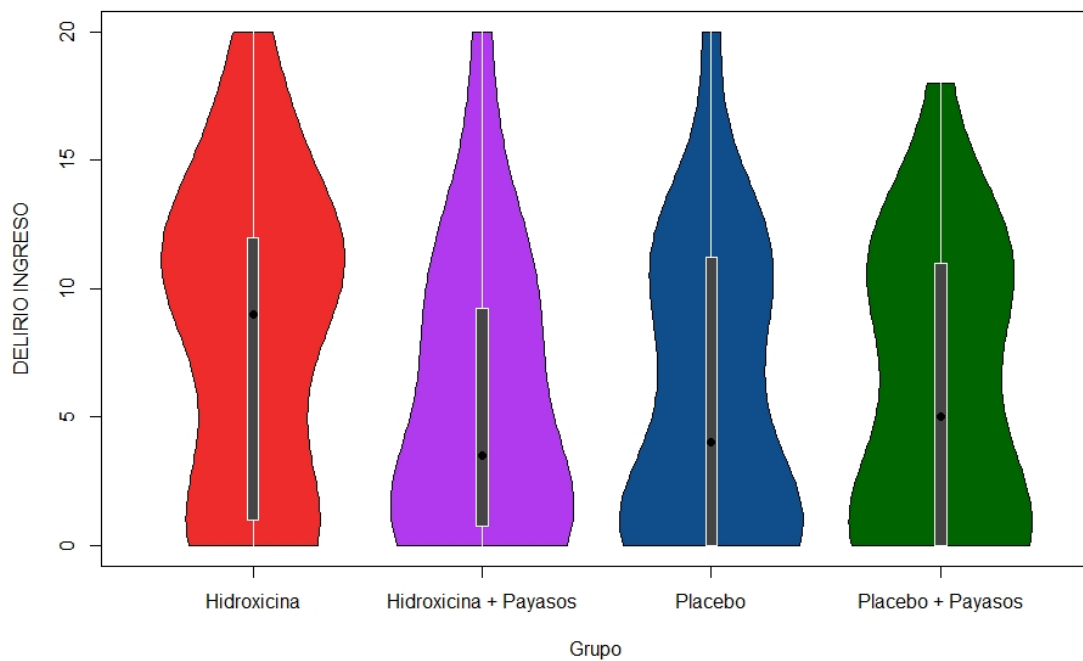


Figura 16. Comparación entre grupos del dolor a los 60min de estancia en URPA

En cuanto al delirio medido por PAEDS, tampoco se encontraron diferencias en las puntuaciones obtenidas en todos los grupos de tratamiento. No hay diferencias ni a la llegada a URPA ( $p=0,12$ ) (Figura 17) ni a los 30 minutos ( $p=0,92$ ) (Figura 18) ni a los 60 minutos ( $p=0,64$ ) (Figura 19). Con los datos de la muestra completa se obtiene la mayor puntuación en el momento de su llegada a URPA ( $6,49\pm 5,87$ ).



**Figura 17. Valores de PAEDS al ingreso en URPA.**

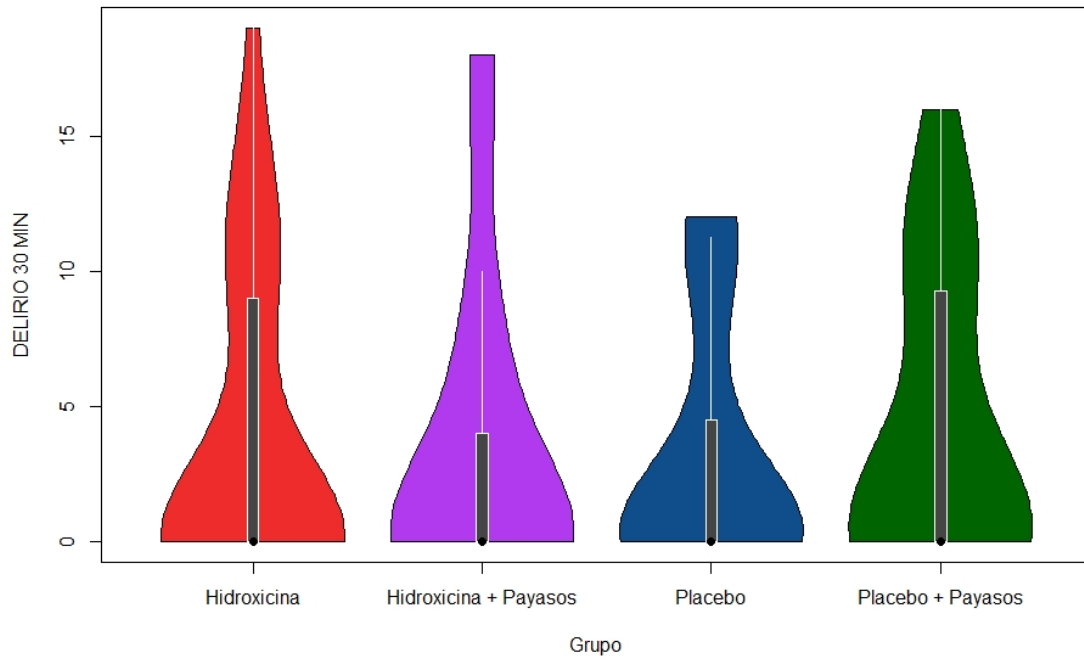


Figura 18. Valores de PAEDS los 30 minutos de estancia en URPA.

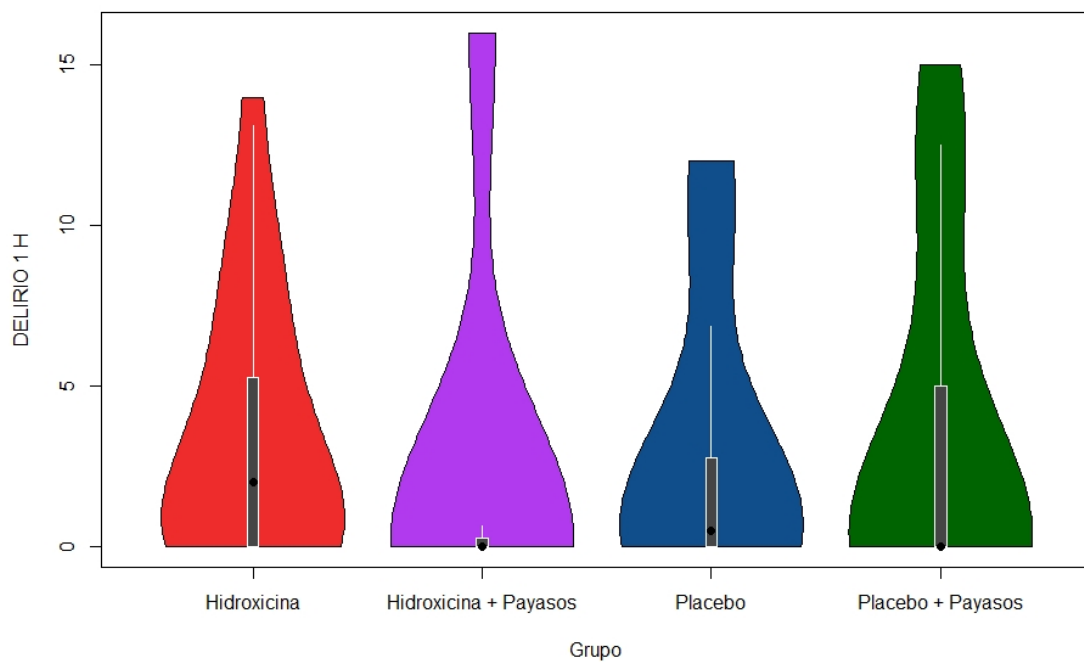
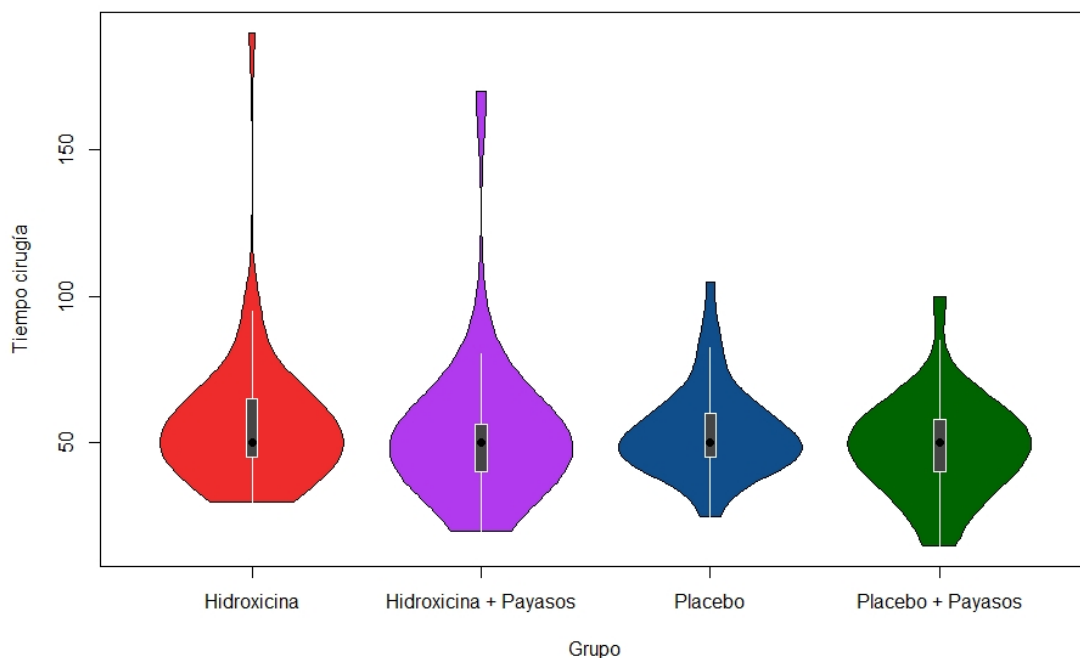
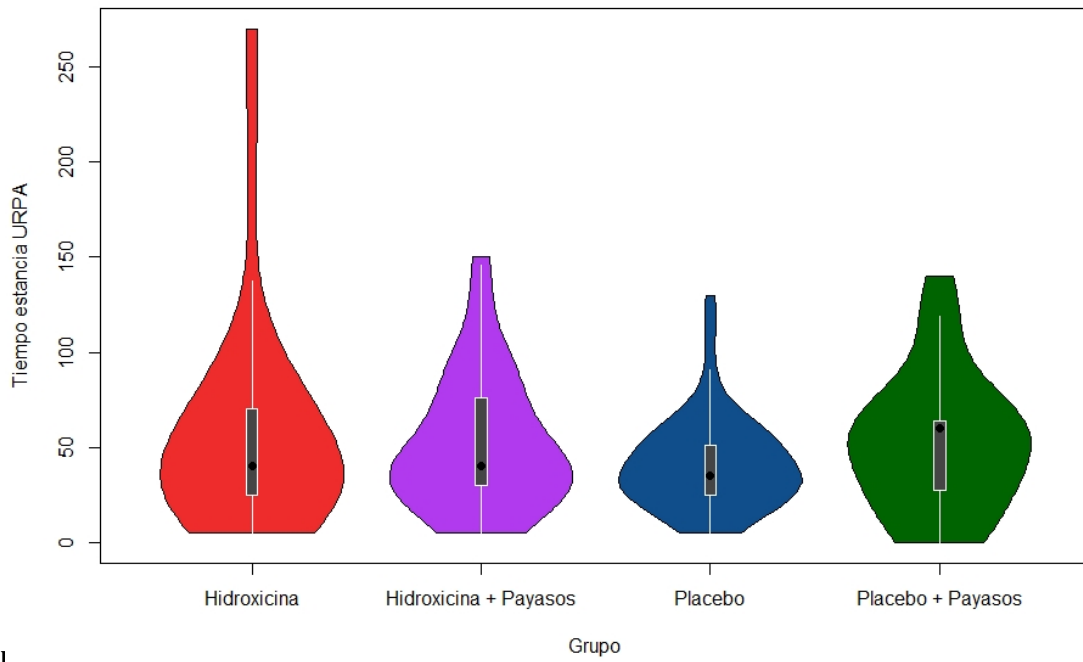


Figura 19. Valores de PAEDS los 60 minutos de estancia en URPA.

Los tiempos de cirugía (Figura 20), estancia en URPA (Figura 21) y estancia total hospitalaria (Figura 22) fueron  $53,7 \pm 20,9$  minutos,  $51,8 \pm 42,56$  minutos y  $375,86 \pm 112,28$  minutos respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al valorar los tiempos entre grupos (tiempo cirugía  $p=0,6$ ; tiempo URPA  $p=0,53$ ; tiempo estancia hospitalaria  $p=0,07$ ).



**Figura 20. Tiempos en minutos de cirugía por grupo.**



1

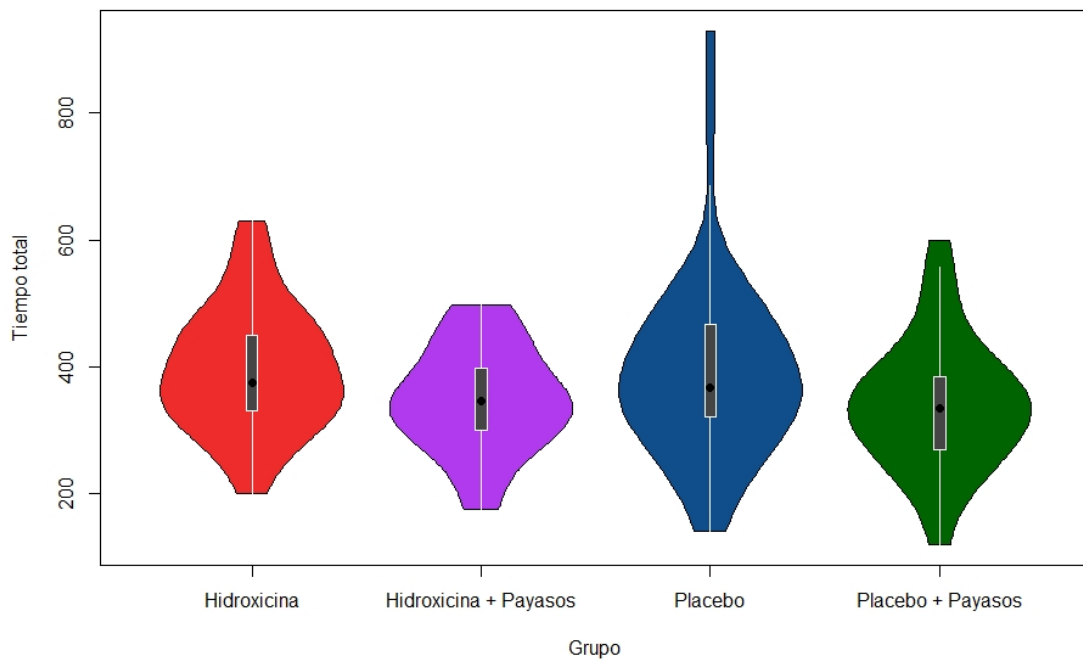


Figura 22. Tiempo total en minutos de estancia hospitalaria por grupo.

## **5-DISCUSIÓN**

## 5-DISCUSIÓN

Como anestesiólogos, al hablar de APO pensamos cuál será el fármaco ideal como tratamiento. La búsqueda de este fármaco continúa porque no está clara aún. En este estudio pretendíamos conocer la utilidad de la hidroxicina en este contexto y planteamos utilizar otra herramienta como es el acompañamiento por payasos. En la literatura, tanto el uso de hidroxicina como el empleo de acompañamiento por payasos, de forma independiente, tienen resultados a favor y en contra.

Nosotros no hemos encontrado ningún estudio que busque el efecto de añadir un fármaco a técnicas de distracción con payasos, que es lo que proponíamos en este estudio.

Los estudios para evaluar la APO son difíciles de realizar e interpretar ya que es complejo aislar la ansiedad a la puramente producida por el proceso quirúrgico en sí. Los momentos de mayor ansiedad son los más cercanos al acto quirúrgico y en concreto el momento de la inducción anestésica(37,38) por lo que, estudiar la APO en este momento y su reducción con diferentes técnicas nos puede dar una idea más clara de la utilidad de las mismas. Por este motivo estudiamos la APO en la inducción además de otros momentos perioperatorios.

Si la hipótesis de nuestro estudio se confirmaba, la combinación de hidroxicina+payasos se consideraría como la más efectiva de todas las opciones.

Los resultados que obtenemos son que la intervención farmacológica exclusiva con hidroxicina no mejora los niveles de APO con respecto al tratamiento habitual o estándar. En cuanto a la asociación de hidroxicina con payasos, encontramos que se detiene la progresión de los niveles de APO según avanzamos hacia la inducción

anestésica como en los otros grupos de tratamiento, aunque no consigue disminuir la APO en el momento de la inducción.

Encontrar diferencias significativas en un tratamiento para la ansiedad también depende de la gravedad de esta. En nuestro estudio encontramos puntuaciones bajas de ansiedad en los momentos iniciales y solo hay niveles mayores de 30, que son considerados como punto de corte para ansiedad en la escala m-YPAS, en el momento de separación de los padres y a la hora de la inducción anestésica. Estamos registrando ansiedad de separación que no se ve influida por ninguno de los tratamientos propuestos excepto en la suma de hidroxicina+payaso. Sugieren también estos resultados que el acompañamiento parental puede reducir la APO en nuestra población ya que se considera tratamiento estándar. Necesitaríamos otro estudio con un diseño que contemplase el acompañamiento también en intraoperatorio y durante la inducción anestésica.

### 5.1-Limitaciones del estudio

Las limitaciones del estudio fueron metodológicas en primer lugar.

Pensamos que la necesidad de enmascaramiento del acompañamiento del payaso a ojos del evaluador haría que se perdiesen pacientes. La técnica de filmación que utilizamos y la ausencia de sonido al realizar el visionado fueron óptimas para que no se rompiera el enmascaramiento y se minimizó la pérdida de pacientes.

Por otro lado, nos aparece la posibilidad de miedo o fobia a los payasos (coulrofobia) que podía manifestarse por primera vez en el momento del estudio.

Los pacientes cuyos padres manifestaron que tenían fobia a los payasos quedaban excluidos del estudio y no se dio ningún caso de manifestación de coulrofobia intraestudio.

En un estudio controlado como el que aquí se presenta resulta primordial que todas las actuaciones puedan ser replicadas. Nos encontramos con el problema de la variabilidad de la intervención del payaso y su relación con cada uno de los participantes. Para intentar disminuir la variabilidad empleamos una metodología que sigue un protocolo en el acompañamiento. Los payasos pertenecían a la Fundación Theodora con una experiencia mínima de 5 años y su número fue limitado a 3 payasos para todo el estudio. El acompañamiento y la distracción la realizaron de forma semiestructurada.

Por otra parte, la asignación a los grupos de payasos dependía de la disponibilidad de estos el día de la cirugía por lo que esta asignación puede tener algún tipo de sesgo que interfiera en los resultados. Sin embargo, los profesionales no conocíamos a priori si iba a haber o no payasos cada día por lo que el sesgo por parte de los profesionales quedaría reducido.

En nuestra muestra hay una mayoría de varones que muestra la prevalencia de cirugías ambulatorias como circuncisiones y criptorquidias que desplazan la muestra hacia el sexo masculino. No pensamos que esto pueda realizarse de otra manera ya que coincide con la cotidianidad y no representa una sorpresa en los resultados.

Otra limitación de nuestro estudio es la amplia gama de edades que puede limitar la interpretación de los resultados si entendemos que la incidencia de APO y la manera de enfrentarse a ella varía por grupos de edad.

En el periodo de recogida de datos y posterior análisis tuvimos un importante evento que limita de manera importante las conclusiones. La declaración de pandemia por Covid-19 alteró los tiempos previstos y limitó la muestra final del estudio. El acompañamiento con payasos tuvo que suspenderse y disminuyeron las

cirugías programadas. No pudimos volver a iniciar el reclutamiento una vez reiniciada la actividad porque el acompañamiento con payasos aún no se ha restablecido en nuestro hospital. Se planteó una muestra necesaria de 188 pacientes, pero debido a la finalización prematura solo pudimos obtener 165 que se quedaron en 153 para ser analizados (ver diagrama de flujo en resultados). Debido a la aleatorización los grupos que se vieron más afectados por la disminución de pacientes fueron el de hidroxicina más payasos y el de payasos con placebo. Esto hace que los resultados puedan verse afectados por la disminución de muestra sobre la estimada en un principio. Analizando los resultados, parece que no habría habido cambios importantes en las conclusiones del estudio de haber completado el reclutamiento según estaba previsto.

Al hacer la comparación con otros estudios encontramos otra limitación que radica en lo que cada centro y cada profesional entienden como manejo estándar. En nuestro centro, este manejo se basa en la información preoperatoria, folleto-cuento explicativo del proceso perioperatorio adaptado a los niños. Puede ser que esta manera de hacer, junto al comportamiento de los profesionales, influya en los resultados, principalmente disminuyendo la APO basal. El comportamiento de los profesionales y la manera de enfrentarse al niño y los padres con niveles altos de ansiedad también puede influir en los resultados y no se ha considerado dentro de los posibles factores de confusión para la comparación con otros estudios. Esto no reduce la validez interna de nuestro estudio pues a todos los pacientes se les trata por un número reducido de profesionales que no cambian su comportamiento entre unos pacientes y otros de manera caprichosa.

El acompañamiento por los padres y por los payasos se veía interrumpido antes de la inducción anestésica, aunque esto que constituyó una limitación para el ensayo

sirvió de estímulo para mejorar el manejo e implementar el acompañamiento a partir de este estudio.

## 5.2-Escalas.

La utilización de escalas de ansiedad es habitual tanto en el estudio de la ansiedad como trastorno general como en el entorno quirúrgico. Resulta obligatorio utilizar algún instrumento de medición validado y objetivo. Ha habido intentos de predecir la ansiedad infantil, y su comportamiento en la inducción anestésica, preguntando a los padres y a los profesionales (anestesiólogos). Aunque parece que a mayor experiencia profesional en anestesia pediátrica sí se relaciona con las escalas más objetivas, la opinión de los padres y de anestesiólogos no pediátricos falla en sus predicciones(150).

Existen diferentes escalas para medir la ansiedad tanto preoperatoria como en general. Las de uno y otro ámbito pueden ser autorreferidas o realizadas por terceros. En el caso de la población pediátrica es necesario introducir a los padres en todo el proceso y también en el diagnóstico basado en escalas. De hecho, es importante la realización de diagnóstico de la ansiedad en los padres ya que se relaciona con la ansiedad de los niños.

En primer lugar, se nos plantea la duda de si las escalas para trastornos de ansiedad son útiles para el perioperatorio. En la literatura encontramos que se comparan escalas generales como la Spence Anxiety Scale-Pediatric (SCAS-P) (151,152) o la versión en niños de la STAI, State-Trait Anxiety Inventory Children (STAIC)(153), con escalas propias del ámbito quirúrgico como m-YPAS e ICC(143). La SCAS-P está validada para medir la ansiedad en niños de 2 a 5 años según las

respuestas de los padres, a mayor puntuación mayor ansiedad. La STAIC evalúa la ansiedad infantil entre los 5 y 16 años. Es similar a la STAI de adultos. La correlación con m-YPAS es alta y ésta última es mucho más sencilla de obtener(72). Parece que intentar valorar la APO con herramientas para los trastornos generales de ansiedad no se correlaciona con las valoraciones realizadas con herramientas pensadas para el periodo perioperatorio. Las nuevas herramientas para medir la APO que se quieren implantar se suelen comparar con m-YPAS y con ICC(154) por lo que nosotros decidimos utilizar estas dos escalas directamente para nuestro estudio. Son sencillas, replicables, contrastadas suficientemente en la literatura y validadas en español(155). En nuestro estudio hemos visto correlación entre la m-YPAS y la ICC en el momento de la inducción anestésica. Podemos inferir que la m-YPAS es una medida fiable, aunque no demuestra capacidad para predecir una mala inducción anestésica cuando se realiza en momentos poco estresantes (momentos M0 y M1 de nuestro estudio). Resulta complicado asumir que una valoración de la ansiedad en momentos como la consulta de preanestesia mediante m-YPAS u otras pueda detectar pacientes que tendrán ansiedad importante en los momentos inmediatamente prequirúrgicos. Podemos decir que no existe un "gold standard" en cuanto a escalas de medición de APO. Lo que parece claro es que el utilizar varias aumenta su rendimiento(156).

### **5.3-Terapias Farmacológicas.**

En nuestro estudio hemos utilizado hidroxicina como fármaco fundamentalmente por su perfil de seguridad y menos por su capacidad de control de la APO, aunque aparece en ficha técnica. En nuestro medio nos resulta difícil utilizar fármacos

sedantes con posibles efectos secundarios importantes y peligrosos debido a la estructura hospitalaria. En nuestro afán por mejorar la APO buscamos un fármaco que fuese seguro y útil en APO.

La hidroxicina es más efectiva que placebo para tratar el trastorno de ansiedad generalizada aunque no se propone como fármaco de primera línea (33), pero existen pocos estudios en monoterapia en el ámbito quirúrgico. Encontramos estudios para sedación en procedimientos odontológicos y obtención de electroencefalogramas, generalmente en combinación con otros fármacos como hidrato de cloral, donde se muestra efectiva(111-113,116,159).

En el ámbito quirúrgico encontramos un solo artículo en monoterapia(114) y otro combinado con midazolam(115). En ambos estudios la hidroxicina tiene efecto positivo en los resultados. En nuestro estudio no encontramos diferencias entre placebo e hidroxicina lo que puede ser debido a los bajos niveles de ansiedad que observamos y al buen desempeño de nuestras prácticas estándar con acompañamiento paternal y distracción por parte del personal.

Más allá del control de la APO, encontramos que la hidroxicina es beneficiosa para disminuir efectos como el reflejo óculo-cardíaco en cirugía de estrabismo si se añade a un protocolo de sedación con midazolam(160).

**Comparación hidroxicina-midazolam**

El fármaco más utilizado en sedación/ansiolisis preoperatoria es el midazolam(161), aunque existe una gran variabilidad entre regiones y centros(124) y su utilización varía entre el 30 y 50% de los anestesiólogos americanos. Además, parece que su efecto es mayor cuanto mayor es el nivel de ansiedad del niño(162), si bien en niños muy impulsivos puede ser contraproducente su utilización. No se ha estudiado la utilidad de la hidroxicina según niveles de ansiedad y en nuestro estudio aparecen tanto bajos niveles basales de ansiedad como pacientes poco combativos en la inducción anestésica. Si ocurriera lo mismo que con el midazolam, que a mayor ansiedad mayor efecto, es posible que nuestros resultados fueran diferentes.

El midazolam, claramente, disminuye tanto la ansiedad por separación como la ansiedad por la inducción anestésica(163). Además, el midazolam produce amnesia anterógrada lo que resulta beneficioso en el contexto quirúrgico ante la posibilidad de nuevas cirugías posteriores y la posible aparición de ansiedad anticipatoria por una experiencia previa traumática(164). Aunque tiene un rápido inicio de acción y una vida media ajustada, el midazolam no es la panacea ya que también provoca cambios en el comportamiento postoperatorio, alteraciones cognitivas, reacciones paradójicas no previsibles y depresión respiratoria. Además en algunos estudios se observa retraso en la recuperación y alta hospitalaria, especialmente en procedimientos cortos como los llevados a cabo en este estudio(97,164-167).

En un estudio que compara midazolam con hidroxicina en cirugía abdominal baja, el midazolam es más efectivo que hidroxicina en cuanto a nivel de sedación, ansiedad de separación y aceptación de la mascarilla facial(168), si bien la dosis de

hidroxicina de 0,5 mg/kg puede resultar baja en comparación con la de midazolam 0,5 mg/kg, que puede explicar las diferencias. En nuestro estudio utilizamos dosis de 2 mg/kg que son la más habituales actualmente en nuestro medio.

### **Comparación midazolam con otros fármacos**

Al comparar el midazolam en el ámbito quirúrgico, como fármaco más utilizado, con otros como la clonidina podemos encontrar que el primero presenta mejores niveles de sedación, mejoría en la ansiedad por separación y mejor aceptación de la mascarilla, si bien se consigue peor control analgésico con mayores niveles de dolor en el postoperatorio(101). Por otra parte, un metaanálisis encuentra que la premedicación con clonidina es superior a midazolam en sedación, dolor postoperatorio y en disminuir la agitación al despertar(102). En amigdalectomías y otras cirugías puede ser superior el midazolam a la clonidina tanto en control de la APO como en la analgesia postoperatoria si se utilizan preoperatoriamente y la clonidina resulta superior al utilizarse tras la cirugía(103,169). Con resultados tan contradictorios solo podemos señalar que ambos fármacos resultan útiles para control de APO y que su utilización dependerá de factores no relacionados con su eficacia.

Al compararlo con el otro fármaco agonista  $\alpha_2$ , dexmedetomidina transmucosa, no se encuentran diferencias significativas en los niveles de ansiedad con respecto a midazolam aunque pueden tener menos dolor y menor actividad simpática los niños tratados con dexmedetomidina(170).

Los agonistas  $\alpha_2$  no tienen efectos psicotrópicos ni afectan a la memoria y producen un efecto sedante parecido al sueño fisiológico(171).

Si comparamos sufentanilo intranasal con midazolam intranasal observamos que son igualmente eficaces en la reducción de APO pero el sufentanilo produce mucha mayor incidencia de eventos respiratorios con más episodios de desaturación de oxígeno (55% de los pacientes tuvieron saturación <96%)(109) que desaconseja su utilización si no se puede ofrecer monitorización y vigilancia durante el periodo preoperatorio. El fentanilo oral transmucoso no es tan efectivo como el midazolam en ansiolisis y produce prurito, depresión respiratoria y aumento de la náusea y vómito(171,172). La ketamina oral o la transmucosa producen sedación durante unos 25 minutos y es efectiva tanto en la ansiedad de separación como en la inducción anestésica. No resulta ser mejor que midazolam(173). Combinar midazolam y ketamina puede ser necesario en el niño extremadamente combativo. La ketamina se puede usar, en este caso, por vía intramuscular que produce sedación en 5 minutos y dura 45 minutos(174). Asociar midazolam y ketamina prolonga los tiempos de recuperación y alta por lo que no sería una buena combinación en cirugía mayor ambulatoria como las que recogemos nosotros(175).

Podemos comparar midazolam oral con otros hipnóticos no benzodiazepínicos como zolpidem. Este tiene un rápido inicio de acción de unos 15 minutos y duración de 2-3 horas. No se encuentran diferencias en el m-YPAS entre ambos fármacos(176).

Al comparar midazolam con melatonina encontramos que no hay diferencias entre ambos en la aceptación de la mascarilla en la inducción anestésica y hay una tendencia a una recuperación más rápida, menos excitación postoperatorio y menos trastornos del sueño a las 2 semanas(177).

**Combinaciones farmacológicas**

No hemos encontrado estudios que comparen hidroxicina en monoterapia con otros fármacos utilizados en APO distintos del midazolam. Sí existen estudios que combinan distintas estrategias terapéuticas, muchos de ellos en sedación para procedimientos diagnósticos o tratamientos dentales. En un revisión de la Cochrane que compara múltiples formas de sedación para procedimientos neurodiagnósticos(178) observan que la tasa de fallos de sedación es similar entre hidrato de cloral, dexmedetomidina oral, hidroxicina oral, midazolam oral y clonidina oral. Los niños tratados con hidrato de cloral tenían una menor duración de sedación satisfactoria sobre los otros grupos. Al asociar midazolam o hidrato de cloral con hidroxicina en procedimientos odontológicos en niños de 2 a 6 años, se observa una mayor tasa de éxitos de sedación en el grupo midazolam+hidroxicina (64,3% vs. 33,3%)(179). En otro estudio sobre sedación en procedimientos dentales que compara hidroxicina en monoterapia con hidroxicina+ midazolam o hidroxicina+hidrato de cloral encuentran una mejor puntuación de los regímenes que combinan fármacos sobre la monoterapia de hidroxicina en el Ohio State University Behavioral Rating Scale(OSUBRS) que mide comportamiento en sedación consciente(159).

Score	Behavior
1	quiet behavior, no movement
2	crying, no struggling
3	struggling movement without crying
4	struggling movement with crying

Figura 23. Ohio State University Behavioral Rating Scale

### Rutas de administración

La mejor ruta de administración de la premedicación en niños no está aclarada. Las más utilizadas son la oral, nasal y rectal. En nuestro medio se utilizan la oral y la nasal preferentemente. Se intentan evitar la vías intravenosa e intramuscular ya que producen dolor y ansiedad. La ruta intramuscular se suele utilizar en niños muy combativos y difíciles. La ruta oral es bien aceptada, pero tiene el problema de la baja biodisponibilidad de casi todos los fármacos que se utilizan y que algunos ni siquiera se pueden administrar por esta vía. La vía transmucosa, entre las que se incluyen la nasal, sublingual y por mucosa bucal, tiene un mejor perfil metabólico ya que evita el primer paso hepático y la biodisponibilidad es mayor gracias a la vascularización de la zona. La vía nasal produce escozor e irritación y, con frecuencia, irritabilidad y desconfianza con el personal sanitario tras su administración. Los procesos infecciosos de vías aéreas altas disminuyen su eficacia.

Nosotros hemos preferido la vía oral por ser con la que más experiencia tenemos y la más habitual junto a la nasal.

#### 5.4-Terapias no farmacológicas.

##### **Acompañamiento parental**

Dentro de nuestro manejo estándar se encuentra el acompañamiento por los padres durante todo el proceso perioperatorio. Actualmente, la corriente nos empuja hacia un cuidado centrado en la familia más que, únicamente, en el niño. La mayoría de los profesionales abogan por la presencia parental en todos los aspectos de la atención sanitaria con más o menos apoyo científico. Se busca no solo la buena atención sino, también, la satisfacción de los padres durante el proceso. Existen estudios que valoran la satisfacción de los padres y que no encuentran una mayor satisfacción por el hecho de permitir el acompañamiento durante todo el proceso(180,181). Algunos estudios van a favor de la presencia parental durante todo el proceso, incluida la inducción anestésica, aunque con dudas metodológicas(125,182).

La mayoría de estudios lo que encuentran es poca o ninguna diferencia en la APO con o sin presencia parental durante la inducción anestésica(181,183) sobre todo en menores de un año(180). Tampoco parece disminuir el riesgo de cambios en el comportamiento postquirúrgico(60). Sí parece claro que los padres con mayores niveles de ansiedad se relacionan con una probabilidad 3,2 veces mayor de que sus hijos tengan problemas de comportamiento tras la cirugía en comparación con padres con bajos niveles de ansiedad(39).

No tenemos claro si la presencia parental es beneficiosa o no, pero parece que tampoco disminuye la ansiedad parental el hecho de permitir el acompañamiento(60). Al comparar por m-YPAS los niveles de ansiedad al separar a los padres con grupos en los que esto no se produce sí se produce un aumento en

los niveles de ansiedad(126) de 26,7 a 38,8. Estos datos son similares a los que encontramos nosotros al pasar del momento M1 (26,5) al M3 (36,6) en los datos agregados. El momento de la separación o de movimiento hacia quirófano aumenta la APO. El acompañamiento parental parece efectivo en disminuir APO en este momento.

El delirio al despertar tampoco parece mejorar con la presencia parental en niños no premedicados, aunque un autor sí encuentra cierto beneficio en niños premedicados con midazolam(184).

Al comparar el acompañamiento parental con la premedicación parece clara la mejoría de la APO al introducir fármacos. Al comparar con midazolam puede haber hasta 10 puntos menos en la escala m-YPAS medida en el momento de la inducción(73,121,185).

### **Payasos**

La utilización de acompañamiento y técnicas de distracción realizadas por payasos en el entorno hospitalario pediátrico se viene realizando en los últimos años. El humor y la risa pueden ayudar a disminuir la ansiedad, pero es difícil de demostrar(145). El primer estudio que encontramos que describe la utilización de payasos data de 2005(186) donde ya encontraban que la presencia de payasos junto al acompañamiento paterno durante la inducción anestésica era efectiva en el control de la APO y de la ansiedad paterna medidas con m-YPAS y STAI.

El acompañamiento por payasos se utiliza ampliamente en España en distintos hospitales, fundamentalmente realizado por la Fundación Theodora, que realiza acompañamiento y distracción en niños hospitalizados.

En una revisión de la Cochrane de 2019(187) comparando la presencia de payasos con acompañamiento parental y con midazolam queda patente que los payasos reducen la APO en todos los momentos excepto en la aplicación de la mascarilla de inducción anestésica. Estos resultados se asemejan a los nuestros en que todas las técnicas son buenas, pero hay una tendencia a mayores valores de m-YPAS en el momento de la inducción que, en nuestro caso, no resulta estadísticamente significativa. También encontramos un estudio en el que no encuentran diferencias entre acompañamiento por payasos o presencia parental, que seguiría los resultados que nosotros hemos hallado(188).

Encontramos una revisión sistemática que compara payasos con cuidado estándar sin tener en cuenta los momentos del proceso perioperatorio y también encuentra beneficio en la reducción de la ansiedad y el estrés al utilizar payasos(145). Nosotros hemos tenido en cuenta los distintos momentos en el proceso quirúrgico ya que la ansiedad va aumentando hasta el pico en el momento de la inducción anestésica. En otra revisión(126) encuentran que las técnicas no farmacológicas, incluyendo los payasos, mejoran la ansiedad con respecto al acompañamiento parental pero no con respecto a la utilización de midazolam. La utilización de payasos se ha mostrado eficaz en otros escenarios como en la realización de pruebas de alergia(189), acceso intravenoso(190), o realización de resonancias magnéticas(191).

Un estudio alemán de 2017(192) intenta encontrar alguna respuesta fisiológica con que explicar la reducción de la APO en la utilización de payasos. Ellos estudian los niveles de oxitocina y su relación con los niveles de ansiedad que encuentran. Los niveles de oxitocina se elevan en el grupo de payasos respecto al de no intervención y esto se relaciona con menores niveles de ansiedad.



**Otras técnicas no farmacológicas**

Se han intentado múltiples estrategias no farmacológicas, la mayoría de carácter distractivo como la utilización de visionado de videos. Otras técnicas no distractivas son:

- Musicoterapia. Solo hemos encontrado un artículo en este campo que compara musicoterapia con no intervención y con midazolam(132). La musicoterapia parece disminuir la APO en la espera hasta entrar en el quirófano con respecto a no intervención y es claramente inferior a la utilización de midazolam. No existen más estudios comparando con otras terapias.
- Hipnosis. Hay un estudio que compara hipnosis con midazolam(193) en la inducción anestésica y no encuentran diferencias significativas aunque la tendencia es a menor m-YPAS en el grupo de hipnosis.
- Actuaciones en los padres. Los padres son actores fundamentales en la APO y también se realizan terapias sobre ellos para disminuir la ansiedad de sus hijos. Encontramos la acupuntura que parece disminuir la APO y cooperan mejor en la inducción(133).

Además de realizar acciones concretas sobre los niños y sus padres, encontramos estudios sobre la influencia del personal asistencial en la APO. Los comportamientos del personal que interviene en la atención de los niños pueden aumentar la APO, aunque muchas veces se actúe así precisamente para intentar disminuirla y con la mejor intención. Hablar excesivamente, disculparse mucho, hablar con tecnicismo o discurso no apropiado a la edad del paciente o excesivas explicaciones sobre el proceso pueden aumentar la APO(37). El personal sanitario debe utilizar otro tipo de lenguaje más empático con el niño y los padres, así como

la distracción, que permitirá que se enfrenten mejor al periodo perioperatorio. Se han realizado intervenciones directas sobre el personal para mejorar sus comportamientos que pueden empeorar el estrés perquirúrgico. En un estudio consiguen mejorar los comportamientos deseables y disminuyen los no deseables en el personal tras un entrenamiento específico(194). En este estudio también encuentran que los padres que están en contacto con profesionales entrenados tienen mejor comportamiento y se enfrentan mejor al estrés del proceso. Faltaría demostrar la relación del comportamiento del personal con los resultados en términos de recuperación, dolor y APO.

El resumen de las terapias no farmacológicas puede ser que se pueden encontrar varios enfoques y terapias para disminuir la APO (payasos, hipnosis, juegos, visionado de videos,...) y que todas ellas pueden disminuir el nivel de APO. Los video juegos durante todo el periodo preoperatorio y el acompañamiento de payasos incluso en la inducción anestésica parece mejorar la calidad de la inducción comparado con no hacer nada. La hipnosis y la musicoterapia no demuestran claramente mejorar la inducción anestésica. El acompañamiento parental, aunque apoyado fervientemente, no ha demostrado que mejore la inducción.

### 5.5-Combinación de terapias.

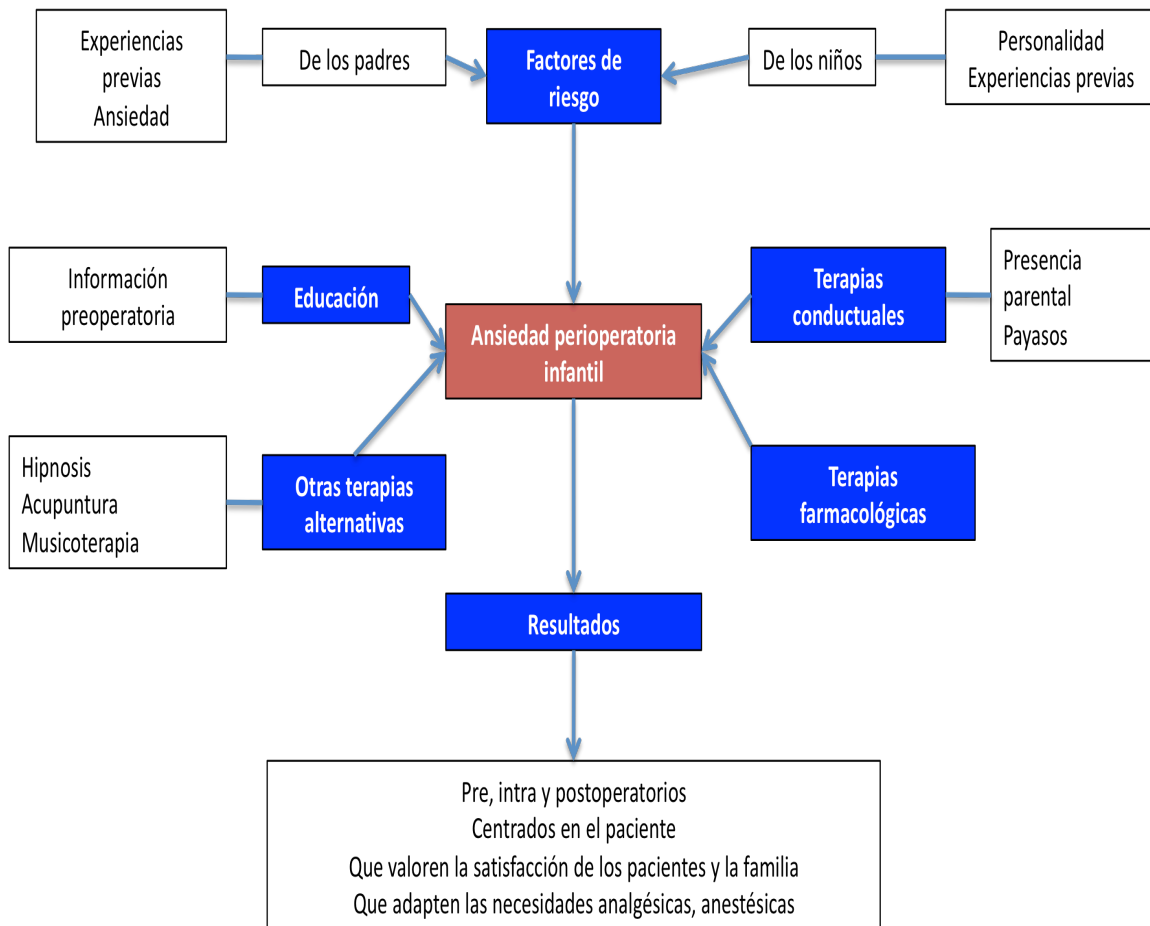
Como hemos visto, existen muchas acciones que se pueden realizar dentro de un programa perioperatorio para disminuir la APO. Hay que valorar los beneficios y desventajas de cada fármaco y de cada terapia no farmacológica y adaptarlo al propio centro. Las mejores opciones parecen ser las que combinan fármacos con terapias no farmacológicas y que tratan tanto a los niños como a los padres. En nuestro estudio encontramos que el grupo que combina hidroxicina con payasos es el que tiene un mejor perfil de APO, principalmente en el momento de la inducción anestésica.

### 5.6- Alternativas y líneas futuras.

A pesar de tener métodos efectivos para reducir la APO, muchos de los que hemos discutido presentan resultados no definitivos o están insuficientemente estudiados, lo que resulta en la ausencia de recomendaciones claras y definitivas. Nuevas investigaciones son necesarias para aclarar conceptos y desarrollar algunos de los resultados que se encuentran en la literatura.

Al hacer la revisión de los abordajes de la APO se genera la duda de si a cada paciente y en cada caso debemos ofrecer tratamientos diferentes. Esto pasaría por un diagnóstico certero del nivel de ansiedad, del entorno social y de las expectativas de los pacientes y sus padres. Creemos que en el campo de la APO no encontraremos una solución que valga para todos los pacientes ya que hay un amplio espectro de personalidades, experiencias, patrones biológicos en los pacientes y sus familiares. Así también existe una amplia gama de profesionales cuyo comportamiento influye en el manejo de la APO.

Planteamos, por tanto, un modelo de atención centrado en la APO que investigue los predictores de ansiedad y maneje los diferentes tratamientos para abordar a cada paciente introduciendo en su manejo las terapias farmacológicas asociadas a las no farmacológicas.



**Figura 24. Modelo propuesto de manejo de la APO.**

Dentro de cada apartado nos queda por estudiar cuál sería la mejor estrategia a combinar los distintos tipos de terapia y adaptarlos a cada centro de trabajo.

## **6-CONCLUSIONES**

## 6-CONCLUSIONES

1. Respondiendo al objetivo primario del estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de ansiedad entre cada momento estudiado y entre los diferentes grupos de tratamiento, ni con la escala m-YPAS ni en la escala ICC.
2. En todos los grupos, excepto en el de payasos sin hidroxicina, se observó un aumento progresivo de los niveles de ansiedad según avanza el proceso preoperatorio con pico en el momento de la inducción anestésica. En el grupo de payaso sin hidroxicina se obtuvieron los niveles más altos de ansiedad en el momento de la separación de los padres (M2) de todos los grupos, con menor ansiedad en el momento de la inducción anestésica con respecto al momento previo. El grupo de hidroxicina+payasos es el único en el que no se encuentra un aumento significativo de la APO desde el momento M0 hacia el M3.
3. No se encontró correlación entre el nivel de ansiedad medido con m-YPAS o ICC y el dolor postoperatorio.
4. No se halló correlación entre el nivel de ansiedad medido con m-YPAS o ICC y el delirio medido por PAEDS.
5. No hubo diferencias en los tiempos de estancia en URPA ni hospitalaria entre los distintos grupos ni correlación con los niveles de ansiedad preoperatoria.

## **7-BIBLIOGRAFÍA**

## 7-BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con trastornos de ansiedad de atención primaria. Madrid: Agencia Laín Entralgo; 2008.
2. Sarudiansky M. Ansiedad, angustia y neurosis. Antecedentes conceptuales e históricos. *Psicol Iberoam*. diciembre de 2013;21(2):19-28.
3. Alba Quiroga Luis; María Isabel Espiñeira Brañas; Jesús García González. Trastornos de ansiedad [Internet]. Fisterra; 2021. Disponible en: [https://www-clinicalkey-es.m-husc.a17.csinet.es/#!/content/guides\\_techniques/52-s2.0-mt\\_fis\\_120](https://www-clinicalkey-es.m-husc.a17.csinet.es/#!/content/guides_techniques/52-s2.0-mt_fis_120)
4. Ferre Navarrete F, Gimeno Álvarez D. Protocolo diagnóstico y tratamiento de la ansiedad generalizada. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. 2011;10(86):5846-50.
5. American Psychiatric Association, editor. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5-TR. Fifth edition, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing; 2022. 1050 p.
6. Samra CK, Abdijadid S. Specific Phobia. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 24 de julio de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499923/>
7. What Causes Anxiety? Genetics, Environment, and More [Internet]. Psych Central. 2021 [citado 24 de julio de 2022]. Disponible en: <https://psychcentral.com/anxiety/causes-of-anxiety-disorders>
8. Mahoney AEJ, Hobbs MJ, Newby JM, Williams AD, Andrews G. Maladaptive Behaviours Associated with Generalized Anxiety Disorder: An Item Response Theory Analysis. *Behav Cogn Psychother*. julio de 2018;46(4):479-96.
9. Gottschalk MG, Domschke K. Genetics of generalized anxiety disorder and related traits. *Dialogues Clin Neurosci*. junio de 2017;19(2):159-68.
10. Phelps EA, LeDoux JE. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron*. 20 de octubre de 2005;48(2):175-87.
11. Rosen JB. The neurobiology of conditioned and unconditioned fear: a neurobehavioral system analysis of the amygdala. *Behav Cogn Neurosci Rev*. marzo de 2004;3(1):23-41.
12. Cedillo I. Generalidades de la neurobiología de la ansiedad. *Rev Electrónica Psicol Iztacala*. 2017;20(1):239-51.
13. Graeff FG, Viana MB, Mora PO. Dual role of 5-HT in defense and anxiety.

Neurosci Biobehav Rev. noviembre de 1997;21(6):791-9.

14. Graeff FG, Zangrossi H. The dual role of serotonin in defense and the mode of action of antidepressants on generalized anxiety and panic disorders. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* 1 de septiembre de 2010;10(3):207-17.

15. Navas OW, Vargas BMJ . Trastornos de ansiedad: Revisión dirigida para atención primaria. *Rev Med Cos Cen.* 2012;69(604):497-507.

16. Combs H, Markman J. Anxiety disorders in primary care. *Med Clin North Am.* septiembre de 2014;98(5):1007-23.

17. Ferre Navarrete F, Camarillo Gutiérrez L. Estado actual del tratamiento de la ansiedad. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado.* diciembre de 2013;11(46):2747-54.

18. Párraga Martínez, Ignacio , Villena Ferrer, Alejandro , Boix Gras, Clotilde , López-Torres Hidalgo, Jesús , Téllez Lapeira, Juan Manuel , Morena Rayo, Susana. Revisión clínica del tratamiento de los Trastornos de Ansiedad. Recuperado de: *Rev Clínica Med Fam Internet.* 2007;2(2):76-83.

19. Beck JS. *Cognitive behavior therapy: basics and beyond.* Third edition. New York: The Guilford Press; 2021. 414 p.

20. Hernández Sánchez MM, Horga de la, Parte JF, Navarro Cremades F, et al. Trastornos de ansiedad y trastornos de adaptación en atención primaria. Guía de actuación clínica en atención primaria. [Internet]. Disponible en: [www.san.gva.es](http://www.san.gva.es)

21. Ferre F, Gimeno D. Protocolo diagnóstico y tratamiento de la ansiedad generalizada. *Medicine (Baltimore).* 2011;10(86):5846-50.

22. Ferre F, Camarillo L. Estado actual del tratamiento de la ansiedad. *Medicine (Baltimore).* 2013;11(46):2747-54.

23. Stein DJ, Ipser JC, van Balkom AJ. Pharmacotherapy for social anxiety disorder. En: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2004 [citado 5 de agosto de 2022]. p. CD001206.pub2. Disponible en: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001206.pub2>

24. Ravindran LN, Stein MB. The pharmacologic treatment of anxiety disorders: a review of progress. *J Clin Psychiatry.* julio de 2010;71(7):839-54.

25. Stein MB, Stein DJ. Social anxiety disorder. *Lancet Lond Engl.* 29 de marzo de 2008;371(9618):1115-25.

26. Mayo-Wilson E, Dias S, Mavranzouli I, Kew K, Clark DM, Ades AE, et al. Psychological and pharmacological interventions for social anxiety disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* octubre de 2014;1(5):368-76.

27. Pande AC, Davidson JRT, Jefferson JW, Janney CA, Katzelnick DJ, Weisler RH, et al. Treatment of Social Phobia With Gabapentin: A Placebo-Controlled Study. *J Clin Psychopharmacol.* agosto de 1999;19(4):341-8.
28. Pande AC, Feltner DE, Jefferson JW, Davidson JRT, Pollack M, Stein MB, et al. Efficacy of the Novel Anxiolytic Pregabalin in Social Anxiety Disorder: A Placebo-Controlled, Multicenter Study. *J Clin Psychopharmacol.* abril de 2004;24(2):141-9.
29. Mula M, Pini S, Cassano GB. The Role of Anticonvulsant Drugs in Anxiety Disorders: A Critical Review of the Evidence. *J Clin Psychopharmacol.* junio de 2007;27(3):263-72.
30. van Vliet IM, den Boer JA, Westenberg HG, Pian KL. Clinical effects of buspirone in social phobia: a double-blind placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry.* abril de 1997;58(4):164-8.
31. Turner SM, Beidel DC, Jacob RG. Social phobia: a comparison of behavior therapy and atenolol. *J Consult Clin Psychol.* abril de 1994;62(2):350-8.
32. Depping AM, Komossa K, Kissling W, Leucht S. Second-generation antipsychotics for anxiety disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 8 de diciembre de 2010;(12):CD008120.
33. Guaiana G, Barbui C, Cipriani A. Hydroxyzine for generalised anxiety disorder. *Cochrane Common Mental Disorders Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 8 de diciembre de 2010 [citado 3 de agosto de 2022]; Disponible en: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006815.pub2>
34. Silverman WK, Pina AA, Viswesvaran C. Evidence-based psychosocial treatments for phobic and anxiety disorders in children and adolescents. *J Clin Child Adolesc Psychol Off J Soc Clin Child Adolesc Psychol Am Psychol Assoc Div 53.* enero de 2008;37(1):105-30.
35. Uthman OA, Abdulmalik J. Comparative efficacy and acceptability of pharmacotherapeutic agents for anxiety disorders in children and adolescents: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* enero de 2010;26(1):53-9.
36. Ginsburg GS, Kendall PC, Sakolsky D, Compton SN, Piacentini J, Albano AM, et al. Remission after acute treatment in children and adolescents with anxiety disorders: findings from the CAMS. *J Consult Clin Psychol.* diciembre de 2011;79(6):806-13.
37. Chorney JM, Kain ZN. Behavioral Analysis of Children's Response to Induction of Anesthesia. 2009;109(5):1434-40.
38. Aguilar Cordero MJ, Sánchez López AM, Mur Villar N, García García I, Rodríguez López MA, Ortegón Piñero A, et al. Cortisol salival como indicador de estrés fisiológico en niños y adultos: una revisión sistemática. *Nutr Hosp.* 1 de mayo de 2014;29(5):960-8.

39. Kain et al. Preoperative Anxiety in Children: Predictors and Outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996;150(12):1238-45.
40. Ali A, Altun D, Oguz BH, Ilhan M, Demircan F, Koltka K. The effect of preoperative anxiety on postoperative analgesia and anesthesia recovery in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *J Anesth.* abril de 2014;28(2):222-7.
41. Vingerhoets G. Perioperative anxiety and depression in open-heart surgery. *Psychosomatics.* febrero de 1998;39(1):30-7.
42. Pringle AM, Taylor R, Whittle IR. Anxiety and depression in patients with an intracranial neoplasm before and after tumour surgery. *Br J Neurosurg.* febrero de 1999;13(1):46-51.
43. Gómez-Ríos MA. Evaluation and treatment of preoperative anxiety in children: are we doing what we should do? *Minerva Anesthesiol.* febrero de 2015;81(2):113-5.
44. Banchs RJ, Lerman J. Preoperative Anxiety Management, Emergence Delirium, and Postoperative Behavior. *Anesthesiol Clin.* marzo de 2014;32(1):1-23.
45. Kain ZN. Postoperative maladaptive behavioral changes in children: incidence, risks factors and interventions. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2000;51(4):217-26.
46. Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Maranets I, McClain B, Gaal D, Mayes LC, et al. Preoperative Anxiety and Emergence Delirium and Postoperative Maladaptive Behaviors: *Anesth Analg.* diciembre de 2004;1648-54.
47. Thompson C, MacLaren JE, Harris A, Kain Z. Brief report: prediction of children's preoperative anxiety by mothers and fathers. *J Pediatr Psychol.* agosto de 2009;34(7):716-21.
48. Deshpande S, Platt MP, Aynsley-Green A. Patterns of the metabolic and endocrine stress response to surgery and medical illness in infancy and childhood. *Crit Care Med.* septiembre de 1993;21(9 Suppl):S359-361.
49. Brown J, Cohen P, Johnson JG, Smailes EM. Childhood abuse and neglect: specificity of effects on adolescent and young adult depression and suicidality. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* diciembre de 1999;38(12):1490-6.
50. Lerwick JL. Psychosocial implications of pediatric surgical hospitalization. *Semin Pediatr Surg.* agosto de 2013;22(3):129-33.
51. Ader R, Cohen N, Felten D. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet Lond Engl.* 14 de enero de 1995;345(8942):99-103.
52. Long EO, Rajagopalan S. Stress signals activate natural killer cells. *J Exp Med.* 2 de diciembre de 2002;196(11):1399-402.
53. Kain ZN, Mayes LC, Caldwell-Andrews AA, Karas DE, McClain BC.

Preoperative Anxiety, Postoperative Pain, and Behavioral Recovery in Young Children Undergoing Surgery. *PEDIATRICS*. 1 de agosto de 2006;118(2):651-8.

54. Hudek K. Emergence Delirium: A Nursing Perspective. *AORN J*. marzo de 2009;89(3):509-20.

55. Coté CJ, Wilson S, AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY. Guidelines for Monitoring and Management of Pediatric Patients Before, During, and After Sedation for Diagnostic and Therapeutic Procedures. *Pediatrics*. junio de 2019;143(6):e20191000.

56. Valenzuela-Millan Jaquelline, Barrera-Serrano José René, Ornelas-Aguirre José Manuel. Ansiedad preoperatoria en procedimientos anestésicos. *Cir Cir*. 2010;(78):151-6.

57. Wollin SR, Plummer JL, Owen H, Hawkins RMF, Materazzo F. Predictors of preoperative anxiety in children. *Anaesth Intensive Care*. febrero de 2003;31(1):69-74.

58. Vetter TR. The epidemiology and selective identification of children at risk for preoperative anxiety reactions. *Anesth Analg*. julio de 1993;77(1):96-9.

59. Kotiniemi LH, Ryhänen PT, Moilanen IK. Behavioural changes in children following day-case surgery: a 4-week follow-up of 551 children. *Anaesthesia*. 1997;52(10):970-6.

60. Bevan JC, Johnston C, Haig MJ, Tousignant G, Lucy S, Kirnon V, et al. Preoperative parental anxiety predicts behavioural and emotional responses to induction of anaesthesia in children. *Can J Anaesth J Can Anesth*. marzo de 1990;37(2):177-82.

61. Kotiniemi LH, Ryhänen PT, Moilanen IK. Behavioural changes following routine ENT operations in two-to-ten-year-old children. *Paediatr Anaesth*. 1996;6(1):45-9.

62. Holm-Knudsen RJ, Carlin JB, McKenzie IM. Distress at induction of anaesthesia in children. A survey of incidence, associated factors and recovery characteristics. *Paediatr Anaesth*. 1998;8(5):383-92.

63. McGraw T. Preparing children for the operating room: psychological issues. *Can J Anaesth J Can Anesth*. noviembre de 1994;41(11):1094-103.

64. Vernon DT, Schulman JL, Foley JM. Changes in children's behavior after hospitalization. Some dimensions of response and their correlates. *Am J Dis Child* 1960. junio de 1966;111(6):581-93.

65. Kotiniemi LH, Ryhänen PT. Behavioural changes and children's memories after intravenous, inhalation and rectal induction of anaesthesia. *Paediatr Anaesth*. 1996;6(3):201-7.

66. Aguilera IM, Patel D, Meakin GH, Masterson J. Perioperative anxiety and postoperative behavioural disturbances in children undergoing intravenous or inhalation

induction of anaesthesia. *Paediatr Anaesth.* julio de 2003;13(6):501-7.

67. Soliman IE, Broadman LM, Hannallah RS, McGill WA. Comparison of the analgesic effects of EMLA (eutectic mixture of local anesthetics) to intradermal lidocaine infiltration prior to venous cannulation in unpremedicated children. *Anesthesiology.* mayo de 1988;68(5):804-6.

68. Kain ZN, Wang SM, Mayes LC, Caramico LA, Hofstadter MB. Distress during the induction of anesthesia and postoperative behavioral outcomes. *Anesth Analg.* mayo de 1999;88(5):1042-7.

69. Lumley MA, Melamed BG, Abeles LA. Predicting children's presurgical anxiety and subsequent behavior changes. *J Pediatr Psychol.* agosto de 1993;18(4):481-97.

70. Jerez C, Lázaro JJ, Ullán AM. Evaluación de las escalas empleadas para determinar la ansiedad y el comportamiento del niño durante la inducción de la anestesia. Revisión de la literatura. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* febrero de 2016;63(2):101-7.

71. Kain ZN, Mayes LC, Cicchetti DV, Caramico LA, Spieker M, Nygren MM, et al. Measurement tool for preoperative anxiety in young children: The yale preoperative anxiety scale. *Child Neuropsychol.* diciembre de 1995;1(3):203-10.

72. Kain ZN, Mayes LC, Cicchetti DV, Bagnall AL, Finley JD, Hofstadter MB. The Yale Preoperative Anxiety Scale: how does it compare with a «gold standard»? *Anesth Analg.* octubre de 1997;85(4):783-8.

73. Kain ZN, Mayes LC, Wang SM, Caramico LA, Hofstadter MB. Parental presence during induction of anesthesia versus sedative premedication: which intervention is more effective? *Anesthesiology.* noviembre de 1998;89(5):1147-56; discussion 9A-10A.

74. Li HCW, Lopez V. Children's Emotional Manifestation Scale: development and testing. *J Clin Nurs.* febrero de 2005;14(2):223-9.

75. Beringer RM, Greenwood R, Kilpatrick N. Development and validation of the Pediatric Anesthesia Behavior score--an objective measure of behavior during induction of anesthesia. *Paediatr Anaesth.* febrero de 2014;24(2):196-200.

76. Jenkins BN, Fortier MA, Kaplan SH, Mayes LC, Kain ZN. Development of a short version of the modified Yale Preoperative Anxiety Scale. *Anesth Analg.* septiembre de 2014;119(3):643-50.

77. Blount RL, Bunke V, Cohen LL, Forbes CJ. The Child-Adult Medical Procedure Interaction Scale-Short Form (CAMPIS-SF): validation of a rating scale for children's and adults' behaviors during painful medical procedures. *J Pain Symptom Manage.* julio de 2001;22(1):591-9.

78. Elliott CH, Jay SM, Woody P. An observation scale for measuring children's

- distress during medical procedures. *J Pediatr Psychol.* diciembre de 1987;12(4):543-51.
79. Caldwell-Andrews AA, Blount RL, Mayes LC, Kain ZN. Behavioral interactions in the perioperative environment: a new conceptual framework and the development of the perioperative child-adult medical procedure interaction scale. *Anesthesiology.* diciembre de 2005;103(6):1130-5.
80. Sadhasivam S, Cohen LL, Szabova A, Varughese A, Kurth CD, Willging P, et al. Real-time assessment of perioperative behaviors and prediction of perioperative outcomes. *Anesth Analg.* marzo de 2009;108(3):822-6.
81. Soliveres J, Sánchez A, Balaguer J, Estruch M, Sánchez J, Solaz C. Efectos de la presencia paterna en quirófano sobre la calidad de la inducción anestésica y agitación postoperatoria en niños. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* octubre de 2011;58(8):472-6.
82. Tomlinson D, von Baeyer CL, Stinson JN, Sung L. A systematic review of faces scales for the self-report of pain intensity in children. *Pediatrics.* noviembre de 2010;126(5):e1168-1198.
83. Classification of Chronic Pain, Second Edition (Revised) [Internet]. International Association for the Study of Pain (IASP). [citado 18 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.iasp-pain.org/publications/free-ebooks/classification-of-chronic-pain-second-edition-revised/>
84. Birnie KA, Hundert AS, Laloo C, Nguyen C, Stinson JN. Recommendations for selection of self-report pain intensity measures in children and adolescents: a systematic review and quality assessment of measurement properties. *Pain.* enero de 2019;160(1):5-18.
85. Beltramini A, Milojevic K, Pateron D. Pain Assessment in Newborns, Infants, and Children. *Pediatr Ann.* 1 de octubre de 2017;46(10):e387-95.
86. Reinoso-Barbero F, Lahoz Ramón AI, Durán Fuente MP, Campo García G, Castro Parga LE. [LLANTO scale: Spanish tool for measuring acute pain in preschool children]. *An Pediatr Barc Spain* 2003. enero de 2011;74(1):10-4.
87. Vidal MA, Calderón E, Martínez E, González A, Torres LM. Dolor en neonatos. *Rev Soc Esp Dolor.* 2005;12:98-111.
88. García A, Martí O, Vallès A, Dal-Zotto S, Armario A. Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress. Effect of stress intensity, stress duration and previous stress exposure. *Neuroendocrinology.* agosto de 2000;72(2):114-25.
89. Goldstein S, Halbreich U, Asnis G, Endicott J, Alvir J. The hypothalamic-pituitary-adrenal system in panic disorder. *Am J Psychiatry.* octubre de 1987;144(10):1320-3.
90. Vreeburg SA, Zitman FG, van Pelt J, Derijk RH, Verhagen JCM, van Dyck R, et al. Salivary cortisol levels in persons with and without different anxiety disorders.

Psychosom Med. mayo de 2010;72(4):340-7.

91. Targum SD. Cortisol response during different anxiogenic challenges in panic disorder patients. *Psychoneuroendocrinology*. octubre de 1992;17(5):453-8.

92. Morera LP, Tempesti TC, Pérez E, Medrano LA. Biomarcadores en la medición del estrés: una revisión sistemática. *Ansiedad Estrés*. enero de 2019;25(1):49-58.

93. Siegrist J, Li J. Work Stress and Altered Biomarkers: A Synthesis of Findings Based on the Effort-Reward Imbalance Model. *Int J Environ Res Public Health*. 10 de noviembre de 2017;14(11):E1373.

94. Laurent HK, Lucas T, Pierce J, Goetz S, Granger DA. Coordination of cortisol response to social evaluative threat with autonomic and inflammatory responses is moderated by stress appraisals and affect. *Biol Psychol*. julio de 2016;118:17-24.

95. Rimon A, Shalom S, Wolyniez I, Gruber A, Schachter-Davidov A, Glatstein M. Medical Clowns and Cortisol levels in Children Undergoing Venipuncture in the Emergency Department: A Pilot Study. *Isr Med Assoc J IMAJ*. noviembre de 2016;18(11):680-3.

96. Wennström B, Törnåge CJ, Nasic S, Hedelin H, Bergh I. The perioperative dialogue reduces postoperative stress in children undergoing day surgery as confirmed by salivary cortisol. *Paediatr Anaesth*. octubre de 2011;21(10):1058-65.

97. McGraw T, Kendrick A. Oral midazolam premedication and postoperative behaviour in children. *Paediatr Anaesth*. 1998;8(2):117-21.

98. Kain ZN, Mayes LC, Wang SM, Hofstadter MB. Postoperative behavioral outcomes in children: effects of sedative premedication. *Anesthesiology*. marzo de 1999;90(3):758-65.

99. Dave NM. Premedication and Induction of Anaesthesia in paediatric patients. *Indian J Anaesth*. septiembre de 2019;63(9):713-20.

100. Nishina K, Mikawa K, Shiga M, Obara H. Clonidine in paediatric anaesthesia. *Paediatr Anaesth*. 1999;9(3):187-202.

101. Cao J, Shi X, Miao X, Xu J. Effects of premedication of midazolam or clonidine on perioperative anxiety and pain in children. *Biosci Trends*. junio de 2009;3(3):115-8.

102. Dahmani S, Brasher C, Stany I, Golmard J, Skhiri A, Bruneau B, et al. Premedication with clonidine is superior to benzodiazepines. A meta analysis of published studies. *Acta Anaesthesiol Scand*. abril de 2010;54(4):397-402.

103. Fazi L, Jantzen EC, Rose JB, Kurth CD, Watcha MF. A comparison of oral clonidine and oral midazolam as preanesthetic medications in the pediatric tonsillectomy patient. *Anesth Analg*. enero de 2001;92(1):56-61.

104. Pant D, Sethi N, Sood J. Comparison of sublingual midazolam and

dexmedetomidine for premedication in children. *Minerva Anesthesiol.* febrero de 2014;80(2):167-75.

105. Pasin L, Febres D, Testa V, Frati E, Borghi G, Landoni G, et al. Dexmedetomidine vs midazolam as preanesthetic medication in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Paediatr Anaesth.* mayo de 2015;25(5):468-76.

106. Turhanoglu S, Kararmaz A, Ozyilmaz MA, Kaya S, Tok D. Effects of different doses of oral ketamine for premedication of children. *Eur J Anaesthesiol.* enero de 2003;20(1):56-60.

107. Lin C, Durieux ME. Ketamine and kids: an update. *Paediatr Anaesth.* febrero de 2005;15(2):91-7.

108. Kararmaz A, Kaya S, Turhanoglu S, Ozyilmaz MA. Oral ketamine premedication can prevent emergence agitation in children after desflurane anaesthesia. *Paediatr Anaesth.* junio de 2004;14(6):477-82.

109. Karl HW, Keifer AT, Rosenberger JL, Larach MG, Ruffle JM. Comparison of the safety and efficacy of intranasal midazolam or sufentanil for preinduction of anesthesia in pediatric patients. *Anesthesiology.* febrero de 1992;76(2):209-15.

110. Kain ZN, MacLaren JE, Herrmann L, Mayes L, Rosenbaum A, Hata J, et al. Preoperative melatonin and its effects on induction and emergence in children undergoing anesthesia and surgery. *Anesthesiology.* julio de 2009;111(1):44-9.

111. Avalos-Arenas V, Moyao-García D, Nava-Ocampo AA, Zayas-Carranza RE, Fragoso-Ríos R. Is chloral hydrate/hydroxyzine a good option for paediatric dental outpatient sedation? *Curr Med Res Opin.* 1998;14(4):219-26.

112. Bektas O, Arica B, Teber S, Yilmaz A, Zeybek H, Kaymak S, et al. Chloral hydrate and/or hydroxyzine for sedation in pediatric EEG recording. *Brain Dev.* febrero de 2014;36(2):130-6.

113. Fallah R, Alaei A, Akhavan Karbasi S, Shajari A. Chloral hydrate, chloral hydrate--promethazine and chloral hydrate -hydroxyzine efficacy in electroencephalography sedation. *Indian J Pediatr.* junio de 2014;81(6):541-6.

114. Trifa M, Khalifa SB, Gargouri F, Kaouech N, Friaa M. [Effects of hydroxyzine on tolerance of facial mask during induction in children]. *Ann Fr Anesth Reanim.* enero de 2010;29(1):53-4.

115. Köner O, Türe H, Mercan A, Menda F, Sözübir S. Effects of hydroxyzine-midazolam premedication on sevoflurane-induced paediatric emergence agitation: a prospective randomised clinical trial. *Eur J Anaesthesiol.* septiembre de 2011;28(9):640-5.

116. Sezer T, Alehan F. Chloral hydrate versus hydroxyzine HCL for sedation prior to pediatric sleep EEG recording. *Int J Neurosci.* octubre de 2013;123(10):719-23.

117. Aleo E, Picado AL, Abancens BJ, Soto Beauregard C, Tur Salamanca N, Esteban Polonios C, et al. Evaluation of the Effect of Hydroxyzine on Preoperative Anxiety and Anesthetic Adequacy in Children: Double Blind Randomized Clinical Trial. *BioMed Res Int*. 2021;2021:7394042.
118. Heikal S, Stuart G. Anxiolytic premedication for children. *BJA Educ*. julio de 2020;20(7):220-5.
119. De Baerdemaeker LE, Mortier EP, Struys MM. Pharmacokinetics in obese patients. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. octubre de 2004;4(5):152-5.
120. Agbayani CJG, Fortier MA, Kain ZN. Non-pharmacological methods of reducing perioperative anxiety in children. *BJA Educ*. diciembre de 2020;20(12):424-30.
121. Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Mayes LC, Weinberg ME, Wang SM, MacLaren JE, et al. Family-centered preparation for surgery improves perioperative outcomes in children: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. enero de 2007;106(1):65-74.
122. Jaaniste T, Hayes B, von Baeyer CL. Providing children with information about forthcoming medical procedures: A review and synthesis. *Clin Psychol Sci Pract*. junio de 2007;14(2):124-43.
123. Writing Committee:, LeRoy S, Elixson EM, O'Brien P, Tong E, Turpin S, et al. Recommendations for Preparing Children and Adolescents for Invasive Cardiac Procedures: A Statement From the American Heart Association Pediatric Nursing Subcommittee of the Council on Cardiovascular Nursing in Collaboration With the Council on Cardiovascular Diseases of the Young. *Circulation*. 18 de noviembre de 2003;108(20):2550-64.
124. Kain ZN, Mayes LC, Bell C, Weisman S, Hofstadter MB, Rimar S. Premedication in the United States: a status report. *Anesth Analg*. febrero de 1997;84(2):427-32.
125. Cameron J, Bond M, Pointer S. Reducing the anxiety of children undergoing surgery: Parental presence during anaesthetic induction. *J Paediatr Child Health*. febrero de 1996;32(1):51-6.
126. Manyande A, Cyna AM, Yip P, Chooi C, Middleton P. Non-pharmacological interventions for assisting the induction of anaesthesia in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 14 de julio de 2015;(7):CD006447.
127. Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R., Vagg, P. R., & Jacobs, G. A. *Manual for the State-Trait Anxiety inventory*. Palo Alto. California: Consulting Psychologists Press; 1983.
128. Vessey JA, Bogetz MS, Caserza CL, Liu KR, Cassidy MD. Parental upset associated with participation in induction of anaesthesia in children. *Can J Anaesth J Can Anesth*. abril de 1994;41(4):276-80.

129. Ryder IG, Spargo PM. Parents in the anaesthetic room.: A questionnaire survey of parents' reactions. *Anaesthesia*. noviembre de 1991;46(11):977-9.
130. Shirley PJ, Thompson N, Kenward M, Johnston G. Parental anxiety before elective surgery in children. A British perspective. *Anaesthesia*. octubre de 1998;53(10):956-9.
131. Kühlmann AYR, de Rooij A, Kroese LF, van Dijk M, Hunink MGM, Jeekel J. Meta-analysis evaluating music interventions for anxiety and pain in surgery. *Br J Surg*. junio de 2018;105(7):773-83.
132. Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Krivutza DM, Weinberg ME, Gaal D, Wang SM, et al. Interactive music therapy as a treatment for preoperative anxiety in children: a randomized controlled trial. *Anesth Analg*. mayo de 2004;98(5):1260-6, table of contents.
133. Wang SM, Maranets I, Weinberg ME, Caldwell-Andrews AA, Kain ZN. Parental auricular acupuncture as an adjunct for parental presence during induction of anesthesia. *Anesthesiology*. junio de 2004;100(6):1399-404.
134. Eckenhoff JE, Kneale DH, Dripps RD. The incidence and etiology of postanesthetic excitement. A clinical survey. *Anesthesiology*. octubre de 1961;22:667-73.
135. Dahmani S, Delivet H, Hilly J. Emergence delirium in children: an update. *Curr Opin Anaesthesiol*. junio de 2014;27(3):309-15.
136. Sebastian-Paredes E. XJP. Delirium de emergencia en anestesia pediátrica. *Rev Chil Anest* [Internet]. 2022 [citado 12 de octubre de 2022];51(4). Disponible en: <https://revistachilenadeanestesia.cl/revchilanestv5114061036/>
137. Kanaya A, Kuratani N, Satoh D, Kurosawa S. Lower incidence of emergence agitation in children after propofol anesthesia compared with sevoflurane: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Anesth*. febrero de 2014;28(1):4-11.
138. Costi D, Cyna AM, Ahmed S, Stephens K, Strickland P, Ellwood J, et al. Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 12 de septiembre de 2014;(9):CD007084.
139. Hino M, Mihara T, Miyazaki S, Hijikata T, Miwa T, Goto T, et al. Development and Validation of a Risk Scale for Emergence Agitation After General Anesthesia in Children: A Prospective Observational Study. *Anesth Analg*. agosto de 2017;125(2):550-5.
140. Somaini M, Engelhardt T, Fumagalli R, Ingelmo PM. Emergence delirium or pain after anaesthesia--how to distinguish between the two in young children: a retrospective analysis of observational studies. *Br J Anaesth*. marzo de 2016;116(3):377-83.

141. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). FICHA TECNICA ATARAX 2 mg/ml JARABE. En: Fichas técnicas del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [Internet]. Madrid,España; [citado 19 de agosto de 2022]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/26269/FT\\_26269.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/26269/FT_26269.html)
142. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Hidroxicina(dihidrocloruro). En: Pediamécum [Internet]. [citado 19 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/hidroxizina-dihidrocloruro>
143. Vieco-García A, López-Picado A, Fuentes M, Francisco-González L, Joyanes B, Soto C, et al. Comparison of different scales for the evaluation of anxiety and compliance with anesthetic induction in children undergoing scheduled major outpatient surgery. *Perioper Med Lond Engl*. 14 de diciembre de 2021;10(1):58.
144. Aleo Luján E, Lopez-Picado A, Rivas A, Joyanes Abancens B, Rodríguez Rojo ML, Fernández García P, et al. Pre-operative anxiolysis in children through a combined pharmacological therapy with hydroxyzine and a non-pharmacological distraction technique with a clown (SONRISA): study protocol for randomised double-blind clinical trial. *Trials*. 2 de enero de 2020;21(1):1.
145. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Therapeutic clowns in pediatrics: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr*. octubre de 2016;175(10):1353-60.
146. Dionigi A, Gremigni P. A combined intervention of art therapy and clown visits to reduce preoperative anxiety in children. *J Clin Nurs*. marzo de 2017;26(5-6):632-40.
147. Locatelli BG, Ingelmo PM, Emre S, Meroni V, Minardi C, Frawley G, et al. Emergence delirium in children: a comparison of sevoflurane and desflurane anesthesia using the Paediatric Anesthesia Emergence Delirium scale. *Lerman J, editor. Pediatr Anesth*. abril de 2013;23(4):301-8.
148. Bajwa SA, Costi D, Cyna AM. A comparison of emergence delirium scales following general anesthesia in children: COMPARISON OF EMERGENCE DELIRIUM SCALES. *Pediatr Anesth*. 20 de mayo de 2010;20(8):704-11.
149. Aldrete JA, Kroulik D. A postanesthetic recovery score. *Anesth Analg*. diciembre de 1970;49(6):924-34.
150. MacLaren JE, Thompson C, Weinberg M, Fortier MA, Morrison DE, Perret D, et al. Prediction of Preoperative Anxiety in Children: Who Is Most Accurate?: *Anesth Analg*. junio de 2009;108(6):1777-82.
151. Hernández-Guzman, Bermudez-Ornelas, Spence, Gonzale, Martinez-Guerrero,, Aguilar, et al. Spanish version of the Spence Children's Anxiety Scale (SCAS). *Rev Latinoamericana Psicolog*. 2010;42(1):13-24.
152. Forcadell E, Garcia-Delgar B, Medrano L, García C, Orgilés M, Lazaro L, et al.

Spanish validation of the Parent version of the Spence Children's Anxiety Scale (SCAS-P) in a clinical sample. *Behav Psychol Conduct*. 1 de septiembre de 2021;29(2):365-81.

153. Spielberger CD. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory for Children*. Palo Alto, California: Consulting Psychologists Press; 1973.

154. Ashbury T, Milne B, McVicar J, Holden RR, Phelan R, Sudenis T, et al. A clinical tool to predict adverse behaviour in children at the induction of anesthesia. *Can J Anaesth J Can Anesth*. junio de 2014;61(6):543-50.

155. Jerez C, Ullán AM, Lázaro JJ. Reliability and validity of the Spanish version of the modified Yale Preoperative Anxiety Scale. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. julio de 2016;63(6):320-6.

156. Fronk E, Billick SB. Pre-operative Anxiety in Pediatric Surgery Patients: Multiple Case Study Analysis with Literature Review. *Psychiatr Q*. 1 de diciembre de 2020;91(4):1439-51.

157. Castrillón Moreno DA, Borrero Copete PE. Validación del inventario de ansiedad estado - rasgo (STAIC) en niños escolarizados entre los 8 y 15. *Acta Colomb Psicol [Internet]*. 1 de enero de 2005;(13):79-90.

158. Escala de Ansiedad Infantil de Spence (SCAS- P) [Internet]. *Psicopsi*. [citado 12 de octubre de 2022]. Disponible en: <http://www.psicopsi.com/escala-de-ansiedad-infantil-de-spence-scas-p/>

159. Torres-Pérez J, Tapia-García I, Rosales-Berber MA, Hernández-Sierra JF, Pozos-Guillén A de J. Comparison of three conscious sedation regimens for pediatric dental patients. *J Clin Pediatr Dent*. 2007;31(3):183-6.

160. Kartufan FF, Kizilcik N, Ziylan S, Menda F. Hydroxyzine Dihydrochloride Premedication Is a Necessity for Pediatric Patients Undergoing Strabismus Surgery: An Observational Prospective Clinical Trial. *J Ophthalmol*. 2022;2022:4137144.

161. Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Krivutza DM, Weinberg ME, Wang SM, Gaal D. Trends in the practice of parental presence during induction of anesthesia and the use of preoperative sedative premedication in the United States, 1995-2002: results of a follow-up national survey. *Anesth Analg*. mayo de 2004;98(5):1252-9, table of contents.

162. Finley GA, Stewart SH, Buffett-Jerrott S, Wright KD, Millington D. High levels of impulsivity may contraindicate midazolam premedication in children. *Can J Anaesth J Can Anesth*. enero de 2006;53(1):73-8.

163. Cox RG, Nemish U, Ewen A, Crowe MJ. Evidence-based clinical update: does premedication with oral midazolam lead to improved behavioural outcomes in children? *Can J Anaesth J Can Anesth*. diciembre de 2006;53(12):1213-9.

164. Stewart SH, Buffett-Jerrott SE, Finley GA, Wright KD, Valois Gomez T. Effects

of midazolam on explicit vs implicit memory in a pediatric surgery setting. *Psychopharmacology (Berl)*. noviembre de 2006;188(4):489-97.

165. Watson AT, Visram A. Children's preoperative anxiety and postoperative behaviour. *Paediatr Anaesth*. marzo de 2003;13(3):188-204.

166. Du Z, Zhang XY, Qu SQ, Song ZB, Wei SW, Xiang Z, et al. The comparison of dexmedetomidine and midazolam premedication on postoperative anxiety in children for hernia repair surgery: A randomized controlled trial. *Paediatr Anaesth*. agosto de 2019;29(8):843-9.

167. Kain ZN, Mayes LC, Wang SM, Caramico LA, Krivutza DM, Hofstadter MB. Parental Presence and a Sedative Premedication for Children Undergoing Surgery. *Anesthesiology*. 1 de abril de 2000;92(4):939-46.

168. Chaudhary S, Jindal R, Girotra G, Salhotra R, Rautela RS, Sethi AK. Is midazolam superior to triclofos and hydroxyzine as premedication in children? *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. enero de 2014;30(1):53-8.

169. Sahoo S, Kaur M, Tripathy HK, Kumar A, Kohli S, Nanda S. Comparative evaluation of midazolam and clonidine as pediatric oral premedication. *Anesth Essays Res*. agosto de 2013;7(2):221-7.

170. Schmidt AP, Valinetti EA, Bandeira D, Bertacchi MF, Simões CM, Auler JOC. Effects of preanesthetic administration of midazolam, clonidine, or dexmedetomidine on postoperative pain and anxiety in children. *Paediatr Anaesth*. julio de 2007;17(7):667-74.

171. Bozkurt P. Premedication of the pediatric patient - anesthesia for the uncooperative child. *Curr Opin Anaesthesiol*. junio de 2007;20(3):211-5.

172. Litman RS. *Pediatric anesthesia: the requisites in anesthesiology*. 1. ed. Philadelphia, Pa: Elsevier, Mosby; 2004. 361 p. (Requisites in anesthesiology series).

173. Horiuchi T, Kawaguchi M, Kurehara K, Kawaraguchi Y, Sasaoka N, Furuya H. Evaluation of relatively low dose of oral transmucosal ketamine premedication in children: a comparison with oral midazolam. *Paediatr Anaesth*. agosto de 2005;15(8):643-7.

174. Flick RP, Warner DO. *Smith's Anesthesia for Infants and Children*, 7th Edition. *Anesthesiology*. 1 de octubre de 2006;105(4):863-4.

175. Verghese ST, Hannallah RS, Patel RI, Patel KM. Ketamine and midazolam is an inappropriate preinduction combination in uncooperative children undergoing brief ambulatory procedures. *Paediatr Anaesth*. marzo de 2003;13(3):228-32.

176. Hanna AH, Ramsingh D, Sullivan-Lewis W, Cano S, Leiter P, Wallace D, et al. A comparison of midazolam and zolpidem as oral premedication in children, a prospective randomized double-blinded clinical trial. *Paediatr Anaesth*. diciembre de 2018;28(12):1109-15.

177. Samarkandi A, Naguib M, Riad W, Thalaj A, Alotibi W, Aldammas F, et al. Melatonin vs. midazolam premedication in children: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Anaesthesiol.* marzo de 2005;22(3):189-96.
178. Fong CY, Lim WK, Li L, Lai NM. Chloral hydrate as a sedating agent for neurodiagnostic procedures in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 16 de agosto de 2021;8:CD011786.
179. Ghajari MF, Golpayegani MV, Bargrizan M, Ansari G, Shayeghi S. Sedative Effect of Oral Midazolam/Hydroxyzine versus Chloral Hydrate/Hydroxyzine on 2-6 Year-Old Uncooperative Dental Patients: A Randomized Clinical Trial. *J Dent Tehran Iran.* enero de 2014;11(1):93-9.
180. Palermo TM, Tripi PA, Burgess E. Parental presence during anaesthesia induction for outpatient surgery of the infant. *Paediatr Anaesth.* 2000;10(5):487-91.
181. Kain ZN, Mayes LC, Caramico LA, Silver D, Spieker M, Nygren MM, et al. Parental presence during induction of anesthesia. A randomized controlled trial. *Anesthesiology.* mayo de 1996;84(5):1060-7.
182. Hannallah RS, Rosales JK. Experience with parents' presence during anaesthesia induction in children. *Can Anaesth Soc J.* mayo de 1983;30(3 Pt 1):286-9.
183. Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Mayes LC, Wang SM, Krivutza DM, LoDolce ME. Parental presence during induction of anesthesia: physiological effects on parents. *Anesthesiology.* enero de 2003;98(1):58-64.
184. Arai YCP, Ito H, Kandatsu N, Kurokawa S, Kinugasa S, Komatsu T. Parental presence during induction enhances the effect of oral midazolam on emergence behavior of children undergoing general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* agosto de 2007;51(7):858-61.
185. Kazak Z, Sezer GB, Yilmaz AA, Ates Y. Premedication with oral midazolam with or without parental presence. *Eur J Anaesthesiol.* abril de 2010;27(4):347-52.
186. Vagnoli L, Caprilli S, Robiglio A, Messeri A. Clown doctors as a treatment for preoperative anxiety in children: a randomized, prospective study. *Pediatrics.* octubre de 2005;116(4):e563-567.
187. Könsgen N, Polus S, Rombey T, Pieper D. Clowning in children undergoing potentially anxiety-provoking procedures: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 19 de julio de 2019;8:178.
188. Meisel V, Chellew K, Ponsell E, Ferreira A, Bordas L, García-Banda G. [The effect of «hospital clowns» on distress and maladaptive behaviours of children who are undergoing minor surgery]. *Psicothema.* noviembre de 2009;21(4):604-9.
189. Goldberg A, Stauber T, Peleg O, Hanuka P, Eshayek L, Confino-Cohen R. Medical clowns ease anxiety and pain perceived by children undergoing allergy prick

skin tests. *Allergy*. octubre de 2014;69(10):1372-9.

190. Wolyniez I, Rimon A, Scolnik D, Gruber A, Tavor O, Haviv E, et al. The effect of a medical clown on pain during intravenous access in the pediatric emergency department: a randomized prospective pilot study. *Clin Pediatr (Phila)*. diciembre de 2013;52(12):1168-72.

191. Viggiano MP, Giganti F, Rossi A, Di Feo D, Vagnoli L, Calcagno G, et al. Impact of psychological interventions on reducing anxiety, fear and the need for sedation in children undergoing magnetic resonance imaging. *Pediatr Rep*. 24 de febrero de 2015;7(1):5682.

192. Scheel T, Hoepfner D, Grotevendt A, Barthlen W. Clowns in Paediatric Surgery: Less Anxiety and More Oxytocin? A Pilot Study. *Klin Pädiatr*. septiembre de 2017;229(05):274-80.

193. Calipel S, Lucas-Polomeni MM, Wodey E, Ecoffey C. Premedication in children: hypnosis versus midazolam. *Paediatr Anaesth*. abril de 2005;15(4):275-81.

194. Martin SR, Chorney JM, Tan ET, Fortier MA, Blount RL, Wald SH, et al. Changing healthcare providers' behavior during pediatric inductions with an empirically based intervention. *Anesthesiology*. julio de 2011;115(1):18-27.

## **ANEXO 1. ESCALA m-YPAS**

## ANEXO 1. Escala m-YPAS

ACTIVIDADES	VALOR
El niño mira a su alrededor, curioso, juega, lee (o tiene otras conductas adecuadas para la edad); se mueve en el área preanestésica para conseguir juguetes o ir hacia sus familiares, puede moverse en dirección al equipo médico	0,25
El niño no explora ni juega, mira hacia abajo, juega con sus manos o chupa su dedo pulgar (o sábanas); puede sentarse cerca de los miembros de su familia mientras juega o puede mostrar una cualidad maniaca mientras juega	0,5
El niño se mueve sin concentrarse en los juguetes dirigiéndose hacia los miembros de su familia, sus movimientos no están conectados a la actividad, son desenfundados o agitados; se retuerce y se mueve en la mesa quirúrgica; rechaza la máscara facial; agarra a los miembros de su familia	0,75
Intenta escapar, golpea con pies y manos, mueve todo el cuerpo; en la sala de espera corre sin propósito, no mira los juguetes, no quiere apartarse de los miembros de su familia y se aferra a ellos desesperadamente.	1
VOCALIZACIÓN	VALOR
Lee, plantea preguntas, hace comentarios, ríe, responde preguntas	0,17
Responde a los adultos pero susurra, balbucea o solo mueve su cabeza	0,33
Silencioso, no emite sonidos ni responde a los adultos	0,5
Llora, emite gemidos y gruñidos o llora silenciosamente	0,67
Llora gritando "no"	0,83
Llanto fuerte y sostenido	1
EXPRESIVIDAD EMOCIONAL	VALOR
Feliz, sonriente o concentrado en el juego	0,25
Neutral, no hay una expresión facial discernible	0,5
Preocupado, asustado, triste o con lágrimas en los ojos	0,75
Angustiado, llorando, descontrolado, ojos ampliamente abiertos	1
ESTADO DE ALERTA	VALOR
Alerta, mira a su alrededor ocasionalmente, presta atención o sigue las instrucciones del anestesiólogo	0,25
Retraído, calmado y silencioso. Puede chupar su dedo pulgar. Su cara puede lucir como la de un adulto	0,5
Atento, mira a su alrededor rápidamente, sobresaltado con los sonidos, ojos abiertos ampliamente, el cuerpo está tenso	0,75
Se queja de pánico, llora, huye o se gira ante las demás personas	1
INTERACCIÓN CON LOS MIEMBROS DE SU FAMILIA	VALOR
El niño está concentrado mientras juega, está sentado tranquilo o muestra un comportamiento apropiado a su edad y no necesita a miembros de su familia; puede interactuar con los miembros de su familia si ellos inician la interacción	0,25
Busca interacción con los miembros de su familia (se acerca a ellos y les habla en caso de que estos estuvieran en silencio previamente), busca y acepta que lo carguen, puede recostarse en sus acompañantes	0,5
Busca en silencio a sus familiares, aparentemente observa sus acciones, no busca contacto o consuelo pero lo acepta si se le es ofrecido. Se aferra en sus acompañantes	0,75
Mantiene a los miembros de su familia alejados o puede salir corriendo; puede empujar a los miembros de su familia o aferrarse desesperadamente a ellos no dejándolos ir.	1

## **ANEXO 2. ESCALA ICC**

## ANEXO 2. Escala de cooperación en la inducción anestésica (ICC)

LLORA, LÁGRIMAS EN LOS OJOS
ROTA LA CABEZA LEJOS DE LA MASCARILLA
REHUSA VERBALMENTE, DICE "NO"
VERBALIZA INDICANDO TEMOR O PREOCUPACION "¿ME DOLERÁ?"
EMPUJA LA MASCARILLA O AL PERSONAL CON LAS MANOS
SE CUBRE LA BOCA O LA NARIZ CON LAS MANOS
LLANTO HISTÉRICO CON GRITOS
PATADAS, PUÑOS, TENSIÓN GENERAL
REQUIERE INMOVILIZACIÓN
COMPLETAMENTE PASIVO O RÍGIDO
<b>VALORACIÓN DE LA ESCALA. CADA ÍTEM SI=1 NO=0</b>
<b>INDUCCIÓN ANESTÉSICA PERFECTA=0</b>
<b>INDUCCIÓN ANESTÉSICA MODERADA=1-4</b>
<b>INDUCCIÓN ANESTÉSICA POBRE&gt;4</b>

## **ANEXO 3. INFORME CEIC**

## ANEXO 3. INFORME DEL CEIC.


**Informe Dictamen Protocolo Favorable  
EECC con Medicamento**

C.P. 1 - N.E. 2016-002890-37 - C.I. 16/360-R

23 de septiembre de 2016

Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos

**DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS**

Dra. Mar García Arenillas, Presidenta del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Clínico San Carlos

**CERTIFICA**

Que este Comité ha evaluado la siguiente propuesta de ensayo clínico

**Título:** "Análisis preoperatoria en niños mediante terapia combinada farmacológica con hidroxicina y no farmacológica (técnica distractoria con payaso). Ensayo clínico randomizado doble ciego".

**Código Promotor:** SONRISA **Nº EUDRACT:** 2016-002890-37 **Código Interno:** 16/360-R

**Promotor:** Dra. Esther Aleo Luján

**Versión Protocolo Evaluada:** versión 2 de 6 de septiembre de 2016

**Versión Hoja Información al Paciente** ASENTIMIENTO / v.2 de 6 de septiembre de 2016

**Evaluada:** CONSENTIMIENTO / V 2 de 6 de septiembre de 2016

Que este Comité ha realizado la evaluación de la parte I de la solicitud de autorización del ensayo, ha valorado las respuestas del promotor a las aclaraciones solicitadas (si las hubiera) y ha transmitido a la Agencia Española de medicamentos su opinión sobre la parte I.

Que este Comité ha realizado la evaluación de la parte II de la solicitud de autorización del ensayo, de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 1090/2015 y en el art 7 del reglamento (UE) 536/2014 y considera que:

- El procedimiento para obtener el consentimiento informado (incluyendo las hojas de información al sujeto de ensayo y consentimientos informados mencionados en el encabezamiento), y el plan de reclutamiento de sujetos previsto son adecuados y cumplen con los requisitos para la obtención del consentimiento informado previstos en el capítulo II del Real Decreto 1090/2015.
- Las compensaciones previstas a los participantes son adecuadas, así como las previsiones de indemnización por daños y perjuicios que pueda sufrir el participante.
- El procedimiento previsto para el manejo de datos personales es adecuado.
- El uso futuro de las muestras biológicas obtenidas durante el ensayo se adecua a lo previsto en el Real Decreto 1716/2011.
- Para la realización del ensayo se consideran adecuados los centros e investigadores previstos en el anexo II a este dictamen, teniendo en cuenta las declaraciones de idoneidad emitidas por el promotor y por los responsables de las instituciones correspondientes.

Hospital Clínico San Carlos

Página 1 de 4

Doctor Martín Lagos, s/n. Madrid 28040 Madrid España

Tel. 91 330 34 13 Fax. 91 330 32 99 Correo electrónico ceic.hcsc@salud.madrid.org

**Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos**

Que este Comité decidió emitir un **DICTAMEN FAVORABLE** en la reunión celebrada el día 21/09/2016 (acta 9.2/16).

Que en dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente – Real Decreto 1090/2015 – para que la decisión del citado CEIm sea válida.

Que el CEIm Hospital Clínico San Carlos tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm Hospital Clínico San Carlos es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del ensayo clínico.

Lo que firmo en Madrid, a 23 de septiembre de 2016



Fdo.: Dra. Mar García Arenillas  
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

**Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos**
**Anexo I Dictamen inicial sobre la Parte II  
COMPOSICION DEL CEIm**

El CEIm Hospital Clínico San Carlos a fecha 21/09/2016, estaba compuesto por:

• Presidenta	<b>Dra. M. García Arenillas</b>	Esp. Farmacología Clínica
• Vicepresidente	<b>Dr. J.M. Ladero Quesada</b>	Esp. Aparato Digestivo
• Secretario	<b>Dr. A. Marcos Dolado</b>	Esp. Neurología
• Vocal	<b>Dr. F.J. Martín Sánchez</b>	Esp. Urgencias
• Vocal	<b>D. A. Cerón Sánchez</b>	Otras No Sanitarias
• Vocal	<b>D<sup>a</sup>. M. Sáenz de Tejada López</b>	Farmacia
• Vocal	<b>D<sup>a</sup> M.P. Conejero Montero</b>	Ldo. Derecho
• Vocal	<b>Dr. M. Carnero Alcázar</b>	Esp. Cirugía Cardiovascular
• Vocal	<b>D<sup>a</sup> S. Gil Useros</b>	Enfermería
• Vocal	<b>Dr. J.C. Pontes Navarro</b>	Esp. Medicina Interna
• Vocal	<b>Dr. J.A. García Sáenz</b>	Esp. Oncología Médica
• Vocal	<b>D<sup>a</sup> A. Añino Alba</b>	Atención Primaria
• Vocal	<b>Dr. A.M. Molino González</b>	Esp. Medicina Interna
• Vocal	<b>Dr. C. Verdejo Bravo</b>	Esp. Geriatría



**Informe Dictamen Protocolo Favorable  
EECC con Medicamento**

C.P. 1 - N.E. 2016-002890-37 - C.I. 16/360-R

23 de septiembre de 2016

Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos

**Anexo II Dictamen sobre la parte II**  
CENTROS E INVESTIGADORES PRINCIPALES PARTICIPANTES EN ESPAÑA

**Código Promotor:** SONRISA    **Nº EUDRACT:** 2016-002890-37

**Título:** "Ansiolisis preoperatoria en niños mediante terapia combinada farmacológica con hidroxicina y no farmacológica (técnica distractoria con payaso). Ensayo clínico randomizado doble ciego".

**Promotor:** Dra. Esther Aleo Luján

**FECHA ACTUALIZACIÓN ANEXO II:** 23 de septiembre de 2016

CEIC Hospital Clínico San Carlos (Referencia)

Dra. Esther Aleo Luján  
*Hospital Clínico San Carlos*

