

Uso del Óxido Nitroso en Pediatría

Leonardo Teixeira Domingues Duarte ¹, Gastão Fernandes Duval Neto ², Florentino Fernandes Mendes ³

Resumen: Duarte LTD, Duval Neto GF, Mendes FF – Uso del Óxido Nitroso en Pediatría.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Reservados todos los derechos.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE EVIDENCIA

Fueron realizadas búsquedas en múltiples bases de datos (Medline desde 1965 a 2009; *Cochrane Library*; LILACS) y referencias cruzadas con el material investigado para la identificación de los artículos con el mejor esquema metodológico, seguidas de una evaluación crítica de su contenido y clasificación de acuerdo con la fuerza de la evidencia.

Las búsquedas fueron realizadas entre diciembre de 2007 y abril de 2008. Para las búsquedas en el *PubMed*, fueron utilizadas las siguientes estrategias de investigación:

1. *Nitrous Oxide* [MeSH] AND *Pharmacology* [MeSH] AND *Toxicology* [MeSH]
2. *Nitrous Oxide* [MeSH] AND *Toxicology* [MeSH]
3. *Nitrous Oxide* [MeSH] AND *toxicity* [subheading]
4. *Nitrous Oxide* [MeSH] AND *Acute Toxicity Tests* [MeSH] OR *Toxicity Tests* [MeSH]
5. *Nitrous Oxide* [MeSH] AND *Drug Toxicity* [MeSH] OR *Toxic Actions* [MeSH]
6. *Nitrous Oxide* [MeSH] AND *Drug Interactions* [MeSH]
7. *Nitrous Oxide* [MeSH] AND *Food-Drug Interactions* [MeSH]
8. *Nitrous Oxide* [MeSH] AND *Herb-Drug Interactions* [MeSH]
9. *Nitrous Oxide* [MeSH] AND *Anesthesia, General* [MeSH] AND *Postoperative Complications* [MeSH] AND *Randomized Controlled Trial*[ptyp]
10. *Nitrous Oxide* [MeSH] AND *Child* [MeSH]
11. *Nitrous Oxide* [MeSH] AND *Anesthesia, General* [MeSH] AND *Child* [MeSH] AND *Randomized Controlled Trial*[ptyp]

12. *Pediatrics* [MeSH] OR *Neonatology* [MeSH] AND *Nitrous Oxide* [MeSH]
13. *Nitrous Oxide* [MeSH] AND *Anesthesia, General* [MeSH] AND *Pediatrics* [MeSH] AND *Randomized Controlled Trial*[ptyp]
14. *Nitrous Oxide* [MeSH] AND *Anesthesia, General* [MeSH] AND *Neonatology* [MeSH] AND *Randomized Controlled Trial*[ptyp]
15. *Cerebral Palsy* [MeSH] AND *Child* [MeSH] AND *Nitrous Oxide* [MeSH]

Se seleccionaron los estudios que compararon diferentes clases de fármacos anestésicos, o las técnicas de sedación en niños sometidos a procedimientos o exámenes diagnósticos con el uso de sedación o anestesia. También fueron seleccionados estudios que evaluaran los efectos farmacológicos del óxido nitroso, su interacción con los otros anestésicos y sus efectos tóxicos en niños.

GRADOS DE RECOMENDACIÓN Y FUERZA DE EVIDENCIA

- A:** Estudios experimentales u observacionales de mejor consistencia;
- B:** Estudios experimentales u observacionales de menor consistencia;
- C:** Relatos o series de casos (estudios no controlados);
- D:** Opinión que no tiene una evaluación crítica, con base en los consensos, opiniones de expertos, estudios fisiológicos o modelos animales.

OBJETIVO

Evaluar las ventajas y desventajas de la administración del óxido nitroso en diferentes procedimientos que exigen una sedación y una analgesia, como también su seguridad en los niños.

INTRODUCCIÓN

El anestésico inhalatorio óxido nitroso es un compuesto inorgánico, inodoro, de estructura simple y lineal que, a temperatura y presión ambiente, se presenta en la fase gaseosa y es

Recibido de la Sociedad Brasileña de Anestesiología, Brasil.

1. Máster, Ciencias de la Rehabilitación; Anestesiólogo, Hospital SARAHA
2. Doctor, Cirugía Cardiovascular, Universidad Federal de São Paulo; Profesor Titular, Anestesiología, Departamento de Cirugía General Facultad de Medicina, Universidad Federal de Pelotas (UFPEL)
3. Doctor en Cirugía, Facultad de Ciencias Médicas de la Santa Casa de São Paulo; Especialización en Tratamiento del Dolor, Universidad Federal de Rio Grande do Sul; Profesor Adjunto de Anestesiología, Departamento de Clínica Quirúrgica, Universidad Federal de Ciencias de la Salud de Porto Alegre; Responsable del Centro de Enseñanza y Entrenamiento (CEE), Universidad Federal de Ciencias de la Salud de Porto Alegre

Correspondencia para:
Sociedade Brasileira de Anestesiologia
Rua Professor Alfredo Gomes, 36
Botafogo 22251080 – Rio de Janeiro, RJ, Brasil
E-mail: rba@sba.com.br

químicamente estable. El mecanismo de acción del óxido nítrico todavía es poco conocido, pero con seguridad involucra varios tipos de receptores entre los cuales tenemos los dopaminérgicos, α_2 adrenérgicos, benzodiazepínicos y N-metil D-aspartato (NMDA).

El óxido nítrico posee una baja potencia anestésica. Necesita ser inhalado a una presión próxima de 0,7 Atm (530 mm Hg) para lograr la inconciencia en un 50% de los pacientes, y por encima de 1 Atm para prevenir los movimientos musculares durante el estímulo nociceptivo de incisión de la piel. Debido a esa característica farmacodinámica, el óxido nítrico generalmente se usa en asociación con los anestésicos venosos o inhalatorios.

Pese a las críticas y avisos ya indicados en la literatura sobre la seguridad de su utilización clínica, el uso del óxido nítrico en anestesia continúa siendo a menudo utilizado en todo el mundo. Los principales factores que justifican esa situación son sus indicaciones bien definidas para el uso clínico ¹(D). Además, el óxido nítrico es un anestésico muy bien aceptado por los pacientes pediátricos, haciendo posible la inducción suave de la anestesia bajo mascarilla. El inicio rápido de acción y la breve resolución del efecto, amén de la ausencia de nefrotoxicidad o hepatotoxicidad y de contraindicación de uso en pacientes con susceptibilidad a la hipertermia maligna, son otras características que convierten al óxido nítrico en una opción atractiva en anestesia pediátrica ¹(D).

INTERACCIÓN CON OTROS ANESTÉSICOS

Anestésicos Inhalatorios

¿Cuáles son los efectos de la combinación de los anestésicos volátiles y el Óxido Nítrico?

El óxido nítrico puede acelerar el tiempo de inducción de la anestesia inhalatoria. La adición de altas concentraciones de óxido nítrico a una mezcla de gases acelera la elevación de la presión parcial del anestésico volátil al final de la espiración, como también su presión arterial ²(B). La presencia de altas concentraciones de óxido nítrico ejerce efectos de concentración y de segundo gas, facilitando la inducción inhalatoria pura bajo mascarilla, principalmente en la anestesia pediátrica. El efecto de segundo gas será tan importante con el óxido nítrico mientras menor es la solubilidad del anestésico volátil asociado. El óxido nítrico aumenta la captación alveolar del segundo gas en la inducción de la anestesia o cuando se dé el aumento de su fracción inspirada durante el procedimiento ³(B).

La adición de concentraciones elevadas de óxido nítrico al sevoflurano durante la inducción de la anestesia en niños, genera una aceleración del equilibrio entre las concentraciones alveolar e inspirada del anestésico volátil ⁴(D). La adición del óxido nítrico a elevadas concentraciones de sevoflurano trae como resultado una pérdida más rápida de la conciencia ⁵(B). La combinación de óxido nítrico 70% al enflurano determina la disminución de los tiempos de inducción y de despertar de

la anestesia, además de un menor apareamiento de los problemas en las vías aéreas en el momento de la intubación y de la depresión respiratoria ($P_{a_t}CO_2$ y apnea) ⁶(B). También la adición de óxido nítrico 50% en la inducción de la anestesia con sevoflurano se asocia con una mayor aparición de los fenómenos excitatorios ⁷(B).

La inducción de la anestesia con el sevoflurano al 8% genera condiciones anestésicas y el apareamiento de eventos adversos similares, independientemente de la combinación o no de óxido nítrico 60% ⁸(B). No hay diferencia en los niveles de presión arterial, frecuencia cardíaca y oximetría de pulso, como también al apareamiento de movimiento del miembro durante la venopunción y de eventos adversos. Igualmente, el tiempo de inducción, la posición de las cuerdas vocales en el momento de la intubación traqueal y las condiciones de intubación, como el tiempo para el despertar, son parecidos independientemente de la combinación del óxido nítrico ⁹(A). Tampoco hay diferencias en el mantenimiento de la anestesia con sevoflurano cuando el óxido nítrico fue omitido de la técnica anestésica ¹⁰(A). No hay diferencias en el consumo de opioides, en el tiempo para la desentubación y reorientación, en la calidad del despertar y de la analgesia postoperatoria y en el apareamiento de náuseas y vómitos postoperatorios si el óxido nítrico se combina con el sevoflurano ¹⁰(A). El tiempo y las condiciones para la intubación traqueal fueron similares, pese a la combinación del óxido nítrico que tampoco se asoció con un mayor apareamiento de complicaciones respiratorias, incluso en niños con las vías aéreas obstructivas sometidos a amigdalectomías ⁵(B).

La mayoría de los datos en la literatura indica una interacción adictiva entre el óxido nítrico y los anestésicos volátiles que disminuyen la CAM de esos anestésicos en adultos y en niños. El óxido nítrico ejerce una contribución adictiva al halotano, en la medida en que las concentraciones crecientes de óxido nítrico se combinan, reduciendo su CAM de modo lineal ¹¹(B). El óxido nítrico también reduce la CAM del sevoflurano para la inserción de la mascarilla laríngea en niños de forma lineal y adictiva ¹²(A), generando ese efecto para prevenir el movimiento durante la laringoscopia y la intubación traqueal ¹³(A). La administración de óxido nítrico 33% y 66% disminuye linealmente la CAM del sevoflurano entre un 18% y un 40% respectivamente, en la laringoscopia y la intubación. A partir de ese efecto reductor del sevoflurano, en conjunto con el conocimiento de que la administración de elevadas concentraciones de sevoflurano puede determinar un efecto epileptogénico, sugerimos que la combinación del óxido nítrico reduciría el riesgo del apareamiento de trazados epileptiformes en el electroencefalograma de niños durante la administración de sevoflurano ¹⁴(D).

La CAM del desflurano es reducida en un 25% con la administración concomitante de óxido nítrico ¹⁵(B) y la CAM del isoflurano también disminuye linealmente en niños con la administración de concentraciones crecientes de óxido nítrico ¹⁶(B).

Recomendaciones: A pesar de la potencia anestésica baja, cuando está asociado con otros anestésicos inhalatorios y

bajo una concentración inspirada de 60% a 70% en oxígeno, el óxido nitroso acelera el tiempo de inducción de la anestesia (especialmente con agentes volátiles poco solubles) ^{5,6(B)}, reduce de manera significativa sus necesidades ^{12(A)} ^{11,15,16(B)} y permite la reducción de la exposición de los pacientes y de los profesionales del área de la sanidad a los gases y vapores anestésicos potencialmente tóxicos. Por otro lado, no parece alterar las condiciones anestésicas producidas por agentes volátiles ^{9,10(A)} y el tiempo de despertar, cuando se combina con el agente poco soluble, como el sevoflurano ^{10(A)}. Además de eso, puede favorecer el apareamiento de fenómenos excitatorios asociados con el sevoflurano ^{7(B)}.

Anestésicos venosos

¿Cuáles son los tipos de interacción que pueden ocurrir entre el Óxido Nitroso y los anestésicos venosos?

La combinación del óxido nitroso con la infusión objeto-controlada de propofol permite reducir en cerca de un 25% la concentración plasmática promedio de propofol necesaria para prevenir la respuesta a la incisión quirúrgica ^{17(B)}. Igualmente, la inhalación de óxido nitroso 66% antes de la inducción de la anestesia con propofol permite reducir en un 44% la dosis necesaria del hipnótico para la pérdida de la respuesta al comando verbal y el tiempo de inducción de la anestesia ^{18(A)}.

La administración de óxido nitroso en niños sedados con dosis moderadas de hidrato de cloral e hidroxizina, cuando se le compara con la administración de oxígeno, resulta en menos llanto y en un comportamiento más tranquilo, sin la potenciación de los efectos farmacológicos sobre los parámetros como la frecuencia cardíaca, presión arterial, saturación periférica de oxígeno y CO₂ espirado ^{19(B)}. La adición de óxido nitroso 30% ó 50% en niños sedados con hidrato de cloral y que son sometidos a procedimientos dentales, deprime la ventilación y a menudo resulta en una sedación profunda ^{20(B)}.

Ocurre una superposición de los efectos de opioides y óxido nitroso, de forma que el último reduce el efecto ahorrador de los opioides sobre la CAM de los anestésicos volátiles en ratones ^{21,22(D)}. Cuando existe administración de dosis suficiente de fentanil, la adición posterior de óxido nitroso al anestésico volátil no causa una reducción adicional en la CAM ^{23(B)}. Por otro lado, los resultados aparentemente discrepantes surgen cuando el opioide administrado es el remifentanil. La reducción de la CAM del sevoflurano promovida con la administración del óxido nitroso 60% durante la infusión objeto-controlada de remifentanil 1 ng.mL⁻¹ se da también cuando su infusión aumenta hasta 3 ng.mL⁻¹ ^{24(A)}. Es posible que la diferencia en los resultados se deba a los diferentes mecanismos de acción del fentanil y del remifentanil sobre el receptor NMDA. Mientras que el remifentanil activa el receptor NMDA, el óxido nitroso, como antagonista NMDA, puede bloquear el efecto activador del opioide y mantener el efecto ahorrador sobre la CAM.

Recomendaciones: La combinación del óxido nitroso produce generalmente una interacción adictiva con el propofol para el tiempo de inducción de la anestesia ^{18(A)} y los sedativos ^{19(B)}. Por otro lado, no parece haber una interacción adictiva con los opioides ^{23(B)}, excepto si el remifentanil es el agente utilizado ^{24(A)}.

Efectos hemodinámicos

¿Cuáles son los efectos hemodinámicos secundarios a la adición del Óxido Nitroso?

En los adultos, la combinación del óxido nitroso 65% con el isoflurano o con el sevoflurano causa menos hipotensión que la administración aislada de los mismos anestésicos volátiles en concentraciones proporcionalmente equivalentes ^{25(B)}. Debido a los efectos depresores de los anestésicos volátiles, el efecto ahorrador determinado por la combinación del óxido nitroso, puede proporcionar una menor depresión cardiovascular y respiratoria, y una menor interacción con otros fármacos ^{25(B)}. Igualmente, la adición de óxido nitroso 70% a concentraciones plasmáticas crecientes de propofol no altera la presión arterial hasta que la concentración objetivo de propofol rebasa 5 µg.mL⁻¹ ^{26(B)}.

Al contrario de lo que ocurre en los adultos, la adición de óxido nitroso a la anestesia con 1 CAM de halotano o isoflurano en niños, no genera signos cardiovasculares secundarios a la estimulación simpática ^{27(B)}. En realidad, la adición del óxido nitroso causa una reducción de la frecuencia cardíaca, presión arterial promedio y la consecuente reducción del débito cardíaco. El volumen sistólico y la fracción de eyección no sufren alteraciones con la adición del óxido nitroso.

Recomendaciones: La combinación del óxido nitroso con anestésicos volátiles reduce el apareamiento de hipotensión cuando se le compara con la administración aislada de esos agentes en una dosis equipotente ^{25(B)}. Por otro lado, la combinación de óxido nitroso al halotano e isoflurano en dosis de 1 CAM en niños, causa la reducción del débito cardíaco ^{27(B)}.

EFECTOS RESPIRATORIOS

¿Cuáles son los efectos respiratorios del uso del Óxido Nitroso en niños?

Los efectos respiratorios producidos por el óxido nitroso en niños son diferentes de acuerdo con el anestésico volátil asociado. Mientras que el efecto depresor con el halotano es parecido cuando se combina al óxido nitroso 50% o al oxígeno puro durante la anestesia con enflurano, la combinación del óxido nitroso determina un efecto depresor menor ^{28(B)}.

El estado de la oxigenación antes de la intubación traqueal en niños es determinante para el intervalo de tiempo hasta el surgimiento de la desaturación arterial. Así, la menor fracción

inspirada de oxígeno asociada con la inclusión del óxido nítrico en la mezcla de gases inhalados, determinará la caída más rápida de la saturación de oxígeno en la hemoglobina ²⁹(B). Por otro lado, el uso intraoperatorio de óxido nítrico 66% no influye en el apareamiento de episodios de desaturación durante el despertar de la anestesia en niños ³⁰(A). El uso de aire, en lugar del óxido nítrico con el objetivo de reducir la formación de atelectasias no tiene respaldo en la literatura.

Recomendaciones: La intensidad del efecto depresor del óxido nítrico sobre la ventilación, cuando se combina con los anestésicos volátiles, es diferente en dependencia del agente halogenado ²⁸(B). La asociación del óxido nítrico determina una desaturación arterial más rápida durante la intubación traqueal ²⁹(B), pero no altera su apareamiento en el despertar de la anestesia ³⁰(A).

Efectos cerebrales

¿Qué efectos el Óxido Nítrico produce sobre el cerebro del niño?

La adición de óxido nítrico no afecta la reactividad de la vasculatura cerebral al CO₂, durante la anestesia con propofol en niños ³¹(B). Cuando es necesaria la preservación de la reactividad vascular cerebral, la combinación de propofol y óxido nítrico es una alternativa adecuada ³¹(B). El óxido nítrico al 65% genera un aumento de cerca de un 12% de la velocidad de flujo sanguíneo cerebral durante la anestesia objeto-controlada con propofol 3 µg.mL⁻¹ en niños. El efecto del óxido nítrico sobre la velocidad del flujo sanguíneo cerebral es preservado durante la infusión de propofol, mientras que su reemplazo por aire implica en una reducción de cerca de un 14% en la velocidad de flujo sanguíneo cerebral ³²(B).

En la anestesia con sevoflurano a 1,5 CAM, la adición de óxido nítrico causa una disminución en la reactividad cerebrovascular al CO₂ durante la hipocapnia (fracción espirada de CO₂ entre 25 y 35 mm Hg) ³³(B). Ese efecto será importante cuando la hiperventilación se contemple para reducir el volumen cerebral en niños con hipertensión intracraneal ³³(B). La adición de óxido nítrico a la anestesia con sevoflurano a 1 CAM genera un aumento de la velocidad de flujo sanguíneo cerebral, que retorna a los valores basales cuando se retira el óxido nítrico ³⁴(B). Al contrario, en la anestesia con 1 CAM de desflurano, la adición de óxido nítrico no altera la velocidad de flujo sanguíneo cerebral ³⁵(B).

Recomendación: Los efectos del óxido nítrico sobre la hemodinámica cerebral de niños son diferentes de acuerdo con el anestésico combinado. Cuando se combina al propofol, existe una pequeña alteración de la reactividad cerebral ³¹(B), mientras que su combinación con agentes volátiles determina una mayor alteración con una menor reactividad cerebrovascular durante la hipocapnia ³¹(B).

Papel del óxido nítrico como técnica de sedación y analgesia

¿El uso del Óxido Nítrico es una técnica segura de sedación y analgesia en niños?

Pocos son los datos existentes en la literatura con relación a la seguridad del uso del óxido nítrico como técnica de sedación y analgesia en niños. Con relación a la profundidad de la sedación e incidencia de efectos adversos asociados con la inhalación de óxido nítrico en niños ³⁶(B), sabemos que las concentraciones elevadas del gas (70%) generan una sedación de leve a moderada, con un bajo apareamiento de efectos adversos, y son seguras para la sedación y la analgesia, incluso en niños con menos de 3 años de edad ³⁶(B). El apareamiento de efectos adversos (la mayoría vómitos) no es diferente entre la administración de óxido nítrico a 50% o a 70%.

Recomendación: La sedación de niños promovida por el óxido nítrico es de profundidad leve y con una baja frecuencia de efectos adversos, la mayoría de ellos vómitos ³⁶(B).

¿El uso del Óxido Nítrico es una técnica eficaz de sedación y analgesia en niños?

El óxido nítrico puede ser usado como un método de sedación y analgesia en diferentes situaciones de la práctica clínica en niños, aisladamente o en combinación con otra técnica de analgesia como fármacos analgésicos, mezcla eutética de anestésicos locales (EMLA) e infiltración de lidocaína ³⁷(B).

Los niños pueden tener dolor y ansiedad bastante considerables cuando son sometidos a procedimientos quirúrgicos o diagnósticos dolorosos. Algunos pequeños procedimientos quirúrgicos en niños (punción lumbar, aspiración medula ósea, suturas, punciones venosas, corrección de fracturas, tratamiento dental y procedimientos endoscópicos), requieren un control efectivo del dolor, de la ansiedad y de los movimientos. La administración de óxido nítrico en concentraciones por debajo de un 50% es una alternativa eficaz para la sedación consciente y la anestesia general en pequeños procedimientos quirúrgicos pediátricos. La técnica genera un gran alivio del dolor y de la ansiedad, la satisfacción de los padres, de los propios pacientes y del equipo de asistencia médica, mantiene los reflejos protectores y no necesita monitorización posterior al procedimiento ³⁸(D).

Procedimientos dentales

Más de un 90% de los niños sometidos a extracciones dentales terminan el tratamiento con éxito bajo sedación con óxido nítrico a 30% ³⁹(B) y la sedación inhalatoria con ese mismo gas es efectiva en niños de diferentes franjas etarias, especialmente en niños más mayores que requieren un tratamiento de ortodoncia o incluso cuatro extracciones dentales ⁴⁰(D).

Por otro lado, cuando se le compara con la anestesia general, la sedación inhalatoria exige más tiempo por caso y un mayor número de sesiones de tratamiento por paciente.

La inhalación de óxido nitroso al 50% por niños sanos está referida como siendo una experiencia agradable, pero que determina los efectos significativos sobre la capacidad psicomotora ⁴¹(C). La sedación con el óxido nitroso al 30% es superior a la administración de midazolam por las vías venosa (dosis máxima de 5 mg) ⁴²(B) o transmucosa ⁴³(B) en niños entre 10 y 16 años de edad, sometidos a extracciones dentales. Mientras las técnicas son equivalentes en cuanto a su eficacia y seguridad, el óxido nitroso se asocia sin embargo, a tiempos menores para poder alcanzar el nivel máximo de sedación y para su recuperación ^{42,43}(B). Además, la aceptación de la técnica inhalatoria es mayor que la transmucosa debido al gusto desagradable de la solución de midazolam ⁴³(B).

La inhalación de óxido nitroso es una técnica alternativa para el control del dolor y la ansiedad en procedimientos dentales y ha sido segura con relación a la anestesia general. De hecho, la administración aislada de óxido nitroso, o combinada con el sevoflurano en una baja concentración (0,1% a 0,3%), no determina complicaciones y permite que los niños permanezcan conscientes y en respuesta al comando verbal durante el tratamiento dental y también en la sala de recuperación ⁴⁴(A).

La combinación de la sedación con el óxido nitroso con las técnicas comportamentales y de distracción (por ejemplo, los videojuegos), ayudan en el manejo de la ansiedad en los niños sometidos al tratamiento dental. La combinación de métodos farmacológicos y no farmacológicos de sedación genera una sedación adecuada y aumenta la aceptación del niño al reducir la excitación y el miedo ⁴⁵(C).

Recomendaciones: La sedación inhalatoria con el óxido nitroso está bien indicada en los tratamientos dentales de niños mayores y cuando son necesarias menos de cuatro extracciones dentales ⁴⁰(D). Cuando se administra por profesionales calificados a través de un equipo adecuado, se le considera una técnica con una alta tasa de éxito ³⁹(B) y una baja incidencia de efectos adversos y complicaciones, por lo que puede ser una alternativa efectiva y segura para la anestesia general ⁴⁴(A). Sin embargo, en la mayoría de los casos, la analgesia promovida por el óxido nitroso no es suficiente para garantizar un tratamiento dental indoloro y la suplementación con anestesia local se hace entonces necesaria ⁴⁰(D).

Reducción de Fracturas Óseas

La tasa de éxito y la intensidad del dolor son parecidas en los niños que necesitan manipulación incruenta de fracturas del antebrazo, cuando las técnicas para la analgesia son la inhalación de óxido nitroso o la anestesia regional intravenosa. La analgesia con óxido nitroso permite que el procedimiento sea completado más rápidamente ⁴⁶(B), a pesar de que no se pueda concluir acerca de la eficacia del óxido nitroso como

la técnica de sedación y analgesia en niños sometidos a la reducción de fracturas ⁴⁷(A).

Recomendaciones: No hay datos suficientes para indicar o contraindicar el uso del óxido nitroso en niños sometidos a reducciones de fracturas.

Procedimientos otorrinolaringológicos

El examen y otros procedimientos otoscópicos son incómodos y como consecuencia del dolor y de la ansiedad, los niños a veces no colaboran con el examinador. La inhalación ambulatorial de óxido nitroso para la sedación y la analgesia del examen y pequeños procedimientos quirúrgicos otológicos en niños que no cooperan, son métodos útiles y eficaces en el alivio del dolor ⁴⁸(C).

Recomendación: La inhalación de óxido nitroso es un método eficaz para el alivio de la incomodidad de procedimientos otológicos en niños ⁴⁸(C).

Procedimientos urológicos

La sedación con el óxido nitroso es efectiva en la reducción de la ansiedad y el dolor durante el cateterismo para la uretrocistografía en niños y adolescentes entre 4 y 18 años ⁴⁹(B). La administración de óxido nitroso no causa eventos adversos graves (apnea y desaturación arterial por debajo de 92%), y la incidencia de eventos adversos leves (diaforesis, náusea, vómito) es baja y ocurre en un 4% de los pacientes ⁵⁰(B).

Cuando se compara con el midazolam oral, la inhalación de óxido nitroso a 50% es igualmente efectiva y segura en el alivio del dolor y de la ansiedad asociados a la uretrocistografía, en niños por encima de 3 años de edad ⁵¹(A). Sin embargo, el óxido nitroso permite el inicio más rápido de la sedación y una recuperación más corta.

Recomendación: La sedación con óxido nitroso permite reducir la ansiedad relacionada con el cateterismo para uretrocistografía ^{49,50}(B) y su eficacia es similar a la sedación oral con midazolam ⁵¹(A).

Suturas de la piel

La administración de óxido nitroso a 50% en niños sometidos a reparaciones de laceraciones de la piel, permite la reducción de las puntuaciones de dolor y de ansiedad ⁵²(B). El uso del óxido nitroso también es superior al midazolam oral en suturas de laceraciones de la cara, al promover puntuaciones menores de dolor durante la limpieza de la herida y la inyección del anestésico local, amén de promover una recuperación más rápida y menos efectos adversos en niños entre 2 y 6 años ⁵³(A).

Recomendación: La administración de óxido nitroso es eficaz y superior a la sedación oral con midazolam para la realización de suturas de la piel de los niños ⁵³(A).

Venopunción

La administración de óxido nitroso a 50% ó 70% es efectiva para la disminución del dolor y de la ansiedad asociados a la venopunción en niños. Sin embargo, el uso de la concentración más elevada está asociado a una mayor frecuencia de eventos adversos ⁵⁴(B). La combinación de la inhalación de óxido nitroso a 50% y la mezcla eutéctica de anestésicos locales (lidocaína y prilocaína) es efectiva para la inserción de un catéter venoso central en niños y presenta efectos adversos limitados (euforia 14%, sedación profunda 4%, náuseas y vómitos 2% y alucinaciones 2%) ⁵⁵(B).

La terapia conjunta con el óxido nitroso al 50% y EMLA es superior a los dos tratamientos aislados para la canulación venosa, y está asociada con puntuaciones menores de dolor en niños con una edad entre los 8 y los 15 años. Por otra parte, no existe diferencia cuando las dos técnicas se aplican aisladamente ⁵⁶(A). El alivio del dolor producido por la inhalación de óxido nitroso a 70% en niños entre 6 y 11 años, la facilidad técnica y la eficacia son similares a aquellos producidos por la aplicación de EMLA ⁵⁷(B). Por otro lado, también tenemos evidencias de que la inhalación de óxido nitroso a 70% es superior a la aplicación de EMLA, lo que genera puntuaciones menores de dolor durante la canulación venosa ⁵⁸(A).

Recomendaciones: La inhalación de óxido nitroso ha sido eficaz en el alivio del dolor asociada a la venopunción en niños ⁵⁴(B). Sin embargo, los resultados son superiores cuando se combina con la aplicación EMLA (lidocaína y prilocaína) ⁵⁶(A).

Inyecciones

La administración de óxido nitroso a 50%, combinada con la aplicación local de EMLA, está asociada a puntuaciones menores de dolor durante y después del de la inyección intramuscular en niños, y es superior a la administración aislada de cada estrategia ⁵⁹(A). Además de eso, la inhalación de óxido nitroso a 50%, previamente a la administración venosa de propofol, reduce el dolor asociado a la inyección en niños, cuando se le compara con la inhalación de oxígeno al 100% ⁶⁰(A). En niños con parálisis cerebral sometidos a la inyección de toxina botulínica A, la sedación promovida por la inhalación de óxido nitroso es más eficaz que el midazolam administrado por vía enteral ⁶¹(A).

Recomendación: La administración de óxido nitroso, aislado o combinado con EMLA, se asocia con la sedación eficaz y con el alivio del dolor en niños sometidos a las inyecciones ⁵⁹⁻⁶¹(A).

Otros

La administración de mezcla de óxido nitroso a 50% y oxígeno, combinada con la anestesia local tópica, es segura y eficaz en la sedación y en el alivio del dolor y la ansiedad en niños sometidos a la broncoscopia por fibra óptica ⁶²(A).

La administración de óxido nitroso genera una analgesia rápida y eficaz, sin sedación profunda y con efectos adversos mínimos en niños sometidos a la endoscopia digestiva alta ⁶³(B). Permite la cooperación y la realización rápida y correcta del examen.

No hay beneficios con el uso de morfina venosa u óxido nitroso en niños sometidos a la retirada de dreno torácico. No hay diferencia en la eficacia analgésica de las dos técnicas, que tampoco son efectivas en el alivio del dolor cuando se usan como técnica única ⁶⁴(A).

EFECTOS ADVERSOS

Náuseas y Vómitos Postoperatorios

Las náuseas y los vómitos postoperatorios están entre los eventos adversos más a menudo relacionados con la anestesia y la cirugía. Su incidencia sin embargo, varía en dependencia del perfil de riesgo del paciente y de la cirugía, además de las medidas profilácticas utilizadas ⁶⁵(D).

La probabilidad de apareamiento de náuseas y vómitos en la sala de recuperación postanestésica es 2,24 veces mayor cuando el óxido nitroso se usa en adultos ⁶⁶(B). A semejanza de lo anterior, son identificados factores de riesgo independientes para las náuseas y los vómitos postoperatorios, entre los cuales está la administración de óxido nitroso ⁶⁷(D) que también es un factor predictor del apareamiento de náuseas y vómitos en pacientes con más de 18 años de edad sometidos a cirugías con duración superior a 2 horas ⁶⁸(A). La omisión del óxido nitroso puede disminuir el apareamiento de la sintomatología en casi un 30%, mientras que el impacto de la estrategia esté vinculado a los pacientes con un alto riesgo para el apareamiento de náuseas y vómitos postoperatorios.

Por otro lado, la adición de óxido nitroso a 70% al sevoflurano ⁶⁹(A) o al halotano ⁷⁰(A) no está asociada a una frecuencia mayor de náuseas y vómitos postoperatorios en niños. A semejanza de lo anterior, el apareamiento y la gravedad de los vómitos en los niños, no es diferente entre los pacientes tratados con óxido nitroso a 70% y en aquellos que no recibieron el anestésico ⁷¹(A). Al contrario, cuando se combina con el propofol, el óxido nitroso está asociado con el aumento del apareamiento de vómitos postoperatorios ⁷²(A).

Recomendaciones: El óxido nitroso no parece aumentar el apareamiento de náuseas y vómitos postoperatorios en niños cuando se asocia con los anestésicos volátiles ^{69,70}(A). Por otro lado, el conocido efecto protector del propofol contra las náuseas y los vómitos puede ser perdido al ser asociado con el óxido nitroso ⁷²(A).

EFECTOS TÓXICOS

Toxicología

Hace aproximadamente 50 años existen ya evidencias clínicas de los efectos toxicológicos del óxido nitroso con potenciales alteraciones para la salud de los pacientes expuestos, como también para la salud ocupacional de profesionales del área de la sanidad expuestos a la inhalación crónica (ambiental) de ese anestésico ⁷³(D).

La anestesia con el óxido nitroso en ratones, inhibió rápidamente la actividad de la metionina sintetasa ⁷⁴(D) y su exposición por 2 horas se asoció a la reducción de un 50% en la actividad de la metionina sintetasa ⁷⁵(D). La exposición al óxido nitroso a 50% redujo la actividad de la enzima después de 30 minutos, siendo indetectable después de 6 horas. En los ratones también la administración a 50% por una hora, redujo la actividad de la enzima a 11% y 18% en los hígados materno y fetal, respectivamente ⁷⁶(D). La extrapolación de esos hallazgos para el género humano debe ser hecha con cuidado, porque los ratones fueron más sensibles a la acción inhibitoria del óxido nitroso que el hombre ⁷⁷(C). De manera general, la actividad enzimática se recupera entre 2 a 4 días después de la exposición al óxido nitroso ⁷⁴(D).

La inhibición de la actividad de la enzima metionina sintetasa por el óxido nitroso ocurre por medio de la oxidación del ion cobalto (Co⁺) y de su coenzima la cobalamina (vitamina B₁₂) ⁷⁴(D). Con el catión cobalto oxidado, la vitamina B₁₂ es impedida de actuar como una coenzima de la metionina sintetasa. Además de la vitamina B₁₂, la metionina sintetasa también necesita 5-metiltetrahidrofolato como coenzima, con la participación crucial en la biosíntesis de las pirimidinas y purinas y en el metabolismo de las serinas y glicinas, que donan grupos metil para la cobalamina, formando metilcobalamina, donante final de los grupos metil en la conversión de la homocisteína en metionina.

Las consecuencias clínicas reales de tales actividades biológicas y farmacológicas, sin embargo, todavía no las entendemos muy bien, pero se sugiere que las posibles alteraciones secundarias a su administración pueden expresarse como efectos perjudiciales inmunológicos, hematológicos, neurológicos, miocárdicos, infecciosos y reproductivos, entre otros. La utilización del óxido nitroso de manera prolongada o repetida, puede traer como consecuencia una anemia megaloblástica y/o la degeneración subaguda de la médula espinal ¹(D).

Recomendaciones: Dada la importancia de la metionina sintetasa para el funcionamiento celular, por su aporte a la generación de agrupamientos metil para la síntesis del ADN, RNA, mielina, catecolaminas, entre otros, la interferencia impuesta por el óxido nitroso sobre el metabolismo de la vitamina B₁₂ y folato, exige un cuidado en el caso de pacientes pediátricos con una reconocida deficiencia de vitamina B₁₂ (genética o ambiental) o el relato de una deficiencia de esa vitamina ¹(D). Esos pacientes deben ser reconocidos para determinar la ne-

cesidad de monitorización de las referidas alteraciones metabólicas en el período perioperatorio.

Neurodegeneración

Mientras tenemos el antagonista de los receptores NMDA, el óxido nitroso puede promover acciones tanto neuroprotectoras (contra alteraciones neurodegenerativas causadas por agonistas NMDA) como neurotóxicas, dependiendo de las circunstancias ⁷⁸(D). Otro mecanismo ya visto para la neurotoxicidad desencadenada por el óxido nitroso es la interferencia sobre los mecanismos de liberación de dopamina ⁷⁹(D). Mientras esos hallazgos despiertan la preocupación con la administración del óxido nitroso en combinación con otros antagonistas NMDA, el riesgo de neurotoxicidad debe disminuir cuando se administre combinado con otros anestésicos generales que ejercen efectos GABAérgicos y que minimizan la posible neurotoxicidad del óxido nitroso ⁷⁸(D).

Evidencias en estudios animales han demostrado que el óxido nitroso puede ser perjudicial para el cerebro durante el desarrollo del niño, y que puede ser un riesgo potencial para algunos pacientes prematuros y recién nacidos ⁸⁰(D). Los estudios sugieren que el óxido nitroso presenta efectos neurotóxicos en los cerebros no desarrollados de ratones a través de un mecanismo que involucra la inducción de apoptosis, sea independientemente, o en combinación y potenciando la acción de los anestésicos halogenados ⁸⁰(D). A pesar de que la exposición al óxido nitroso en concentraciones que alcanzan hasta un 75% no hay inducido en la degeneración apoptótica en los cerebros de ratones neonatos, el óxido nitroso exacerbó la lesión causada por el isoflurano ⁸⁰(D). La combinación del óxido nitroso con el midazolam e isoflurano, administrada por 6 horas en ratones jóvenes, causó una extensa neurodegeneración apoptótica, además de disfunciones de memoria y aprendizaje ⁸¹(D). Sin embargo, en ese y en otros estudios, la administración aislada del óxido nitroso no generó un aumento de la apoptosis. Además de eso, los resultados del estudio pueden representar, cuando se aplica a los humanos, una exposición prolongada, como en la sedación en la unidad de cuidados intensivos, bastante mayor que la que sucede durante el procedimiento quirúrgico.

Recomendaciones: A pesar de que los estudios sugieren que el óxido nitroso presenta efectos neurotóxicos en los cerebros no desarrollados, la evidencia actual de lesión es insuficiente para contraindicar su uso pediátrico. No hay evidencias en la actualidad de que su uso afecte negativamente el desarrollo neurológico de los niños ^{80,81}(D).

Complicaciones hematológicas y neurológicas

Los pacientes con deficiencia de vitamina B₁₂ (secundaria a la resección del íleo terminal, anemia perniciosa o restricción alimentar, vegetarianos y restricción de proteínas), están bajo un mayor riesgo de desarrollar complicaciones secundarias a

los efectos metabólicos del óxido nítrico. Los relatos de casos ilustran que esos pacientes, o incluso los recién nacidos de madres con esos problemas, pueden presentar complicaciones hematológicas y neurológicas después de la exposición al óxido nítrico ⁸²(D) ^{83,84}(C).

Los pacientes con deficiencia de vitamina B₁₂ desarrollaron diferentes manifestaciones neurológicas y hematológicas, después de la exposición intraoperatoria al óxido nítrico ⁸²(D) ^{83,84}(C). Por lo tanto, diferentes autores sospechan de la administración del óxido nítrico en niños, dada la gran prevalencia de defectos metabólicos y deficiencias vitamínicas en esa población de pacientes.

La inhibición de la actividad de la enzima metionina sintetasa puede causar anemia megaloblástica ⁸⁵(D). Los pacientes con deficiencia de cobalamina o de folato tendrían un riesgo especialmente más elevado. Los cortos períodos de inhalación de óxido nítrico (2 a 6 horas) pueden resultar en alteraciones megaloblásticas en la médula ósea de pacientes con la salud gravemente comprometida, por la disfunción en la síntesis de metionina y el ADN ⁸⁶(C). Después de 24 horas de exposición aparecen los neutrófilos hiperpigmentados, alteraciones megaloblásticas e insuficiencia aguda de la actividad de la médula ósea.

En los pacientes con deficiencia latente de vitamina B₁₂, las mieloneuropatías, parestesias espásticas, insuficiencias funiculares mieloides agudas y las manifestaciones psiquiátricas pueden ser vistas después de la exposición al óxido nítrico ⁸⁷(C). Mientras que el apareamiento de la lesión neurológica es algo improbable cuando se expone a una corta duración el óxido nítrico (como en un único procedimiento quirúrgico), la reducción de la actividad de la metionina sintetasa después de repetidas exposiciones, ha causado mielopatía con la degeneración medular en humanos ⁸⁷(C) y en animales ⁸⁸(D). La lesión neurológica también ha sido descrita después de la anestesia con el óxido nítrico en paciente con deficiencia de cobalamina ⁸⁹(C) o de folato ⁹⁰(A).

El resultado fatal fue descrito en un niño de 3 meses de edad, con diagnóstico de homocistinuria tipo III (defecto de la enzima 5, 10-metilenotetrahidrofolato reductasa), expuesto al óxido nítrico en de los ocasiones en un período de 4 días ⁸⁹(C). Se dio por sentado que la combinación del defecto genético con la inhibición de la enzima metionina sintetasa (inducida por el óxido nítrico) fue fatal ⁸⁹(C). Otros polimorfismos de la enzima 5, 10-metilenotetrahidrofolato reductasa son todavía más comunes. La literatura presenta también un relato de mielopatía y anemia macrocítica de respuesta al folato y a la vitamina B₁₂ después de de los exposiciones al óxido nítrico en un intervalo de 10 días ⁹¹(C). La evaluación posterior demostró niveles elevados de homocisteína, niveles bajos de vitamina B₁₂ y mutación del gen de la enzima metilenotetrahidrofolato reductasa ⁹¹(C).

Recomendaciones: Los efectos del óxido nítrico sobre las vías dependientes de vitamina B₁₂ en pacientes con deficiencia de la enzima metionina sintetasa no se conocen, pero parece lógico evitar su uso en niños con deficiencia de la enzima, como también en otros defectos del metabolismo de la vitamina B₁₂ ^{83,84,86,87,89}(C) ⁹⁰(A).

REFERENCIAS

1. Myles PS, Leslie K, Silbert B, Paech M, Peyton P – A review of the risks and benefits of nitrous oxide in current anaesthetic practice. *Anaesth Intensive Care*, 2004;32:165-172. (D)
2. Peyton PJ, Horriat M, Robinson GJ, Pierce R, Thompson BR – Magnitude of the second gas effect on arterial sevoflurane partial pressure. *Anesthesiology*, 2008;108:381-387.(B)
3. Tunstall ME, Hawksworth GM – Halothane uptake and nitrous oxide concentration. Arterial halothane levels during Caesarean section. *Anaesthesia*, 1981;36:177-182. (B)
4. Goldman LJ – Anesthetic uptake of sevoflurane and nitrous oxide during an inhaled induction in children. *Anesth Analg*, 2003;96:400-406. (D)
5. Dubois MC, Piat V, Constant I, Lamblin O, Murat I – Comparison of three techniques for induction of anaesthesia with sevoflurane in children. *Paediatr Anaesth*, 1999;9:19-23.(B)
6. Sigurdsson GH – Respiratory depression during enflurane anaesthesia in children: influence of the nitrous oxide concentration. *Eur J Anaesthesiol*, 1986;3:87-94.(B)
7. O'Shea H, Moultrie S, Drummond GB – Influence of nitrous oxide on induction of anaesthesia with sevoflurane. *Br J Anaesth*, 2001;87:286-288.(B)
8. Fernandez-Alcantud J, Sanabria Carretero P, Rodríguez Pérez E, Planas Roca A – Anesthetic induction with nitrous-oxide-free sevoflurane in pediatric patients. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 2008;55:69-74.(B)
9. Sarnier JB, Levine M, Davis PJ, Lerman J, Cook DR, Motoyama EK – Clinical characteristics of sevoflurane in children. A comparison with halothane. *Anesthesiology*, 1995;82:38-46.(A)
10. Rocca G, Montecchi C, Baisi F, Monaco S, Romboli D, Gasparetto A – N₂O-free sevoflurane anesthesia. Clinical evaluation. *Minerva Anesthesiol*, 2000;66:611-9.(A)
11. Murray DJ, Mehta MP, Forbes RB, Dull DL – Additive contribution of nitrous oxide to halothane MAC in infants and children. *Anesth Analg*, 1990;71:120-124. (B)
12. Kihara S, Yaguchi Y, Inomata S et al. – Influence of nitrous oxide on minimum alveolar concentration of sevoflurane for laryngeal mask insertion in children. *Anesthesiology*, 2003;99:1055-1058.(A)
13. Swan HD, Crawford MW, Pua HL, Stephens D, Lerman J – Additive contribution of nitrous oxide to sevoflurane minimum alveolar concentration for tracheal intubation in children. *Anesthesiology*, 1999;91:667-671.(A)
14. Bordes M, Cros AM – Inhalation induction with sevoflurane in paediatrics: what is new? *Ann Fr Anesth Reanim*, 2006;25:413-416.(D)
15. Fisher DM, Zwass MS – MAC of desflurane in 60% nitrous oxide in infants and children. *Anesthesiology*, 1992;76:354-356.(B)
16. Murray DJ, Mehta MP, Forbes RB – The additive contribution of nitrous oxide to isoflurane MAC in infants and children. *Anesthesiology*, 1991;75:186-190.(B)
17. Davidson JA, Macleod AD, Howie JC, White M, Kenny GN – Effective concentration 50 for propofol with and without 67% nitrous oxide. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1993;37:458-464.(B)
18. Ng JM, Hwang NC – Inhaling nitrous oxide reduces the induction dose requirements of propofol. *Anesth Analg*, 2000;90:1213-1216.(A)
19. McCann W, Wilson S, Larsen P, Stehle B – The effects of nitrous oxide on behavior and physiological parameters during conscious sedation with a moderate dose of chloral hydrate and hydroxyzine. *Pediatr Dent*, 1996;18:35-41.(B)
20. Litman RS, Kottra JA, Verga KA, Berkowitz RJ, Ward DS – Chloral hydrate sedation: the additive sedative and respiratory depressant effects of nitrous oxide. *Anesth Analg*, 1998;86:724-728.(B)
21. Sawamura S, Obara M, Takeda K, Maze M, Hanaoka K – Corticotropin-releasing factor mediates the antinociceptive action of nitrous oxide in rats. *Anesthesiology*, 2003;99:708-715.(D)
22. Santos M, Kuncar V, Martinez-Taboada F, Tendillo FJ – Large concentrations of nitrous oxide decrease the isoflurane minimum alveolar concentration sparing effect of morphine in the rat. *Anesth Analg*, 2005;100:404-408.(D)

23. Ghouri AF, White PF – Effect of fentanyl and nitrous oxide on the desflurane anesthetic requirement. *Anesth Analg*, 1991;72:377-781.(B)
24. Albertin A, Casati A, Bergonzi P, Fano G, Torri G – Effects of two target-controlled concentrations (1 and 3 ng/ml) of remifentanyl on MAC(BAR) of sevoflurane. *Anesthesiology*, 2004;100:255-259.(A)
25. Inada T, Inada K, Kawachi S, Takubo K, Tai M, Yasugi H – Haemodynamic comparison of sevoflurane and isoflurane anaesthesia in surgical patients. *Can J Anaesth*, 1997;44:140-145.(B)
26. Shiga T, Wajima Z, Inoue T, Ogawa R – Nitrous oxide produces minimal hemodynamic changes in patients receiving a propofol-based anesthetic: an esophageal Doppler ultrasound study. *Can J Anaesth*, 2003;50:649-652.(B)
27. Murray DJ, Forbes RB, Dull DL, Mahoney LT – Hemodynamic responses to nitrous oxide during inhalation anesthesia in pediatric patients. *J Clin Anesth*, 1991;3:14-19.(B)
28. Murat I, Le BF, Chaussain M, Saint-Maurice C – Respiratory effects of nitrous oxide during halothane or enflurane anaesthesia in children. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1988;32:186-192.(B)
29. Kinouchi K, Fukumitsu K, Tashiro C, Takauchi Y, Ohashi Y, Nishida T – Duration of apnoea in anaesthetized children required for desaturation of haemoglobin to 95%: comparison of three different breathing gases. *Paediatr Anaesth*, 1995;5:115-119.(B)
30. Elwood T, Hutchinson E – Oxygen in nitrogen versus nitrous oxide during pediatric general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Sin*, 2001;39:59-64.(A)
31. Karsli C, Wilson-Smith E, Luginbuehl I, Bissonnette B – The effect of nitrous oxide on cerebrovascular reactivity to carbon dioxide in children during propofol anesthesia. *Anesth Analg*, 2003;97:694-698.(B)
32. Wilson-Smith E, Karsli C, Luginbuehl IA, Bissonnette B – The effect of nitrous oxide on cerebral blood flow velocity in children anesthetized with propofol. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003;47:307-311.(B)
33. Wilson-Smith E, Karsli C, Luginbuehl I, Bissonnette B – Effect of nitrous oxide on cerebrovascular reactivity to carbon dioxide in children during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2003;91:190-195.(B)
34. Rowney DA, Fairgrieve R, Bissonnette B – The effect of nitrous oxide on cerebral blood flow velocity in children anaesthetised with sevoflurane. *Anaesthesia*, 2004;59:10-14.(B)
35. Karsli C, Luginbuehl IA, Bissonnette B – The effect of nitrous oxide on cerebral blood flow velocity in children anaesthetised with desflurane. *Anaesthesia*, 2003;58:24-27.(B)
36. Babl FE, Oakley E, Seaman C, Barnett P, Sharwood LN – High-concentration nitrous oxide for procedural sedation in children: adverse events and depth of sedation. *Pediatrics*, 2008;121:e528-e532.(B)
37. Annequin D, Carbajal R, Chauvin P, Gall O, Tourniaire B, Murat I – Fixed 50% nitrous oxide oxygen mixture for painful procedures: A French survey. *Pediatrics*, 2000;105:E47.(B)
38. Burnweit C, Diana-Zerpa JA, Nahmad MH et al. – Nitrous oxide analgesia for minor pediatric surgical procedures: an effective alternative to conscious sedation? *J Pediatr Surg*, 2004;39:495-499.(D)
39. Foley J – A prospective study of the use of nitrous oxide inhalation sedation for dental treatment in anxious children. *Eur J Paediatr Dent*, 2005;6:121-128.(B)
40. Lyratzopoulos G, Blain KM – Inhalation sedation with nitrous oxide as an alternative to dental general anaesthesia for children. *J Public Health Med*, 2003;25:303-312.(D)
41. Houpt MI, Limb R, Livingston RL – Clinical effects of nitrous oxide conscious sedation in children. *Pediatr Dent*, 2004;26:29-36.(C)
42. Wilson KE, Girdler NM, Welbury RR – Randomized, controlled, cross-over clinical trial comparing intravenous midazolam sedation with nitrous oxide sedation in children undergoing dental extractions. *Br J Anaesth*, 2003;91:850-856.(B)
43. Wilson KE, Welbury RR, Girdler NM – Comparison of transmucosal midazolam with inhalation sedation for dental extractions in children. A randomized, cross-over, clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2007;51:1062-1067.(B)
44. Lahoud GY, Averley PA – Comparison of sevoflurane and nitrous oxide mixture with nitrous oxide alone for inhalation conscious sedation in children having dental treatment: a randomised controlled trial. *Anaesthesia*, 2002;57:446-450.(A)
45. Denman WT, Tuason PM, Ahmed MI, Brennen LM, Cepeda MS, Carr DB – The PediSedate device, a novel approach to pediatric sedation that provides distraction and inhaled nitrous oxide: clinical evaluation in a large case series. *Paediatr Anaesth*, 2007;17:162-166.(C)
46. Gregory PR, Sullivan JA. Nitrous oxide compared with intravenous regional anesthesia in pediatric forearm fracture manipulation. *J Pediatr Orthop*, 1996;16:187-191.(B)
47. Migita RT, Klein EJ, Garrison MM – Sedation and analgesia for pediatric fracture reduction in the emergency department: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2006;160:46-51.(A)
48. Fishman G, Botzer E, Marouani N, DeRowe A – Nitrous oxide-oxygen inhalation for outpatient otologic examination and minor procedures performed on the uncooperative child. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2005;69:501-504.(C)
49. Zier JL, Kvam KA, Kurachek SC, Finkelstein M – Sedation with nitrous oxide compared with no sedation during catheterization for urologic imaging in children. *Pediatr Radiol*, 2007;37:678-684.(B)
50. Zier JL, Drake GJ, McCormick PC, Clinch KM, Cornfield DN – Case-series of nurse-administered nitrous oxide for urinary catheterization in children. *Anesth Analg*, 2007;104:876-879.(B)
51. Keidan I, Zaslansky R, Weinberg M et al. – Sedation during voiding cystourethrography: comparison of the efficacy and safety of using oral midazolam and continuous flow nitrous oxide. *J Urol*, 2005;174:1598-1600.(A)
52. Burton JH, Auble TE, Fuchs SM – Effectiveness of 50% nitrous oxide/50% oxygen during laceration repair in children. *Acad Emerg Med*, 1998;5:112-117.(B)
53. Luhmann JD, Kennedy RM, Porter FL, Miller JP, Jaffe DM – A randomized clinical trial of continuous-flow nitrous oxide and midazolam for sedation of young children during laceration repair. *Ann Emerg Med*, 2001;37:20-27.(A)
54. Henderson JM, Spence DG, Komocar LM, Bonn GE, Stenstrom RJ – Administration of nitrous oxide to pediatric patients provides analgesia for venous cannulation. *Anesthesiology*, 1990;72:269-271.(B)
55. Abdelkefi A, Abdennebi YB, Mellouli F et al. – Effectiveness of fixed 50% nitrous oxide oxygen mixture and EMLA cream for insertion of central venous catheters in children. *Pediatr Blood Cancer*, 2004;43:777-779.(B)
56. Hee HI, Goy RW, Ng AS – Effective reduction of anxiety and pain during venous cannulation in children: a comparison of analgesic efficacy conferred by nitrous oxide, EMLA and combination. *Paediatr Anaesth*, 2003;13:210-216.(A)
57. Paut O, Calmejeane C, Delorme J, Lacroix F, Cambouliques J – EMLA versus nitrous oxide for venous cannulation in children. *Anesth Analg*, 2001;93:590-593.(B)
58. Vetter TR – A comparison of EMLA cream versus nitrous oxide for pediatric venous cannulation. *J Clin Anesth*, 1995;7:486-490.(A)
59. Carbajal R, Biran V, Lenclen R et al. – EMLA cream and nitrous oxide to alleviate pain induced by palivizumab (Synagis) intramuscular injections in infants and young children. *Pediatrics*, 2008;121:e1591-e1598.(A)
60. Beh T, Splinter W, Kim J – In children, nitrous oxide decreases pain on injection of propofol mixed with lidocaine. *Can J Anaesth*, 2002;49:1061-1063.(A)
61. Zier JL, Rivard PF, Krach LE, Wendorf HR – Effectiveness of sedation using nitrous oxide compared with enteral midazolam for botulinum toxin A injections in children. *Dev Med Child Neurol*, 2008;50:854-858.(A)
62. Fauroux B, Onody P, Gall O, Tourniaire B, Koscielny S, Clément A – The efficacy of premixed nitrous oxide and oxygen for fiberoptic bronchoscopy in pediatric patients: a randomized, double-blind, controlled study. *Chest*, 2004;125:315-321.(A)
63. Michaud L, Gottrand F, Ganga-Zandzou PS et al. – Nitrous oxide sedation in pediatric patients undergoing gastrointestinal endoscopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1999;28:310-314.(B)
64. Bruce E, Franck L, Howard RF – The efficacy of morphine and Entonox analgesia during chest drain removal in children. *Paediatr Anaesth*, 2006;16:302-308.(A)
65. Kovac AL – Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Drugs*, 2000;59:213-243.(D)

66. Junger A, Hartmann B, Benson M – The use of an anesthesia information management system for prediction of antiemetic rescue treatment at the postanesthesia care unit. *Anesth Analg*, 2001;92:1203-1209. (B)
67. Gan T – Risk Factors for Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg*, 2006;102:1884-1898.(D)
68. Leslie K, Myles P, Chan M; ENIGMA Trial Group – Risk factors for severe postoperative nausea and vomiting in a randomized trial of nitrous oxide-based vs nitrous oxide-free anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2008;101:498-505.(A)
69. Bortone L, Picetti E, Mergoni M – Anaesthesia with sevoflurane in children: nitrous oxide does not increase postoperative vomiting. *Paediatr Anaesth*, 2002;12:775-779.(A)
70. Splinter WM, Komocar L – Nitrous oxide does not increase vomiting after dental restorations in children. *Anesth Analg*, 1997;84:506-508. (A)
71. Pandit UA, Malviya S, Lewis IH – Vomiting after outpatient tonsillectomy and adenoidectomy in children: the role of nitrous oxide. *Anesth Analg*, 1995;80:230-233.(A)
72. Crawford MW, Lerman J, Sloan MH, Sikich N, Halpern L, Bissonnette B – Recovery characteristics of propofol anaesthesia, with and without nitrous oxide: a comparison with halothane/nitrous oxide anaesthesia in children. *Paediatr Anaesth*, 1998;8:49-54.(A)
73. Linde HW, Bruce DL – Occupational exposure of anesthetists to halothane, nitrous oxide and radiation. *Anesthesiology*, 1969;30:363-8.(D)
74. Deacon R, Lumb M, Perry J et al. Inactivation of methionine synthase by nitrous oxide. *Eur J Biochem*, 1980;104:419-23.(D)
75. Nunn JF – Clinical aspects of the interaction between nitrous oxide and vitamin B12. *Br J Anaesth*, 1987;59:3-13.(D)
76. Baden JM, Serra M, Mazze RI – Inhibition of fetal methionine synthase by nitrous oxide. *Br J Anaesth*, 1984;56:523-526.(D)
77. Royston BD, Nunn JF, Weinbren HK, Royston D, Cormack RS – Rate of inactivation of human and rodent hepatic methionine synthase by nitrous oxide. *Anesthesiology*, 1988;68:213-216.(C)
78. Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM, Mennerick S et al. – Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nat Med*, 1998;4:460-463.(D)
79. Sakamoto S, Nakao S, Masuzawa M et al. – The differential effects of nitrous oxide and xenon on extracellular dopamine levels in the rat nucleus accumbens: a microdialysis study. *Anesth Analg*, 2006;103:1459-1463.(D)
80. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y et al. – Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci*, 2003;23:876-882.(D)
81. Ma D, Williamson P, Januszewski A et al. – Xenon mitigates isoflurane-induced neuronal apoptosis in the developing rodent brain. *Anesthesiology*, 2007;106:746-753.(D)
82. Felmet K, Robins B, Tilford D, Hayflick SJ – Acute neurologic decompensation in an infant with cobalamin deficiency exposed to nitrous oxide. *J Pediatr*, 2000;137:427-428.(D)
83. McNeely JK, Buczulinski B, Rosner DR – Severe neurological impairment in an infant after nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*, 2000;93:1549-1550.(C)
84. Rosener M, Dichgans J – Severe combined degeneration of the spinal cord after nitrous oxide anaesthesia in a vegetarian. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996;60:354.(C)
85. Reynolds E – Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol*, 2006;5:949-960.(D)
86. Amos RJ, Hinds CJ, Amess JA, Molin DL – Incidence and pathogenesis of acute megaloblastic bone-marrow change in patients receiving intensive care. *Lancet*, 1982;2:835-838.(C)
87. Doran M, Rassam SS, Jones LM, Underhill S – Toxicity after intermittent inhalation of nitrous oxide for analgesia. *BMJ*, 2004;328:1364-1365.(C)
88. Weir DG, Keating S, Molloy A et al. – Methylation deficiency causes vitamin B12-associated neuropathy in the pig. *J Neurochem*, 1988;51:1949-1952.(D)
89. Selzer RR, Rosenblatt DS, Laxova R, Hogan K – Adverse effect of nitrous oxide in a child with 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *N Engl J Med*, 2003;349:45-50.(C)
90. Deleu D, Louon A, Sivagnanam S et al. – Long-term effects of nitrous oxide anaesthesia on laboratory and clinical parameters in elderly Omani patients: a randomized double-blind study. *J Clin Pharm Ther*, 2000;25:271-277.(A)
91. Lacassie HJ, Nazar C, Yonish B, Sandoval P, Muir HA, Mellado P – Reversible nitrous oxide myelopathy and a polymorphism in the gene encoding 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase. *Br J Anaesth*, 2006;96:222-225.(C)