



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

**Programa de Doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas
Departamento de Cirugía**

TESIS DOCTORAL

**BLOQUEO SUPRACIGOMÁTICO DEL NERVIO MAXILAR
COMO ALTERNATIVA PARA EL MANEJO ANALGÉSICO EN
CIRUGÍA DE FISURA LABIOPALATINA**

Autor: Gastón Rodrigo Echaniz Barbero

Director: Miriam de Nadal Clanchet

Tutor: Miriam de Nadal Clanchet

BARCELONA, OCTUBRE 2020

Miriam de Nadal Clanchet, Profesora Asociada de la Facultad de Medicina y Jefe de Sección del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Certifica que la tesis doctoral titulada:

“Bloqueo supracigomático del nervio maxilar como alternativa para el manejo analgésico en cirugía de fisura labiopalatina.”

Que presenta el licenciado **Gastón Rodrigo Echaniz Barbero** ha sido realizada bajo su dirección en el Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Universitario Vall d'Hebron, la consideran finalizada y autoriza su presentación para que sea defendida ante el tribunal que corresponda

Dra. Miriam de Nadal Clanchet

En Barcelona, a 15 de octubre de 2020

A mi familia

*“Si quieres ir rápido camina solo....
si quieres llegar lejos ve acompañado.”*

Proverbio africano

*“If you always do what you always did,
you will always get what you always got.”*

Albert Einstein

AGRADECIMIENTOS

Lo difícil no es dar las gracias sino no ser injustos dejándose a alguien. El camino ha sido muy largo y muchas las manos tendidas. Esta tesis no es más que otro puerto a los que se arriba fruto de la inquietud, la curiosidad y el azar.

En primer lugar agradecer a mis padres, quienes me enseñaron el valor de la paciencia y del trabajo constante. Y porque con su esfuerzo cotidiano han sido capaces de brindarnos las oportunidades que ellos nunca tuvieron.

A la memoria de Gustavo Elena, con quien diera mis primeros pasos en el camino de la investigación y quien abriera mis ojos al mundo de la anestesiología.

Al servicio de Anestesiología del Hospital Vall de Hebrón, donde entré siendo poco más que un médico y salí siendo un proyecto bastante definido de anesthesiólogo, seguramente con más dudas que al comienzo pero también con unas pocas certezas.

A Plinio Sierra, por haberme contagiado la pasión por la anestesiología pediátrica, la ilusión por el trabajo diario y la capacidad de reconocer oportunidades en cada una de mis dudas. Por haberme acompañado a lo largo de mi carrera, de cada nuevo proyecto y de cada decisión convirtiéndose en el ejemplo a seguir, mi mentor, mi asesor y mi guía.

A Operation Smile, por la confianza depositada y por haberme dado la oportunidad de vivir una experiencia que ha marcado un antes y un después en mi carrera y en mi vida personal. Por su gran labor realizada durante todos estos años alrededor del mundo proporcionando infraestructura y financiación para garantizar que todos los pacientes sean tratados sin costo alguno y siempre desde el respeto y el amor por el prójimo.

A Glenn Merritt, quien colocó la primera piedra sembrando dudas y desafíos que se han convertido en los trabajos que conforman esta tesis. Por haberme ayudado a perfeccionar la técnica, a diseñar los estudios y a discutir los hallazgos.

A todos mis compañeros de Guwahati, por su paciencia y ayuda constante. Por estar abiertos a cuestionar sus prácticas y a intentar cambiar algunas de ellas en beneficio de los pacientes. Por ayudarme a ver que existía mundo fuera de mi mundo. Por enseñarnos su cultura y por el respeto hacia la nuestra. Por darme ese soporte que tanto necesitas cuando te enfrentas a tus primeros pacientes y no eres más que un manojo de dudas.

A Miriam de Nadal por hacer fácil lo que se me hacía un mundo. Por acompañarme a lo largo de este camino desde la experiencia y la crítica constructiva.

A mis hijos, quienes con su frescura permanente, sus abrazos desinteresados y su ruido cotidiano hacen que todo sea alcanzable. Y sin lugar a dudas a Marisa. Porque nos hemos tenido el uno al otro a lo largo de todo este viaje, con la ilusión como fuente inagotable de energía y el disfrutar del camino como único objetivo. Porque con su sonrisa diaria, su amor puro y su modo de ver el mundo cubre de su luz cada uno de nuestros días.

Esta tesis no ha sido nunca un objetivo en mi carrera, sino más bien el fruto de la duda permanente y del trabajo constante. Nada de esto hubiera sido posible sin la colaboración de un sinnúmero de personas; colegas, amigos, conocidos y extraños. A todos ellos mi más sincero agradecimiento por todos estos años de enseñanza y por el tiempo compartido.

ABREVIATURAS

AL: Anestésicos locales

DE: Desviación estándar

FLP: Fisura labiopalatina

FPM: Fisura pterigomaxilar

FPP: Fosa pterigopalatina

GC: Grupo control

GCL: Grupo clonidina

GPP: Ganglio pterigopalatino

LL: Labio leporino.

NM: Nervio maxilar

NVPO: Náuseas y vómitos postoperatorios

PH: Paladar hendido.

RIC: Rango intercuartílico

SNC: Sistema Nervioso Central

URPA: Unidad de recuperación postanestésica

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. RESUMEN/ SUMMARY.....	9
2. INTRODUCCIÓN.....	13
2.1 EPIDEMIOLOGÍA.....	13
2.2 CLASIFICACIÓN DE LAS FISURAS LABIOPALATINAS.....	14
2.3 TRATAMIENTO DE LAS FISURAS LABIOPALATINAS.....	14
2.4 MANEJO ANESTÉSICO EN LA CIRUGÍA DE FISURA LABIOPALATINA.....	16
2.4.1 ANESTESIA REGIONAL EN CIRUGÍA DE FISURA LABIOPALATINA.....	17
2.4.1.1 ANATOMIA DE LA FOSA PTERIGOPALATINA.....	17
2.4.1.2 ANATOMIA DEL NERVIO MAXILAR.....	19
2.4.1.3 BLOQUEO DEL NERVIO MAXILAR.....	22
2.5 AGONISTAS ADRENÉRGICOS ALFA-2: CLONIDINA.....	23
3. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO E HIPÓTESIS DE ESTUDIO.....	27
3.1 JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.....	27
3.2 HIPÓTESIS DEL ESTUDIO	29
4. OBJETIVOS.....	30
4.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	30
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30
5. PACIENTES Y MÉTODOS.....	31
5.1 ARTÍCULO 1.....	31
5.2 ARTÍCULO 2.....	33
5.3 ARTÍCULO 3.....	35
6. RESULTADOS.....	37
6.1 RESULTADOS ARTÍCULO 1	37
6.2 RESULTADOS ARTÍCULO 2	40
6.3 RESULTADOS ARTÍCULO 3	43
7. DISCUSIÓN.....	44
7.1 EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS TÉCNICAS EMPLEADAS.....	44
7.1.1 “TÉCNICAS CONVENCIONALES”	44

7.1.2 BLOQUEO DEL NERVIO MAXILAR.....	46
7.1.3 COMPLICACIONES RESPIRATORIAS.....	49
7.2 CLONIDINA COMO ADYUVANTE ANESTÉSICO.....	50
7.2.1 EFECTO SOBRE LA INCIDENCIA DE AGITACION POSTANESTESICA.....	50
7.2.2 EFECTO SOBRE EL CONSUMO DE OPIOIDES.....	51
7.2.3 EFECTO SOBRE LA DURACIÓN DE LA ANALGESIA Y EL DOLOR POSTOPERATORIO.....	51
7.2.4 EFECTO SOBRE LA SEDACIÓN POSTOPERATORIA Y LA PERMANENCIA EN URPA.....	52
7.3 ESTUDIO ANATÓMICO.....	53
7.3.1 DISTANCIA DE LA PIEL A LA FOSA PTERIGOPALATINA.....	53
7.3.2 ANGULACIÓN DE LA AGUJA.....	55
7.3.3 VOLUMEN INYECTADO.....	59
7.3.4 SEGURIDAD DEL BLOQUEO DEL NERVIO MAXILAR.....	61
8. LIMITACIONES.....	63
9. CONCLUSIONES/ CONCLUSIONS.....	65
10. LÍNEAS DE TRABAJO FUTURAS.....	67
11. BIBLIOGRAFÍA.....	68

1.- RESUMEN

La fisura labiopalatina (FLP) es una de las malformaciones craneofaciales más frecuentes en niños, con una incidencia entre 1:700 y 1:1000 recién nacidos vivos en todo el mundo y requiere tratamiento quirúrgico precoz para evitar secuelas estéticas, funcionales y psicológicas que pueden condicionar una importante exclusión social. El dolor posoperatorio puede ser intenso y muchos de estos pacientes tienen un riesgo elevado de depresión respiratoria inducida por opioides. La agitación postanestésica es otro problema común en estos niños. En un estudio retrospectivo realizado en el centro donde se llevaron a cabo dos de los estudios que componen esta tesis, observamos un escaso uso de técnicas de anestesia regional en los pacientes intervenidos de cirugía de FLP, altos requerimientos de opioides y una alta incidencia tanto de agitación postanestésica como de náuseas y vómitos postoperatorios. Por tal motivo, se pensó que la implementación de técnicas de anestesia regional podría disminuir el consumo de opioides perioperatorios y la incidencia de agitación postanestésica, pudiendo así mejorar el curso perioperatorio de nuestros pacientes. El bloqueo del nervio maxilar por abordaje supracigomático había sido recientemente incorporado en el manejo del dolor perioperatorio en la cirugía de paladar hendido demostrando reducir el consumo de opioides. Sin embargo, esta técnica nunca había sido comparada con las estrategias empleadas hasta la fecha. En nuestro primer estudio, se comparó el bloqueo infraorbitario y bloqueo palatino con el bloqueo proximal del nervio maxilar a nivel de la fosa pterigopalatina por abordaje supracigomático. Observamos una reducción del consumo de nalbufina (9.1 vs. 25.4%, $P = 0.02$) y de fentanilo (16.4 vs. 30.5%, $P = 0.07$) durante el período intraoperatorio en el grupo que recibió el bloqueo proximal del nervio maxilar.

Por otra parte, existe evidencia de que la administración de α -2 agonistas podría prolongar la analgesia de los bloqueos nerviosos y reducir el consumo de opioides y la incidencia de agitación postanestésica. Sin embargo, no se había evaluado su eficacia como adyuvante del anestésico local en el bloqueo del nervio maxilar. Nuestro segundo estudio pretendía evaluar si el uso de clonidina como adyuvante de bupivacaína permite reducir la incidencia de agitación postanestésica y el consumo perioperatorio de opioides en cirugía de fisura labiopalatina. Observamos una reducción en la incidencia de agitación postanestésica (30,2% Vs 15,2%; diferencia de incidencias: 15%, IC del 95%: 0,1-30,1) y del consumo de fentanilo durante el intraoperatorio (10,6% frente a 26,4%; diferencia de incidencias: 15,8%, IC 95%: 1,8-29) en el grupo que recibió clonidina como adyuvante anestésico.

Finalmente, se postulaba que gran parte de las complicaciones asociadas al bloqueo del nervio maxilar en la fosa pterigopalatina podrían explicarse por el uso de un volumen excesivo de anestésico local en una zona anatómicamente pequeña y que presenta numerosas comunicaciones con estructuras circundantes. Nuestro tercer estudio tenía como objetivo observar el sitio de difusión de una solución inyectada en la fosa pterigopalatina de manera ecoguiada y por abordaje supracigomático así como definir la trayectoria que debe seguir la aguja para la realización de esta técnica. Observamos que en pacientes adultos, la aguja debe introducirse en el ángulo frontocigomático y avanzar en dirección posteroinferior (15º y 14º, respectivamente) aproximadamente 40 mm de profundidad y que la inyección de 5 ml de solución anestésica en la fosa pterigopalatina excede la capacidad de dicha fosa.

Los hallazgos de esta tesis han tenido un impacto directo en los protocolos de Operation Smile, organización que ofrece un tratamiento integral a unos 20.000 pacientes afectados de fisura palatina cada año en más de 30 países.

SUMMARY

Cleft lip and palate (CLP) is one of the most frequent craniofacial malformations in children, with an incidence between 1: 700 and 1: 1000 live newborns worldwide and requires early surgical treatment to avoid aesthetic, functional and psychological sequelae that can condition significant social exclusion.

Postoperative pain can be severe, and many of these patients are at high risk for opioid-induced respiratory depression. Post-anesthetic agitation is another common problem in these children.

A retrospective study was carried out by our team at the center where two of the studies of this thesis have been done. We observed little use of regional anesthesia techniques in patients undergoing CLP surgery, high opioid consumption and a high incidence of both emergence agitation and postoperative nausea and vomiting. For this reason, it was thought that the implementation of regional anesthesia techniques could reduce the perioperative opioids consumption and the incidence of emergence agitation, thus improving the perioperative course of our patients. Maxillary nerve block by suprazygomatic approach had recently been incorporated in the management of perioperative pain in cleft palate surgery and had shown to reduce the opioids consumption. However, this technique had never been compared with the strategies used to date. In our first study, we compared the infraorbital nerve block and palatal block with the maxillary nerve block by suprazygomatic approach. A reduction in the consumption of nalbuphine (9.1 vs. 25.4%, $P = 0.02$) and fentanyl (16.4 vs. 30.5%, $P = 0.07$) was observed during the intraoperative period in the group that received proximal maxillary nerve block.

On the other hand, there is evidence that the administration of α -2 agonists could prolong the analgesia of nerve blocks and reduce the opioids consumption and the incidence of emergence agitation. However, its efficacy as an adjunct to local anesthetic in maxillary nerve block had not been evaluated. Our second study aimed to assess whether the use of clonidine as an adjuvant to bupivacaine allows a reduction in the incidence of emergence agitation and the perioperative opioids consumption in CLP surgery. We observed a reduction in the incidence of emergence agitation (30.2% vs. 15.2%; difference in incidences: 15%, 95% CI: 0.1-30.1) and in the intraoperative fentanyl consumption (10 , 6% vs 26.4%; incidence difference: 15.8%, 95% CI: 1.8-29) in the clonidine group.

Finally, it was postulated that some of the complications associated with the maxillary nerve block in the pterygopalatine fossa could be explained by the use of an excessive volume of local anesthetic in an anatomically small area that presents numerous communications with surrounding structures. Our third study aimed to observe the site of spread of a solution injected into by ultrasound-guided suprazygomatic approach, as well as to define the trajectory of the needle to perform this technique. We observed that in adult patients, the needle must be inserted in the frontozygomatic angle and advanced in a posteroinferior direction (15° and 14°, respectively) approximately 40 mm of depth. Moreover we found that the injection of 5 ml of anesthetic solution in the pterygopalatine fossa exceeds the capacity of said pit.

The findings of our thesis have had a direct impact on the protocols of Operation Smile, an organization that offers surgery and comprehensive treatment to around 20,000 patients with CLP each year in more than 30 countries worldwide.

2.-INTRODUCCIÓN

2.1.- Epidemiología

Las malformaciones congénitas, definidas como alteraciones en la estructura, función o metabolismo presentes al nacimiento, suponen un gran problema de salud pública debido a la gran morbilidad asociada (1). Se estima que 303.000 recién nacidos mueren cada año en todo el mundo durante el primer mes de vida debido a malformaciones congénitas (2). La fisura labiopalatina (FLP) es una de las malformaciones craneofaciales más frecuentes en niños, con una incidencia entre 1:700 y 1:1000 recién nacidos vivos en todo el mundo (3-5). La prevalencia de FLP varía ampliamente según las diferentes regiones geográficas (6, 7) sexo, etnia y nivel socioeconómico (8, 9). Por el contrario, la incidencia de labio leporino (LL) aislado es de 0,5:1000 nacidos vivos y se muestra constante entre las diferentes poblaciones. Alrededor de dos tercios de todos los casos de FLP incluyen el labio asociado o no a compromiso del paladar, mientras que el tercio restante corresponde a paladar hendido (PH) aislado.

Como mencionamos previamente, esta entidad está relacionada con el grupo étnico, encontrándose las prevalencias más altas entre los mongoles y asiáticos (1:500), más bajas entre los africanos (1:2500) e intermedias en los caucásicos (1:1000). Existe además una incidencia similar a la de los mongoles en poblaciones de raza mixta y con ascendencia asiática, como los indios del sudoeste de los Estados Unidos, la costa oeste de Canadá y otros países como Argentina, Bolivia y Chile. En Europa la prevalencia es más alta en países del norte que en los del sur. Las poblaciones migrantes parecen conservar las mismas tasas de prevalencia que en su área de origen (10, 11). El sexo masculino predomina entre los pacientes con LL y PH (60-80% de los casos), mientras que el PH aislado afecta fundamentalmente a mujeres. El lado izquierdo es el más comúnmente afectado con un ratio 2:1 con respecto al lado derecho (12).

La FLP supone un importante impacto en la sociedad por la gran morbilidad asociada debido a un riesgo elevado de infecciones respiratorias de repetición, malnutrición y muerte precoz, sobre todo en países con medios y bajos recursos. Por otra parte, la persistencia de FLP no corregidas o corregidas tardíamente se asocia a alteraciones del habla, la audición, la autoestima y el desarrollo psicológico (13-17). Todos estos factores determinan directa o indirectamente una pobre asistencia escolar, baja tasa de empleo y en determinadas culturas, una franca exclusión social (18).

2.2.- Clasificación de las fisuras labiopalatinas

En la FLP se ven alteradas varias estructuras anatómicas tales como el labio, el proceso alveolar, el paladar duro y el paladar blando. El defecto puede presentarse de manera aislada o combinada y ser unilateral o bilateral; por lo que existe una gran variedad de clasificaciones basándose en criterios embriológicos y/o morfológicos (19). Los siguientes cuadros resumen los principales tipos de fisuras así como las estructuras afectadas en cada uno de ellos (20).

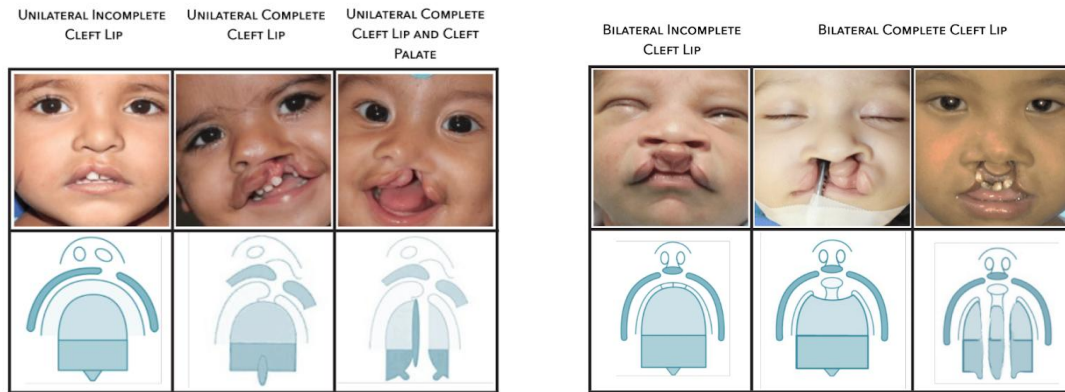


Fig. 1. Clasificación de las fisuras labiales unilaterales y bilaterales

Veau Classification	
CLASS	SITE INVOLVED
I	Soft palate
II	Soft palate and hard palate
III	Soft palate and hard palate and unilateral cleft of primary palate
IV	Soft palate and hard palate and bilateral cleft of primary palate

Los diagramas anatómicos correspondientes a las clases I, II, III y IV de la clasificación de Veau muestran la extensión de la fisura en el paladar blando y duro, así como la presencia de fisuras en el paladar primario.

Fig. 2. Clasificación de las fisuras palatinas

2.3.- Tratamiento de las fisuras labiopalatinas

El objetivo del abordaje terapéutico de esta malformación es proporcionar una adecuada capacidad de succión y deglución, permitir el desarrollo del lenguaje y obtener un resultado estético beneficioso. Estos pacientes requieren un abordaje integral y por un equipo multidisciplinario destinado a resolver los problemas clínicos, estéticos y sociales del paciente y de su entorno familiar. Dentro de este equipo deben incluirse pediatras, cirujanos plásticos y maxilofaciales, otorrinolaringólogos, ortodoncistas, odontólogos, anestesiólogos, enfermeros, fonoaudiólogos, logopedas, nutricionistas, trabajadores sociales, etc.

Una de las principales dificultades de estos pacientes durante el período neonatal es asegurar una correcta nutrición dado que, a pesar de poseer una fuerza de succión y reflejos de deglución conservados, pueden ser incapaces de generar presión negativa suficiente para mamar adecuadamente. Otros pacientes, particularmente aquellos con síndromes asociados o secuencia de Pierre Robin pueden cursar con obstrucción respiratoria durante el período neonatal, siendo el manejo de la vía aérea el principal desafío.

Idealmente el LL suele repararse dentro del primer año de vida. En algunos centros se realiza la cirugía durante el periodo neonatal. Sin embargo, en la mayoría de países se sigue la “regla de los 10” (hemoglobina mayor de 10 g/dl, edad mayor de 10 semanas y peso mayor a 10 libras). El objetivo de la cirugía es la corrección del labio y la deformidad nasal en caso de que existiese, así como el establecimiento de una relación normal entre la premaxila y las arcadas alveolares, en los casos bilaterales. En el caso del PH, los objetivos quirúrgicos son el cierre del defecto y el desarrollo del habla, la audición, la oclusión dental y el crecimiento facial y palatino normales. El momento de la corrección quirúrgica sigue siendo controvertido y en la decisión final se tienen en cuenta por un lado los efectos de la cirugía sobre el crecimiento facial y por otro, el desarrollo del habla. El trauma producido por la cirugía puede condicionar un escaso desarrollo de la parte media de la cara que se hace más evidente durante la adolescencia. Por otra parte, se requiere un mecanismo de fonación íntegro para asegurar un desarrollo neurológico que permita la integración de la musculatura fonatoria en el proceso del habla. Este proceso ocurre fundamentalmente durante el primer año de vida y una vez establecido se desarrollan mecanismos compensatorios difíciles de modificar. Si bien es comúnmente aceptado que la cirugía precoz ofrece mejores resultados en el desarrollo del habla y la audición; dado el menor tamaño de las estructuras y el impacto sobre el crecimiento maxilar, la mayoría de centros corrigen la FP entre los 12 y 18 meses. El cierre del defecto puede realizarse en un solo tiempo quirúrgico con colgajos mucoperiósticos o mediante múltiples intervenciones con un cierre inicial del paladar blando seguido por el cierre más tardío del paladar duro.

La corrección de la FLP suele requerir múltiples intervenciones quirúrgicas a lo largo de la vida. Existe gran variabilidad en cuanto al momento de realización de las mismas así como de las técnicas empleadas, especialmente al comparar países con altos y bajos recursos. En la Figura 3 se resumen las principales intervenciones y el momento de realización.

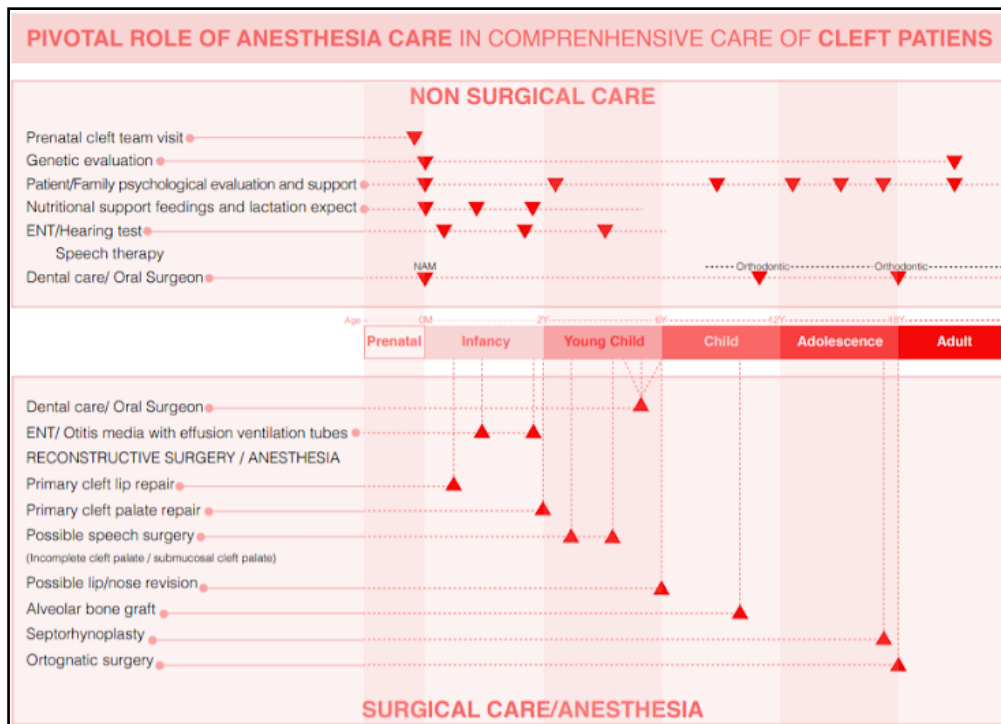


Fig. 3. Cronología de las principales intervenciones en pacientes con fisura labiopalatina.

2.4.- Manejo anestésico en la cirugía de fisura labiopalatina

Los principales aspectos del manejo anestésico de los pacientes con FLP fueron desarrollados en el capítulo del libro titulado *“Anesthesia for Patients with Cleft Lip and Palate”* y que adjuntamos en esta tesis (21).

La cirugía de FLP supone una importante estimulación simpática que causa hipertensión, taquicardia y sangrado. El dolor postoperatorio puede ser severo requiriendo altas dosis de opioides, lo que puede condicionar un riesgo elevado de depresión respiratoria (22-24). Una analgesia inadecuada combinada con irritabilidad y llanto vigoroso pueden condicionar complicaciones postoperatorias tales como sangrado, dehiscencia de sutura y compromiso respiratorio (22, 23, 25, 26).

El delirio o agitación postanestésica es otra potencial complicación en el postoperatorio inmediato de estos niños, con una incidencia entre 10% y 80% luego de la anestesia con sevoflurano (27). Por tanto, el manejo anestésico de estos pacientes debería idealmente, ser capaz de bloquear la respuesta simpática intraoperatoria y al mismo tiempo, ofrecer una analgesia postoperatoria adecuada, sin riesgo de depresión respiratoria ni agitación postanestésica. Una técnica de anestesia balanceada con altas dosis de opioides es una de las

alternativas para bloquear la respuesta simpática durante la disección quirúrgica, sin embargo esto puede asociarse con importante sedación postoperatoria y riesgo de depresión respiratoria. Por otra parte, la infiltración de la zona quirúrgica con anestesia local y un agente vasoconstrictor es una manera de mejorar la hemostasia y de disminuir la respuesta autonómica intraoperatoria. Sin embargo, esta técnica puede no asegurar una analgesia postoperatoria prolongada (28, 29).

El bloqueo bilateral del nervio maxilar (NM) por abordaje supracigomático ha demostrado reducir los requerimientos de opioides en cirugía de FLP (30). De igual manera, los alfa-2 agonistas administrados por diferentes vías son capaces de prolongar la duración de los bloqueos nerviosos periféricos (31, 32) y de reducir la incidencia de agitación postanestésica. La clonidina en particular ha demostrado reducir la agitación postanestésica en niños cuando se administra por vía oral, intravenosa e incluso en bloqueos caudales (33-35).

2.4.1 Anestesia regional en cirugía de fisura labiopalatina

2.4.1.1 ANATOMÍA DE LA FOSA PTERIGOPALATINA

La Fosa Pterigopalatina (FPP) es un espacio con forma de pirámide invertida ubicada por debajo del ápex orbitario y limitada anteriormente por el hueso maxilar, hacia atrás por la parte medial del apófisis pterigoides y el ala mayor del esfenoides, medialmente por el hueso palatino y hacia arriba por el cuerpo del esfenoides. Su límite lateral es la fisura pterigomaxilar (FPM) que se abre hacia la fosa infratemporal.

La FPP se comunica con la cavidad nasal, la cavidad oral, la fosa intracraneal y la cavidad orbitaria y contiene importantes estructuras en su interior, tales como ramas distales de la arteria maxilar, venas emisarias y estructuras nerviosas, incluyendo el ganglio pterigopalatino (GPP), el NM y sus ramas y el nervio vidiano.

La estructura más caudal de la FPP (vértice de la pirámide) es el conducto palatino mayor esta formado por la unión de dos canales excavados en la parte posteroinferior de la pared medial del hueso maxilar y la cara externa de la lámina vertical del hueso palatino y se abre como agujero palatino mayor en la región posterolateral del paladar duro. El conducto palatino menor que es posterior al conducto palatino mayor, atraviesa el proceso piramidal del hueso palatino y se abre como agujero palatino menor en su extremo más distal. Los conductos palatinos mayor y menor contienen los nervios palatinos mayor y nervio palatino menor, respectivamente; que constituyen ramas eferentes del GPP al paladar.

A medida que ascendemos, la FPP aparece como un pequeño espacio ovalado limitado hacia adelante por la pared posterior del seno maxilar, hacia adentro por el hueso palatino y hacia atrás por la apófisis pterigoides. Lateralmente la FPP se comunica con la fosa infratemporal a través de la FPM.

En su porción más craneal (base de la pirámide) la FPP comunica con la cavidad orbitaria a través de la fisura orbitaria inferior, que contiene la rama cigomática del nervio maxilar, ramas ascendentes del GPP y el nervio infraorbitario. Al mismo nivel, el agujero redondo mayor se encuentra en la región posterosuperior de la FPP comunicando con la fosa craneal media y a través del cual el NM penetra a la FPP.

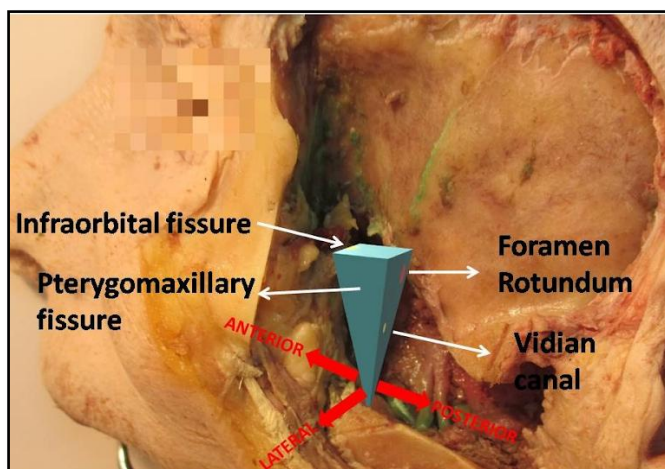


Figura 4. Representación esquemática de la FPP del lado izquierdo. Vista de lateral a medial. La ubicación del FPP y sus relaciones se proyectan sobre la anatomía ósea superficial del lado izquierdo de la cabeza. PPF = fosa pterigopalatina.

El techo de la FPP está formado por el cuerpo del esfenoides. A este nivel, la fosa comunica con el agujero rasgado anterior a través del conducto vidiano que atraviesa el cuerpo del esfenoides en sentido posterolateral. El conducto vidiano contiene el nervio vidiano, que transporta fibras parasimpáticas provenientes del nervio facial a través del nervio petroso superficial mayor y, fibras simpáticas provenientes del plexo carotídeo a través del nervio petroso profundo. Aproximadamente al mismo nivel y justo por delante de la apertura del conducto vidiano, la FPP también se comunica con la cavidad nasal a través del agujero esfenopalatino, que da paso a la arteria y vena esfenopalatina, el nervio nasal lateral posterosuperior y al nervio nasopalatino (36).

El componente nervioso de la FPP se encuentra generalmente en una situación posterior al componente vascular y forman una estructura en forma de “Y” que tiene como punto de unión el GPP mientras que los nervios palatinos, maxilar y vidiano constituyen las prolongaciones inferior, superior lateral y superior medial respectivamente (37, 38).

2.4.1.2. ANATOMÍA DEL NERVIOS MAXILAR

El NM es la rama del nervio trigémino responsable de la inervación sensitiva de la parte media de la cara, incluyendo el párpado inferior, labio superior, mejilla, arcada dentaria superior, seno maxilar, paladar duro y blando, parte posterior de la cavidad nasal y ala de la nariz. Sus conexiones en la FPP con ramas del sistema nervioso autónomo proporcionan estimulación secretomotora y vasoconstrictora a las glándulas lagrimales y mucosas y al sistema arterial, respectivamente. El NM sale del cráneo a través del agujero redondo mayor, atraviesa la FPP y penetra en la fisura orbitaria inferior y el conducto infraorbitario para alcanzar finalmente la parte media de la cara a través del foramen infraorbitario. Aproximadamente $\frac{2}{3}$ de la trayectoria del NM transcurren en la región cigomática mientras que solo un pequeño segmento ($\frac{1}{3}$) se encuentra en la FPP. Durante su recorrido a través del conducto infraorbitario, el NM da origen a dos ramos alveolares superiores (anterior y medio) que inervan la arcada dentaria superior y las encías.

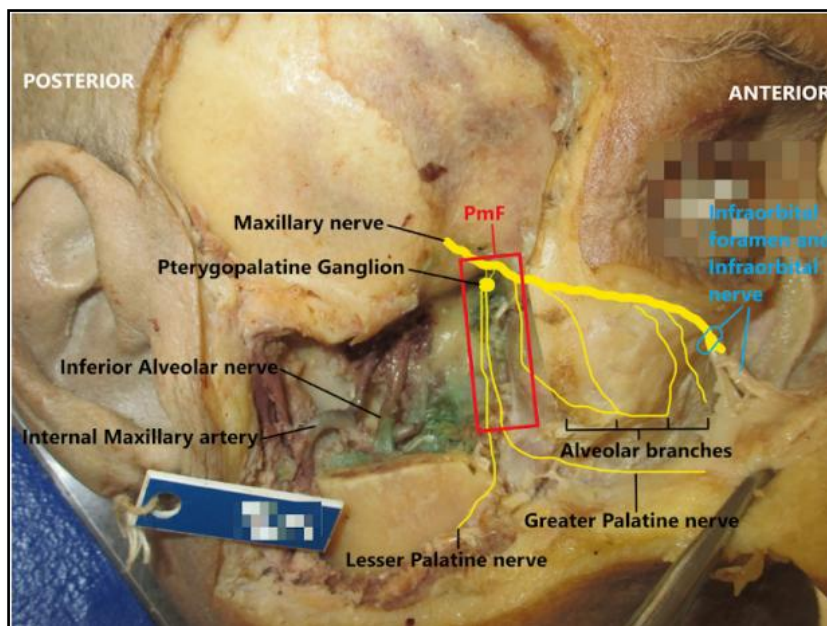


Figura 5: Fosa infratemporal. La rama mandibular, cóndilo, arco cigomático y músculo pterigoideo lateral han sido removidos. Se puede apreciar la cara lateral de la apófisis pterigoides, la arteria maxilar interna y el nervio alveolar inferior. La piel de la cara se ha reflejado hacia adelante para exponer el nervio infraorbitario. La ubicación del ganglio pterigopalatino y el nervio maxilar y sus ramas se proyectan sobre la superficie de la anatomía ósea en amarillo. La caja pixelada se encuentra a nivel de la cavidad orbitaria.

Las ramas que nacen dentro de la FPP incluyen el nervio cigomático (con sus ramos cigomático temporal y cigomático facial) el pterigopalatino o esfenopalatino corto y el nervio alveolar posterosuperior. El *nervio cigomático* alcanza la pared lateral de la órbita a través de la fisura orbitaria inferior y se divide en dos ramas. El *nervio cigomaticofacial* atraviesa el ángulo

inferolateral de la órbita y emerge en la cara para inervar la piel del pómulo junto con ramos palpebrales del NM y fibras cigomáticas del nervio facial. El *nervio cigomaticotemporal* atraviesa el hueso cigomático y emerge en la parte anterior de la fosa temporal, por encima del arco cigomático. Presenta comunicaciones con el nervio facial y aurículotemporal así como una anastomosis con el nervio lagrimal a través de la que brinda inervación parasimpática secretomotora a la glándula lagrimal. El *nervio pterigopalatino* o *nervio esfenopalatino corto* se origina como dos o tres ramos finos y cortos que en su trayecto descendente se unen al GPP. Parte de estas fibras entran en el ganglio y otras fibras se unen con las ramas que parten del GPP (ramos orbitarios, ramos nasales posterosuperiores, el nervio nasopalatino, los nervios palatinos mayor y menor y el nervio faríngeo). Las fibras parasimpáticas preganglionares del nervio facial hacen sinapsis en el GPP, mientras que las fibras simpáticas postganglionares del ganglio cervical superficial y fibras sensitivas del NM atraviesan el ganglio sin establecer conexiones sinápticas (39). Las fibras posganglionares del GPP inervan las glándulas lagrimales y glándulas mucosas de la cavidad nasal y nasofaringe.

El *nervio alveolar posterosuperior* también nace en la parte alta de la FPP y desciende hacia la tuberosidad maxilar en estrecha relación con la arteria maxilar para penetrar en los conductos alveolares. Este nervio forma el plexo dentario superior junto con el nervio alveolar anterior y medio, e inervan las raíces molares y premolares, el periostio alveolar, mucosa gingival y del seno maxilar y el hueso maxilar. En su trayectoria, estos nervios dejan algunas ramas libres que inervan la mucosa oral y las encías (40). Junto con el nervio infraorbitario, estos nervios alveolares superiores inerva sensitivamente la mucosa que reviste el seno maxilar.

Los *nervios nasales posteriores superiores* son 3-4 nervios que penetran en la cavidad nasal por el agujero esfenopalatino y se distribuyen en ramos lateral y medial por la parte posterior de los cornetes superior y medio y la parte posterior del techo y del tabique nasal, respectivamente.

El *nervio nasopalatino* o *esfenopalatino largo* penetra a la cavidad nasal por el agujero esfenopalatino y con la arteria nasopalatina cruzan la cara anterior del cuerpo del esfenoides y descienden por el septo nasal hasta alcanzar la bóveda palatina por el conducto nasopalatino. Su territorio de inervación comprende la mucosa de la bóveda palatina y las encías de los incisivos y caninos. En su trayecto emite ramas para la mucosa del septo y suelo de la cavidad nasal.

El *nervio palatino mayor* transcurre por el conducto palatino mayor junto a la arteria palatina hasta emerger en la región posterolateral del paladar duro a través del agujero palatino

mayor. Este nervio se distribuye por la mucosa y el periostio del paladar duro, hasta la región de los premolares y a nivel de los caninos puede entrecruzar fibras con el nervio nasopalatino. En su trayecto a través del conducto palatino da origen al *nervio nasal postero interior* para la mucosa del cornete inferior, la pared posterior del velo del paladar, la encía adyacente y las amígdalas (junto con el nervio palatino menor).

El *nervio palatino menor* varía en número de dos a tres que se conocen como *nervio palatino medio* y *nervio palatino posterior o menores*. Tras originarse en el borde del GPP, descienden por la FPP y los canales palatinos menores y emergen en la bóveda palatina a través de los agujeros palatinos menores. Se distribuyen por la mucosa del velo del paladar y la úvula, la encía del tercer molar, la faringe y el suelo de la cavidad nasal.

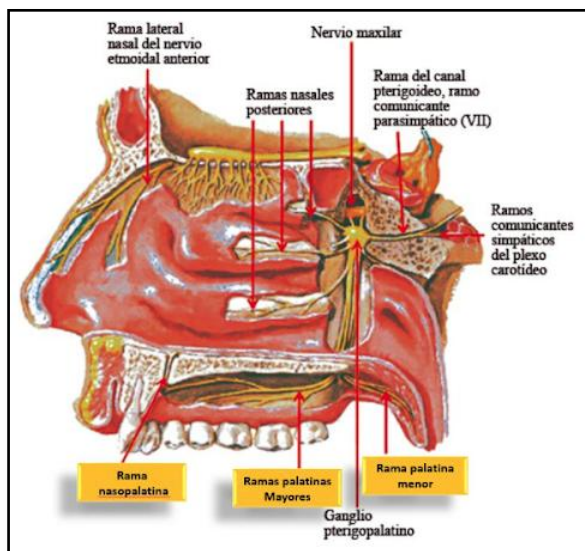


Figura 6. Pared lateral izquierda de la cavidad nasal; nervio maxilar, ramas comunicantes simpáticas y parasimpáticas y áreas de distribución. Fuente de la imagen: Dolopedia. Nervio pterigopalatino o nervio esfenopalatino (con sus ramos orbitarios, nasales posteriores superiores, nasopalatino, palatinos mayor y menor y faríngeo). <https://dolopedia.com/articulo/nervio-pterigopalatino-o-nervio-esfenopalatino-con-sus-ramos-orbitarios-nasales-posteriores-superiores-nasopalatino-palatinos-mayor-y-menor-y-faringeo#.X22icTsvO3A>

El *nervio faríngeo de Bock* surge de la cara posterior del GPP y se dirige dorsalmente por el canal palatovaginal para inervar la mucosa de la nasofaringe inmediatamente posterior a la apertura de la trompa de Eustaquio y la mucosa del seno esfenoidal.

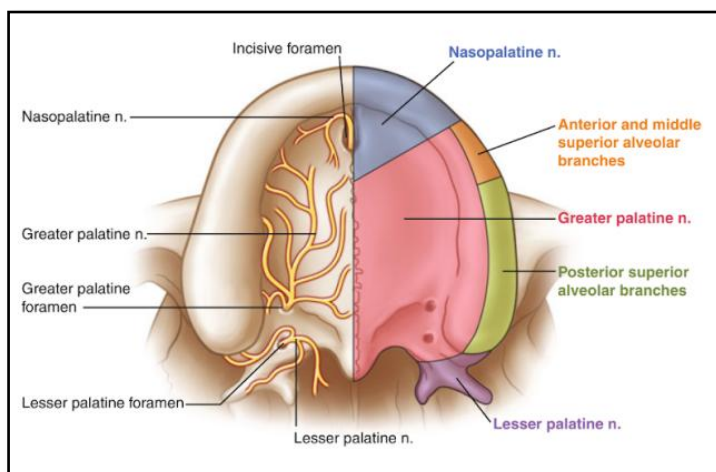


Figura 7: Inervación sensitiva del paladar. Imagen obtenida de *Clinical Anatomy of the Head and Neck*. (41)

El *nervio infraorbitario* pasa a través de la fisura orbitaria inferior hacia el piso de la órbita, donde recorre el surco y canal infraorbitario junto a la arteria infraorbitaria y alcanza la superficie facial del maxilar a través del orificio infraorbitario. Luego se divide en los nervios palpebrales inferiores, nasales externos, nasales internos y las ramas medial y lateral del nervio labial superior, inervando sensitivamente el párpado inferior, el labio superior, incluido el filtrum, la porción lateral de la cavidad nasal y la piel de la mejilla.

La arteria maxilar penetra a través de la FPM, sigue una dirección anterior, medial y superior y emite varias ramas antes de ingresar al agujero esfenopalatino (42).

2.4.1.3. BLOQUEO DEL NERVIO MAXILAR

El trabajo de nuestra tesis se centra en el bloqueo del NM en la FPP por abordaje supracigomático. Este bloqueo fue descrito por primera vez a comienzos del siglo 20 (43) y aunque ha sido tradicionalmente empleado en el ámbito de la odontología y en el diagnóstico y tratamiento de síndromes dolorosos faciales; en los últimos años se han publicado algunos artículos sobre nuevas indicaciones en el ámbito quirúrgico (1, 30, 44-51).

Se han descrito dos tipos de abordajes del NM: intraoral y extraoral. El *abordaje intraoral* puede realizarse a través del agujero palatino mayor o a través de la FPM (52, 53). Con respecto al *abordaje extraoral*, existen principalmente 3 tipos de accesos: uno supracigomático y con punción fuera de plano cuando se realiza guiado por ecografía y dos abordajes infracigomáticos, uno por vía anterior y otro por vía posterior que también puede realizarse de manera ecoguiada y con la aguja en plano (30, 45, 54-59). Existen numerosas complicaciones asociadas al bloqueo del NM, incluyendo parestesias persistentes, hematomas, diplopia, oftalmoplejia y ptosis transitorias, penetración en la base de cráneo o en la órbita, ceguera temporal y anestesia del tronco encefálico (52, 53, 60-63). Entre todos los tipos de abordaje, la vía supracigomática parece tener un perfil de seguridad más favorable (1, 54, 55, 64, 65).



Figura 8. Bloqueo del nervio maxilar por abordaje supra cigomático. Los detalles de la técnica han sido descritos en nuestro artículo "Bilateral suprazygomatic maxillary nerve blocks vs. infraorbital and palatine nerve blocks in cleft lip and palate repair. A double-blind, randomised study."

Si bien algunas de las complicaciones están particularmente relacionadas con el abordaje anatómico utilizado, otras podrían vincularse al volumen de anestésico inyectado en el FPP (66, 67). No existe consenso sobre el volumen mínimo necesario para realizar un bloqueo seguro y confiable del NM y, hasta el momento de realización de nuestros estudios no se habían publicado estudios de validación anatómica de la propagación del anestésico local en la FPP.

2.5.-Agonistas adrenérgicos alfa 2: Clonidina

La clonidina es un agonista α adrenérgico con una estructura imidazolinica heterocíclica que muestra una afinidad 220 veces mayor los receptores α_2 que por los α_1 (68). Fue sintetizada por primera vez en la década del 60' como un agente antihipertensivo y descongestivo nasal e introducida en la práctica anestésica en humanos en 1984 al administrarse en el espacio epidural. Desde entonces se han descrito múltiples indicaciones clínicas y la clonidina ha demostrado mejorar el manejo analgesico, reducir la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO) y de agitación post anestésica y mejorar la estabilidad simpática y hemodinámica (69).

La clonidina ejerce su efecto mediante la estimulación de los adrenoceptores α_2 pre y postsinápticos en muchas áreas del sistema nervioso central, lo que produce sedación, analgesia y reducción del tono simpático.

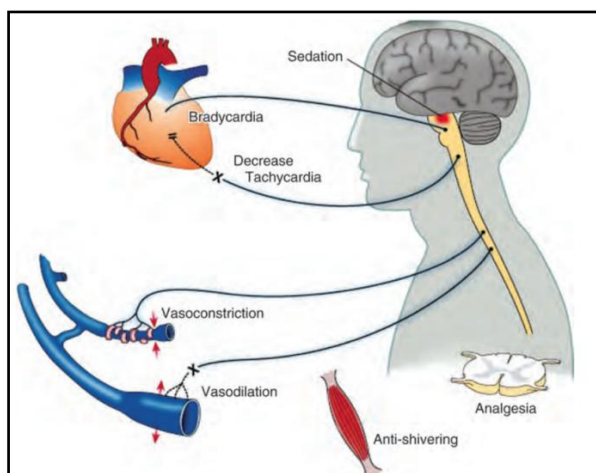


Figura 9: Funciones mediadas por receptores adrenérgicos α_2 . El sitio de la acción sedante está en el locus coeruleus del tronco encefálico, mientras que el sitio principal de la acción analgésica es probablemente en la médula espinal, aunque existen datos que apoyan un sitio de acción tanto periférico como supraespinal. En el corazón, los α_2 -agonistas disminuyen la taquicardia (mediante el bloqueo del nervio cardioacelerador) y producen bradicardia (mediante una acción vagomimética). En la vasculatura periférica, hay una acción vasodilatadora (a través de la simpaticólisis) y vasoconstricción (por una acción directa sobre los receptores adrenérgicos α_2 de las células del músculo liso). Imagen obtenida de *Anesthetic Pharmacology: Basic Principles and Clinical Practice* (70).

Existen 3 subtipos de receptores adrenérgicos α_2 . El receptor α_2a es un receptor ligado a proteína G_i que forma parte del mecanismo de feedback negativo regulando la liberación presináptica de noradrenalina (68, 71). Estos receptores son responsables de la sedación e hipnosis, analgesia, neuroprotección, hiperglicemia, diuresis y simpaticolisis.

El efecto sedante-hipnótico es producido mediante la hiperpolarización de neuronas noradrenérgicas a nivel del locus coeruleus.

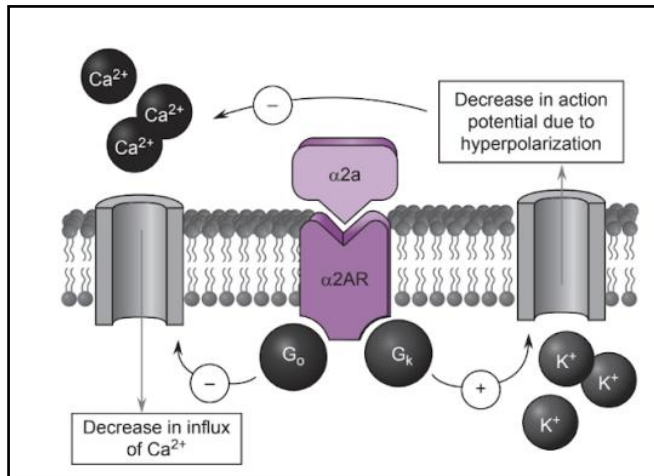


Figura 10: Mecanismo molecular del efecto hipnótico en el locus coeruleus (LC). Cuando un agonista selectivo de los receptores adrenérgicos α_2 se une a un adenorreceptor α_2A en el locus coeruleus, la señalización transmembrana se activa a través de un canal de potasio rectificador hacia el interior que permite una salida de K^+ y por inhibición de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje. La hiperpolarización resultante disminuye la velocidad de descarga en las proyecciones de LC. *Imagen obtenida de Anesthetic Pharmacology: Basic Principles and Clinical Practice (70).*

La hiperpolarización de estas neuronas también ocurre durante la fase del sueño no REM, por lo que se postula que los α_2 agonistas actuarían por activación de este mecanismo similar al sueño fisiológico. El efecto hipnótico de los α_2 -agonistas contribuye a la disminución del consumo de fármacos anestésicos. El locus coeruleus estaría además involucrado en la prevención y tratamiento del síndrome de abstinencia tras la privación de opioides o cocaína. A diferencia de otros fármacos sedantes, los α_2 agonistas poseen un efecto mínimo sobre la respuesta ventilatoria a la hipoxia e hipercapnia y no potencian la depresión respiratoria causada por los opioides (68).

El efecto analgésico de los α_2 agonistas y la potenciación del efecto de los anestésicos locales es mediado por diferentes mecanismos. A nivel del Sistema Nervioso Central (SNC), producen la activación de vías descendentes medulares inhibitorias y la activación directa de receptores presinápticos α_2 en el asta dorsal de la médula. Una de las principales vías analgésicas descendentes en el SNC se origina a nivel del locus coeruleus y termina en el asta dorsal de la médula espinal. La unión de los α_2 agonistas en el locus coeruleus provoca la liberación de noradrenalina del tracto descendente inhibitor en los terminales presinápticos de las fibras C y $A\delta$ (72). La activación subsecuente de receptores α_2 presinápticos por clonidina en terminales

nociceptivas y por noradrenalina en el asta dorsal de la médula disminuye la liberación de aminoácidos y neuropéptidos de las neuronas nociceptivas, ejerciendo finalmente un efecto analgésico.

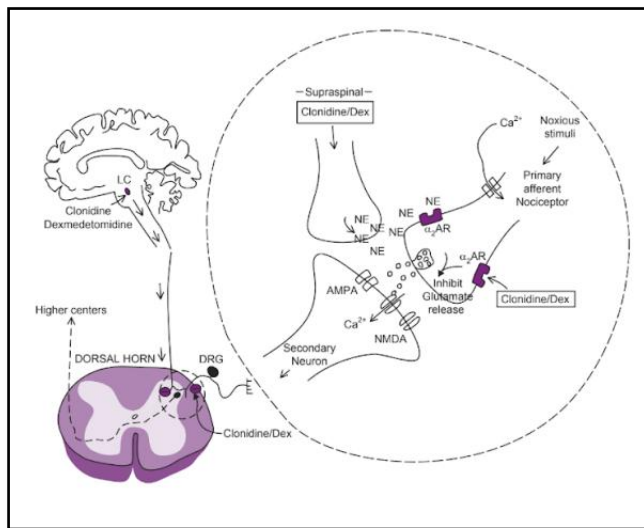


Figura 11: Los α_2 -agonistas producen analgesia a través de la activación supraespinal y espinal de los receptores adrenérgicos α_2 (α_2AR). La inhibición descendente a través de la liberación de noradrenalina (NA) en el asta dorsal se potencia mediante la activación de los receptores α_2 en el locus coeruleus (LC). La activación de los receptores α_2 presinápticos en los terminales del nociceptor por la clonidina/dexmedetomidina junto con un aumento de la NA espinal reduce la liberación de glutamato y la señalización nociceptiva. Imagen obtenida de *Anesthetic Pharmacology: Basic Principles and Clinical Practice* (70)S.

Periféricamente, los nervios carecen de receptores α_2 ; sin embargo, numerosos estudios han demostrado que estos fármacos son capaces de causar una interferencia con la corriente catiónica activada por hiperpolarización (corriente I_h), que es necesaria para el retorno de la conductividad normal después de la despolarización del nervio (73). Por otra parte, la clonidina causa vasoconstricción local, disminuyendo la absorción vascular de los anestésicos locales (74). Otros investigadores han sugerido que la clonidina puede producir un efecto analgésico periférico mediante la liberación de sustancias similares a la encefalina (75). Finalmente, estudios en animales (76, 77) y humanos (78) sugieren que la actividad simpática y la noradrenalina tienen un efecto excitador sobre la descarga nociceptiva después de una lesión cutánea. Dado que la clonidina inhibe la liberación de noradrenalina de los receptores adrenérgicos α_2 presinápticos en la periferia; puede inhibir potencialmente la actividad neural en las vías nociceptivas (79) y tener efectos analgésicos periféricos en pacientes con dolor mediado por el sistema nervioso simpático (80, 81).

Los receptores α_2B provocan vasoconstricción y disminución del temblor postoperatorio y podrían estar involucrados en mecanismos analgésicos endógenos.

Los receptores α_2C han sido vinculados a respuestas al estrés y fenómenos de aprendizaje y memoria lo cual podría explicar el limitado efecto amnésico de los α_2 agonistas.

Por otra parte, debido a su estructura imidazolinica, la clonidina muestra actividad en los receptores de imidazolina, con un ratio de especificidad α_2 :imidazolina de 16:1. Se han

identificado 3 clases (I1-I3) de receptores de imidazolina. El receptor I1 se encuentra a nivel de SNC, donde se cree que inhibe la síntesis de catecolaminas y es probable que esté involucrado en la respuesta hipotensiva observada con clonidina (82, 83). Los receptores I2 pueden tener un papel en la modulación del dolor crónico y la síntesis de monoaminas (84), mientras que los receptores I3 modulan la secreción de insulina de las células b pancreáticas (85).

A nivel cardiovascular la clonidina produce fundamentalmente hipotensión y disminución de la frecuencia cardíaca como resultado de la simpaticolisis mediada por los receptores α -2 presináptico y el receptor I1. Administrada a dosis mayores y especialmente por vía endovenosa puede provocar un efecto hipertensivo transitorio mediado periféricamente por la activación de receptores α -1 y α -2b postsinápticos (86).

3.- JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO E HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

3.1.- *Justificación del trabajo*

La fisura labiopalatina (FLP) es una de las malformaciones craneofaciales más frecuentes y que requiere tratamiento quirúrgico precoz para evitar secuelas estéticas, funcionales y psicológicas que pueden condicionar una importante exclusión social. Numerosos factores (población pediátrica, presencia de malformaciones asociadas, potencial compromiso de la vía aérea, postoperatorio doloroso con altos requerimientos de opioides, alta incidencia de agitación postanestésica) hacen necesario un equipo multidisciplinar y con una gran experiencia para el adecuado manejo de estos pacientes. En numerosos países con bajos recursos el tratamiento de esta malformación puede resultar tardío, deficiente e incluso poco seguro. Operation Smile es una organización sin fines de lucro, dedicada específicamente al tratamiento integral de pacientes con FLP mediante la realización de misiones/campañas quirúrgicas alrededor del mundo. En Guwahati (India), ciudad donde se han llevado a cabo dos de los estudios que componen esta tesis, la organización cuenta con un centro que ofrece actividad quirúrgica permanente donde se intervienen alrededor de 2000 pacientes al año. En un estudio retrospectivo realizado en dicho centro, analizamos el manejo anestésico, consumo de opioides y complicaciones perioperatorias de 342 pacientes fisurados intervenidos durante los meses previos a nuestra llegada. En dicho análisis observamos que no se utilizaban técnicas de anestesia regional en la cirugía de paladar y que sólo en el 50% de los pacientes con labio leporino (LL) se realizaba bloqueo infraorbitario. Por otra parte, el 100% de los pacientes sometidos a cirugía de paladar hendido (PH) y el 67% de los sometidos a cirugía de LL requirieron nalbufina durante el intraoperatorio y postoperatorio. Finalmente, los pacientes presentaron una alta incidencia de agitación postoperatoria (>40%) y la incidencia global de NVPO fue del 11%, alcanzando hasta un 46% cuando se asociaban palatoplastia y uso de nalbufina en el intraoperatorio.

Por tal motivo, se pensó que la implementación de técnicas de anestesia regional podría disminuir el consumo de opioides perioperatorios, la incidencia de agitación postanestésica y que podría mejorar el curso perioperatorio de nuestros pacientes. Se debía, para ello, disponer de evidencia que soporte el uso seguro y eficaz de dichas técnicas en nuestra población.

En nuestro primer estudio se compararon las técnicas de bloqueo de las ramas distales del nervio maxilar (NM), de las que existía más evidencia hasta la fecha, con una técnica de bloqueo proximal de dicho nervio a nivel de la FPP, esta última de incorporación más reciente en el manejo anestésico de cirugía de PH. En este primer estudio pretendíamos analizar la

eficacia y seguridad de esta nueva técnica, así como el consumo de opioides y la incidencia de complicaciones y compararlo con las técnicas “convencionales” empleadas hasta la fecha.

Por otra parte, existe evidencia demostrando que el uso de α -2 agonistas por diferentes vías reduce la incidencia de agitación postanestésica y el consumo de opioides perioperatorios; sin embargo no se había evaluado su eficacia como adyuvante del anestésico local en el bloqueo del NM. Nuestro segundo estudio pretende evaluar si el uso de clonidina como adyuvante de bupivacaína permite reducir la incidencia de agitación postanestésica y el consumo perioperatorio de opioides en cirugía de FLP.

Finalmente, se postulaba que gran parte de las complicaciones asociadas al bloqueo del NM en la FPP podrían explicarse por el uso de un volumen excesivo de anestésico local en una zona anatómicamente pequeña y que además presenta numerosas comunicaciones con estructuras circundantes como la cavidad orbitaria, fosa intracraneal, fosa nasal, espacio infratemporal y la cavidad oral. Nuestro tercer estudio pretende analizar el sitio de difusión de una solución inyectada en la FPP de manera ecoguiada y por abordaje supracigomático.

3.2.- Hipótesis de estudio

-El bloqueo del nervio maxilar por abordaje supracigomático puede disminuir el consumo de opioides perioperatorios de manera segura en los pacientes sometidos a cirugía de fisura labiopalatina.

-El uso de clonidina como adyuvante anestésico en el bloqueo supracigomático podría disminuir la incidencia de agitación postanestésica así como el consumo de opioides perioperatorios en los pacientes sometidos a cirugía de fisura labiopalatina.

-La cantidad de anestésico local tradicionalmente empleada para la realización del bloqueo maxilar es excesiva para el volumen de la fosa pterigopalatina.

4.- OBJETIVOS

4.1.- *Objetivo principal*

-Evaluar la eficacia y seguridad del bloqueo del nervio maxilar por abordaje supracigomático y el uso de clonidina como adyuvante anestésico en pacientes sometidos a cirugía de fisura labiopalatina.

4.2.- *Objetivos específicos*

-Comparar el consumo de opioides entre el bloqueo del nervio maxilar por abordaje supracigomático y el bloqueo infraorbitario/ bloqueo palatino en cirugía de labio leporino y paladar hendido respectivamente.

-Comparar la incidencia de complicaciones entre el bloqueo del nervio maxilar por abordaje supracigomático y el bloqueo infraorbitario/ bloqueo palatino en cirugía de labio leporino y paladar hendido respectivamente.

-Evaluar la eficacia y seguridad de la clonidina como adyuvante de bupivacaína en el bloqueo del nervio maxilar.

-Describir las distancias desde la piel a nivel del ángulo frontocigomático hasta el ala mayor del esfenoides y la fosa pterigopalatina así como la angulación que debe seguir la aguja para realizar el bloqueo del nervio maxilar por abordaje supracigomático en población adulta.

-Describir los sitios de difusión del anestésico local utilizando los volúmenes tradicionalmente empleados y un volumen propuesto basándonos en el estudio anatómico de la fosa pterigopalatina.

5.-PACIENTES Y MÉTODOS

5.1.- Artículo 1

Título: “*Bilateral suprazygomatic maxillary nerve blocks vs. infraorbital and palatine nerve blocks in cleft lip and palate repair. A double-blind, randomised study.*”

Autores: *Gastón Echaniz*, Marcos De Miguel, Glenn Merritt, Plinio Sierra, Pranjal Bora, Nabamallika Borah, Christopher Ciarallo, Miriam de Nadal, Richard J. Ing y Adrian Bosenberg.

Artículo publicado: Eur J Anaesthesiol, 2019; 36:40–47. DOI:10.1097/EJA.0000000000000900.

Factor de impacto: 4.5

Resumen:

Introducción: Las fisuras labiopalatinas son malformaciones craneofaciales frecuentes que requieren tratamiento quirúrgico precoz. Estos pacientes tienen riesgo de obstrucción de la vía aérea y fallo respiratorio en el postoperatorio. La cirugía de fisura labiopalatina puede requerir altas dosis de opioides que pueden contribuir a dichas complicaciones.

Objetivos: Comparar la eficacia de los abordajes proximal y distal del bloqueo del nervio maxilar en pacientes sometidos a cirugía de labio leporino o paladar hendido.

Diseño: Estudio randomizado, controlado y doble ciego.

Escenario: Este estudio fue llevado a cabo en Guwahati Comprehensive Cleft Care Center, Guwahati (Assam, India) entre Abril de 2014 y Junio de 2014.

Pacientes: Se incluyeron un total de 114 pacientes mayores de 6 meses de edad programados para cirugía de labio leporino o paladar hendido. Los criterios de exclusión eran la presencia alteraciones de la coagulación, neuropatía periférica o síndrome crónico doloroso, infección en el sitio de punción, alergia a los anestésicos locales, ausencia de consentimiento informado, problemas de comunicación u otras barreras que pudieran dificultar la valoración de dolor postoperatorio.

Intervenciones: Los pacientes fueron asignados de manera aleatorizada a uno de los dos grupos: Grupo Proximal (Bloqueo bilateral del nervio maxilar por abordaje supracigomático) y Grupo Distal (Bloqueo infraorbitario bilateral para cirugía de labio leporino y bloqueo de los nervios palatinos mayores y menores y del nervio nasopalatino para cirugía de paladar hendido).

Variables medidas: La variable principal fue el porcentaje de pacientes que requirieron dosis extra de opioides. Las variables secundarias incluyeron la puntuación de dolor, complicaciones respiratorias y complicaciones asociadas a los bloqueos durante las primeras 24 horas.

Resultados: En el periodo intraoperatorio observamos una reducción significativa del consumo de nalbufina en el Grupo Proximal (9.1 vs. 25.4%, $P = 0.02$). El porcentaje de pacientes que requirió fentanilo intraoperatorio fue menor en el Grupo Proximal (16.4 vs. 30.5%, $P = 0.07$). No hubo diferencias en las puntuaciones del dolor postoperatorio ni en las complicaciones postoperatorias. No observamos ningún fallo de la técnica ni complicaciones asociadas a los bloqueos.

Conclusión: El bloqueo bilateral del nervio maxilar por abordaje supracigomático es una alternativa efectiva y segura a las técnicas de bloqueos tradicionales para cirugía de labio leporino y paladar hendido, en una población mixta pediátrica y adulta.

5.2.- Artículo 2

Título: “Clonidine as an adjuvant to bupivacaine for suprazygomatic maxillary nerve blocks in cleft lip and palate repair. A randomized, prospective, double-blind study. Original Article.”

Autores: *Echaniz, Gastón*; de Miguel, Marcos; Sierra, Plinio; Merritt, Glenn; Bora, Pranjali; Borah, Nabamallika; Ciarallo, Christopher; Ing, Richard; Bosenberg, Adrian; de Nadal, Miriam.

Artículo publicado: The Cleft Palate-Craniofacial Journal. October 12, 2020. DOI: 10.1177/1055665620964141 **Factor de Impacto:** 1.347

Resumen:

Introducción: La cirugía de fisura labiopalatina produce una estimulación simpática profunda que conduce a hipertensión, taquicardia y sangrado. El dolor posoperatorio puede ser intenso y muchos de estos pacientes tienen un riesgo elevado de depresión respiratoria inducida por opioides. La agitación postanestésica es otro problema común en estos niños. La adición de un α -2 agonista podría prolongar la analgesia de un bloqueo nervioso y reducir la incidencia de agitación postanestésica.

Objetivos: Valorar la eficacia y seguridad de la clonidina como adyuvante de la bupivacaína en el bloqueo nervio maxilar por abordaje supracigomático en pacientes sometidos a cirugía de labio leporino y paladar hendido.

Diseño: Estudio aleatorizado, controlado y doble ciego.

Escenario: Este estudio fue llevado a cabo en Guwahati Comprehensive Cleft Care Center, Guwahati (Assam, India) entre Septiembre de 2014 y Octubre de 2014.

Pacientes: Se incluyeron 124 pacientes; con una mediana de edad de 5 años en el grupo de clonidina (GCL) y 7 años en el grupo control (GC), que fueron sometidos a cirugía de labio leporino y paladar hendido. Los criterios de exclusión incluyeron la falta de consentimiento de los pacientes o sus tutores, alergia a los anestésicos locales, trastornos de la coagulación, infección local en el lugar de la punción antes de realizar el bloqueo y dificultades del lenguaje o trastornos cognitivos.

Intervención: Los pacientes fueron aleatorizados en 2 grupos para recibir bloqueo bilateral del nervio maxilar por abordaje supracigomático con una mezcla de bupivacaína / clonidina para el GCL o bupivacaína sola en el GC.

Variables medidas: La variable principal fue la incidencia de agitación postanestésica. Las variables secundarias incluyeron las puntuaciones de dolor, consumo perioperatorio de opioides, respuesta hemodinámica intraoperatoria, complicaciones respiratorias y complicaciones relacionadas con el bloqueo nervioso durante las primeras 24 horas.

Resultados: Hubo una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de agitación postanestésica (30,2% en el GC comparado con 15,2% en el GCL; diferencia de incidencias: 15%, IC del 95%: 0,1-30,1). El porcentaje de pacientes que requirieron fentanilo intraoperatorio fue menor en el GCL (10,6% frente a 26,4%; diferencia de incidencias: 15,8%, IC 95%: 1,8-29). No se observaron otras diferencias estadísticamente significativas. Son necesarios más estudios en una población de niños de edad más típica sometidos a cirugía de fisura labiopalatina.

Conclusiones: El uso de clonidina como adyuvante de la bupivacaína en el bloqueo del nervio maxilar reduce la incidencia de agitación postanestésica y el consumo intraoperatorio de opioides sin efectos secundarios hemodinámicos o sedantes en pacientes sometidos a cirugía de fisura labiopalatina.

5.3.- Artículo 3

Título: “Ultrasound guided maxillary nerve block: An anatomic study using the suprazygomatic approach.”

Autores: *Gastón Echaniz*; Vincent Chan; Jason T. Maynes; Yelda Jozaghi; Anne Agur.

Artículo publicado: Canadian Journal of Anesthesia. Enero 17, 2020. doi: 10.1007/s12630-019-01481-x, **Factor de impacto:** 3.779

Resumen

Introducción: A pesar de haberse publicado que el bloqueo del nervio maxilar (NM) ofrece analgesia adecuada para cirugías de la parte media de la cara y síndromes crónicos dolorosos faciales; no existe consenso sobre el volumen mínimo necesario para realizar un bloqueo del MN seguro y confiable, y no se han publicado estudios de validación anatómica de la propagación del anestésico en la fosa pterigopalatina.

Objetivo: Cuantificar los diferentes ángulos y la profundidad de la aguja así como evaluar el impacto del volumen inyectado en la difusión de dicha sustancia, lo cual puede afectar el área de cobertura del bloqueo así como las complicaciones asociadas al mismo.

Diseño: Estudio anatómico descriptivo.

Escenario: Departamento de Anatomía de la Universidad de Toronto.

Participantes: Se incluyeron cuatro especímenes de cadáveres de dos mujeres (84 y 70 años de edad). Todas las muestras se obtuvieron y almacenaron legalmente en el Departamento de Anatomía de la Universidad de Toronto. Se excluyeron las muestras si existía algún signo de patología, lesión o cirugía previa de la cabeza.

Intervención: Mediante la realización de bloqueo ecoguiado del nervio maxilar por abordaje supracigomático, se inyectaron 5 ml de colorante en la mitad de los especímenes y 1 ml de colorante en la otra mitad. Posteriormente se procedió a la disección de los especímenes.

Variables: Se registró la distancia desde la piel al ala mayor del esfenoides y a la fosa pterigopalatina así como los ángulos de la aguja desde la vista anterior y superior. A partir de las imágenes de la disección, observamos el área de difusión del colorante dentro y fuera de la FPP y la frecuencia de captura de cada nervio y del GPP.

Resultados: La mediana de la distancia [rango intercuartil (RIC)] desde la piel hasta el FPP fue de 37 (36-43) mm y 47 (40-50) mm medidos mediante ecografía y el método del marcador de goma, respectivamente. La mediana de la orientación de la aguja (RIC) fue de 14 (11-32) grados inferior y 15 (10-17) grados posterior. La FPP se tiñó consistentemente en el grupo de 5 ml, pero se tiñó esporádicamente en el grupo de 1 ml. En el grupo de 5 ml, se observó difusión de la tinción fuera del FPP.

Conclusiones: La inyección de 5 ml de solución excede la capacidad de la FPP, ocasionando la difusión de la sustancia por fuera de ésta. Además observamos que 1 ml de solución cubre en gran medida el NM, lo que sugiere un bloqueo más eficaz y seguro. Estos hallazgos requerirán confirmación en futuros estudios clínicos.

6.- RESULTADOS

6.1.- Resultados del artículo 1: "Bilateral suprazygomatic maxillary nerve blocks vs. infraorbital and palatine nerve blocks in cleft lip and palate repair. A double-blind, randomised study."

En el primer trabajo publicado se incluyeron un total de 120 pacientes, de los cuales 6 fueron excluidos posteriormente, dos de ellos por haber presentado un sangrado postoperatorio que requirió de revisión quirúrgica y 4 de ellos debido a información incompleta en los registros.

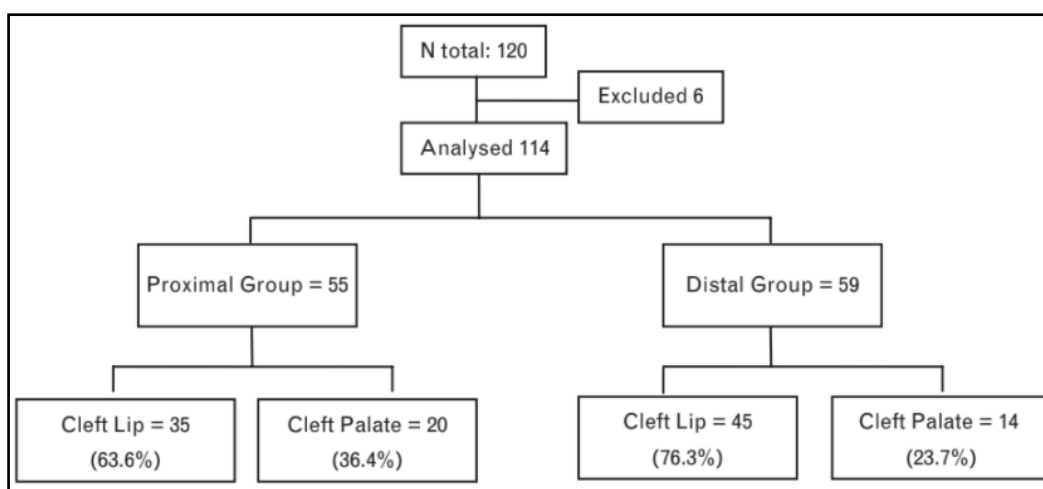


Figura 12: Diagrama de flujo del estudio. Número de pacientes analizados y su distribución según grupo de intervención y tipo de fisura.

De los 114 pacientes analizados, a 55 (35 con LL y 20 con PH) se les realizó un bloqueo proximal (bloqueo bilateral del nervio maxilar por abordaje suprazigomático) y a 59 se les realizó un bloqueo periférico (bloqueo infraorbitario bilateral en el caso de 45 pacientes con LL y bloqueo bilateral de los nervios palatinos mayor y menor y del nervio nasopalatino en 14 pacientes con PH).

La mediana de edad fue de 4 (1 a 15,2) años y 18 pacientes (15,8%) eran mayores de 18 años de edad. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las características de los pacientes o tipo de malformación entre ambos grupos.

En el período intraoperatorio, hubo diferencias estadísticamente significativas en el consumo de nalbufina entre ambos grupos (25,4% en el grupo distal vs. 9,1% en el grupo proximal; diferencia de incidencias: 16,3%, IC 95%: 3 a 29,4), observándose también diferencias en el consumo de fentanilo, aunque estas no fueron estadísticamente significativas (30,5% en el

grupo distal vs. 16,4% en el grupo proximal; diferencia de incidencias: 14,1%, IC 95%: 1,1 a 29,4).

Durante el postoperatorio en la Unidad de Recuperación Postanestésica (URPA), el 23,6% de los pacientes del grupo proximal y el 16,9% del grupo distal requirió nalbufina adicional [diferencia de incidencias: 6,7% (95% IC: 8,1 a 21,4)]. En cuanto a las complicaciones, cinco pacientes tuvieron NVPO, cuatro (6,8%) de ellos en el grupo distal y uno en el grupo proximal (5%). Cuatro pacientes de cada grupo presentaron una saturación de oxígeno (SpO₂) por debajo del 95%, pero todos los casos se resolvieron mediante oxigenoterapia con mascarilla facial.

Las escalas FLACC y VAS se utilizaron en 83 y 31 pacientes respectivamente. La mayoría de los pacientes tuvieron una puntuación ≤ 3 en la escala de dolor durante las primeras 24 h en ambos grupos y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Veinte horas después de la cirugía, más del 25% de los pacientes experimentaron dolor > 3 en ambos grupos (29,1% en el grupo proximal vs. 27,1% en el grupo distal; diferencia de incidencias: 2%; IC 95%: 14,4 a 18,5). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos al analizar los niveles de dolor según la escala utilizada.

Al analizar los pacientes según el tipo de cirugía (labio o paladar), se observó una diferencia estadísticamente significativa en el consumo intraoperatorio de nalbufina entre los pacientes intervenidos de LL (24,4% en grupo distal vs. 5,7% en grupo proximal; diferencia de incidencias: 18,7%; IC 95%: 4 a 33,5). En pacientes con PH, el consumo de nalbufina intraoperatoria fue del 28,6% en el grupo distal frente al 15% en el grupo proximal; diferencia de incidencias: 13,6%; IC 95%: 14,8 a 41,9. No se observaron otras diferencias estadísticamente significativas entre grupos ni en el consumo de opioides ni en las complicaciones postoperatorias.

	Cleft lip, N = 80			Cleft palate, N = 34		
	Proximal group, N = 35	Distal group, N = 45	P	Proximal group, N = 20	Distal group, N = 14	P
Sex (male)	17 (48.6%)	16 (35.6%)	0.241	10 (50%)	10 (71.4%)	0.211
Age						
Median [IQR], years	5 (18)	3 (16)	0.524	3 (8)	5 (5)	0.252
≤ 5 years	N = 18 (51.4%)	N = 26 (57.8%)	0.571	N = 14 (70%)	8 (57.1%)	0.440
Median [IQR], months	8.5 (41)	12.5 (22)	0.754	24 (23)	42 (38)	0.193
Median [IQR] surgical duration, min	78 (45)	75 (48)	0.616	80 (45)	72.5 (33)	0.443
Fentanyl extra OR ^a	5 (14.3%)	14 (31.1%)	0.079	4 (20%)	4 (28.6%)	0.562
Nalbuphine extra OR ^b	2 (5.7%)	11 (24.4%)	0.024	3 (15%)	4 (28.6%)	0.335
Nalbuphine PACU ^c	6 (17.1%)	7 (15.6%)	0.849	7 (35%)	3 (21.4%)	0.393
PONV ^d	0	4 (8.9%)	0.127	1 (5%)	0	0.403
SpO ₂ < 95%	4 (11.4%)	3 (6.7%)	0.693	0	1 (7.1%)	0.412

Tabla 1: Características de los pacientes, consumo perioperatorio de opioides y complicaciones postoperatorias. Análisis de subgrupos según el grupo de intervención. ^a Número de pacientes que requieren una dosis adicional de fentanilo intraoperatorio.

^bNúmero de pacientes que requieren Nalbufina intraoperatoriamente. ^c Número de pacientes que requieren una o más dosis de Nalbufina en la URPA. ^d Náuseas y vómitos postoperatorios.

El porcentaje de pacientes que no necesitaron analgesia durante los períodos intraoperatorio y posoperatorio se muestran en la figura 13. No se observaron fallos de las técnicas ni complicaciones relacionadas con el bloqueo.

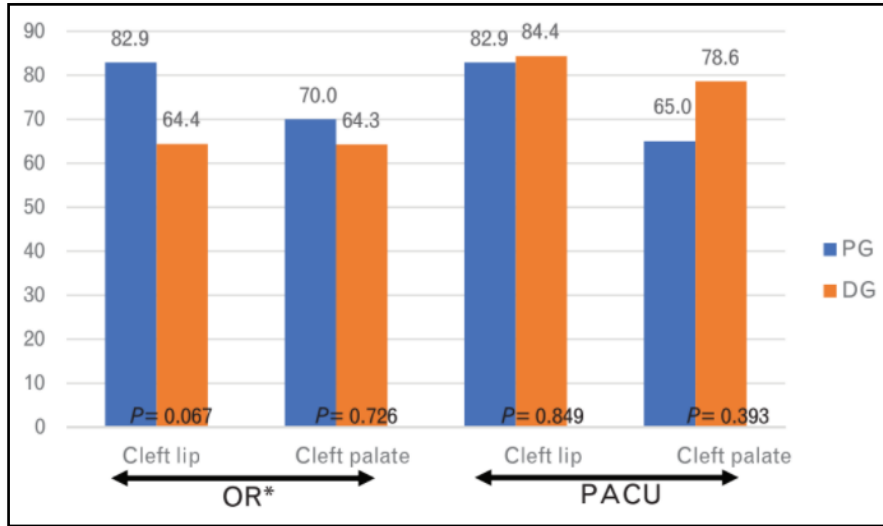


Figura 13: Porcentaje de pacientes que no necesitaron analgésicos opioides durante el intraoperatorio y postoperatorio. Análisis de subgrupos por tipo de cirugía y grupo de intervención. El consumo intraoperatorio de opioides incluye fentanilo y nalbufina. OR, sala de operaciones; PACU, unidad de cuidados postanestesia; PG, Grupo Proximal; DG, grupo distal.

6.2.- *Resultados del artículo 2: "Clonidine as an adjuvant to bupivacaine for suprazygomatic maxillary nerve blocks in cleft lip and palate repair. A randomized, prospective, double-blind study. Original Article."*

En el segundo artículo se incluyeron 124 pacientes de los cuales 5 fueron excluidos tras la aleatorización, 1 de ellos por sangrado postoperatorio y 4 por información incompleta en los registros. De los 119 pacientes analizados, 66 (37 con LL y 29 con PH) recibieron clonidina como adyuvante de bupivacaína en el bloqueo del nervio maxilar (GCL) y 53 (28 labios leporino y 25 paladares hendidos) recibieron bloqueo maxilar con bupivacaína como grupo control (GC).

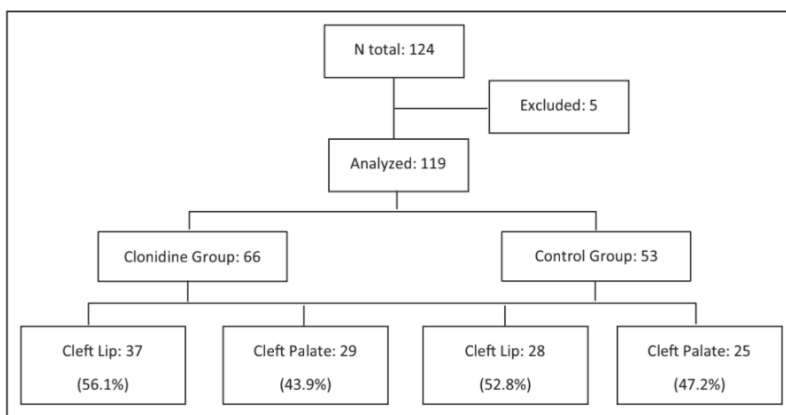


Figura 14: Diagrama de flujo del estudio. Número de pacientes analizados y su distribución según el grupo de intervención y tipo de fisura.

La mediana (RIC) de edad fue de 5 (16) años en el GCL y 7 (18) años en el GC, respectivamente; $p= 0,809$. En el GCL el 66,6% de los pacientes eran varones comparado con el 39,6% en el GC, $p= 0,003$. Observamos una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de agitación postanestésica (30,2% en el GC vs. 15,2% en el GCL); diferencia de incidencias: 15% (IC 95%: 0,1 a 30,1).

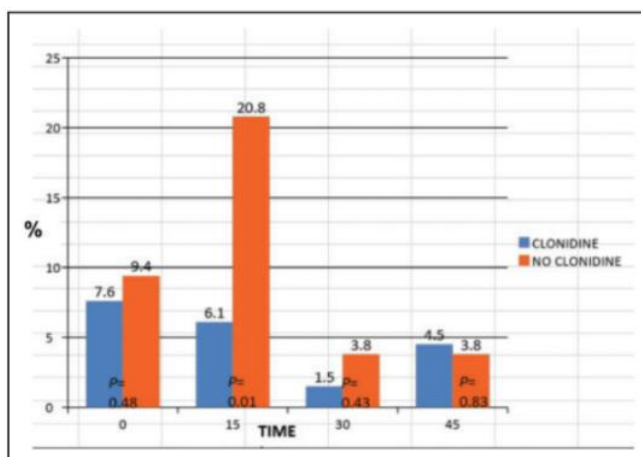


Figura 15: Porcentaje de pacientes que presentaron agitación postanestésica durante el periodo postoperatorio. Incidencia de agitación postanestésica durante los primeros 45 minutos post extubación.

En el análisis del subgrupo de pacientes de 5 años o menos, la incidencia de agitación postanestésica fue del 52% en el GC comparado con un 30,3% en el GCL; diferencia de incidencias: 21,7% (IC 95%: -3,4 a 47) y esta tendencia fue independiente del tipo de cirugía (37,5% vs. 11,1% en pacientes con PH; diferencia de incidencias: 26,4%, IC 95%: -12,9 a 65,7 y 58,8% vs. 37,5% en pacientes con LL; diferencia de incidencias: 21,3%, IC 95% -9 a 51,7 para el GC y GCL respectivamente). Además realizamos un análisis del subgrupo de pacientes ≤ 1 año en los que no observamos diferencias estadísticamente significativas. Ninguno de los pacientes mayores de 10 años presentó agitación postanestésica en el GCL comparado con un 10,7% en el GC (diferencia de incidencias: 10,7%, IC 95%: - 0,7 a 22).

Por otra parte, observamos una diferencia estadísticamente significativa en el consumo de fentanilo intraoperatorio (10,6% en el GCL comparado con 26,4% en el GC; diferencia de incidencias: 15,8%, IC 95%: 1,8 a 29). Observamos también diferencias en el consumo total de opioides intraoperatorios (22,7% en el GCL comparado con 37,7% en el GC; diferencia de incidencias: 15%, IC 95%: - 1,5 a 31,5).

No hubo diferencias en el tiempo que los pacientes permanecieron en la URPA. La mayor parte de los pacientes estuvieron tranquilos o fácilmente consolables durante su ingreso en el hospital. No observamos otras diferencias estadísticamente significativas. La puntuación de dolor fue ≤ 3 durante las primeras 24 horas en ambos grupos y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

	Lip (N = 65)			Palate (N = 54)		
	Clonidine (N = 37)	Control (N = 28)	P	Clonidine (N = 29)	Control (N = 25)	P
Sex (male)	30 (81.1%)	11 (39.3%)	.001	14 (48.3%)	10 (40%)	.542
Age						
≤ 5 years	N = 24 (64.9%)	N = 17 (60.7%)		N = 9 (31%)	N = 8 (32%)	
Median months (IQR)	11 (22)	8 (10)	.531 ^b	33.44 (15.14)	29.25 (10.78)	.526
>5 years	N = 13 (35.1%)	N = 11(39.3%)		N = 20 (69%)	N = 17(68%)	
Mean years (SD)	17.31 (8.88)	16.64 (11.38)	.873	17.45 (5.99)	16.65 (6.42)	.697
Surgery duration (minutes)						
Median (IQR)	68 (42)	65 (47)	.647 ^b	90 (45)	80 (27)	.424 ^b
Fentanyl extra	4 (10.8)	4 (14.3)	.717	3 (10.3)	10 (40)	.011
Nalphy OR	1 (2.7)	0 (0)	1	1 (3.4)	4 (16)	.170
Rescue PPF	7 (18.9)	6 (21.4%)	.802	3 (10.3)	4 (16)	.692
Nalphy PACU	8 (21.6)	6 (21.4)	.985	2 (6.9)	3 (12)	.653
Extra opioids	10 (27)	8 (28.6)	.890	5 (17.2)	12 (48)	.015
Watcha > 2 PACU	9 (24.3)	11 (39.3)	.196	1 (3.4)	5 (20)	.054
Length of PACU stay (min)	45 (30-60)	45 (30-56)	.462	45 (45-60)	45 (30-45)	.343
PONV	0	0	1	1 (3.4)	1 (4)	1
SpO ₂ < 95%	3 (8.1)	3 (10.7)	1	0	2 (8)	.210

Tabla 2: Características de los pacientes, consumo de opioides y complicaciones perioperatorias. Análisis de subgrupos según el grupo de intervención. Abreviaturas: IQR, rango intercuartílico; OR: quirófano; PACU: unidad de cuidados postanestésicos; DE: desviación estándar. Opioides adicionales: fentanilo y / o nalbufina en cualquier momento. b Mann-Whitney U.

En el análisis del subgrupo de pacientes con PH observamos una diferencia estadísticamente significativa en el consumo total de opioides perioperatorios (48% en el GC comparado con

17,2% en el GCL; diferencia de incidencias: 30,8%. IC 95: 6,8 a 54,7) y el consumo de fentanilo intraoperatorio (40% en el GC comparado con 10,3% en el GCL; diferencia de incidencias: 29,7%, IC 95%: 7,5 a 51,8). También observamos una diferencia en la incidencia de agitación postanestésica aunque no fue estadísticamente significativa (20% en GC comparado con 3,4% en GCL; diferencia de incidencias: 16,6%, IC 95%: -0,5 a 36,6).

En el subgrupo de pacientes con LL no observamos diferencias en el consumo de opioides perioperatorios (28,6% en el GC comparado con 27% en el GCL; diferencia de incidencias: 1,6%, IC 95%: -20,5 a 23,6) pero si una discreta diferencia en la incidencias de agitación postanestésica (39,3% en el GC comparado con 24,3% en el GCL; diferencia de incidencias: 15%, IC 95%: -7,8 a 37,7).

El porcentaje de pacientes que no necesitaron opioides extras durante el perioperatorio se muestra en la figura 16. No observamos ningún fallo de la técnica regional ni complicaciones relacionadas con ella.

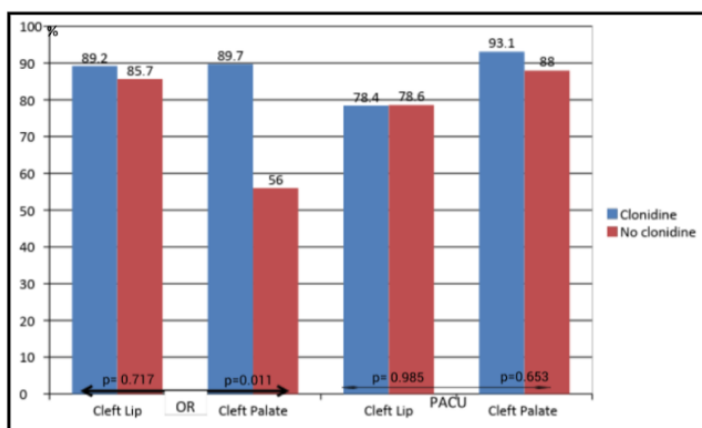


Figura 16: Porcentaje de pacientes que no precisaron analgesia durante los periodos intraoperatorio y posoperatorio. Análisis de subgrupos por tipo de cirugía y grupo de intervención. O: Sala de operaciones, PACU: Unidad de cuidados postanestésicos. El consumo intraoperatorio de opioides incluye fentanilo y nalbufina.

6.3.- Resultados del artículo 3: "Ultrasound guided maxillary nerve block: An anatomic study using the suprazygomatic approach."

En el tercer artículo se utilizaron cuatro especímenes cadavéricos de dos mujeres de 84 y 70 años de edad para la realización del bloqueo ecoguiado del NM por abordaje supracigomático.

La obtención de imágenes de ultrasonido de alta calidad nos permitió observar de manera precisa los movimientos de la aguja así como la difusión de la solución inyectada. La distancia media [rango intercuartil (RIC)] desde la piel hasta el ala mayor del esfenoides y a la FPP medidas en la imagen ecográfica fue de 13 (11-16) mm y 37 (36-43) mm, respectivamente. La mediana (RIC) de la distancia observada desde el ángulo frontocigomático a la PPF por el método del marcador de goma fue de 47 (40-50) mm.

La mediana de orientación de la aguja (RIC) fue de 14 (11-32) grados inferiormente y 15 (10-17) grados posteriormente. En una de las muestras, la entrada de la aguja a la FPP fue difícil por lo que la aguja debió angularse más caudalmente (38º). No se observó colorante extendido en la órbita, fosa craneal, cavidad nasal o cavidad oral en ninguna de las muestras, incluso cuando inyectamos el máximo volumen (5 ml). Sin embargo, en este último grupo observamos propagación del colorante hacia la fosa infratemporal e incluso por encima del músculo temporal, llegando a los nervios temporales profundos, nervios maseterinos y ramas del nervio mandibular (nervios linguales y alveolares inferiores). La FPP, el GPP, el nervio infraorbitario y los nervios palatinos se tiñeron consistentemente en el grupo de 5 ml, pero sólo esporádicamente en el grupo de 1 ml (Figura 17).

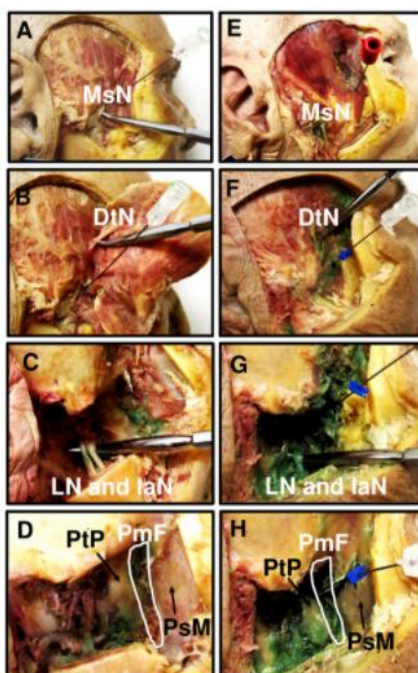


Figura 17: Diseción en serie que muestra la dispersión del colorante después de inyecciones de 1 ml (A – D) y 5 ml (E – H). Diseción de planos superficiales (superior) a profundos (inferiores). DtN = nervio temporal profundo; LN = nervio lingual; IaN = nervio alveolar inferior; MsN = nervio maseterino. D y H muestran la entrada a la fosa pterigopalatina (fisura pterigomaxilar). PmF = fisura pterigomaxilar; PsM = superficie posterior del maxilar; PtP = apófisis pterigoides.

7.- DISCUSIÓN

El objetivo general de esta tesis es conocer la eficacia y seguridad del bloqueo del nervio maxilar (NM) por abordaje supracigomático y el uso de clonidina como adyuvante anestésico en pacientes sometidos a cirugía de fisura labiopalatina (FLP). Los resultados de nuestro trabajo proporcionan evidencia tanto anatómica como clínica de la eficacia del bloqueo del NM en una población de alto riesgo en la que la reducción de las complicaciones relacionadas con el uso de opioides es clínicamente primordial. A continuación se discutirán los resultados más relevantes de nuestros estudios.

7.1.- Eficacia y seguridad de las técnicas empleadas

Nuestra primera hipótesis planteaba que el bloqueo del NM por abordaje supracigomático podría disminuir el consumo de opioides perioperatorios de manera segura en pacientes sometidos a cirugía de FLP. Dada la evidencia disponible hasta la fecha, consideramos necesario realizar una comparación entre este abordaje y las técnicas de bloqueo “convencionales”.

Hasta donde sabemos, nuestro primer artículo es el primer estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego que compara el bloqueo bilateral del NM por abordaje supracigomático (al que nos referiremos como grupo proximal, GP) con los bloqueos periféricos de los nervios infraorbitarios y palatinos (referidos como grupo distal, GD) en una población mixta de pacientes adultos y niños sometidos a cirugía de LL o PH. Nuestros resultados generales mostraron una disminución del consumo de opioides intraoperatorios en el GP. En el análisis de subgrupos observamos una reducción estadísticamente significativa en el consumo de nalbufina intraoperatorios en el GP en pacientes sometidos a cirugía de LL.

7.1.1 “Técnicas convencionales”

Se han utilizado diferentes estrategias con el objetivo de reducir el consumo de opioides y secundariamente, el riesgo de complicaciones respiratorias en la cirugía de FLP. La infiltración local del labio o del paladar con anestésicos locales asociados a un agente vasoconstrictor (adrenalina) ha demostrado ser efectiva en el manejo del dolor perioperatorio y en la disminución del sangrado intraoperatorio. Sin embargo, esta técnica no ofrece una analgesia postoperatoria prolongada. Prabhu y col. observaron que los pacientes que recibieron infiltración local con bupivacaína 0,125% requirieron analgesia complementaria a las dos horas del postoperatorio mientras que en los pacientes que recibieron bloqueo infraorbitario con la

misma solución, ésta fue necesaria a partir de las ocho horas (87). En el caso de la cirugía PH la infiltración local produce además una hidrodisección de la mucosa que facilita la realización de la técnica quirúrgica. Sin embargo, en la cirugía de LL la infiltración preincisional tiende a distorsionar los márgenes de la fisura y puede afectar los resultados estéticos (88).

El bloqueo del nervio infraorbitario parece ser una buena alternativa para el manejo del dolor intraoperatorio y postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía de LL, y ha demostrado ser superior al fentanilo intravenoso, el placebo y a la infiltración local (87, 89-91). Sin embargo, la revisión sistemática publicada en 2016 por Feriani y col. concluye que la calidad de la evidencia que soporta la superioridad del bloqueo infraorbitario frente a placebo y a analgesia intravenosa en niños es baja a muy baja. Los autores sugieren que son necesarios estudios con muestras más grandes y con estandarización del tiempo de observación y de los instrumentos utilizados para medir los resultados, así como la estratificación de la población por grupos de edad (92).

El bloqueo palatino por su parte, también ha demostrado ser efectivo para el manejo analgésico de pacientes sometidos a cirugía de PH. La anestesia completa del paladar requiere del bloqueo de los nervios palatinos mayores y menores y del nervio nasopalatino. En el estudio de Jonnavithula (93), los pacientes que no recibieron bloqueo palatino tuvieron mayor dolor postoperatorio y recibieron el primer rescate analgésico a las 6 horas Vs. 18 hs en los pacientes que recibieron el bloqueo. Una observación interesante de este estudio es la analgesia que obtuvieron al realizar el bloqueo con solución salina. Esta observación ha sido previamente realizada por otros investigadores y la analgesia estaría mediada por la presión-distensión mecánica del nervio (94). En otro estudio Kamath y col. compararon el bloqueo bilateral de los nervios palatinos mayores con la petidina endovenosa en pacientes sometidos a palatoplastia. Los pacientes que no recibieron bloqueo presentaron mayor dolor, mayores requerimientos de analgésicos postoperatorios y una mayor incidencia de agitación postanestésica (95). De manera similar, Madya y col. observaron que los pacientes que recibieron bloqueo del nervio palatino mayor con Bupivacaína 0.25% presentaron una menor frecuencia cardíaca y tensión arterial media así como menor dolor y menores requerimientos de analgésicos postoperatorios que el grupo control. El primer rescate analgésico se administró a las 8 hs Vs 1 hora en el grupo control. El tiempo transcurrido hasta el despertar de la anestesia y hasta el inicio de la tolerancia oral también fue menor el grupo que recibió el bloqueo (96). En nuestros estudios la mayoría de los pacientes no requirieron rescate analgésico con opioides durante las primeras 24 hs. Esto podría deberse al uso de adrenalina

como parte de la solución anestésica así como a la eficacia de nuestro protocolo de analgesia postoperatoria.

Sin embargo, varios aspectos deben ser tenidos en cuenta al realizar los bloqueos infraorbitarios o palatinos. En primer lugar, existe una gran variabilidad anatómica tanto en la localización de los agujeros infraorbitarios y palatinos como en la distribución de los nervios (97-103). Por otro lado, el nervio infraorbitario forma un plexo en el espacio infraorbitario con ramas del nervio facial y su lesión se ha asociado con salivación excesiva postoperatoria y alteraciones sensitivas en este territorio nervioso (102, 104, 105). Además, las ramas terminales del nervio infraorbitario no proporcionan inervación sensitiva de la premaxila ni del suelo nasal. Por lo tanto, el bloqueo del nervio infraorbitario puede proporcionar una analgesia incompleta en los pacientes en los que se realiza una reparación de un LL completo. En nuestra serie no observamos diferencias estadísticamente significativas al analizar los subgrupos de pacientes con LL completo o incompleto. Esto podría deberse a que el tamaño de la muestra no es lo suficientemente grande para alcanzar potencia estadística. Por otra parte, se han descrito complicaciones graves durante la realización de este bloqueo, como la penetración de la aguja en la cavidad orbitaria a través del conducto infraorbitario y la lesión ocular (106-108). Esta complicación ha sido descrita tanto con el abordaje intraoral como con el extraoral. En uno de los pacientes, se observó que la ausencia de paladar en el lado de la lesión podría haber permitido la penetración de la aguja a través del tejido blando sin encontrar la resistencia ósea descrita al realizar la técnica. En nuestros estudios no observamos ninguna complicación ocular probablemente debido a que realizamos un abordaje extraoral orientando la aguja 45 ° en dirección inferior y medial para evitar penetrar en el agujero infraorbitario.

7.1.2 Bloqueo del nervio maxilar

Existen varios trabajos que han estudiado la eficacia del bloqueo supracigomático en niños sometidos a cirugía de PH. En el primero de ellos, Mesnil y col. compararon de manera retrospectiva un grupo de pacientes al que se le realizó bloqueo maxilar por abordaje suprazigomático con un grupo control intervenido bajo anestesia general. Entre los pacientes que recibieron bloqueo, el 45% requirió fentanilo adicional intraoperatoriamente, el 80% requirió dosis extra en forma de bolus de nalbufina (media de 3 bolus en 48 hs) y el 18% de los pacientes recibieron nalbufina en infusión continua. El número de pacientes que requirieron opioides adicionales fue mayor en el grupo de control (90, 100 y 80% para fentanilo, bolus de nalbufina (media de 13 bolus en 48 hs) e infusión de nalbufina respectivamente). La mayor

parte de los pacientes requirió nalbufina durante la primera hora del postoperatorio y sorprendentemente asociada a una puntuación baja en la escala de dolor empleada o en pacientes que no habían requerido opioides adicionales en el intraoperatorio. Esto podría deberse a una suma de factores tales como dolor, agitación post anestésica, ansiedad y uso inapropiado de opioides por sus efectos sedantes (54).

En otro estudio, Sola y col. describieron la eficacia y las características ecográficas del bloqueo del NM por abordaje supracigomático en una población infantil. En esta serie, el 20% de los pacientes requirió nalbufina en perfusión continua y el 64% de los pacientes recibió un bolo de nalbufina, la mayoría de ellos en la URPA y, al igual que en el estudio anterior, asociado a baja puntuación de dolor (55).

En un tercer estudio, Chiono y col. compararon el uso del bloqueo supracigomático con ropivacaína 0,2% versus placebo, sin encontrarse diferencias en las variables hemodinámicas o consumo de opioides intraoperatorios. Sin embargo, reportaron una reducción del 50% en el consumo de morfina durante las primeras 48 hs y una reducción significativa en el número de pacientes que requirieron infusión de morfina (3,6 vs. 31%) en los pacientes que recibieron bloqueo con anestésico local. La reducción del consumo de morfina ocurrió fundamentalmente entre las 2 hs y las 12 hs. La dificultad para diferenciar dolor de agitación postanestésica podría determinar un mayor consumo de morfina y consecuentemente enmascarar los beneficios del bloqueo durante las primeras horas. Por otra parte, el rebote en el consumo de morfina a partir de las 12 hs, probablemente se debe al fin del efecto analgésico del bloqueo (30).

En los tres estudios y al igual que en nuestra serie, la puntuación promedio de dolor fue inferior a 3/10 en los pacientes que recibieron el bloqueo del NM. En nuestra serie, el número de pacientes que requirieron dosis adicionales de opioides intraoperatorios fue más bajo que en los estudios previos. Esta diferencia podría atribuirse al uso de lidocaína en la infiltración local. Además, menos pacientes requirieron nalbufina en todo el período perioperatorio, principalmente en el GP. Esto hecho podría reflejar la eficacia del bloqueo proximal y el efecto beneficioso de la analgesia multimodal de nuestro protocolo. El valor promedio de la escala de dolor postoperatorio fue menor o igual a 3 en ambos grupos con un incremento en la puntuación a partir de las 20 horas, en contraste con los hallazgos publicados por Chiono y col. que reportaron un rebote en el consumo de morfina a las 12 hs del postoperatorio (30). La mayor duración de la analgesia en nuestra serie podría deberse a múltiples factores tales como la analgesia multimodal, los diferentes anestésicos locales empleados y al hecho de que en

nuestro estudio empleamos adrenalina como parte de la solución anestésica. Por otra parte, en nuestra serie todos los pacientes recibieron dexametasona endovenosa como parte del protocolo. Existe evidencia de que la dexametasona tanto perineural como intravenosa pueden prolongar la duración del bloqueo sensitivo y ser efectivas para aliviar la intensidad del dolor postoperatorio y reducir el consumo de opioides en cirugía de extremidad superior(109).

En otro estudio Binet y col. compararon retrospectivamente pacientes que recibieron anestesia general Vs bloqueo supracigomático bilateral con levobupivacaína 0,25% en niños sometidos a cirugía de PH y observaron una reducción del consumo de opioides intraoperatorios (la dosis de sufentanilo fue 4 veces menor en el grupo que recibió bloqueo y además solo el 41% de los pacientes requirió morfina intraoperatoria vs. 100% en el grupo control). Además el tiempo de extubación fue de 9 minutos vs. 25 minutos para el grupo con bloqueo vs. el grupo control respectivamente. De igual manera, el consumo de nalbufina postoperatoria se redujo casi un 50% en los pacientes que recibieron bloqueo (30, 50).

Elyazed y col. observaron que tanto el bloqueo supracigomático como el bloqueo palatino con bupivacaína 0,25% disminuyen el dolor postoperatorio comparado con el grupo control. Sin embargo, el bloqueo supracigomático ofrece una analgesia superior, disminuye la necesidad de rescates analgésicos y el tiempo de inicio de la tolerancia oral, comparado con el bloqueo palatino. El porcentaje de pacientes que requirió fentanilo intraoperatorio fue del 66%, 30% y 16.6% para los grupo control, bloqueo palatino y bloqueo supracigomático, respectivamente. En cuanto al consumo de petidina postoperatoria, fue necesaria en el 76.6%, 36.6% y 10% de los pacientes y en unas dosis medias de 8 mg, 3,7 mg y 0,7 mg para el grupo control, bloqueo palatino y bloqueo supracigomático respectivamente. De igual manera el tiempo hasta el primer rescate analgésico y el tiempo hasta iniciar tolerancia oral fue de 79,7 minutos y 10,2 horas para el grupo control; 260 minutos y 7,1 horas en los pacientes que recibieron bloqueo palatino y de 482 minutos y 5,5 horas para el grupo del bloqueo supracigomático (110).

En contraste con los estudios previamente comentados, Botros y col. observaron que el bloqueo del nervio palatino mayor con levobupivacaína 0,25% en niños sometidos a palatoplastia, ofrece una analgesia intraoperatoria superior a la conseguida con el bloqueo maxilar por abordaje supracigomático con la misma solución anestésica. Evaluaron en 40 pacientes los cambios hemodinámicos y el consumo de fentanilo intraoperatorio. A pesar de no registrar diferencias significativas en los parámetros hemodinámicos, el porcentaje de pacientes que requirió dosis extra de fentanilo intraoperatorio fue significativamente menor en el grupo que recibió bloqueo del nervio palatino comparado con el grupo supracigomático

(20% vs. 50%). Sin embargo, los autores no reportan la escala empleada para la valoración del dolor y por otra parte, llama la atención la obtención de una analgesia superior bloqueando sólo parcialmente el paladar, dado que no bloquean los nervios palatinos menores ni nasopalatinos. Por otra parte, los autores utilizaron 1 ml de levobupivacaína para el bloqueo del nervio maxilar. De acuerdo con nuestros hallazgos en el estudio en cadáveres, el NM no fue consistentemente cubierto al inyectar este volumen, lo que podría traducirse en una eficacia sólo parcial de la técnica (111).

Mohamad y col. compararon el efecto analgesico de bupivacaína Vs levobupivacaína en bloqueo supracigomático en niños sometidos a cirugía de paladar y no hallaron diferencias significativas en los cambios hemodinámicos intraoperatorios, ni en el dolor y consumo de nalbufina postoperatoria. El tiempo medio hasta la administración del primer rescate analgésico fue de 12 hs en el grupo de levobupivacaína vs. 14 hs en el grupo de bupivacaína (112). En nuestra serie la duración de la analgesia fue mayor y los aspectos que podrían explicar esta diferencia han sido previamente discutidos.

El análisis de subgrupo de pacientes según el tipo de cirugía realizada arroja en nuestra serie una mayor reducción en el consumo intraoperatorio de nalbufina en los pacientes operados de LL que en aquellos intervenidos de PH. Esto podría deberse a que el dolor en la articulación temporomandibular causado por la colocación del retractor Digman durante la cirugía de paladar podría haber aumentado el consumo intraoperatorio de opioides en ambos grupos, enmascarando así la diferencia en el efecto analgésico sobre el área bloqueada. Además, la inervación sensitiva del paladar blando y la orofaringe involucra otros nervios además del nervio trigémino (glossofaríngeo y vago). Estos nervios podrían bloquearse con un anestésico local de acción prolongada durante el bloqueo palatino pero no durante un bloqueo proximal del NM, subestimando el beneficio de este último. No existen estudios para comparar con nuestros hallazgos dado que hasta donde sabemos, el bloqueo del NM no ha sido empleado para cirugía de LL.

7.1.3 Complicaciones respiratorias

Debido a la disminución postquirúrgica del diámetro de la vía aérea, existe un alto riesgo de obstrucción de la misma y de hipoxemia en el postoperatorio inmediato tras cirugía de FLP. Este riesgo aumenta ante la presencia de otras anomalías congénitas y secuencia de Pierre Robin, pacientes que reciben opioides y la presencia de infección respiratoria alta preoperatoria. Los niños con un defecto más severo o fisuras bilaterales presentan una incidencia significativamente mayor de complicaciones respiratorias perioperatorias (8,9%)

que aquellos con LL simple (1,7%, $P < 0,05$) (25, 26, 113, 114). En nuestra serie, 8 de los 114 pacientes presentaron una Sat de O₂ menor del 95% (cuatro en cada grupo) que se resolvió con oxigenoterapia a través de mascarilla facial. Siete de ellos habían sido intervenidos de LL y uno de PH. Cuatro eran niños (tres menores de 1 año y uno de 9 años) y cinco habían recibido opioides adicionales. Dadas las características del centro donde se realizaron los estudios y la epidemiología de la entidad en la región; en nuestros estudios la proporción de pacientes con otras malformaciones asociadas o la presencia de secuencia de Pierre Robin que condicionase un compromiso severo de la vía aérea fue probablemente menor que en otras series.

7.2.- Clonidina como adyuvante anestésico

Nuestra segunda hipótesis planteaba que el uso de clonidina como adyuvante anestésico en el bloqueo supracigomático podría disminuir la incidencia de agitación postanestésica así como el consumo de opioides perioperatorios en los pacientes sometidos a cirugía de FLP.

La agitación postanestésica es un fenómeno no del todo conocido y numerosos factores han sido propuestos como posibles causas, entre las que se incluyen el uso de sevoflurano durante el mantenimiento anestésico, la presencia de ansiedad preoperatoria o dolor postoperatorio, el temperamento del paciente, inmadurez psicológica, predisposición genética y despertar rápido tras la anestesia, entre otros (115, 116). El desbalance de neurotransmisores como la dopamina, acetilcolina y serotonina o la depresión de centros inhibidores del sistema nervioso central asociada al uso de anestesia han sido propuestos como posibles mecanismos asociados a esta entidad.

Existen diferentes teorías para explicar el efecto beneficioso de los α_2 -agonistas en la prevención de la agitación postanestésica. La clonidina es un agonista mixto de los receptores adrenérgicos α_1 y α_2 que reduce la liberación de noradrenalina a nivel central y periférico. A nivel central lo hacen fundamentalmente en el locus coeruleus, facilitando la acción de neuronas inhibitoras que juegan un importante rol en su efecto sedante y ansiolítico (117). Este mecanismo podría explicar la reducción en la incidencia de agitación postanestésica en pacientes que reciben anestesia general para procedimientos no dolorosos o en intervenciones realizadas bajo anestesia general complementada con técnicas de anestesia regional (33-35, 118, 119). En los terminales presinápticos a nivel periférico, los alfa 2 agonistas limitan la propagación de estímulos dolorosos y han demostrado presentar propiedades analgésicas que se traducen en una reducción de los requerimientos anestésicos y del consumo de opioides.

7.2.1 Efecto sobre la incidencia de agitación postanestésica

Numerosos estudios han demostrado que el uso de clonidina o dexmedetomidina reduce significativamente la incidencia de agitación postanestésica en niños (33, 34, 118, 120-122). Sin embargo, existe poca evidencia de su uso en nuestra población de estudio. Peng y Zhang estudiaron la incidencia de agitación postanestésica en pacientes sometidos a cirugía de PH y observaron que ésta fue del 15% en pacientes que recibieron infusión continua de dexmedetomidina ($0,8 \mu\text{g}/\text{kg}-1/\text{min}-1$) comparado con un 90% en el grupo control (121). En nuestro estudio la incidencia global de agitación postanestésica fue del 15,2% vs. 30,2% para los pacientes que recibieron clonidina y los del grupo control, respectivamente; mientras que en el subgrupo de pacientes ≤ 5 años la incidencia fue del 30,3% vs. 52% respectivamente. Dado que el dolor es uno de los factores asociados a agitación postanestésica; la menor incidencia en nuestra población podría reflejar el beneficio de nuestro protocolo de analgesia multimodal que incluye el uso de anestesia regional.

7.2.2 Efecto sobre el consumo de opioides

Surana y col. observaron que una dosis de carga de $1 \text{ mcg}\cdot\text{kg}-1$ de dexmedetomidina seguido de una infusión de $0,5 \text{ mcg}\cdot\text{kg}-1\cdot\text{hr}$ reduce los requerimientos de anestésicos inhalatorios y de opioides intraoperatorios. Además el dolor postoperatorio y la incidencia de agitación postanestésica fueron significativamente menores y el tiempo hasta el primer rescate analgésico fue mayor; sin afectar el tiempo de estancia en la URPA (123).

En nuestro estudio encontramos una reducción en el consumo perioperatorio de opioides y en la incidencia de agitación postanestésica en los niños sometidos a cirugía de paladar que recibieron clonidina como adyuvante de la bupivacaína. Esta tendencia también se observó en la cirugía de LL pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. El bloqueo bilateral del nervio maxilar ofrece anestesia completa para la cirugía de LL. Sin embargo, en la cirugía de PH, la contribución del nervio glosofaríngeo y neumogástrico a la inervación sensitiva del paladar blando y orofaringe, así como el estímulo doloroso causado en la articulación temporomandibular (ATM) por el retractor de Dingman no son avilidos por el bloqueo del nervio maxilar. Esto sugiere que el efecto analgésico de la clonidina podría contribuir, al menos en parte, a la menor incidencia de agitación postanestésica.

7.2.3 Efecto sobre la duración de la analgesia y el dolor postoperatorio

La duración de la analgesia postoperatoria con bupivacaína varía entre 8 y 20 horas (87, 124). El efecto de los $\alpha 2$ agonistas sobre la duración de los bloqueos periféricos es controvertido. Se

ha propuesto que la adición de clonidina y dexmedetomidina a anestésicos locales (AL) en bloqueos nerviosos periféricos prolonga el bloqueo sensitivo y la duración de la analgesia mediante diferentes mecanismos. Por un lado, ejercen un efecto vasoconstrictor local que disminuiría la absorción sistémica del AL. Además la clonidina podría acoplarse a receptores adrenérgicos α_2 modificando la excitación neuronal (72, 125, 126) e incluso ejercer una acción analgésica periférica mediante la liberación de sustancias simil encefalinas (127). Obayah y col. observaron que agregar dexmedetomidina a bupivacaína 0.25% en el bloqueo del nervio palatino reduce significativamente el dolor postoperatorio y prolonga el tiempo hasta el primer rescate analgésico cuando se compara con bupivacaína sola (22 hs Vs 14 hs respectivamente) (128). De igual manera, Jindal y col. reportaron que la adición de 1 mcg/kg de clonidina a bupivacaína 0,25% en el bloqueo infraorbitario reduce significativamente los requerimientos anestésicos y prolonga la analgesia postoperatoria en una media de 109,24 minutos (19,5%) en niños sometidos a cirugía de LL (32). Cucchiario y Ganesh (31) demostraron que agregando clonidina a bupivacaína o ropivacaína a bajas concentraciones prolonga significativamente la duración del bloqueo sensitivo (17,2 hs Vs 13,2hs) y motor (9,6 hs vs 4,3 hs) en niños, independientemente del tipo de bloqueo. En contraste, estos autores no observaron beneficios significativos con concentraciones mayores de anestésicos locales; lo cual coincide con algunos estudios previos (129, 130).

En un estudio publicado recientemente, Mostafa y col. observaron que agregar 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de dexmedetomidina a bupivacaína 0,125% en el bloqueo del NM por abordaje supracigomático mejora la analgesia postoperatoria en cirugía de FLP. En el grupo control todos los pacientes requirieron rescate analgésico, recibiendo el primer rescate entre las 8 y las 12 hs del postoperatorio y con una media de 2-3 rescates en 24 hs mientras que ningún paciente requirió rescates en el grupo que recibió dexmedetomidina (131).

Nuestro estudio no fue específicamente diseñado para evaluar la duración del bloqueo maxilar pero observamos que la mayoría de los pacientes no requirieron rescates de opioides durante las primeras 24 horas del postoperatorio en ninguno de los dos grupos. Factores asociados a esta observación han sido discutidos previamente.

7.2.4 Efecto sobre la sedación postoperatoria y la permanencia en URPA

Los agonistas adrenérgicos α_2 frecuentemente se utilizan por sus propiedades sedantes y ansiolíticas. Sin embargo, la sedación residual o somnolencia puede prolongar la estancia de los pacientes en la URPA. Este efecto parece ser dosis dependiente y más probable tras la administración por vía caudal o endovenosa (EV) de dosis de 2 mcg.kg⁻¹ o mayores (35, 132,

133). En nuestro estudio los pacientes permanecieron en URPA una media de 45 minutos y la mayoría de los pacientes estuvieron tranquilos y colaboradores durante la hospitalización sin existir diferencias entre los grupos.

Guler y col. observaron que 0,5 mcg.kg-1 de dexmedetomidina EV prolonga significativamente el tiempo de despertar y extubación comparado con el grupo placebo (120). De igual manera, Bergendahl y col. compararon la premedicación vía rectal con midazolam 0,3 mg/kg Vs clonidina 5 mcg/kg en niños programados para realización de adenotonsilectomía y observaron que los niños que recibieron clonidina presentaron una sedación ligeramente superior en el postoperatorio inmediato y estuvieron más calmados y sedados durante las primeras 24 hs según la valoración realizada por los padres. Sin embargo, el 75% de los padres preferían que sus hijos estuvieran calmados y sedados durante el primer día del postoperatorio (134). Por tal motivo, la repercusión clínica de estos hallazgos debería ser contrarrestada con los beneficios de su utilización como son un despertar y extubación más progresivos, menor incidencia de agitación postanestésica, menor dolor y menor número de eventos respiratorios en el postoperatorio.

7.3.- Estudio anatómico

Entre los diferentes tipos de abordajes del NM en la FPP se ha propuesto que el acceso supracigomático sería el más seguro dada la trayectoria de la aguja (55, 63, 64). Sin embargo, basándonos en la evidencia existente hasta la fecha consideramos que aún existían ciertos aspectos relacionados con la técnica que merecen ser estudiados. Nuestra tercera hipótesis planteaba que la cantidad de anestésico local tradicionalmente utilizado para la realización del bloqueo maxilar es excesiva para el volumen de la FPP.

Hasta donde sabemos, nuestro estudio constituye la primera validación anatómica reportando la distancia desde el ángulo frontocigomático a la FPP, así como la angulación que debe seguir la aguja y la difusión de la solución inyectada al realizar el bloqueo del NM por abordaje supracigomático en población adulta.

7.3.1 Distancia de la piel a la fosa pterigopalatina

En nuestro estudio encontramos que la distancia desde la piel hasta el ala mayor del esfenoides fue una mediana (RIC) 13.5 (11,2-16,5) mm por imagen ecográfica, y que la distancia desde la piel a la FPP fue de mediana (RIC) 37 (36,2-43) mm y 47.5 (40,5-50) mm, al realizar las mediciones mediante ecografía y mediante un marcador en la aguja, respectivamente. Esta discrepancia podría deberse al hecho de que la imagen ecográfica se

obtuvo desde el área infracigomática mientras que la técnica del marcador en la aguja mide la distancia desde el ángulo frontocigomático. Por otra parte, la presión ejercida en el transductor del ecógrafo al obtener la imagen podría acortar dicha distancia.

Utilizando imágenes tomográficas y reconstrucción en 3D de 55 niños de entre 1 semana y 16 meses de edad (media 8,5 meses) Captier y col. describieron que las distancias desde la piel a nivel del ángulo frontocigomático hasta el ala mayor del esfenoides (medida en el plano axial) y hasta la FPP (medida en el plano oblicuo), eran de 24,1 mm +/- 2,7 y 47,4 mm +/- 4,1, respectivamente (64).

Prigge y col. estudiaron 3 diferentes abordajes a la FPP: (i) supracigomático, adyacente al borde lateral de la órbita, a nivel del punto medio de la cavidad orbitaria, (ii) a nivel del ángulo frontocigomático (iii) a nivel infracigomático, en el punto de intersección entre una línea vertical extendida a lo largo del borde lateral de la órbita y una línea perpendicular que corre por el borde lateral de la superficie inferior del proceso cigomático del maxilar. Los autores simularon estas tres técnicas en cráneos secos y en cadáveres de niños que dividieron según la edad en neonatos (0-28 días) y niños (28 días a un año). Consideraron las mediciones realizadas en los cráneos secos como "ideales", dada la posibilidad de ver la FPP y dirigir la aguja fácilmente. Por el contrario, las medidas obtenidas en cadáveres fueron consideradas como "reales" dada la mayor similitud con la práctica clínica. Consideraron que una técnica era efectiva si no existían diferencias entre las mediciones "ideales" y las "reales". En cráneos secos de neonatos la aguja se introdujo para las tres técnicas 24,40 mm, 22,34 mm and 24,14 mm, respectivamente mientras que esta distancia fue de 32,73 mm, 31,48 mm y 34,77 mm en cráneos de niños, respectivamente. En los cadáveres de neonatos estas distancias fueron 21.6 mm, 21,1 mm and 21,33 mm; y en cadáveres de niños, estas distancias fueron de 27,74 mm, 26,74 mm, and 28,55 mm, lo cual destaca la importancia de cómo las variaciones a lo largo del desarrollo y las diferencias en la proporción de tejidos pueden afectar estas distancias de seguridad. Los autores concluyen que el abordaje supracigomático desde el ángulo frontocigomático produce los resultados más consistentes en cadáveres pediátricos. Utilizando este abordaje la aguja se debe avanzar horizontalmente por unos 20 mm en neonato y 30 mm en niños menores de un año (135).

Marston y col. analizaron las distancias desde el ángulo frontocigomático hasta el ala mayor del esfenoides y hasta la FPP (a nivel del agujero redondo mayor) en imágenes tomográficas de niños de 0 a 18 años. Los autores observaron una correlación directa entre la edad en años y todas las distancias medidas; siendo la distancia media desde la piel a nivel supracigomático al

agujero redondo mayor de 38,5 (DE \pm 4,7) mm en pacientes de 0 a \leq 12 meses, 41,5 (DE \pm 2,8) mm en pacientes de $>$ 5 a \leq 8 años y 47,1 (DE \pm 3,2) mm en pacientes $>$ 13 a \leq 18 años. Los resultados del presente estudio encontraron que la distancia media desde la piel a nivel supracigomática hasta la parte medial de la FPP aumentó en 1,2 cm de 4,5 cm en la población de 0 a \leq 12 meses a 5,7 cm en la población de $>$ 13 a \leq 18 años (136).

La mayoría de las estructuras craneofaciales, incluido el cráneo, la base del cráneo, el cigoma y el maxilar crecen a un ritmo lento durante la niñez. Excepto por el aumento de la longitud de la mandíbula y el crecimiento alveolar vertical, la mayoría de las mediciones del crecimiento craneofacial caen dentro de los valores de error durante intervalos de tiempo de 1 año. El tamaño y el crecimiento del cráneo y la base del cráneo están determinados por el crecimiento del cerebro. Al nacer, el ancho del cráneo y la longitud de la base del cráneo han alcanzado el 65% y el 55% de sus dimensiones adultas finales, respectivamente (137). Para nuestro estudio, resulta particularmente importante el crecimiento de la parte superior de la cara, ya que está relacionado con las dimensiones anatómicas de la FPP. El ancho de la parte superior de la cara puede describirse como la distancia bicigomática y es, en promedio, el 60% del tamaño del adulto al nacer. Desde los 2 años hasta la edad adulta, la distancia bicigomática aumenta en promedio 32 mm (31%), en los hombres y 27 mm (26%), en las mujeres (138).

Como sustituto de la medición de estas distancias en la población adulta, Stajcic y col. realizaron bloqueo del NM en pacientes despiertos, utilizando agujas espinales de 20 G y 80 mm de longitud, marcadas a 50 mm de la punta con un marcador de goma. Cuando el marcador se aproximaba a la piel, se le explicaba al paciente que notifique al operador cuando notara gotas de anestésico local en la nariz o la garganta, lo cual significa que la punta de la aguja había alcanzado la pared medial de la FPP y había penetrado en la mucosa nasal que separa la cavidad nasal del agujero esfenopalatino. Entonces la aguja era retirada 3-5 mm y se administraban 3 ml de anestésico local previa aspiración negativa. Desafortunadamente los autores no reportan la distancia exacta a la que encuentran la FPP, por lo que resulta imposible realizar comparaciones (1).

De manera similar, Bouzinac y col. utilizaron una aguja 22G, 50 mm de longitud para realizar el bloqueo ecoguiado del NM por abordaje supracigomático en adultos. La aguja se introdujo con una inclinación de 45 grados con respecto a la piel y se avanzó hasta la FPP utilizando un abordaje fuera de plano. Sin embargo, estos autores tampoco reportan las distancias a la que se encuentra la FPP (139).

7.3.2 Angulación de la aguja

Existe discrepancia en la literatura con respecto a la angulación con la que se debe introducir la aguja a nivel del ángulo frontocigomático para alcanzar la FPP. De acuerdo con nuestro estudio, la aguja debería seguir una trayectoria de $14,5^\circ$ inferior y $15,3^\circ$ posterior, lo cual es consistente con los resultados publicados por Prigge y col.; quienes describieron que la aguja debería seguir una trayectoria posterior, hacia un punto inmediatamente anterior al trago contralateral (aproximadamente entre 8° y 15°) para alcanzar la FPP, “deslizándose” por la pared posterior del maxilar.

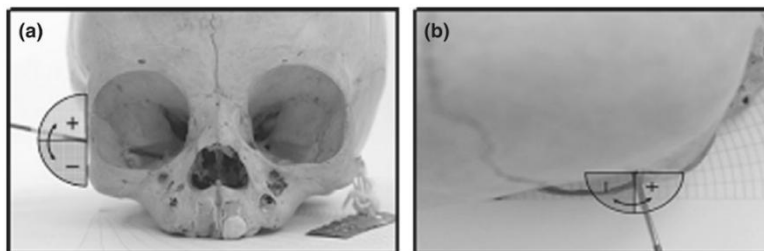


Figura 18: Anterior view and (b) superior views of the pediatric skull indicating the superior/inferior and anterior/posterior angles of the needle, respectively (135).

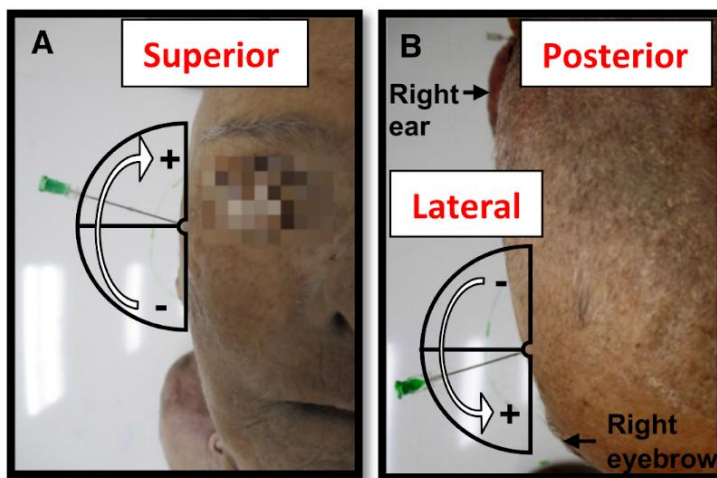


Figura 19: Determinación de la colocación y angulaciones de la aguja. (A) Vista anterior del lado derecho de la cara y ángulo superior / inferior de la aguja. (B) Vista superior del lado derecho de la cabeza y ángulo anterior / posterior de la aguja. Una caja pixelada se encuentra al nivel de la cavidad orbital.

Estos hallazgos son diferentes de los previamente publicados en otros estudios tanto en niños como adultos. Stajcic y Todorovic, describieron que la aguja debe orientarse 60° en el plano sagital y 10° en el plano horizontal. A pesar de no definir de qué manera realizaron la medición de dichos ángulos; puede evidenciarse en una de las imágenes de dicho artículo que la orientación de la aguja es antero-posterior.

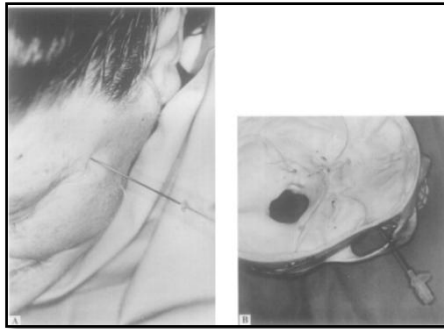


Figura 20: The injection needle is introduced from the zygomatic angle at 60° to the sagittal plane and 10° to the horizontal plane. (A) The injection needle with the rubber marker fitted approximately 50 mm from the tip ready to be inserted in a patient, (B) Simulation of the injection technique on the skull (1).

Por su parte Captier y col. describieron que en niños, la aguja debe orientarse $19,6^\circ \pm 5,1^\circ$ anterior y $8,7^\circ \pm 2,8^\circ$ inferior para alcanzar la FPP desde el ángulo frontocigomático. Este ángulo anterior de aproximadamente 20° , definido como ángulo alfa, surge de la intersección entre una línea que cursa desde el ángulo frontocigomático al ala mayor del esfenoides y otra desde dicho ángulo a la parte media de la FPP.

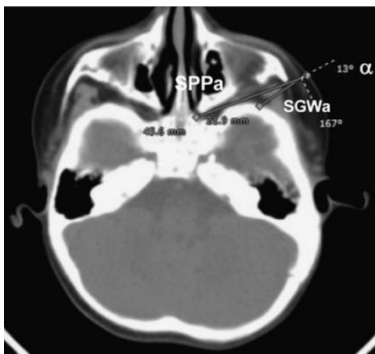


Figura 21: Measurements in the axial plane: distance skin to greater wing of sphenoid (SGWa), skin to pterygopalatine fossa (SPPa), and α angle (64).

De manera similar, Marston y col. realizaron la medición de los ángulos de re-orientación de la aguja utilizando las mismas referencias que Captier y col. en niños de entre 0 y 18 años y observaron que los valores permanecen clínicamente similares a lo largo del tiempo y con una variación máxima de solo 3° entre los grupos. Según estos autores, los ángulos anterior (o ángulo alfa) e inferior (ángulo beta) son de $11 (DE \pm 2,1)$ y $9,0 (DE \pm 2,5)$ grados en el grupo de $0 \leq 12$ meses y de $12,4 (DE \pm 1,9)$ y $12,1 (DE \pm 3,2)$ grados, respectivamente en el grupo de edad > 13 a ≤ 18 años (136).

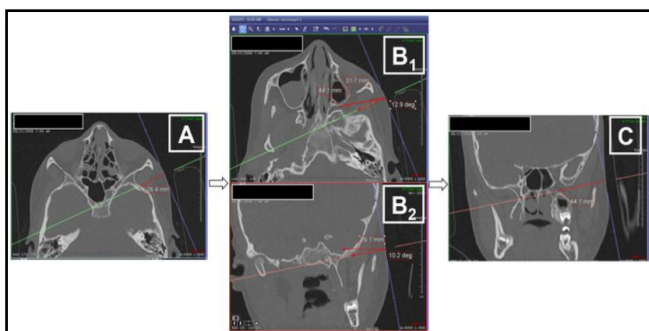


Figura 22: Screenshots from Aquarius iNtuition (Ver. 4.4.11, TeraRecon, Inc., Foster City, CA) image-processing software showing measurements from the skin at the frontozygomatic angle to the greater wing of the sphenoid on an axial CT image (A), the angle of anterior re-orientation on an axial CT image (B1), the angle of inferior re-orientation on a coronal CT image (B2), and the final needle trajectory passing through the pterygopalatine fossa to the foramen rotundum on a coronal CT image (C)(136).

Dado que en este último estudio se observa que los ángulos permanecen prácticamente invariables a lo largo del crecimiento cuando se utiliza un mismo protocolo de medición, podría inferirse que las discrepancias entre estudios pueden deberse fundamentalmente a diferencias en las técnicas de medición y del software radiográfico. Por ejemplo, el lugar donde se localiza radiográficamente el ángulo frontocigomático puede variar según la interpretación del investigador de la tomografía computarizada. Otro factor fundamental son los dos componentes que intervienen en la definición de los ángulos. En los estudios de Marston y col. y Captier y col., si bien la aguja debe re-orientarse en sentido anterior con respecto a una línea trazada entre el ángulo frontocigomático y el ala mayor del esfenoides; al observar la trayectoria final de la aguja en el plano axial, se aprecia que ésta presenta una orientación antero-posterior con respecto a una línea paralela a la línea media del cráneo. De hecho, de poder proyectar imaginariamente dicha línea hacia el lado contralateral, podría inferirse que coincide con un punto inmediatamente anterior al trago contralateral, coincidiendo con los hallazgos de Prigge y col. (135) y los de nuestro estudio.

Otros autores han demostrado la reproductibilidad de la técnica y su eficacia clínica en niños sometidos a cirugía de PH (30). Bouzinac y col. reportaron la eficacia del bloqueo del NM ecoguiado en adultos sometidos a osteotomía maxilar bajo anestesia general. Estos autores utilizaron un abordaje fuera de plano, con una sonda lineal orientada 45° en posición infracigomática y la aguja orientada 45° con respecto a la piel del ángulo frontocigomático (139).

Sorprendentemente, a pesar de las diferencias técnicas entre estudios, todos los autores han reportado buenos resultados analgésicos tanto intra como postoperatorios. Sería razonable asumir, que en numerosos estudios, excepto en los que se ha comprobado la posición de la aguja mediante imagen ecográfica, ésta probablemente no haya estado realmente en la FPP y que la eficacia del bloqueo esté relacionada con el alto volumen de anestésico local inyectado. Por este motivo, resulta de suma importancia la estandarización del modo de medición de los ángulos para asegurar la verdadera posición de la punta de la aguja en la FPP y así mejorar tanto la eficacia como la seguridad de esta técnica, permitiendo una mejor cobertura del nervio con menores volúmenes de anestésico local así como poder realizar comparaciones más directas entre diferentes estudios.

7.3.3 Volumen inyectado

Otro aspecto importante de la técnica es conocer el volumen necesario de anestésico local para realizar un bloqueo consistente y seguro del NM, así como los potenciales sitios de

difusión del mismo. Por este motivo, resulta de gran importancia el conocimiento de las dimensiones y el volumen de la FPP así como sus variaciones a lo largo del crecimiento. En este sentido, Slavkin y col. estudiaron la longitud del canal pterigopalatino y la FPP y su relación con la altura de la órbita en 137 cráneos de diferentes razas y edades (desde prematuros a 19 años de edad) y observaron que ambos parámetros aumentan en longitud con la edad y que no existían diferencias en cuanto a sexo ni raza. La longitud media del canal y la FPP al nacimiento es de 8 mm (SD \pm 2 mm) y las mayores variaciones ocurren durante los 10 primeros años de vida. La altura de la órbita alcanza proporciones adultas entre los 7 y los 10 años de edad. Por cada 1 mm que aumenta la altura de la órbita, el canal y FPP aumentan 0,79 mm entre los 0 y los 6 años y 1,7 mm desde los 6 años a la edad adulta. Para la edad de 10 años, la longitud del canal y FPP es de 30 mm (SD \pm 1,8). Esto evidencia que el cráneo y el macizo facial constituyen un complejo de estructuras dinámicas cuyo crecimiento se encuentra influenciado por diferentes factores. Durante los 2 primeros años de vida, el cerebro alcanza prácticamente el 75% de su crecimiento mientras que sólo dos tercios del crecimiento maxilofacial se alcanzan a los 10 años de edad. Considerando que el agujero redondo mayor forma parte de la base de cráneo, se asume que su posición, y por tanto la extensión superior de la FPP, son relativamente estables a partir de los 2 años de edad. Por lo tanto, el complejo maxilofacial con su musculatura serían los principales determinantes del crecimiento de la FPP (140).

Marshall observó que los huesos etmoides y esfenoides se articulan con todos huesos craneofaciales (excepto la mandíbula) y que el complejo esfeno-etmoidal alcanza dimensiones adultas alrededor de los 7 años de edad. Factores tanto internos (cerebro, globos oculares) como externos (musculatura, senos paranasales, dentición posterior) condicionan el modelado y dimensiones de la parte anterior de la base del cráneo incluyendo el canal y la FPP.

Coronado y col. calcularon el índice cefálico, el índice facial superior y el volumen de la FPP en 71 cráneos de adultos y observaron que el volumen medio de la FPP es de 1.2 ml (DE 0,297) y que no se ve influenciado por los índices cefálico y facial superior (67).

De igual manera, Stajcic y col. describieron que el volumen de la FPP en 85 cráneos secos de adultos fue de 0.7 cm³ (0,1 - 1 cm³) y el ancho de 5 mm (1-9 mm): mientras que la altura y la profundidad fueron de 18 mm y 13 mm a la derecha y de 17 mm y 15 mm a la izquierda, respectivamente y con una gran variabilidad en la profundidad (6-22 mm) (66).

A pesar de los volúmenes previamente reportados en cráneo secos, la cantidad de anestésico local recomendada para realizar el NM es de 3 a 5 mL, basándose en hallazgos empíricos (1, 45, 47, 141).

Estos volúmenes no sólo son superiores a los descritos en cráneos secos, sino que además debemos tener en cuenta que in vivo la FPP contiene numerosas estructuras vasculonerviosas, tejido conectivo y adiposo. Por tal motivo, resulta lógico pensar que la capacidad volumétrica de la FPP es aún menor y que el exceso de AL inyectado podría retornar a la fosa infratemporal a través de la FPM, penetrar al conducto infraorbitario o a la cavidad orbitaria a través de la hendidura orbitaria inferior o a la fosa craneal media a través del agujero redondo mayor. Esto podría explicar ciertas complicaciones como la cefalea súbita o la diplopia que refieren ciertos pacientes a los que se les realiza el bloqueo estando despiertos o incluso complicaciones más graves como la anestesia a nivel del tronco cerebral (1, 61, 142-144). Por tal motivo, se ha propuesto que muchas de estas complicaciones podrían ser evitadas utilizando menores volúmenes de anestésico (67, 141).

En nuestra serie observamos que inyectando 5 ml de solución el NM se tiñe de manera consistente, pero una importante cantidad de la solución inyectada difunde retrógradamente hacia la fosa infratemporal e incluso por encima (superficial) del músculo temporal, alcanzando ramas del nervio mandibular, nervios maseterinos y nervios temporales profundos. Por el contrario, inyectando 1 ml de la solución, ésta no difunde hacia la fosa infratemporal o la cantidad es mínima, pero la tinción completa del NM fue menos consistente.

A pesar de que la tinción del nervio no significa necesariamente que exista una correlación directa con la difusión de anestésico local en el nervio y su eficacia clínica; en las series publicadas en las que el bloqueo del NM se realizó de manera ecoguiada, a pesar de que éste no pudo ser identificado, la visualización de la difusión del anestésico local se asoció a bajos requerimientos de opioides por lo que podría asumirse la eficacia de la técnica (55, 145).

Nuestros hallazgos demuestran que 5 ml de solución exceden ampliamente la capacidad de la FPP y condiciona el bloqueo inespecífico de otras estructuras nerviosas anatómicamente próximas y el riesgo potencial de efectos adversos. Por otra parte, según nuestros hallazgos un volumen ligeramente superior a 1 ml podría ser necesario para asegurar un bloqueo eficaz del NM. Esto podría explicar los hallazgos de Botros y col. en los que inyectando 1 ml de levobupivacaína 0.25% el bloqueo ecoguiado del NM fue menos eficaz que el bloqueo del nervio palatino mayor (111).

En uno de nuestros especímenes, la entrada de la aguja en la FPP fue especialmente dificultosa, requiriendo una mayor angulación caudal de la misma. Se han descrito variaciones anatómicas de la FPM que podrían condicionar esta dificultad para alcanzar la FPP. Stajcic y col. observaron la presencia de un proceso esfenoidal prominente en un 15% de los cráneos y una FPM estrecha (<2 mm) en un 8% de los especímenes estudiados (66). Estas variaciones anatómicas deben ser tenidas en cuenta a la hora de realizar esta técnica dado que podría resultar dificultoso reproducir la angulación recomendada de la aguja en algunos de nuestros pacientes.

7.3.4 Seguridad del bloqueo del nervio maxilar

El abordaje de la FPP desde el ángulo frontocigomático ha sido propuesto como el más seguro, sencillo y confiable entre todos los descritos dado que se evita el riesgo de penetrar en la base de cráneo y en la cavidad orbitaria (1). Por otra parte, las referencias anatómicas son más superficiales y fáciles de identificar, simplificando la técnica y mejorando su eficacia y seguridad (65). En nuestro estudio no observamos difusión de la solución dentro de la órbita ni en la fosa intracraneal incluso utilizando grandes volúmenes (5 ml), lo que sugiere una gran seguridad de la técnica. Esto se correlaciona con los hallazgos clínicos dado que en ninguno de los estudios publicados hasta la fecha en los que se utiliza el abordaje supracigomático se han observado complicaciones graves, a pesar de los volúmenes utilizados.

En los últimos años se han publicado estudios describiendo el abordaje infracigomático ecoguiado de la FPP con la aguja avanzando mediante un abordaje en plano tanto por vía anterior como posterior. Nader y col. describieron el abordaje infracigomático por vía posterior. Colocando la sonda del transductor longitudinalmente justo debajo del hueso cigomático, superior a la muesca mandibular y anterior al cóndilo mandibular, la aguja se inserta en el plano paralelo a la sonda y se avanza de lateral a medial y de posterior a anterior hacia la FPP. La boca del paciente debe estar ligeramente abierta y el transductor inclinado ligeramente hacia cefálico para evitar la sombra acústica de la apófisis coronoides (146-148).

Por el contrario, Kampitak y col. describieron en diez cadáveres el abordaje infracigomático de la FPP por vía anterior. La aguja se avanza utilizando un abordaje en plano de anterior a posterior y de lateral a medial hasta el borde anterior de la parte superior de la apófisis pterigoides; entonces se retira y reorienta medialmente para avanzar por 1 a 2 mm. Tras la inyección de 3 ml de azul de metileno observaron trazas de azul de metileno dentro de la FPP, que tiñeron el NM, el GPP, los nervios palatinos mayor y menor y los nervios alveolares

superior medio y posterior. Además, identificaron tinciones de azul de metileno en el foramen infraorbitario en 8 cadáveres (59). Estos autores postulan que el abordaje anterior a la FPP podría representar una técnica más segura en comparación con el abordaje posterior al evitar la punción de glándula parótida, ramas del nervio facial y la arteria maxilar interna. Alfaro-de la Torre y col., a pesar de coincidir con respecto a la seguridad del abordaje, han planteado que la técnica descrita por Kampitak podría resultar dificultosa. Estos autores argumentan que la apófisis coronoides se desplaza caudal y rostralmente durante la segunda fase de la apertura de la boca, estrechando el espacio entre ella y la tuberosidad maxilar. Por tal motivo sería necesaria una angulación de entrada de la aguja muy vertical, dificultando la visualización de la misma (56). Por otra parte, estas vías de abordaje ecoguiado infracigomático no han sido aún descritas en niños y dado el menor tamaño de las estructuras, quizás resulte técnicamente dificultosa su realización. Según nuestro conocimiento existe un único reporte sobre el bloqueo del NM por abordaje infracigomático en niños sometidos a cirugía de PH. Los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de opioides comparado con los pacientes que no recibieron bloqueo (149).

En un artículo de revisión publicado este año, Anugerah y col. evaluaron la evidencia publicada sobre el abordaje ecoguiado de la FPP en los últimos 10 años y concluyen que la evidencia existente demuestra que los tres abordajes (infracigomático anterior y posterior y supracigomático) mostraron cubrir la FPP en cadáveres y pacientes adultos pero que son necesarios nuevos estudios para determinar el abordaje ideal (57).

Con todo lo dicho previamente, los resultados obtenidos en nuestros tres estudios permiten afirmar que se han cumplido los objetivos de esta tesis.

8.- LIMITACIONES

Como todo trabajo de investigación, nuestros estudios presentan algunas limitaciones que deben ser tenidas en cuenta. En nuestros dos primeros artículos se incluyó una población mixta de niños y adultos y por tanto la edad media de nuestros pacientes es superior a la recomendada para la realización de este tipo de cirugías. Este hecho refleja la gran inequidad existente entre diferentes regiones en cuanto al acceso a un tratamiento adecuado y oportuno de esta patología, particularmente en países con bajos y medios recursos (150, 151). Desafortunadamente el número de pacientes ≤ 1 en nuestros estudios es pequeño y la muestra no tiene suficiente potencia para detectar diferencias entre los grupos, por lo que extrapolaciones a otros grupos de edad deberían ser realizadas con precaución. El hecho de haber incluido pacientes con un amplio espectro de edad nos obligó a emplear diferentes escalas en la valoración del dolor postoperatorio. Sin embargo, cada una de estas escalas ha sido previamente validada y no hubo diferencias entre grupos al analizar las puntuaciones de dolor, independientemente de la escala utilizada. Además, la escala FLACC ha demostrado poder ser utilizada en diferentes poblaciones y contextos, siendo las puntuaciones comparables con la escala numérica del 0 a 10 comúnmente utilizada (152). Por otro lado, el protocolo de manejo de en los dos estudios incluye la infiltración local con lidocaína y adrenalina lo cual pudo haber introducido un factor de confusión. Sin embargo, la infiltración local se realizó en todos los pacientes, y el efecto analgésico de la lidocaína no excede las 2 o 3 horas. En tercer lugar, utilizamos la técnica descrita por Captier en bebés para la realización del bloqueo maxilar tanto en niños como en adultos, usando además una aguja más corta que la descrita anteriormente en adultos (64). Esto podría haber llevado a posibles fallos de la técnica difícilmente reconocibles bajo anestesia general. Sin embargo, se ha demostrado que si bien la distancia desde el ángulo frontocigomática a la FPP muestra una correlación lineal con la edad; la trayectoria de la aguja permanece prácticamente invariable a lo largo del desarrollo (136).

El uso del rescate analgesico con opioides pudo no haber sido debidamente administrado en algunos pacientes; es decir, no haberse administrado a pesar de una puntuación de dolor $>3/10$ o haberlo hecho en pacientes con bajas puntuación de dolor. Esto es consistente con estudios previos en los que se ha observado el uso de una insuficiente analgesia especialmente en niños, por temor a posibles complicaciones relacionadas con el uso de opioides, particularmente en lugares en los que las unidades de cuidados intensivos o de alta dependencia rara vez están disponibles. Por otro lado, debido a las dificultades en la diferenciación entre dolor y delirio en pacientes pediátricos, la nalbufina pudo haberse

empleado por sus propiedades sedantes para tratar agitación postanestésica en lugar de dolor. Finalmente, en nuestro segundo estudio no incluimos un grupo que recibiese clonidina EV. Sin embargo, Bock y col. demostraron que 3 mcg.kg-1 de clonidina administrada tanto por vía caudal como EV reduce significativamente la incidencia de agitación postanestésica luego de anestesia con sevoflurano (34).

Con respecto a nuestro estudio anatómico, una de las limitaciones es que se incluyó un número pequeño de especímenes y de edad adulta, por lo que los datos deben ser interpretados con cautela a la hora de extrapolar a otras poblaciones. Además, la difusión de la sustancia inyectada, como en todos los estudios cadavéricos, pueden no replicar exactamente los patrones de propagación de anestésicos locales in vivo. Sin embargo, se ha informado que las muestras embalsamadas con la técnica utilizada en nuestros especímenes tienen cualidades de tejidos similares a las de los sujetos vivos y con una mínima distorsión estructural (153-155).

9.- CONCLUSIONES

- El bloqueo del nervio maxilar por abordaje supracigomático es una alternativa segura y eficaz al bloqueo infraorbitario y el bloqueo palatino en pacientes sometidos a cirugía de fisura labiopalatina.
- El bloqueo del nervio maxilar por abordaje supracigomático se asoció a una disminución en el consumo de opioides intraoperatorios, en comparación con los bloqueos distales.
- No hubo diferencias entre los pacientes que recibieron bloqueo proximal del nervio maxilar en comparación con los bloqueos distales, en cuanto a las puntuaciones del dolor postoperatorio ni a las complicaciones postoperatorias.
- El uso de clonidina como adyuvante de bupivacaína en el bloqueo del nervio maxilar reduce la incidencia de agitación postanestésica y el consumo intraoperatorio de opioides de manera segura en pacientes sometidos a cirugía de labio leporino y paladar hendido.
- El bloqueo ecoguiado del nervio maxilar por abordaje supracigomático constituye una técnica segura.
- En pacientes adultos, la aguja debe introducirse en el ángulo frontocigomático y avanzar en dirección posteroinferior (15º y 14º, respectivamente) por aproximadamente 40 mm de profundidad.
- La inyección de 5 ml de solución anestésica en la fosa pterigopalatina excede la capacidad de dicha fosa. La inyección de 1 ml cubre en gran medida la fosa pterigopalatina y el nervio maxilar sin difundir fuera de la misma.

CONCLUSIONS

- Maxillary nerve block by suprazygomatic approach is a safe and effective alternative to infraorbital block and palatal block in patients undergoing cleft lip and palate surgery.
- Suprazygomatic maxillary nerve block was associated with a decrease in intraoperative opioid consumption, compared to distal blocks.
- There were no differences between patients who received proximal maxillary nerve blocks compared to distal blocks, in terms of postoperative pain scores or postoperative complications.
- The use of clonidine as an adjunct to bupivacaine in maxillary nerve block reduces the incidence of postanesthetic agitation and the intraoperative opioids consumption in patients undergoing cleft lip and cleft palate surgery.
- Ultrasound-guided maxillary nerve block by suprazygomatic approach is a safe technique.
- In adult patients, the needle should be inserted in the frontozygomatic angle and advanced in a posteroinferior direction (15° and 14°, respectively) for approximately 40 mm of depth.
- The injection of 5 ml of anesthetic solution into the pterygopalatine fossa exceeds the capacity of said fossa. The 1 ml injection largely covers the pterygopalatine fossa and the maxillary nerve without diffusing out of it.

10.- LÍNEAS DE TRABAJO FUTURAS

A partir del análisis de nuestros resultados surgen varias líneas de investigación que nos interesan y que pueden dividirse fundamentalmente en dos áreas de estudio.

1- Eficacia y seguridad del bloqueo.

- Evaluar la repercusión de diferentes dosis/ volúmenes en la eficacia clínica del bloqueo.
- Uso de otros adyuvantes de anestésicos locales así como comparar la eficacia de diferentes anestésicos locales.
- Comparar los diferentes abordajes tanto en estudios cadavéricos como in vivo para determinar la técnica más segura y consistente.
- Definir un protocolo de medición de las distancias y de los ángulos en la trayectoria de la aguja para poder realizar comparaciones entre diferentes estudios.

2- Nuevas indicaciones.

- Valorar la aplicabilidad de la técnica en pacientes sometidos a cirugía ortognática y maxilofacial, tanto en el manejo analgésico como en el sangrado intraoperatorio y el desarrollo de complicaciones como el reflejo trigémino-cardíaco.
- Estudiar el rol de fármacos vasoconstrictores y/o α -2 agonistas como adyuvantes en cirugía ortognática.
- Valorar el mejor abordaje ecoguiado en el tratamiento de síndromes dolorosos faciales.

11.- BIBLIOGRAFÍA

1. Stajcic Z, Todorovic L. Blocks of the foramen rotundum and the oval foramen: a reappraisal of extraoral maxillary and mandibular nerve injections. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 1997;35:328-33.
2. World Health Organization. Child causes of death 2000-2015.
3. Group IW. Prevalence at birth of cleft lip with or without cleft palate: data from the International Perinatal Database of Typical Oral Clefts (IPDTC). *Cleft Palate Craniofac J*. 2011;48(1):66-81.
4. Liau JY, Sadove AM, van Aalst JA. An evidence-based approach to cleft palate repair. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(6):2216-21.
5. World Health Organization. Addressing the global challenges of craniofacial anomalies. Report of a WHO meeting on International Collaborative Research on Craniofacial Anomalies. Geneva, Switzerland: WHO; 2006.
6. Vanderas AP. Incidence of cleft lip, cleft palate, and cleft lip and palate among races: a review. *Cleft Palate J*. 1987;24(3):216-25.
7. Mossey PA, Modell B. Epidemiology of oral clefts 2012: an international perspective. *Front Oral Biol*. 2012;16:1-18.
8. Messer LC, Luben TJ, Mendola P, Carozza SE, Horel SA, Langlois PH. Urban-rural residence and the occurrence of cleft lip and cleft palate in Texas, 1999-2003. *Ann Epidemiol*. 2010;20(1):32-9.
9. Murray JC, Daack-Hirsch S, Buetow KH, Munger R, Espina L, Paglinawan N, et al. Clinical and epidemiologic studies of cleft lip and palate in the Philippines. *Cleft Palate Craniofac J*. 1997;34(1):7-10.
10. World Health Organization. Library Cataloguing-in-Publication Data: WHO Registry Meeting on Craniofacial Anomalies (2001: Baurú, Brazil). .
11. World Health Organization. Global registry and database on craniofacial anomalies: Report of a WHO Registry Meeting on Craniofacial Anomalies.
12. Conway JC, Taub PJ, Kling R, Oberoi K, Doucette J, Jabs EW. Ten-year experience of more than 35,000 orofacial clefts in Africa. *BMC Pediatr*. 2015;15:8.
13. Turner SR, Rumsey N, Sandy JR. Psychological aspects of cleft lip and palate. *Eur J Orthod*. 1998;20(4):407-15.
14. Hunt O, Burden D, Hepper P, Johnston C. The psychosocial effects of cleft lip and palate: a systematic review. *Eur J Orthod*. 2005;27(3):274-85.
15. Adeyemo WL, James O, Butali A. Cleft lip and palate: Parental experiences of stigma, discrimination, and social/structural inequalities. *Ann Maxillofac Surg*. 2016;6(2):195-203.
16. Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft lip and palate. *Lancet*. 2009;374(9703):1773-85.
17. Rohrich RJ, Love EJ, Byrd HS, Johns DF. Optimal timing of cleft palate closure. *Plast Reconstr Surg*. 2000;106(2):413-21; quiz 22; discussion 23-5.
18. Fell MJ, Hoyle T, Abebe ME, Kebede Y, Medhin YD, Hiwot FA, et al. The impact of a single surgical intervention for patients with a cleft lip living in rural Ethiopia. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014;67(9):1194-200.
19. Allori AC, Mulliken JB, Meara JG, Shusterman S, Marcus JR. Classification of Cleft Lip/Palate: Then and Now. *Cleft Palate Craniofac J*. 2017;54(2):175-88.
20. Campbell A, Restrepo C. Embriology, Epidemiology, Classification. In: Campbell A, Restrepo C, editors. *Essentials of Cleft Surgery*. Cartagena, Colombia: Global Surgical Arts; 2017. p. 123-36.

21. Echaniz G, Sierra P, Bosenberg A. Anesthesia for Patients with Cleft Lip and Palate. In: Swanson J, Low D, editors. *Global Cleft Care in Low-Resource Settings 1*. New York: Springer Nature in production. p. yet to be provided.
22. Roulleau P, Gall O, Desjeux L, Dagher C, Murat I. Remifentanil infusion for cleft palate surgery in young infants. *Paediatr Anaesth*. 2003;13(8):701-7.
23. Augsornwan D, Pattangtanang P, Pikhunthod K, Surakunprapha P. Postoperative pain in patients with cleft lip and palate in Srinagarind Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2011;94 Suppl 6:S118-23.
24. Reena, Bandyopadhyay KH, Paul A. Postoperative analgesia for cleft lip and palate repair in children. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2016;32(1):5-11.
25. Takemura H, Yasumoto K, Toi T, Hosoyamada A. Correlation of cleft type with incidence of perioperative respiratory complications in infants with cleft lip and palate. *Paediatr Anaesth*. 2002;12(7):585-8.
26. Antony AK, Sloan GM. Airway obstruction following palatoplasty: analysis of 247 consecutive operations. *Cleft Palate Craniofac J*. 2002;39(2):145-8.
27. Welborn LG, Hannallah RS, Norden JM, Ruttimann UE, Callan CM. Comparison of emergence and recovery characteristics of sevoflurane, desflurane, and halothane in pediatric ambulatory patients. *Anesth Analg*. 1996;83(5):917-20.
28. Muthukumar M, Arya VK, Mathew PJ, Sharma RK. Comparison of haemodynamic responses following different concentrations of adrenaline with and without lignocaine for surgical field infiltration during cleft lip and cleft palate surgery in children. *Anaesth Intensive Care*. 2012;40(1):114-9.
29. Kinsella CR, Castillo N, Naran S, Smith DM, DeCesare GE, Cladis FP, et al. Intraoperative high-dose epinephrine infiltration in cleft palate repair. *J Craniofac Surg*. 2014;25(1):140-2.
30. Chiono J, Raux O, Bringuier S, Sola C, Bigorre M, Capdevila X, et al. Bilateral Suprazygomatic Maxillary Nerve Block for Cleft Palate Repair in Children A Prospective, Randomized, Double-blind Study versus Placebo. *Anesthesiology*. 2014;120:1362-9.
31. Cucchiario G, Ganesh A. The effects of clonidine on postoperative analgesia after peripheral nerve blockade in children. *Anesth Analg*. 2007;104(3):532-7.
32. Jindal P, Khurana G, Dvivedi S, Sharma JP. Intra and postoperative outcome of adding clonidine to bupivacaine in infraorbital nerve block for young children undergoing cleft lip surgery. *Saudi J Anaesth*. 2011;5(3):289-94.
33. Kulka PJ, Bressemer M, Tryba M. Clonidine prevents sevoflurane-induced agitation in children. *Anesth Analg*. 2001;93(2):335-8, 2nd contents page.
34. Bock M, Kunz P, Schreckenberger R, Graf BM, Martin E, Motsch J. Comparison of caudal and intravenous clonidine in the prevention of agitation after sevoflurane in children. *Br J Anaesth*. 2002;88(6):790-6.
35. Malviya S, Voepel-Lewis T, Ramamurthi RJ, Burke C, Tait AR. Clonidine for the prevention of emergence agitation in young children: efficacy and recovery profile. *Paediatr Anaesth*. 2006;16(5):554-9.
36. Tashi S, Purohit BS, Becker M, Mundada P. The pterygopalatine fossa: imaging anatomy, communications, and pathology revisited. *Insights Imaging*. 2016;7(4):589-99.
37. Bannon R, Parihar S, Skarparis Y, Varsou O, Cezayirli E. 3D printing the pterygopalatine fossa: a negative space model of a complex structure. *Surg Radiol Anat*. 2018;40(2):185-91.
38. Li J, Xu X, Wang J, Jing X, Guo Q, Qiu Y. Endoscopic study for the pterygopalatine fossa anatomy: via the middle nasal meatus-sphenopalatine foramen approach. *J Craniofac Surg*. 2009;20(3):944-7.
39. Oomen KP, Pameijer FA, Zwanenburg JJ, Hordijk GJ, De Ru JA, Bleys RL. Improved depiction of pterygopalatine fossa anatomy using ultrahigh-resolution magnetic resonance imaging at 7 tesla. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:691095.
40. Moretto EP, Silva GH, Toledo Filho JL, Andreo JC, Navarro Rde L, Navarro JA. Surgical anatomy of the maxillary nerve in the zygomatic region. *J Appl Oral Sci*. 2005;13(2):167-70.

41. Merritt G, Waliji A, Tsui BC, . Clinical Anatomy of the Head and Neck. In: Tsui BC, Suresh S, editors. Pediatric Atlas of Ultrasound- and Nerve Stimulation-Guided Regional Anesthesia. New York: Springer Science+Business Media 2016. p. 136-48.
42. Choi J, Park HS. The clinical anatomy of the maxillary artery in the pterygopalatine fossa. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(1):72-8.
43. Aoun G, Zaarour I, Sokhn S, Nasseh I. Maxillary nerve block via the greater palatine canal: An old technique revisited. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry.* 2015;5:359-64.
44. Mesnil M, Dadure C, Captier G, Raux O, Rochette A, Canaud N, et al. A new approach for peri-operative analgesia of cleft palate repair in infants: the bilateral suprazygomatic maxillary nerve block. *Pediatric Anesthesia.* 2010;20:343-9.
45. Robiony M, Demitri V, Costa F, Politi M, Cugini U. Truncal anaesthesia of the maxillary nerve for outpatient surgically assisted rapid maxillary expansion. *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery.* 1998;36:389-91.
46. Kohase H, Miyamoto T, Umino M. A new method of continuous maxillary nerve block with an indwelling catheter. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics.* 2002;94:162-6.
47. Thangavelu K, Kumar NS, Kannan R, Arunkumar J, Rethish E. Maxillary nerve block in management of maxillary bone fractures: Our experience. *Anesthesia, essays and researches.* 2012;6:58-61.
48. Radder K, Shah A, Fatima S, Kothari C, Zakaullah S, Siddiqua A. Efficacy and feasibility of frontozygomatic angle approach for extra oral maxillary nerve block in oral surgery: a descriptive clinical trial. *Journal of maxillofacial and oral surgery.* 2014;13:231-7.
49. Geier KO. [Maxillary nerve block for zygoma and orbital floor fractures reduction]. *Bloqueio do nervo maxilar para reducao de fraturas do osso zigomatico e assoalho da orbita.* 2003;53:512-7.
50. Binet A, Thinnes J, Amory C, Chauvet P, Guyot E, Ludot H, et al. Role of bilateral suprazygomatic maxillary nerve block in primary surgery for soft palate cleft and soft-hard palate cleft. *Pediatric Anesthesia and Critical Care Journal.* 2015;3(2):111-7.
51. Garcia Nores G, Cuzzone D, Hush S, Pandya KJ, Stuart A, Williams J, et al. The Impact of Bilateral Suprazygomatic Maxillary Nerve Blocks on Postoperative Pain Control in Patients Undergoing Orthognathic Surgery. *Journal of the American Society of Maxillofacial Surgeons.* 2020.
52. Nish IA, Pynn BR, Holmes HI, Young ER. Maxillary nerve block: a case report and review of the intraoral technique. *Journal (Canadian Dental Association).* 1995;61:305-10.
53. Malamed SF, Trieger N. Intraoral maxillary nerve block: an anatomical and clinical study. *Anesthesia progress.* 1983;30:44-8.
54. M. M, C. D, G. C, O. R, A. R, N. C, et al. A new approach for peri-operative analgesia of cleft palate repair in infants: The bilateral suprazygomatic maxillary nerve block 2010 [updated 2010].
55. Sola C, Raux O, Savath L, Macq C, Capdevila X, Dadure C. Ultrasound guidance characteristics and efficiency of suprazygomatic maxillary nerve blocks in infants: a descriptive prospective study. *Pediatric Anesthesia.* 2012;22:841-6.
56. Alfaro-de la Torre P, Boada Pie S, Fajardo Perez M, Gonzalez-Arnay E. Ultrasound-guided maxillary nerve block via the pterygopalatine fossa: anterior versus posterior infrazygomatic approach. *Reg Anesth Pain Med.* 2019.
57. Anugerah A, Nguyen K, Nader A. Technical considerations for approaches to the ultrasound-guided maxillary nerve block via the pterygopalatine fossa: a literature review. *Reg Anesth Pain Med.* 2020;45(4):301-5.
58. STECHISON M, BROGAN M. TRANSFACIAL TRANSPTERYGOMAXILLARY ACCESS TO FORAMEN ROTUNDUM, SPHENOPALATINE GANGLION, AND THE MAXILLARY NERVE IN THE MANAGEMENT OF ATYPICAL FACIAL-PAIN. *Skull Base Surgery.* 1994;4:15-20.

59. Kampitak W, Tansatit T, Shibata Y. A Cadaveric Study of Ultrasound-Guided Maxillary Nerve Block Via the Pterygopalatine Fossa: A Novel Technique Using the Lateral Pterygoid Plate Approach. *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43(6):625-30.
60. Sved AM, Wong JD, Donkor P, Horan J, Rix L, Curtin J, et al. Complications associated with maxillary nerve block anaesthesia via the greater palatine canal. *Australian dental journal.* 1992;37:340-5.
61. Nique TA, Bennett CR. Inadvertent brainstem anesthesia following extraoral trigeminal V2-V3 blocks. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1981;51(5):468-70.
62. Poore TE, Carney MT. Maxillary nerve block: a useful technique. *Journal of oral surgery (American Dental Association : 1965).* 1973;31:749-55.
63. Singh B, Srivastava SK, Dang R. Anatomic considerations in relation to the maxillary nerve block. *Regional Anesthesia and Pain Medicine.* 2001;26:507-11.
64. Captier G, Dadure C, Leboucq N, Sagintaah M, Canaud N. Anatomic Study Using Three-Dimensional Computed Tomographic Scan Measurement for Truncal Maxillary Nerve Blocks Via the Suprazygomatic Route in Infants. *Journal of Craniofacial Surgery.* 2009;20:224-8.
65. Prigge L, van Schoor A-N, Bosman MC, Bosenberg AT. Clinical anatomy of the maxillary nerve block in pediatric patients. *Pediatric Anesthesia.* 2014;24:1120-6.
66. Stajcic LS, Gacic B, Popovic N, Stajcic Z. Anatomical study of the pterygopalatine fossa pertinent to the maxillary nerve block at the foramen rotundum. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2010;39:493-6.
67. Coronado Gallardo CA, Suazo Galdames IC, Cantin Lopez MG, Zavando Matamala DA. Relationship Between Pterygopalatine Fossa Volume and Cephalic and Upper Facial Indexes. *International Journal of Morphology.* 2008;26:393-6.
68. Hayashi Y, Maze M. Alpha 2 adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1993;71(1):108-18.
69. Sanchez Muñoz M, De Kock M, Forget P. What is the place of clonidine in anesthesia? Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Journal of clinical anesthesia.* 2017;38:140-53.
70. Sanders RD, Maze M. Alpha2-agonists, other sedatives and amnestics. In: Evers A, Maze M, Kharasch E, editors. *Anesthetic Pharmacology: Basic Principles and Clinical Practice* Second ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2011.
71. Summers RJ, R ML. Adrenoceptors and their second messenger systems. *Journal of Neurochemistry.* 1993;60(1):10-23.
72. Butterworth JFt, Strichartz GR. The alpha 2-adrenergic agonists clonidine and guanfacine produce tonic and phasic block of conduction in rat sciatic nerve fibers. *Anesth Analg.* 1993;76(2):295-301.
73. Lonnqvist PA. Alpha-2 adrenoceptor agonists as adjuncts to Peripheral Nerve Blocks in Children--is there a mechanism of action and should we use them? *Paediatr Anaesth.* 2012;22(5):421-4.
74. Langer SZ, Duval N, Massingham R. Pharmacologic and therapeutic significance of alpha-adrenoceptor subtypes. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1985;7 Suppl 8:S1-8.
75. Nakamura M, Ferreira SH. Peripheral analgesic action of clonidine: mediation by release of endogenous enkephalin-like substances. *Eur J Pharmacol.* 1988;146(2-3):223-8.
76. Hu SJ, Zhu J. Sympathetic facilitation of sustained discharges of polymodal nociceptors. *Pain.* 1989;38(1):85-90.
77. Sato J, Perl ER. Adrenergic excitation of cutaneous pain receptors induced by peripheral nerve injury. *Science.* 1991;251(5001):1608-10.
78. Drummond PD. Noradrenaline increases hyperalgesia to heat in skin sensitized by capsaicin. *Pain.* 1995;60(3):311-5.
79. Kiowski W, Hulthen UL, Ritz R, Buhler FR. Prejunctional alpha 2-adrenoceptors and norepinephrine release in the forearm of normal humans. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1985;7 Suppl 6:S144-8.

80. Reuben SS, Steinberg RB, Kreitzer JM, Duprat KM. Intravenous regional anesthesia using lidocaine and ketorolac. *Anesth Analg*. 1995;81(1):110-3.
81. Davis KD, Treede RD, Raja SN, Meyer RA, Campbell JN. Topical application of clonidine relieves hyperalgesia in patients with sympathetically maintained pain. *Pain*. 1991;47(3):309-17.
82. Bousquet P. Identification and characterization of I1 imidazoline receptors: their role in blood pressure regulation. *Am J Hypertens*. 2000;13(6 Pt 2):84S-8S.
83. Szabo B. Imidazoline antihypertensive drugs: a critical review on their mechanism of action. *Pharmacol Ther*. 2002;93(1):1-35.
84. McDonald GR, Olivieri A, Ramsay RR, Holt A. On the formation and nature of the imidazoline I2 binding site on human monoamine oxidase-B. *Pharmacol Res*. 2010;62(6):475-88.
85. Morgan NG, Chan SL. Imidazoline binding sites in the endocrine pancreas: can they fulfil their potential as targets for the development of new insulin secretagogues? *Current Pharmaceutical Design*. 2001;7(14):1413-31.
86. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of alpha2 -adrenergic agonists. *Anesthesiology*. 2000;93(5):1345-9.
87. Prabhu KP, Wig J, Grewal S. Bilateral infraorbital nerve block is superior to perincisional infiltration for analgesia after repair of cleft lip. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1999;33(1):83-7.
88. Bosenberg AT, Kimble FW. Infraorbital nerve block in neonates for cleft lip repair: anatomical study and clinical application. *Br J Anaesth*. 1995;74(5):506-8.
89. Rajamani A, Kamat V, Rajavel VP, Murthy J, Hussain SA. A comparison of bilateral infraorbital nerve block with intravenous fentanyl for analgesia following cleft lip repair in children. *Paediatr Anaesth*. 2007;17(2):133-9.
90. Simion C, Corcoran J, Iyer A, Suresh S. Postoperative pain control for primary cleft lip repair in infants: is there an advantage in performing peripheral nerve blocks? *Paediatr Anaesth*. 2008;18(11):1060-5.
91. Ahuja S, Datta A, Krishna A, Bhattacharya A. Infra-orbital nerve block for relief of postoperative pain following cleft lip surgery in infants. *Anaesthesia*. 1994;49(5):441-4.
92. Feriani G, Hatanaka E, Torloni MR, da Silva EM. Infraorbital nerve block for postoperative pain following cleft lip repair in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011131.
93. Jonnavithula N, Durga P, Madduri V, Ramachandran G, Nuvvula R, Srikanth R, et al. Efficacy of palatal block for analgesia following palatoplasty in children with cleft palate. *Paediatr Anaesth*. 2010;20(8):727-33.
94. Miller L, Jensen MP, Stenchever MA. A double-blind randomized comparison of lidocaine and saline for cervical anesthesia. *Obstet Gynecol*. 1996;87(4):600-4.
95. Kamath MR, Mehandale SG, Us R. Comparative study of greater palatine nerve block and intravenous pethidine for postoperative analgesia in children undergoing palatoplasty. *Indian J Anaesth*. 2009;53(6):654-61.
96. Mady R, Zanaty O, Shafshaak W, Arida E, Habib A. Bilateral greater palatine nerve block for perioperative analgesia in children undergoing palatoplasty. *Research and Opinion in Anesthesia & Intensive Care*. 2018;5(4):335-40.
97. Zhang KR, Blandford AD, Hwang CJ, Perry JD. Anatomic Variations of the Infraorbital Foramen in Caucasian Versus African American Skulls. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2019;35(1):25-8.
98. Tuncer FB, Jacob D, Papay F. Anatomical Location of the Infraorbital Foramen in Infant Dry Skulls: Implications for Cleft Surgery. *J Craniofac Surg*. 2019;30(7):e623-e6.
99. Aggarwal A, Kaur H, Gupta T, Tubbs RS, Sahni D, Batra YK, et al. Anatomical study of the infraorbital foramen: A basis for successful infraorbital nerve block. *Clin Anat*. 2015;28(6):753-60.

100. Kazkayasi M, Ergin A, Ersoy M, Bengi O, Tekdemir I, Elhan A. Certain anatomical relations and the precise morphometry of the infraorbital foramen--canal and groove: an anatomical and cephalometric study. *Laryngoscope*. 2001;111(4 Pt 1):609-14.
101. Hu KS, Kwak HH, Song WC, Kang HJ, Kim HC, Fontaine C, et al. Branching patterns of the infraorbital nerve and topography within the infraorbital space. *J Craniofac Surg*. 2006;17(6):1111-5.
102. Hu KS, Kwak J, Koh KS, Abe S, Fontaine C, Kim HJ. Topographic distribution area of the infraorbital nerve. *Surg Radiol Anat*. 2007;29(5):383-8.
103. Song WC, Kim SH, Paik DJ, Han SH, Hu KS, Kim HJ, et al. Location of the infraorbital and mental foramen with reference to the soft-tissue landmarks. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120(5):1343-7.
104. Hwang K, Han JY, Battuvshin D, Kim DJ, Chung IH. Communication of infraorbital nerve and facial nerve: anatomic and histologic study. *J Craniofac Surg*. 2004;15(1):88-91.
105. Hwang K, Yang SC, Song JS. Communications Between the Trigeminal Nerve and the Facial Nerve in the Face: A Systematic Review. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2015;26(5):1643-6.
106. Saeedi OJ, Wang H, Blomquist PH. Penetrating globe injury during infraorbital nerve block. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2011;137:396-7.
107. Chan BJ, Koushan K, Liszauer A, Martin J. Iatrogenic globe penetration in a case of infraorbital nerve block. *Can J Ophthalmol*. 2011;46(3):290-1.
108. Weinand FS, Pavlovic S, Dick B. [Endophthalmitis after intra-oral block of the infraorbital nerve]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1997;210(6):402-4.
109. Pehora C, Pearson AM, Kaushal A, Crawford MW, Johnston B. Dexamethasone as an adjuvant to peripheral nerve block. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD011770.
110. Abu Elyazed MM, Mostafa SF. Bilateral suprazygomatic maxillary nerve block versus palatal block for cleft palate repair in children: A randomized controlled trial. *Egyptian Journal of Anaesthesia*. 2018;34(3):83-8.
111. Botros M, Ezzat A, Girgis K, El-Sonbaty M, Selim M. Comparative study of bilateral greater palatine nerve block and bilateral suprazygomatic maxillary nerve block for intraoperative analgesia in children undergoing palatoplasty. *Med J Cairo Univ*. 2016;84:257-61.
112. Mostafa MF, Herdan R, Elshazly M. Comparative study of levobupivacaine and bupivacaine for bilateral maxillary nerve block during pediatric primary cleft palate surgery: a randomized double-blind controlled study. *Korean J Anesthesiol*. 2018;71(2):135-40.
113. Kulkarni KR, Patil MR, Shirke AM, Jadhav SB. Perioperative respiratory complications in cleft lip and palate repairs: An audit of 1000 cases under 'Smile Train Project'. *Indian J Anaesth*. 2013;57(6):562-8.
114. Doyle E, Hudson I. Anaesthesia for primary repair of cleft lip and cleft palate: a review of 244 procedures. *Pediatric Anesthesia*. 1992;2(2):139-45.
115. Vlajkovic GP, Sindjelic RP. Emergence delirium in children: many questions, few answers. *Anesth Analg*. 2007;104(1):84-91.
116. Silva LM, Braz LG, Modolo NS. Emergence agitation in pediatric anesthesia: current features. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(2):107-13.
117. Tobias JD, Berkenbosch JW, Russo P. Additional experience with dexmedetomidine in pediatric patients. *South Med J*. 2003;96(9):871-5.
118. Ibacache ME, Munoz HR, Brandes V, Morales AL. Single-dose dexmedetomidine reduces agitation after sevoflurane anesthesia in children. *Anesth Analg*. 2004;98(1):60-3, table of contents.
119. Isik B, Arslan M, Tunga AD, Kurtipek O. Dexmedetomidine decreases emergence agitation in pediatric patients after sevoflurane anesthesia without surgery. *Paediatr Anaesth*. 2006;16(7):748-53.

120. Guler G, Akin A, Tosun Z, Ors S, Esmoğlu A, Boyacı A. Single-dose dexmedetomidine reduces agitation and provides smooth extubation after pediatric adenotonsillectomy. *Paediatr Anaesth.* 2005;15(9):762-6.
121. Peng W, Zhang T. Dexmedetomidine decreases the emergence agitation in infant patients undergoing cleft palate repair surgery after general anesthesia. *BMC Anesthesiol.* 2015;15:145.
122. Amorim MA, Goveia CS, Magalhaes E, Ladeira LC, Moreira LG, de Miranda DB. [Effect of dexmedetomidine in children undergoing general anesthesia with sevoflurane: a meta-analysis]. *Rev Bras Anesthesiol.* 2017;67(2):193-8.
123. Surana P, Parikh DA, Patkar GA, Tendolkar BA. A prospective randomized controlled double-blind trial to assess the effects of dexmedetomidine during cleft palate surgery. *Korean J Anesthesiol.* 2017;70(6):633-41.
124. Nicodemus HF, Ferrer MJ, Cristobal VC, de Castro L. Bilateral infraorbital block with 0.5% bupivacaine as post-operative analgesia following cheiloplasty in children. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery and hand surgery / Nordisk plastikkirurgisk forening [and] Nordisk klubb for handkirurgi.* 1991;25:253-7.
125. Masuki S, Dinunno FA, Joyner MJ, Eisenach JH. Selective alpha₂-adrenergic properties of dexmedetomidine over clonidine in the human forearm. *J Appl Physiol* (1985). 2005;99(2):587-92.
126. Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W. alpha₂-adrenergic agonists for regional anesthesia. A clinical review of clonidine (1984-1995). *Anesthesiology.* 1996;85(3):655-74.
127. Reuben SS, Steinberg RB, Klatt JL, Klatt ML. Intravenous regional anesthesia using lidocaine and clonidine. *Anesthesiology.* 1999;91(3):654-8.
128. Obayah GM, Refaie A, Aboushanab O, Ibraheem N, Abdelazees M. Addition of dexmedetomidine to bupivacaine for greater palatine nerve block prolongs postoperative analgesia after cleft palate repair. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27(3):280-4.
129. Couture DJ, Cuniff HM, Maye JP, Pellegrini J. The addition of clonidine to bupivacaine in combined femoral-sciatic nerve block for anterior cruciate ligament reconstruction. *AANA J.* 2004;72(4):273-8.
130. Erlacher W, Schuschnig C, Orlicek F, Marhofer P, Koinig H, Kapral S. The effects of clonidine on ropivacaine 0.75% in axillary perivascular brachial plexus block. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000;44(1):53-7.
131. Mostafa MF, Aal FAA, Ali IH, Ibrahim AK, Herdan R. Dexmedetomidine during suprazygomatic maxillary nerve block for pediatric cleft palate repair, randomized double-blind controlled study. *Korean J Pain.* 2020;33(1):81-9.
132. Klimscha W, Chiari A, Michalek-Sauberer A, Wildling E, Lerche A, Lorber C, et al. The efficacy and safety of a clonidine/bupivacaine combination in caudal blockade for pediatric hernia repair. *Anesth Analg.* 1998;86(1):54-61.
133. Sharpe P, Klein JR, Thompson JP, Rushman SC, Sherwin J, Wandless JG, et al. Analgesia for circumcision in a paediatric population: comparison of caudal bupivacaine alone with bupivacaine plus two doses of clonidine. *Paediatr Anaesth.* 2001;11(6):695-700.
134. Bergendahl HT, Lonnqvist PA, Eksborg S, Ruthstrom E, Nordenberg L, Zetterqvist H, et al. Clonidine vs. midazolam as premedication in children undergoing adeno-tonsillectomy: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48(10):1292-300.
135. L. P, A.-N. VS, M.C. B, A.T. B. Clinical anatomy of the maxillary nerve block in pediatric patients 2014 [updated 2014].
136. Marston AP, Merritt G, Morris JM, Cofer SA. Impact of age on the anatomy of the pediatric pterygopalatine fossa and its relationship to the suprazygomatic maxillary nerve block. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018;105:85-9.
137. Kaban LB, Troulis MJ. *Pediatric Oral and Maxillofacial Surgery.* Philadelphia: Saunders; 2004.

138. Lipsitt L, Spiker C. *Advances in Child Development and Behavior*. Lipsitt L, Spiker C, editors. New York: Academic Press; 1965.
139. A. B, J.-J. T, M. D, A. D. Ultrasound-guided maxillary nerve block in adults: Feasibility and efficiency for postoperative analgesia after maxillary osteotomy 2014 [updated 2014].
140. Slavkin HC, Canter MR, Canter SR. An anatomic study of the pterygomaxillary region in the craniums of infants and children. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1966;21(2):225-35.
141. Stojcev Stajcic L, Gacic B, Popovic N, Stajcic Z. Anatomical study of the pterygopalatine fossa pertinent to the maxillary nerve block at the foramen rotundum. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2010;39:493-6.
142. Walker M, Drangsholt M, Czartoski TJ, Longstreth WT, Jr. Dental diplopia with transient abducens palsy. *Neurology*. 2004;63(12):2449-50.
143. Balaji SM. Transient diplopia in dental outpatient clinic: an uncommon iatrogenic event. *Indian journal of dental research : official publication of Indian Society for Dental Research*. 2010;21:132-4.
144. Kini YK, Kharkar VR, Kini AY. Transient diplopia with ipsilateral abducent nerve palsy and ptosis following a maxillary local anesthetic injection: a case report and review of literature. *Oral and maxillofacial surgery*. 2012;16:373-5.
145. Bouzinac A, Tournier JJ, Dao M, Delbos A. Ultrasound-guided maxillary nerve block in adults: feasibility and efficiency for postoperative analgesia after maxillary osteotomy. *Minerva anesthesiologica*. 2014;80:860-1.
146. Nader A, Kendall MC, De Oliveria GS, Chen JQ, Vanderby B, Rosenow JM, et al. Ultrasound-guided trigeminal nerve block via the pterygopalatine fossa: an effective treatment for trigeminal neuralgia and atypical facial pain. *Pain Physician*. 2013;16(5):E537-45.
147. Nader A, Bendok BR, Prine JJ, Kendall MC. Ultrasound-Guided Pulsed Radiofrequency Application via the Pterygopalatine Fossa: A Practical Approach to Treat Refractory Trigeminal Neuralgia. *Pain Physician*. 2015;18(3):E411-5.
148. Nader A, Schitteck H, Kendall MC. Lateral pterygoid muscle and maxillary artery are key anatomical landmarks for ultrasound-guided trigeminal nerve block. *Anesthesiology*. 2013;118(4):957.
149. Mok V, Buhr K, Meyer CL, Muldowney B. Use of Sphenopalatine Ganglion Block in Cleft Palate Repair. *The Anesthesiology Annual Meeting* 2016.
150. Carlson LC, Hatcher KW, Tomberg L, Kabetu C, Ayala R, Vander Burg R. Inequitable Access to Timely Cleft Palate Surgery in Low- and Middle-Income Countries. *World J Surg*. 2016;40(5):1047-52.
151. Cubitt JJ, Hodges AM, Van Lierde KM, Swan MC. Global variation in cleft palate repairs: an analysis of 352,191 primary cleft repairs in low- to higher-middle-income countries. *Cleft Palate Craniofac J*. 2014;51(5):553-6.
152. Voepel-Lewis T, Zanotti J, Dammeyer JA, Merkel S. Reliability and validity of the face, legs, activity, cry, consolability behavioral tool in assessing acute pain in critically ill patients. *Am J Crit Care*. 2010;19(1):55-61; quiz 2.
153. Tsui BC, Dillane D, Pillay J, Ramji AK, Walji AH. Cadaveric ultrasound imaging for training in ultrasound-guided peripheral nerve blocks: lower extremity. *Can J Anaesth*. 2007;54(6):475-80.
154. Anderson SD. Practical light embalming technique for use in the surgical fresh tissue dissection laboratory. *Clin Anat*. 2006;19(1):8-11.
155. Coleman R, Kogan I. An improved low-formaldehyde embalming fluid to preserve cadavers for anatomy teaching. *J Anat*. 1998;192 (Pt 3):443-6.

