

A. Valdivielso Serna

An Esp Pediatr 1998;48:183-194.

Dolor agudo, analgesia y sedación en el niño (II): Farmacocinética y farmacodinamia de los analgésicos no opioides

Introducción

La **farmacocinética** refiere matemáticamente la disponibilidad de un fármaco a partir de sus procesos de absorción, distribución, almacenamiento, biotransformación y eliminación en el cuerpo, expresándose como la relación en función del tiempo entre dosis administrada y concentración plasmática. La **farmacodinamia** estudia la relación entre concentración plasmática y efecto farmacológico, y en el caso de los analgésicos, y sedantes, la relación entre nivel sérico, grado de analgesia y efectos adversos. Un abordaje en base a estas definiciones conduciría a una compleja descripción de fórmulas, cifras y gráficos de escasa utilidad práctica desvirtuando los objetivos del tema a desarrollar. En consecuencia, en las dos secciones dedicadas a los analgésicos y sedantes, la **farmacocinética** será enfocada hacia los factores que hay que tener en cuenta según el tipo de fármaco, edad y patología subyacente, para conseguir una buena sedoanalgesia sin efectos adversos. La **farmacodinamia** se centrará en la acción analgésica o sedante, efectos adversos, dosificación, tipo de analgésico o sedante a utilizar y vía de administración.

Peculiaridades farmacocinéticas en la edad pediátrica

En el neonato y en el lactante pequeño, hay importantes variaciones farmacocinéticas que implican mayor rapidez de acción, efecto más intenso y menor tolerancia a los analgésicos y sedantes⁽¹⁾. La mayor cantidad de agua corporal total, la menor cantidad de grasa y tejido muscular, y un sistema nervioso central (SNC) que por su mayor tamaño relativo, recibe una porción mayor del gasto cardíaco, afectan a la **distribución** (sobre todo en el caso de los sedantes y opiáceos de mayor liposolubilidad), aumentando la concentración plasmática y disminuyendo la reserva tisular. Además, la baja concentración sérica de albúmina y α_1 -glicoproteína incrementan la **fracción libre** de fármaco en el suero. La inmadurez de la BHE facilita el paso al SNC de analgésicos y sedantes, potenciando un efecto más rápido y potente. En el neonato la hiperbilirrubinemia compite con la fijación proteica de los fármacos y en la glucuronicoconju-

gación hepática. En el recién nacido y lactante pequeño hay una **reducción** importante del **metabolismo hepático**, tanto a nivel de oxidación, como glucuronicoconjugación, no alcanzando un rendimiento similar al de adulto hasta el 3^{er} mes de vida. La eliminación renal también está afectada, debido a que la tasa de **filtrado glomerular** y la **secreción tubular** están **disminuidas** en el neonato, aumentando durante el primer año, momento en que se normalizan. Todas estas variaciones farmacocinéticas se compensan alrededor del 3^{er} mes de vida.

Analgésicos no opioides

1) Analgésicos-antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Constituyen un grupo de fármacos con excelentes propiedades analgésicas, si bien en la práctica están **infravalorados**, **infrautilizados** y a menudo **mal prescritos**. No producen depresión respiratoria y no inducen tolerancia ni dependencia física. Su eficacia analgésica es limitada (efecto techo) y no dosis dependiente (el incremento de la dosis puede prolongar el efecto, pero no produce más analgesia y aumenta la incidencia de efectos secundarios). Son efectivos para el tratamiento del **dolor leve - moderado**, y en algunos casos pueden controlar el **dolor intenso** de componente **inflamatorio** (postraumático, artrítico, y secundario a metástasis óseas sin implicación visceral), **postquirúrgico** y de tipo **cólico**.

a) Bases fisiopatológicas

a₁) Metabolismo del ácido araquidónico: El ácido araquidónico (AA) forma parte de los fosfolípidos de las membranas celulares liberándose mediante la activación de la fosfolipasa, cuando éstas son dañadas⁽²⁾. Tras su liberación es degradado por las ciclooxygenasas y la lipoxigenasa, en derivados oxigenados (esencialmente ácidos grasos poliinsaturados) llamados genéricamente eicosanoides. La **ciclooxygenasa** (prostaglandín sintetasa) es un sistema enzimático que transforma el AA en prostaglandina (PG)G₂ que mediante una peroxidasa se convierte en PGH₂. Posteriormente y según tipo de célula y sus enzimas específicas, se producirá preferentemente, **prostaciclina** (PGI₂) en el endotelio vascular, **prostanoides** (PGE₂ y PGF₂) en el riñón y las células cebadas (PGD₂), o bien **tromboxanos** (TXA₂) en las plaquetas por predominio de la sintetasa de tromboxano). La **li-pooxigenasa** es una vía alternativa que se activa fundamentalmente en los leucocitos (neutrófilos, eosinófilos, mononu-

Unidad de Tratamiento del Dolor. Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital del Niño Jesús. Madrid.

Correspondencia: Dr. A. Valdivielso Serna. Unidad de Tratamiento del Dolor. Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital del Niño Jesús. Avda. Menéndez y Pelayo, 65. Madrid. 28009

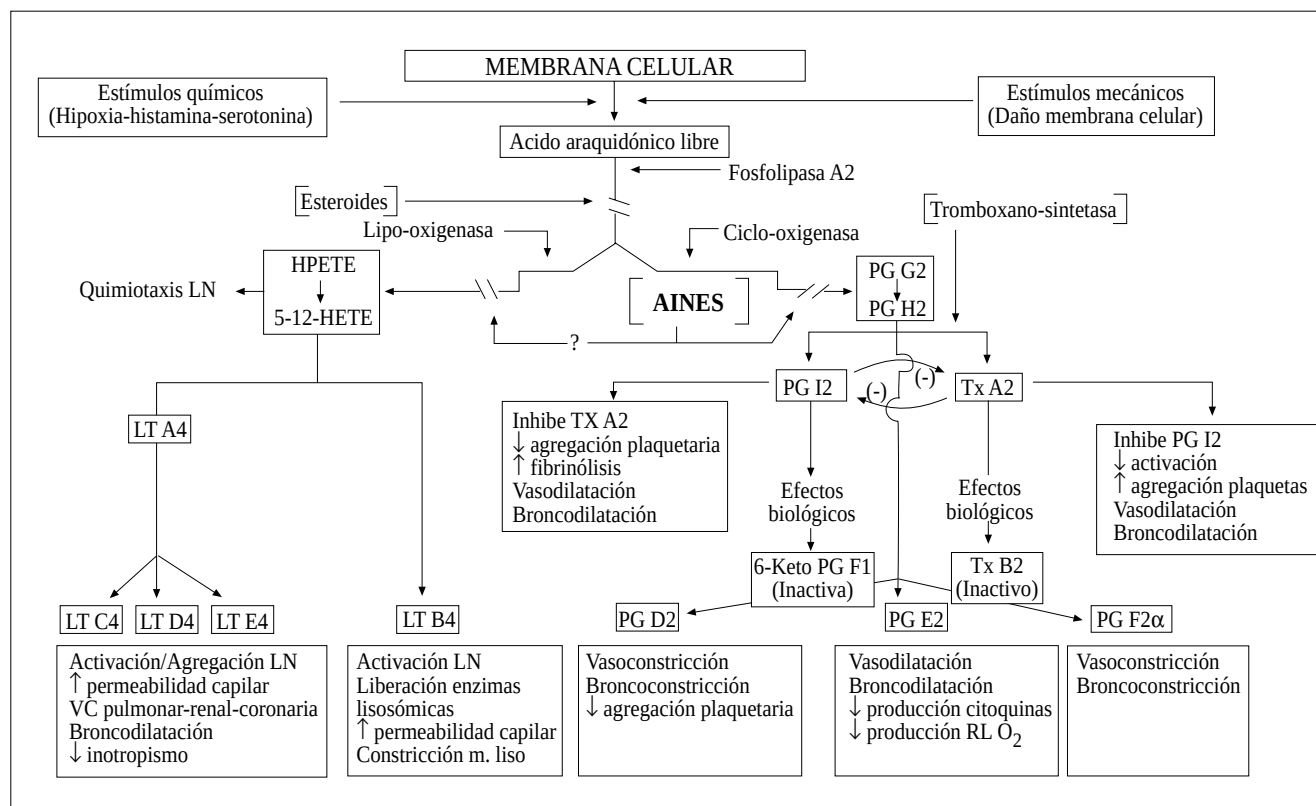


Figura 1. Eicosanoides: Síntesis, acciones biológicas y posibles inhibidores

cleares, macrófagos y células cebadas). Convierte el AA en derivados hidroperóxidos que se transforman posteriormente en leucotrienos (LT) (B_4 , C_4 , D_4 y E_4).

a2) Papel fisiológico de los eicosanoides: Aparato cardiovascular: La PGE_2 tiene efecto inotrópico y cronotrópico, y la PGI_2 disminuye las resistencias periféricas. **Riñón:** Ambas PG modulan el flujo vascular, la filtración glomerular y el transporte tubular de iones y agua. **Aparato gastrointestinal:** La síntesis local de PG tiene un efecto citoprotector. **Coagulación sanguínea:** Los tromboxanos (TXA_2), junto con las prostaglandinas (PGI_2) modulan la agregación plaquetaria y también el tono vascular, de modo que el predominio de TXA_2 produce mayor agregación plaquetaria y vasoconstricción, favoreciendo el tromboembolismo, mientras que el de PGI_2 facilita el sangrado. **Aparato respiratorio:** El tono bronquial está modulado por el TXA_2 (broncoconstrictor) y la PGI_2 (broncodilatadora). La $PGF_{2\alpha}$ produce vasoconstricción pulmonar intensa. Los leucotrienos son potentes broncoconstrictores (LTC_4 , LTD_4 y LTE_4) e intervienen en las reacciones de hipersensibilidad. La degradación del ácido araquidónico y el papel fisiológico de los eicosanoides se muestran en la figura 1.

a3) Los eicosanoides en la inflamación y el dolor: Las PG, y muy especialmente la PGI_2 tienen efectos proinflamatorios directos y sinérgicos con otros mediadores (bradiquinina e histamina), contribuyendo a los signos y síntomas de la inflamación.

Las **PG sensibilizan los nociceptores periféricos** (fibras C) y potencian la acción algésica de la bradiquinina, histamina y sustancia P, que se liberan en la inflamación. Como consecuencia se produce un estado de **hiperalgesia** frente a estímulos mecánicos, térmicos y químicos intensificando la percepción del estímulo doloroso⁽³⁾. Las **PG** también **sensibilizan las neuronas de áreas medulares y supramedulares** produciendo **hiperalgesia** a nivel **central**, y pueden interferir las vías endógenas descendientes que modulan en sentido inhibitorio la transmisión del dolor desde la periferia⁽⁴⁾. El LTB_4 tiene efecto hiperalgésico⁽⁵⁾.

b) Mecanismo de acción

Los analgésicos-antitérmicos y los AINE inhiben la ciclooxigenasa, suprimiendo la generación de PG y tromboxanos (TX)⁽⁶⁾. El efecto farmacológico varía para cada principio activo en relación con la intensidad de la inhibición de la enzima (irreversible, competitivo- estereoespecífica, o no competitiva), la capacidad para llegar a los tejidos o con la existencia de diferentes tipos de ciclooxigenasa. El efecto **analgésico** se basa en el bloqueo de la producción periférica y central de PG. Los **analgésicos-antitérmicos** ejercen su acción a través de la inhibición de la ciclooxigenasa a nivel central, impidiendo la sensibilización de las neuronas medulares y supramedulares, permitiendo la modulación (inhibición) central del dolor⁽⁴⁾. La inhibición a nivel periférico es escasa por lo que carecen de efec-

to antiinflamatorio. En los AINE la inhibición es predominantemente periférica⁽⁷⁾ aunque en el caso del ácido acetilsalicílico la inhibición también es central⁽⁸⁾. Los AINE no bloquean las PG ya liberadas, que continúan ejerciendo el efecto hiperalgésico hasta que cesa su actividad (prolongada en el caso de la PGE (subtipos 1 y 2) y breve en el de la PGI₂)⁽⁹⁾. Esto ha conducido a planteamientos de **premedicación** antes del acto quirúrgico para evitar la aparición de dolor postoperatorio debido a las PG de acción prolongada previamente liberadas. El efecto **antipirético** es fundamentalmente central. Las PG disminuyen la actividad de un grupo neuronal del hipotálamo anterior que pone en marcha los mecanismos de pérdida de calor (vasodilatación y sudoración) como respuesta a los pirógenos endógenos (interleuquina-1, 2, 6 y PGE₂)⁽¹⁰⁾. El efecto **antiinflamatorio** se basa, en parte, en la inhibición periférica de la síntesis de PG (PGE₂), sin embargo la potencia antiinflamatoria no es correlativa con la intensidad de la inhibición periférica⁽¹¹⁾. La respuesta antiinflamatoria es difícil de medir, porque no existe un método suficientemente sensible para valorarla y las diferencias entre unos y otros fármacos, pueden depender más de la dosis que de su potencia inhibitoria. El efecto antiinflamatorio es tardío y tiene un período de latencia de alrededor de una semana y cuando aparece puede dar lugar a un mayor efecto analgésico. Los AINES interfieren la activación de los neutrófilos, afectando a la quimiotaxis migración y liberación de los productos leucocitarios (enzimas lisosomiales) de lo que deriva parte de su poder antiinflamatorio⁽¹²⁾. Este efecto no está relacionado con la inhibición de la ciclooxigenasa y se ignora si tiene trascendencia clínica.

c) Farmacocinética:

c₁) Analgésicos antitérmicos: Se estudiará por separado en cada fármaco.

c₂) AINES: En general, el comportamiento farmacocinético es muy parecido en todos, y con respecto a la edad, en los mayores de tres meses es ya similar al del adulto. Tras la administración oral se absorben rápidamente por difusión pasiva en estómago e intestino proximal. Al ser ácidos débiles mantienen un estado de ionización en el medio ácido (mucosa gástrica, orina, líquido sinovial y líquido extracelular de los tejidos inflamados), que facilita su difusión a través de las membranas biológicas. Al penetrar en las células, si el pH es más alto se disocian y pueden quedar atrapados, alcanzando una elevada concentración local. Este efecto ocurre en las células gástricas y puede ser la causa de la toxicidad gastrointestinal de los AINE. La fracción libre plasmática es pequeña, ya que aproximadamente el 90% del fármaco circula ligado a las proteínas séricas. Como consecuencia, el volumen de distribución y la vida media de distribución son bajos. La elevada fijación proteica actúa como un reservorio que modula el nivel plasmático de sustancia activa. En los procesos en que disminuye la albúmina sérica (desnutrición, insuficiencia renal y síndrome nefrótico) o cuando existe competición en la fijación proteica con otros fármacos, la concentración de AINE libre en suero puede ser muy alta, aumentando la incidencia y gra-

vedad de efectos secundarios. La disminución del pH sérico aumenta la concentración plasmática de sustancia libre, ya que disminuye su afinidad proteica, elevando, además, la fracción no ionizada o difusible, si bien este efecto sólo tiene relevancia clínica en las situaciones de intoxicación postsalicilatos. Excepto para el sulindac que en el riñón es sulfurado y transformado en sustancia activa, para el resto de los AINE el metabolismo es fundamentalmente hepático mediante conjugación, generando metabolitos inactivos, que se eliminan por el riñón. Aproximadamente el riñón elimina el 10 % en forma activa eludiendo el metabolismo hepático. Algunos tienen circulación enterohepática (diclofenaco, piroxicam y sulindac). En la insuficiencia hepática crónica solo es aceptable el uso a corto plazo (2-4 días), porque la vida media y la concentración de sustancia activa aumentan mucho. En caso de insuficiencia renal no es necesario ajustar dosis o intervalos excepto con el sulindac ya que el resto se metabolizan en el hígado en productos inactivos⁽¹³⁾.

d) Efectos secundarios

d₁) Relacionados con la inhibición de ciclooxigenasa: Son la consecuencia de la supresión de síntesis de PG y TX responsables de funciones biológicas específicas, y su intensidad es proporcional al grado de inhibición de la ciclooxigenasa a nivel periférico, de modo que los analgésicos-antitérmicos, apenas tienen efectos secundarios de este tipo. La vía de la lipooxigenasa no es bloqueada con lo que el ácido araquidónico se metaboliza preferentemente en LT que alcanzan niveles plasmáticos excesivos, responsables en sujetos susceptibles, de reacciones de tipo alérgico. **d_{1a}) Afectación gastrointestinal:** Secundaria a irritación local y atrapamiento del fármaco en las células gástricas (por su gran liposolubilidad y el relativamente elevado pH intracelular) que provoca efectos secundarios específicos de la supresión local de la síntesis de PG⁽¹⁴⁾. No sólo hay afectación a nivel gástrico, sino que también puede haberla en intestino delgado e incluso en recto en el caso de la administración rectal (proctitis por indometacina a nivel rectal). Consisten en síntomas dispepticos, dolor abdominal, náuseas, vómitos, esofagitis, gastritis, diarrea, sangrado gastrointestinal macro y microscópico, especialmente con el uso prolongado o crónico. En la administración aguda estos efectos son poco frecuentes y menos intensos especialmente en la edad pediátrica. La administración de sucralfato, antiácidos o inhibidores H₂ no previene la aparición de úlceras gástricas (la ranitidina sólo las duodenales)⁽¹⁵⁾. En pacientes de alto riesgo el misoprostol puede prevenirlas aunque puede producir diarrea⁽¹⁶⁾. **d_{1b}) Sangrado sistémico:** La disminución de la síntesis de TXA₂ disminuye la agregación plaquetaria y como consecuencia aumenta el tiempo de hemorragia. En el caso del ácido acetilsalicílico la inhibición de la ciclooxigenasa es irreversible y no se recupera hasta que no se sintetizan nuevas moléculas de enzima. Dado que las plaquetas carecen de núcleo, el efecto antiagregante persiste de 3 a 5 días hasta que se sintetizan nuevas plaquetas⁽¹⁷⁾. En el resto de los AINE la inhibición de la ciclooxigenasa es reversible y la duración del efecto depende de la vida media del fármaco y de la concentración

plaquetaria previa de la enzima de modo que en la cirugía dental o abdominal y en la cirugía con gran superficie de sangrado pueden administrarse sin riesgo una vez conseguida la hemostasia primaria (después del cierre quirúrgico de la herida)⁽¹⁸⁾. **d_{1c}) Efectos renales:** Pueden precipitar el fracaso renal agudo en pacientes hipovolémicos, con bajo gasto o insuficiencia renal crónica en los que las PG ayudan a mantener el flujo renal⁽¹⁹⁾. También producen retención de Na, K, hipertensión y refractariedad a los diuréticos. La incidencia de estos efectos es nula o muy baja en pacientes sanos y euvolémicos⁽²⁰⁾. También pueden provocar hematuria y proteinuria transitorias. En tratamientos muy prolongados (12 - 36 meses) con indometacina, naproxeno, tolmetín o aspirina se ha descrito la aparición de necrosis papilar⁽²¹⁾. **d_{1d}) Sistema nervioso central:** Aparecen en tratamientos crónicos, especialmente con indometacina. La manifestación más frecuente es la cefalea. La aparición de vértigos o mareos, tinnitus, visión borrosa, confusión y trastornos de la personalidad son raros⁽²²⁾. **d_{1e}) Toxicidad hepática:** Frecuentemente con el uso crónico de salicilatos y habitualmente es subclínica. A veces se acompaña de náuseas, vómitos, y dolor en el área hepática⁽¹³⁾.

d₂) Reacciones de hipersensibilidad: Consisten en prurito, urticaria, broncoespasmo y a veces shock anafiláctico. Se presentan fundamentalmente con el uso de aspirina en individuos susceptibles⁽²³⁾. En general, los pacientes con diátesis alérgica no deben ser tratados con AINES. La aparición de anemia, leucopenia, agranulocitosis, anemia aplásica y trombopenia son sumamente raras y están también relacionadas con fenómenos de hipersensibilidad.

d₃) Interacciones medicamentosas: Los AINE compiten entre sí y con otros fármacos en la fijación proteica y, sobre todo pueden interferir la eliminación renal (efecto secundario a la inhibición de las PG), aumentando el nivel de sustancia libre plasmática y en la aparición de efectos colaterales. La administración concomitante de indometacina o ibuprofén con digoxina o aminoglicósidos, aumenta la concentración plasmática pudiendo producir intoxicación digitalica o toxicidad por aminoglicósidos⁽¹³⁾. La aspirina, el ibuprofén la indometacina y el diclofenac compiten con el metotrexato en la fijación proteica, desplazándole y potenciando sus efectos tóxicos⁽²⁴⁾. La asociación de cualquier AINE con antihipertensivos, beta bloqueantes o diuréticos, disminuye el efecto farmacológico⁽²⁵⁾. La administración simultánea de AINES no mejora el efecto terapéutico y favorece la aparición de efectos secundarios.

d₄) Otras: Dos posibles efectos indeseables que se han invocado como obstáculos en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio, son el enmascaramiento de infecciones por la supresión o disminución de la reacción febril, y la posibilidad de interferir en la cicatrización de las heridas, pero en la práctica ninguno de estos efectos parece relevante⁽¹⁸⁾.

e) Tipos

e₁) Analgésicos - Antitérmicos:

La inhibición de la ciclooxigenasa es preferentemente a nivel central, mientras que a nivel periférico o no existe, o es muy

débil y rápidamente reversible. En este grupo de fármacos tienen un efecto **antipirético** en general potente, un efecto **analgésico** de intensidad variable según el tipo de fármaco, y **carecen de efecto antiinflamatorio**. Sus principales características son las de no producir efectos secundarios relacionados con la inhibición periférica de las PG (coagulación sanguínea, aparato digestivo y función renal).

- Derivados del paraaminofenol: Constituido por el **paracetamol** o **acetaminofén** y la **fenacetina** que en el organismo se transforma en paracetamol. El efecto **antipirético** se basa en la inhibición de las ciclooxigenasas del SNC, probablemente a nivel de hipotálamo anterior⁽¹⁰⁾. El efecto **analgésico** está mediado por la inhibición central de la ciclooxigenasa impidiendo la sensibilización de las neuronas medulares y supramedulares⁽⁴⁾ y a nivel del asta dorsal inhibe la síntesis del óxido nítrico, neurotransmisor que se libera en la activación de las fibras C⁽²⁶⁾. El efecto **antipirético** es **potente** mientras que el **analgésico** es **moderado**. No afecta a la producción de PG periféricas, **careciendo**, por tanto, de efecto **antiinflamatorio**.

Farmacocinética: Es similar para todas las edades incluido el período neonatal⁽²⁷⁾ aunque algunos autores recomiendan dosis más bajas en el neonato⁽²⁸⁾. Por **vía oral** el inicio del efecto es a los 10 -30 minutos, la máxima concentración sérica a los 30-90 minutos (rectal 2 - horas), y la vida media de 3,5 - 5 horas⁽²⁹⁾. La velocidad de absorción depende del vaciamiento gástrico, ya que por su naturaleza ácida no se absorbe bien por la mucosa gástrica y con el estómago lleno o con drogas que retrasan el vaciamiento gástrico (meperidina o pentazocina), disminuye la tasa de absorción duodenal, sin llegar a alcanzar niveles adecuados⁽³⁰⁾. La metoclopramida y el cisapride aceleran el vaciamiento gástrico y aumentan la tasa de absorción⁽³¹⁾. Por **vía rectal** se absorbe pobre y lentamente de modo que esta vía puede considerarse como una forma de liberación lenta de paracetamol, por lo que algunos autores recomiendan intervalos entre dosis de 6 horas⁽²⁸⁾. El nivel terapéutico (analgésico y antipirético) está en torno a 10 - 30 µg/ml⁽¹¹⁾. Se liga escasamente (25%) a las proteínas séricas eliminándose por orina sin metabolizar el 3%⁽¹⁷⁾. El resto se metaboliza en el hígado por conjugación con ácido glucurónico (60%), ácido sulfúrico (30%) y cisteína (3%), y un pequeño porcentaje mediante desacetilación formando agentes arilados tóxicos conjugados por el glutatión hepático y eliminados por la orina (en la intoxicación por ingestión masiva esta conjugación es insuficiente, y los agentes arilados pueden producir daño hepático grave)⁽³²⁾.

Toxicidad: Al no inhibir la síntesis periférica de PG, a dosis terapéuticas carece de efectos sobre la función renal, la coagulación sanguínea y el tracto gastrointestinal⁽³³⁾. La aparición de reacciones de hipersensibilidad (rash, broncoespasmo, neutropenia) es posible pero infrecuente. En tratamientos prolongados, la fenacetina y la aspirina pueden producir nefritis intersticial pero no el paracetamol⁽¹⁷⁾. La **ingestión masiva** puede producir necrosis hepática centrolobulillar debido a la formación de N-acetilbenzoquinoneimina que al agotarse las reservas de glutatión reaccionan con los grupos estructurales de las proteínas del he-

Tabla I Analgésicos no opioides: analgésicos - antipiréticos

Fármaco	Dosis (mg/kg)			Observaciones	Indicaciones
	v.o. (28) (**)	v.r. (28) (**)	i.v. (♣)		
Paracetamol (*)	Carga: 20 Mant: 15/4 - 6 h	Carga: 30 Mant: 20/6 h	15 6 h	Sin efecto antiinflamatorio. Potencia analgésica - antipirética $\cong$ AAS. Carente de toxicidad a dosis terapéuticas. Toxicidad hepática y renal (ingestión masiva).	Dolor leve - moderado. Paciente oncológico. Riesgo de sangrado. Cirugía menor.
Dipirona Mg (Metamizol) (♣♣)	40 6h	40 6h	40 en 15' 6 h	Efecto analgésico y antipirético potente. Sin efecto antiinflamatorio. Muy escaso riesgo de agranulocitosis. ↓ TA transitoria (administración i.v. rápida). Toxicidad escasa a dosis terapéuticas.	Dolor moderado - intenso. Paciente oncológico. Riesgo de sangrado. Cirugía mayor $\pm$ opioides. Dolor cólico.

(*) Dolor postoperatorio (VR): Carga preoperatoria: 40 mg/kg (40); Mantenimiento: 30 mg/kg/4-6 h (41); (**) RN y < 3 meses: VO: Carga : 15 mg/kg ; Mantenimiento: 10 mg/kg/4h ; VR: Carga: 20 mg/kg; Mantenimiento: 15 mg/kg/6h(28)
(♣) Propacetamol: 1gr = 0,5 g de paracetamol; Diluir en 25 - 50 ml de SSF o SG al 5% . Administrar en 15 minutos⁽⁴²⁾
(♣♣) No utilizar en pacientes con alergia a salicilatos

patocito⁽³⁴⁾. Los inductores enzimáticos (isoniazida, rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, primidona y alcohol pueden incrementar la producción del metabolito tóxico y contribuir a la aparición del daño hepático⁽³⁵⁾. Se estima que una ingestión de > de 150 mg/kg/día en niños o más de 15 g en adultos puede producir daño hepático grave y muerte⁽³⁶⁾. Aunque hasta ahora la toxicidad hepática grave por acetaminofén estaba relacionada con ingestiones masivas accidentales o intencionales, una revisión reciente ha descrito 9 casos en niños con fiebre que recibieron erróneamente **sobredosis acumulativas** de hasta 750 mg/kg/día⁽³⁷⁾. La intoxicación aguda también puede producir necrosis tubular y aparece en el 10 % de las necrosis hepáticas por paracetamol⁽³⁸⁾. En la insuficiencia hepática hay que reducir la dosis y evitar la administración prolongada, no por hepatotoxicidad, sino porque los niveles plasmáticos serán elevados. No está contraindicada la administración aguda o por un tiempo limitado.

Indicaciones y posología: Además de ser un buen fármaco **antipirético**, está indicado en el tratamiento del **dolor leve - moderado** de cualquier etiología, **preferentemente no inflamatorio** (cefalea, dolor dental y cirugía menor). Clásicamente se ha utilizado la vía oral y rectal a dosis infraterapéuticas. Estudios farmacocinéticos recientes aconsejan dosis mayores por vía oral^(28,39) o rectal^(40,41), con una dosis previa de carga y un intervalo entre dosis de cuatro a seis horas no rebasando una dosis de 120 mg/kg/día. Actualmente también está disponible la presentación intravenosa en forma de N-Acetilparaaminofenol (propacetamol), un precursor soluble en agua, que en el plasma se hidroliza por esterasas inespecíficas en paracetamol produciéndose 0,5 g de producto activo por cada g de propacetamol⁽⁴²⁾. En la tabla I pueden verse la posología y las indicaciones.

- Derivados del pirazol: El más utilizado en clínica es la **dipirona magnésica** o **metamizol**. Tiene un efecto **analgésico potente**, superior a la aspirina⁽⁴³⁾, al paracetamol⁽⁴⁴⁾ y cercano

al de los opioides (2,5 g de metamizol equivalen a 50 mg de peptidina o 10 mg de morfina oral⁽⁴⁵⁾. En ratas actúa a nivel de la sustancia gris periacueductal, efecto que no es inhibido por la naloxona⁽⁴⁶⁾. En la médula espinal modifica el umbral de las fibras aferentes finas mielinizadas (A-Delta), deprime la actividad en los axones ascendentes medulares y activa las fibras inhibitorias descendentes cerebrales⁽⁴⁷⁾. Se piensa que también puede bloquear la transmisión del impulso nervioso de una manera similar a los opioides⁽⁴⁸⁾. Además tiene **acción** relajante o **espasmodolítica** sobre la fibra lisa, siendo útil en el dolor de tipo cólico⁽⁴⁹⁾. El efecto **antitérmico** deriva de la inhibición de la síntesis de PG a nivel hipotalámico y es bastante **potente** y superior al del paracetamol⁽⁵⁰⁾. Aunque *in vitro* tiene moderado efecto antiinflamatorio, *in vivo* debido a su naturaleza no ácida no se acumula en los tejidos inflamados y la inhibición periférica de la ciclooxigenasa es rápidamente reversible por lo que en la práctica **carece de efecto antiinflamatorio**.

Farmacocinética: Previamente a la absorción gastrointestinal sufre una hidrólisis no enzimática a 4-metil-amino-antipirina (MMA) que es la forma activa que se encuentra en el plasma. La absorción digestiva es rápida y más si se da en forma líquida. El pico máximo por vía oral se alcanza en una hora. La vida media de la forma activa MMA es de tres horas, y la vida media total de los metabolitos activos es de 6 - 8 horas. En niños entre uno y 11 años de edad, la vida media es algo más larga posiblemente a expensas de un mayor metabolismo hepático. La unión a proteínas plasmáticas aunque baja en comparación con los AINE es superior a la del paracetamol (57%). Se metaboliza en el hígado produciendo, 4-amino-antipirina (AA) con actividad farmacológica, 4-acetilaminoantipirina (AAA) y 4-fenilaminoantipirina (FAA), que se eliminan por riñón, un 30% en 24 h y el 80-90% en 48 horas⁽⁵¹⁾.

Toxicidad: Los efectos secundarios han sido sobrevalorados

dos, siendo en realidad la incidencia y la gravedad escasas⁽⁵²⁾. Ocasionalmente se han descrito reacciones de tipo idiosincrásico debidas al metabolito MAA (anemia hemolítica, trombopenia, anemia, fiebre medicamentosa, nefritis intersticial y reacciones cutáneas), siendo raras las reacciones de tipo asmático, aunque se desaconseja utilizar metamizol en pacientes alérgicos a la aspirina⁽⁵¹⁾. En los años 50, la aparición de **agranulocitosis** (incidencia del 0,86% con mortalidad del 0,063%) con el uso de aminopirina y la similitud de esta molécula con el metamizol, indujo a pensar que el riesgo era similar⁽⁵²⁾. La agranulocitosis, aparece entre las 6 y 24 horas de la administración del fármaco y se debe a la formación de anticuerpos contra los metabolitos del metamizol que son lesivos para los granulocitos. El estudio multicéntrico denominado Boston, demostró que el riesgo de agranulocitosis era muy bajo (1,1 casos por millón con una mortalidad del 10%, inferior a la provocada por otros AINES) y que no existía un aumento del riesgo relativo de anemia aplásica⁽⁵³⁾. Estos hechos no justifican su retirada del mercado en algunos países. La administración iv en bolus o muy rápidamente puede producir hipotensión (0.3%) siempre reversible⁽⁵⁴⁾, sobre todo en pacientes hipovolémicos o con inestabilidad cardiovascular por lo que la administración i.v. será siempre lenta (10 - 15 minutos). El riesgo de sangrado gástrico es prácticamente inexistente⁽³³⁾. Es teratogénico y no se debe administrar durante el embarazo⁽⁵²⁾. Se ha relacionado la aparición de persistencia de circulación fetal en un recién nacido en el que la madre había recibido metamizol en días previos al parto⁽⁵⁵⁾ y posiblemente en dos neonatos en lactados a pecho en los que la madre estaba tomando metamizol^(55,56). Tiene efecto antiagregante plaquetario, pero muy débil porque la inhibición de la ciclooxigenasa es competitiva⁽⁵⁷⁾. Puede potenciar los efectos depresores de la clorpromazina⁽⁵⁸⁾. En **nuestra experiencia**, la incidencia de efectos secundarios es irrelevante. Según datos del Servicio de Farmacia de nuestro centro, durante el año 1997 se dispensaron en los servicios de cirugía, traumatología, oncología y cuidados intensivos pediátricos 21.410.000 mg de dipirone magnésica por vía i.v., es decir 53.525 dosis suponiendo un niño promedio de 10 kg a 40 mg/kg (400 mg/dosis). Nosotros no hemos comunicado ni observado ningún efecto adverso de consideración. Desde el punto de vista hemodinámico observamos hipotensión transitoria en dos pacientes, uno con insuficiencia cardiaca y otro con shock endotóxico en los que se administró metamizol como antipirético.

Indicaciones y posología: Además de ser un excelente antipirético, está indicado en el tratamiento del **dolor de intensidad moderada-severa** de cualquier etiología, **preferentemente no inflamatorio** (postquirúrgico, mucositis, postraumático y menstrual). Por sus propiedades espasmolíticas está también indicado en el **dolor cólico**. En la tabla I se muestran la posología y las indicaciones.

e₂) Antiinflamatorios no esteroideos:

Su principal característica es que la inhibición de la ciclooxigenasa es preferentemente periférica, por lo que no sólo tienen efecto **analgésico** y **antipirético**, sino también **antiinflamatorio**. Constituyen un conjunto muy amplio de fármacos que se clasifican según su estructura química, en unos ocho grupos, engloban-

do cada uno diferentes productos activos. Una descripción exhaustiva de todos y cada uno de ellos no sería de utilidad, debido a que en el campo del **dolor agudo** se emplean con **preferencia** los **analgésicos-antipiréticos**, reservando los AINE para el **dolor** con gran **componente inflamatorio**. Incluso en estos casos su uso se restringe a unos pocos fármacos, eligiendo los de mayor potencia analgésica y menos efectos secundarios por lo que se mencionarán sólo los AINE mejor conocidos y más utilizados en el campo de la analgesia pediátrica. Los lectores interesados pueden encontrar más amplia información en recientes revisiones^(48,59,60).

-. **Acido acetilsalicílico (AAS):** Es un derivado del ácido carboxílico y dentro del grupo de los AINE es el más antiguo y el mejor conocido. El efecto inhibitor de las PG es tanto periférico como central (nivel subcortical)⁽⁸⁾. Aunque clásicamente ha sido el analgésico-antipirético-antiinflamatorio por excelencia, actualmente está siendo desplazado por fármacos con efectos similares y menos efectos secundarios. En niños y preadolescentes con infección vírica (resfriado, varicela y gastroenteritis) puede estar implicado en la aparición del síndrome de Reye⁽⁶¹⁾. La tolerancia gastrointestinal, a menudo no es buena y cuando se emplea para el dolor postoperatorio y oncológico, el efecto antiagregante plaquetario puede ocasionar problemas de sangrado. En realidad es un fármaco ya poco utilizado incluso como antiinflamatorio. En la **artritis reumatoide** ha sido desplazado por fármacos antiinflamatorios más recientes, debido a que el AAS tiene una farmacocinética no lineal (una vez saturada la fracción unida a proteínas los niveles plasmáticos aumentan exageradamente), el margen terapéutico es escaso (pequeños incrementos en la dosis hacen que de niveles subterapéuticos se pasen a niveles tóxicos), la toxicidad hepática y digestiva es mayor que con otros fármacos, y cuando se usa conjuntamente con corticoides o metotrexato hay interacciones farmacológicas intensas⁽⁶⁰⁾. En la actualidad el AAS en el niño, se emplea sobre todo en la enfermedad de Kawasaki por su efecto antiagregante. Se usa escasamente como antipirético y analgésico, habiendo sido desplazado por el paracetamol o AINES más inocuos (ibuprofeno).

-. **Ketorolaco:** Es un derivado pirrólico que posee una **gran potencia analgésica** (350 veces más analgésico que la aspirina, 50 veces más que el naproxeno y 6 veces mas que la indometacina), un efecto **antipirético** 20 veces mas **potente** que la aspirina y un **poder antiinflamatorio proporcionalmente** mucho **menor** (intermedio entre la indometacina y el naproxeno) pero nada desdénable⁽¹¹⁾. En niños se ha comprobado que el poder analgésico de 0,1 mg/kg de morfina equivale al de 0,5 mg/kg de ketorolaco⁽⁶²⁾. Por vía i.v. el efecto comienza en menos de 1 minuto, a los 10 minutos por vía i.m. y en 30-40 minutos por v.o.; con un pico entre la 1ª y la 3ª hora (i.v./i.m./v.o.) y una duración de 3 a 7 horas (i.v./i.m./v.o.) tanto en el adulto⁽²⁹⁾ como en el niño⁽⁶³⁾. Como en todos los AINE, en el fracaso hepático grave debe reducirse la dosis al 25% y en caso de disfunción renal puede agravar o precipitar un fracaso renal agudo⁽⁶⁴⁾. Inhibe la agregación plaquetaria, pero este efecto desaparece a las 24 - 48 horas de retirado el tratamiento. El riesgo de sangrado prácticamente no existe si se em-

Tabla II Analgésicos no opioides de acción periférica: AINES

AINE	Dosis (mg/kg)			Observaciones	Indicaciones
	v.o.	v.r.	i.v.		
AAS (*)	10 - 15 4 h	20 - 25 4 h	—	Alta incidencia de sangrado gastrointestinal. S. de Reye (< 12 años con infecciones víricas) Reacciones de hipersensibilidad. Inhibición prolongada agregación plaquetaria.	Dolor leve - moderado. Dolor intenso inflamatorio (ARJ). Enfermedad de Kawasaki.
Ibuprofén (**)	5 - 10 6 h	—	—	Potencia antiinflamatoria y analgésica $\approx$ AAS Similar efecto antipirético que paracetamol. Baja incidencia de sangrado gastrointestinal.	Dolor leve - moderado. Dolor componente inflamatorio (ARJ). Dolor oncológico (metástasis óseas). Cirugía menor - Dolor menstrual.
Diclofenaco (**)	0,5 - 1,5 8 h	0,5 - 1 8 h	—	Potencia analgésica: > paracetamol y AAS. Efecto antipirético = paracetamol y AAS. Sangrado gástrico < AAS / > ibuprofeno. Efecto antiinflamatorio potente.	Dolor leve - moderado Dolor componente inflamatorio (ARJ). Dolor oncológico (metástasis óseas). Cirugía menor - Dolor menstrual. Dolor cólico.
Ketorolaco (**)	0,1 - 0,2 6 h	—	Carga: 1 en 20' (máximo 60 mg) Mant: a) 1 / 6 h (máximo 30 mg) b) 0,2 / h (♣)	Gran potencia analgésica. Moderada potencia antiinflamatoria. No utilizar si riesgo de sangrado (ver texto). Tratamientos cortos (< 5 días).	Dolor moderado - intenso. Dolor con componente inflamatorio. Cirugía mayor $\pm$ opioides.

(*) No en niños con diátesis alérgica; (**) No niños con alergia a AAS. (♣) Discontinua (65) y perfusión continua (67)

plea a corto plazo (2-4 días), no obstante, se desaconseja su utilización en cirugía vascular mayor, pacientes heparinizados, hemorragia cerebral, úlcus activo y trastornos graves de la coagulación⁽¹¹⁾. En niños con diátesis alérgica e hipersensibilidad a la aspirina u otros AINES puede producir reacciones asmáticas graves⁽⁶⁵⁾. Indicado en el tratamiento del **dolor moderado - intenso** de cualquier etiología (postquirúrgico y postraumático), no obstante no es de elección para el tratamiento del dolor con gran componente inflamatorio. Es un fármaco eficaz y seguro si se emplea a dosis adecuadas, en tratamientos cortos (menos de cinco días) y en pacientes seleccionados (sin riesgo de sangrado, con función renal normal y sin antecedentes de alergia a AINES)⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾.

- **Ibuprofeno:** Es un derivado del ácido propiónico con una potencia analgésica superior a la del acetaminofén⁽⁶⁸⁾ y con una potencia analgésica y antiinflamatoria similar al AAS. Por vía oral el efecto analgésico comienza a los 30 minutos con un pico máximo a las 1-2 horas y una duración de 6 - 8 horas⁽²⁹⁾. Puede provocar síndrome de Stevens-Johnson y cuadros de meningitis aséptica especialmente en pacientes con lupus⁽⁶⁰⁾.

- **Diclofenaco:** Es un derivado de ácido fenilacético con una potencia analgésica 5 - 15 veces superior al naproxeno y al AAS y un potente efecto antiinflamatorio. Por vía oral el efecto analgésico comienza a los 15-30 minutos, con un pico máximo a las 1-3 horas y una duración de 4 - 6 horas⁽²⁹⁾.

Tanto el **ibuprofeno** como el **diclofenaco** se toleran mejor que el AAS por vía oral, pero ambos pueden producir toxicidad gastrointestinal, más frecuentemente el diclofenaco. La presencia de

alimentos en el estómago ofrece protección, pero retrasa la absorción oral. El efecto antiagregante plaquetario es menos intenso y duradero que el del AAS, pero pueden producir sangrado por prolongación del tiempo de hemorragia. Están indicados en el **dolor leve-moderado** de cualquier etiología (cirugía menor, cefaleas, dismenorrea y dolor de origen ORL o dental)⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾, pero **preferentemente** en el de origen **inflamatorio** (traumático, oncológico secundario a metástasis óseas y en la artritis reumatoide juvenil). En estas situaciones puede obtenerse superior potencia analgésica que con los analgésicos-antipiréticos^(13,60). El **diclofenaco** también tiene efecto espasmolítico y puede emplearse para el dolor **cólico**⁽⁴⁹⁾.

En la tabla II se muestran la posología e indicaciones de los AINE más frecuentemente utilizados como analgésicos incluyendo el AAS.

f) Manejo como analgésicos e indicaciones

En principio, el fármaco de **elección** debe tener **efecto analgésico predominante**, es decir pertenecerá al grupo de los **analgésicos-antipiréticos**, no utilizando rutinariamente los que tengan propiedades antiinflamatorias (AINES). En las **patologías** con gran **componente inflamatorio** (artritis reumatoide juvenil, metástasis óseas) o en la dismenorrea y en la migraña relacionada con la menstruación los **AINES** son los fármacos de elección siendo mas eficaces que los analgésicos-antipiréticos. Existen variaciones individuales respecto a la efectividad analgésica y especialmente a la antiinflamatoria, de modo que la ineffectividad de un AINE puede evitarse cambiando a uno de otro grupo. Hay

que tener en cuenta que al contrario que el efecto analgésico o anti-pirético, el efecto antiinflamatorio no se alcanza a las pocas horas de administración, sino que tarda varios días en conseguirse.

f.) Prescripción

En el tratamiento del dolor que va a persistir un número determinado de horas o días, (postquirúrgico, oncológico y postraumático), el objetivo es mantener una analgesia continua y sin baches de dolor. La manera de conseguirlo es **pautar** la **administración** de los analgésicos a **intervalos** de tiempo **fijos** según su **farmacocinética** y no cuando el paciente refiere dolor. Sin embargo, aún es práctica hospitalaria frecuente la prescripción **“prn”** (del latín *pro re nata: en caso necesario*), que se refleja en las gráficas de tratamiento con la frase como **“administrar “n” mg de analgésico si dolor”**. Como consecuencia el paciente recibe una analgesia fluctuante, alternando largos baches de dolor, con cortos períodos de alivio, lo que es totalmente inadecuado. En el caso del niño es más patético. Dependiendo de la edad o de la patología, el niño es incapaz de comunicar adecuadamente su sensación de dolor, y cuando puede hacerlo, lo aguantará todo lo posible antes de inducir la presencia de la enfermera o el médico, quienes por experiencias previas, sabe que le provocarán ansiedad y quizás dolor. Por tanto, esta práctica de prescripción debe ser desechada, y **sólo** en caso de **dolor puntual** (cefalea, dolor dental, traumatismos leves), los analgésicos pueden ser pautados **“si dolor”**.

f.) Vías de administración

a) Oral: En el dolor **leve-moderado** la vía oral es la de elección. El acetaminofén, carente de efectos gastrointestinales, se administrará en lo posible en ayunas ya que la repleción gástrica disminuye la tasa de absorción duodenal, impidiendo que se alcancen picos terapéuticos. Los analgésicos con efecto antiinflamatorio, (potencialmente lesivos para la mucosa gastrointestinal), no deben administrarse con el estómago vacío. Se recomienda la ingestión de un preparado lácteo unos minutos antes, aunque esta práctica puede retrasar la absorción. En principio se usarán fármacos con buena tolerancia gastrointestinal, como el ibuprofeno. En la administración prolongada se aconseja utilizar protectores de la mucosa (sucralfato o misoprostol).

b) Rectal: Esta vía es muy utilizada, sin embargo, ofrece una biodisponibilidad aleatoria. Una colocación muy baja puede provocar la salida inadvertida del producto sin haber completado su absorción y con nulo efecto terapéutico. Una colocación alta implica una absorción preferente a través de las venas rectales superiores hacia el sistema portal y por tanto al hígado, sufriendo un metabolismo de primer paso que disminuye la concentración de sustancia libre plasmática y la biodisponibilidad. Una ubicación intermedia produce una absorción a través de las venas rectales inferior y media que vierten directamente en la circulación sistémica ofreciendo mayor biodisponibilidad. Sin embargo por razones obvias es difícil asegurar una ubicación correcta. Teniendo en cuenta estos inconvenientes, sólo es adecuado usar esta vía cuando la oral no es factible (postoperatorio de cirugía menor orofaríngea, ORL, abdominal y ortopédica) y para un dolor de intensidad **leve-moderada**. Si existe acceso di-

gestivo mediante sonda nasogástrica, se utilizará en vez de la vía rectal. Si adicionalmente se dispone de vía venosa, se usará con preferencia sobre la rectal o la oral. La vía rectal también estaría indicada en niños que rechazan la administración oral, o cuando su proceso patológico está acompañado de vómitos.

c) Intramuscular (i.m.): No es una vía adecuada, especialmente en los niños. La propia administración entraña dolor y habitualmente es rechazada por el paciente. Su efectividad tampoco es marcadamente superior a una administración oral correcta.

d) Intravenosa (i.v.): Es una vía adecuada para el tratamiento del dolor **moderado-intenso** de tipo postoperatorio y oncológico (mucositis). También es adecuada para el dolor leve-moderado si el paciente dispone eventualmente de una vía i.v.. La medicación debe administrarse lentamente (10-15 minutos) y diluida en suero salino fisiológico o glucosado al 5% para evitar altos picos plasmáticos y producción de efectos adversos.

f.) Asociaciones

a) Efecto antipirético: El tratamiento de la **fiebre** se basa fundamentalmente en la **prescripción puntual** de antitérmicos cuando la temperatura corporal rebasa los 38-38.5 °C. A menudo los analgésicos-antitérmicos y los AINE se emplean de modo alternante, a fin de adelantar la prescripción cuando la dosis anterior no ha sido efectiva, intentando evitar los efectos secundarios de una sobredosificación. En la práctica se alterna el paracetamol con un AINE (ácido acetilsalicílico o ibuprofeno), prescribiendo uno u otro, si a las 2-3 horas de la administración no se ha obtenido un descenso tranquilizador (< 38°C) de la temperatura. Posiblemente esta actuación en cierto modo justificada por el miedo al iatrogenismo, sea desde el punto de vista científico errónea, ya que la acción antipirética es un efecto esencialmente central mientras que en los AINE (con excepción del AAS), la inhibición de las PG es principalmente periférica. Habiendo descartado una infección grave (una fiebre resistente a antitérmicos puede ser un indicador de gravedad), ante una **respuesta antitérmica escasa**, antes de pautar la combinación de paracetamol y AINES, hay que revisar la **posología** (frecuentemente los antitérmicos se prescriben a dosis bajas o empíricamente según la edad sin tener en cuenta el peso), empleando la **dosis máxima** recomendada ajustada al peso del paciente, **mejorar la biodisponibilidad** (utilizar la vía oral en lugar de la rectal y administrar con estómago vacío en el caso del paracetamol), y valorar la influencia de **factores externos** (arropamiento, temperatura ambiental y escasa ingesta de líquidos). Revisados y corregidos estos factores, no hay ningún peligro en suplementar la dosis previa, adelantando una dos horas la siguiente dosis de paracetamol, para alcanzar suficiente tasa plasmática, sin sobrepasar mediante dosis acumulativas los 120 mg/kg/día recomendados como seguros⁽³⁹⁾. Esta actitud es científica y entraña menos riesgo que asociar un AINE (nunca exentos de toxicidad), ya que el paracetamol es un fármaco carente de efectos secundarios y con una dosificación racional es muy difícil llegar a sobrepasar los 150 mg/kg/día, salvo por ingestión accidental.

b) Efecto analgésico: b.) Asociación de paracetamol + AINES: En el caso de la analgesia postoperatoria se ha recurrido

a asociar paracetamol con ketorolaco o ibuprofeno basándose en el principio de combinar mecanismos de analgesia a nivel central y periférico. Se ha demostrado que los niños sometidos a este tratamiento necesitan menos dosis adicionales de opioides que los tratados con sólo un fármaco⁽⁷¹⁾. **b₂) Asociación con opioides:** Tanto en el dolor intenso postoperatorio como en el oncológico la combinación con opioides es sumamente efectiva a la vez que esencial (permite obtener mayor nivel de analgesia con dosis menores de opioides). En el caso del dolor postoperatorio de combinan AINES de gran potencia analgésica y escaso o nulo efecto antiinflamatorio (ketorolaco o dipirona) con opioides (habitualmente cloruro mórfico)⁽¹¹⁾. En el dolor oncológico secundario a metástasis óseas y sin implicación visceral se emplean AINE con gran potencia antiinflamatoria (ibuprofeno) junto con opioides⁽⁴⁸⁾.

Indicaciones

1) Dolor no quirúrgico: a) Dolor leve - moderado: En general el componente inflamatorio falta o es muy escaso. Comprende situaciones tales como cefaleas, dolor musculoesquelético (traumatismos menores y fibromialgia), otológico y dental. El fármaco de elección sería el **paracetamol** en el dolor leve y el **ibuprofeno** en el moderado. La intensidad del componente inflamatorio validaría el uso de **ibuprofeno** independientemente de la intensidad del dolor.

b) Dolor moderado-intenso: b₁) Visceral: Aunque los analgésicos-antipiréticos y los AINES no son eficaces en el dolor visceral intenso, las PG intervienen en la contracción del músculo liso por lo que algunos AINES son útiles en el cólico biliar, el dolor uterino y los espasmos genitourinarios. El fármaco de primera elección sería el **metamizol**, y el **diclofenaco** de segunda. **b₂) Alto componente inflamatorio:** Si es de origen reumático (ARJ) u osteoarticular, los AINES son de elección (ibuprofeno, naproxeno, tolmetín sódico y diclofenaco). No es posible matizar más el tratamiento con AINE en el caso de la ARJ porque excede a los objetivos de este trabajo, remitiendo al lector a una revisión reciente⁽⁶⁰⁾. **b₃) Oncológico:** El dolor óseo secundario a metástasis puede ser tratado con AINE de efecto antiinflamatorio. El AAS tiene sus limitaciones por su efecto antiagregante plaquetario irreversible, por lo que es más seguro emplear **ibuprofeno** o diclofenaco. **b₄) Dismenorrea:** En este cuadro y también en la migraña relacionada con la menstruación, los AINE con efecto antiinflamatorio son superiores a los analgésicos - antipiréticos, posiblemente por la implicación de las PG periféricas. El **ibuprofeno** sería en principio el fármaco de elección.

2) Dolor postquirúrgico: Es un dolor agudo y autolimitado con una duración entre 24 y 48 horas en los procedimientos menores (adenoidectomía, cirugía dental y cirugía abdominal menor) y menos de una semana en la gran cirugía. En estos casos los analgésicos-antipiréticos y los AINE se utilizan durante un corto período de tiempo y la incidencia de efectos secundarios es escasa. Dado que los AINE no bloquean la síntesis de las PG ya liberadas, el tratamiento debería ser iniciado antes de la cirugía. No obstante, su efecto antiagregante puede comprometer la hemostasia intraoperatoria, siendo los analgésicos-

antipiréticos (paracetamol y metamizol) carentes de este efecto, más adecuados que los AINE propiamente dichos.

a) Cirugía menor: En el postoperatorio de la amigdalectomía, adenoidectomía, fimosis y extracciones dentales se utiliza **paracetamol** y en caso necesario, **ibuprofeno**, de superior potencia analgésica. En ambos casos la vía de administración es oral o rectal. **b) Cirugía moderadamente dolorosa:** Corresponde a la mayor parte de la cirugía abdominal y ortopédica. Inicialmente la analgesia se aplica por vía i.v. con analgésicos-antipiréticos o AINES de gran potencia analgésica, siendo de elección el **metamizol** por sus escasos efectos secundarios y efecto analgésico potente. En caso de inestabilidad hemodinámica la dipirona debe usarse con precaución (administración intravenosa muy lenta) por el riesgo de hipotensión. También puede ensayarse el paracetamol por vía i.v. (propacetamol). Si existe gran componente inflamatorio puede estar justificado emplear **ketorolaco** si bien la posibilidad de efectos secundarios es mayor que con metamizol. **c) Cirugía muy dolorosa:** En el postoperatorio de la cirugía torácica, urológica y ortopédica, la analgesia se realiza habitualmente con opioides. La asociación analgésicos-antipiréticos o AINES de gran potencia analgésica (ketorolaco o metamizol) permite mayor efecto analgésico con una menor dosis de opioide.

II) Ketamina

Es un *analgésico no opioide* derivado de la fenilciclina (O-Clorofenil -2-metilaminociclohexano). A dosis bajas produce **anestesia disociativa**, a dosis intermedias **analgesia**, **sedación** y **amnesia anterógrada** y a dosis altas **anestesia general**. Su mecanismo de acción es complejo y poco conocido estando implicados los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), monoaminérgicos, opioides, muscarínicos y los canales del Ca²⁺ voltaje dependientes⁽⁷²⁾. La **anestesia disociativa** es un estado similar al trance cuya base fisiopatológica sería una disociación electrofisiológica entre el sistema límbico (activador) y el sistema tálamo cortical (depresor). Produce buena **analgesia** cutánea y en los tejidos de sostén (hueso, músculo y conectivo), pero no a nivel visceral. El mecanismo analgésico de la ketamina mediado a través de la inhibición de los receptores NMDA, sólo es operativo cuando el receptor ha sido activado por el estímulo nociceptivo⁽⁷³⁾ lo que limita su efectividad como analgésico. Puede ocasionar **alucinaciones acústicas** y **visuales** que se presentan al despertar, durante las primeras 24 horas, y están relacionadas con la depresión de los núcleos colicular inferior (acústico) y geniculado medial (visual). Estos fenómenos emergentes raros en el niño, son más frecuentes en los mayores de 16 años, en el sexo femenino o si hay historia previa de alteraciones psíquicas^(74,75). La administración de dosis altas (> 2 mg/kg) o la infusión i.v. rápida (> 40 mg/minuto) favorece su aparición, y la premedicación con sedantes (dosis ansiolíticas) o anestésicos generales la previene⁽⁷⁶⁾. Aunque tiene efecto inotrópico negativo, **no produce depresión hemodinámica**, ya que activa el sistema simpático a través del SNC y periféricamente (impide la recaptación de aminas simpaticomiméticas) aumentando la frecuencia cardíaca, las resistencias periféricas y la tensión arterial. Sólo si existe depresión

Tabla III Analgesia y sedación con ketamina: Farmacocinetica, dosis y vias (*)

VIA	Dosis (mg/kg)	Inicio	Pico	Duración
i.v.	Carga: 1 - 2 en 2-3 minutos (máximo 3) Mantenimiento: 0,25 - 2 mg/kg/h (♣)	30 segundos	1 minuto	10 - 15 minutos (**)
i.m. (deltoides)	2 - 4 (6 máximo)	2 - 3 minutos	5 minutos	15 - 30 minutos
ORAL	6 - 10	—	45 minutos	2 horas
RECTAL	8 - 10	2 - 3 minutos	5 minutos	15 - 30 minutos
NASAL / SUBLINGUAL	3 - 6	—	—	—

(*) Administrar midazolam (0,2 - 0,4 mg/kg) o diazepam (0,1 mg/kg) cinco minutos antes para evitar fenómenos emergentes. Puede añadirse atropina 0,01 mg/kg para evitar sialorrea y broncorrea. (**) Recuperación total en 30 minutos. (♣) Dilución para perfusión continua: Solución pura sin diluir: 0,05 ml/kg/h = 0,5 mg/kg/h

miocárdica grave aguda (paciente crítico) o crónica (cardiópatas), puede predominar el efecto inotrópico negativo y la vasodilatación, cayendo la tensión arterial por agotamiento de las reservas de catecolaminas endógenas. El posible **efecto hipertenso** sobre el **lecho pulmonar** en pacientes previamente afectados, se ha documentado en adultos en ventilación espontánea, pero no en niños con ventilación artificial, por lo que este efecto puede deberse mas al aumento de la PCO₂ en la ventilación espontánea, que a la propia ketamina⁽⁷⁷⁾. Clásicamente se ha aceptado que **eleva la presión intracraneal** por vasodilatación cerebral, aumento de la tensión arterial y activación de los receptores colinérgicos centrales, aunque trabajos recientes en niños pretérmino⁽⁷⁸⁾ y en adultos con patología neuroquirúrgica⁽⁷⁹⁾ indican lo contrario, e incluso se postula una acción neuroprotectora⁽⁷²⁾. Aunque disminuye la frecuencia respiratoria y deprime los reflejos protectores de la vía aérea⁽⁸⁰⁾, mantiene el tono muscular de la pared torácica y la vía aérea superior⁽⁸¹⁾, por lo que en general **preserva la función respiratoria**, razón por la que es un fármaco bien aceptado por los médicos poco avezados en el uso de sedantes y analgésicos opioides. Sin embargo, puede ocasionar depresión respiratoria (DR) en neonatos y lactantes menores de seis meses y en la administración i.v. rápida, y aunque tiene propiedades **broncodilatadoras** puede provocar laringoespasma en pacientes con inflamación de la vía aérea superior⁽⁷⁶⁾. También aumenta la secreción salivar y traqueobronquial por estímulo colinérgico.

Farmacocinética: Se desconoce su comportamiento en el recién nacido y lactante pequeño, aunque el metabolismo y la eliminación están retardados. Los datos farmacocinéticos más importantes en niños de más edad y adultos se muestran en la tabla III^(76,82-84). Su corta duración limita su empleo en procedimientos breves, no obstante el efecto puede prolongarse mediante perfusión continua. La analgesia se alcanza con niveles séricos entre 100 y 150 ng/ml⁽⁸⁵⁾ y la anestesia con niveles superiores a 650 ng/ml⁽⁸⁶⁾. Se metaboliza en el hígado por la vía oxidativa (citocromo P-450) en norketamina (1/3-1/5 de actividad), con posterior hidroxilación y producción de derivados glucorónicos eliminados por vía renal^(76,86).

Indicaciones y posología: Posiblemente debido a su mecanismo de acción sobre los receptores NMDA, la ketamina administrada sistémica, intratecal o intraduralmente a dosis suba-

nestésicas tiene ciertas limitaciones como analgésico^(72,73,87) de modo que apenas se emplea rutinariamente en el dolor postoperatorio. Tiene, sin embargo, indicaciones precisas, para la **sedación** y la **analgesia** en **pacientes** por lo general **críticos** que pueden beneficiarse de algunos de sus efectos protectores sobre la hemodinámica y la función respiratoria. Está, por tanto, indicada para la sedoanalgesia de pacientes con a) Shock o inestabilidad hemodinámica aguda. b) Riesgo de DR por escasa reserva neurológica o respiratoria (insuficiencia respiratoria aguda o crónica). c) Hiperreactividad de la vía aérea bronquial (broncodisplasia pulmonar, broncoespasmo inespecífico durante la ventilación mecánica y estatus asmático)⁽⁸⁸⁾. d) Pacientes con tendencia a la liberación de histamina con morfina. También se emplea en **pacientes no críticos** para la **sedoanalgesia** en **procedimientos** diagnósticos o terapéuticos breves o de tipo ambulatorio sean o no dolorosos, en la **premedicación anestésica**, y como **coadyuvante** en la **anestesia regional** cubriendo las necesidades de sedación y analgesia durante las técnicas de bloqueo o complementando la analgesia si el bloqueo es insuficiente⁽⁸²⁾. En la tabla III se muestra la posología según las diferentes vías^(76,82-84).

Precauciones: La vía del citocromo P-450 se agota con facilidad y en los pacientes con insuficiencia hepática hay que disminuir la dosis un 25 - 50%. En neonatos, prematuros y menores de 6 meses es menos efectiva, y a la dosis necesaria para obtener inmovilización puede producir DR. Además, en estas edades son frecuentes los fenómenos de excitación neuromuscular (espasmos en extensión y opistótonos). Disminuye los reflejos protectores de la vía aérea y puede producir **vómito** y **broncoaspiración** pulmonar si hay **estómago lleno** o **reflujo gastroesofágico**⁽⁸⁰⁾.

Contraindicaciones: a) **Absolutas:** Hipertensión mal controlada. Aneurismas. Fallo miocárdico o inestabilidad hemodinámica muy evolucionada (depleción de catecolaminas endógenas). Hipertensión arterial pulmonar. Patología del sistema nervioso central con riesgo de hipertensión intracraneal. b) **Relativas:** Procesos quirúrgicos o médicos de la vía aérea superior laringe, faringe o traquea (infección respiratoria activa, o laringotraqueomalacia) en los que puede producir **laringoespasma**. Heridas con apertura del globo ocular o pacientes con presión intraocular elevada. Alteraciones psiquiátricas. Pacientes con facilidad para convulsionar.

Bibliografía

- 1 Redd MD y Besunder JB: Farmacología y desarrollo: base ontogénica del destino de los medicamentos. *Clin Pediat Nort Am* (Ed. Española) 1989; 5:1141-1163.
- 2 Needleman P, Turk J, Jakschik BA et al: Arachidonic acid metabolism. *Ann Rev Biochem*. 1986; 55:69-8.
- 3 Raja SN, Meyer RA, Campbell JN: Peripheral mechanisms of somatic pain. *Anesthesiology* 1988; 68:571-590.
- 4 Ferreira SH: Prostaglandins: Peripheral and central analgesia. En Bonica JJ, Lindblom U, Iggo A, eds. *Advances in pain research and therapy*. Vol 5. New York: Raven Press, 1983:627-634.
- 5 Levine JD, Lau W, Kwiat G et al: Leukotriene B4 produces hyperalgesia that is dependent on polymorphonuclear leukocytes. *Science* 1984; 225:743-745.
- 6 Ferreira SH: Prostaglandin hyperalgesia and the control of inflammatory pain. En Bonta IL, Bray MA, Parnham MJ, eds. *Handbook of inflammation*. Vol 5: The pharmacology of inflammation. New York: Elsevier, 1985:107-116.
- 7 Lim RK, Guzman F, Rodgers DW et al: Site of action of narcotic and no narcotic analgesics determined by blocking bradykinin-evoked visceral pain. *Arch Int Pharmacodyn* 1964; 152:25-59.
- 8 Flowers RJ y Vane JR: Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explain the antipiretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature* 1972; 240:410-411.
- 9 Lee VC: Non-narcotics modalities for the management of acute pain. *Crit Care Clin* 1990; 6:451-480.
- 10 Kluger MJ: Fever revisited. *Pediatrics* 1992; 90:846-850.
- 11 Denson DB, Katz JA: Nonsteroidal anti-inflammatory agents. En: Sinatra RS, Hard AH, Ginsberg B, Preble LM, eds. *Acute Pain: Mechanisms & Management*. Baltimore: Mosby Year Book, 1993:112-123.
- 12 Abramson S, Korchac H, Ludewig R et al: Modes of action of aspirin-like drugs. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82:7227-7232.
- 13 Mortensen ME, Rennebohm RM: Farmacología clínica y uso de sustancias medicamentosas antiinflamatorias no esteroideas. *Clin Pediat Nort Am* (Ed. Española) 1989; 5:1205-1232.
- 14 Ivery KJ: Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage. *Am J Med* 1988; 84(supl 2A):41.
- 15 Agrawal NM: Making sense of NSAID gastropathy and considering the therapeutic options. *Scand J Rheumatol* 1992; 92(supl):13-19.
- 16 Lanza F, Peace K, Gustius L et al: A blinded endoscopic comparative study of misoprostol vs sucralfate and placebo in the prevention of aspirin induced gastric and duodenal ulceration. *Am J Gastroenterol* 1988; 83:143-146.
- 17 Mentuy N, Catalá E, Aliaga L et al: Analgésicos menores. Farmacocinética y utilización en el tratamiento del dolor crónico. *Jano* 1989; 36:47-53.
- 18 Maunukela EL: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in pediatric pain management. En: Schechter NL, Berde CB y Yaster M, eds. *Pain in infants, childrens and adolescents*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1983:135-143.
- 19 Pirson Y, Van Ypersele de Strihou C: Renal side effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: Clinical relevance. *Am J Kidney Dis* 1986; 8:338-343.
- 20 Lindsley CB, Warad y CA: Nonsteroid antiinflammatory drugs. Renal Toxicity. A Review of pediatric issues. *Clin Pediatr* 1990; 29:10-13.
- 21 Allen RC, Petty RE, Lirenman DS et al: Renal papillary necrosis in children with chronic arthritis. *Am J Dis Child* 1986; 140:20-24.
- 22 Barron KS, Person DA, Brewer EJ: The toxicity of non steroidal anti-inflammatory drugs in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1982; 9:149-152.
- 23 Fowler PD: Major toxic reactions associated with NSAIDs. En: Hart FD, Klineberg JR, eds. *Choosing NSAID Therapy: An International Reappraisal*. Auckland: ADIS Press, 1985:41.
- 24 Daly HM, Boyle J, Roberts CJC et al: Interaction between methotrexate and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1986; 1:557-561.
- 25 Webster J: Interactions of NSAIDs with diuretics and beta - blockers: Mechanism and clinical implications. *Drugs* 1985; 30:32-39.
- 26 Irving Ga y Wallace MS: *Pain Management for the Practicing Physician: Non opioid pharmacology*. Churchill Livingstone: New York. 1997:31-35.
- 27 Miller RP, Roberts RJ, Fischer LJ: Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children and adults. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 19:284-94.
- 28 Burge D, Burr S, Goldman A et al: Methods of pain relief. En: Royal College of Paediatrics and Child Health, eds. *Prevention and control of pain in children*. BMJ Publishing Group: London 1997:43-49.
- 29 Omoigui S, Balady N y Mok MS: *The Pain Drugs Handbook*. Mosby -Year Book: St Louis, 1995;1-7.
- 30 Clements JA, Heading RC, Nimmo WS et al: Kinetics of acetaminophen absorption and gastric emptying in man. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 24:420-431.
- 31 Hayes AH: Therapeutic implication of drug interactions with acetaminophen and aspirin. *Arch Intern Med* 1981; 141:301-304.
- 32 Planas Domingo ME y Jané Carrencá F: Analgésicos no narcóticos: Analgésicos antitérmicos. *Jano* 1983; 564:62-70.
- 33 Laporte JR, Carné X, Vidal X et al: Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1991; 337:85-89.
- 34 Lee WM: Drug-induced hepatotoxicity. *N Eng J Med* 1995;333:1118-27.
- 35 Jane J, Routledge PA: Recent developments in management of paracetamol poisoning. *Drug Safety* 1992; 7:170-177.
- 36 Heubi JE: Acetaminophen use in children: More is not better. *J Pediatr* 1997; 130:175-177.
- 37 Rivera - Pender T, Gugig R, Davis J et al: Outcome acetaminophen overdose in pediatric patients and factors contributing to hepatotoxicity. *J Pediatr* 1997; 130:300-304.
- 38 Kritharides L, Fasset R y Singh B: Coma, acidosis metabólica, insuficiencia renal e insuficiencia hepática en relación con paracetamol. *Intens Care Med* 1988; 14:350-351.
- 39 Stamm D: Paracétamol et autres antalgiques antipyrétiques: doses optimales en pédiatrie. *Arch Pédiatr* 1994; 16:193-201.
- 40 Gaudreault P, Guay J, Nicol & Dupuis C: Pharmacokinetic and clinical efficacy of intrarectal solution of acetaminofen. *Can J Anaesth* 1988; 35:149-152.
- 41 Anderson BJ, Woolard GA y Holford NHG: Pharmacokinetics of rectal paracetamol after major surgery in children. *Pediatric Anaesthesia* 1995; 5:237-242.
- 42 Granry JC, Rod B, Monrugal JP et al: The analgesic efficacy of an injectable prodrug of acetaminophen in children after orthopaedic surgery. *Pediatr Anaesth* 1997; 7:445-449.
- 43 Metha SD: A randomized double-blind placebo-controlled study of dipyron and aspirin in postoperative orthopaedic patients. *J Int Med Res* 1986; 14:63-66.
- 44 Gómez Jiménez J, Franco Patino R, Chargo J et al: Clinical efficacy of mild analgesics pain following gynaecological o dental surgery. Report of multicentre studys. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10:355S-358S.

- 45 Patel CV, Koppikar MG, Patel MS et al: Management of pain after abdominal surgery: dipyrone compared with petidine. *Br J Pharmacol* 1980; **10**:351S-354S.
- 46 Carlsson KH, Helmreich J, Jurna Y: Activation of inhibition from the periaqueductal grey matter mediates central anagesic effect of metamizol (dypirone). *Pain* 1986; **27**:373-390.
- 47 Carlsson KH, Jurna Y, Helmreich J et al: Depression by morphine and the non opioid analgesic agents, metamizol, lysine acetilsalicylate and paracetamol, of activity in rat thalamus neurones evoked by electrical stimulation of nociceptiver afferents. *Pain* 1988; **32**:313-326.
- 48 Santos Lamas J, Muriel Villoria C: Tratamiento farmacológico del dolor: Analgésicos no opiáceos. En: Muriel Villoria C y Madrid Arias JL, eds. Estudio y Tratamiento del Dolor Agudo y Crónico. ELLA (Grupo ARAN) Madrid 1995;239-264.
- 49 Arellano F y Sacristán J: Metamizole: reassessment of its therapeutic role. *Eur Clin Pharmacol* 1990; **38**:617-619.
- 50 Ajgaonkar VS: Dipyrone versus paracetamol: a double blind study in typhoid fever. *J Intern Med Res.* 1988; **16**:225-230.
- 51 Nolotil. Documentación farmacológica y clínica. Monografías Europharma. Marzo 1990 págs. 5-12.
- 52 Torres LM, Calderón E, Fuentes R: Seguridad del metamizol. *Rev Soc Esp Dolor* 1996; **3**:135-138.
- 53 The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Risk of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesic. *JAMA* 1986;**256**:1479-1457.
- 54 Vrohovac B: Antiinflammatory Analgesics and Drugs used in gout. En: Mayler's side effects of drugs. 10th De. Editor NMG Dukes. Elsevier Science Publisher. Amsterdam 1984;151-182.
- 55 Martí Solé JJ y Pasarias Sala M: Posible asociación entre la administración materna de metamizol e hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido. *An Esp Pediatr* 1996; **44**:387-388.
- 56 Rizzoni G, Furlanut M: Cyanotic crises in a breast-fed infant from mother taking dipyrone. *Human Toxicol* 1984; **3**:505-507.
- 57 Eldor A, Zylber-Katz E, Levy M: The effect of oral administration of dipyrone on the capacity of blood platelets to synthesize tromboxane A2 in Man. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; **26**:171-176.
- 58 Hervás PP y Orts A: Analgésicos menores. *Farmacoterapia* 1984; **1**:63-77.
- 59 Bosch F y Baños JE: Farmacología de los analgésicos antitérmicos y de los AINE. En: Aliaga L, Baños JE; Barrittel C, Mollet J, Rodríguez de la Serna A, eds. Tratamiento del Dolor. Teoría y práctica. MCR. Barcelona 1995;57-74.
- 60 De Inocencio Arocena J: Artritis Crónica Juvenil: Tratamiento farmacológico: AINE. *Act Ped Esp* 1995; **53**:682-690.
- 61 Hurwitz ES, Barret MJ, Bregman D et al: Public health Service Study on Reye's syndrome and medications. Report of the pilot phase. *N Eng J Med* 1985; **313**:849-857.
- 62 Bean JD, Hunt R: Analgesic efficacy of ketorolac in post-operative pediatric patients. *Anesth Analg* 1992; **74**:520.
- 63 Olkkola KT y Maunukela EL: The pharmacokinetics of postoperative intravenous ketorolac tromethamine in children. *Br J Clin Pharmacol* 1991; **31**:182-184.
- 64 Bhatt-Metha V: Current guidelines for the treatment of acute pain in children. *Drugs* 1996; **51**:760-776.
- 65 Houck CS, Wilder RT, Mc Dermott JS et al: Safety of intravenous ketorolac therapy in children and cost savings with a unit dosing system. *J Pediatr* 1996;**129**,2:292-296.
- 66 Buck ML: Clinical experience with ketorolac in children. *Ann Pharmacother* 1994; **28**:1103-1104.
- 67 Kerr KA, Banner W, Pappas J et al: A Pharmacokinetic study comparing intermitent vs continous infusion ketorolac in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 1994:A182.
- 68 Bertin L: Randomized double blind controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for treatment of symtoms of tonsilitis and pharingitis in children. *J Pediatr* 1991; **19**:811-814.
- 69 McGraw T, Raborn W, Grace M: Analgesics in pediatric dental surgery: relative efficacy of aluminium ibuprofen suspension and acetaminophen elixir. *J Dent Child* 1987; **54**:106-109.
- 70 Watters CH, Patterson CC, Mathews HM et al: Diclofenac sodium for post-tonsilectomy pain in children. *Anaesthesia* 1988; **43**:641-643.
- 71 Methers SJ, Peutrell JM: Postoperative morphine requeriments, nausea and vomiting following anaesthesia for tonsillectomy. Comparison of intravenous morphine and non-opioid analgesic techniques. *Pediatric Anaesthesia* 1995; **5**:185-188.
- 72 Hirota K y Lambert DG: Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. *B J Anaesth* 1996; **77**:441-444.
- 73 Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S, Fischer M et al: The effect of N-metyl-D-aspartate antagonist (ketamine) on single and repeated nociceptive stimuli: a placebo-controlled experimental human study. *Anesth Analg* 1995; **81**:63-68.
- 74 Sussman DR: A comparative evaluation of ketamine anesthesia in children and adults. *Anesthesiology* 1974; **40**:459-464.
- 75 Hollister GR y Burn JMB: Side effects of ketamine in pediatric anesthesia. *Anest Analg* 1974; **53**:264-267.
- 76 White PF, Way WL y Trevor AJ: Ketamine its pharmacology an therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982.
- 77 Hickey P, Hansen D, Cramolini GM et al: Pulmonary and systemic hemodynamic responses to ketamine in infants with normal and elevated pulmonary vascular resistance. *Anesthesiology* 1985;**62**:287-293.
- 78 Friesen RH y Henry DB: Cardiovascular changes in preterm neonates receiving isofluorane, halothane, fentanyl, and ketamine. *Anesthesiology* 1986; **64**:238-242.
- 79 López-Rodríguez A y López Sánchez L: Intravenous ketamine does not increase intracranial pressure (ICP) in neurosurgical patients with normal or increased ICP. *Crit Care Med* 1994; **22**:A57.
- 80 Friesen RH y Morrison JE: Ketamine in pediatric anaesthesia. *Pediatr Anaesth* 1994; **4**:79-72.
- 81 Mankikian B, Cantineau JP, Sartene R et al: Ventilatory pattern and chest wall mechanics during ketamine anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1986; **65**:492-499.
- 82 Tobias JD, Phipps S, Smith B y cols. Oral ketamine premedication to alleviate distress of invasive procedures in pediatric oncologic patients. *Pediatrics* 1992; **90**:537-541.
- 83 Tobias JD, Martin LD y Wetzel RC: Ketamine by continuous infusion for sedation in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 1990; **18**:819-821.
- 84 Díaz JH: Intranasal ketamine preinduction of pediatric outpatients. *Paediatr Anaesth* 1997; **7**:273-278.
- 85 Clausen L, Sinclair DM y Van Hasselt CH: Intravenous ketamine form postoperative analgesia. *S Afr Med J* 1975; **49**:1437-1444.
- 86 Clements JA, Mimmo WS, Grant IS: Bioavailability, pharmacokinetics, and analgesic activity of ketamine in humans. *J Pharmaceutical Sci* 1982; **71**:539-541.
- 87 Owen H, Reekie RM, Clements JA et al: Analgesia from morphine and ketamine. *Anaesthesia* 1987; **42**:1051-1056.
- 88 Rock MJ, De la Rocha SR, L'Hommedieu CS y Truemper E: Use of ketamine in asthmatic children to treat respiratory failure refractory to conventional therapy. *Crit Care Med* 1988; **14**:514-516.