

A. Valdivielso Serna

An Esp Pediatr 1998;48:429-440.

Analgésicos opioides Introducción

Constituyen un grupo de fármacos de gran potencia analgésica, denominados mas o menos acertadamente con diferentes acepciones: **Narcóticos** (del griego narco: amortiguar o apagar) en los países de habla anglosajona y “**drogas**” en nuestro medio, términos que administrativa, coloquial y judicialmente, engloban productos tales como la marihuana, la cocaína o el éxtasis, y que nada tienen que ver con los opioides, **Opiáceos** (fármacos alcaloides derivados del jugo de la adormidera, que contienen un porcentaje variable de morfina (3-20%), además de codeína, papaverina y otros 20 alcaloides distintos), y **Opioides** (drogas naturales o sintéticas con efectos similares a la morfina). Los opioides se unen a receptores específicos ubicados principalmente en el sistema nervioso central (SNC) y reproducen los efectos de los ligandos endógenos (encefalinas y β -endorfinas), que modulan en sentido inhibitorio la nocicepción. Tradicionalmente y, sobre todo en el niño, los opioides han sido y son aún **infrautilizados** debido a una **deficiente formación** que ha deparado **conocimientos escasos, erróneos o inadecuados** acerca de su **farmacocinética y farmacodinamia**. El temor a la aparición de efectos graves, tales como la depresión respiratoria (DR), u otros más leves, pero acogidos con suspicacia y considerados por algunos médicos como inevitables y engorrosos (sedación, íleo paralítico, abolición del reflejo tusígeno y otros), ha supuesto un freno a su utilización. Además estos efectos son eludibles y prácticamente inexistentes cuando los opioides se emplean aplicando racionalmente sencillos conceptos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Además las familias y algunos profesionales de la salud incluyendo médicos y enfermeras, muestran desconfianza y reticencias al uso de opioides, sustentada en mitos y errores históricamente arraigados en la población, tales como un **supuesto riesgo de drogadicción**, y cierto confucionismo a la hora de enjuiciar fenómenos como la tolerancia y la dependencia física. Por otro lado, la administración de analgésicos en la modalidad “**prn**” y la existencia conceptos erróneos acerca de la valoración y la percepción del dolor ya discutidos en artículos previos de esta serie^(1,2), no han ayudado mucho a potenciar un uso racional de los opioides en el niño.

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

Dolor agudo, analgesia y sedación en el niño (IIIa): Farmacocinética y farmacodinamia de los analgésicos opioides

a) Mecanismo de acción

Los **receptores opioides** están localizados en los terminales presinápticos en el sistema nervioso central (cerebro, tronco cerebral y áreas medulares), vías sensitivas periféricas, y otros territorios (plexo mientérico y médula adrenal). Se han identificado cinco clases, denominados μ (μ_1 y μ_2), κ , δ , σ , y ϵ , aunque sólo se aceptan como auténticos receptores opioides los tres primeros. Los receptores μ , κ y σ , son activados por los opioides exógenos y los δ por las endorfinas. Los receptores ϵ han sido detectados en muestras tisulares de animales (conducto deferente del ratón) y se desconoce su función y localización en el hombre, aunque se cree que están relacionados con las beta endorfinas y la respuesta al estrés y a la acupuntura⁽³⁻⁵⁾. En la tabla I se representan la localización, tipos y efectos de los diversos receptores, así como sus activadores opioides exógenos o endógenos. En el niño, los receptores opioides existen desde el nacimiento y aunque son más primitivos y escasos, son ya operativos, aumentando progresivamente en las primeras semanas de vida⁽⁶⁾.

Según su **actividad intrínseca** (eficacia), los opioides se clasifican en: **a) Agonistas:** reconocen un determinado receptor y producen una respuesta celular que se traduce en un efecto farmacológico. **b) Agonistas parciales:** reconocen el receptor, pero la respuesta biológica es inferior al efecto máximo. Son esencialmente agonistas parciales para los receptores μ y agonistas para el resto. La actividad intrínseca μ nunca será máxima y el efecto tendrá un techo. Si ocupan un receptor μ ejerciendo efectos débiles, lo bloquean para el efecto del agonista puro. **c) Agonistas-antagonistas:** activan parcial o totalmente unos receptores y bloquean otros. La acción agonista es, en general, sobre los receptores κ , comportándose sobre los μ como antagonistas o agonistas parciales. **d) Antagonistas:** reconocen un determinado receptor y lo ocupan sin inducir los cambios celulares que traducen el efecto farmacológico⁽³⁾. En la tabla II se representan los diferentes modos de actividad intrínseca de los opioides sobre los receptores.

a₁) Bases bioquímicas y electrofisiológicas: En la membrana celular los receptores opioides se acoplan con una proteína específica (proteína G) que consta de tres subunidades α , β y γ . La proteína G tiene una porción exterior proyectada a la parte externa de la membrana que facilita el acceso a la célula de drogas hidrosolubles exógenas y endógenas y una porción catalítica proyectada al interior de la célula y acoplada a la GDP

Tabla I Receptores opiáceos: clasificación - localización - acción (*)

Tipo	Localización	Efectos	Prototipo
μ	Cerebro: Lámina III y IV del córtex	μ_1 : Analgesia supraespinal - Indiferencia al dolor - Bienestar	Morfina
	Tálamo - S. gris periacueductal Médula espinal: S. gelatinosa	Gran potencial adictivo? μ_2 : Analgesia epinal - Depresión respiratoria - ↓ reflejo tusígeno Náuseas / Vómitos - ↓ Motilidad intestinal - Espasmo Oddi Retención urinaria - Prurito - Miosis - Bradicardia Tolerancia y dependencia física?	Fentanilo Meperidina Metadona Codeína
κ	Cerebro: Hipotálamo - Córtex	κ_1 Analgesia espinal - Sedación - Miosis - Diuresis -	Buprenorfina
	Sustancia gris periacueductal Médula espinal: S. gelatinosa	Escaso potencial adictivo κ_2 : Efecto farmacológico desconocido κ_3 : Analgesia supraespinal Disforia (cansancio - desasosiego - desorientación)?	Pentazocina Nalbufina Butorfanol
δ	Cerebro: Núcleo pontino - Córtex	Analgesia espinal - Euforia - Depresión respiratoria	Morfina
	Amígdala - Bulbo olfatorio Sistema nervioso autónomo	Tolerancia y dependencia física - Náuseas - Vómitos - Prurito Modulación de la actividad de los receptores μ Efectos autónomos (microcirculación?)	Fentanilo Meperidina Endorfinas
σ	Cerebro:	No analgesia - Escaso potencial adictivo	Buprenorfina
	Cuerpo estriado Tronco cerebral Médula espinal	Alucinaciones - Delirio - Estimulación psicomotriz Náuseas - Vómitos - Midriasis Estimulación respiratoria y vasomotora (↑ FC - ↑ FR - Vd)	Pentazocina Nalbufina Butorfanol Ketamina ?

(*) Modificado de Yaster M⁽³⁾, y Murray M⁽⁵⁾

Tabla II Eficacia (actividad intrínseca) de los opiáceos sobre los receptores

Tipo de opioide	μ	κ	σ
Agonistas puros: Morfina - Fentanilo - Meperidina - Codeína	Agonistas	Agonistas	Agonistas *
Agonistas parciales: Buprenorfina - Dezocina - Meptazinol	Agonista parcial	Agonista	Agonista
Pentazocina	Antagonista	Agonista	Agonista
Agonistas antagonistas: Butorfanol	Antagonista	Agonista	Agonista*
Nalbufina	Antagonista	Agonista parcial	Agonista*
Antagonista: Naloxona - Naltrexona	Antagonista	Antagonista	Antagonista **

(*) Efecto mínimo; (**) Sólo para algunos efectos σ

(nucleótido de guanina) en la porción α . Al unirse el agonista al receptor, se produce un cambio estructural que facilita el acoplamiento entre proteína G y el receptor. La afinidad de la GDP por la subunidad α disminuye en presencia de Mg^{2+} y es reemplazada por GTP. La subunidad α se disocia de las subunidades β y γ y se acopla al efector modulando la señal transmembrana a través de la adenilciclase (AMPC cíclico), canales del K, Ca, Na, proteínas transportadoras y fosfolipasas A_2 y C. Estos efectos se traducen en una disminución de la liberación de neurotransmisores desde los terminales que llevan el impulso nociceptivo con lo que las neuronas quedan hiperpolarizadas suprimándose las descargas espontáneas y las respuestas evocadas, es decir, inhibiéndose la transmisión sináptica del impulso. Después, la afinidad de receptor por el agonista disminuye y

se disocia del receptor. La GPTasa intrínseca se activa e hidroliza la GTP en GDP liberando Pi restableciéndose la señal transmembrana, uniéndose de nuevo las subunidades α , β y γ ⁽⁷⁾.

a₂) Bases anatómicas: A nivel central aferente la activación de los **receptores espinales** (neuronas de las láminas I y V y terminaciones somatosensoriales primarias del asta posterior), inhibe la entrada de impulsos procedentes de las fibras aferentes somatosensoriales (fibras C). La activación de **receptores supraespinales** en el bulbo (núcleo magno del rafe) y mesencéfalo (sustancia gris periacueductal), inhibe la actividad aferente vehiculada por la vías espino-mesencefálicas. A nivel central eferente en las terminales presinápticas de la sustancia gelatinosa de Rolando (láminas II de Rexed), la activación de los receptores inhibe la liberación de glutamato, ATP, péptido

relacionado con el gen de la calcitonina y sustancia P por las fibras aferentes C. En los terminales postsinápticos, la activación de los receptores aumenta la conductancia para el K (hiperpolarización de la terminal postsináptica) e inhibe la activación de las neuronas de 2º orden inhibiendo la transmisión ascendente^(8,9). Además, mediante la activación de los receptores del sistema límbico y córtex adyacente, los opioides disminuyen la capacidad para integrar el componente emocional subjetivo que acompaña al dolor. A **nivel periférico** la administración local o sistémica de opioides exógenos ha demostrado la existencia de receptores periféricos activos funcionalmente. Están localizados en la raíz dorsal de los ganglios espinales, en los terminales centrales de las neuronas aferentes primarias, y en las fibras sensitivas periféricas y sus terminales⁽¹⁰⁾. La administración intraarticular de morfina, produce analgesia durante 48 horas reversible con naloxona⁽¹¹⁾.

b) Farmacocinética:

b₁) Administración sistémica⁽¹²⁻¹⁸⁾; b_{1a}) Absorción y transporte: En general se absorben bien por **vía oral (v.o.)**, aunque algunos presentan un primer paso hepático que sustrae de la circulación sistémica una porción variable, influyendo en su ulterior biodisponibilidad. Para las vías **subcutánea (s.c.)** e **intramuscular (i.m.)** el grado de absorción depende de la circulación local. Si la circulación local está alterada por vasoconstricción periférica, hipovolemia o hipotensión, la absorción es pobre necesitándose más droga para obtener un efecto dado. Con la restauración de la función circulatoria la incorporación de más fármaco a la circulación sistémica puede producir efectos adversos. Vías **transmucosa y transdérmica:** sólo son posibles en los opioides con elevada liposolubilidad, elevada potencia y bajo peso molecular como el fentanilo. Vía **intravenosa (i.v.):** Es la que ofrece una mayor disponibilidad y es la más adecuada para el tratamiento con opioides del dolor agudo. Una vez que han pasado a plasma los opioides son **transportados** por la albúmina en el caso de los opiáceos ácidos (morfina) y por la α -1-glicoproteína en el caso de los opioides básicos (fentanil, meperidina, alfentanil y metadona). **b_{1b}) Distribución, acceso a los receptores y redistribución:** desde el plasma los opioides se **distribuyen** inicialmente por los tejidos altamente perfundidos (pulmón, corazón, cerebro, hígado y riñón). El **acceso a los receptores opioides** tiene lugar durante la **distribución inicial** y depende de la cantidad de fármaco disponible para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y de su capacidad para atravesarla, lo que depende, en gran parte, de sus **propiedades fisicoquímicas**. Una vez instalado en la circulación sanguínea, para que un opioide llegue a los correspondientes receptores debe atravesar la **biodisponibilidad** de un fármaco depende la concentración plasmática libre (no ligada a las proteínas séricas) llamada también **fracción libre**, y de su **ionización**, siendo tanto más **biodisponible** cuando mayor sea el porcentaje de la **fracción libre en estado de no ionización**. Estas dos propiedades definen la llamada **fracción difusible**, es decir, la cantidad de fármaco disponible para atravesar las barreras or-

gánicas. La difusión a través de las barreras orgánicas de la fracción biodisponible define la rapidez del efecto farmacológico y depende de la **liposolubilidad**, siendo tanto más rápida cuanto más alta sea. Tras la distribución inicial el fármaco se **redistribuye** en razón de su liposolubilidad con mayor o menor rapidez por los tejidos de menor perfusión (músculo y grasa) cayendo rápidamente los niveles plasmáticos, hasta que se alcanza un **estado de equilibrio** entre **concentración tisular y plasmática** (modelo bicompartimental). El periodo de tiempo que tarda en caer la concentración plasmática al 50% se define por la llamada vida media de distribución que tiene dos fracciones la π o vida media de distribución rápida, que muestra la distribución inicial en el volumen plasmático (se alarga en las pérdidas de volemia por deshidratación o hemorragia) y la fracción α o vida media de distribución lenta, que traduce la incorporación a los tejidos ($T_{1/2} \alpha$). **b_{1c}) Biotransformación y eliminación:** a partir del estado de equilibrio las concentraciones séricas y tisulares disminuyen en paralelo debido a los procesos de biotransformación y eliminación, definiéndose esta segunda etapa por la llamada vida media de eliminación o $T_{1/2} \beta$. Esta variable depende del volumen de distribución (Vd) y del aclaramiento (Cl) según la fórmula $T_{1/2} \beta = 0,693 \times Vd/Cl$, de modo que un aumento del Vd o la disminución del Cl alargarán la $T_{1/2} \beta$. En los **opioides liposolubles (fentanilo)**, la administración prolongada y a altas dosis ($> 10 \mu g/kg$) condiciona la **saturación** de los **depósitos** con prolongación del efecto y/o aparición de toxicidad, ya que el nivel plasmático no disminuye debido a que la **redistribución no es operativa** por la saturación de los tejidos. Si existen condiciones que pueden disminuir el rendimiento de la biotransformación (disminución del flujo hepático por aumento de presión abdominal en patología o cirugía abdominal o desvío del flujo por persistencia de ductus arterioso), aparece toxicidad y prolongación del efecto inesperados y peligrosos⁽¹⁸⁾. Se metabolizan principalmente en el hígado por **glucoronicoconjugación** (morfina y fentanilo) u **oxidación** (meperidina, alfentanil, sulfentanil y metadona), pero la tasa de biotransformación de la morfina, fentanilo y pentazocina depende más de la concentración plasmática y del aclaramiento hepático flujo dependiente, que de la actividad intrínseca microsomal de modo que, en principio la disfunción hepática limita poco la depuración a no ser que sea severa. El fenobarbital y la rifampicina estimulan el metabolismo hepático (sistema del citocromo P450) y aceleran la biotransformación de los opioides. La cimetidina reduce el sistema metabólico hepático P450 y puede producir acumulación de morfina o meperidina, por lo que sería mejor usar antagonistas H_2 (ranitidina) que no interfieren esta vía⁽¹⁹⁾. El riñón elimina los metabolitos procedentes de la biotransformación hepática, pero un 10% es excretado por filtración glomerular y secreción tubular activa sin ser previamente metabolizado. En la insuficiencia renal puede haber una acumulación excesiva de metabolitos activos como la morfina-6-glucoronido, potente agonista μ ⁽²⁰⁾ o tóxicos como la normeperidina, de efectos disfóricos y convulsionantes⁽²¹⁾. Los metabolitos procedentes de otros opioides tienen una actividad muy

escasa o nula como el fentanilo, opioide de elección en caso de insuficiencia renal.

b₂) Administración intrarraquídea⁽²²⁻²⁶⁾: a diferencia de los anestésicos locales, los opioides producen analgesia sin inducir bloqueo motor, sensorial o autonómico (simpático). Implica una penetración directa que incrementa la fracción difusible (que sólo dependerá de la ionización), a expensas de la libre al no existir fijación proteica. **Vía epidural**: dependiendo de su liposolubilidad, parte del opioide pasa a la grasa epidural y otra es absorbida por el plexo venoso epidural. Los **muy liposolubles** (prototipo **fentanilo**) atraviesan la duramadre rápidamente, llegando al LCR y a los receptores espinales a los pocos minutos. La distribución del efecto es, por tanto, fundamentalmente segmentaria, llegando escasamente a los centros respiratorios. El inicio del efecto es rápido (en 5 - 10 minutos para el fentanilo y la meperidina, siendo máximo a los 15 - 30 minutos) y la duración más corta que los hidrosolubles (3 - 4 horas). Posteriormente se reabsorbe por los vasos medulares y pasa a la circulación general, pudiendo ejercer efectos supraespinales a través de la circulación sistémica. Los **hidrosolubles** (prototipo **morfina**), pasan más lentamente al LCR, y al no llegar fácilmente a las estructuras espinales, tienden a ascender rostralmente ejerciendo sus efectos a nivel supraespinal siendo eliminados a la circulación sistémica por las vellosidades coroideas. Atraviesan muy despacio la duramadre, por lo que el inicio de la acción es mas lento (20 minutos para la morfina con un efecto máximo a los 45 - 90 minutos), que cuando se administran por vía sistémica. Debido a su gran solubilidad en el LCR, se crea un efecto de depósito que implica una duración entre 8 y 12 horas. La morfina se administra a nivel lumbar o sacral y torácico o lumbar para el fentanilo, según el tipo de analgesia segmentaria que se quiere conseguir. Los opioides por **vía intratecal** raramente están indicados en el tratamiento del dolor pediátrico y la incidencia de complicaciones es elevada.

b₃) Matizaciones farmacocinéticas en la edad pediátrica: en líneas generales han sido comentadas en el artículo anterior de esta serie⁽²⁾. Implican mayor rapidez de acción, efecto más intenso y menor tolerancia. Ya que por encima de los tres meses la farmacocinética prácticamente es similar para todas la edades, las principales diferencias con el adulto, se dan en los niños **recién nacidos** a término, **prematuros** y **menores de tres meses**. Consisten en mayor Vd (mayor proporción de agua corporal), menor reserva tisular (menor cantidad de grasa corporal), mayor fracción libre (menor proporción de albúmina y α -1-glicoproteína), BHE más permeable y disminución de la glucuronogonugación hepática y la excrección renal⁽²⁷⁻³⁰⁾. En el neonato analgesiado con **morfina**, se ha constatado que precisa una concentración mínima analgésica (MEAC) de 100 ng/ml (precisando una infusión continua a 20 μ g/kg/hora), para conseguir el mismo efecto analgésico que en un lactante mayor que ya lo alcanza con una MEAC inferior, (65 ng/ml). Esto puede ser debido a la escasa producción hepática de morfina-6 glucorónido, de mayor actividad que la morfina y por la escasez de receptores en el periodo neonatal⁽³¹⁾. El **fentanilo** tiene entre los

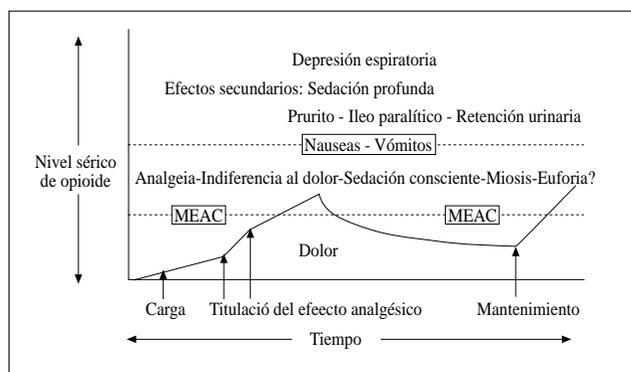


Figura 1. La línea vertical representa el nivel sérico de opioide y la horizontal el tiempo. La zona entre las líneas punteadas define la “ventana analgésica”. Por debajo de la ventana se encuentra “el dolor”, por encima “los efectos secundarios” y en el extremo inferior la MEAC. Se representa también una dosis de carga y su titulación hasta niveles séricos de analgesia. Posteriormente, el nivel sérico desciende, dando lugar a que reaparezca el dolor y a la administración de una dosis de mantenimiento.

3 y los 12 meses, un CI de $18,1 \pm 1,4$ ml/kg/minuto, es decir, extraordinariamente alto en comparación con los niños mayores de 1 año, lo que implica que se necesitan usar dosis más altas sin mayor riesgo de DR⁽³²⁾.

c) Farmacodinamia:

c₁) Conceptos sobre analgesia con opioides: c_{1a}) Valoración: los opioides disminuyen la percepción del **estímulo doloroso** determinando un estado con **ausencia de dolor** o un dolor **muy leve**. Además, modulan la sensación **emocional** subjetiva al dolor, y disminuyen su **impacto** en el individuo, creando una especie de indiferencia (“*el dolor no ha desaparecido, pero me molesta menos*”), y cierto grado de **euforia**. La valoración del efecto analgésico debe hacerse periódicamente, empleando los métodos más apropiados a la edad y estado del paciente según se ha descrito en el primer capítulo de esta serie⁽¹⁾. A dosis analgésica los opiáceos producen también **miosis**, **sedación consciente** y a menudo **náuseas** y **vómitos**, disminuyendo la respuesta autonómica (sudoración, taquicardia e hipertensión arterial) al dolor. **c_{1b}) Concentración analgésica mínima efectiva (MEAC):** es el mínimo nivel plasmático de opioide necesario a partir del cual se puede atenuar el dolor en un paciente dado, de modo que, para obtener una buena analgesia se necesita de ordinario una concentración plasmática de opioide 2-3 SD superior a la MEAC media^(15,33). Cuando se alcanza, pequeñas variaciones en la concentración reducen significativamente la intensidad del dolor, delimitando la denominada “**ventana analgésica**” que marca en su porción superior la aparición de efectos adversos y en la inferior la reaparición del dolor (Figura 1). Estas dos franjas de la ventana analgésica marcan la concentración plasmática de opioide a mantener. La MEAC no es un valor fijo para cada opioide, sino que varía en cada individuo por lo que la analgesia no se relaciona siempre de manera directa con la concentración plas-

Tabla III Titulación de la analgesia con opioides

<i>Cloruro mórfico</i>	<i>Fentanilo</i>
Dosis standar: 0,075 - 0.1 mg/kg Inicio: 1 minuto	Dosis estándar: 2 - 4 µg/kg Inicio: 30 segundos
Efecto máximo: en 30 minutos Duración : 2 - 3 horas	Efecto máximo: en 3 - 5 minutos Duración: ≈ 1 hora
Preparación: 0,1 mg/kg en dosifix añadiendo SSF hasta completar 40 ml (1 cc = 0,0025 mg/kg).	Preparación: 5 µg/kg en jeringa de 10 ml añadiendo SSF completando hasta 10 ml (1 cc = 0,5 µg/kg).
Titulación y dosis de carga:	Titulación y dosis de carga:
1° Comenzar administrando 20 cc de la dilución en 20 minutos y esperar 10 minutos.	1° Comenzar administrando 4 cc de esa dilución en 5 minutos.
2° Valorar dolor. Si tiene dolor moderado o intenso:	Lavar la vía y esperar tres minutos.
3° Administrar 10 cc de la dilución en 15 minutos. Esperar 10 minutos	2° Valorar dolor. Si tiene dolor moderado o intenso:
4° Valorar dolor. Si tiene dolor moderado o intenso:	3° Administrar 2 cc en 3 minutos. Lavar la vía y esperar dos minutos
5° Administrar 5 cc en 10 minutos. Esperar 5 minutos. Valorar dolor.	4° Valorar dolor. Si tiene dolor moderado o intenso:
Utilizar a partir de ahora dosis de 5 cc en 10 minutos. Repetir esta dosis hasta que el dolor desaparezca o sea leve.	5° Administrar 1 cc en 3 minutos. Esperar un minuto y valorar dolor.
	Utilizar a partir de ahora dosis de 0,5 cc. Repetir esta dosis hasta que el dolor desaparezca o sea leve.
<i>Precauciones: En < 6 meses, escasa reserva respiratoria o neurológica: Dosis un 25-50% menores.</i>	

mática de opioide, ni con su farmacocinética, siendo la respuesta biológica del paciente la que marca la pauta de dosificación. Esto se debe a que el umbral nociceptivo y la dosis analgésica dependen de factores individuales (configuración genética, personalidad, edad, tipo e intensidad del dolor, tolerancia, patología y situación anímica), que obligan a no ajustarse a dosis estandarizadas, titulando cuidadosamente la dosis en cada paciente, hasta conseguir el efecto clínico y / o limitarla según los efectos adversos, tratando de encontrar un equilibrio entre ambos. **C_{1c}) Titulación y mantenimiento de la analgesia:** El equilibrio entre analgesia y efectos adversos se busca mediante la **titulación** del efecto. **Dosis de carga:** tras la administración de una dosis inicial basada en la dosis más baja recomendada, se valora la intensidad del dolor. Si no se ha logrado la supresión del dolor o su disminución a intensidad leve, se administra una dosis adicional mas baja ($1/2$ de la dosis anterior). Una nueva valoración nos indicará si es necesario mas fármaco y administrando otra dosis aún menor ($1/4$ de la dosis previa) y así sucesivamente hasta alcanzar el efecto deseado. La titulación evita la aparición de efectos adversos y permite conseguir una analgesia de calidad (Figura 1). En la tabla IV se muestran dos ejemplos de titulación con morfina y fentanilo. **Mantenimiento:** consiste en conservar niveles séricos de opioide suficientes para mantener el equilibrio entre analgesia y efectos secundarios. Para ello se utilizan técnicas que se analizarán en otras secciones de esta serie (infusión i.v. continua o analgesia controlada por el paciente), monitorizando cada 2 - 4 horas el nivel de analgesia y la presencia de efectos adversos. La reaparición del dolor obligará a una nueva titulación y a un aumento porcentual del aporte de opioide. La aparición de efectos secundarios relacionados con sobredosisificación (sedación excesiva o disminución de la frecuencia respiratoria) condicionará según la intensidad o gravedad de estos efectos, la supresión temporal de

la administración de opioide, o la disminución porcentual de los aportes programados.

c₂) Efectos adversos: secundarios a la activación de receptores opioides centrales o periféricas y en relación con la **dosis** y el **nivel sérico** de **opioide**. Afortunadamente el nivel sérico que se requiere para la aparición de efectos adversos es mucho más elevado que el necesario para la obtención de analgesia y aun así estos efectos pueden ser fácilmente detectados y tratados. Son menos frecuentes en la administración sistémica que en la intrarraquídea^(3,13,19,34). El más temido e importante es la **depresión respiratoria** (DR), siendo el resto más leves y de menor repercusión clínica. Los efectos adversos comunes a todos los opioides se representan en la tabla I, y en la V se matizan los más específicos de cada uno de ellos. La **depresión respiratoria** es secundaria a la activación de los receptores μ y δ de los centros neuronales bulbotuberanciales. Está relacionada directamente con la dosis y el nivel sérico de opioide, y **potenciada** por diversos factores: **1) Edad:** los prematuros, el neonatos y el lactantes menores de 3 meses son muy sensibles y de máximo riesgo por su peculiar farmacocinética⁽³⁰⁾. **2) Baja reserva respiratoria:** en la insuficiencia respiratoria aguda o crónica, sobre todo en la patología obstructiva de la vía aérea (la hipercapnia "per se" disminuye el volumen de distribución de la morfina y aumenta la concentración plasmática y cerebral) y en pacientes con **pausas de apnea** y **alteraciones** en el **control** de la **ventilación**. **3) Baja reserva neurológica:** disminución de la conciencia de cualquier etiología. **4) Asociación** con fármacos **depresores del SNC:** sedantes (barbitúricos y antihistamínicos que disminuyen la sensibilidad del centro respiratorio a la hipoxia) o antidepressivos tricíclicos. Sorprendentemente se ha comunicado que las benzodiacepinas pueden disminuir el efecto de DR cuando se utilizan conjuntamente en la ventilación mecánica⁽³⁵⁾. **5) Vía de administración:** **a) Oral:** es ex-

cepcional. **b) Intravenosa:** tras la administración rápida (en bolus) de dosis de carga o mantenimiento. En la perfusión continua con dosis elevadas ($> 50 \mu\text{g/kg/hora}$), o cuando con “dosis convencionales” aumenta progresiva e inadvertidamente el nivel de sedación⁽³⁶⁾. En el caso de la **morfina**, la DR, aparece entre los 5 - 10 minutos de la administración i.v., a los 30 minutos de la administración i.m. y a los 90 de la s.c.. Se ha descrito DR tardía después de la administración sistémica de **fentanilo, alfentanil o sulfentanil** que puede deberse a medicación intercurrente que producen DR, alteraciones farmacocinéticas de tipo genético, cambios en la función hepática o renal o recirculación enterosistémica de la fracción ionizada que queda depositada en la mucosa gástrica por su bajo pH⁽¹⁹⁾. Cuando se han empleado dosis altas de **fentanilo**, sobre todo en perfusión continua, la liberación de los depósitos tisulares puede producir DR entre 20 minutos y 7 horas después de retirada la perfusión⁽¹⁸⁾. **c) Epidural:** la DR **precoz** ocurre entre la 1ª y 2ª horas siguiente a la administración y corresponde a la absorción del opioide por el plexo venoso y su redistribución cerebral. La rápida absorción sistémica del **fentanilo** epidural comporta una DR **precoz** y en general leve por la baja dosis administrada. La DR **tardía** es consecuencia del ascenso rostral de opioide hacia los centros respiratorios y es el caso de la **morfina**, apareciendo en las 6 primeras horas de la administración intratecal o epidural, si bien el riesgo persiste hasta las 24 horas⁽³⁷⁾. Existen factores que pueden potenciar la DR tardía: 1) Efecto residual de morfina parenteral u otros depresores del SNC administrados en la inducción o el mantenimiento de la anestesia. 2) Débil tolerancia individual al opioide. 3) Elevación de la presión intratorácica (favorece la progresión venosa de opioides hacia las venas cerebrales). 4) Perforación dural inadvertida. 5) Dosis superiores a $> 100 \mu\text{g/kg}$ en niños. 6) Insuficiencia respiratoria subyacente⁽¹⁹⁾. 6) Administración conjunta con i.v.. Si hace menos de 24 horas que se han administrado opioides epidurales y se necesitan dosis adicionales de morfina i.v., se pautarán dosis “a la baja”, monitorizando cuidadosamente la función respiratoria⁽²²⁾.

c₂) Efectos colaterales: no relacionados (o sólo en parte) con los receptores opioides. El **prurito** se acompaña a veces de vasodilatación cutánea (flush de la cara y torso), sudoración y disestesias. Es secundario a liberación de histamina (receptores opioides de los mastocitos), o a la activación de centros neuronales espinales o supraespinales relacionados con el prurito. Aparece asociado a la utilización de morfina en perfusión i.v. continua, y más aún en la administración intratecal (prurito segmentario o facial). A dosis equianalgésicas la meperidina produce más liberación de histamina que la morfina, pero con el fentanilo apenas la hay⁽³⁸⁾. A veces la liberación de histamina es muy intensa produciendo desde una simple urticaria, hasta una auténtica reacción anafiláctica con broncoespasmo y laringoespasmo por lo que la morfina y la meperidina deben evitarse en pacientes con hiperreactividad bronquial o diátesis alérgica. Los opioides pueden producir **hipotensión** debido a mecanismos **centrales** (estimulación β -adrenérgica, estimulación vagal y depresión de los centros medulares reguladores vasomotores) o

periféricos (liberación de histamina o efecto directo sobre la fibra lisa). La vasodilatación es general, ventajosa y sin repercusión hemodinámica a no ser que haya una hipovolemia importante preexistente, fallo de bomba subyacente sin apoyo inotrópico o dependencia extrema de inotrópicos. Durante la administración rápida se bloquea la respuesta autónoma al dolor. Al revertir la vasoconstricción se produce vasodilatación arterial y venosa con probable secuestro esplácnico de la volemia. Aunque el fentanilo, alfentanil y sulfentanil apenas producen liberación de histamina y la tolerancia hemodinámica es buena, pueden producir hipotensión si se administran en bolo muy rápido (menos de 1 minuto). La asociación de benzodiazepinas aumenta el efecto hipotensor⁽¹⁹⁾. La morfina y el fentanilo producen bradicardia, mientras que la meperidina es taquicardizante por efecto atropínico, además ningún opioide produce “per se” depresión miocárdica, salvo la meperidina⁽³⁹⁾. Los agonistas-antagonistas y los agonistas parciales, en general, no producen depresión hemodinámica.

C₃) Prevención: independientemente de su afinidad por los receptores, **todos los opioides a dosis equianalgésicas**, producen un grado similar de (DR), sedación, euforia, náuseas, vómitos, espasmo biliar y estreñimiento. Los efectos adversos y colaterales pueden evitarse siguiendo unas **normas básicas** (tabla IV)⁽⁴⁰⁾ y **reconociendo precozmente** los **síntomas guía** que indican que la analgesia ha sido rebasada y nos alertan sobre la aparición de efectos secundarios. La sedación es deseable en el dolor agudo, pero no equivale a la analgesia ideal, ya que mucho antes de llegar a la sedación profunda, la analgesia es ya bastante satisfactoria. La presencia de sedación excesiva, desorientación o somnolencia acompañada de miosis intensa y disminución de la frecuencia respiratoria, indican que se ha rebasado la dosis analgésica y pueden estar próximos efectos secundarios más graves, principalmente DR. A fin de registrar precozmente los signos iniciales de toxicidad, los protocolos pediátricos de analgesia con opioides i.v. incluyen además de la escala de valoración de dolor, escalas de sedación y tablas de frecuencias respiratorias límites para cada edad, además de apartados específicos donde registrar la $\text{S}_{\text{ic}}\text{O}_2$, frecuencia respiratoria, cardíaca y tensión arterial, además del resto de efectos adversos (náuseas, vómitos, prurito, diuresis y síntomas psicóticos) (Tabla V).

C₄) Tratamiento:^(13,41-43). **Depresión respiratoria:** la DR **leve**, se caracteriza por la disminución de la frecuencia respiratoria por debajo del rango correspondiente a la edad, exceso de sedación y disminución de la $\text{S}_{\text{ic}}\text{O}_2$ entre 85 y 90%, sin bradicardia. Hay que estimular al paciente, ventilar con bolsa, mascarilla y O_2 al 100%, y valorar la administración de naloxona (casi nunca será necesaria) a dosis de reversión parcial (RP). Se suspende temporalmente la administración de opioide hasta la recuperación, pautando posteriormente una reducción de la perfusión o planificando dosis de mantenimiento menores. La DR **grave** se caracteriza por sedación profunda, respiración periódica o bradipnea ($\text{FR} < \text{de } 7 \text{ rpm}$), $\text{S}_{\text{ic}}\text{O}_2 < 85\%$ y bradicardia. Hay que parar la perfusión de opioide, estimular, ventilar con O_2 al 100%

Tabla IV Principios básicos de la analgesia con opioides

- 1 Utilizar opioide y vía más adecuada en cada caso (vía i.v. en el dolor agudo, valorar vía epidural si hay riesgo de DR)
- 2 En < 3 meses disminuir dosis un 25-50% y duplicar o triplicar intervalos. En < 6 meses disminuir dosis un 25%
- 3 Insuficiencia renal: Disminuir dosis de morfina un 25-50% o utilizar fentanilo. Excluir meperidina
- 4 Insuficiencia o disminución del flujo hepático: Excluir meperidina, metadona, alfentanil sulfentanil y pentazocina.
- 5 Pacientes con escasa reserva respiratoria o neurológica: Disminuir dosis un 25-50% y titular cuidadosamente.
- 6 No asociar benzodiazepinas, fenotiacinas, IMAO o antidepressivos tricíclicos con meperidina (interfieren degradación)
- 7 La asociación de narcóticos i.v. e intratecales potencia la DR
- 8 Infusión i.v. lenta (carga y titulación) en 15-20 minutos (en prematuros, recién nacidos y < 3 meses: en 30 minutos)
- 9 Titulación con dosis sucesivas $1/2$ - $1/4$ de la dosis inicial
- 10 Mantener la analgesia con perfusión i.v. continua o analgesia controlada por el paciente

Tabla V Opioides: monitorización de la analgesia y los efectos secundarios (*)

Analgesia: Medir dolor inicialmente cada hora y luego cada 2 horas. Mantener el nivel de dolor < 3 (escala verbal, analógica, numérica o conductual). Mantener el nivel de sedación entre 0 - 2 o S (ver escala)

Efectos adversos y colaterales:

Monitorizar: FR, FC y TA c/2-4 h; $S_{tc}O_2$ continua.
 Vigilar aparición de: Miosis intensa, náuseas, vómitos, prurito, fleo paralítico y retención urinaria.
 FR / minuto: Límites de seguridad:
 < 6 meses: > 20 6 - 24 meses: > 15
 2 - 10 años: > 14 > 10 años: > 12

Escala de sedación:

0 = Ausente: Alerta y orientado.
 1 = Ligeramente: Somnolencia ocasional. Despierta fácilmente.
 2 = Moderada: Somnolencia frecuente. Despierta fácilmente.
 3 = Intensa: Dormido todo el tiempo. Difícil de despertar.
 S = Sueño natural: Despierta al hablarle. Orientado.

FR: Frecuencia Respiratoria; FC: Frecuencia Cardíaca; $S_{tc}O_2$: Saturación transcutánea de O_2 .

mediante ambú y mascarilla, valorando la intubación. Se puede administrar naloxona a dosis de RP (1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}$) titulando el efecto, doblando la dosis cada 2 minutos hasta 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, sin revertir completamente la analgesia hasta obtener la recuperación. En la DR con **parada respiratoria** se procederá de inmediato a la intubación y suspensión de la administración del opioide, valorando posteriormente la administración de naloxona a dosis de reversión parcial o completa (RC). En los casos de utilización terapéutica de opioides de modo agudo o crónico se aconseja la RP para conservar la analgesia, o no inducir un síndrome de abstinencia. Las dosis de RC deben utilizarse en los casos de ingesta accidental o cuando no sea factible la intubación. Se administra naloxona a 10-20 mg/kg doblando cada 1-2 minutos hasta restablecer la ventilación espontánea. Dependiendo del opioide a revertir, la DR puede durar más que la propia naloxona, y para ob-

tener una ventilación estable será necesario instaurar una perfusión continua (3-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$).-. **Náuseas y vómitos:** aparecen en determinados pacientes, sobre todo en el postoperatorio de la cirugía abdominal en principio son compatibles con una analgesia bien pautada. Serán tratados de inmediato, ya que inducen al paciente a rechazar el tratamiento y en algunos casos pueden ser signo de toxicidad. Primero se revisa la dosis de narcótico y se ajusta si es necesario. Como tratamiento se utilizan en primer lugar, procinéticos como la **metoclopramida** (0,1-0,2 $\text{mg}/\text{kg}/6-8\text{h}$) o cisapride (0,3 $\text{mg}/\text{kg}/6\text{h}$). La metoclopramida también es efectiva para el tratamiento de los **espasmos dolorosos abdominales** asociados a veces con los vómitos y la administración de opioides. Si no hay respuesta se emplean antatagonistas del 5-HT₃: **Ondansetrón** (100 - 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/8\text{ horas i.v. en 2-5 minutos, dosis máxima 8 mg}$). Su efectividad es muy superior a la metoclopramida. En tercer lugar puede emplearse **difenhidramina** (0,25 $\text{mg}/\text{kg}/6\text{h i.v.}$), y en último extremo naloxona a dosis de RP. -. **Prurito:** si es leve cede ajustando la dosis de opioide y aplicando compresas frías. Cuando es intenso se emplea **difenhidramina** (1,25 $\text{mg}/\text{kg}/6\text{h iv}$) o hidroxicina por vía oral. Si no cede lo mejor es cambiar de opioide utilizando hidromorfona o fentanilo y si no es posible se empleará naloxona (especialmente en el prurito inducido por opioides espinales). Se administra una dosis de carga de 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ repitiendo cada 10 - 15 minutos hasta llegar a 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y luego una perfusión continua de 0,5 - 1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. El prurito también puede responder a la administración de propofol a dosis bajas⁽⁴⁴⁾. -. **Retención urinaria:** es más frecuente con narcóticos intratecales. Casi siempre es un **problema de dosificación inadecuada**. Si se quiere obviar el sondaje vesical, puede tratarse con betanecol (0,05 $\text{mg}/\text{kg}/8\text{ h s.c.}$) o naloxona si es secundaria a opioides intratecales. -. **Depresión de la motilidad intestinal:** aunque en el tratamiento del dolor crónico el **estreñimiento** es frecuente, su incidencia es muy escasa en el tratamiento del dolor agudo, (especialmente el postquirúrgico), ya que se precisa una analgesia de corta duración y el estreñimiento se haría patente después del 5º - 7º día⁽⁴⁵⁾. En estos casos la utilización de opioides no interfiere la reactivación del tránsito siempre que la dosis esté bien ajustada.

C₆) Tolerancia y dependencia física^(3,13,43,45,46): dependen de mecanismos bioquímicos de adaptación de las células neu-

ronales que comprenden la inhibición de la producción de los opioides endógenos, disminución del número de receptores opioides por internalización y catabolismo, y aumento compensador de la adenilciclasa para mantener el nivel de AMPc (inhibidos ambos por los opioides)⁽⁴⁷⁾. **-Tolerancia:** es la disminución del efecto farmacológico tras la administración repetida, lo que obliga a aumentar la dosis para obtener el mismo efecto. Aparece en tratamientos prolongados, entre el 10°-21° días siendo rara en el tratamiento del dolor agudo ya que no precisa más de 3-5 días de terapia. Los agentes con vida media corta administrados por vía i.v. pueden desarrollar tolerancia en horas. En los niños, especialmente en los neonatos y menores de 3 meses, puede aparecer en 24 horas (en el caso de la morfina quizás debido a la escasa depuración renal de la morfina, 3-glucoronido que tiene propiedades antagonistas)⁽¹⁸⁾. No obstante en el recién nacido y en el lactante puede aparecer en pocas horas con la utilización de en perfusión continua y dosis altas⁽⁴⁴⁾. La tolerancia se desarrolla paralelamente para los efectos supraespinales (analgesia, DR, náuseas, vómitos, euforia, disforia y sedación) por lo que la necesidad creciente de más dosis para mantener el mismo efecto analgésico no incrementa el peligro de DR o sedación. No ocurre lo mismo con el estreñimiento y la miosis. **- Dependencia física:** si un opioide se administra más de 2-3 semanas y se retira bruscamente o se administra un antagonista, aparece el llamado síndrome de abstinencia⁽⁴⁹⁾. En neonatos y lactantes puede aparecer con terapias cortas, de días, sobre todo si se han utilizado altas dosis en perfusión continua. Se ha descrito la aparición de síndrome de abstinencia tras 5 días de tratamiento con perfusiones altas de fentanilo⁽⁵⁰⁾. La supresión brusca de opioides en una situación de depleción de péptidos endógenos llevaría a una acumulación brusca de AMPc por ausencia de inhibición en la actividad aumentada de la adenilciclasa y falta de inhibición de la acción de la adenil ciclasa sobre el locus ceruleus, produciéndose fundamentalmente descargas noradrenérgicas masivas⁽⁴⁷⁾. La clínica del síndrome de abstinencia es bien conocida y consiste básicamente en síntomas neurológicos (irritabilidad), asociados con síntomas de disfunción intestinal y autonómica⁽¹³⁾. En los pacientes que hayan recibido opioides durante más de 10 días, la retirada debe ser gradual, en 10-14 días o un 5-10-20% cada día. El alivio de los síntomas es posible con la reposición del opioide y una retirada más gradual o bien administrando clonidina (5 µg/kg) o benzodiazepinas^(28,50).

C7) Adicción o dependencia psíquica: es la búsqueda compulsiva del opioide con el deseo de conseguir efectos euforizantes o de estimulación psicomotora en lugar de el alivio del dolor. No aparece en los pacientes que reciben opioides de modo agudo y raramente en el tratamiento crónico. Se ha estimado que menos de 1 caso por cada 3.000 pacientes tratados con opioides pueden sufrir dependencia psíquica⁽⁵²⁾ con lo que el número de toxicomanías secundarias a tratamientos con opioides en sujetos susceptibles de desarrollar una habituación, es infinitamente menor que las inducidas por motivaciones psicoafectivas

o socioculturales.

d) Tipos de opioides: el opioide ideal debería estar exento de efectos adversos sobre la ventilación, aparato gastrointestinal, función vesical y no inducir prurito ni depresión hemodinámica. Su metabolismo no debería verse afectado en caso de insuficiencia hepática o renal y los productos de su degradación deberían ser inactivos y atóxicos. No existe aún este producto, por lo que es necesario ajustar a cada paciente el opioide más adecuado, aunque en la práctica basta con conocer bien unos pocos y familiarizarse con su uso. Para un estudio en profundidad de los diferentes opioides, pueden consultarse revisiones recientes^(3,8,13,41,43,53,54). **d1) Agonistas µ:** constituyen el grupo de elección. Aunque no cumplen los requisitos del opioide ideal (en realidad ninguno los cumple), la **morfina** es el más usado, debido a que se conoce muy bien su farmacocinética, y su empleo está ampliamente contrastado en estudios clínicos. El **fentanilo** por su efecto rápido y corta duración es ideal para la analgesia en procedimientos cortos. También está indicado en la analgesia prolongada de pacientes con inestabilidad hemodinámica, prurito resistente a antihistamínicos, o pacientes con riesgo de liberación excesiva de histamina (hiperreactividad bronquial, alérgicos y broncodisplasia pulmonar). Los nuevos opioides alfentanilo, sulfentanilo y remifentanil se emplean, fundamentalmente, en anestesia aunque son de muy corta duración y pudieran ser adaptables a la analgesia para procedimientos cortos si bien la experiencia en niños es muy escasa^(51,52). En pacientes con patología de la vía biliar debe utilizarse meperidina o fentanilo en vez de morfina. El **tramadol** es un agonista puro µ κ y δ sin selectividad especial por ninguno de ellos con una potencia analgésica 5 - 10 veces inferior a la morfina. La acción analgésica tiene también un mecanismo no opioide impidiendo la recaptación neuronal de serotonina y noradrenalina. A las dosis terapéuticas no produce DR, salvo a dosis altas (>10 mg/kg) ni retención urinaria^(57,58). La codeína es un derivado de la morfina con menor potencia analgésica, menor efecto depresor sobre el SNC y sin capacidad para producir dependencia física. Sólo puede emplearse por vía oral y está indicada en el tratamiento del dolor leve-moderado, preferentemente asociada a AINE o analgésicos antitérmicos, que potencian el efecto analgésico y permiten dosis más bajas con menos efectos secundarios. Existe en forma retardada (dihidrocodeína) que puede dosificarse cada 12 horas y se emplea en el tratamiento del dolor crónico. **d2) Agonistas parciales y agonistas-antagonistas:** en teoría no producen DR con la misma intensidad que los agonistas µ, la capacidad espasmogénica sobre la fibra lisa es menor y preservan la función hemodinámica. Sin embargo, su techo analgésico es bajo, por lo que si son necesarias dosis elevadas, aparecen efectos adversos. Sus ventajas están en realidad sobrevaloradas (dosis equianalgésicas producen los mismos efectos adversos que los agonistas µ) y apenas hay experiencia en niños. Puesto que el efecto más temible de los agonistas µ es la DR, de muy escasa incidencia si se usan adecuadamente, el empleo preferente de agonistas parciales o agonistas - antagonistas en busca de menor incidencia de efectos adversos, es más que discutible. Sólo en el caso de patología biliar o pancreática, la escasa capacidad espasmogénica sobre el esfínter de Oddi de los ago-

Tabla VI Opioides agonistas μ , agonistas parciales, agonistas - antagonistas y antagonistas en mayores de 3 meses: Vías, indicaciones y observaciones⁽⁶²⁻⁶⁷⁾

Opioide ^{††}	Dosis (> de 3 meses) [†]		Epidural	Indicaciones / ventajas Dolor intenso agudo y crónico de origen somatosensorial	Observaciones / inconvenientes Ausencia de efecto en el dolor de origen neuropático
	i.v. discontinua*	i.v. continua*			
Cloruro mórfico	100-150 μ g/kg c / 3-4 h	Carga: 100-150 μ g/kg Mant: 10-40 μ g/kg/h	Lumbar: c/8-12-24 h** Toracotomía: 100-150 μ g/kg Abdomen / ES: 30-50 μ g/kg	Pstquirúrgico, quemados, crisis falciformes y oncológico. Epidural: Si existe riesgo de DR: - Politraumatizados (traumatismo torácico); - Cirugía torácica y abdominal alta. - IR subyacente: en cirugía abdominal baja, perineal y ortopédica.	No en inestabilidad hemodinámica, patología biliar, pancreática y riesgo liberación de histamina (hiperreactividad bronquial, asmáticos y alérgicos). Hipotensión en pacientes hipovolémicos o sin apoyo inotrópico. Convulsiones en neonatos con dosis altas.
Fentanilo	2-4 μ g/kg c / 1-1,5 h	Carga: 2-4 μ g/kg Mant: 2-4 μ g/kg/h	Lumbar: c/ 3-4 horas Dosis única: 0,5-1 μ g /kg P. Cont.: 0,5-2 μ g /kg	Analgesia para procedimientos dolorosos cortos. Riesgo de liberación excesiva de histamina y en patología biliar y pancreatitis. Analgesia posquirúrgica en hipertensión pulmonar (hernia diafragmática, cardiopatas). Analgesia en pacientes con inestabilidad hemodinámica (politraumatizados) y fallo renal. Epidural: IR subyacente en cirugía abdominal baja, perineal y ortopédica.	> 5 μ g/kg rápido: Rigidez torácica / espasmo de glotis (neonato). > 10 μ g/kg repetidos o perfusión continua: Acumulación y DR tardía. \uparrow incidencia de náuseas y vómitos que con morfina-Bradycardia. Aparición rápida de tolerancia en la perfusión continua (2 ^o -4 ^o día).
Meperidina	0,75-1,5 mg/kg c/ 2-3 horas	No recomendada		Analgesia en patología biliar y pancreatitis ?. Analgesia postquirúrgica pélvico-abdominal asociada a espasmo visceral. Puede ser útil en el dolor neuropático (efectos anestésicos locales) ?. Prevención y tratamiento escalofríos (reacciones transfusionales -hipotermia).	Mayor euforia y disforia que morfina. Deprime Qt-Taquicardia-Midriasis. No emplear junto con IMAO, fenotiacinas o antidepresivos tricíclicos. Excluir en insuficiencia renal (acumulación de normeperidina).
Metadona	Carga: 0,1-0,2 mg/kg/i.v. Mant: C/ 4 horas. Dolor severo: 0,07 mg/kg; Moderado: 0,05 mg/kg; Leve: 0,03 mg/kg; Dormido o ausencia de dolor: Nada	Titular con 0,05 mg/kg cada 10-15 minutos		Dolor agudo y crónico intensos. Analgesia prolongada y uniforme (alternativa a PCA y a perfusión continua). Síndrome de abstinencia.	No en insuficiencia hepática-Menor sedación, náuseas y euforia que morfina. T ^{1/2} β largo (12-26 h)-Dosificación difícil. Farmacocinética y metabolismo mal conocido en niños.
Tramadol	1-2 mg/kg c/ 6 h	Carga: 1-2 mg/kg Mant: 0,2-0,4 mg/kg/h		Dolor agudo moderado-intenso (potencia 10 veces inferior a morfina). Pacientes con riesgo de DR. Dolor neuropático ? (impide recaptación de serotonina y noradrenalina).	Midriasis-Aumenta transitoriamente TA y FC. Baja incidencia de DR (igual que morfina con dosis > 10 mg/kg). No en IR (80 % de eliminación renal sin metabolizar).
Pentazocina	0,3-0,5 mg/kg c/ 3-4 h			Analgesia en patología biliar y pancreatitis. Analgesia en pacientes con riesgo de liberación de histamina. No en dolor crónico / Síndrome abstinencia (interacción con agonistas μ).	Mayor incidencia de sedación, diaforesis, vértigo y disforia que con morfina. Menor incidencia de náuseas, vómitos y liberación de histamina que morfina. Taquicardia, hipertensión arterial sistémica y pulmonar.
Buprenorfina	Carga: 6-12 μ g/kg Mant: 4 μ g/kg/6-8 h			Pacientes con riesgo de DR. No en dolor crónico / Síndrome abstinencia (interacción con agonistas μ). Buena disponibilidad por vía sublingual (misma dosis que iv).	Menor incidencia de DR, disforia, vómitos y estreñimiento que con morfina ?. DR prolongada y reversible con doxopram y no con naloxona***. Efecto analgésico prolongado.
Naloxona****	RC: 10-20 μ g/kg RP: 1-2 μ g/kg	RC: 3-5 μ g/kg/h RP: 1-2 μ g/kg/h		RP: Reversión efectos adversos leves μ (prurito, retención urinaria). RC: Reversión efectos adversos leves μ (para-	RC: Agitación, dolor, náuseas, vómitos, edema agudo de pulmón, hipertensión pulmonar y arritmias. Evitar en cardiopatas. No usar en reversión buprenorfina.

[†] Dosificar por kg hasta los 50 kg. A partir de 50 kg utilizar dosis de adultos. *Todas las dosis i.v. de carga o discontinuas se administrarán lentamente en 15-20 minutos (en 30 minutos en < 3 meses), diluidas en 15-20 ml de SSF. **Morfina y fentanilo epidural: Volumen a diluir: 0,05-0,06 ml/kg/segmento. ***Doxopram: 0,5-1,5 mg/kg; repetir a los 5 minutos; máximo 2 mg/kg. ****RP: Reversión parcial; RC: Reversión completa. Doblar dosis cada 1-2 minutos hasta obtener efecto. Mantener con perfusión continua.
^{††} Agonistas μ vía oral: Morfina suspensión: 0,3 mg/kg/h; Morfina de liberación retardada: 0,3-0,6 mg/kg/12 h; Codeína: 0,5-1 mg/kg/4h. Dihidrocodeína (liberación retardada): 1-3 mg/kg/12 horas.

Tabla VII Opioides en el prematuro, neonato, a término y lactante < 3 meses^(62,67,68)

Fármaco*	Vía i.v. discontinua	Vía i.v. continua
Morfina	Carga: 50-75 µg/kg c/4-6-8 horas	Carga: 50-75 µg/kg Mantenimiento: VE: 10-15 µg/kg/hora VM: 20-30 µg/kg/hora
Fentanilo**	Carga: 2-4 µg/kg c/ 2-4 horas*	Carga: 2-4 µg/kg Mantenimiento: VE: 0,5-2 µg/kg/hora VM: 2-5 µg/kg/hora

*Las dosis de carga o discontinuas se administran diluidas en 10-15 ml de SSF administradas en 30 minutos **Rápida adquisición de tolerancia (24-72 horas) precisando dosis doble o triple de las recomendadas

nistas-antagonistas validaría el uso preferente de pentazocina. **d₃) Antagonistas: La naloxona:** es antagonista μ , κ y δ sin ninguna actividad agonista. Comienza rápidamente en 1-2 minutos por vía i.v.. A pesar de ser doce veces más afín por los receptores (que la morfina y de tener una vida media similar, la duración del efecto es más corta, unos 45-90 minutos (en el neonato varias horas), menos que los agonistas a revertir y precisando a veces instaurar una perfusión continua. A dosis bajas o dosis RP revierte los efectos secundarios leves de los opioides (prurito, sedación excesiva, espasmo de la vía biliar y retención urinaria) sin afectar la acción analgésica. También puede revertir los efectos disfóricos y psicóticos de la pentazocina y la inestabilidad cardiovascular e hipotensión producida por los opioides endógenos. La dosis de RC sólo se emplean en la parada respiratoria. También revierte la DR del captopril, dextromorfano, codeína y clonidina. La reversión completa puede producir agitación, dolor, náuseas, vómitos, edema agudo de pulmón, hipertensión, taquicardia y fibrilación auricular o ventricular⁽⁵⁹⁾. Las características farmacocinéticas de algunos opioides se muestran en la tabla VI. Las dosis, indicaciones y matizaciones farmacodinámicas de los principales opioides incluyendo la naloxona pueden verse en la tabla VIII. En la tabla VII se matizan las dosis para los recién nacidos, prematuros y menores de 3 meses.

e₁) Manejo e indicaciones^(8,13,34,42,43,60,61): Los opioides poseen un **efecto analgésico** muy **potente**, y son la base del tratamiento del **dolor moderado - intenso** de carácter **agudo** (postquirúrgico, postraumático, quemados, crisis falciformes, mucositis por quimio o radioterapia y secundario a procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos) o **crónico** de tipo **somatosensorial**. Alivian más fácilmente el dolor de carácter “*sordo y continuo*” que el de tipo “*lancinante breve o intermitente*” (cólico renal o biliar), aunque a dosis altas son igualmente eficaces. En el dolor con componente inflamatorio muy intenso pueden ser menos efectivos de lo esperado. Los **analgésicos opioides** no deben ser **usados** como **sedantes** a menos que haya necesi-

dad asociada de analgesia o cuando los sedantes por sí solos son insuficientes. El dolor **neuropático** bien por compresión o destrucción nerviosa (invasión tumoral, traumatismos y neuropatía diabética) o de “*tipo simpático*” (distrofia simpática refleja y síndromes afines) es **refractario** a los **opioides**.

e₁) Prescripción: La analgesia con opioides se basa en lograr y mantener una concentración por encima del umbral analgésico y por debajo del nivel que ocasiona efectos secundarios. Tras la titulación de la dosis de carga se consigue el nivel sérico de opioide necesario para entrar en analgesia. El mantenimiento se hace conservando niveles séricos de opioide similares a los conseguidos con la dosis de carga. Esto se consigue con relativa facilidad mediante la administración del opioide por **vía i.v.** En los mayores de diez años y en algunos entre 6 y 10 años, con la modalidad denominada **analgesia controlada por el paciente** (PCA), y en los menores de 10 años mediante la infusión **i.v. continua**. Ambas modalidades se analizarán en las secciones correspondientes de esta serie (analgesia y sedación en cuidados intensivos pediátricos). En general la administración **i.v.** o **i.m. discontinua** no son adecuadas, ya que producen una **analgesia fluctuante** con ciclos de dolor que alternan con fases de alivio y /o sedación excesiva, en vez de una analgesia mantenida. Además, la vía s.c. y la i.m. implican en sí una administración dolorosa (muy mal aceptada por el niño), una absorción errática con picos y valles extremos cuando el flujo regional está alterado. La **vía epidural** ofrece menor riesgo de DR, menor sedación y mejor función pulmonar, siendo teóricamente superior a la analgesia sistémica en determinadas patologías. En cuanto al tipo de opioide, la **morfina** y el **fentanilo** son los más adecuados en la mayoría de los casos. No obstante en la tabla VII se muestran diferentes opciones según patología y tipo de pacientes.

e₂) Indicaciones: Los opioides por **vía i.v.** se emplean en el **dolor agudo postoperatorio** secundario a cirugía muy dolorosa (traumatológica, ortopédica, torácica y urológica), asociados a analgésicos - antitérmicos o AINE potentes, lo que permite disminuir la dosis de opioides con menor incidencia de efectos adversos. En el transcurso de los días del posoperatorio el dolor va disminuyendo y será necesario reducir la dosis progresivamente. Cuando el paciente tolera la **vía oral** se emplean formas solubles de morfina o comprimidos de liberación retardada asociados a analgésicos menores (paracetamol), continuando luego con asociaciones con codeína. Los opioides por **vía epidural** (lumbar o caudal), pueden estar indicadas en pacientes con riesgo de DR: politraumatizados con lesiones torácicas o abdominales superiores, cirugía torácica y cardiovascular, analgesia postoperatoria en la cirugía torácica y abdominal supraumbilical de pacientes con enfermedad pulmonar subyacente (morfina); cirugía infraumbilical, perineal y ortopédica (morfina o fentanilo asociado o no a bupivacaína). La analgesia epidural es complementaria de la anestesia general y su utilización en la analgesia postoperatoria depende muchas veces del procedimiento anestésico. **Ventilación mecánica:** algunos pacientes en ventilación mecánica se benefician de la administración de opioides, junto con benzodiazepinas en infusión continua para dis-

Tabla VIII Farmacocinetica práctica de los opioides: inicio, efecto máximo y duración

Fármaco	Inicio				Efecto máximo				Duración efecto/intervalo			
	i.v.	i.m.	e.d.	v.o.	i.v.	i.m.	e.d.	v.o.	i.v.	m.i.	e.d.	v.o.
MORFINA (*)	< 1'	1-5'	15 - 60'	15-60'	5-20'	30-60'	90'	30-60'	2 - 4 h		6 - 24 h	4 h
MEPERIDINA	< 1'	1-5'	2 - 12'	10-45'	5-20'	30-50'	30'	< 1 h	2 - 4 h		1 - 8 h	
METADONA	< 1'	1-5'	5 - 10'	30-60'	5-20'	30-60'			4 - 6 h		6-10 h	1 - 2 d
CODEINA				15-30'				30-60'				3 - 6 h
TRAMADOL					25 - 30'			25-30'	4 - 6 h			4 - 6 h
FENTANILO	30''	< 8'	4 - 10'	5-15'♣	5-15'	< 15'	< 30'	20-30'♣	30-60'	1 - 2 h	1 - 2 h	1 - 2 h♣
ALFENTANILO	1-2'	< 5'	5 - 15'		2'	<15'	30'		10-15'	10-60'	4 - 8 h	
BUPRENORFINA	< 1'	15'		5'♠	5-20'	40'		40'	6 - 8 h	6 - 8 h		6 - 8 h♠
PENTAZOCINA	2-3'	15-20'		15-30'	15'	1 h		1 - 3 h	3 - 4 h	3 - 4 h		3 - 6 h
NALOXONA	1-2'	2 - 5'			5 - 15'				1 - 4 h			

(*) Por vía subcutánea: Inicio: 15-30 minutos; Efecto máximo: 50 - 90 minutos; Duración: 3 - 4 horas (***) En prematuros, recién nacido y menores de tres meses puede duplicarse o triplicarse. (♣) Fentanilo v.o.= Vía oral transmucosa; (♠) Buprenorfina v.o.= Vía sublingual

minuir la ansiedad y las molestias inherentes a la técnica, adaptando al paciente al respirador, disminuyendo el riesgo de auto-extubación, lesión traqueal o subglótica y barotrauma. En **procedimientos dolorosos** breves se emplean opioides de acción rápida y corta duración (fentanilo).

Bibliografía

- Valdivielso Serna A: Dolor agudo, analgesia y sedación en el niño (I): Detección y valoración. *An Esp Pediatr* 1988; **48**:81-88.
- Valdivielso Serna A: Dolor agudo, analgesia y sedación en el niño (II): Farmacocinética y farmacodinamia de los analgésicos no opioides. *An Esp Pediatr* 1988; **48**:183-194.
- Yaster M, Maxwell L: Opioids agonists and antagonists. En: Pain in infants, childrens and adolescents. Schechter NL, Berde CB and Yaster M. (Eds) Williams & Wilkins. Baltimore. 1993; págs. 145-17.
- Santacana Rillo E, Aliaga font L, Catalá Puigbó E, Serra Seguí R y Castro Fernández A: Analgésicos opiáceos en el dolor agudo. Aliaga Font L (Ed) Monografías Europharma. Vol II. 1992:141-163.
- Murray MJ, DeRuyter ML y Harrison BA: Opoids an benzodiazepines. *Crit Care Clin* 1995; **11**:849-873.
- Anand KJ, Hickey PR: Pain in the fetus and neonate. *N Engl J Med* 1987; **317**:1321-1329.
- Maze M y Tranquilli W: Alpha-2 adrenoreceptor agonist: Defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; **74**:581-605.
- Flórez J: Farmacología de los analgésicos opiáceos. En: Aliaga L, Baños JE; Barrittel C, Mollet J, Rodríguez de la Serna A, eds. Tratamiento del Dolor. Teoría y práctica. MCR. Barcelona 1995:75-97.
- Lipp J: Possible mechanism of morphine analgesia. *Colin Neuropharmacol* 1991; **14**:131-147.
- Stein S: The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N Eng J Med* 1995; **332**:1685-1690.
- Stein S, Comisel K, Haimerl E y cols: Analgesic effect of intrarticular morfina after arthroscopy kenee surgery. *N Eng J med* 1991; **325**:1123-1126.
- Teeple E Jr: Pharmacology and Physiology of Narcotics. *Crit Care Clin* 1990; **6**:255-282.
- Karen C, Levi M: Usos pediátricos de opioides. *Clin Pediatr N Am* (Ed Española) 1989; **5**:1233-1249.
- Mather LE y Denson DD: Técnicas farmacológicas en el tratamiento del dolor. 30A Principios generales. En Prithvi Raj P. De. Tratamiento práctico del dolor. 2ª Ed. Mosby/Doyma Libros 1995:579-597.
- Vesleis RA: Intravenous narcotics in the ICU. *Crit Care Clin* 1990; **6**:295-314.
- Valdivielso Serna A: Farmacocinética y farmacodinamia de los opiáceos. *Dolor* 1997; **12**(Supl. III):13-16.
- Mather LE: Técnicas farmacológicas en el tratamiento del dolor. 30B-2 Farmacocinética clínica de los analgésicos. En Prithvi Raj P. De. Tratamiento práctico del dolor. 2ª Ed. Mosby/Doyma Libros 1995:611-625.
- Kacet N; Dubois JP, Rousseau S et al: Pharmacocinétique des opiacés chez le nouveau-né. *Med Infant* 1993; **100**:109-117.
- Buck ML y Blumer JL: Opioids and other analgesics. Adverse effects in the Intensive Care Unit. *Crit Care Clin* 1991; **7**:615-637.
- Osborne RJ, Joel SP, Slevin ML: Morphine intoxication in renal failure: The role of morphine-6-glucuronide. *Br Med J* 1986; **292**:1548-1549.
- Goetling MJ, Thirma MJ: Neurotoxicity of meperidine. *Ann Emerg Med* 1985; **14**:1007-1009.
- Ecoffey C. Narcotics and non-narcotics analgesics. En: Dalens BJ, Monnet PP y Harmand Y: Pediatric Regional Anesthesia. CRC press INC. Boca-Raton. Florida 1990:127-148.
- Ready BL: Analgesia con opioides intrarraquídeos durante el periodo perioperatorio. *Clin Anesthesiol Nort Amer* 1992; **1**:153-168.
- Teeple E Jr: Epidural opioid analgesia. *Crit Care Clin* 1990; **6**:325-42.
- León-Casasola OA y Lema MJ: Analgesia postoperatoria epidural: ¿Cuáles son las opciones ?. *Dolor* 1996; **3**:120-130.
- Haber DH, Berde CB: Spinal opioids for pediatric pain management. En: Sinatra RS, Hord HA, Ginsberg B, Preble LM Eds. Acute Pain: Mechanisms & Management Baltimore. Mosby Year Book. 1993:470-482.
- Bhat R, Abu-Harb M, Chari G et al: Morphine metabolism in acutely ill preterm newborn infants. *J Pediatr* 1992; **120**:795-799.
- Kart T, Christrup LL y Rasmussen M : Recomendado use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review: Part 1 - Pharmacokinetics. *Pediatr Anaesth* 1997; **7**:5-11.

- 29 Olkkola KT, Maunuksela EL, Korpel AR et al: Kinetics and dynamics of postoperative intravenous morphine in children. *Clin Pharmacol Ther* 1988; **44**:128-136.
- 30 Lynn AM, Slattery JT: Morphine pharmacokinetics in early infancy. *Anesthesiology* 1987; **66**:136-139.
- 31 Osbron R, Joel D, Trew D et al: Morphine and metabolite behavior different routes of morphine administration: Demonstration of the importance of the active metabolite morphine 6 glucuronide. *Clin Pharmacol Ther* 1990; **47**:12-19.
- 32 Collins C, Koren G, Crean P et al: Fentanyl pharmacokinetics and hemodynamic effects in preterm infant during ligation of patent ductus arteriosus. *Anesth Analg* 1985; **64**:1078-1080.
- 33 Benedetti C: Acute pain: A review of its effects and therapy with opioids. En: Benedetti C, Chapman CR, Giron C (eds) "Opioids analgesia". Advances in Pain Research and Therapy. Vol 14. Raven Press. N.York 1990; **99**:367-424.
- 34 Yaster M, Deshpande JK: Management of pediatric pain with opioid analgesics. *J. Pediatr* 1988; **113**:421-429.
- 35 McDonald CF, Thompson SA, Scott NC et al: Benzodiazepine - opiate antagonism. A problem in intensive - care therapy. *Intens Care Med* 1986; **12**:39-42i.
- 36 Gerber N y Aspeloff G: Death from a morphine infusion during a sickle cell crisis. *J Pediatr* 1993; **123**:322-325.
- 37 Vilá R, Miguel E, Montferrer N et al: Respiratory depression following epidural morphine in an infant of three months of age. *Pediatr Anaesth* 1997; **7**:61-64.
- 38 Rosow CE, Moss J, Phisbin DM; Savarese JJ: Histamine release during morphine and fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 1982; **56**:93-96.
- 39 Priano LL, Vatner SF: Generalized cardiovascular and regional hemodynamic effects of meperidine in conscious dogs. *Anest Analg* 1981; **60**:649-654.
- 40 Valdivielso Serna A, Martino Alba R, Martínez de Azagra A et al: Analgesia y sedación en Cuidados Intensivos Pediátricos. Narcóticos y analgésicos no opioides de acción periférica: Bases farmacológicas para su utilización en el dolor agudo. *Med Intens* 1994; **18**:338-348.
- 41 Sinatra RS y Savarese A: Parenteral analgesic therapy and patient-controlled analgesia for pediatric pain management. En: Sinatra RS, Hord HA, Ginsberg B, Preble LM Eds. Acute Pain: Mechanisms & Management Baltimore. Mosby Year Book. 1993:453-469.
- 42 Berde Ch B, Moore L, Arengé C, Cahill C, Geake J, Gandek E, McDermott J, Riley M, Rocklin S: Protocols for pain management. Report of an Ad Hoc Committee. Children's Hospital, Boston, Mass. Fifth Edition, August 1992.
- 43 Yaster M, Billet C y Kane E: Opioid agonist and antagonist. En: Yaster M, Krane E, Kaplan R, Coté C y Lappe D Eds. Pediatric pain management and sedation handbook. Mosby -Tear Book Inc. St Louis. 1997:29-49.
- 44 Borgeat A, Wilder-Smith and Suter PM. The nonhypnotic therapeutic applications of propofol. *Anesthesiology* 1994; **80**:642-656.
- 45 Shannon M, Berde CB: Farmacoterapia del dolor en niños y adolescentes. *Clin Pediat N Am* (Ed. Española) 1989; **4**:929-946.
- 46 Anand KJS, Arnold JH: Opioid tolerance and dependence in infants and children. *Crit Care Med* 1994; **22**:334-342.
- 47 García Robles J, Barba alonso G, Sánchez Aniceto G et al: Bases moleculares de la tolerancia, dependencia física y adicción a opioides, *JANO* 1988; **34**:51-54.
- 48 Arnold JH, Truog RD, Scavone JM et al: Changes in the pharmacodynamic-response to fentanyl in neonates during continuous infusion. *J Pediatr* 1991; **119**:639-643.
- 49 Miser A, Chayt K, Sandlund J y cols: Narcotic withdrawal syndrome in young adults after the therapeutic use of opiates. *AJDC* 1986; **14**:603-604.
- 50 Katz R, Kelly W, Hsi A: Prospective study on the occurrence of withdrawal in critically ill children who receive fentanyl by continuous infusion *Crit Care Med* 1994; **22**:763-767.
- 51 Laviñeta E, Alberdi F, Arcega I et al: Síndrome de privación tras sedación prolongada en UCI. *Med Intens* 1997; **21**:269-273.
- 52 Porter J, Jick H: Addiction rare in patients treated with narcotics. *N Engl J Med* 1980; **320**:123.
- 53 Santos Lamas J, Muriel Villoria C: Analgésicos opioides u opiáceos. En: Muriel Villoria C y Madrid Arias JL, eds. Estudio y Tratamiento del Dolor Agudo y Crónico. ELLA (Grupo ARAN) Madrid 1995:265-305.
- 54 Fernández Núñez JA, Aliaga Font L, Catalá Puigbó E et al: Analgésicos opiáceos. Farmacología e indicaciones clínicas. *JANO* 1988; **34**:75-87.
- 55 Lynn AM: Remifentanyl: the paediatric anaesthetist's opiate? *Pediatr Anaesth* 1996; **6**:433-435.
- 56 Aguilera L y del Val L: Nuevos opiáceos en anestesiología y reanimación. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1993; **40**:94-98.
- 57 Sunshine A, Olson NZ, Itic-Zigheboim MPS et al: Analgesic oral efficacy of tramadol hydrochloride in postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther* 1992; **51**:740-746.
- 58 Vickers MD, O'Flaherty D, Szekeli MD et al: Tramadol pain relief by an opiate without depression for respiration. *Anesthesia* 1992; **47**:291-296.
- 59 Bailey PL, Vhark NJ, Pace NL et al: Antagonism of postoperative opioid-induced respiratory depression: nalbuphine versus naloxone. *Anaesth Anal* 1987; **66**:1109-1114.
- 60 Berde CB: Tratamiento del dolor postoperatorio en niños. *Clin Pediatr N Am* (Ed Española) 1989; **4**:1001-1021.
- 61 Dampier CD, Setty B, Logan J et al: Intravenous morphine pharmacokinetics in pediatric patients with sickle cell disease. *J Pediatr* 1995; **126**:461-467.
- 62 Kart T, Christrup LL y Rasmussen M: Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review: Part 2 - Clinical use. *Pediatr Anaesth* 199; **93**:10149.
- 63 Lynn AM, Opheim KE, Tyler DC: Morphine infusion after pediatric cardiac surgery. *Crit Care Med* 1984; **12**:863-866.
- 64 Krane EJ, Tyler DC y Jacobson LE: The dose response of caudal morphine in children. *Anesthesiology* 1989; **78**:48-52.
- 65 Orsini AJ, Leef KH, Costarino A et al: Routine use of fentanyl infusions for pain and stress reduction in infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1996; **129**:140-145.
- 66 Holley FD y Van-Steenis C: Postoperative analgesia with fentanyl: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of constant-rate iv and transdermal delivery. *Br J Anaesthesiol* 1988; **60**:60-613.