

Opioides en Anestesia Regional

en el Paciente Pediátrico

Dr. Enrique Hernández Cortez
Hospital de Alta Especialidad UMAE No. 48.
Instituto Mexicano del Seguro Social
León Guanajuato, México
kikinhedz@gmail.com

Resumen

Varios estudios han documentado que los infantes y niños experimentan dolor después de cirugía, y ese dolor está asociado con una liberación de hormonas o sustancias similares de origen catabólico. Se ha demostrado que los opioides extradurales proporcionan analgesia postoperatoria eficaz en los pacientes pediátricos. La morfina y el fentanil son los opioides más usados para este propósito en los niños con dolor moderado a grave. La atención del dolor postoperatorio agudo en el paciente pediátrico postquirúrgico ha sido poco estudiada. No obstante del conocimiento actual de que los infantes y niños tienen un desarrollo neurológico suficientemente maduro al nacimiento, para percibir dolor de cualquier tipo, muchos centros hospitalarios prefieren usar analgésicos no opioides de primera intención. En el dolor postquirúrgico principalmente, de origen ortopédico, urológico, abdominal, y torácico, hay una liberación de catecolaminas, hormona de crecimiento, cortisol y glucagón entre otras, lo cual se traduce en un marcado bienestar cuando se usan opioides extradurales en combinación con anestésicos locales. Los opioides administrados por la vía peridural entran por la puerta trasera, directamente al sistema nervioso central a los receptores del cerebro y de la medula espinal, encontrando cantidades mayores en el líquido cefalorraquídeo que en el plasma, con lo cual se demuestra que la acción principal de los opioides es vía líquido cefalorraquídeo. Todos los opioides administrados en anestesia regional, por vía peridural pueden deprimir la respuesta ventilatoria al CO₂, por esta razón es preciso usar siempre oxímetros de pulso, como los principales elementos de seguridad en el monitoreo de los opioides peridurales, por consiguiente los pacientes tratados con cualquiera de los opioides requieren de un sistema regular de supervisión contra la depresión respiratoria, en por lo menos 24 horas; la frecuencia respiratoria y el estado de sedación, son dos de los parámetros más importantes a vigilar. Otros efectos secundarios desagradables por la administración de opioides, son la náusea y el vómito, prurito central, retención urinaria y ocasionalmente espasmos musculares. Finalmente la clonidina tiene ventajas sobre los opioides, dado que su espectro es mucho más benigno, en el sentido de que no produce depresión respiratoria, con excelente calidad de analgesia, similar a la originada por los opioides.

Palabras clave: Regional, caudal, analgésicos opioides, niños, analgesia posoperatoria.

Abstract

Several studies have documented that infants and children experience pain after operations, and that pain is associated with a hormonal stress response similar to that observed in adults. Extradural opioids have been shown to provide effective postoperative analgesia in pediatric patients, morphine and fentanyl are the opioids used most widely for this purpose in children.

The management of acute postoperative pain in the paediatric surgical population has been poor, this is despite the knowledge that infants and children have sufficient neurological development at birth to sense pain. The traditional techniques of postoperative pain control have been less successful in paediatric patients, and this has preferred non narcotic analgesics. Undergoing major orthopaedic, urological, abdominal and thoracic surgery, there is a marked release of catecholamine, growth hormone, cortisol and glucagon occurs, and this hormonal stress response can be absent when an adequate anesthesia is provided with opioids and local anesthetics. Extradural opioids administration bypasses the blood and directly places an agonist into the CSF, which bathes the receptor sites in the spinal cord and brain, small doses of morphine results in CSF concentrations that are orders of magnitude greater than those observed after parenteral morphine administration.

Therefore, patients treated with extradural opioids require a regular system of monitoring for respiratory depression during the first 24 h, after a single dose. All opioids administered in the epidural space may depress the ventilatory response to CO₂, for this reason we used pulse oximetry routinely the main safety element lies in the clinical monitoring of respiratory frequency and sedation. Although this risk might vary to some extent between different opioid, this risk is still a concern regardless of which opioid is administered. Other unpleasant side effects include nausea and vomiting, pruritus, urinary retention and muscle spasm. The main advantages of clonidine compared with opioids in this context is much more benign spectrum of side effects, the risk for respiratory depression for clonidine is negligible.

Keywords: Regional, caudal, analgesics opioids, children, analgesia posoperative.

Introducción

El 3 de Julio de 1842 el Dr. Craewford W. Long, anestesió a un niño de ocho años de edad con éter para la amputación de un dedo. Este hecho fue uno de los primeros reportados después del descubrimiento de la anestesia general, por lo que los niños fueron candidatos ideales para recibir la novedosa técnica del éter.¹ El conocimiento de la anestesia regional es tan antiguo, que su primera descripción se remonta al año 2500 AC en Egipto; en el templo del Saggarah aparece un relieve tallado en piedra que muestra la escena de la circuncisión, en la cual un objeto, que quizá sea la piedra de Menfis, parece ser empleado para inducir la anestesia del pene antes de dicha operación. En 1899 Bier utilizó por primera vez cocaína por vía espinal en un niño de 11 años de edad. A partir de 1901 la técnica fue reportada prácticamente para cualquier edad pediátrica, encontrando que disminuía la morbilidad y mortalidad en el paciente pediátrico.² Los opioides son los fármacos de elección en el manejo racional del dolor postoperatorio de intensidad moderada a severa, habiéndose desarrollado una variedad de vías de administración, que incluyen las rutas tradicionales y las vías alternas. Esta modalidad de manejo del dolor, se conoce como analgesia regional con opioides o hipoalgesia con opioides, y se refiere a la inyección de un opioide por la vía espinal, con el objeto de aliviar el dolor. En el caso del dolor posquirúrgico las rutas que se utilizan con mayor frecuencia son la espinal, intra-articular y ocasionalmente la perineural. En esta revisión se analiza solo la vía peridural.³

Aditivos peridurales en el paciente pediátrico

La anestesia epidural caudal es la técnica mas popular y preferida por los anestesiólogos dedicados al cuidado anestésico de los niños. Es una técnica fácil de aplicar en niños menores de 6 años, con una incidencia de fallas aproximada al 1%, comparada con el 14.5% en los niños mayores, la cual puede ser usada bajo anestesia general o bajo sedación, principalmente para cirugía abdominal y de las extremidades inferiores. La desventaja primordial de la anestesia caudal es la duración relativamente corta después de la inyección única de un anestésico local (AL), que varia entre 2 y 8 horas dependiendo del AL utilizado. La técnica de catéteres caudotorácicos en niños, es un procedimiento que no es popular en nuestro medio, principalmente por la posibilidad de una infección u otras complicaciones derivadas de la colocación de un catéter en el espacio peridural. En general los problemas pueden ir ligados al anestesiólogo, al paciente, al material utilizado, o al entorno clínico. El merito

de usar dichos instrumentos nos permite tener una analgesia prolongada y de mejor calidad y duración. La aplicación de otros medicamentos diferentes a los AL, como los opioides o sustancias afines, como la clonidina, ketamina, neostigmina, o midazolam en el espacio peridural, se le conoce como aditivos peridurales. Las sustancias afines son aun más difíciles de aplicar por la presencia de conservadores potencialmente neurotóxicos por vías centrales. Aún hoy en día se discute con cierta justificación, si la presencia de aditivos al espacio peridural, son soluciones a un problema real, o se trata más bien un problema potencial.⁴

El principal factor que limita la aplicación del bloqueo caudal en el niño, es la falta de conocimiento de la técnica, el desconocimiento de la farmacología de AL, opioides y sustancias afines, la pobre infraestructura de la mayoría de nuestros hospitales públicos, con pocos recursos tecnológicos para el monitoreo postoperatorio en el cuarto del paciente, una pobre investigación en el campo de la anestesia pediátrica, pero fundamentalmente a la dificultad para hacer un análisis razonable sobre riesgo/beneficio de la aplicación de los opioides por vía peridural. Hay fuertes evidencias de que la analgesia peridural con AL más un opioide, son más efectivos para el alivio del dolor dinámico después de procedimientos quirúrgicos mayores, es decir, le permite al paciente, toser, movilizarse, deambular o ingerir alimento tempranamente, y un menor tiempo de íleo paralítico en cirugía de abdomen.⁵ Es obvio que la habilidad en la técnica sólo se adquiere con la práctica repetida y constante y de la experiencia acumulada, también debe tener presente las posibles complicaciones, la forma de prevenirlas y su tratamiento. No está indicado manejar la técnica que mejor se domine, sino la más adecuada adaptada a cada paciente.

Seguridad y eficacia con opioides peridurales

Los opioides por vía peridural van encaminados fundamentalmente al manejo del dolor perioperatorio, ya que prolongan la acción de los AL. Sus resultados están limitados por dos conceptos bien demostrados en la práctica clínica; el primero es la eficacia de los opioides en el niño, la cual se refiere a la capacidad de una intervención para producir un efecto benéfico en manos experimentadas y bajo circunstancias ideales. Los dos últimos términos, manos experimentadas y circunstancias ideales, son desde mi punto de vista, los dos obstáculos mayores, que han demostrado tener una falla en el tratamiento del dolor con opioides va desde un 30 hasta 50%. El segundo concepto es el de

seguridad, el cual se refiere a los eventos adversos derivados de las sustancias usadas por vía peridural, a las complicaciones que resultan de la punción y/o de la colocación de catéteres y sus secuelas.⁶ Entre las ventajas aceptadas para recibir un AL más un opioide por vía peridural, se puede mencionar las siguientes situaciones; a) Disminuyen la respuesta al estrés, b) Proporcionan una mayor estabilidad hemodinámica, c) Permiten reducir las dosis de AL o de la anestesia general en su caso, acelera el despertar, d) Permiten una deambulación más temprana, e) Acortan la estancia de hospitalización, y f) Facilitan un mejor estado psicológico del niño. Los opioides y los AL neuroaxiales se han usado prácticamente en todas las edades, desde recién nacidos hasta la edad adulta. Hay evidencias en el recién nacido, de que estos requieren cantidades más bajas de opioides en relación a niños mayores.⁷ Los resultados han sido variables ya que dependen de diversas situaciones, como la dosis, el tipo de opioide, la combinación con AL y sustancias afines, y el estado físico del paciente. En el Reino Unido el 58% de los anesthesiólogos pediatras usan un aditivo en la anestesia regional caudal, con un AL. Los aditivos más comunes fueron la ketamina sin conservador 32%, clonidina 26%, fentanil 21%, diamorfona 13%, no mencionan el uso de morfina ni buprenorfina.⁸

Difusión de los opioides peridurales

Es debatido cual es el opioide óptimo para usarse en el niño, sin embargo cada opioide tiene sus propiedades farmacológicas diferentes y por lo tanto será cuestionable encontrar un opioide ideal para todas las edades. Se han propuesto varios mecanismos para explicar el movimiento de los opioides dentro del espacio peridural. Una vez colocado un opioide en dicho espacio, una parte del mismo, aproximadamente 4 al 10% se une a la grasa peridural, la cual sirve como depósito temporal, otra parte difunde a través de las meninges directamente al espacio espinal, en donde baña las raíces de los nervios espinales, y penetra en las astas anteriores de la medula, en donde se encuentran los receptores de los opioides. Otra parte del opioide depositado en la cavidad epidural ingresa al sistema venoso y de ahí a la circulación sistémica y se redistribuye en los receptores opioides centrales, en donde produce una analgesia muy parecida a la aplicación sistémica de opioides, pero con dosis 10 veces menores a las utilizadas por vía endovenosa. Otra parte ingresa por las arterias radicales atravesando el espacio peridural, con una distribución en el cordón espinal. Una vez que el opioide se encuentra en el líquido cefalorraquídeo (LCR) el tiempo de permanencia será dependiendo de su relativa solubilidad acuosa. La progresión rostral de los opioides en el LCR, se debe a una difusión simple y a la dinámica de fluidos. El rango de difusión simple es similar a todos los opioides. La explicación del aumento del ascenso rostral de un opioide depende de su mayor permanencia en el LCR, que está condicionado por el aclaramiento del fármaco. Así, cuanto mayor sea este, menor será la progresión rostral y habrá menor probabilidad de depresión respiratoria. La morfina es la más soluble en el LCR, lo cual explica el fenómeno de difusión rostral característico de este opioide, lo que teóricamente

incrementa el riesgo de depresión respiratoria. Para minimizar este riesgo de depresión respiratoria, es recomendable usar opioides liposolubles de acción más corta como el fentanil y sufentanil, los cuales producen más analgesia segmentaria y mucho menos difusión rostral, pero con una acción mucho más corta.⁹ La concentración de opioide en el LCR es varias veces más alto, particularmente con la morfina, en relación a los niveles alcanzados cuando el fármaco se inyecta por la vía parenteral, lo cual garantiza una profunda y prolongada analgesia que acompaña a la administración de opioides por vía peridural o subaracnoidea. La principal ventaja de los opioides inyectados en el espacio peridural, cuando se usan solos, es una excelente analgesia sin bloqueo motor, ni efecto simpaticolítico. Este efecto analgésico se debe a su unión a los receptores de los opioides, situados en las astas anteriores de la medula espinal. Una parte de sus efectos analgésicos se deben también a una acción supraespinal, principalmente a nivel de la sustancia gris periacueductal del tronco cerebral. Los opioides alcanzan estos sitios ya sea por difusión directa en el LCR, o por vía sistémica después de ser absorbidos en el sitio de inyección.¹⁰ La acción sostenida sobre los receptores específicos localizados en la sustancia gris, hace que la analgesia tenga mayor duración. La analgesia obtenida mediante la administración de un opioide en el espacio peridural, se debe a su interacción con los receptores de los opioides, localizados en la región pre y postsináptica del asta dorsal de la medula espinal (ME), en la llamada sustancia gelatinosa, lámina I, III, III y V. (Figura 1).

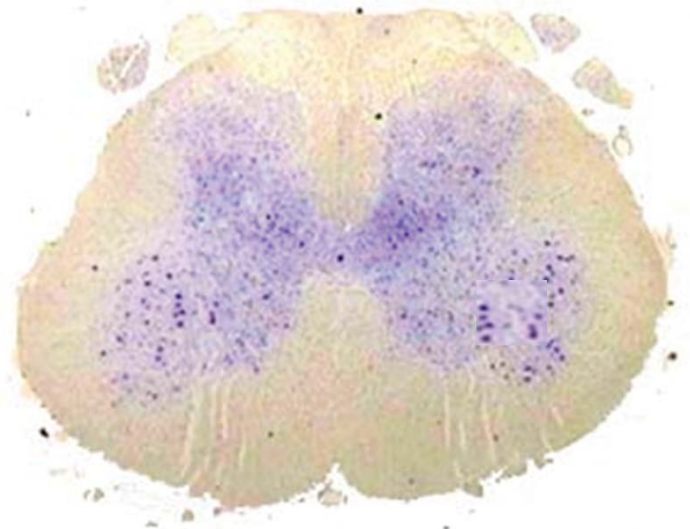


Figura 1. Muestra una imagen histológica de un corte transversal de la médula espinal lumbar.

Los receptores opiáceos se encuentran en las astas posteriores⁷ en las láminas I, III, III y V de Rexed, también conocida como sustancia gelatinosa.

La localización de los receptores opioides en el interior de la sustancia gris del asta posterior de la ME justifica el tratamiento racional analgésico de la vía peridural. Los receptores están acoplados a proteínas G, que se relacionan con las vías de segundos mensajeros. La acción de los receptores opioides provoca, una inhibición de la adenilatociclasa, que desencadena una disminución de la concentración

intracelular del AMP cíclico, aumento de la conductancia al potasio, dando lugar a un incremento intracelular de potasio y a una hiperpolarización de membrana, que se traduce en una inhibición postsináptica a nivel del asta posterior de la ME. La proteína G puede actuar independientemente sobre el AMPc del canal del calcio, disminuyendo la conductancia al calcio por los canales voltaje-dependientes. Un aumento de la permeabilidad del sodio con despolarización de la membrana y producción de un fenómeno electrofisiológico de tipo inhibitorio sobre la transmisión del dolor. La interacción receptor-proteína G estaría relacionada con los receptores μ y δ , por consiguiente los mecanismos considerados para los receptores μ y δ disminuirán la capacidad de respuesta neuronal a los transmisores excitadores, mientras que los efectos de los receptores κ serían debidos a la inhibición de la liberación de transmisores en las terminaciones axonales, causada por una disminución de la conductancia del calcio por el cierre directo de dichos canales. La liberación de sustancia P inducida por la estimulación de la aferente primaria es abolida por la aplicación tópica de opioides, sugiriendo que la analgesia inducida por la administración sistémica o intratecal de morfina es debida a la inhibición de la liberación de sustancia P u otro neurotransmisor excitador. La transmisión del impulso nociceptivo a nivel del asta posterior está influenciada por estímulos inhibitorios descendentes (noradrenalina y serotonina).

La mezcla de AL y opioides en anestesia regional, especialmente por vía subaracnoidea o peridural, en el manejo del dolor agudo perioperatorio, ha mostrado mayor tiempo de analgesia, con menores dosis de analgésicos suplementarios en las primeras horas del postoperatorio. Lo anterior puede ser debido a un efecto sinérgico entre opioides y AL, especialmente con la bupivacaína, aunque ocurre una situación similar con otros AL tipo amida, como la ropivacaína y levobupivacaína.¹¹

Ventajas de la administración de opioides neuroaxiales

Tradicionalmente el manejo del dolor postoperatorio leve a severo, ha sido tratado con opioides endovenosos o intramusculares en forma intermitente. Este esquema facilita que la mayoría de los casos el paciente presenta problemas secundarios por un manejo deficiente del dolor. La incidencia de dolor postoperatorio moderado a grave, en algunas especialidades pediátricas como ortopedia, ha reportado hasta un 40%. Aunque algunos estudios han demostrado tiempos de recuperación postoperatorios más cortos con menor número de días de estancia hospitalaria, asociados a tratamientos más agresivos para el control del dolor, como sería el caso de los opioides y AL peridurales, otros estudios no han podido demostrar tal afirmación. Sin embargo, el análisis de tales informes ha permitido concluir que hay fuertes evidencias de que el tratamiento agresivo del dolor en cierto tipo de pacientes y en ciertos grupos de procedimientos quirúrgicos, permite tener ventajas claras, de confort y satisfacción del paciente, incluyendo por supuesto, la satisfacción de los padres. La recuperación de la función pulmonar después de toracotomías, la recuperación de la

motilidad intestinal más rápida, ha permitido un retorno temprano a casa. La extubación temprana del paciente cardíopata, después de cirugía de corazón abierto, la modulación de la respuesta inmunológica, ha permitido una disminución de la incidencia de infecciones nosocomiales, por mencionar solo algunas de las grandes ventajas de los opioides peridurales mezclados con AL, aun hoy en día las infusiones continuas por medio de un catéter peridural ha resuelto en gran medida un problema latente en pediatría.

Morfina en anestesia regional en el paciente pediátrico

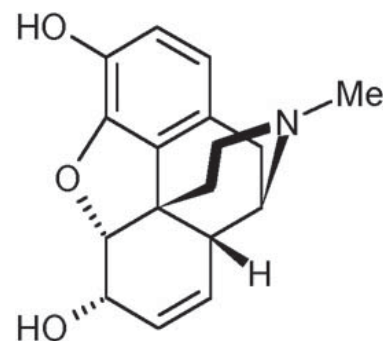


Figura 2. Fórmula estructural de la morfina

La morfina (Figura 2) fue el primer opioide utilizado por vía peridural y subaracnoidea, inicialmente en adultos y después en niños.¹² Desde que Janssen describió en 1981 el uso de morfina por vía caudal en niños, opioide hidrofílico que tiene mínima captación por los tejidos extra espinales, consecuentemente la biodisponibilidad del fármaco es mayor. Se une en 35% a las proteínas plasmáticas, fundamentalmente a la albúmina mediante enlaces hidrófobos. Produce principalmente dos metabolitos; morfina 3-glucoronido y morfina 6-glucoronido, que se eliminan por la orina y la bilis. El primer metabolito es en gran medida, el responsable, en parte de los efectos secundarios de la morfina, pero la morfina 6-glucoronido es mucho más potente que el compuesto original. Muchos estudios han mostrado evidencias sobre la prolongación de la analgesia en forma por demás entusiasta. Diversas y variadas dosis de morfina sin conservador han sido utilizados por vía peridural, tratando de encontrar periodos largos libres de dolor y pocas dosis de analgésicos adicionales. La morfina por sus propiedades fisicoquímicas de difusión y reabsorción, es un derivado que por sus propiedades hidrofílicas, se difunde lentamente hacia el SNC, con un inicio lento y una duración y concentración mucho mayor en el LCR. Otra de sus características es la difusión rostral que se presenta a través del LCR con una difusión lenta hacia los centros supraespinales. Las dosis han variado desde 0.033 hasta 0.067 mg en niños entre 1 y 8 años de edad, en conjunción con bupivacaína y bajo diversos tipos de procedimientos quirúrgicos, pero la dosis más conocida por vía peridural es de 30 -50 μ g/kg, dosis que ha mostrado analgesia en rangos entre 10 y 36 horas. La duración prolongada de la analgesia está relacionada con la dosis utilizada; dosis mayores de 0.07 mg/kg han mostrado que no requieren de analgesia suplementaria en el 75% de los niños, en las primeras 10

horas de su administración. Dosis mayores dosis, tienen más posibilidad de efectos secundarios.^{13,14} También se ha utilizado morfina y bupivacaína para analgesia preventiva, 15 minutos antes de la cirugía, con resultados prometedores, en relación a la aplicación de la misma mezcla, al final del procedimiento.¹⁵ En mi experiencia, la morfina es el opioide que más tiempo de analgesia ha mostrado en relación con otros opioides, superior incluso a la buprenorfina, con dosis no mayores de 50 µg/kg, los efectos secundarios son menores. La asociación de morfina y bupivacaína desarrolla un sinergismo que permite reducir la dosis de ambos fármacos, consiguiendo una analgesia eficaz con menos efectos secundarios, esta asociación es especialmente efectiva en el dolor metamérico y neuropático.

Fentanil en anestesia regional

El fentanil (Figura 3) es el opioide de mayor uso en anestesia. Tiene un elevado índice terapéutico con una alta tasa de fijación a proteínas plasmáticas en un 60%. La fijación central del fentanilo es muy importante, sobre todo por su elevada liposolubilidad que facilita su paso a través de la barrera hematoencefálica. Esta lipoafinidad hace que difunda más en la grasa epidural que en el LCR, reduciéndose su biodisponibilidad para unirse a los receptores medulares. Tiene una mayor fijación a los receptores cerebrales que la morfina y una eliminación del tejido cerebral más rápida.

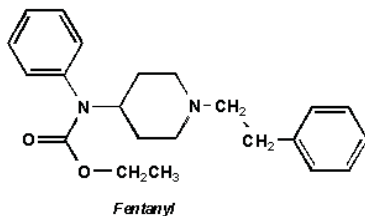


Figura 3. Fórmula estructural del fentanil.

El efecto sinérgico con AL y fentanil también ha sido demostrado; bupivacaína al 0.25% con 1 a 2 µg/kg de fentanil, al inicio de la cirugía proporciona analgesia total entre 2 y 6 horas, posiblemente debido a la rapidez de inicio del fentanil y el corto tiempo de duración sobre los receptores espinales, su pobre difusión espinal y/o rostral también contribuyen a mantener una duración corta de analgesia, de tal manera que la analgesia producida por el fentanil es principalmente segmentaria. La inyección de fentanil neuroaxial produce analgesia en los segmentos espinales bañados por el opioide. Sin embargo la eficacia de esta mezcla caudal en niños es menos potente y de menor duración, mejores resultados se han obtenido agregando epinefrina 1:200 000 más 1 µg/kg de fentanil. Otra forma de mejorar los resultados de analgesia en calidad y duración es mediante la colocación de un catéter peridural, por vía caudal o lumbar, para infusión continua y administrar una mezcla de bupivacaína, ropivacaína o levobupivacaína al 0.125%, a un ritmo de 0.3 a 0.4 mL/kg/h, si es mayor de 4 meses o 0.2 mL/kg/h si es menor, pudiéndose agregar fentanil 1 µg/mL de solución preparada. Es importante recordar que no hay que sobrepasar los 0.4 mg/kg de bupivacaína y es variable para ropivacaína y levobupivacaína. En los adolescentes

con peso mayor, no debemos sobrepasar la cantidad de 0.5 mg/kg. Con los menores de 6 meses habrá que tener especial cuidado, ya que son más sensibles a la depresión respiratoria, secundaria a la administración de opioides. Los efectos secundarios que se presentan con infusiones continuas incluyen debilidad de las extremidades inferiores y un cierto grado de bloqueo motor.^{16,17} La levobupivacaína al 0.125% más fentanil 1 µg/mL en la mezcla, administrada en infusión continua, a la dosis de 0.3 mL/kg, es igualmente efectiva y segura en el control del dolor después de cirugía urológica y abdominal.

Algunas evidencias bien fundamentadas sobre la administración de fentanil como único agente, sugieren que hay pocas razones para administrar fentanil solo, pues la duración de la analgesia es inferior a la de los anestésicos locales, pero si muchas razones para administrarlo simultáneamente con los AL.¹⁸

Buprenorfina en anestesia regional.

La buprenorfina (Figura 4) es un opioide agonista-antagonista, soluble en lípidos, cuya acción después de inyección neuroaxial es principalmente espinal, más que sistémica, ya que sus niveles en sangre son menores a 12 ng/mL, cantidad mínima necesaria para producir analgesia sistémica en el niño. La buprenorfina en el espacio epidural es rápidamente absorbida tanto a la circulación sistémica como al LCR, sin embargo las concentraciones de este opioide en dicho líquido son muy pequeñas, lo que confirma una acción sobre receptores predominantemente espinales. Esto contribuye a mantener una excelente intensidad y calidad de analgesia postoperatoria, por lo menos en rangos de entre 4 y 12 horas, dependiendo de la dosis administrada (1-4 µg/kg). Se le ha descrito depresión respiratoria tardía, posiblemente debido a una redistribución de la droga, hasta 12 horas después de su administración, igualmente por un fenómeno de disociación lenta sobre el receptor µ, hasta de 166 minutos.¹⁹

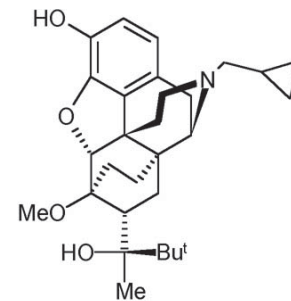


Figura 4. Fórmula estructural de la buprenorfina

Al utilizar buprenorfina por vía caudal en niños entre 1 y 7 años de edad, 1 µg/kg de peso en cirugía de abdomen bajo y de las extremidades, ha mostrado ser una mezcla segura con bupivacaína al 0.25%, con casi 9 horas de analgesia post operatoria vs. 5.5 horas en el grupo control. Los efectos secundarios son los mismos que el resto de los opioides.²⁰ Cada serie ha obtenido una analgesia de muy larga duración, sin embargo debido a la inconstante capacidad de la naloxona de antagonizar sus efectos depresores respiratorios, tanto tempranos como tardíos, no

se recomienda por muchos autores por vía peridural en el niño, además de que es muy difícil conseguir buprenorfina sin conservadores en nuestro medio. Por el contrario, otros autores le han reportado a la buprenorfina como el opioide más nauseogénico, con frecuencias hasta del 80% en algunas series, retención urinaria, prurito y retardo en la recuperación del íleo post quirúrgico, con el consiguiente incremento en los días de estancia hospitalaria. Ambos efectos secundarios están directamente relacionados a la dosis utilizada y a la sensibilidad de cada paciente.²¹ En mi experiencia la náusea y el vómito no fueron diferentes a otros opioides por la vía peridural, y la mezcla de buprenorfina a 1 µg/kg de peso con bupivacaína fue una asociación farmacológica segura por vía peridural en niños menores de 7 años de edad.

Adrenalina en anestesia regional

Este medicamento administrado en el espacio peridural actúa por su efecto vasoconstrictor, lo cual disminuye la reabsorción sistémica del AL, lo que favorece la disminución de las concentraciones plasmáticas máximas y por ende el riesgo de toxicidad sistémica. La adrenalina fue el primer aditivo utilizado en la anestesia regional, con lo que se consiguió aumentar la calidad y duración de la anestesia y la analgesia post operatoria. La duración de ambas está en función del AL utilizado, es mucho menor para la lidocaína y mayor para bupivacaína o ropivacaína. Bupivacaína con epinefrina 1: 200 000, con un volumen de 1mL/kg para anestesia caudal, mostró una duración de analgesia de 3.2 a 5.8 horas. La adrenalina de los AL en el espacio peridural ejerce un efecto analgésico directo por estimulación de los receptores alfa2 adrenérgicos medulares. Otro interés importante con las soluciones de adrenalina, es el de permitir detectar rápidamente una inyección intravascular accidental, durante el bloqueo caudal. Las concentraciones recomendadas son de 1:200,000 (5µg/mL), o de 1: 400,000 en el recién nacido y lactante.²²

Clonidina en anestesia regional

La clonidina es un derivado imidazol lipofílico que ejerce un efecto analgésico propio estimulando los receptores alfa2 adrenérgicos situados en las membranas pre y post sinápticas de las neuronas aferentes del tronco cerebral (*locus ceruleus*). Los receptores alfa-2 adrenérgicos se encuentran en las terminaciones primarias aferentes (tanto periféricas como espinales) así como en las neuronas de la lámina superficial de la ME y en diversos núcleos del tronco cerebral implicados en la analgesia, abriendo así la posibilidad de una acción analgésica a tres niveles; periférico, espinal y supraespinal. Parece ser que actúa prioritariamente a nivel espinal. Es un fármaco altamente lipofílico por lo cual atraviesa rápidamente las barreras. Su vida media es de 9 a 12 horas, se metaboliza en el hígado a formas inactivas en un 50%, y el resto se elimina sin modificaciones por la orina. A nivel medular la clonidina estimula igualmente la secreción local de acetilcolina, que tiene por sí misma un efecto analgésico. La clonidina incrementa la duración y la intensidad del bloqueo sensitivo y motor de los AL inyectados en el espacio

peridural, este efecto se debe a un bloqueo de la conducción a nivel de las fibras C y A alfa, a una vasoconstricción local y a un efecto sistémico. Numerosos estudios han mostrado que la clonidina peridural asociada a los AL, es menos tóxica que otros aditivos caudales. Aumenta el efecto analgésico de los morfínicos inyectados por vía peridural, lo cual ayuda a usar dosis menores de opioides por estas vías y por lo tanto disminuir los efectos secundarios. No se ha encontrado correlación entre la concentración de clonidina en sangre y su efecto analgésico, y sí en cambio con la concentración en el LCR. Por lo tanto, el efecto analgésico de la clonidina está ligado a su concentración en el LCR. La concentración más alta de clonidina en el plasma varía entre 0.45 a 0.77 ng/mL y se encuentra entre 48 y 193 minutos después de la dosis inyectada. No hay sedación si los niveles plasmáticos de clonidina son inferiores a 3 ng/mL. En general, la clonidina peridural en el niño a 1 a 2 µg/kg prolonga la analgesia postoperatoria cuando se asocia en por lo menos a 1 mL/kg de volumen de bupivacaína o ropivacaína al 0.25%, (dosis mayores no obtienen mayores beneficios y sí más efectos secundarios) con periodos buenos de analgesia, se han encontrado rangos libres de dolor que varían entre 5.8 horas y 16.4 horas, aumentando la analgesia postoperatoria en más del doble, comparado con bupivacaína sola. También puede usarse clonidina en infusiones peridurales continuas a dosis de 0.08 -0.12 µg/kg/h con ropivacaína al 1%, a las dosis ya mencionadas. Con estas dosis no se observa sedación excesiva.²² Otros autores han afirmado que la analgesia con 2 µg/kg de clonidina más bupivacaína 0.25% 1mL/kg, con y sin epinefrina, no mejora la duración de la analgesia, posiblemente debido a la alta solubilidad en lípidos de la bupivacaína, la cual disminuye el efecto de la epinefrina. También mejora la analgesia conseguida con opioides espinales de forma sinérgica y aditiva en humanos, permitiendo disminuir las dosis del opioide hasta en un 60%. El efecto secundario más considerable de la clonidina peridural en el niño, es la hipotensión arterial y la bradicardia, principalmente en los niños pequeños, ya que la frecuencia cardíaca es la responsable de mantener el gasto cardíaco. La clonidina inhibe las neuronas simpáticas preganglionares produciéndose cierto grado de hipotensión arterial, la cual está relacionada con el sitio de inyección espinal. La inyección peridural torácica causa más hipotensión que la inyección en el espacio peridural lumbar, debido a un mayor número de bloqueo de neuronas simpáticas, o a un mayor territorio simpático bloqueado, sin embargo no se ha visto hipotensión arterial más pronunciada con clonidina a 1 µg/kg que con bupivacaína sola. En mi experiencia la frecuencia cardíaca disminuye entre un 9 y 13%, de los valores iniciales y su nivel más pronunciado ocurrió a los 75 minutos de su aplicación, pero está descrito que pueden empezar desde los 30 minutos de su aplicación. Los efectos hemodinámicos de la clonidina son menos pronunciados que en el adulto, no obstante son dosis dependiente, tampoco fueron exclusivos de los grupos con clonidina. Finalmente la clonidina tiene propiedades antieméticas cuando se administra por vía endovenosa u oral.^{24,25} La sedación secundaria a clonidina neuroaxial refleja una absorción sistémica y redistribución vascular hacia centros supraespinales, más concretamente en el locus cerúleo. Esta sedación tiene un inicio rápido,

menos de 20 minutos, independientemente de la vía de administración y no se acompaña de depresión respiratoria. La clonidina es un aditivo mucho más seguro que los opioides en virtud de que difícilmente causa depresión respiratoria a las dosis de 1 a 2 µg/kg, con una estabilidad hemodinámica aceptable, además de que carece de conservador para usarse por la vía peridural, el efecto de sedación que se observa es considerado como agradable y tranquilizador, principalmente en las primeras horas del postoperatorio. Parece excesivo erradicar la clonidina de la cirugía ambulatoria, sin embargo hay que comunicarles a los padres, la prolongación del bloqueo sensitivo y su posible efecto de sedación tardío.²⁶ Tampoco se han encontrado datos o signos de neurotoxicidad en pacientes que han recibido en forma crónica clonidina por vía espinal para el tratamiento del dolor crónico.

S (+) ketamina

La ketamina que se utiliza en anestesia es una mezcla racémica. La S (+) ketamina es uno de los enantiómeros de esta mezcla, que se caracteriza por ser 2-3 veces más potente como analgésico y 1.5 veces más potente como hipnótico que el dextro enantiómero. Su liposolubilidad es muy alta. Se fija a proteínas en un 40 a 50%. Se le conocen 8 metabolitos, siendo el más importante la norketamina con una potencia analgésica del 20 al 30%. Su vida media de eliminación es de 2-3 horas y se elimina por orina en un 4%. La ketamina es un antagonista no competitivo de los receptores N-metil-asparto (NMDA), los cuales se encuentran a lo largo del SNC, incluida la médula espinal. La ketamina también interactúa con los receptores opioides, monoaminérgicos muscarínicos, con los canales de calcio voltaje dependientes, y a diferencia de otros anestésicos no interacciona con los receptores del GABA. Los mecanismos de acción de la S (+) ketamina son similares a los de la mezcla racémica pero no presentan los efectos secundarios psicodislépticos. Se comercializa en una forma que no contiene agente conservador. En dosis de 1 mg/kg inyectados por vía caudal en 0.75 mL/kg de NaCl al 0.9%, la S (+) ketamina produce una analgesia intra y postoperatoria similar al 0.75 mL/kg de bupivacaína al 0.25% con adrenalina al 1:200,000. La analgesia postoperatoria duró 4.5 horas. El efecto analgésico de la ketamina se debe principalmente a su efecto antagonista no competitivo sobre los receptores NMDA. La administración epidural o intrarraquídea de ketamina produce analgesia sin depresión respiratoria, proporcionando un potente efecto analgésico tras cirugía abdominal. Las concentraciones plasmáticas que se obtienen luego de la inyección caudal de 1 mg/kg de S (+) ketamina son menos elevadas que después de la inyección IM de una dosis similar (120 ±52.5 ng/mL vs. 366.9 ±130.5 ng/mL y el pico de concentración plasmática está ligeramente retardado 21.2 ±2 min vs. 11.2 ±5.4 min. La duración media de la analgesia postoperatoria es de 108 min (62-1,440). La S (+) ketamina no está disponible en el comercio.²⁷

Efectos secundarios de los opioides por vías neuroaxiales.

La depresión respiratoria es el mayor riesgo de los opioides administrados por cualquier. Es probable que el temor a la falla respiratoria limite su uso. Otros efectos secundarios indeseables deben de ser considerados al establecer un plan de manejo que incluya estos fármacos. La depresión respiratoria es dosis dependiente, y es muy importante tener presente que los opioides tienen un margen de seguridad muy estrecho, ya que una variación mínima de la dosis puede llevar a resultados de analgesia inadecuada o efectos indeseables. La depresión respiratoria es bifásica e incluye dos picos de frecuencia, precoz y tardía. La fase precoz está ligada a la absorción sanguínea rápida y la redistribución del morfínico hacia el LCR, mientras que la depresión tardía es debida a una difusión cerebral del opioide a partir del LCR, que puede presentarse incluso hasta las 22 horas después de su administración. La depresión respiratoria se debe a la acción directa sobre los centros respiratorios en el SNC. Las dosis equianalgésicas tienen el mismo grado de depresión respiratoria. Existe una disminución a la respuesta ventilatoria al CO₂, que es el parámetro más sensible para evaluar la intensidad de la depresión respiratoria, mientras que los parámetros utilizados en clínica, como la frecuencia respiratoria y la ventilación minuto pueden ser normales. La mejor forma de monitorizar la depresión respiratoria es medir las concentraciones de CO₂ en sangre. La somnolencia, la disminución de la frecuencia respiratoria y el prurito intenso, son los signos clínicos de alerta sobre el riesgo de depresión respiratoria. Cuando se vuelve evidente se manifiesta por apnea de origen central, acompañada de disminución de la saturación de oxígeno. La depresión respiratoria siempre está precedida por una sedación excesiva. La frecuencia respiratoria que se considera el umbral clínico de depresión es la siguiente; menores de 6 meses < 20, de 6 a 2 años < de 16, de los 2 a los 10 años < de 14 y más de 10 años < de 10 respiraciones por minuto. Sin embargo la morfina deprime todas las fases de la respiración, como frecuencia respiratoria, y volumen minuto. En los niños menores de un año, los riesgos de depresión respiratoria son considerablemente mayores y justifican que los pacientes que reciben opioides por vía peridural, ingresen a la unidad de cuidados intensivos. En los lactantes menores de dos meses, los niveles séricos de albúmina y glucoproteína ácida alfa1 son bajos. Hay una menor unión a las proteínas plasmáticas, con mayor presencia de fármaco libre. Existe inmadurez de la barrera hematoencefálica, la cual es más permeable en el período neonatal, lo que explica la mayor cantidad de opioides que alcanzan el cerebro y su mayor sensibilidad a los efectos depresores de los mismos. La inmadurez del sistema enzimático tiene por efecto disminuir de manera importante la aclaración plasmática de los opioides y es más elevado en el lactante mayor que en el adulto. La depresión respiratoria se incrementa cuando ha habido una administración previa o concomitante de otro tipo de sedante u opioide por vía sistémica. Los riesgos de

depresión respiratoria tardía son inferiores con los opioides liposolubles como el fentanil y el sufentanil. El tratamiento de la depresión respiratoria es con naloxona a 1 a 2 µg/kg/h, primero en bolos repetidos y después dejar la infusión por 12 a 24 horas. Otro esquema es administrar 10 a 30 µg/kg, seguida de una perfusión de 5 a 10 µg/kg de naloxona.²⁸ El prurito generalmente limitado a la cara (región peribucal y nasal), es raramente molesto y probablemente de origen central, pues es poco sensible a los antihistamínicos, aunque es suprimido por la naloxona, su generalización al resto del organismo es a menudo un signo premonitorio de aparición de depresión respiratoria en las horas siguientes.

La náusea y los vómitos pueden ser muy molestos en el período postoperatorio. Se presentan en 20 al 40% de los niños que reciben opioides por vías neuroaxiales. Es el resultado de la estimulación del opioide en la zona gatillo de los quimiorreceptores en el área postrema del piso del cuarto ventrículo. También se ha encontrado a la náusea asociada a una sensibilidad vestibular y tiende a ser exacerbada por el movimiento. Se inician en un período relativamente corto al inicio de la administración del opioide, principalmente en las infusiones continuas del opioide. La variabilidad de su presentación depende del tipo de fármaco, dosificación e incluso de la susceptibilidad individual del niño, no obstante, a diferencia de los adultos, en los niños remite con rapidez y no suelen requerir grandes dosis de antieméticos. Es recomendable administrar una dosis preventiva de antieméticos como el ondansetrón, al inicio de la cirugía, con lo cual se reduce la incidencia de náusea y vómito.

La retención urinaria es la complicación más frecuente, que se presenta entre 27 y 46% de los casos, se incrementa con la administración de infusiones continuas a través de catéteres peridurales, y es debida a un aumento del tono del esfínter, la atonía vesical y la pérdida del reflejo miccional. Este efecto está mediado por el estímulo de los receptores μ y δ encefálicos y medulares y son susceptibles de tolerancia. Es debido a la acción espinal de los opioides y al bloqueo de las metámeras sacras, su efecto casi siempre es independiente de la dosis y puede ser suprimido por la administración de pequeñas dosis de naloxona 1 a 2 µg/kg. Cuando el paciente tiene colocada una sonda vesical, la retención urinaria no constituye un problema. Otras posibles complicaciones son los movimientos tónicos clónicos por la administración de morfina epidural, cefaleas postpunción, hematomas, abscesos, aracnoiditis, meningitis séptica o irritativas. Los efectos neurológicos centrales como somnolencia, sedación o disforia, son frecuentes, y pueden vincularse a la supresión del fenómeno doloroso, pero una somnolencia excesiva debe hacer temer la aparición inminente de una depresión respiratoria.²⁹

Conclusiones

Los opioides o aditivos de los anestésicos locales en el niño, son un armamentario terapéutico de gran utilidad por la vía neuroaxial. Los opioides neuroaxiales en el niño son poco difundidos en nuestro medio, quizá porque carecemos de una estructura de monitoreo en el cuarto del paciente, o quizá porque estamos al final de una era, en donde los

opioides neuroaxiales serán sustituidos por sustancias más seguras y con mejores resultados en el tratamiento del dolor perioperatorio, como clonidina o la S-ketamina. La decisión de utilizar un opioide por vía epidural en pediatría debe fundamentarse en dos pilares básicos; evidencia de que el opioide seleccionado actúe sobre los receptores opioides medulares, y que la analgesia conseguida sea superior a la obtenida por otras vías de administración menos invasivas o tradicionales, y con menos efectos secundarios, o bien ambos aspectos.

Referencias

1. Moyao-García D. Anestesia pediátrica. *Anest Méx* 1995;7:269-270.
2. Gómez-Meléndez P. Anestesia regional en pediatría. *Anest Méx* 1996;8:18-26.
3. Whizar LV, Valle VO, Reyes AMA. Hipoalgesia postoperatoria con opioides neuroaxiales. En: PAC Anestesia-2. Editor: Jaramillo MJ. Intersistemas SA de CV, México DF. 2001. Pág 47-57.
4. Caudal additives in children-solutions or problems. *Br J Anaesth* 2003;90:487-498.
5. Keleth H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth* 2001;87:62-72.
6. Wheatley RG, Schug SA, Watson D. Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia. *Br J Anaesth* 2001;87:47-61.
7. Nandi R, Fitzgerald M. Opioid analgesia in the newborn. *European J of Pain* 2005;9:105-108.
8. Lonnqvist PA, Morton NS. Postoperative analgesia in infants and children. *Br J Anaesth* 2005;95:59-68.
9. Bernards C. Epidural and intratecal opioides: Which drugs should we choose and how should they be used? *ASA Refresher* 2001;121
10. Master M. Pediatric Regional Anesthesia. *ASA Refresher* 1992; 235
11. Tundra P, Ravishankar BS. Preemptive caudal bupivacaine and morphine for postoperative analgesia in children. *Anesth Analg* 1998;87:52-56.
12. Brill S, Gurman GM, Fisher A. A history of neuraxial administration of local analgesics and opioids. *European Academy of Anaesthesiology* 2003;20:682-689.
13. Krane EJ, Tyler DC, Jacobsen LE. The dose response of caudal epidural morphine in children. *Anesthesiology* 1989;71:48-52.
14. Krane EJ, Jacobsen LE, Lynn AM, Parrot C, Tyler DC. Caudal morphine for postoperative analgesia in children; a comparison with caudal bupivacaine and intravenous morphine. *Anesth Analg* 1987;66: 647-653.
15. Tundra P, Deepalakshmi K, Ravishankar M. Preemptive caudal bupivacaine and morphine for postoperative analgesia in children. *Anesth Analg* 1998;87:52-56.
16. Beer DAH, Thomas ML. Caudal additives in children solutions or problems? *Br J Anaesth* 2003;90:487-498.
17. Constant I, Gall OG, Chauvin M, Murat I. Addition of clonidine or fentanyl to local anaesthetics prolongs the duration of surgical analgesia alter single shot caudal block in children. *Br J Anaesth* 1998;80:294-296.
18. William T, Ballantyne DJ. Postoperative pain in children En: Balantyne J, Editor. *The Massachusetts general hospital handbook of pain management. Second edition. Boston M: Lippincott Williams and Wilkins. 2002; 306-321*
19. Inagaki Y, Maximo T, Yoshigal I. Regional anesthesia and pain management. *Anesth Analg* 1996;83:530-536.
20. Hernández-Cortez E, Sandoval-López R. Bupivacaína-buprenorfina vs. bupivacaína por vía caudal para analgesia post operatoria en niños. *Anest Méx* 2004;16: 5-10.

21. Lonnqvist PA, Moriarty IG. Use of caudal-epidural opioids in children: still state of the arte or beginning of the end ? *Paediatric Anaesthesia* 2002; 12: 747-749.
22. Cavallerie S. Bloqueos perimedulares y manejo del dolor en pediatría. *Clínicas Latinoamericanas Anestesiología* 2005; 3:1-74.
23. Pasquele DN, Giorgio I, Ciro V, De Vivo P. The dose-response relationship for clonidine added to postoperative continuous epidural infusion of ropivacaine in children. *Anesthesia and Analg* 2001; 93:71- 76.
24. Klimsch W, Chiari A, Michalek-Sauberer, The efficacy and safety of clonidine bupivacaine combination in caudal blockade for pediatric hernia repair. *Anesth Analg* 1998;86:54-61.
25. Constant I, Gall O, Gouyet L, Chauvin M, Murat I. Addition of clonidine or fentanyl to local anaesthetics prolongs the duration of surgical analgesia after single shot caudal block in children. *Br. J Anaesth* 1998; 80: 294-298
26. Lonnqvist PA, Moriarty IG. Use of caudal-epidural opioids in children: still state of the arte or beginning of the end ?. *Paediatric Anaesthesia* 2002;12:747-749.
27. Himmelseher S, Durieux ME. Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology* 2005;102:211-220.
28. Murat I. Farmacología. En: Williams and Wilkins. Editor. Dalens B. *Anestesia locorregional en niños y adolescentes. Barcelona España.* 1998:09-129.
29. Cavallerie S. Bloqueos perimedulares y manejo del dolor en pediatría. *Clín Latinoamericanas Anestesiología* 2005;3: 37-196.