

Opioides y Aditivos Neuroaxiales en el Paciente Pediátrico

Dr. Enrique Hernández Cortez
Departamento de Anestesiología
Hospital de Gineco Pediatría No 48
Instituto Mexicano del Seguro Social
León Guanajuato, México
kikinhedz@gmail.com

Resumen

En las dos últimas décadas, los niños se han visto beneficiados de los adelantos en el desarrollo de las técnicas de administración neuroaxial de varias drogas con efectos analgésicos. Ahora es el tiempo oportuno para mantener y mejorar el manejo del dolor pediátrico, utilizando abordaje neuroaxiales centrales, como son los bloqueos caudales, epidurales lumbares y torácicos, para administrarles opioides, con anestésicos locales diluidos, clonidina, epinefrina y ketamina sin conservadores. Se han estudiado diversos métodos para evaluar y tratar el dolor postoperatorio de los niños, y se conoce que son seguros y efectivos. La mezcla de bupivacaína o ropivacaína con morfina se ha administrado por vía caudal, a niños de todas las edades, para evitar el dolor agudo postquirúrgico. Este artículo revisa el tema con énfasis, sobre el uso de opioides mezclados con anestésicos locales.

Palabras clave: Opioides, coadyvantes, anestesia neuroaxial, pediatría

Abstract

Over the past two decades children, are benefiting from the advances made in technical developmental neuroaxial administration of several drugs with analgesic properties. It is the proper time to maintain and improve pediatric pain management, using central neuroaxial approaches such caudal, lumbar and thoracic epidural blocks, in order to give them opiates, low dilutions of local anesthetics, clonidine, epinephrine, as well as ketamina without preservatives. Several methods of assessing and treating postoperative children's pain are being studied and proved to be effective and safe. Morphine and bupivacaine or ropivacaine have been administered caudally to children of all ages for postoperative pain treatment. This review article summarizes selected current topics, in pediatric acute pain management treatment, with emphasis on the use of epidural opiates mixed with local anesthetics.

Keywords: Opioids, adjuvants drugs, neuroaxial anesthesia, pediatrics

Introducción

Hacia el 2300-2150 AC, los sacerdotes egipcios practicaban la circuncisión en los templos valiéndose de un cuchillo de piedra o un objeto, que quizá sea la piedra de Menfis, que al parecer era empleado para inducir la anestesia del pene, antes de iniciar la operación. Esta escena se muestra en un relieve de Saggarah en Egipto. En el siglo XII AC, la representación de una diosa de la Adormidera en Creta es una prueba temprana de la expansión del opio en el área mediterránea. La adoración a la diosa de la Adormidera, demuestra que el opio estaba considerado por estos pueblos, como un regalo de los dioses, lo que se atribuye a sus efectos sedantes y analgésicos. El tipo de opio más empleado procedía de Tebas, la capital del alto Egipto.¹ En 1899, Augusto Bier utilizó por primera vez la cocaína, por vía espinal en un niño de 11 años de edad. A partir de 1901, esta técnica fue reportada prácticamente en todas las

edades pediátricas, encontrando que disminuía la morbilidad y mortalidad en estos grupos de edad.² La analgesia epidural caudal, pasó de usar, solamente anestésicos locales, a inyectar otros medicamentos en el espacio epidural. Esta técnica debe de ser diferente, de la anestesia epidural, con fines quirúrgicos, la cual implica dosis y concentraciones diferentes, de anestésicos locales con o sin fármacos adyuvantes.

La anestesia epidural caudal, es la técnica más popular y preferida por los anestesiólogos dedicados al cuidado anestésico de los niños. Se trata de un procedimiento que generalmente es fácil de aplicar, en menores de 6 años, con una incidencia de fallas aproximada al 1%. Este tipo de anestesia puede ser aplicado bajo anestesia general o sedación. Es muy útil para cirugía abdominal, urológica y de las extremidades inferiores. La desventaja principal

de la anestesia caudal es su duración relativamente corta, después de una dosis única del anestésico local, la cual varía entre 2 y 4 horas, dependiendo del anestésico local utilizado. Cuando se administra bajo sedación profunda, se requiere un par de manos extras, para vigilar la vía aérea y los signos vitales. Mientras que las ventajas son múltiples, solo por mencionar algunas de ellas; como complemento de la anestesia general, disminuye el consumo de halogenados, facilita un despertar rápido y tranquilo de la anestesia general, ausencia de dolor postoperatorio, menor respuesta al trauma quirúrgico, bloqueo motor de corta duración, y disminución de la morbilidad pulmonar. Los potentes gases anestésicos halogenados deprimen la función miocárdica, y con frecuencia causan inestabilidad hemodinámica, principalmente en neonatos prematuros débiles, los opioides no producen bloqueo motor y mucho menos bloqueo simpático. Los catéteres caudotorácicos en niños, es un procedimiento que no es muy popular en nuestro medio, por la posibilidad de una infección u otras complicaciones, derivadas de la colocación de un catéter en el espacio peridural. A mayor distancia que recorre un catéter, en el espacio peridural, mayor es la posibilidad de acodamiento, nudo, punción dural, o daño a estructuras nerviosas. El merito de usar dichos instrumentos permite mantener niveles constantes de anestésicos locales y aditivos, para producir analgesia de mejor calidad y duración.³

La aplicación de otros medicamentos epidurales diferentes a los anestésicos locales, como son los opioides, clonidina, ketamina, neostigmina o midazolam, se les conoce como aditivos peridurales. La ketamina, neostigmina o el midazolam son aún más controvertidos para su aplicación en el espacio peridural, por la presencia de conservadores potencialmente neurotóxicos, al ser administrados por las vías neuroaxiales. Aun hoy en día se discute con justificación, si la presencia de aditivos en el espacio peridural, son soluciones a un problema real, como sería el abatimiento dolor perioperatorio, a niveles tolerables, o probablemente se trata de un problema potencial secundario. Las dosis de opioides aplicados por vía neuroaxial, son mucho más pequeñas que las cantidades requeridas por vía sistémica, del orden de una décima parte.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 los anestésicos locales, opioides y drogas aditivas. La deficiente infraestructura de la mayoría de los hospitales públicos y privados, con pocos recursos tecnológicos, para el monitoreo postoperatorio en el cuarto del paciente, 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 anestésicos locales más un opioide y/o aditivo, son más efectivos para el alivio del dolor dinámico, después de procedimientos quirúrgicos mayores. Es decir, la analgesia epidural le permite

al paciente toser, movilizarse, deambular o ingerir alimento tempranamente, con un menor tiempo de íleo paralítico en cirugía de abdomen. El objetivo principal de la analgesia postoperatoria, es promover una rápida recuperación del paciente, y restaurar la función fisiológica normal, tan rápido como sea posible.⁵

Los opioides por vía peridural van encaminados al manejo del dolor perioperatorio, ya que prolongan la acción de los anestésicos locales. Sus efectos están limitados por dos conceptos bien demostrados en la práctica clínica; el primero es la eficacia de los opioides en el niño, el 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 los dos factores mayores que han demostrado una falla en el uso de opioides caudales, la cual varía entre 30% y el 50%. El segundo concepto es el de seguridad, la 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 Aun se debate cual es el opioide peridural-caudal óptimo para usarse en el niño, sin embargo, cada opioide tiene sus propiedades farmacológicas propias, que lo hacen tener un comportamiento diferente y por lo tanto será cuestionable encontrar un opioide ideal para las diferentes edades. Se han usado desde recién nacidos hasta la edad adulta, y hay evidencias en el recién nacido de que estos requieren cantidades más bajas de opioides con relación a niños mayores.⁷ Lo cierto es que los recién nacidos son extremadamente sensibles a los opioides, en relación a los niños mayores, o a los adultos. Varios factores se encuentran involucrados en ello; un metabolismo lento, una eliminación renal inmadura, un volumen extracelular mucho mayor, y una barrera hematoencefálica inmadura. Los resultados han sido variables, debido a que son secundarios a diversas situaciones como la dosis, el tipo de opioide, la combinación con anestésicos locales y aditivos, el estado físico del paciente, entre otros. En el Reino Unido, el 58% de los anestesiólogos pediatras, usan un aditivo junto con un anestésico local. Los más comunes son ketamina sin conservador 32%, clonidina 26%, fentanil 21%, diamorfona 13%. Los resultados de este estudio no mencionan el uso de morfina ni de buprenorfina.⁸

Se ha propuesto varios mecanismos para explicar el movimiento de los opioides dentro del espacio peridural. Tienen la capacidad de evitar su paso por el torrente sanguíneo y la barrera hematoencefálica, ingresando al receptor en forma casi directa, "por la puerta de atrás", lo que produce concentraciones más altas de opioides en el líquido cefalorraquídeo (LCR), en particular la morfina. Una vez colocado un opioide en dicho espacio, una parte del mismo, del 4% al 10%, se une a la grasa peridural, la cual sirve como depósito temporal. Otra parte difunde a través de las meninges hacia el espacio subaracnoideo, en donde baña las raíces de los nervios espinales y penetra en

las astas anteriores de la médula, en donde se encuentran los receptores opioides. Una parte ingresa al sistema venoso peridural y de ahí a la circulación sistémica, y es redistribuido en los receptores opioides, en donde produce analgesia muy parecida a la sistémica, pero con dosis 10 veces menores a las utilizadas por vía endovenosa. Otra parte del opioide administrado ingresa por las arterias radicales, atraviesa el espacio peridural con una distribución en la médula espinal. Una vez que el opioide se encuentra en el LCR, el tiempo de permanencia se establecerá dependiendo de su relativa solubilidad acuosa. La morfina es la más soluble en el LCR, lo cual explica el fenómeno de difusión rostral, principal característica de este opioide, lo que incrementa el riesgo de depresión respiratoria. Para minimizar el riesgo de depresión respiratoria, se pueden 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 acción mucho más breve.⁹

El nivel de opioide en el LCR es varias veces más alto, particularmente con la morfina, con relación a los niveles alcanzados cuando los opioides se inyectan 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 es su excelente analgesia, sin bloqueo motor, ni efecto simpaticolítico, o mínimo efecto sobre el sistema simpático.⁽¹⁰⁾ Este efecto analgésico, se debe a su unión con los receptores de los opioides situados primordialmente en las láminas II, III y IV Rexed, de la médula espinal (Figura 1).

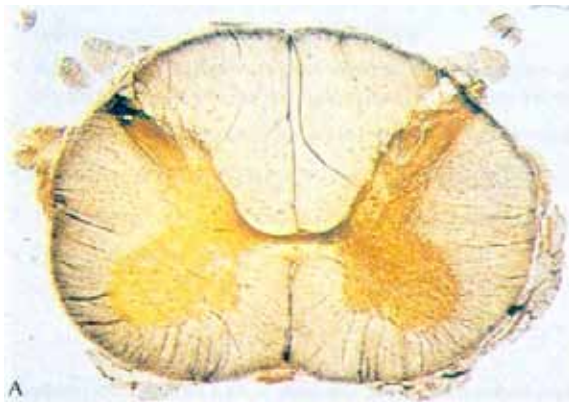


Figura 1. Corte de la médula espinal

Una parte de sus efectos analgésicos, se debe a una acción supraespinal en la sustancia gris periacueductal del tronco cerebral. Los opioides inyectados en el neuroeje, alcanzan estos sitios ya sea por difusión directa en el LCR, o por vía sistémica, después de ser absorbidos en el sitio de inyección, en particular, en el espacio peridural.^{11,12}

La mezcla de anestésicos locales y opioides en anestesia regional, especialmente por vía subaracnoidea o peridural, en el manejo del dolor agudo perioperatorio, ha demostrado mayor tiempo de analgesia, con menores dosis de analgésicos parenterales u orales suplementarios, en las primeras horas

después de cirugía. Lo anterior se debe a un efecto sinérgico, entre opioides y anestésicos locales, especialmente con la bupivacaína, aunque ocurre una situación similar con otros anestésicos locales tipo amida, como la ropivacaína y levobupivacaína.¹³

El riesgo de depresión respiratoria deberá de ser considerado con todos los opioides, aun cuando la posibilidad de depresión respiratoria depende de la dosis administrada, sitio de la inyección neuroaxial, la edad del paciente, el uso concomitante de opioides por otras vías, en particular la endovenosa. El comportamiento de cada uno de los opioides y aditivos, en combinación con anestésicos locales, por vía central en el niño, es diferente para cada uno de ellos, por lo que sus características particulares se describen a continuación.

Opioides neuroaxiales

Morfina. La morfina fue el primer opioide utilizado por vía peridural y subaracnoidea, primero en adultos y después en niños.¹⁴ Desde que Jansen describió en 1981 el uso de morfina por vía caudal en niños, 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 utilizadas 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 hidrofílico, que difunde lentamente hacia el sistema nervioso central, con un inicio lento, y una duración mucho mayor en el LCR. Otra de sus características, es la difusión rostral que se presenta en el LCR, con una difusión lenta, hacia los centros supraespinales. Las dosis han variado desde 0.033 mg hasta 0.067 mg en niños entre 1 y 8 años de edad, en conjunción con bupivacaína y bajo diversos tipos de procedimientos quirúrgicos, la cual ha mostrado analgesia en rangos entre 10 a 36 horas. Con la administración de morfina 0.02 mg/kg, más bupivacaína por vía caudal, la analgesia varió entre 6 a 24 horas, y el tiempo promedio, de aplicación del primer analgésico de rescate, fue de 10 horas después del bloqueo. La duración de analgesia se encuentra 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, sin embargo, la mayoría de los resultados, de diferentes autores, refieren que a mayores dosis, la posibilidad de efectos secundarios importantes, se incrementan notablemente.^{15,16,17} La frecuencia de náusea, vómito, retención urinaria y prurito, es variable y va del 30 al 60 %. Cuando estos efectos secundarios son de difícil manejo, o son tratados inadecuadamente, causan estrés tanto para el paciente y su familia, como en el equipo de salud. También se ha utilizado morfina con bupivacaína para analgesia preventiva, administrada 15 minutos antes de

la cirugía, con resultados prometedores, con relación a la aplicación de la misma combinación, al final del procedimiento.¹⁸ En mi experiencia, la morfina es el opioide que más tiempo de analgesia ha mostrado, al compararlo con otros opioides, superior incluso a la buprenorfina. Requieren menores dosis de rescate de analgésicos no opioides, y no interfieren con la estabilidad hemodinámica. En dosis no mayores de 50 µg/kg, los efectos secundarios son poco significativos.

Fentanil. El efecto sinérgico entre anestésicos locales y fentanil también ha sido demostrado. Bupivacaína 0.25% con 1 ó 2 µg/kg de fentanil al inicio de la cirugía, proporcionan una analgesia total entre 2 y 6 horas, posiblemente debido a la rapidez de inicio del fentanil y al 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. Un requisito indispensable para la administración de fentanil es que la analgesia dependa de los segmentos espinales bañados por el opioide e involucrados en la analgesia. 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%, más fentanil 1 µg/mL de solución, a un ritmo de 0.3 a 0.4 mL/kg/h, si el paciente es mayor de cuatro meses, ó 0.2 mL/kg/h si es menor de cuatro meses de edad. Es importante tener en cuenta que no hay que sobrepasar los 0.4 mg/kg de bupivacaína, y este límite 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 seis meses de edad, 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.^{19,20} Algunas evidencias bien fundamentadas sobre la administración de fentanil como único agente, sugieren que hay pocas razones para administrar fentanil solo, ya que la duración de la analgesia es inferior a la de los anestésicos locales, pero sí muchas razones, para administrarlo simultáneamente con los anestésicos locales, El autor de este capítulo, postula un sinergismo entre ambos medicamentos.²¹

Sufentanil. Se trata de un opioide altamente liposoluble, con una capacidad rápida para ingresar al cordón espinal, y con ello un bajo riesgo de depresión respiratoria. Dosis de 75 µg/kg de sufentanil peridural, en niños entre cuatro y 12 años de edad, produjeron analgesia por dos horas. La posibilidad de depresión respiratoria, ocurre aproximadamente una hora

después de su administración peridural. Derivado de su corta duración de acción, es posible que el sufentanil, sea más apropiado administrarlo, bajo la modalidad de infusiones continuas.²²

Buprenorfina. La buprenorfina es un opioide soluble en lípidos, una mezcla de agonista –antagonista cuya acción 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 LCR son muy pequeñas, lo que confirma una acción sobre receptores predominantemente espinales. Esto contribuye de manera primordial 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). No obstante, 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 mu, hasta de 166 minutos.²³ La buprenorfina caudal en niños entre uno y siete años de edad, 1 µg /kg de peso, en cirugía del diafragma hacia abajo, es una mezcla segura cuando se asocia a bupivacaína 0.25%. Produce nueve horas de analgesia postoperatoria, contra 5.5 horas, en el grupo en donde no se aplicó buprenorfina. Los efectos secundarios son potencialmente los mismos que para el resto de los opioides, sin embargo no observamos ningún caso de depresión respiratoria.²⁴ Cada una de las series estudiadas ha reportado analgesia de muy larga duración. Sin embargo, debido a la inconstante capacidad de la naloxona, para antagonizar sus efectos depresores respiratorios, tanto tempranos como tardíos, no es recomendada por muchos autores, por vías centrales en el niño, además de que es muy difícil conseguir buprenorfina sin conservador en nuestro medio. Por el contrario, otros autores han reportado a la buprenorfina como el opioide más nauseoso, 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.²⁵ En mi experiencia, la náusea y el vómito no fueron diferentes a otros opioides por vía peridural, y la mezcla de buprenorfina 1 µg/kg de peso con bupivacaína, fue una combinación segura por vía peridural en niños menores de 7 años de edad.²⁴

Tramadol. Es un analgésico central, que actúa sobre los receptores opioides, y parece modificar la transmisión de los impulsos dolorosos por inhibición de las aminoácidos de reentrada. Produce analgesia segura sin los efectos desagradables de la morfina en niños entre cuatro y 10 años de edad. Se ha utilizado a 2 mg/kg con éxito antes del

estímulo quirúrgico, dando mejores resultados que después de cirugía. El 92.1% de la muestra no requirió analgesia adicional, y esta fue de larga duración, de excelente calidad y con duración de 24 horas. Los efectos secundarios fueron principalmente, náusea y vómito en un bajo porcentaje, similar a los grupos de control.²⁶

Drogas neuroaxiales no opioides

Adrenalina. Este medicamento se ha usado como rutina para prolongar la duración de la anestesia regional, ya que actúa como vasoconstrictor, lo cual disminuye la reabsorción sistémica del anestésico local, al cual se le asocia. Se disminuyen las concentraciones plasmáticas máximas de anestésico local y por ende el riesgo de toxicidad sistémica. También es usado como un marcador, de una inyección intravascular inadvertida. La adrenalina fue el primer aditivo utilizado en la anestesia regional a cualquier edad, con lo que se consiguió aumentar la calidad y duración de la analgesia postoperatoria, la duración de ambos se encuentra en función del anestésico local 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 anestésicos locales en el espacio peridural, ejerce un efecto analgésico directo por estimulación de los receptores α_2 adrenérgicos, a nivel del cono posterior de la médula, prolongando de esta manera la analgesia, y el bloqueo motor. Las concentraciones recomendadas son de 1:200,000 (5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) o aún de 1:400,000 en el recién nacido y lactante, sin embargo son pocos los anestésicos locales, que incluyen adrenalina en su preparación.²⁷

Clonidina. La clonidina es un derivado imidazol, con carácter lipofílico, que atraviesa la barrera hematoencefálica de forma rápida. Ejerce un efecto analgésico propio, estimulando los receptores α_2 adrenérgicos, situados en las membranas pre y post sinápticas de las neuronas aferentes del tronco cerebral (locus coeruleus). A nivel medular, la clonidina estimula por igual la secreción local de acetilcolina, que tiene por sí misma un efecto analgésico. La clonidina aumenta la duración y la intensidad del bloqueo sensitivo y motor, de los anestésicos locales inyectados en el espacio peridural y subaracnoideo. 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 anestésicos locales, 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 esta vía, y por lo tanto, coadyuva a disminuir los efectos secundarios. El efecto analgésico de la clonidina está ligado a su concentración en el LCR, pero no en el plasma. La concentración más alta de clonidina

en el plasma, varía entre 0.45 a 0.77 ng/mL y se le detecta entre 48 y 193 minutos, después de la dosis inyectada. No se presenta sedación si los niveles plasmáticos de clonidina son inferiores a 3 ng/mL. En general, la clonidina peridural en el niño 1 a 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$, prolonga la analgesia postoperatoria, cuando se asocia en por lo menos a 1 mL/kg de volumen de bupivacaína o ropivacaína al 0.25%, con periodos de analgesia, y rangos libres de dolor, que varían entre 5.8 y 16.4 horas. La combinación de clonidina y anestésicos locales es explicable por su efecto sinérgico o sumatorio de ambas sustancias. También puede usarse clonidina en infusiones peridurales continuas a dosis de 0.08-0.12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ con ropivacaína, sin observar sedación excesiva y con ausencia total de dolor. Clonidina a dosis mayores, más un anestésico local, en combinación con anestesia general, disminuye los requerimientos de halogenados en un 30 % y no produce analgesia si se usa sola, reduce la agitación postoperatoria y el escalofrío producido por los halogenados.²⁸ Otros autores han afirmado que la analgesia con 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de clonidina más bupivacaína al 0.25% 1mL/kg, con y sin epinefrina, no mejoran la duración de la analgesia, posiblemente debido a la alta solubilidad en lípidos de la bupivacaína, la cual disminuye el efecto de la epinefrina. El efecto más considerable de clonidina peridural en el niño, es la hipotensión arterial y la bradicardia. En la producción de hipotensión arterial, se involucra la inhibición de las neuronas simpáticas preganglionares, produciéndose cierto grado de hipotensión arterial, pero también está relacionado con el sitio de inyección espinal. La bradicardia es perjudicial en los primeros meses de la vida, en virtud de que la frecuencia cardíaca, es la responsable de mantener el gasto cardíaco, principalmente en los primeros meses de vida. La inyección peridural torácica, causa más hipotensión arterial que la inyección en el espacio peridural lumbar, debido a una mayor extensión y número de bloqueo de neuronas simpáticas, sin embargo, no se ha visto hipotensión arterial diferente con clonidina a 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, que con bupivacaína sola. La frecuencia cardíaca disminuyó entre un 9% y 13%, y los cambios máximos ocurrieron a los 75 minutos de su aplicación. Tampoco fueron exclusivos de los grupos con clonidina. Por otra parte, la clonidina tiene propiedades antieméticas cuando se administra por vía endovenosa u oral.^{29, 30} 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$, con una estabilidad hemodinámica aceptable, además de que carece de conservador para usarse por la vía peridural. La sedación que se observó en los niños fue considerada como agradable en las primeras horas del postoperatorio por el 75% de los padres.²⁵

S (+) ketamina. La S (+) ketamina es uno de los enantiómeros de la ketamina, la cual es una mezcla racémica. Sus mecanismos de acción son similares a los de la mezcla racémica, pero no presentan los efectos secundarios psicodislépticos y su potencia es el doble que la ketamina.

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 analgesia intra y postoperatoria similar al 0.75 mL/kg de bupivacaína 0.25%, con adrenalina 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 del N-metil-asparto (NMDA), que se encuentran en todo el sistema nervioso central, comprendido el cuerpo posterior de la médula, y a un débil efecto agonista sobre los receptores morfínicos de tipo Mu. 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 intramuscular 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 minutos vs. 11.2 ± 5.4 minutos y la duración media de la analgesia postoperatoria, es de 108 minutos. El inconveniente de este tipo de ketamina, es que aún no contamos con ella en el comercio nacional.²⁷

Efectos secundarios de los opioides administrados por vía neuroaxial

La depresión respiratoria es el riesgo principal de los opioides administrados por cualquier vía, y es por lo tanto la que limita su uso. Sin embargo, no se debe olvidar a los otros efectos secundarios, de los opioides neuroaxiales, ya que son los responsables de una morbilidad postoperatoria significativa. La depresión respiratoria, es dosis dependiente y su margen de seguridad es muy estrecho, ya que una variación aparentemente mínima de la dosis inyectada, puede llevar a variaciones importantes. La depresión respiratoria es bifásica, e incluye dos picos de frecuencia; precoz y tardía. La fase precoz de la depresión respiratoria, está ligada a la absorción sanguínea rápida y a la redistribución del morfínico hacia el LCR, mientras que la depresión respiratoria tardía, se debe a la difusión cerebral del opioide a través del LCR. Esta depresión respiratoria, puede presentarse hasta las 22 horas después de la administración del opioide peridural. Existe disminución a la respuesta ventilatoria al CO₂, la cual representa el parámetro más sensible, para evaluar la intensidad de la depresión respiratoria. Los parámetros utilizados en clínica, como la frecuencia respiratoria y la ventilación minuto suelen ser normales. La somnolencia, la disminución de la frecuencia respiratoria y el prurito intenso, son los signos clínicos de alerta del riesgo de depresión respiratoria, antes de que 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, menos de 20 respiraciones por minuto, de 6 a 2 años

menos de 16, de los 2 a los 10 años menos de 14 y más de 10 años, menos de 10 respiraciones por minuto. En los niños menores de un año, los riesgos de depresión respiratoria son considerablemente mayores, y justifican que los pacientes pasen a la unidad de cuidados intensivos. Esto podría estar ligado, a una inmadurez de la barrera hematoencefálica, la cual es más permeable en el período neonatal. La inmadurez del sistema enzimático, tiene por efecto disminuir de manera importante el aclaramiento plasmático de los opioides, y es más elevado en el lactante mayor que en el adulto. La depresión respiratoria, se incrementa si hubo 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.³¹

El prurito generalmente limitado a la cara (región peribucal y nasal), es raro que sea molesto, y es probable que sea de origen central, ya que es poco o nada sensible a los antihistamínicos, aunque es suprimido por la naloxona. Su generalización al resto del organismo, es a menudo un signo de la aparición de depresión respiratoria en las horas siguientes.

La náusea y los vómitos pueden ser muy molestos en el período postoperatorio, se presentan de un 20% al 40% de los niños que reciben opioides por vías centrales. La retención urinaria ocurre en el 27% al 46 %, y es debida a una acción directa de los opioides que provocan una relajación del músculo detrusor de la vejiga. Su efecto 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 urinaria, la retención urinaria no constituye un problema. Los efectos neurológicos centrales como somnolencia, sedación o disforia, son frecuentes. Pueden vincularse a la supresión del fenómeno doloroso, pero la somnolencia excesiva debe hacer temer la aparición inminente de depresión respiratoria.^{27,31}

Los opioides y aditivos de los anestésicos locales en el niño, son como arte abstracto, poco utilizados comprendidos y difundidos en nuestro medio, quizá porque se carece de una estructura de monitoreo estrecho en el cuarto del paciente, o bien porque estamos al final de una era, en donde los opioides neuroaxiales serán sustituidos, por sustancias más seguras y con mejores resultados, para el tratamiento del dolor perioperatorio, como la clonidina o los enantiómeros de ketamina.

Referencias

1. Crónica de la medicina 3ª. Edición 2003. Intersistemas SA de CV.
2. Gómez-Meléndez P. Anestesia regional en pediatría. Anest Mex 1996;81:18-26.
3. Pediatric regional anesthesia. Myron Master. ASA 1992.
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. *Eur J 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 intrathecal opioids: Which drugs should we choose and how should they be used? *ASA* 2001; 121.
10. Aldrete JJ, da Silva JMC. Leg edema from intrathecal opiate infusions. *Eur J Pain* 2000;4:361-365.
11. Whizar LV, Valle VO, Reyes AMA. Hipoalgesia postoperatoria con opioides neuroaxiales. En: PAC-2 Anestesia, Libro 9. Anestesia regional y dolor postoperatorio. Parte II. Editor huésped Whizar LV. Editora Científica Médica Latinoamericana e Intersistemas, SA de CV, México 2001; Páginas 47-62.
12. Master M. Pediatric Regional Anesthesia. *ASA* 1992; 235.
13. Tundra P, Ravishankar BS. Preemptive caudal bupivacaine and morphine for postoperative analgesia in children. *Anesth Analg* 1998; 87: 52-56.
14. Brill S, Gurman GM, Fisher A. A history of neuroaxial administration of local analgesics and opioids. *European Academy of Anaesthesiology* 2003; 20: 682-689.
15. Krane EJ, Tyler DC, Jacobsen LE. The dose response of caudal epidural morphine in children. *Anesthesiology* 1989;71: 48-52.
16. 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.
17. Tundra PD. Preemptive caudal bupivacaine and morphine for postoperative analgesia in children. *Anesth Analg* 1998;87:52-56.
18. Tundra PD, Deepalakshmi K, Ravishankar M. Preemptive caudal bupivacaine and morphine for postoperative analgesia in children *Anesth Analg* 1998; 87: 52- 56.
19. Beer D, H. Thomas M. L. Caudal additives in children solutions or problems ?. *Br J Anaesth* 2003;90: 487- 498.
20. Constant I, Gall O G, 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; 80:294-296.
21. Bernards CH M. Epidural and intrathecal Opioids: Which drugs should we choose and how should they be used? 2001; ASA: 121.
22. Davis PJ. Opioid use in pediatric anesthesia. *ASA*;20:1992.
23. Inagaky, Yoshimi, Máximo, Takashi. Mode and site of analgesic action of epidural buprenorphine in humans. *Anesth Analg* 1996; 83:530-536.
24. Hernández-Cortez E, Sandoval-López R. Bupivacaina-buprenorfina vs bupivacaina por vía caudal para analgesia post operatoria en niños. *Anest Mex* 2004;16: 5-10.
25. 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.
26. Ozcengiz D, Gunduz M, Ozbek H. Comparison of caudal morphine and tramadol for postoperative pain control in children undergoing inguinal herniorrhaphy. *Pediatric Anesth* 2001;11:459-464.
27. Cavallerie SB. Bloqueos perimedulares y manejo del dolor en pediatría. México: Intersistemas S.A. de C.V. 2005;1-74.
28. Pasquale DN, Giorgio I, Ciro V, De Vivo P. The dose-response relationship for clonidine added to postoperative continuous epidural infusion of ropivacaine in children. *Anesth Analg* 2001; 93:71-76.
29. Klimsch W, Chiari A, Sauberer M. The efficacy and safety of clonidine bupivacaine combination in caudal blockade for pediatric hernia repair. *Anesth Analg* 1998;86: 54-61.
30. 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.
31. Murat I. Farmacología. En: Williams and Wilkins. Editor. Dalens B. Anestesia locoregional en niños y adolescentes. Barcelona España. 1998:109-129.