



11259

5

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**EXPERIENCIA DE LA ANALGESIA EN LA UTIP DEL HOSP. REG.
"LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"
REVISIÓN DE 5 AÑOS**

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA EL

DR. FACUNDO GARCIA MEMBRILLO

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE SUBESPECIALIDAD DE
MEDICINA DEL ENFERMO PEDIATRICO EN ESTADO
CRITICO**



ISSSTE

285174

México, D.F., 1999-2001

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

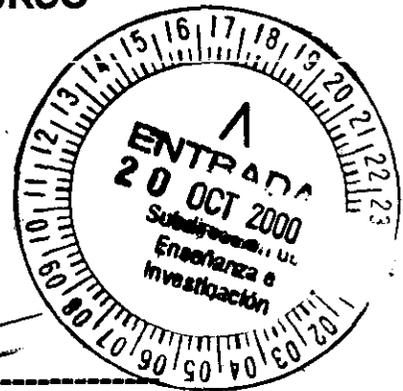
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I. S. S. S. T. E.
HOSPITAL REGIONAL
LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS
★ OCT. 19 2000 ★
COORDINACION DE CAPACITACION
DESARROLLO E INVESTIGACION

DR. OSCAR TREJO SOLORZANO
COORDINACION DE CAPACITACION
DESARROLLO E INVESTAGACION

DR. JORGE F. ROBLES ALARCON
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. JORGE F. ROBLES ALARCON
COORDINADOR DE PEDIATRIA

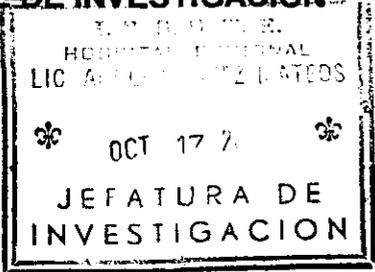
FACULTAD DE MEDICINA
Sec. de Serv. Escolares
OCT. 31 2000
Unidad de Servicios Escolares
Culiacán (Posgrado)

DR. MARINO MEDINA RAMIRES
ASESOR DE TESIS

DR. SERGIO B. BARRAGAN PADILLA
VOCAL DE INVESTIGACION

M. en C. HILDA RODRIGUEZ ORTIZ
JEFE DE INVESTIGACION

DR. JULIO CESAR DIAZ BECERRA
JEFE DE ENSEÑANZA



DR. SERGIO PEREZ ARAUZ
ASESOR DE TESIS

DEDICATORIAS

A. MI MADRE Y HERMANOS.
POR SU APOYO INCONDICIONAL

A MARLEN
POR SU AMOR, CONFIANZA Y
COMPRESIÓN.

A. J.JALOANY Y NALLELY M.
POR SER EL MOTIVO DE MI SUPERACION.

A LOS NIÑOS.
POR DEJARME APRENDER DE ELLOS
GRACIAS.

A MIS MAESTROS
POR COMPARTIR SUS CONOCIMIENTOS
E INCULCARME EL AMOR A LA PROFESIÓN
GRACIAS

DRS. MARINO, ROBLES, PEREZ, ESCUDERO, FLORES, RIVERA, PEÑA

INDICE

RESUMEN.....	1
REVIEW.....	2
INTRODUCCION.....	3
MATERIAL Y METODOS.....	13
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN.....	16
CONCLUSIONES.....	17
GRAFICAS.....	18
BIBLIOGRAFÍA.....	23

RESUMEN

El motivo de este estudio es mostrar la experiencia de la unidad de terapia intensiva pediátrica, para lo cual. Se diseñó un estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo, observacional y abierto. En el cual se incluyeron todos los pacientes que ingresaron a la unidad de terapia intensiva pediátrica del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE en la CD. De México. DF. en el periodo comprendido de enero de 1995 a diciembre de 1999.

Material y Métodos: se revisaron 254 expedientes de los cuales 119 fueron masculinos y 135 femeninos, las edades de los pacientes fueron desde recién nacidos hasta los 18 años, con los diagnósticos mas frecuentes de Traumatismo Cráneo Encefálico, Sepsis, Estatus epiléptico, Neuroinfección, Insuficiencia Cardíaca Congestiva, Insuficiencia Renal Crónica, Malformación Arterio – Venosa del SNC, Neumonías, Desequilibrio Hidroelectrolítico y Falla Orgánica Múltiple.

Resultados: de todos los pacientes en 244 (96%) se utilizaron analgésicos, y en 10 (4%) no se utilizó analgesia, de los analgésicos mas utilizados en la unidad son la nalbufina, dorixina, ketamina, metamizol, buprenorfina, fentanyl y ketorolaco, de las cuales la nalbufina es la mas utilizada como único analgésico se utilizó en 131 casos (53.6%), la Ketamina se uso en 25 casos (10.2%) una sola dosis para procedimientos dolorosos la dorixina se utilizó en 23 casos (9.4%) como único analgésico, y el metamizol en 10 casos (4%) como único analgésico, y el resto de forma aislada (1.6%) también se utilizan de forma mixta, ya sea combinando nalbufina – dorixina, nalbufina – metamizol, o bien con el resto de los analgésicos, estas combinaciones representan el 18.8% (45 casos).

La forma de administración más común es en bolo, 90.9% de los casos. Mixta en el 5.4% y en infusión continua 3.7%, posteriormente de acuerdo al estado clínico del paciente se decide su administración en infusión continua y en casos necesarios se decide la utilización de combinación de dos o más analgésicos, como se sabe la valoración del dolor es muy subjetiva por lo que se toma en cuenta como parte de las manifestaciones de dolor, la escala fisiológica, la de cheops, y se usa la escala visual análoga.

Conclusiones:

- 1) Las dosis administradas de la nalbufina varían desde 50 a 200 mcgrs/kg/dosis o bien en infusión de 100 a 200 mcgrs/kg/hr.
- 2) Con ningún fármaco hubo complicaciones.
- 3) La analgesia se valoró adecuadamente con los métodos descritos.
- 4) Tanto la dosis como el tiempo de uso fueron los necesarios que requirió el paciente.

SUMMARY

The motive of this study is to show the experience of the pediatric intensive care unity, for something which. It was designed a retrospective study, longitudinal, descriptive, observational and open. In which all the patients that were admitted in the pediatric intensive care unity of the Regional Hospital "Lic. Adolfo López Mateos" from the ISSSTE in Mexico. City DF. in the period from January of 1995 to December of 1999.

Material and Methods: they were checked 254 those which files 119 were masculine and 135 feminine, the range of ages was from new borned to 18 years old, the most frequent diagnosis were: Cranioencephalic Trauma, Sepsis, Status epilepticus, Neuroinfección, Congestive cardiac failure, Crhonic Renal failure Arteryo - Venous Malformación from the SNC, Pneumonyc, processes, Hydroelectrolytic disbalance and Multiple Organizational Defect.

Results: from all the patients in 244 (96%) analgesics were used , and in 10 (4%) no analgesics were used, the most utilized analgesics at the unity were: nalbuphin, Lisin clonyxinate, ketamin, metamizol, buprenorphyn, phentanyl and ketorolac, from which the nalbuphin was the most utilyzed like unique analgesic in 131 cases (53.6%), Ketamin was used in 25 cases (10.2%), just one dose for painful procedures Lisine clonyxinate was used in 23 cases (9.4%) like unique analgesic, and metamizol in 10 cases (4%) like only analgesic, and the rest were (1.6%) were utilized in an isolated way or in a combined form such as: nalbuphine – lisine clonixynate, nalbuphine - metamizol, or with the rest of the analgesics, these mixtures represent 18.8% (45 cases). From the sample.

The most common form of administration was in total fast dosage, 90.9% of the cases. combined in 5.4% and in continuous infusion 3.7%, lately according to the patient's clinical conditions, the administration in continuous infusion is decided and in necessary cases the use of two or more combined analgesics, Its known that pain evaluation is very subjective that's why we consider like part of pain manifestations, the physiological scale, the cheops, and the analogue visual scale.

Conclusions:

1. Nalbuphine administrated dosages vary from 50 to 200 mcgrs/kg/dosage or well in infusion of 100 to 200 mcgrs/kg/hr.
2. We didn't have any complication with the drugs.
3. Analgesia was evaluated properly with the described methods.
4. the dosage an the time of use were the necessary that the patient required.

INTRODUCCION

Aunque a menudo se considera que el dolor es una de las consecuencias más temidas de la enfermedad, por tradición se ha considerado que es solo un síntoma y no una entidad, la cual merezca investigación y tratamiento por sí sola, como resultado de esta filosofía y de su naturaleza multifactorial compleja, se ha entendido poco el dolor y el tratamiento ha resultado insuficiente tanto en niños como en adultos.

El alivio del dolor se considera como un principio cardinal de la medicina "comprensiva", en la práctica, este suele ser un aspecto ignorado de la atención, en los últimos 30 años muchos investigadores informan que a menudo se da tratamiento insuficiente al dolor, y que en el personal médico persisten concepciones erróneas en cuanto al uso de analgésicos y una preocupación obsesiva respecto a la adicción.^(1,2,3)

Razones para el tratamiento insuficiente del dolor en niños

Se pueden dividir en 4 categorías:

- 1.- suposiciones incorrectas en cuanto al dolor y su tratamiento.
- 2.- actitudes personales y de la sociedad respecto al dolor.
- 3.- la complejidad de la valoración del dolor en niños.
- 4.- investigación y capacitación inadecuadas.

- 1) Suposiciones incorrectas; hay una intensidad correcta de dolor para una lesión dada. Los sistemas nerviosos de los niños son demasiado inmaduros para experimentar dolor. Los niños metabolizan los opioides de manera distinta. Los niños no tienen memoria del dolor. Los niños se hacen adictos con facilidad a los narcóticos.^(4,5)
- 2) Actitudes; el dolor es necesario debido a sus implicaciones religiosas. El dolor es necesario puesto que "forja el carácter". El uso de analgésicos es una prueba de carácter débil. Algunas familias tienen actitudes que denigran la discusión abierta del dolor y su tratamiento. Los médicos y enfermeras tienden a mostrar actitudes respecto al dolor en niños que minimizan su participación como causadores de dolor.⁽⁶⁾
- 3) Complejidad de la valoración; es difícil valorar el dolor en niños porque a menudo no pueden manifestar o no lo harán, la magnitud de su molestia, en formas entendibles. No hay una medida única bien estandarizada, que tenga aceptación universal para valorar el dolor en niños. Las técnicas de valoración inadecuadas fomentan el tratamiento insuficiente dado que la dosificación PRN se fundamenta en la manifestación de la necesidad de analgésicos por parte del enfermo. Las técnicas de valoración inadecuadas complican la investigación sobre el dolor y su tratamiento.⁽⁷⁾
- 4) Investigación inadecuada; esta limitada por técnicas de valoración inadecuadas. Se complica por restricciones éticas. Capacitación: hay pocas fuentes de información respecto al tratamiento del dolor en niños. La falta de disposición por parte del cuerpo médico para tratar el dolor transmite falta de preocupación respecto a este problema a los capacitadores. Hay información limitada sobre el tratamiento del dolor en la formación del médico.⁽⁷⁾

NEUROANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL DOLOR

Dolor: proceso dinámico en el sistema nervioso central.

El dolor se ha descrito como un proceso en el cual la activación de receptores específicos de la periferia general reacciones reproducibles dentro de las neuronas del asta dorsal de la medula espinal que a su vez envían proyecciones hacia sitios más altos bien demarcados.⁽⁸⁾ Los investigadores en esta área han abandonado este modelo “alámbrico” junto con otras categorizaciones de los mecanismos del dolor dado que hay pruebas de que el fenómeno del dolor refleja procesos neurales y químicos muy adaptativos dentro de redes cuyos elementos pueden aumentar o disminuir en número.⁽⁹⁾ Con base en la ausencia de relaciones fijas entre la excitación de fibras periféricas y el resultado final sensitivo o conductual, o entre las aferencias y eferencias de neuronas individuales del asta dorsal. Sin embargo se reconoce que ciertas áreas del sistema nervioso son focos en particular densos de procesamiento y modulación de aferencias nociceptivas.

Dentro de cada nivel, ocurre convergencia y adición de señales aferentes en múltiples marcos temporales a través de proyecciones aferentes tanto excitadoras como inhibitoras. Las proyecciones descendentes excitadoras e inhibitoras hacia sitios espinales y supraespinales se entretajan con circuitos ascendentes para producir filtración muy variable o aumento de estímulos aferentes que pueden ser dolorosos.

Vías anatómicas maduras:

Es típico que el dolor agudo importante para el niño hospitalizado refleje la activación de nociceptores.⁽¹⁰⁾ Estos son de dos tipos principales: mecano receptores de umbral alto y nociceptores poli modales. Los primeros no muestran reacción al calor ni a la irritación química, pero sí a presión fuerte aplicada en una zona amplia de piel; sus axones están mielinizados y conducen en los límites de velocidad A – delta, 5 a 25 m por segundo. Los receptores poli modales reaccionan al calor y a sustancias algésicas, así como a la presión; al estar mielinizados, sus axones conducen con lentitud, en los límites de fibras C (<2 m por segundo). Los nociceptores se proyectan hacia la medula espinal a través de aferentes primarios que tienen cuerpos celulares en los ganglios de la raíz dorsal y su sensibilidad aumenta después de la lesión.

Clásicamente la estimulación selectiva de fibras A-delta mielinizadas, rápidas, produce primer dolor: de inicio rápido después de la lesión, agudo, localizado y punzante. El segundo dolor de inicio mas lento, prolongado, sordo, con adolorimiento y mal localizado, se identifica con los efectos de las fibras C. Los aferentes viscerales pueden ser de calibre A o C pero, en contraste con los aferentes somáticos, alcanzan la médula espinal a través de nervios simpáticos, parasimpáticos y espláncnicos.

Al llegar a la médula espinal, las señales nociceptivas aferentes se simplifican o atenúan dentro de las capas del asta dorsal. Las neuronas específicas para nocicepción (NS) dentro de la sustancia gelatinosa del asta dorsal superficial, sólo reaccionan al dolor. Las neuronas de límites dinámicos amplios (WDR), en particular en capas más profundas, reaccionan a varias formas de eferencias (p. eje. Mecánico, térmico o químico) incluso a intensidad baja no nociva. Las eferencias y los estímulos descendentes múltiples se combinan para regular los patrones de descarga de las células del asta dorsal. Woolf demostró que en condiciones de estimulación, como la que se produce con daños a tejidos periféricos, disminuye mucho el umbral de las neuronas NS, lo que las convierte así en WDR.^(11,12) Esta hipersensibilidad, relacionada con trastorno en los campos receptivos de dichas neuronas, es muy sensible a los analgésicos opioides.⁽¹¹⁾

Esas descargas nociceptivas se conducen a través de axones que se cruzan en su mayor parte para ascender en la parte contralateral de la medula espinal. La vía espinotalámica, en la parte anterolateral de la médula, asciende hacia los núcleos talámicos ventroposterior y medial, de ahí hasta zonas de asociación y somatosensitivas de la corteza cerebral que median los aspectos discriminativo y localizante del dolor. Las neuronas espino reticulares se proyectan hacia el sistema límbico (hipotálamo inclusive) y median reacciones de despertamiento, afectivas, así como secuelas neuroendocrinas y autonómicas de eferencias nociceptivas. Las sensaciones de dolor pueden persistir o recurrir aún después de cortar esas vías ascendentes debido a la persistencia de proyecciones espinomesencefálicas.

Desarrollo del sustrato anatómico para el dolor.

El desarrollo de sustratos anatómicos necesarios para la transmisión del dolor ocurre principalmente durante la vida fetal y en los primeros meses de la lactancia. Es posible rastrear los elementos macroscópicos del sistema para el dolor desde receptores sensitivos en la piel hasta la corteza cerebral sensitiva: esta disposición enlazada sirve como entramado para describir el desarrollo y la integración de sus componentes. En estudios anatómicos se demuestra que la densidad de terminaciones nerviosas nociceptivas cutáneas al final de la vida fetal y en recién nacidos puede igualar o exceder a las de la piel del adulto.⁽¹³⁾ En registros efectuados a últimas fechas a partir de aferentes cutáneos únicos en ratas recién nacidas y fetos de las mismas, también se demostró que los tamaños del campo receptor son similares a los adultos. En estudios tempranos efectuados por Hooker y cols. Se demostró que la percepción sensitiva cutánea aparece en el área peribucal en fetos humanos en la séptima semana y muestra difusión gradual a todas las superficies cutáneas y mucosas hacia las 20 semanas.⁽¹⁴⁾ La diseminación de la sensación cutánea esta parecida por (y sincronizada con) el desarrollo de sinapsis entre fibras sensitivas y neuronas receptivas en el asta dorsal de la medula espinal, que aparecen por vez primera durante la sexta semana. Rizvi y cols. Comprobaron que la diferenciación morfológica de las neuronas del asta dorsal en la medula espinal empieza alrededor de las 13 semanas.⁽¹⁵⁾

El desarrollo adicional prosigue con su disposición en laminas de Rexed, junto a la formación de interconexiones sinápticas y vesículas de neurotransmisores específicos para formar un asta dorsal madura en algunas regiones de la medula espinal hacia las 30 semanas.

Tradicionalmente se utiliza la falta de mielinización como índice de inmadurez del sistema nervioso neonatal y se emplea a menudo para apoyar el argumento de que los recién nacidos y los lactantes no perciben el dolor. Como se describió, los impulsos nociceptivos en nervios periféricos adultos también se conducen a través de fibras no mielinizadas y con mielinización delgada. La velocidad de conducción más lenta en nervios neonatales o en vías nerviosas centrales originada por mielinización incompleta, se neutraliza por las distancias inter neuronales y neuromusculares más cortas por las que debe viajar el impulso en recién nacidos y lactantes menores.⁽¹⁶⁾ Además con métodos neuroanatómicos cuantitativos, Giller y cols. Demuestran que a las 30 semanas de gestación las vías nerviosas relacionadas con nocicepción en la médula espinal y el tallo cerebral (espinotalámica lateral, trigeminal espinal, espino reticular, cervical dorsal y espinocerebelosa), están mielinizadas por completo hasta el tálamo.

A partir de entonces, las conexiones nociceptivas tálamo corticales a través del extremo posterior de la cápsula interna y la corona radiada presentan mielinización completa hacia las 37 semanas. No se ha estudiado la formación y mielinización de las vías nerviosas que enlazan los centros nociceptivos en el tallo cerebral, tálamo y corteza sensitiva, con el sistema límbico, hipotálamo y áreas de asociación en la corteza cerebral; puede ocurrir durante etapas tempranas de la lactancia y en la niñez.

A partir de lo anterior, queda claro que el aparato neuroanatómico para conducir impulsos nociceptivos desde la periferia hasta la corteza sensitiva está intacto aun en recién nacidos. El desarrollo de la neocorteza fetal empieza a las ocho semanas; hacia las 20, la corteza tiene un complemento completo de 10 neuronas. Los procesos dendríticos de neuronas corticales presentan arborización profusa y desarrollan blancos sinápticos para las fibras tálamo corticales y conexiones intra corticales eferentes.⁽¹⁷⁾ El desarrollo de esas conexiones es crucial para la percepción cortical, dado que la mayor parte de las vías sensitivas de la corteza tienen sinapsis en el tálamo. A partir de estudios en fetos primates y humanos, Rakic y cols. Demostraron que las neuronas aferentes en el tálamo producen axones que crecen dentro del cerebro antes de la mitad de la gestación y “esperan” justo por debajo de la neocorteza hasta que se completa la migración y arborización dendrítica de neuronas corticales. Por último, se establecen conexiones tálamo corticales y la sinaptogénesis ocurre entre las 20 y 24 semanas.^(18,19)

Hay varios tipos de observaciones a favor de la madurez funcional de la corteza cerebral en fetos y recién nacidos, en primer lugar están los informes de patrones EEG fetales y neonatales; entre éstos, componentes corticales de potenciales evocados visuales y auditivos registrados en prematuros de menos de 30 semanas de gestación.^(20,21) En estudios recientes también se identificaron los componentes corticales de potenciales evocados somatosensitivos.

En segundo lugar, en mediciones de la utilización cerebral de glucosa in vivo se demostró que los ritmos máximos de actividad metabólica ocurren en áreas sensitivas del cerebro neonatal (corteza sensitivomotora, tálamo, regiones de mesencéfalo y del tallo cerebral).⁽²²⁾ En tercer lugar, desde las 28 semanas, se encuentran in útero periodos de sueño y vigilia, además de diversas capacidades cognoscitivas, de coordinación y de asociación demostradas por recién nacidos junto con sus reacciones conductuales específicas al dolor. Así, en el periodo neonatal el ser humano tiene los componentes anatómicos y funcionales necesarios para experimentar estímulos dolorosos.

El desarrollo adicional de las vías para el dolor durante la lactancia y la niñez abarca el refinamiento de esas modalidades sensitivas y conexiones intra corticales con el sistema límbico y las áreas afectivas y de asociación localizadas en la corteza frontal, la corteza parietal y la ínsula. En este periodo también se desarrolla la inhibición descendente de neuronas e ínter neuronas nociceptivas en el asta dorsal de la médula espinal y los núcleos sensitivos del tallo cerebral. La importancia de esta fase del desarrollo en la maduración del sistema de dolor se subraya por el alto índice de "plasticidad cerebral" presente en ese periodo. Está claro que los mecanismos celular, sináptico y molecular que determinan la plasticidad cerebral son mayores durante la lactancia y etapas tempranas de la niñez. Por ende las experiencias dolorosas y de otro tipo durante este periodo pueden determinar la estructura final del sistema del dolor de adultos; la variación individual evidente en clínica depende de características sutiles que aún no se definen.

Neuroquímica:

La compleja neurofisiología del dolor es el resultado de moléculas mediadoras u otros estímulos que actúan sobre los nociceptores que producen reacciones subsecuentes dentro de muchos circuitos neuronales. Hay docenas de neurotransmisores que actúan dentro de esos diversos circuitos de múltiples niveles. En el micro ambiente del nociceptor, los mediadores del daño o inflamación varían en tamaño desde meros iones como potasio o hidrógeno, hasta monoaminas simples como histamina, pasando por eicosanoides, péptidos como bradicinina, hasta proteínas como linfoquinas. Asimismo, cada clase de mediador se encuentra centralmente en las vías de dolor como neurotransmisor primario o regulador de transmisión sináptica subyacente.

Las monoaminas activas en las vías del dolor centrales incluyen aminas de la dieta (glicina) o derivados que se producen mediante enzimas. Las catecolaminas derivadas de tirosina (noradrenalina) que actúan sobre los receptores alfa α_2 presinápticos, y la serotonina que se deriva del triptofano, conducen señales del tallo cerebral inhibitoras hacia el asta dorsal de la medula espinal y contribuyen también a la analgesia después de administrar opioides. Los fármacos como la clonidina, agonista alfa α_2 , o los inhibidores de la monoaminoxidasa se identifican como analgésicos por sus efectos estimuladores sobre vías analgésicas monoamina.

De igual manera, se comprobó que el GABA (ácido gamma-amino butírico), o fármacos como el baclofén o el midazolam que actúan sobre sitios GABA producen analgesia, en gran parte al actuar sobre la medula espinal.

Los péptidos tienen una estructura primaria formada por una cadena de aminoácidos la cual gira para producir estructuras tridimensionales que se ajustan a receptores específicos en compartimientos corporales separados. En la actualidad se acepta que hay diversos neuropeptidos que funcionan como neurotransmisores auténticos; se adoptan como criterios para función de neurotransmisor: 1) la presencia de un péptido establecida a partir de radioinmunovaloración, 2) su localización dentro de poblaciones neuronales pequeñas por medio de inmunohistoquímica, 3) su liberación de neuronas *in vivo* o *in vitro* en una manera dependiente del calcio y 4) la presencia de receptores específicos y acciones celulares desencadenadas por la ocupación de receptores. Los péptidos tienen funciones excitadoras (sustancia P) e inhibitoras (encefalinas) a niveles espinal y supraespinal.

Todos los péptidos se biosintetizan a partir de formas precursoras más grandes que se desdoblan y procesan de otro modo para proporcionar formas hijas activas.

Si bien los péptidos opioides sin duda son el grupo de neurotransmisores mejor estudiado en el ámbito del dolor, a últimas fechas se realiza mucho esfuerzo para extender los resultados logrados con las endorfinas a otros neurotransmisores péptidos. Es claro que ciertas formas de estrés ambiental producen analgesia que no se acompaña de secreción de endorfinas ni se revierte mediante la naloxona. Esa analgesia inducida por estrés se denomina no opioide y ciertos datos sugieren mediación a través de monoaminas; empero, queda por definir la participación de muchos péptidos no opioides que podrían proporcionar esa analgesia. Las posibilidades son muchas debido a que hay docenas de neurotransmisores péptidos, muchos identificados fuera del SNC.

La calcitonina (antagonista de los efectos hipercalcémicos de la H. Paratiroidea), se deriva de las células C del tiroides, e inhibe la actividad osteoclastica en huesos y la resorción de calcio por los riñones. Después de que se localizo en el cerebro, se demostraron sus receptores cerebrales y se examinaron los efectos fisiológicos de la administración intracerebral. Además de sus efectos sobre huesos, produce analgesia en pacientes con cáncer y dolor de origen no maligno como causalgia o pancreatitis. El péptido que se relaciona con el gen de la calcitonina (CGRP) derivado del mismo precursor que esta última, se localiza en los ganglios de la raíz dorsal y la sustancia gelatinosa, el ganglio trigémino y otras áreas que regulan el dolor. Existe algo de competencia entre la calcitonina y el CGRP por receptores cerebrales.

La néuro tensina se elucidó a partir de extractos hipotalámicos, se encuentra fuera del SNC en el tubo digestivo, y fuera del hipotálamo en áreas del SNC importantes para el procesamiento del dolor como la sustancia gris periacueductal y las láminas superficiales del asta dorsal. Como la calcitonina la neurotensina produce analgesia específica, en ratones la neurotensina produce analgesia comparable a la endorfina beta después de la inyección intracisternal.

Se sabe que el factor liberador de corticotropina (CRF) es un péptido hipotalámico con base en la estimulación de la liberación de ACTH y endorfina beta a partir de la hipófisis. Las neuronas del CRF tienen amplia distribución en áreas cerebrales vinculadas con la regulación autonómica; su administración intracerebral activa al sistema nervioso simpático y produce despertamiento conductual, a últimas fechas se demostró que la administración periférica de CRF induce analgesia en ratas y en seres humanos.⁽²³⁾

La somatostatina inhibe la liberación de múltiples hormonas hipofisarias además de la hormona de crecimiento, y su elevada concentración dentro del sistema nervioso particularmente en el asta dorsal superficial de la medula espinal, condujo a pruebas de su potencial analgésico.

La sustancia P se acepta su importancia como neurotransmisor para aferentes nociceptivos primarios y origina la síntesis y prueba de compuestos antagonistas. De igual manera el péptido "intestinal" colecistocinina (identificado después en el cerebro) parece ser hiperalgésico: se encuentra en las mismas neuronas dentro del asta dorsal que la sustancia P y antagoniza analgesia producida por opiáceos.

Un opiáceo es una droga derivada del opio y en este grupo se incluyen la morfina, la codeína, y algunos derivados morfínicos semisintéticos.

Un opioide es cualquier grupo de drogas, naturales o sintéticas, que posee propiedades similares a las de la morfina.⁽²⁴⁾

El término narcótico ha quedado obsoleto porque su significado legal agrupa no solo a las drogas derivadas de la morfina sino también a aquellas sustancias capaces de provocar dependencia.

Los compuestos opioides se clasifican en naturales, semisintéticos y sintéticos. La morfina, codeína y la papaverina son los únicos opioides naturales de importancia clínica. Las drogas semisintéticas derivan de la morfina. Los agentes sintéticos se asemejan a la morfina pero son totalmente artificiales, si la estructura de cinco anillos de la morfina se reduce a cuatro se producen morfínicos, si se reducen a tres se producen benzomorfinicos, y a dos anillos, fenilpiperidinas.

Mecanismos de acción:

Hay firme evidencia de la existencia de receptores opiáceos en el sistema nervioso central y en el sistema nervioso periférico.

Receptores MU (morfina).

Es probable que la morfina y otros opioides del tipo de la morfina produzcan analgesia a través de su interacción con receptores mu. Estos receptores están presentes en altas concentraciones en la sustancia gris periacueductal y en la sustancia gelatinosa de la médula espinal. Se ha postulado la existencia de dos subtipos de receptores mu: mu₁ (alta afinidad) mediadores de la analgesia supraespinal, bradicardia y sedación; mu₂ (baja afinidad) responsable de la depresión respiratoria, dependencia física y euforia.

Receptores KAPPA (Ketociclazocina)

Los receptores kappa, predominantes en la medula espinal, causan depresión respiratoria y miosis menos intensas que las producidas por los receptores mu. Además, en vez de euforia, los agonistas kappa pueden producir disforia y efectos psicomiméticos.

Receptores SIGMA (SKF- 10.047, N-aliylmetazocina)

Algunas drogas opioides como la pentazocina produce efectos psicomiméticos en humanos. Aunque estos efectos fueron atribuidos inicialmente a los receptores sigma, la situación de estos lugares no es del todo cierta. El receptor sigma puede no ser verdaderamente un receptor opioide ya que las acciones mediadas por él no revierten con la naloxona la evidencia sugiere que se trata del receptor de la fenciclidina (también conocida como polvo de ángel, PCP).

Receptores Delta.

Estos receptores se piensa que son afines a la encefalina. Aunque se han propuesto la analgesia espinal y los efectos depresores respiratorios, las consecuencias de la estimulación de los receptores delta en humanos no están claras por la falta de un agonista selectivo.

Receptores Epsilon.

Se ha postulado que es un receptor específico de las beta-endorfinas, que han sido implicadas como neuromoduladores y que tienen un papel en las alteraciones inducidas por el estrés en la nocicepción.

Clonación de Receptores:

Recientemente los receptores mu, delta y kappa han sido clonados. Tales avances en las ciencias básicas tendrán probablemente implicaciones significativas en la producción futura de agonistas específicos opioides.

Los opioides pueden bloquear la excitabilidad neuronal por un mecanismo que disminuye la conductancia al sodio y aumenta la conductancia del potasio a través de la membrana o a través del bloqueo de la apertura de los canales de calcio voltaje sensibles. Estas acciones disminuyen la liberación de neurotransmisores excitantes en la terminal nerviosa presináptica. Además, las vías serotoninérgicas y los receptores del ácido gamma-amino butírico pueden también tener un papel en la modulación de la analgesia. La acción de las drogas mediada por cada uno de los receptores opioides es reversible por el antagonista opioide naloxona.

Estructuralmente, los opioides son compuestos complejos que existen como dos isómeros ópticos, aunque sólo el isómero levógiro es capaz de producir analgesia. El prototipo de opioide es la morfina: tiene un anillo penta cíclico en forma de T, en el que la barra horizontal es la piperidina y la barra vertical es un grupo fenilo. Una parte de la estructura de todos los compuestos del tipo de la morfina se asemejan al aminoácido tirosina; la tirosina es esencial para la función opioide.

La escala fisiológica incluye la frecuencia cardíaca, presión arterial, frecuencia respiratoria, diaforesis. El incremento de estos parámetros en pacientes intubados son el indicador de la presencia y permanencia de dolor.⁽²⁵⁾

McGrath y colaboradores⁽²⁶⁾ emitieron un informe sobre un instrumento conductual (el CHEOPS) para medir dolor en niños de uno a siete años de edad, durante el postoperatorio. Los tipos de conductas de las que se incluyen 13 reactivos definidos desde el punto de vista operacional, las conductas vocales incluyen llanto, dolor verbal, gritos, recurrir a demoras innecesarias para ganar tiempo, así como el dolor y ansiedad verbales. Las conductas no verbales incluyen rigidez muscular, necesidad de sujeción, expresión facial, así como movimiento de torso y de la pierna. La investigación reciente con el uso de CHEOPS sugiere que las conductas pueden proporcionar indicadores válidos de la intensidad del dolor postoperatorio después del egreso de la sala de recuperación. Se demostró que las reacciones conductuales estaban inhibidas en una muestra de niños normales de tres a siete años de edad en el postoperatorio.

Es importante que se investigue más el CHEOPS para explorar el fenómeno de inhibición conductual en preescolares luego de la cirugía, y para examinar la validez de utilizar reacciones conductuales como parte de la valoración del dolor postoperatorio.

Desde el punto de vista del desarrollo, los escolares están en la etapa cognoscitiva de operaciones concretas y empiezan a comprender fenómenos abstractos. Las escalas análogas con caras felices y tristes en los puntos de fondeo serian apropiadas para escolares por cuanto entienden que están clasificando dolor, no felicidad. McGrath y Unruh⁽²⁷⁾ indican que esos niños pueden usar escalas de clasificación (esto es 0 a 5). Varios investigadores han proporcionado apoyo metodológico para el uso de un análogo visual de 10 cm o escalas numéricas de 0 a 100 en escolares. En niños con dolor recurrente, los auto informes sobre escalas de clasificación graficas se correlacionaron con las clasificaciones efectuadas por los progenitores de los mismos episodios de dolor. Esto también proporciona apoyo empírico para utilizar escalas numéricas en escolares.

Conforme los niños adquieren más destreza con los números y con el concepto de cuantificación, se tornan mas apropiadas las escalas análogas y visuales ideadas para adultos. Es necesaria una cuidadosa instrucción sobre su empleo para que se obtengan medidas precisas y confiables tanto en adultos como en niños.

MATERIAL Y METODOS.

Se diseñó un estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo, observacional y abierto. En el cual se incluyeron todos los pacientes que ingresaron a la unidad de terapia intensiva pediátrica del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE en la CD. De México. DF. en el periodo comprendido de enero de 1995 a diciembre de 1999.

Para incluirlos en el estudio, se debería tener el expediente completo, contar con hojas de indicaciones y de enfermería y además que se encontraran perfectamente llenas. Los Criterios de exclusión: fueron no tener el Expediente completo. Falta de hojas de indicaciones y de enfermería Hojas mal llenadas o incompletas.

Se revisaron 254 expedientes, recabando los siguientes datos como edad, sexo, días de estancia intra hospitalaria, diagnósticos de egreso, analgésicos utilizados, dosis de cada uno y vías de administración, dosis y tiempo de utilización de cada uno.

De los cuales 119 fueron masculinos y 135 femeninos, las edades de los pacientes fueron desde recién nacidos hasta los 18 años, los días de estancia intra hospitalaria en promedio de 11 a 30 días, con los diagnósticos mas frecuentes de Traumatismo Cráneo Encefálico, Sepsis, Estatus epiléptico, Neuroinfección, Insuficiencia Cardíaca Congestiva, Insuficiencia Renal Crónica, Malformación Arterio - Venosa del SNC, Neumonías, Desequilibrio Hidroelectrolítico y Falla orgánica múltiple.

Los analgésicos más utilizados reportados son los opioides como la nalbufina, buprenorfina, fentanyl, otros como la ketamina. Dorixina y metamizol.

Las dosis de los medicamentos varia de acuerdo al analgésico y la forma de administración predominantemente fue el bolo posteriormente la administración tanto en infusión como bolo de acuerdo al estado clínico del paciente ya que por las características clínicas en ocasiones se tiene que emplear mas de un analgésico en los pacientes y finalmente la infusión continua es la menos utilizada.

La duración prolongada hasta de 56 días, asimismo se registraron las escalas de dolor con las que fueron evaluados los pacientes, se utilizo la escala de cheops, para los lactantes, la escala visual análoga para escolares y adolescentes y la escala fisiológica para los pacientes que se encontraban intubados ya que no se puede medir de mejor manera a este tipo de pacientes. Y así mismo, los efectos secundarios de los analgésicos ya sea por la dosis o por el tiempo de administración. Que hasta el momento no se han presentado.

RESULTADOS

Se revisaron 254 expedientes de los cuales 119 corresponden al sexo masculino (46.8%) y 135 al sexo femenino (53.2%)⁽¹⁸⁾ con edades desde recién nacidos hasta los 18 años con una media de 9 años, los días de estancia intra hospitalaria es de 3 hasta 108 días con promedio de 11 a 30 días.

Los diagnósticos mas frecuentes que se encontraron son: 1) Traumatismo Cráneo Encefálicos en el 20% de los pacientes, posteriormente 2) Sepsis en el 11%, 3) Estatus epiléptico (no infecciosos) en el 8.3%, 4) Neuroinfección en el 7%, 5) Insuficiencia cardiaca congestiva en el 6.3%, 6) Insuficiencia Renal Crónica en él 4.8%, 7) Malformación Arterio Venosa del SNC en el 4.8%, 8) Neumonías en el 4.4%, 9) Falla Orgánica Múltiple en el 4.4%, 10) Desequilibrio Hidroelectrolítico 4%, el 25% restante con diversos diagnósticos menos frecuentes.⁽¹⁹⁾

De todos los pacientes en 244 (96%) se utilizaron analgésicos y en 10 (4%) no se utilizo analgesia,⁽²⁰⁾ de los analgésicos mas utilizados en la unidad son la nalbufina, dorixina, ketamina, metamizol, buprenorfina, fentanyl y ketorolaco, de las cuales la nalbufina es la mas utilizada como único analgésico se utilizo en 131 casos (53.6%), la ketamina se uso en 25 casos (10.2%) en una sola dosis para procedimientos dolorosos sin utilizar sedación y no comprometer la ventilación del paciente, la dorixina sola se utilizo en 23 casos (9.4%) como único analgésico y el metamizol en 10 casos (4%), como único analgésico, y el resto de los analgésicos en forma mas aislada (1.6%) también se utiliza de forma mixta ya sea combinando nalbufina - dorixina, nalbufina - metamizol, o bien con el resto de los analgésicos, estas combinaciones representan el 18.8% (45 casos).⁽²¹⁾

La forma de administración la más común es en bolo, 90.9% de los casos. Mixta en el 5.4% y en infusión continua 3.7%,⁽²²⁾ posteriormente de acuerdo al estado clínico del paciente se decide su administración en infusión continua y en casos necesarios se decide la utilización de combinación de 2 o más analgésicos, como se sabe la valoración del dolor es muy subjetiva por lo que se toma en cuenta como parte de las manifestaciones de dolor, la escala fisiológica en pacientes intubados ya que se encuentran con sedación y relajación y la de cheops, para medir el dolor en niños de uno a siete años de edad durante el posoperatorio, y en los escolares y adolescentes se usa la escala visual análoga.

Las dosis administradas de la nalbufina varían de 50 a 200 mcgrs/kg/do o bien en infusión continua de 100 a 200 mcgrs/kg/hr. La ketamina de 2mcgrs/kg/do. La dorixina de 1 a 1.5mcgrs/kg/do. Metamizol de 10-15 mcgrs/kg/do. Buprenorfina 2mcgrs/kg/do. Fentanyl 5 mcgrs/kg/do.

La duración de los analgésicos es muy variable de acuerdo al estado clínico y las escalas de valoración fisiológicas, cheops y visual análoga. Se registro la administración hasta de 56 días, sin presentar datos de síndrome de supresión de medicamento, o datos de dependencia física o psicológica. La suspensión de medicamento fue de forma gradual.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Hoy, el tratamiento del dolor en niños no se aborda con el mismo vigor y entusiasmo que el de adultos. La información accesible y la investigación limitadas han permitido que persista información inexacta e inadecuada, que sirve para justificar la situación actual. La naturaleza personal del dolor y la complejidad de su valoración plantea otros obstáculos.

En los últimos años han proliferado estudios trascendentales sobre nocicepción y sus consecuencias en recién nacidos, lactantes y niños; es necesario tomar en cuenta el potencial de recién nacidos para crecer y desarrollarse superar minusvalideces y experimentar la vida hasta un grado mucho mayor que en adultos. Para fomentar un desarrollo óptimo debe minimizarse el estrés durante el período operatorio o el cuidado intensivo prolongado. El reconocimiento de sistemas nociceptivos muy desarrollados, y las pruebas de que el tratamiento inadecuado del dolor en recién nacidos y niños tiene secuelas clínicas, fisiológicas y psicológicas, establecen que el tratamiento enérgico del dolor es central para esos cuidados. Por lo que tendrá que abandonarse la perspectiva actual de que el dolor y el sufrimiento son partes inevitables de cada enfermedad del niño.

Aunque la valoración precisa del dolor en lactantes y niños esta en etapas de desarrollo, casi todos los avances en la medición han ocurrido en los últimos 20 a 25 años. Las enfermeras psicólogos y médicos han realizado grandes contribuciones para expandir los conocimientos respecto a los métodos para medir el dolor en lactantes y niños. Sin duda continuara el interés en esta área, hasta que se resuelvan los problemas de valoración y tratamiento en el cuidado pediátrico.

En el tratamiento de padecimientos dolorosos agudos y crónicos, adquiere aun más importancia la combinación de medidas farmacológicas con modalidades físicas y psicológicas. El tratamiento inicial del dolor leve a moderado se inicia con analgésicos no opioides como analgésicos no esteroideos. El dolor intenso y agudo se trata con opioides, y el dolor tipo crónico persistente de carácter neuropático, amerita intentos cuidadosos con antidepresores o anticonvulsivos.

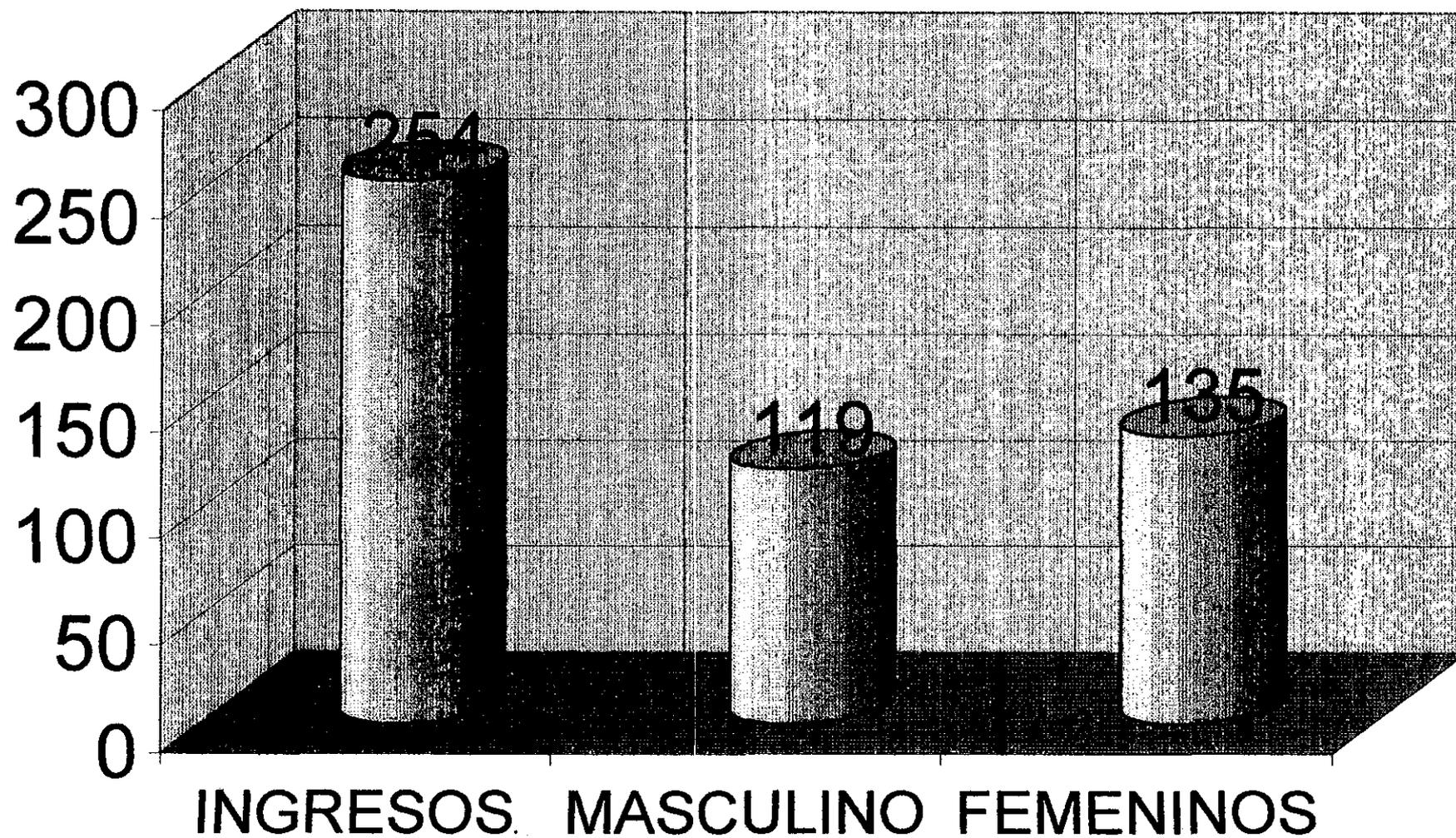
De manera tradicional tanto en adultos como en niños se desalienta el empleo de opioides para dolor, a últimas fechas este criterio se ha puesto en tela de juicio por informes emitidos por Potrtenoy y Foley así como por Taub, quienes encontraron que en la mayoría de los individuos, si se trataban con opioides con un horario regular como parte de un programa terapéutico general, hubo alivio y pudieron aumentar su nivel de funcionamiento durante varios años. En general no se observaron aumento en la dosis ni conductas compulsivas de búsqueda de droga. Otras unidades como el del Massachusetts General Hospital se reporta como tratamiento de primera elección para el dolor severo en niños es la perfusión continua intravenosa de morfina, no se reportan efectos de adicción.

El metabolismo de fármacos en recién nacidos y niños pequeños es menos eficaz que en adultos debido a la inmadurez de los riñones, hígado y cerebro, son particularmente sensibles a los efectos depresores de los opioides, especialmente los niños prematuros. Las diferencias en el manejo de los fármacos afectaran al tipo de analgésicos elegido, al tratamiento, a la necesidad de monitorización exhaustiva y a las dosis empleadas.

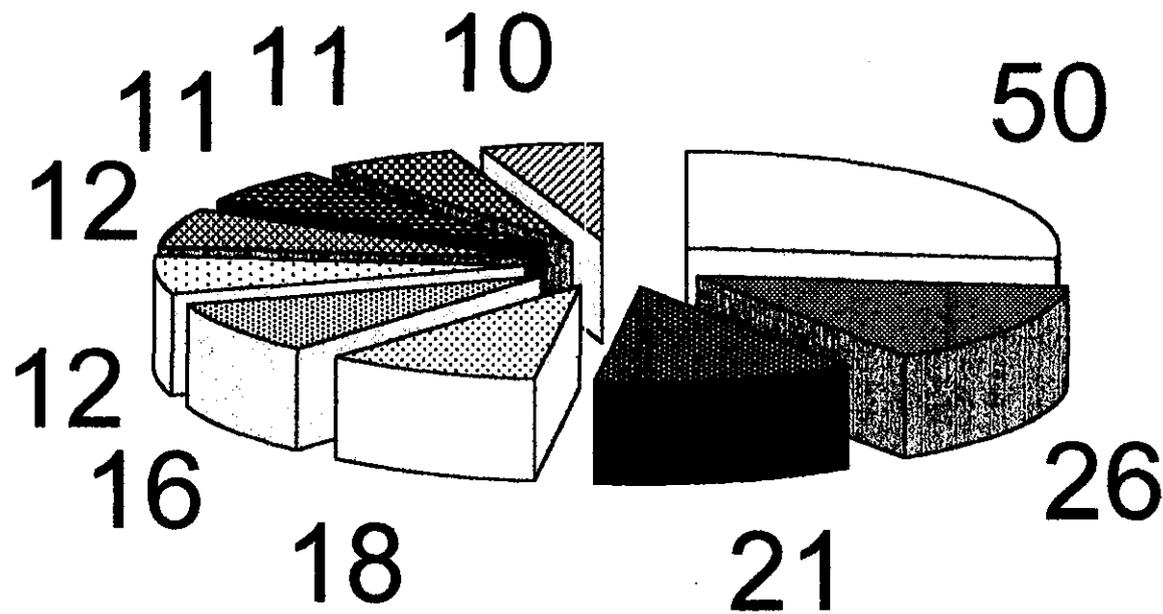
En la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" se utiliza como fármaco de primera elección la Nalbufina para el tratamiento del dolor ya que la mayor parte de los pacientes son de traumatismos y posquirúrgicos. Siempre monitorizando a los pacientes debido al peligro de depresión respiratoria, tan pronto como ha pasado el periodo de dolor severo, se cambia a otro analgésico, como la dorixina, o metamizol. La nalbufina se usa en bolos o bien en infusión continua cuando el paciente lo amerita así mismo las dosis usuales son de 100 a 200 mcgrs/kg. Ya sea bolo o infusión por hora. En otras condiciones es necesario la utilización de combinación de analgésicos tanto en infusión continua y bolos o más de un analgésico. Asimismo en procedimientos dolorosos que no se encuentra ventilado el paciente o con infusión de analgésico se usa la Ketamina como dosis única de 2mgrs/k/do. De esta forma se conserva la ventilación del paciente y se obtiene una buena analgesia. Hasta el momento en la UTIP de este hospital no se han reportado casos de dependencia física o psicológica a pesar de que el tratamiento con Nalbufina ha sido prolongado hasta de 56 días, las dosis de retiro fueron en disminución de forma gradual. Sin presentar efectos secundarios.

El tratamiento del dolor en los pacientes pediátricos no es fácil, se necesita cierto grado de experiencia para manejarlos segura y efectivamente. Sin embargo, el tratamiento efectivo en niños influye mucho en mejorar su experiencia hospitalaria, tiene el beneficio a largo plazo de disminuir el miedo a los tratamientos médicos y posee el beneficio inmediato de minimizar la respuesta al estrés. Quienes proporcionan atención a la salud en niños necesitan trabajar juntos para resolver múltiples problemas de la práctica e investigación vinculados con el dolor en niños. Aunque se usen los mejores métodos de valoración posibles, quizá nunca se alcance alivio adecuado del dolor si los médicos se muestran renuentes a proporcionar prescripciones adecuadas de analgésicos. Además la valoración y el tratamiento del dolor tendrán graves impedimentos si quienes brindan cuidados a la salud no desechan los mitos ni las suposiciones no comprobadas respecto al dolor, en lugar de fundamentarse en los datos científicos actuales. La investigación y la práctica interdisciplinarias aumentaran al máximo los avances en el conocimiento, así como el suministro de atención optima a lactantes y niños.

REVISION DE EXPEDIENTES



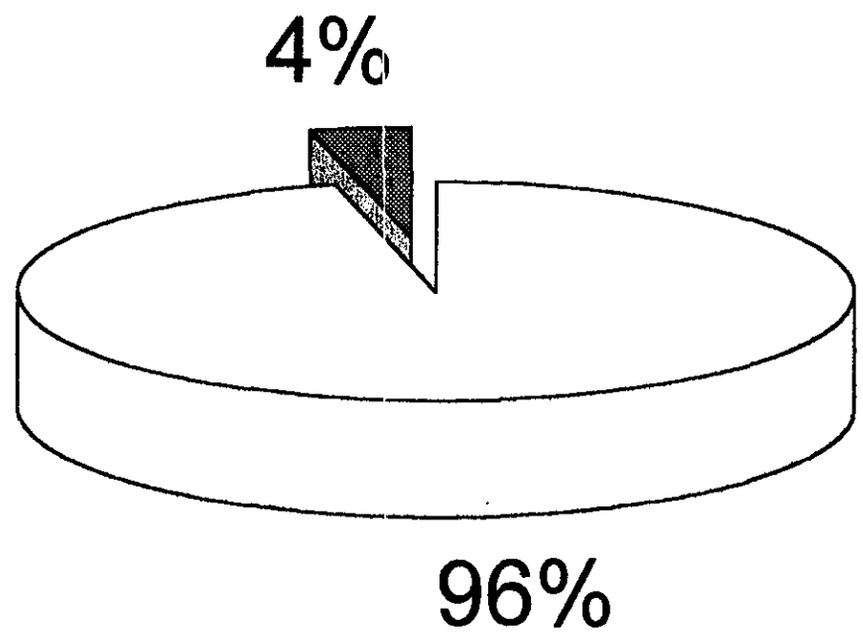
DIAGNOSTICOS MAS FRECUENTES



□ TCE	■ SEPSIS	■ EST. EPI.	■ NEUROINF.	■ ICC
□ IRC	■ MAV	■ NEUMONIAS	■ FOM	■ DHE

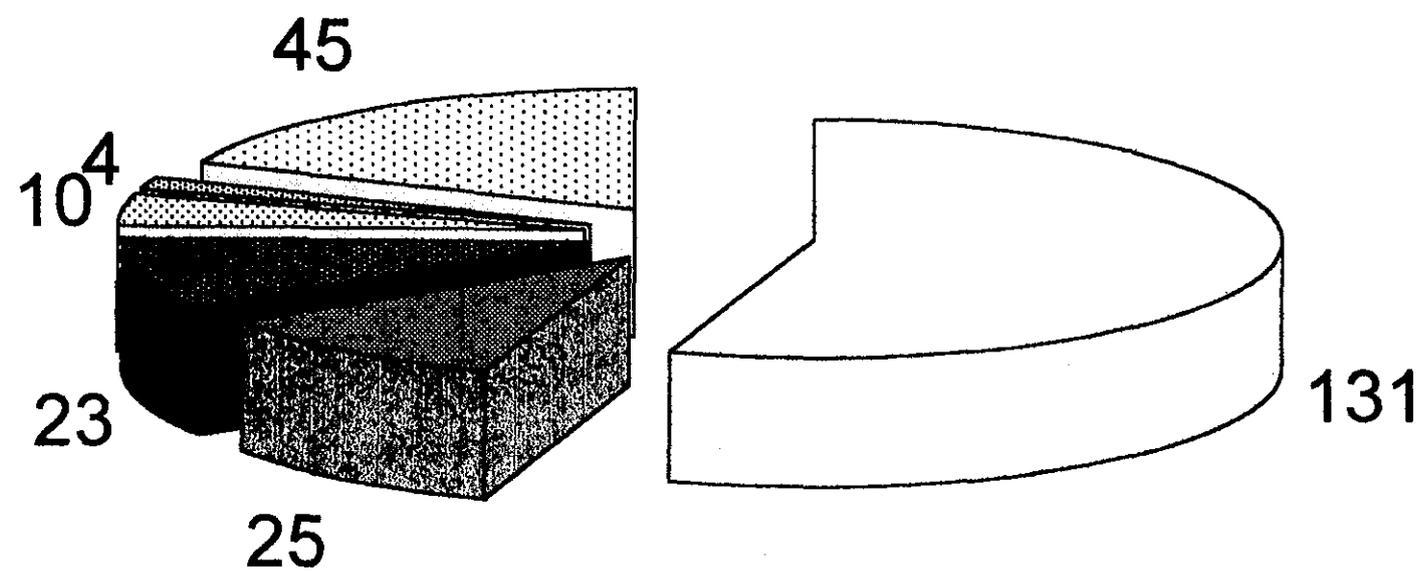
ESTA
TEC
NO
DEBE

USO DE ANALGESIA



□ USO ANALG. ■ NO ANALG.

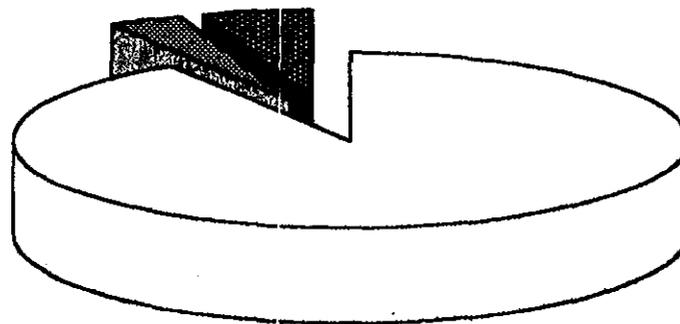
ANALGESICOS MAS UTILIZADOS



- | | | |
|-------------|------------|--------------|
| □ NALBUFINA | ■ KETAMINA | ■ DORIXINA |
| ■ METAMIZOL | ■ OTROS | ■ DOBLE ANAL |

ADMINISTRACION DE ANALGESICOS

4% 5%



91%

□ BOLO ■ INFUSION ■ MIXTA

BIBLIOGRAFÍA

1. Marks RM, Sachar EJ: Undertreatment of medical patients with narcotic analgesics. *Ann Intern Med* 78: 173-181, 1993.
2. Schechter NL, Allen DA: Physicians attitudes toward pain in children. *J. Dev Pediatrics* 7: 350-354. 1985
3. schechter NL, Allen DA, Hanson K: Status of pediatric pain control: A comparison of hospital analgesic usage in children an adults. *Pediatrics* 77: 11-15, 1986.
4. Fischer A: Babies in pain. *Redbook*, October 1987, pp 124-125, 184-186.
5. Holve RL, Bromberger PJ, Groverman HD, et al. Regional anesthesia during newborn circumcision. *Clin Pediatrics*. 22: 813- 818, 1983.
6. Pain, anesthesia and babies. *Lancet* 2: 593- 594, 1987.
7. Yester M, Deshpande JR: Management of pediatric pain with opioid analgesics *J. Pediatrics* 113: 421-429, 1988.
8. Kandel ER, Schwartz JH: *Principles of Neural Science*, ed 2 , New York, Elsevier, 1985.
9. Wall PD Stability of central pain mechanisms. In Dubner R, Gebhart GF, Bond MR (eds): *Proceedings of the Vth World Congress on Pain*, p 13. 1988.
10. Carr DB: Pain. In Firestone, Lebowitz Cook (eds): *Clinical Anesthesia Procedures of the Massachusetts General Hospital* (3ed edition). Boston, Little, Brown & co. p 571. 1988.
11. Wall PD, Woolf CJ: The brief and the prolonged facilitatory effects of unmyelinated afferent input on the rat spinal cord are independently influenced by peripheral nerve injury. *Neuroscience* 17: 1199, 1985.
12. Woolf CJ: Evidence for a central component of postinjury pain hypersensitivity. *Nature* 306: 686. 1983.
13. Freye E. *Opioid Agonists, Antagonists, and Mixed Narcotic Analgesics: Theoretical background and Considerations for Practical Use*. Berlin. 1987.
14. Humphrey T: Some correlations between the appearance of human fetal reflexes and the development of the nervous system. *Prog Brain Res* 4:93. 1984
15. Rizvi T, Wadhwa S, Bijlani V: Development of spinal substrate for nociception. *Pain*. (suppl) 4: 195, 1987.
16. Schulte FJ: Neurophysiological aspects of brain development. *Mead Johnson Symp Perinat Dev Med* 6: 38. 1985.
17. Anand KJS . Sippell WG, Aynsley-green A: Randomised trial of fentanyl anesthesia in preterm babies undergoing surgery: Effects on the stress response. *Lancet* 1: 243, 1987.

18. Kostovic I. Goldman – Rakic PS. Transient cholinesterase staining in the mediodorsal nucleus of the thalamus and its connections in the developing human and monkey brain. *J Comp Neurol* 219:413, 1983.
19. Kostovic I. Rakic P: Development of prestriate visual projections in the monkey and human fetal cerebrum revealed by transient cholinesterase staining. *J. Neurosci* 4:25 1984.
20. Handerson-Smart DJ. Pettigrew AG. Campbell DJ: Clinical apnea and brain-stem neural function in preterm infants. *N. Engl. J Med* 308:353. 1983.
21. Torres F. Anderson C. The normal EEG of the human newborn. *J Clin Neurophysiol* 2:89. 1985.
22. Chugani HT. Phelps ME: Maturation changes in cerebral function in infants determined by 18-FDG positron emission tomography. *Science* 231: 840. 1986.
23. Hargreaves KM. Muller GP. Dubner R. et al: Corticotropin- releasing factor produces analgesia in humans and rats. *Brain Res* 422: 154. 1987.
24. Massachusetts General Hospital tratamiento del dolor: Elección del abordaje terapéutico: opioides. p 47-75. 1999
25. McGrath PA: An assessment of children's pain: A review of behavioral, physiological and direct scaling techniques. *Pain* 31:147-176, 1987.
26. McGrath PJ. Johnson G. Goodman JT et al: The Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS), A behavioral scale for rating postoperative pain in children. In Fields HL. Dubner R. Cervero F (eds): *advances in Pain Research and Therapy*, vol 9 New York. Raven Press pp 359-402. 1985.
27. McGrath PJ. Unruh A: *Pain in children and adolescents* Amsterdam, Elsevier. 1987.