



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO  
"FEDERICO GÓMEZ"  
DEPARTAMENTO DE ANESTESIA, TERAPIA  
RESPIRATORIA Y MEDICINA DEL DOLOR**

**"DOLOR POSTOPERATORIO EN EL PACIENTE  
PEDIÁTRICO"**

**T E S I S**

**QUE PRESENTA  
DRA. ARIADNA ESPINOSA DE LA GARZA**

**PARA OBTENER EL TITULO DE  
ANESTESIOLOGA PEDIATRA**

**TUTORA: DRA. DIANA MOYAO GARCIA.  
CO-TUTOR: DR. JUAN CARLOS RAMIREZ MORA**



**JULIO 2005**

m. 346133



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

... Sistema de bibliotecas de la  
... mecanico e impreso el  
... trabajo recepcional.  
NOMBRE: Aracely Espinoza  
De la Garza  
FECHA: 18/06/2015  
[Signature]

# HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO

## “FEDERICO GÓMEZ”

[Signature]  
PROFESOR DE  
[Illegible]

[Signature]  
**DRA. DIANA MOYAO GARCIA.**

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ANESTESIA, TERAPIA RESPIRATORIA Y  
MEDICINA DEL DOLOR.

[Signature]  
**DR. JUAN CARLOS RAMIREZ MORA.**  
MEDICO ADSCRITO.

DEPARTAMENTO DE ANESTESIA, TERAPIA RESPIRATORIA Y MEDICINA  
DEL DOLOR.

[Signature]  
SUBDIVISION DE ESPECIALIDAD  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

## Dolor postoperatorio en el paciente pediátrico

Dra. Diana Moyao- García, Dra. Ariadna Espinoza-de la Garza

El dolor en el paciente pediátrico ha sido revalorado en los últimos 15 años, los mitos relacionados con la falta de percepción dolorosa, han sido sustituidos por investigaciones sobre el desarrollo estructural y funcional del sistema nervioso en el niño. Sin embargo, aún no se ha establecido una correlación adecuada entre los nuevos conceptos sobre la percepción dolorosa; y la adecuada evaluación, diagnóstico y manejo del problema. Un concepto que ha ayudado a enlazar estos aspectos, ha sido la propuesta de un abordaje de tratamiento multimodal, que permita utilizar las ventajas de varios tipos de manejo para optimizar resultados. A continuación se brindarán aspectos teóricos que nos darán una perspectiva general del arsenal de técnicas y fármacos que pueden ser utilizados.

### Agentes inflamatorios no esteroideos (AINE's).

Los agentes antiinflamatorios no esteroideos son un grupo heterogéneo de fármacos con actividad analgésica antiinflamatoria, antipirética, antirreumática y antiagregantes plaquetarios, con un mecanismo de acción similar sin moléculas orgánicas en común que se pueden clasificarse por grupos químicos (Cuadro I)<sup>(1)</sup>:

Los AINE's se han utilizado para el tratamiento del dolor agudo debido a que presentan un potencial de abuso relativamente bajo (comparados con narcóticos), con baja incidencia de efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) y adecuada tolerancia<sup>(2)</sup>.

**Mecanismo de acción.** El daño tisular está asociado con la liberación de mediadores inflamatorios como son histamina, serotonina (5-hidroxitriptamina), bradisininas, factor activador de plaquetas, prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos activadores de los diferentes mecanismos de dolor. Los AINE's inhiben selectivamente esta síntesis de activadores (prostaglandinas) que son los mediadores más importantes de la inflamación.

Las prostaglandinas son derivadas del ácido araquidónico y otros ácidos grasos poliinsaturados. Un grupo de enzimas catalizan la conversión de ácido araquidónico a prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y ácidos hidroxi. La

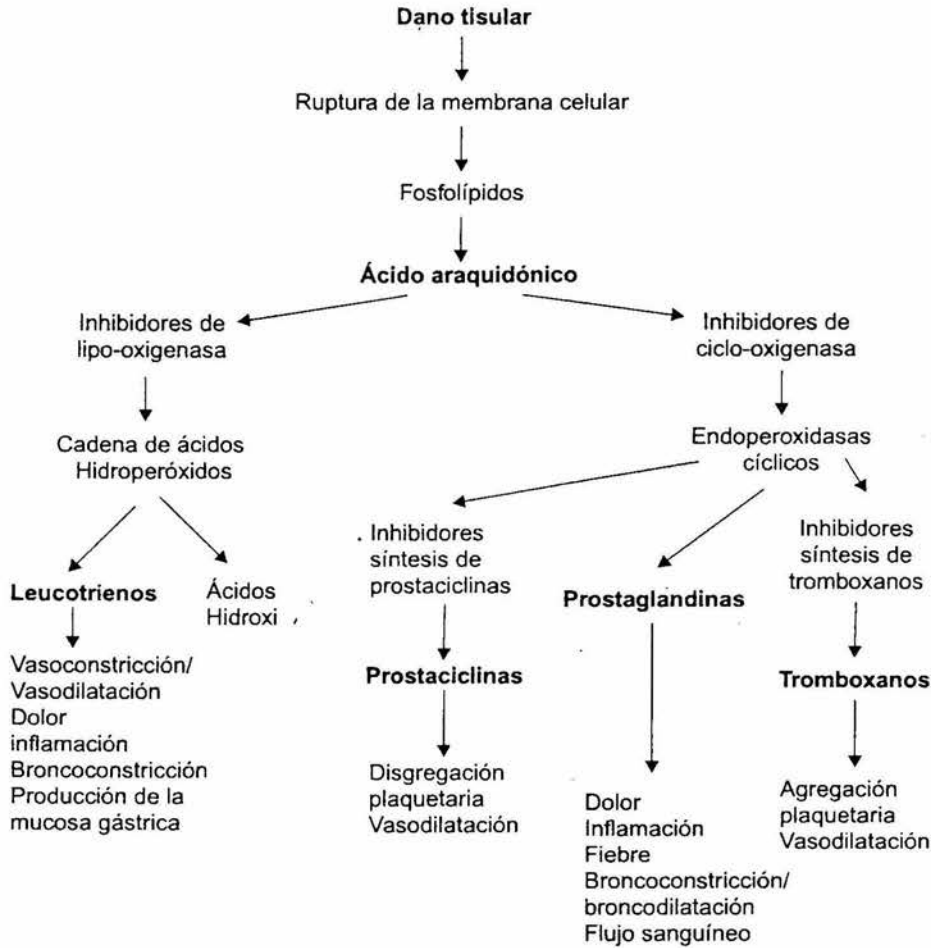
producción de prostaglandinas depende de la liberación de ácido araquidónico proveniente de los fosfolípidos de la membrana celular. La activación de la fosfolipasa libera ácido araquidónico que sirve como sustrato para la ciclooxigenasa. La ciclooxigenasa y la lipooxigenasa representan las mejores rutas para el metabolismo oxidativo del ácido araquidónico<sup>(1,3)</sup>.

La ciclooxigenasa (COX) tiene dos diferentes isoenzimas: la COX-1 es producida en forma normal y un constituyente de las células sanas, principalmente en circunstancias en donde las prostaglandinas tienen una función protectora (citoprotección gástrica y homeostasis vascular), la COX-2 que es una isoenzima asociada con la inflamación en respuesta a varios estímulos entre los cuales se incluyen citocinas, endotoxinas, hormonas, factor de crecimiento, macrófagos, células endoteliales, fibroblastos sinoviales<sup>(1,3)</sup>.

La COX-2 bajo condiciones normales (no inflamatorias) media algunas de las funciones fisiológicas principalmente en el riñón, en donde se encuentra fuertemente expresada a nivel de la mácula densa. Este tejido juega un importante rol en las interacciones acerca de la regulación de la liberación de la renina, reabsorción proximal y volumen de fluidos. Además, al parecer tiene participación en la regulación de la sal, volumen circulante y homeostasis de la presión sanguínea. Presenta más del 80% de la producción de prostaciclina en humanos sanos. A nivel de ovarios y útero estimula la hormona luteinizante y la liberación de la hormona gonadotropina, interviene la ruptura de los folículos y la implantación del embrión<sup>(4)</sup>.

Cuando la mucosa se encuentra inflamada existe una sobre-regulación de COX-2 que a nivel del tracto gastrointestinal sugiere la disminución de prostaglandinas a nivel de la mucosa<sup>(4)</sup>.

La inhibición de COX-2 produce una inhibición de la síntesis endotelial de prostaciclina, con una escasa producción de tromboxanos que pueden predisponer a eventos trombóticos o la exacerbación de la hipertensión, previene la ovulación, hay una disminución significativa en la síntesis de prostaglandinas<sup>(4)</sup>.



**Figura 1.**  
Fuente: Cashman, J., Mc Anulty. "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in perisurgical pain management". *Drugs*, 1995; 49 (1): 51-70.

**Cuadro I.** Grupo de agentes antiinflamatorios.

Grupo	Fármaco
Paraaminofenol.	Paracetamol (acetaminofén)
Salicilatos	Ácido acetilsalicílico, diflunisal
Derivados del ácido propiónico.	Ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno
Derivados del ácido indolacético (indanos)	Indometacina, sulindaco
Derivados del ácido pirrolacético	Ketorolaco
Derivados del ácido antranílico (fenamatos)	Ácido mefenámico
Derivados del ácido fenilacético	Diclofenaco
Oxicanos	Piroxicam, meloxicam
Derivados del ácido naftilacético	Nabumetona
Pirazolonas	Metamizol (dipirona)
Sulfonanilida	Nimesulide
Inhibidores selectivos de COX-2	Celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib

Fuente: Modificada del artículo Canseco, C. P. "Analgesia Postoperatoria en Pediatría". Programa de Actualización Continua en Anestesia, 2000: 66-75.

La selectividad de COX es importante para determinar los efectos terapéuticos y tóxicos de los AINES. La inhibición de COX-1 reduce la síntesis de componentes citoprotectores, mientras que la inhibición de COX-2 puede disminuir la inflamación y las células de crecimiento<sup>(1)</sup>.

**Propiedades de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.** A los agentes antiinflamatorios se les han descrito propiedades analgésicas, antiinflamatorias, antipiréticas y antirreumáticas en diferente proporción.

**Efecto hematológico.** Todos los AINE's presentan efectos hematológicos debido a que inhiben la agregación plaquetaria por inhibición reversible de la prostaglandina-sintetasa, esta acción dura sólo el tiempo que el fármaco permanece activo en el plasma (a excepción del ASA cuyo efecto es irreversible sobre las plaquetas durante 7 a 10 días). Siendo contraindicaciones relativas anticoagulación, coagulopatía y trombocitopenia<sup>(5)</sup>.

**Efecto gastrointestinal.** A nivel gastrointestinal presentan molestias gastrointestinales menores, como dispepsia y en pacientes susceptibles debido a enfermedad previa pueden producir ulceraciones, sangrado o perforación en cualquier momento con o sin síntomas premonitorios<sup>(5)</sup>.

El riesgo de complicación gastrointestinal significativa se incrementa en pacientes con tratamiento en forma crónica en un rango de 1-4% por año<sup>(6)</sup>.

Dentro de los factores para el desarrollo de úlceras por uso de AINE's son: enfermedades de úlcera péptica previas, úlceras pépticas sangrantes, edad avanzada, anticoagulación, uso de esteroides, altas dosis de AINE's y múltiples AINE's.

Para posibles factores de riesgo son historia de cardiopatías, artritis reumatoide, ingesta de alcohol, fumadores, infección por *Helicobacter pylori*, presencia de úlcera con terapia a base de AINE's.

**Efectos poco comunes.** La incidencia de complicaciones gastroduodenales como son perforación, sangrado y obs-

trucción para vaciamiento gástrico en personas previamente sanas es del 1 al 4% ( Cuadro II)<sup>(6)</sup>.

**Acetaminofén.** Es el analgésico más común prescrito para el tratamiento de dolor leve a moderado en pediatría<sup>(7,8)</sup>. Su principal efecto es antipirético con pobres propiedades analgésicas. En general, el acetaminofén tiene pocos efectos adversos, puede ser utilizado cuando los AINE's están contraindicados p. e. en pacientes con asma, anemia aplásica o úlcera péptica<sup>(7)</sup>.

Dentro de su farmacocinética y farmacodinamia cabe destacar que se absorbe rápidamente por el tracto gastrointestinal sin afectar el pH gástrico<sup>(9)</sup>, con una distribución relativamente uniforme en toda la economía, su unión a proteínas es variable<sup>(10)</sup>. Se metaboliza por acción de enzimas microsomales hepáticas<sup>(11)</sup>. El metabolito responsable de la hepatotoxicidad es el N-acetil-p-benzoquinona. La concentración plasmática pico depende de la vía de administración: por la VO llega al máximo en 30 a 60 minutos, por la vía rectal es de 1 a 4 horas a dosis terapéuticas<sup>(11)</sup>. La mayor parte de su excreción se produce después de la conjugación hepática con ácido glucurónico<sup>(12)</sup>, teniendo un rango hasta de 9 horas<sup>(13)</sup>.

En el caso del propacetamol, el profármaco intravenoso del paracetamol presenta una hidrólisis completa después de 20 minutos de su administración, por lo que no se recomienda su administración en infusión<sup>(14)</sup>.

Su mecanismo de acción es la inhibición de la ciclooxigenasa a nivel central con un pequeño efecto en la formación de prostaglandinas periféricas<sup>(15)</sup>. Aunque existe controversia en cuanto a este mecanismo de acción, el efecto antipirético se cree, que es producido por efecto directo sobre el hipotálamo; además a nivel de la médula espinal actúa sobre receptores NMDA y sustancia P que son productores del efecto antipirético<sup>(7,16,17)</sup>.

Los principales usos clínicos son los siguientes: como antipirético, en casos de dolor leve. Puede ser usado como adyuvante con opioides para el control de dolor leve a moderado con importante reducción de estos últimos<sup>(15,17-24)</sup>.

La dosificación para producir efectos antipiréticos está basada en las concentraciones séricas de 10 a 20 µg/ml<sup>(15,24,25)</sup>. La concentración analgésica satisfactoria en el 50% de los niños se logra con concentraciones séricas de 17 µg/ml<sup>(10)</sup> (Cuadro III).

La dosis recomendada por vía oral es de 10 a 15 mg/kg cada 4 horas con un máximo de 60 mg/kg/d en niños pretérmino y término y dosis máximas de 90 mg/kg diarios en niños escolares. Por vía rectal se ha observado una absorción irregular teniendo niveles subterapéuticos aun con las dosis convencionales<sup>(26-29)</sup>, por lo que se recomienda iniciar con una dosis de 40 mg/kg y continuar con dosis de 20 mg/kg cada 6 horas sin exceder una dosis máxima diaria de 120-150 mg en niños de 2 a 12 años<sup>(13,17,30,31)</sup> ya que con dosis

**Cuadro II.** Efectos adversos de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.

Comunes	No comunes
Alteraciones gastrointestinales	Asma
Dispepsia	
Ulceraciones	
Perforaciones	
Sangrado	
Hematológicos	Alérgicos
Aumento del tiempo de sangrado	
Inhibición plaquetaria	
Afectación renal	
Insuficiencia renal reversible o irreversible	



Cuadro III. Dosis máximas acumulativas diarias por vía oral o rectal<sup>18</sup>.

Prematuros con edad postconceptual de 28 a 32 semanas	40 mg/kg
Recién nacidos de término y pretérmino con edad postconceptual de 32 semanas	60 mg/kg
Lactantes	75 mg/kg
Niños	120-150 mg/kg rectal 90 mg/kg vía oral

Cuadro IV. Guías de dosis de acetaminofén para analgesia<sup>31</sup>.

Grupo de edad	Dosis oral inicial (mg/kg)	Dosis rectal inicial (mg/kg)	Dosis mantenimiento oral/rectal (mg/kg)	Dosis intravenosa (propacetamol) (mg/kg)	Intervalo de dosis (horas)	Dosis diaria máxima (mg/kg/día)	Duración de dosis máxima (horas)
Pretérmino	20	20	15	30	6-8	60	48
0-3 meses	20	20	15	30	8	60	48
> 3 meses	20	40	15	30	4-6	90	72

Las dosis máximas son de acuerdo a la edad del paciente

convencionales se alcanzan después de dos horas. La dosis por vía intravenosa es de 30 mg/kg en cualquier edad<sup>(17)</sup>.

Existen guías de dosis de acetaminofén para la analgesia de acuerdo a la vía de administración (Cuadro IV).

El daño hepático es debido a la necrosis hepatocelular secundaria a su metabolito circulante (N-acetil-p-benzoquinona)<sup>(16)</sup>. La toxicidad se ha visto con dosis mayores de 300 mg/kg/d<sup>(16)</sup>, algunos autores indican que después de una dosis única de 10 a 15 g (200-250 mg/kg)<sup>(11)</sup>.

Se han identificado como factores de riesgo para toxicidad entre los que se encuentran: enfermedad renal, alteraciones hepáticas, desnutrición, deshidratación y medicaciones que induzcan el sistema de citocromo P-450<sup>(16)</sup>.

Inicialmente presenta sintomatología gastrointestinal en las primeras 24 horas, incluso puede persistir hasta por una semana, caracterizada por náuseas, vómito, anorexia, dolor abdominal. Posteriormente dentro de la primera semana, el daño hepático se manifiesta por una elevación de la actividad plasmática de la transaminasa y de la deshidrogenasa láctica, además presenta prolongación del tiempo de protrombina, acidosis y alcalosis metabólica, edema cerebral y depresión miocárdica no específica. Conforme avanza la hepatotoxicidad se puede precipitar encefalopatía, coma y muerte<sup>(11)</sup>.

En general es bien tolerado, pero se describen las siguientes reacciones secundarias: erupciones cutáneas, lesiones eritematosas o urticaria en forma ocasional. En rara ocasión han provocado neutropenia, pancitopenia, metahemoglobinemia, anemia hemolítica y leucopenia. En casos severos puede acompañarse de fiebre y lesiones de mucosas, en pa-

cientes sensibles a los AINE's se puede también mostrar sensibilidad a este fármaco<sup>(11,16)</sup>.

Su uso en neonatos es seguro y efectivo debido a que la producción de metabolitos tóxicos se encuentra disminuida<sup>(30)</sup>, sin embargo, en comparación con niños mayores y adultos pudiera considerarse mayor riesgo de toxicidad secundaria debido a su inmadurez hepática<sup>(16)</sup>.

Las principales contraindicaciones son hipersensibilidad a la fórmula y enfermedades hepáticas.

**Ácido acetilsalicílico.** Este fármaco no se utiliza en pediatría debido a su asociación con el síndrome de Reye<sup>(19,26)</sup> por lo que su indicación terapéutica actual ha cambiado, siendo utilizado como antiinflamatorio sólo en algunos casos especiales de fiebre reumática y PCA<sup>(11)</sup>. Existe un nuevo salicilato, trisalicilato colina-magnesio, que se utiliza en la práctica médica para manejo de dolor postoperatorio en el niño con cáncer debido a que no afecta las plaquetas. Está disponible en presentaciones: líquidos y tabletas, administrándose cada 8 horas. Siendo mínimo el riesgo de que niños oncológicos desarrollen síndrome de Reye<sup>(19)</sup>. No existe presentación disponible en México.

**Ibuprofeno.** Es uno de los AINE's más utilizados. Es un inhibidor no selectivo de las ciclooxigenasas 1 y 2 (COX-1 y COX-2) de duración reversible<sup>(32)</sup>.

Dentro de las principales características farmacológicas se encuentra que se absorbe rápidamente por la vía oral<sup>(33)</sup>. Se une en un 99% a las proteínas plasmáticas<sup>(34)</sup>. La vida media plasmática es de 2 horas aproximadamente, en niños mayores de 3 meses a 10 años de edad<sup>(11)</sup> y en prematuros es de 30.5 ± 4.2 horas, con una vida media de distribución



en el tercer día de vida de  $43 \pm 7.8$  horas y al quinto día de  $26.8 \pm 6.5$  horas en pacientes prematuros con ducto arterioso permeable<sup>(34)</sup>. Es metabolizado por biotransformación oxidativa y glucuronización<sup>(35)</sup>. Del 60 al 90% de una dosis ingerida se excreta por la orina como metabolitos o sus conjugados y no se encuentra ibuprofeno *per se* en la orina. Los principales metabolitos son un compuesto hidroxilado y otro carboxilado<sup>(11)</sup>. La vida media de eliminación se encuentra prolongada en menores de 10 años: en prematuros es de  $30.5 \pm 4.2$  horas, en niños de 3 meses a 10 años es de  $1.6 \pm 0.7$  horas<sup>(34)</sup>.

La dosis recomendada es de 5 a 10 mg/kg cada 4 a 6 horas con una dosis máxima de 40 mg/kg/día o 2,400 mg/día<sup>(26)</sup>, y algunos autores refieren como dosis máxima 3,200 mg/día<sup>(36-38)</sup>.

Se utiliza principalmente para el tratamiento del dolor agudo leve a moderado, de preferencia antes del procedimiento quirúrgico<sup>(26)</sup>. Se recomienda en: cirugías generales menores, oftalmológicas, adenoamigdalectomías, dentales, ginecológicas y ortopédicas<sup>(26,39,40)</sup>. Debido a los efectos adversos de la indometacina sobre pacientes con ductus arterioso, se ha propuesto que el ibuprofeno tenga el mismo efecto con menos efectos secundarios<sup>(33)</sup>. En pacientes con ductus arterioso se presenta el cierre de éste después de la 1ª y 3ª dosis hasta en un 63% de los niños<sup>(34)</sup>. Otros usos para: cefaleas, lumbalgias, dolores musculares, dolor premenstrual, artritis reumatoide juvenil<sup>(40)</sup>. El ibuprofeno ha mostrado ser más efectivo que el ketorolaco y acetaminofén con codeína en cirugía dental<sup>(37,40)</sup>.

Aumenta el metabolismo de varios medicamentos entre ellos, la fenitoína, losartan, torsemida, antagonistas de la vitamina K (warfarina, acenocumarol), hipoglucemiantes orales (tolbutamida, glipizide, glibenclamida) y AINE's (celecoxib y diclofenac)<sup>(32,35)</sup>.

Los efectos colaterales sólo se presentan en el 5 al 15% de los pacientes<sup>(41)</sup>. Presenta una menor incidencia de hemorragia gastrointestinal a comparación de otros AINE's<sup>(36)</sup>. Pueden existir erupciones cutáneas, cefalea, mareos, retención de líquidos, edema, visión borrosa, ambliopía tóxica. Los pacientes que presentan trastornos oculares deben suspender el uso del ibuprofeno<sup>(11,41)</sup>.

**Naproxeno.** Es un AINE no selectivo de ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2) que pertenece al grupo de los derivados del ácido propiónico con moderadas propiedades antiinflamatorias y analgésicas con mínimas antipiréticas y antirreumáticas.

Sus principales características farmacológicas es que se absorbe por completo cuando se toma por vía oral. Se absorbe también por vía rectal pero las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan más tardíamente<sup>(42)</sup>. La unión a proteínas es del 98 al 99%, 96% a la albúmina y el resto a globulinas<sup>(26)</sup>. La excreción en orina es de aproximadamente 70% en forma pura y el 30% como 6 O-desmetilnaproxen

no conjugado (6DMN), que es el principal metabolito. En niños, el 60% es excretado como naproxen y el 63% como 6 DMN<sup>(11,42)</sup>.

El uso clínico es para dolor leve a moderado, en padecimientos reumatoideos (como son artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante) y en dolor e inflamación dentales<sup>(42)</sup>. La dosificación es la siguiente:

- Adultos:
  - Dosis inicial: 250 a 375 mg dos veces al día.
  - Dosis de mantenimiento: 375 a 750 mg dos veces al día.
- Niños: Se extrapolan a los datos de farmacocinética de los adultos.
  - 10 mg/kg seguida de 2.5 a 5 mg/kg cada 8 h, sin exceder de 15 mg/kg al día.
  - Niños de 8 a 14 años:
    - Presentan una eliminación más rápida que los adultos.
    - Algunos niños requieren dosis más frecuentes para mantener una respuesta clínica<sup>(42)</sup>.

Los efectos colaterales son principalmente gastrointestinales<sup>(11,26)</sup>, renales<sup>(43)</sup>, hematológicos<sup>(11)</sup>, sobre el SNC (somonolencia, cefalea, mareos, sudoración, fatiga, depresión, ototoxicidad<sup>(42)</sup>). En forma rara<sup>(11,26)</sup> presentan prurito, equimosis, púrpura, sudoración, tinnitus, alteraciones visuales, edema, disnea, palpitaciones.

**Ketoprofeno.** Es un AINE que pertenece a los derivados del ácido fenilpropiónico<sup>(44)</sup>, estructuralmente similar al ibuprofeno con moderadas propiedades analgésicas, antiinflamatorias y mínimo efecto antipirético y antirreumático.

Sus características farmacológicas son las siguientes: la absorción se lleva a cabo a partir del duodeno. La unión a proteínas plasmáticas es del 30%<sup>(11)</sup>. Tiene metabolismo hepático a través de la combinación con el ácido glucurónico<sup>(11)</sup>. Atraviesa la barrera hematoencefálica con concentraciones plasmáticas mayores de  $7 \mu\text{g/ml}$ <sup>(44)</sup>. Su excreción es principalmente a través de la orina<sup>(11)</sup>.

Ketoprofeno actúa en el proceso inflamatorio y doloroso mediante los siguientes mecanismos:

- Evita la degranulación de la célula cebada (impidiendo la salida de los mediadores químicos de la inflamación).
- Inhibe la síntesis de prostaglandinas PGE<sub>2</sub>, responsables del dolor y la inflamación (inhibiendo la ciclooxigenasa).
- Acción antibradiquinina que impide la vasodilatación y el dolor.
- Impide la migración y extravasación de los macrófagos.

- Estabiliza la membrana lisosomal de los macrófagos inhibiendo así la liberación de la  $\beta$ -glucuronidasa<sup>(11)</sup>.

No existen reportes de sus efectos perioperatorios y estancia hospitalaria en pacientes pediátricos<sup>(44,46)</sup>. Hay estudios aislados en grupos reducidos de pacientes en donde ha demostrado su efecto analgésico y antiinflamatorio<sup>(44)</sup>.

En niños se puede utilizar a partir de los 12 años de edad. Aunque existen estudios donde se administra desde los 9 meses de edad<sup>(44,47)</sup>.

Se recomienda que los ciclos de tratamiento sean circadianos debido a que su absorción es más rápida y con una eliminación lenta con mejor control de analgesia por la mañana que por la tarde<sup>(1)</sup>.

La principal característica es que el ketoprofeno preoperatorio no prolonga el sangrado transoperatorio ni presenta otros efectos adversos<sup>(44,48)</sup>.

Las dosis son las siguientes:

- Intravenosa: 0.5 mg/kg.
- Vía oral: 1- 1.5 mg/kg<sup>(46)</sup>.
- Infusión: 3-5 mg/kg.

Las principales contraindicaciones son: hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, pacientes con antecedentes de úlcera gastroduodenal o antiguas gastrectomías y niños menores de 2 años<sup>(49)</sup>.

En general, es bien tolerado, sin embargo, en casos aislados pueden presentarse manifestaciones gastrointestinales de tipo náusea, vómito y dolor ardoroso. Ocasionalmente: síndrome de Stevens-Johnson, enfermedad de Lyell, anemia aplásica y reacciones de fotosensibilidad. No se recomienda por más de 5 días<sup>(44,49-51)</sup>.

**Piroxicam.** Es un AINE perteneciente a la familia de los oxicamos con moderadas propiedades analgésicas y antiinflamatorias y mínimas antipiréticas y antirreumáticas.

Dentro de su farmacodinamia y farmacocinética se encuentra que su absorción es por vía oral, alcanzando máximas concentraciones plasmáticas a las 3 a 5 horas después de su administración. Su unión a proteínas es de aproximadamente 99%. Tiene metabolismo hepático. Tiene una vida media de 45 a 50 horas. Su excreción es por orina.

Principalmente se utiliza para el manejo de enfermedades antiinflamatorias, enfermedades reumáticas extracelulares, afecciones musculoesqueléticas traumáticas y deportivas y dismenorrea primaria<sup>(49,52)</sup>. Su seguridad y efectividad en pacientes pediátricos no está bien establecida.

Las dosis que se utilizan son las siguientes<sup>(49)</sup>:

- Niños: 0.2 a 0.3 mg/kg/día, una vez al día, con un máximo de dosis de 15 mg/día.

- Artritis reumatoide juvenil: Las dosis recomendadas para niños con artritis reumatoide juvenil se basan en el peso corporal:

- Menos de 15 kg: 5 mg.
- 16-25 kg: 10 mg.
- 26-45 kg: 15 mg.
- Mayor de 46 kg: 20 mg.

- Adultos: 10 a 20 mg/ día, una sola toma o incluso hasta 30-40 mg al día.

Las principales reacciones adversas son de índole gastrointestinal. En un porcentaje mínimo afecta el SNC provocando cefalea, fatiga, alucinaciones, somnolencia, mareo, nerviosismo. Puede presentarse en raras ocasiones rash, erupciones fototóxicas, necrosis epidérmica, hepatitis, nefritis intersticial<sup>(11,49,52)</sup>.

Dentro de sus contraindicaciones están menores de 12 años, hipersensibilidad a la fórmula o a cualquier AINE's, sangrado gastrointestinal activo, pacientes con antecedentes de asma o rinitis y discrasias sanguíneas.

**Diclofenaco sódico.** Es un AINE que pertenece a la familia del ácido fenilacético con moderadas propiedades analgésicas, es el más común usado para analgésico postoperatorio siendo utilizado frecuentemente en Europa<sup>(36)</sup>.

Se encuentran concentraciones plasmática máximas dentro de las primeras 2 a 3 horas posterior a la ingesta. Tiene unión a proteínas en un 99%. Su metabolismo se lleva a cabo por medio del citocromo P450. Su excreción es a nivel urinario (65%) y bilis (35%). La vida media de eliminación es de aproximadamente de 39 minutos hasta 1.1 horas<sup>(11,53-55)</sup>.

Actúa a nivel del SNC, desarrollando mecanismos opioides endógenos<sup>(41)</sup>. Además de que inhibe la síntesis de prostaglandinas.

Dentro de los usos en la actualidad no se recomienda su uso en niños menores de 2 años, debido a que presentan una rango de eliminación bajo (2.25%) en orina de 12 horas<sup>(53)</sup>. En las cirugías de oftalmología (estrabismo) se utiliza diclofenaco en gotas preoperatoriamente disminuyendo las náuseas y vómitos postoperatorios con una adecuada analgesia<sup>(56)</sup>. Se ha utilizado con adecuada aceptación para cirugía dental y de oftalmología, siendo mejor su efecto con la adición de codeína administrada por vía oral, sin embargo, se debe tener en cuenta los efectos adversos de esta última<sup>(41,55)</sup>.

Se recomienda su uso en niños de 5 a 12 años.

- VO: 1-2 mg/kg<sup>(54)</sup>
- Vía rectal: 2 mg/kg<sup>(39,55)</sup>
- Intramuscular: 1 mg/kg<sup>(39)</sup>
- IV: 2-3 mg/kg<sup>(53)</sup>

Del grupo de los AINE's es uno de los fármacos que tiene menos efectos secundarios; dentro de los cuales se han descrito los siguientes:

- Gastrointestinales (< 5%)<sup>(41)</sup>.
- SNC (< 5%): cefalea, mareos, vértigo<sup>(11)</sup>.
- Hematológicos. Aumento importante de sangrado<sup>(54)</sup>.
- Renales (< 1%): edema<sup>(11)</sup>.

**Ketorolaco.** Es un AINE de la familia de los ácidos pirrolacéticos con importantes propiedades analgésicas más que antiinflamatorias y antipirética. Es significativamente más eficaz que el ácido acetilsalicílico, paracetamol, meperidina, ibuprofeno o paracetamol combinados con codeína o hidrocodona.

La farmacología del ketorolaco se caracteriza por presentar una biodisponibilidad oral del 80 al 100%<sup>(57)</sup>, se metaboliza extensamente por conjugación con ácido glucurónico y es excretado por el riñón. El pico de acción es aproximadamente a los 10 minutos después de la administración intravenosa, con un mayor efecto entre 40 y 60 minutos con una duración de 6 horas aproximadamente<sup>(58)</sup>. La depuración renal del fármaco es de 0.079 l/tr/kg (rango 0.02-0.11), el volumen de distribución es de 0.95 l/kg (rango 0.09-2.8), y el tiempo de vida media de eliminación entre 1.3 y 9.9 horas<sup>(47,57)</sup>. En niños de 4 a 8 años estos parámetros se incrementan<sup>(59)</sup>. Los pacientes con afección renal dependiendo de su depuración de creatinina presentan un aumento de la vida media de eliminación que puede ser hasta de 9 a 10 horas<sup>(57)</sup>.

La FDA recientemente aprobó sólo su administración intramuscular, limitando su uso en niños, debido a los efectos adversos severos como son sangrado gastrointestinal y daño renal<sup>(60)</sup>. Se han reportado casos de muertes secundarias a sangrado en el sitio quirúrgico por lo que desde 1993 en Alemania y Francia su uso ha sido prohibido<sup>(39)</sup>.

Se utiliza para el manejo de dolor postoperatorio de moderado a severo con propiedades similares a la morfina. Está indicado para analgesia postoperatoria, ej. miringotomía bilateral<sup>(44)</sup>, ortopédicas, cirugía dental, cirugía mayor abdominal, ginecológica, genitourinaria, incluso hasta esternotomías medias y toracotomías<sup>(39,47,57,60)</sup>.

La administración preoperatoria reduce el dolor en el período postoperatorio inmediato. Es una alternativa para el uso de morfina con menor efecto emético en el postoperatorio<sup>(39,61)</sup>. Cuando se utilizan en combinación con opioides en el postoperatorio, se reporta una disminución del 25 a 50% en el uso de estos últimos con adecuado control postoperatorio del dolor<sup>(57,60)</sup>.

**Advertencia: El laboratorio no recomienda su uso en niños menores de 12 años.** Sin embargo, en la literatura hay reportes del uso en pediatría a las siguientes dosis:

- VO: 1 mg/kg. No se conoce la dosis óptima para niños<sup>(62,63)</sup>.
- IM: 0.5 a 1.5 mg/kg<sup>(57)</sup>.
- Oftalmológica: Se instalan de 1 a 2 gotas (0.25 mg) 4 veces al día.
- Existen reportes de dosis IV de 0.5-1.0 mg/kg<sup>(39,58,64)</sup>. En niños mayores de 3 años se ha reportado de 0.5 mg/kg cada 6 horas, con una dosis máxima diaria de 90 mg.

Presenta efectos hematológicos, renales, gastrointestinales<sup>(57,60,61)</sup>. Los pacientes (aproximadamente el 30%) presentan mayor sangrado en el postoperatorio, principalmente en amigdalectomías que ameritan reintervención hasta 1-5.5% de los pacientes<sup>(39,65)</sup>. Otros efectos: Reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (1 al 3% de los pacientes), broncoespasmo y anafilaxia<sup>(57,61)</sup>, cefalea, somnolencia y mareo (6-7% de los pacientes)<sup>(57)</sup>.

Las contraindicaciones principales son insuficiencia cardíaca congestiva, alteración hepática, hipertensión, trastornos que pueden llevar a reducción del volumen sanguíneo, hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico u otros AINE's<sup>(57)</sup>.

**Sulindac.** Es un AINE que proviene de la familia de los ácidos acéticos. Estructuralmente similar a la indometacina. Es más comúnmente administrado en forma oral, pero existen vías de administración tópica, intravenosa y rectal. La concentración plasmática máxima después de administración oral: 1 hora para sulindac y 2 a 4 horas para sus metabolitos (sulfona sulindac y sulfuro sulindac). La unión a proteínas es de 93.1% para sulindac, 95.4% para sulfuro sulindac y 97.9% para sulfona sulindac. El riñón y el hígado son los mejores sitios de bioactivación del sulindac<sup>(65)</sup>. Son eliminados principalmente por orina (40 a 60%). El metabolito de sulfona es el principal que se excreta en la orina siendo 20 a 30% de la dosis administrada.

Las dosis terapéuticas proveen una eficacia analgésica y antiinflamatoria equivalente a otros AINE's, principalmente para el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante y artritis gotosa aguda<sup>(11,66)</sup>. En niños no se recomienda su uso en menores de 2 años. La dosis usual recomendada: 200 mg dos veces al día en el tratamiento de artropatías crónicas. Al igual que otros AINE's el principal efecto secundario es a nivel gastrointestinal<sup>(66)</sup>.

**Nimesulide.** Es un agente analgésico no esteroideo selectivo de la ciclooxigenasa -2 (COX-2). Es bien tolerado a comparación de otros AINE's (ketoprofeno, naproxeno, diclofenaco y piroxicam)<sup>(73)</sup>. No presenta alteración con la ingesta de alimentos. Presenta las primeras concentraciones plasmáticas a los 30 minutos posteriores a su administración y en niños es de 1.93 horas. Las mayores concentraciones del fármaco se encuentran en el tejido graso, hígado, riñones, pulmones, glándulas suprarrenales, intestino y corazón



(entre una y 4 horas después de su administración). Presenta metabolismo hepático. Los principales metabolitos son: 2-(4'-hidroxifenoxi)-4-nitro-metanosulfonilida (M1; 4'-hidroxinimesulide) que se encuentra en plasma y en orina y 2-(4'-hidroxifenoxi)-4-N-acetilamino-metanesulfonilida (M5) que se localiza en orina y heces. La depuración renal total es de 31.02 a 106.16 ml/h/kg después de la administración oral. Su principal excreción es renal, recuperándose hasta el 60% de la dosis. En las heces sólo se encuentra 6.3%. La depuración plasmática es mayor en los niños que en los adultos (138.50 ml/h/kg vs 31.02 a 106.16 ml/h/kg)<sup>(73)</sup>.

Las dosis pediátricas usadas (50 mg oralmente y 100 mg rectalmente) son la mitad de la dosis propuesta para el adulto con concentraciones plasmáticas similares al adulto.

Se ha usado con buena respuesta para dolor de tipo leve a moderado, principalmente en cirugía de otorrinolaringología<sup>(2,39)</sup>.

Las dosis son las siguientes:

- VO: 3-5 mg/kg cada 12 horas.
  - De 1 a 3 años: 2.5 ml cada 12 horas.
  - De 4 a 7 años: 5.0 ml cada 12 horas.
  - De 8 a 10 años: 10 ml cada 12 horas.
  - Mayores de 10 años: 10 ml cada 12 horas.

Presentan efectos secundarios a nivel gastrointestinal hasta un 5 al 10% de los pacientes, en forma ocasional dermatológicos, SNC y alérgicos<sup>(11)</sup>.

**Meloxicam.** Es un AINE específico para ciclooxigenasa -2 que tiene propiedades analgésicas, antipirética y antiinflamatorias<sup>(74-76)</sup>. Es bien absorbido en cualquiera de sus presentaciones, sin embargo, tiene mayor absorción a nivel del tracto gastrointestinal sin presentar cambios en sus componentes<sup>(74,75)</sup>. Es relativamente lenta su absorción en comparación con otros AINE's debido a que presenta una biodisponibilidad del 89%. Las concentraciones plasmáticas máximas son de 9 a 11 horas después de su administración vía oral<sup>(74,77)</sup>, aunque hay estudios que indican la presencia de dos picos plasmáticos a las 6 horas y a las 16 horas<sup>(75)</sup>. Su unión a la albúmina sérica es mayor del 99%<sup>(78-80)</sup>. Penetra en los espacios perivasculares, incluyendo el líquido sinovial<sup>(81,82)</sup>. Se metaboliza en el hígado. Su eliminación es principalmente en orina. Con una vida de eliminación media de 13 a 20 horas<sup>(74,75)</sup>.

La principal ventaja es que ha demostrado menor incidencia de daño a la mucosa gastrointestinal que el resto de los AINE's<sup>(76)</sup>. Se utiliza principalmente en dolor de tipo inflamatorio y reumático<sup>(74)</sup>. La dosis oral inicial recomendada usualmente para el tratamiento de artropatías crónicas es de 15 a 30 mg/día. Los regímenes terapéuticos en niños son generalmente basados en extrapolaciones provenientes de la farmacocinética del adulto. No existen estudios de far-

macocinética en niños<sup>(82)</sup>. Sin embargo, se recomienda que se administre en niños escolares una dosis de 0.25 mg/kg/día y en niños mayores de 12 años una dosis máxima de 15 mg al día<sup>(11)</sup>.

Las dosis máximas en niños con una vía de administración oral son las siguientes:

Edad (años)	Peso (kg)	Dosis suspensión (ml)
2-4	12-16	2-2.5 ml c/24 horas
5-8	16-25	2.6-4.0 ml c/24 horas
9-12	25-44	4.0-7.5 ml c/24 horas

## FÁRMACOS INHIBIDORES DE COX-2

Es bien conocido desde hace años que los AINE's inhiben la ciclooxigenasa, sin embargo, de forma reciente se ha descubierto que existen dos formas de COX, lo cual ha dado la pauta para que se desarrollen fármacos que inhiban en forma selectiva COX-2.

El concepto de que la inhibición de COX-2 es relativamente segura en todas las circunstancias es cuestionable, debido a que se encuentra expresada en el aparato gastrointestinal, genitourinario, pulmones y páncreas<sup>(67)</sup>. Sin embargo, se ha observado en estudios *in vitro* que en comparación con los AINE's presentan disminución de algunos efectos adversos.

Son básicamente utilizados con gran eficacia para el manejo de dolor osteoarttrítico. No presentan trastornos a nivel hematológico<sup>(67-69)</sup>. Rofecoxib y celecoxib han demostrado eficacia analgésica superior al placebo e igual al naproxen y ácido acetilsalicílico en dolor agudo y crónico, con menor repercusión gastrointestinal<sup>(68)</sup>. Los inhibidores selectivos de ciclooxigenasa -2 (COX-2) son más seguros para pacientes con alto riesgo de gastropatía erosiva, siendo éste el motivo para su uso como primera línea para la analgesia aguda de estos pacientes<sup>(68)</sup>. Dentro de los principales efectos adversos se ha observado que el rofecoxib incrementa paro cardíaco por lo que no se recomienda en pacientes con algún tipo de enfermedad cardíaca, el valdecoxib ha presentado casos serios de reacción de hipersensibilidad como el síndrome de Stevens-Johnson<sup>(70,71)</sup>.

No hay suficientes estudios que apoyen el uso de estos fármacos en niños.

**Opioides.** El uso de agentes potentes narcóticos analgésicos en pediatría es muy extendido, incluso en pacientes neonatos. Por extrapolación de su utilización en adultos se ha incrementado el uso de agentes opioides, particularmente el fentanyl, sobre todo en unidades de cuidados intensivos para el manejo de analgesia y sedación en pacientes bajo ventilación mecánica<sup>(77,83)</sup>.

Farmacocinética de los opioides en neonatos, infantes y niños.

- Disminución de la depuración plasmática de los opioides en los neonatos, alcanzando valores normales hasta los primeros 2 a 6 meses de vida.
- La excreción renal se encuentra disminuida.
- Aumento de los efectos analgésicos, depresión respiratoria y raras veces convulsiones<sup>(16,83)</sup>.

#### Efectos adversos:

- Hipotensión secundaria a la vasodilatación periférica venosa y arterial.
- Náusea y vómito por activación del centro quimiorreceptor.
- Otros: constipación debido a disminución de la motilidad intestinal y aumento del tiempo de tránsito.
- Retención urinaria e incremento del cólico biliar.
- Menos frecuentemente: Hiperexcitabilidad del SNC, mioclonos<sup>(58,83)</sup>.

En general, los opioides actúan sobre subtipos de receptores y se pueden manifestar dependiendo de sus efectos clínicos.

**Clorhidrato de tramadol.** Es un analgésico sintético, análogo a la codeína<sup>(72)</sup>. Las ventajas que presenta es que se trata de un analgésico con mínima sedación, depresión respiratoria, estasis gastrointestinal y abuso potencial<sup>(7,78,84)</sup>. Su mecanismo de acción no está del todo comprendido, sin embargo, tiene mecanismos complementarios con efectos benéficos combinados (opioides y no opioides) que se caracterizan por tener mayor afinidad a los receptores opioides  $\mu$ , inhibe la recaptura de norepinefrina y serotonina y facilita la liberación de esta última<sup>(7,26,84)</sup>. Tiene una biodisponibilidad oral del 75%. Se metaboliza a nivel hepático. Es seis veces más potente que los demás opioides leves, con una afinidad al receptor  $\mu$  200 veces más que el resto<sup>(26)</sup>. Se recomienda principalmente para dolor de intensidad de moderada a severa. En pacientes que han sido sometidos a cirugía ortopédica se ha recomendado con la siguiente dosificación:

- Pacientes con peso de 35 kg a 55 kg, una tableta de 50 mg cada 3 horas.
- Pacientes con peso mayor a 55 kg, dos tabletas de 50 mg cada 3 horas<sup>(26)</sup>.
- Intravenosa: 1 a 2 mg/kg (máximo de dosis única 100 mg) cada 4-6 horas (dosis diaria máxima es de 8 mg/kg o 400 mg)<sup>(84)</sup>.

Los efectos adversos son náuseas, vómito, prurito, rash, fiebre<sup>(84)</sup>.

**Morfina.** Es el opiáceo más común que se puede administrar IV, IM o SC<sup>(58)</sup>, con las siguientes características: la fracción no ligada a proteínas plasmáticas en niños pretér-

minos y de término es de 18 a 22%, en comparación con el adulto que es de 32%<sup>(77)</sup>, sus concentraciones plasmáticas máximas son entre los 30 y 120 minutos (VO), a los 15 a 30 minutos (IV) y 30 a 60 minutos (IM), con una duración de 4 a 6 horas postadministración. Se fija a todos los tejidos, especialmente al hígado, riñón, bazo, pulmones, intestinos delgado y grueso, músculos. Se metaboliza a través de la glucuronización a nivel hepático que se encuentra presente en neonatos y en prematuros de 24 a 25 semanas de gestación pero en menor grado que en niños y adultos, esto secundario a la inmadurez hepática, a la alteración del flujo hepático y al cortocircuito que existe entre el hígado y el conducto venoso. Tiene una vida media de eliminación de aproximadamente dos horas en niños mayores de un año, en período neonatal, la depuración plasmática es menor con una vida media de eliminación mayor<sup>(86)</sup>. La vida media de eliminación de la morfina de acuerdo a la edad es en: neonatos de pretérmino en promedio de 9 horas, neonatos de término es de 6.5 horas y lactantes y niños de 2 horas<sup>(16)</sup>. Su efecto analgésico es debido a la activación de los receptores  $\mu$ , principalmente en sitios supraespinales y de receptores  $\kappa$  que se encuentran a nivel de médula espinal<sup>(11)</sup>. Las mínimas concentraciones de morfina que se necesitan para analgesia son entre 4 y 65  $\mu\text{g/l}$  en niños; para sedación son de 125  $\mu\text{g/l}$  y concentraciones mayores de 300  $\mu\text{g/l}$  están asociadas a efectos adversos<sup>(86)</sup>.

La dosis recomendada por vía epidural es de 0.5 a 1 mg/ml. Para premedicación es hasta 0.15 mg/kg IM. Para analgesia postoperatoria inmediata en forma intravenosa se ha utilizado en infusión continua de 5-10, hasta 50  $\mu\text{g/kg/h}$ , o en dosis fraccionada 50-150  $\mu\text{g/kg}$  cada 4-8 h<sup>(58)</sup>. Los efectos adversos en el neonato son bradicardia, severa hipotensión relacionada con la sobredosis, retención urinaria, hipertensión transitoria, hipercapnia<sup>(58)</sup>. Además, puede causar broncoespasmo, manifestaciones gastrointestinales, sedación, depresión respiratoria, confusión, delirio, dependencia física y psicológica. Otros: hipotensión ortostática, miosis, sabor amargo, sequedad de boca, hipotermia<sup>(11,48,86)</sup>.

Sus contraindicaciones son lactantes < 4 semanas, hipersensibilidad a la morfina, reserva respiratoria reducida por enfermedad pulmonar preexistente, hipertensión endocraneal, espasmo de esfínter de Oddi, enfermedad valvular aórtica o enfermedad coronaria debido a la disminución de la presión al final de la diástole, embarazo y lactancia<sup>(11,87)</sup>.

**Fentanyl.** Es un opiáceo sintético con una potencia clínica de 50 a 100 veces más que la morfina, principalmente debido a que es liposoluble con gran acceso a los receptores opiáceos centrales<sup>(58,88)</sup>. Se trata de un fármaco que tiene un rápido inicio de acción en menos de 30 segundos administrado en forma intravenosa, con una vida media de 35 a 45 minutos<sup>(58)</sup>, se une a la albúmina en un 84%, es metabolizado a través de N-dealquilación a hidroxilación<sup>(77,81)</sup>. Más del

80% de la dosis inyectada deja el plasma en menos de 5 minutos y el 98.6% al cabo de una hora. En el caso del neonato su depuración plasmática es en promedio de 17.9 ml/min/kg. La eliminación desde los tejidos vasculares también es rápida, sólo se redistribuye en otros tejidos, como son músculo y tejido graso<sup>(81)</sup>. Su excreción es renal. Aproximadamente el 75% de la dosis administrada se elimina en 24 horas y únicamente el 10% de la dosis se elimina sin cambios. Sólo el 9% por heces<sup>(77)</sup>. Tiene un tiempo de eliminación de 3.1 a 7.9 horas<sup>(81)</sup>. Se utiliza principalmente como agente concomitante para anestesia general, analgesia postoperatoria en neonatos bajo soporte ventilatorio, para manejo de dolor en pacientes oncológicos<sup>(77,89)</sup>. La dosis es de 1 a 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Presenta adecuada sedación con concentraciones plasmáticas de 2  $\mu\text{g}/\text{l}$ . Los neonatos que reciben dosis mayores de 1.6 mg/kg durante más de 5 días pueden desarrollar síndrome de abstinencia<sup>(77)</sup>. Sus efectos adversos son reacciones alérgicas, gastrointestinales, somnolencia, cefalea, confusión, alucinaciones, euforia, rigidez de pared torácica con dosis mayores de 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  y en neonatos 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , laringoespasma, prurito nasal, hipoventilación, hipotensión, bradicardia, prurito y retención urinaria<sup>(58,88)</sup>.

**Clorhidrato de buprenorfina.** Es clínicamente, el agonista opioide  $\mu$  parcial más importante en los Estados Unidos y Alemania. Su farmacología está dada por su unión a proteínas hasta un 96%, con una vida media plasmática de aproximadamente 3 horas. Se metaboliza a nivel hepático. Con una vida media de eliminación en promedio 2.2 horas. Siendo eliminado principalmente a través de las heces. Presenta efecto de dosis techo<sup>(11,85)</sup>. En pacientes con afectación renal se incrementa la vida media hasta un promedio de 6.6 horas<sup>(85)</sup>.

Se utiliza para dolor de intensidad moderada a severa, traumatismos, en el manejo de dolor de pacientes oncológicos, en infarto agudo al miocardio.

Las dosis son las siguientes:

- IM o IV: 0.3 mg cada 6 horas.
- Sublingual: 0.4 a 0.8 mg.
- Subcutánea: 0.2 a 2 mg<sup>(11)</sup>.

Los principales efectos adversos son a nivel de SNC caracterizados por depresión respiratoria, sedación, sudoración, cefalea, miosis; manifestaciones gastrointestinales y se presentan en menos del 1% confusión, euforia, debilidad, fatiga, sequedad de boca, nerviosismo, depresión, disartria, parestesias, hipertensión, taquicardia, bradicardia, constipación, disnea, cianosis, prurito, diplopía<sup>(11)</sup>.

**Clorhidrato de nalbufina.** Es un opiáceo considerado como un agonista parcial con efectos de antagonista. Presenta un inicio de acción dependiendo de su forma de administración: IM o SC dentro de los 15 minutos siguientes a su

aplicación y en forma intravenosa es de 2-3 minutos, con efecto máximo de 1 a 3 minutos y si es IM de 30 minutos.

Su efecto dura aproximadamente de 3 a 6 horas. Presenta metabolismo hepático. Con una unión a proteínas del 50%. Su vida media depende de la edad del paciente: niños menores de 8 años de 0.9 horas; en adultos, en promedio 2 horas (rango de 3.5 a 5 horas) y en personas mayores de 60 años de 2.3 horas. Sus metabolitos se eliminan principalmente por heces y en orina, aproximadamente el 7% sin cambios.

El mecanismo de acción es debido a la gran afinidad por los receptores opiáceos del SNC causando una inhibición de las vías ascendentes del dolor, altera la percepción y la respuesta al dolor, antagoniza los efectos de los opiáceos debido a inhibición competitiva al receptor  $\mu$ <sup>(85,86)</sup>.

Las dosis son las siguientes:

- Niños 1 a 14 años.
  - Premedicación: 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  con una dosis máxima de 20 mg/dosis.
  - Analgesia: 100 a 150  $\mu\text{g}/\text{kg}$  cada 3 a 6 horas según necesidades.

Las reacciones adversas comprenden hipotensión, taquicardia, bradicardia, vasodilatación periférica, depresión respiratoria, cefalea, mareo, sedación, aumento de la presión intracraneana, urticaria, prurito, retención urinaria, visión borrosa, miosis, liberación de histamina y dependencia psicológica y física, entre otros. Se potencializan los efectos adversos con los depresores del SNC, alcohol, fenotiazina, antidepresivos tricíclicos<sup>(5,87)</sup>.

## TÉCNICAS DE ANESTESIA REGIONAL

Aunque los principios generales de los bloqueos periféricos son los mismos en el paciente pediátrico que en el adulto, deben tomarse en cuenta las diferencias tanto anatómicas como fisiológicas que se presentan durante el desarrollo del niño. Los nervios en neonatos y en lactantes no están completamente mielinizados, y en los niños son relativamente más delgados si se comparan con los del adulto. Por otra parte los anestésicos locales penetran más rápidamente aun en nervios gruesos, y dosis menores de soluciones más diluidas producen un bloqueo adecuado. Resulta claro que es esencial el conocimiento de la anatomía regional, por lo que es importante considerar que las referencias anatómicas que se conocen en el paciente adulto van a variar dependiendo de la edad del paciente, y pocas veces van a poder ser utilizadas en el niño. *A continuación se mencionan las técnicas más comúnmente utilizadas que permiten continuar una analgesia postoperatoria.*

**Bloqueo peridural.** La distancia entre la piel y el espacio peridural lumbar varía dependiendo de la edad y la talla



del paciente (0.9 cm en neonatos, 1.1 cm en lactantes, 1.5 cm de 1-5 años, 2.2 cm de 5-10 años, 2.8 cm de 10-15 años aproximadamente), la identificación de los planos es más difícil pues las estructuras son más blandas y delgadas. Al nacimiento el saco dural se localiza a nivel de  $S_4$  y la médula espinal a nivel de  $L_3$ ; y al año de edad el saco dural en  $S_2$  y la médula en  $L_1$ . El hueso sacro en el niño se encuentra en posición más cefálica que en el adulto; el hiato sacro y las crestas ilíacas posteroinferiores forman un triángulo equilátero con base superior y vértice inferior. El hiato sacro forma el vértice inferior y se encuentra cubierto por la membrana sacrococcígea, y se palpa fácilmente en el niño por la ausencia de grasa.

**Bloqueo peridural lumbar.** El espacio que se prefiere utilizar es  $L_4$ - $L_5$  con agujas peridurales menores de 3.5 pulgadas si no se cuenta con agujas pediátricas. Hay varias fórmulas para calcular los volúmenes administrados:

Volumen para bloquear un segmento espinal (ml) =  $1/10 \times$  edad en años. En la práctica es más frecuente basarse en el peso del niño calculando 0.7 ml/kg en niños menores de 20 kg, de 20-29 kg de 10-12.5 de volumen total y en niños de 30-45 kg de 12.5-15 ml de volumen total.

**Bloqueo caudal.** Se coloca al paciente en decúbito prono con una pequeña almohada debajo de las crestas ilíacas, se localiza el hiato sacro formando el triángulo que se describió con anterioridad, palpándose como una depresión limitada en la parte superior por dos pequeñas prominencias que son los cuernos del sacro, se punciona sobre esta depresión en un ángulo de  $45^\circ$  en lactante y de  $25$ - $35^\circ$  en recién nacidos, con una mariposa calibre 21-23, aspirando siempre antes de inyectar la solución. Los volúmenes a administrar variarán dependiendo de la altura deseada del bloqueo. Para alcanzar  $T_{10}$  se calcularán 1.1 ml/kg, para  $T_6$  administrar 1.4 ml/kg y para  $T_{3,4}$  se necesitarán 1.6 ml/kg. La velocidad de administración deberá ser de 1 ml cada 3 seg. La bupivacaína al 0.25% se utiliza eficazmente para bloqueos hasta  $T_{3,4}$  y brinda un bloqueo sensitivo completo, las dosis necesarias son de 4 mg/kg, y aunque están en el límite superior permitido han demostrado ser bastante seguras, y permiten realizar procedimientos quirúrgicos de abdomen alto exitosamente. Debe recordarse que siempre que se necesiten dosis de bupivacaína mayores de 2 mg/kg deberán ser administradas con epinefrina.

**Bloqueo ilioinguinal o iliohipogástrico.** Los nervios ilioinguinal e iliohipogástrico son ramas terminales de nervios que emergen de  $T_{12}$  a  $L_1$  y en la pared abdominal tienen un trayecto paralelo. El nervio iliohipogástrico atraviesa el músculo transverso del abdomen, recorre la cara posterior del músculo oblicuo interno y a nivel de las crestas ilíacas se divide en dos ramas terminales, la cutánea lateral y la medial. La rama cutánea medial inerva la pared abdominal que recubre el pubis. El nervio ilioinguinal cruza oblicuamente

los músculos cuadrado lumbar e ilíaco, atraviesa el músculo transverso del abdomen a nivel de las crestas ilíacas y después los músculos oblicuos, para alcanzar el borde inferior del cordón espermático en el varón, o el ligamento redondo en la mujer. Participa en la inervación del oblicuo interno y la piel de la parte interna del muslo, y de la parte superior del escroto y la base del pene en el hombre, y del labio mayor y del monte de Venus en la mujer. El sitio de punción se localiza con las siguientes referencias anatómicas: el ombligo, la cresta ilíaca anterosuperior y la espina del pubis. Se traza una línea de la cresta al ombligo y en el punto donde se unen los tres cuartos internos con el cuarto externo se localiza el primer sitio de punción. El segundo se localiza por fuera de la espina del pubis. La infiltración de la solución debe realizarse con una aguja de bisel corto, una parte subcutánea y otra por debajo de la aponeurosis del músculo oblicuo externo en forma de abanico. Las soluciones utilizadas pueden ser lidocaína 0.5-1% o bupivacaína 0.25-0.5% (con o sin adrenalina 1/200,000), y el volumen total administrado en los sitios de inyección puede ser de 0.5-1 ml por año de edad.

Estas técnicas proporcionan una buena analgesia en cirugía urogenital y de canal inguinal, está casi exenta a efectos secundarios o complicaciones, el principal inconveniente es el fracaso técnico que puede ser hasta de un 10%, aun en personal entrenado.

**Bloqueo peneano.** La inervación del pene la dan los dos nervios dorsales del pene y algunas fibras sensitivas que derivan del nervio genitocrural y del ilioinguinal. Los nervios dorsales del pene son ramas del nervio pudendo procedente del nervio sacro.

Las referencias anatómicas son la sínfisis del pubis y el borde inferior de las ramas iliopúbicas. Se marcan dos sitios de inyección por debajo de cada rama, se localiza el espacio subpubiano y se penetra con una aguja inyectando a cada lado del tabique medio casi perpendicular a la piel, con un ángulo caudal de  $10$ - $15^\circ$ , traccionando o fijando el pene en dirección caudal. Se aconseja utilizar una aguja de bisel corto para percibir bien el paso a través de la fascia de Scarpa. El territorio anestesiado es la totalidad del pene exceptuando su base. El anestésico más aconsejable es la bupivacaína al 0.25-0.5, aunque también pudiera utilizarse lidocaína. No deben utilizarse soluciones con adrenalina por la proximidad de las arterias dorsales del pene. El volumen de inyección es de 1 ml/kg por cada lado, se refieren tiempos de analgesia hasta de 12 h. El bloqueo peneano está indicado para cirugías del prepucio (circuncisión, fimosis, parafimosis) y en hipospadias para asegurar una analgesia postoperatoria prolongada.

Las complicaciones son raras siempre y cuando no se usen soluciones con adrenalina, y no se aborde sobre la línea media pues se puede puncionar la arteria dorsal del pene, causando un hematoma.

## REFERENCIAS

1. Davies NM, Skjodt NM. Choosing the right nonsteroidal anti-inflammatory drug for the right patient. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38(5):377-392.
2. Prithvi Raj. *Practical Management of Pain*. Edit. Mosby Year Book. 2nd ed. 1992.
3. Cashman J, McNulty G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in perisurgical pain management. *Drugs* 1995; 49(1):51-70.
4. Wallace JL. Distribution and expression of cyclooxygenase (COX) isoenzymes, their physiological roles, and the categorization of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Am J Med* 1999;107:11S-16S.
5. De Lille R, Guevara U. Bases terapéuticas en el manejo de dolor. Analgésicos no opioides, analgésicos opioides y coadyuvantes. Cap IV. *Medicina del Dolor y Paliativa*, 2002: 57-67.
6. Bjorkman DJ. Current status of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use in the United States: Risk Factors and Frequency of Complications. *Am J Med* 1999;107(6A):3-10.
7. Power I, Barratt S. Analgesic agents for the postoperative period. *Surgical Clinics of North America* 1999;79:275-295.
8. Kost-Byerly S. New concepts in acute and extended postoperative pain management in children. *Anesthesiology Clinics of North America* 2002; 20(1):115-135.
9. Anderson BJ, Rees SG, Liley A, Stewart AW, Wardill MJ. Effect of preoperative paracetamol on gastric volumes and pH in children. *Paediatric Anaesthesia* 1999;9:203-207.
10. Anderson BJ, Van Lingen R, Hansen T, Lin YC, Holford NHG. Acetaminophen developmental pharmacokinetics in premature neonates and infants. *Anesthesiology* 2002;96:1336-45.
11. Goodman, Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Edit. Panamericana. 9ª. 1996.
12. McGowan PR, May H, Molnar Z, Cunliffe M. A comparison of three methods of analgesia in children having day case circumcision. *Paediatric Anaesthesia* 1998;8:403-7.
13. Bolton P, Bridge H, Montgomery CJ, Merrick P. The analgesic efficacy of preoperative high dose (40 mg/kg) oral acetaminophen after bilateral myringotomy and tube insertion in children. *Paediatric Anaesthesia* 2002;12:29-35.
14. Van Lingen R, Denium HT, Quak C, Okken A, Tibboel D. Multiple-dose pharmacokinetics of rectally administered acetaminophen in term infants. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1999;66:509-515.
15. Granry JC, Rod B, Monrighal JP, Merckx J, Berniere J, Jean N, Bocard E. The analgesic efficacy of an injectable product of acetaminophen in children after orthopaedic surgery. *Paediatric Anaesthesia* 1997;7:445-49.
16. Brune K. Comparative pharmacology of non-opioid analgesics. *Med Toxicol* 1986;1 Suppl 1:1-9.
17. Golianu B, Krane EJ, Galloway K, Yaster M, et al. Pediatric acute pain management. *Pediatric Clinics of North America* 2000;47:559-587.
18. Anderson BJ. What we don't know about paracetamol in children. *Paediatric Anaesthesia* 1998;8:451-460.
19. Sturla L, Smith C, Stevens B. Pain assessment in infants and children. *Pediatric Clinics of North America* 2000;96:523-6.
20. Gerson L, Yaster M. Perioperative Medicine: Perioperative management issues in pediatric patients. *Anesthesiology Clinics of North America*, 2000;18(3).
21. Yuan Ch, Karrison T, Wu J, Lowell T, Lynch FJF. Dose-related effects of oral acetaminophen on cold-induced pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1998;6:379-83.
22. Kokki H. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for postoperative pain: a focus on children. *Paediatric Drugs* 2003;5:103-23.
23. Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth* 2002; 88:199-214.
24. Hartrick CT, Kovan JP. Pain assessment following general anesthesia using the toddler preschooler postoperative pain scale: A comparative study. *J Clinical Anesthesia* 2002;14(6):411-415.
25. Hahn TW, Mogensen T, Lund C, Jacobsen LS, Hjortsoe NC, et al. Analgesic effect of IV paracetamol: possible ceiling effect of paracetamol in postoperative pain. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2003;47:138-145.
26. Anderson BJ, Holford NHG, Woollard GA, Kanagasundaram S, Mahadevan M. Perioperative pharmacodynamics of acetaminophen analgesia in children. *Anesthesiology* 1999;90:411-421.
27. Tobias J. Weak analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory agents in the management of children with acute pain. *Pediatric Clinics of North America* 2000;47(3):527-543.
28. Lin YC, Sussman HH, Benitz WE. Plasma concentrations after rectal administration of acetaminophen in preterm neonates. *Paediatric Anaesthesia* 1997;7:457-59.
29. Romsing J, Hertel S, Harder A, Rasmussen M. Examination of acetaminophen for outpatient management of postoperative pain in children. *Paediatric Anaesthesia* 1998;8:235-39.
30. Berde CB, Sethna N. Drug Therapy: Analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med* 2002;347:1094-1103.
31. Stevens B, Gibbins S, Franck LS. Treatment of pain in the neonatal intensive care unit. *Pediatric Clinics of North America* 2000;47(3) 633-650.
32. Anderson BJ, Holford NHG. Rectal paracetamol dosing regimens: determination by computer simulation. *Paediatric Anaesthesia* 1997;7:451-55.
33. Birmingham P, Tobin MJ, Fisher DM, Henthorn T, Hall S, Coté Ch. Initial and subsequent dosing of rectal acetaminophen in children. *Anesthesiology* 2001;94:385-9.
34. Morton NS, Arana A. Paracetamol-induced fulminate hepatic failure in a child after 5 days of therapeutic doses. *Paediatric Anaesthesia* 1999;9:463-65.
35. Charlton E. Update in anaesthesia 1997;(7):23-33.
36. Kirchheiner J, et al. Enantiospecific effects of cytochrome P450 2C9 amino acid variants on ibuprofen pharmacokinetics and on the inhibition of cyclooxygenases 1 and 2. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2002;72:62-75.
37. Van Overmeire B, Touw D, Schepens P, Kearns G, Van den Anker JN. Ibuprofen pharmacokinetics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2001; 70:336-343.
38. Pernerstorfer T, Schmid R, Bieglmayer C, Eichler HG, Kapiotis S, Jilma B. Acetaminophen has greater antipyretic efficacy than aspirin in endotoxemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1999; 66:51-57.
39. Macfayen AJ, Buckmaster MA. Perspectives in pain management. Pain management in the pediatric intensive care unit. *Critical Care Clinics* 1999;15:185-200.
40. Romagnoli C, De Carolis MP, Papacci P, Polimeni V, Luciano R, et al. Effects of prophylactic ibuprofen on cerebral and renal hemodynamics in very preterm neonates. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2000;67:676-83.
41. Bernard GR, et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The ibuprofen in sepsis study group. *N Engl J Med* 1997;336:912-8.

42. Romsing J, Walther-Larsen S. Perioperative use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children: analgesic efficacy and bleeding. *Anesthesia* 1997;52:673-683.
43. Bennie RE, Boehringer LA, McMahon S, Allen H, Dierdorf SF. Postoperative analgesia with preoperative oral ibuprofen or acetaminophen in children undergoing myringotomy. *Paediatric Anaesthesia* 1997;7:399-403.
44. Breivik EK, Barkoll P, Skovlund E. Combining diclofenac with acetaminophen or acetaminophen-codeine after oral surgery: A randomized, double-blind single dose study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1999;66:625-635.
45. Davies NM, Anderson KE. Clinical pharmacokinetics of naproxen. *Clin Pharmacokinet* 1997;32:268-293.
46. Schwartz JJ, Vandormael K, Malice MP, Kalyani RN, Lasseter KC, Holmes HB, Gertz BJ, et al. Comparison of rofecoxib, celecoxib, and naproxen on renal function in elderly subjects receiving a normal-salt diet. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2002;72:50-61.
47. Kokki H, Salonen A. Comparison of pre- and postoperative administration of ketoprofen for analgesia after tonsillectomy in children. *Paediatric Anaesthesia* 2002;12:162-7.
48. Kokki H, Karvinen M, Jekunen A. Diffusion of ketoprofen into the cerebrospinal fluid of young children. *Paediatric Anaesthesia* 2002;12:313-16.
49. Kokki H, Tuovinen K, Hendolin H. The effect of intravenous ketoprofen on postoperative epidural sufentanil analgesia in children. *Anesthesia & Analgesia* 1999;85:1036-41.
50. Lieh-Lai M, Kauffman RE, Uy HG, Danjin M, Simpson P. A randomized comparison of ketorolac tromethamine and morphine for postoperative analgesia in critically ill children. *Critical Care Medicine* 1999;27:2786-91.
51. Kokki H, Salonen A, Nikanne E. Perioperative intravenous ketoprofen neither prolongs operation time nor delays discharge after adenoidectomy in children. *Paediatric Anaesthesia* 2001;11:59-64.
52. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. Edit. Thompson PLM. Ed. 49. 2003.
53. Bara MT, Matheu V, Pérez MA, Díaz JM, Martínez MI, Zapatero L. Fotodermatitis de contacto por ketoprofeno y piktropofeno. *Alergol Immunol Clin* 1999;14(3):148-150.
54. Miralles JC, Negro JM, Sánchez-Gascón F, García M. Ketoprofen contact dermatitis with good piktropofeno tolerance. *Alergol Immunol Clin* 2001;16:105-108.
55. Manual de Laboratorio Pfizer. Mayo, 2003.
56. Davies NM, Anderson KE. Clinical pharmacokinetics of diclofenac. Therapeutic insights and pitfalls. *Clin Pharmacokinet* 1997;33:184-213.
57. Romsing J, Ostergaard D, Senderovitz T, Drozdiewicz D, Sonne J, Ravn G. Pharmacokinetics of oral diclofenac and acetaminophen in children after surgery. *Paediatric Anaesthesia* 2001;11:205-13.
58. Nishina K, Mikawa K, Shiga M, Takao Y, Mackawa N, Obara H. Diclofenac and flurbiprofen with or without clonidine for postoperative analgesia in children undergoing elective ophthalmological surgery. *Paediatric Anaesthesia* 2000;10:645-51.
59. Morton NS, Benham SW, McNicol LR. Diclofenac vs oxybuprocaine eyedrops for analgesia in paediatric strabismus surgery. *Paediatric Anaesthesia* 1997;7:221-26.
60. Rockemann M, Seeling W, Bischof C, Borstinghaus D, Steffen P, Gerogoeff M. Prophylactic use of epidural mepivacaine/morphine systemic diclofenac, and metamizole reduces postoperative morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesthesiology* 1996;84:1027-34.
61. Oztekin S, Hepagular H, Kar AA, Ozzeybek D, Artikaslan O, Elar Z. Preemptive diclofenac reduces morphine use after remifentanyl-based anaesthesia for tonsillectomy. *Paediatric Anaesthesia* 2002;12:694-99.
62. Gillis JC, Brogden RN. Ketorolac. Revaluación de sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas, y uso terapéutico en el tratamiento del dolor. *Drugs* 1997;53:139-88.
63. Rodríguez E, Jordan R. Contemporary trends in pediatric sedation and analgesia. *Emergency Med Clinics of North America* 2002;20(1):199-220.
64. Hamunen K, Maunuksela EL, Sarvela J, Bullingham RES, Olkkola KT. Stereoselective pharmacokinetics of ketorolac in children, adolescents and adults. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1999;43:1041-46.
65. Houck CS, Wilder RT, McDermott JS, Sethna NF, Berde CB. Safety of intravenous ketorolac therapy in children and cost savings with a unit dosin system. *Journal of Pediatrics* 1996;129:292-96.
66. Splinter WM, Reid CW, Roberts DJ, Bass J. Reducing pain after inguinal hernia repair in children. *Caudal anesthesia versus ketorolac tromethamine*. *Anesthesiology* 1997;87:542-46.
67. Laisalmi M, Teppo AM, Koivusalo AM, Honkaenen E, Valta P, Lindgreen L. The effect of ketorolac and sevoflurane anesthesia on renal glomerular and tubular function. *Anesth Analg* 2001;93:1210-3.
68. Delaporte-Cerceau S, Samama CM, Riou B, Bonnin P, Guillosson JJ, Coriat P. Ketorolac and enoxaparin affect arterial thrombosis and bleeding in the rabbit. *Anesthesiology* 1998;88:1310-17.
69. Bean-Lijewski JD, Stinson JC. Acetaminophen or ketorolac for post myringotomy pain in children? A prospective, double-blinded comparison. *Paediatric Anaesthesia* 1997;7:131-7.
70. Marret E, Flahault A, Samama CM, Bonnet F. Effects of postoperative, nonsteroidal, anti-inflammatory drugs on bleeding risk after tonsillectomy. *Anesthesiology* 2003;98:1497-502.
71. Davies NM, Watson MS. Clinical pharmacokinetics of sulindac. A dynamic old drug. *Clin Pharmacokinet* 1997;32:437-459.
72. Davies NM, McLachlan AJ, Day RO, Williams KM. Clinical Pharmacokinetics and pharmacodynamics of celecoxib. A selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:225-242.
73. Furst DE. Pharmacology and efficacy of cyclooxygenase (COX) inhibitors. *AJM* 1999;107:18S-26S.
74. Rodgers P. Analgesic medications. *Clinics in family practice* 2000;2(3).
75. Desjardins PJ, Shu VS, Recker DP, Verbugh KM, Woolf CJ. A single preoperative oral dose of valdecoxib, a new cyclooxygenase-2 specific inhibitor, relieves post-oral surgery or bunionectomy pain. *Anesthesiology* 2002;97:565-73.
76. Gallagher K. Cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors for TM disorders. *Emerg Med*, 2002.
77. EMEA, Alerta Digemid, No. 12-2003. Abril, 2003.
78. Ehrich EW, Dallob A, De Lepeleire I, Van Hecken A, Riendeau D, et al. Characterization for rofecoxib as a cyclooxygenase-2 isoform inhibitor and demonstration of analgesia in the dental pain model. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1999;65:336-47.
79. Bernareggi A. Clinical Pharmacokinetics of Nimesulide. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:247-74.
80. Davies NM, Skojdt NM. Clinical pharmacokinetics of meloxicam. A cyclo-oxygenase-2 preferential nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Clin Pharmacokinet* 1999;36:115-26.
81. Lapique F, Vergne P, Jouzeau JY, Loeuille D, Gillet P, Vignon E, et al. Articular diffusion of meloxicam after a single oral dose. *Clin Pharmacokinet* 2000;39:369-82.
82. Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Am J Med* 1999;107(6A):48-54.
83. Jacqz-Aigrain E, Burtin P. Clinical Pharmacokinetics of sedatives in neonates. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:423-43.

84. Finkel J, Rose JB, Schmitz M, Birmingham PK, Ulma GA, Gunter JB, et al. An evaluation of the efficacy and tolerability of oral tramadol hydrochloride tablets for the treatment of postsurgical pain in children. *Anesthesia & Analgesia* 2002;94:1469-73.
85. Davies G, Kingswood C, Street M. Pharmacokinetics of opioids in renal dysfunction. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:410-422.
86. Tegeder I, Löscher J, Geisslinger G. Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clin Pharmacokinet* 1999;37:17-40.
87. Berde C, Brennan TJ, Raja SN. Opioids: More to learn, improvements to be made. *Anesthesiology* 2003;98:1309-12.
88. Peng PWH, Sandler AN. A review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults. *Anesthesiology* 1999;90: 576-99.
89. Erikson E. Manual ilustrado de Anestesia local. 1ª Ed, Copenhagen, Dinamarca. Astra 1969: 89-91.
90. Steinberg OS. Peripheral nerve blocks. In: Sait-Maurice C, Steinberg OS, Armitage EN. *Regional Anaesthesia in children*. 1ª Ed. Norwalk, Connecticut. Appleton & Lange/Mediglobe. 1990:126-138.
91. Steinberg OS. Ilioinguinal and iliohypogastric nerve block. In: Sait-Maurice C, Steinberg OS, Armitage EN. *Regional Anaesthesia in children*. 1ª Ed. Norwalk, Connecticut. Appleton & Lange/Mediglobe. 1990:155-6.
92. Hody JL. Penile block. In: Sait-Maurice C, Steinberg OS, Armitage EN. *Regional Anaesthesia in children*. 1ª Ed. Norwalk, Connecticut. Appleton & Lange/Mediglobe. 1990:157-8.
93. Dalens B. Bloqueos de los nervios del tronco. En: Dalens B. *Anestesia locorregional en niños y adolescentes*. 1ª Ed. Barcelona.