

Rev. Soc. Esp. Dolor
12: 348-356, 2005

Opioides como coadyuvantes de la analgesia epidural en pediatría

M. A. Vidal¹, M. C. Aragón¹ y L. M. Torres²

Vidal MA, Aragón MC, Torres LM. Opiates as co-adjuvants of epidural analgesia in pediatrics. Rev Soc Esp Dolor 2005; 12: 348-356.

SUMMARY

There is a high number of opiate receptors located at the gelatinous substance of the medullar dorsal horn. Epidural injection of opiates allows saturable and competitive binding to these receptors, thus providing analgesia and reducing the risk of side effects associated to their parenteral administration. However, potential side effects must be taken into account, the major complication being respiratory depression. Morphine is the mu agonist opiate most commonly used for the management of acute and chronic pain and is the standard analgesia with which new analgesics are compared. Fentanyl is an opiate agonist derived from fenyl piperidine with a high affinity for mu receptors and hence with an analgesic power that is 50-100 times greater than morphine. Tramadol is the most recent synthetic opiate used in Spain. It has a low affinity for mu, kappa and delta receptors. However, its analgesic power compared to morphine is 1/10 when parenterally administered and 1/30 when epidurally administered. Epidural opiates had been widely used in adults, but much less frequently used in pediatrics. This paper reviews various studies that have determined its effects in Pediatrics, with reference to pharmacokinetics, clinical considerations and possible side effects after the epidural administration of morphine, fentanyl or tramadol. © 2005 Sociedad Española del Dolor. Published by Arán Ediciones, S. L.

¹Departamento de Anestesia

²Jefe del Departamento de Anestesia
Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

Recibido: 11-04-05.
Aceptado: 05-07-05.

Key words: Opiates. Pediatrics. Epidural analgesia.

RESUMEN

Hay un elevado número de receptores opioides localizados en la sustancia gelatinosa del asta dorsal medular. La inyección epidural de opioides permite la unión de forma saturable y competitiva con estos receptores, con lo que se consigue analgesia y disminución del riesgo de efectos adversos asociados a la administración parenteral de los mismos. No obstante, es importante tener en cuenta los posibles efectos adversos que pueden aparecer, siendo la depresión respiratoria la complicación más importante. La morfina es el opioide agonista mu más utilizado para el tratamiento del dolor agudo o crónico y constituye el analgésico estándar con el que se comparan los nuevos analgésicos. El fentanilo es un agonista opioide derivado de la fenilpiperidina que posee una alta afinidad por los receptores mu, lo que le confiere una potencia analgésica 50-100 veces superior a la morfina. El tramadol es el más reciente de los opioides sintéticos empleados en España. Tiene baja afinidad por los receptores mu, kappa y delta, no obstante su potencia analgésica respecto a la morfina es 1/10 por vía parenteral y 1/30 por vía espinal. Los opioides por vía epidural se han empleado ampliamente en adultos, pero con una frecuencia mucho menor en pediatría. En este artículo se repasan los distintos estudios que han evaluado sus efectos en pediatría, haciendo referencia a la farmacocinética, consideraciones clínicas y posibles efectos adversos tras la administración de morfina, fentanilo o tramadol por vía epidural. © 2005 Sociedad Española del Dolor. Publicado por Arán Ediciones, S. L.

Palabras clave: Opioides. Pediatría. Analgesia epidural.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN
2. MORFINA
 - 2.1. Farmacocinética
 - 2.2. Consideraciones clínicas
 - 2.3. Complicaciones
3. FENTANILO
 - 3.1. Farmacocinética
 - 3.2. Consideraciones clínicas
 - 3.3. Complicaciones
4. TRAMADOL
 - 4.1. Farmacocinética
 - 4.2. Consideraciones clínicas
 - 4.3. Complicaciones

1. INTRODUCCIÓN

Los opioides actúan sobre receptores específicos, ampliamente distribuidos por el sistema nervioso central, así como a nivel periférico. La interacción es saturable y competitiva. La inyección de opioides en el espacio epidural permite su unión a los receptores pre y post-sinápticos de la sustancia gelatinosa del asta dorsal medular. Hay un elevado número de receptores opioides en esta localización, siendo la mayoría receptores μ , seguidos de κ y δ . La activación de los receptores μ produce analgesia supraespinal y espinal, depresión respiratoria y bradicardia. Los receptores κ median analgesia espinal y sedación, mientras que los receptores δ participan en la analgesia supraespinal y espinal. Cuando los bloqueamos, se produce una interrupción de la transmisión nociceptiva, sin producir bloqueo simpático ni motor.

Tras la administración epidural, se distribuyen hacia la circulación sistémica o bien penetran hasta el LCR para acceder a la médula espinal y producir analgesia (1). El paso del opioide hacia la circulación o LCR depende fundamentalmente de la liposolubilidad del fármaco (2). El inicio de la analgesia es más rápido cuanto más liposoluble es el opioide, sin embargo, la duración de acción es menor. Una vez en el LCR, se favorece la difusión rostral y este hecho

expone al paciente a mayor riesgo de depresión respiratoria tardía, pero por otro lado, puede ser ventajoso si el catéter epidural se encuentra a cierta distancia de los dermatomas que interesa analgesiar (3).

La combinación de opioides con anestésicos locales es una práctica recomendable, ya que con el opioide conseguiremos una analgesia superior por sinergia y por potenciación del efecto del anestésico local por sensibilización del nervio periférico al fijarse a sus receptores específicos (4,5).

La administración de opioides por vía epidural confiere un estado de analgesia al tiempo que disminuye el riesgo de efectos adversos asociados a la administración parenteral de estos mismos fármacos (6). No obstante, no podemos despreciar los posibles efectos adversos:

—La depresión respiratoria es la complicación más importante asociada a la administración de opioides por vía epidural, al igual que ocurre con otras vías de administración. Es dosis dependiente, con un rango que va desde una disminución de la sensibilidad al CO_2 hasta la depresión respiratoria. La depresión respiratoria es bifásica: tiene un pico de frecuencia precoz consecuencia de la absorción sanguínea rápida y de la distribución del morfíno hacia el LCR, pudiendo aparecer entre media hora y dos horas tras la inyección epidural; y un pico de frecuencia tardío que puede deberse a la difusión cerebral a partir del LCR, puede aparecer entre 6 y 12 horas tras su administración, pudiendo persistir incluso hasta 22 horas. Esta potencial complicación obliga a la monitorización respiratoria del niño. Es importante reconocer la necesidad de evaluar la profundidad de la respiración y no centrarnos únicamente en la frecuencia respiratoria, ya que a menudo los pacientes desarrollan una disminución de la ventilación pulmonar antes de la reducción en la frecuencia respiratoria, lo que da lugar a hipoventilación alveolar y a la posibilidad de hipercapnia e hipoxemia. La presencia de dolor es incompatible con la depresión respiratoria (7). La profilaxis de la depresión respiratoria se basa en controlar el uso simultáneo de opiáceos por vía parenteral, basándonos en los siguientes estimadores (Tabla I).

—*Retención urinaria:* puede constituir el efecto secundario más frecuente en el transcurso de la perfusión epidural pediátrica o tras la misma. Está causado por atonía vesical, aumento del tono del esfínter y anulación del reflejo miccional. Se debe a la acción espinal de los opioides y al bloqueo de las metámeras sacras. Es recomendable la exploración abdominal repetida para descartar la formación de globo vesical. En caso

TABLA I. PROFILAXIS DE LA DEPRESIÓN RESPIRATORIA TRAS ANALGESIA EPIDURAL EN NIÑOS

-
- Identificar las poblaciones de riesgo (menores de un año) por la mayor sensibilidad a los opiáceos y la inmadurez de la barrera hematoencefálica y hepática
 - Informar en el postoperatorio a los padres de dicho riesgo y pedir colaboración
 - Disponer de los fármacos para la reanimación tipo naloxona
 - En posición sedente, la posición es menos factible que en decúbito
-

de retención urinaria habrá que colocar una sonda urinaria temporalmente al niño, ya que el problema se resuelve espontáneamente en 14-15 horas. Como último recurso podremos recurrir a la naloxona (5).

—*Náuseas y vómitos*: suelen parecer 4-5 horas después de iniciada la perfusión, y tienen su origen en la migración rostral del opioide hasta la zona gatillo quimiorreceptora y los centros del vómito. Este síntoma suele remitir rápidamente y de forma espontánea en los niños, por lo que no suele requerir el uso de antieméticos. En caso de decidir su uso, el más clásico es la metoclopramida, y en los vómitos rebeldes el ondansetrón.

—*Prurito*: este es un efecto frecuente tras la administración de opioides por vía epidural. Generalmente no es muy intenso y se limita a la cara (región peribucal y nasal). El mecanismo por el cual se produce no es bien conocido ya que suele aparecer horas después de la administración del fármaco y no existen pruebas de la liberación de histamina. El hecho de que los antagonistas de los receptores mu son capaces de revertir el prurito, sugiere que el mecanismo puede ser central y mediado por los receptores mu. La generalización del prurito, al resto del organismo puede considerarse un signo premonitorio de aparición de depresión respiratoria a las horas siguientes.

—Los *efectos neurológicos* centrales como la somnolencia, sedación o disforia son frecuentes. No obstante, habrá que prestar atención a una somnolencia excesiva, ya que esta debe hacer temer la aparición inminente de depresión respiratoria

2. MORFINA

La morfina es el analgésico opioide agonista más utilizado para el tratamiento del dolor agudo o

crónico, constituye el analgésico estándar con el que se comparan los nuevos analgésicos (8).

2.1. Farmacocinética

La morfina es poco liposoluble, por lo que el tiempo de latencia es menor y permanece más tiempo en el LCR, siendo el efecto pico más duradero (1). En diversos estudios se ha constatado una máxima concentración plasmática de morfina a los 10 minutos tras administración epidural (9-11). La morfina provoca una analgesia de mayor duración y puede ascender por el canal raquídeo hacia niveles medulares más altos. En el niño el inicio de acción es más rápido que en el adulto con un amplio rango de duración (4-24 horas). Estos parámetros son además impredecibles en los niños de más corta edad (12).

Debe emplearse la morfina sin conservantes y diluida en suero fisiológico (3 a 10 ml según la edad del paciente).

Es metabolizada principalmente en el hígado, vía glucurono-conjugación. La vida media de eliminación es mayor en neonatos (6-7 horas) que en lactantes (3-4 horas) y en los adultos (2 horas). En los neonatos se encuentra alterada la vida media de eliminación y el aclaramiento de los opiáceos, debido a una inmadurez del sistema microsomal hepático, precisando del sistema citocromo P-450, que es deficitario (13). A partir de los 6 meses la aclaración de morfina es completa, pues mejora la glucuroconjugación (5).

La dosis de morfina oscila entre 30 y 100 mg.kg⁻¹. No obstante dosis mayores de 40 mg.kg⁻¹ se han asociado con un mayor riesgo de sufrir efectos colaterales (14,15), por lo que distintos autores recomiendan administrar una dosis de 33 mg.kg⁻¹ por su seguridad y ausencia de relación de efectos adversos (16).

2.2. Consideraciones clínicas

La morfina administrada por vía epidural se ha empleado ampliamente en adultos, pero con una frecuencia mucho menor en pediatría. Diversos estudios han evaluado sus efectos en pediatría. En 1981, Jensen (17) fue el pionero en la administración de morfina por vía caudal en pediatría; se utilizaron 3 dosis diferentes (0,033-0,067 y 0,10 mg.kg⁻¹), en niños con edades comprendidas entre 1-8 años y que eran sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores infradiafragmáticas y demostró que la du-

ración de la analgesia era mayor (13,3 h) cuando empleaba la dosis más alta. En reparación de hipospadias una dosis de morfina caudal de 0,05 mg.kg⁻¹ produjo una analgesia de una media de 20 horas (rango entre 10 y 36 horas) al compararla con bupivacaína 0,25% (0,5 mg.kg⁻¹), cuyo efecto analgésico duró 6 horas.

En 1987, Krane y cols. (18) compararon una única dosis de morfina de 0,1 mg.kg⁻¹ en el espacio caudal con 1 ml.kg⁻¹ de bupivacaína 0,25% más epinefrina 1:200000 y con 0,1 mg.kg⁻¹ de morfina endovenosa, obteniendo una duración de la analgesia de 12 horas con morfina caudal, 5 horas con la administración de bupivacaína y 0,75 horas en el grupo que recibió la morfina endovenosa.

Valley y cols. (19) realizaron un estudio prospectivo en el que se incluyeron 138 pacientes (de los cuales más de un 30% eran menores de 6 años de edad) cuyo objetivo era comprobar la efectividad de la morfina caudal. Se les administró 0,07 mg.kg⁻¹ de morfina caudal, con lo que se consiguió un efecto analgésico en la mayoría de los pacientes y un 75% de estos no requirieron analgesia suplementaria hasta 10 horas después de administrada la morfina.

La morfina por vía epidural suele asociarse a anestésico local para el alivio del dolor en el postoperatorio (20). Son claros los efectos sinérgicos existentes entre los opioides y los anestésicos locales (AL) administrados por vía epidural. Wolf y cols. realizaron un estudio en el que comparaban el efecto analgésico de la bupivacaína con la adición de morfina por vía epidural. Se comprobó que el uso de 0,05 mg.kg⁻¹ de morfina con 0,75 ml.kg⁻¹ de bupivacaína 0,125% produce un aumento en la duración del bloqueo y mejora la calidad de este; en este estudio ningún paciente requirió opioides postoperatorios, en comparación con el 50% de los que recibieron únicamente bupivacaína, que requirieron analgesia opioide adicional (21).

Posteriormente se han llevado a cabo diversos estudios en los que se ha constatado la eficacia de este opioide epidural: se ha empleado para aliviar el dolor en el postoperatorio de cirugía mayor abdominal, obteniéndose una excelente analgesia a cambio de escasos efectos adversos (22); para el tratamiento del dolor en el postoperatorio de cirugía cardíaca (23); cirugía urogenital (24); tras toracotomía (25). Se ha comparado con la administración por vía intravenosa controlada por el paciente llegándose a la conclusión de que con ambas formas de administración se consigue un buen control del dolor, con atenuación de la respuesta hormonal (26).

2.3. Complicaciones

Los efectos secundarios son los propios de todos los opioides. Ya hemos mencionado que la depresión respiratoria es la más importante. Hay estudios en los que dosis de 50 µg.kg⁻¹ disminuyeron la sensibilidad al CO₂ hasta 22 horas después de su administración (11).

En 1988, Krane objetivó un caso de depresión respiratoria 3,5 horas después de la administración de morfina epidural (27).

En el estudio realizado por Valley y cols. en 1991 (16) se observaron 11 casos de depresión respiratoria. El tiempo promedio entre la administración de morfina caudal y el comienzo de la depresión respiratoria fue de dos horas y no hubo ningún caso después de 12 horas. Todos los casos de depresión respiratoria fueron tratados con éxito mediante la administración de un bolo de naloxona (5 a 20 µg.kg⁻¹) seguido de una infusión de naloxona entre 2 y 10 µg.kg⁻¹.h⁻¹. En este estudio se llegó a la conclusión de que había una serie de factores cuyo riesgo podía predisponer a la depresión respiratoria: niños menores de un año; presencia de catéteres; recibir narcóticos por otra vía de forma concomitante. Debido a que a que la potencial depresión respiratoria puede traer consecuencias graves, es importante llevar a cabo determinadas precauciones (24).

La frecuencia de náuseas y vómitos oscila en un rango tan amplio como del 10 al 80% (28).

Con respecto al prurito, no existen evidencias de que la dosis ni la vía de administración de la morfina tengan relación (29).

Los movimientos tónico-clónicos: aunque están descritos tras la administración de morfina epidural, su aparición es muy infrecuente (30).

Hay una serie de recomendaciones para el uso de morfina en analgesia regional central, que se enumeran en la Tabla II.

TABLA II. RECOMENDACIONES PARA EL USO DE MORFINA EN ANALGESIA REGIONAL CENTRAL

- No sobrepasar las dosis recomendadas: 30-50 µg.kg⁻¹ de morfina, usar dosis menores en niños de menos de 6 meses de edad
- Mantener a los niños menores de seis meses con monitorización cardiorrespiratoria continua
- No usar opiáceos ni otros depresores de la respiración de forma concomitante
- Mantener una observación estrecha, con controles horarios de la frecuencia respiratoria
- Mantener el control clínico del paciente hasta 24 horas de la última dosis

3. FENTANILO

Es un agonista opioide derivado de la fenilpiperidina cuya potencia analgésica, dosis dependiente, es unas 50-100 veces superior a la morfina, gracias a su alta afinidad por los receptores mu.

3.1. Farmacocinética

Es un opioide muy liposoluble que se une rápidamente a estos receptores, y de forma similar es absorbido por las venas epidurales, lo que hace que su eliminación y degradación también sea rápida, por lo que este fármaco se caracteriza por un rápido efecto de acción, aproximadamente 15 minutos, pero de corta duración, entre 4-6 horas en inyección única (31). Esto hace necesaria la utilización de un catéter epidural de infusión continua para asegurar su eficacia. Los opiáceos lipofílicos a nivel epidural, consiguen una analgesia segmentaria selectiva, con menos efectos secundarios potenciales por su menor difusión rostral, con escasa incidencia de depresión respiratoria. Fentanilo es en parte absorbido por las venas epidurales pasando a la circulación sistémica más rápidamente que si se hubiera inyectado intramuscularmente, además se fija a la grasa epidural por lo que es poca la cantidad disponible que puede migrar en dirección rostral (5).

La dosis recomendada de fentanilo epidural debe ser la menor concentración del fármaco que produzca una analgesia suficiente con mínimos efectos secundarios, así se recomienda en infusión continua una dosis entre 0,5 y 1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ disuelto en suero salino o en anestésico local, generalmente bupivacaína 0,125% o ropivacaína 0,2%, para conseguir un volumen suficiente que estará en función de la localización del catéter y de los segmentos que deseamos bloquear. La vida media del fármaco se ve alargada en recién nacidos y lactantes, donde sería importante disminuir las dosis para evitar el riesgo de sobredosificación.

3.2. Consideraciones clínicas

La administración epidural de fentanilo asociado a anestésicos locales a dosis bajas es una práctica común que proporciona analgesia postoperatoria en un 80% de los pacientes, con mínimas complicaciones.

Son múltiples los estudios para demostrar en niños la eficacia de fentanilo a nivel epidural, la dosis necesaria para conseguir una buena analgesia y los efectos

secundarios más frecuentes, con diferentes resultados según los autores. Así Lejus y cols. (32,33) investigaron el fármaco a nivel epidural en la analgesia postoperatoria concluyendo que 5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{día}^{-1}$ es una dosis suficiente y efectiva equivalente a 50 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ de morfina epidural que proporciona un control excelente del dolor al asociarlo con bupivacaína 0,185%. Para otros autores la combinación de fentanilo 1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ a un anestésico local tras bloqueo caudal en niños, produce una anestesia significativamente más rápida y prolongada, entre 1 y 3 horas (34,35). Wandana y cols. (36) recomiendan en anestesia caudal la asociación de bupivacaína 0,125% con fentanilo 1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ para la intervención de hernia inguinal donde obtienen una analgesia satisfactoria con escasos efectos secundarios. Carr y cols. (37) recomiendan entre 1-3 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ de fentanilo asociado a 0,1-0,125% de bupivacaína en el postoperatorio de anestésicos epidurales en niños. No todos los estudios demuestran el beneficio del fármaco, así Lerman y cols. (38), en un estudio multicéntrico con levobupivacaína asociada a fentanilo en anestesia caudal en niños, no encuentran beneficio en la asociación de fentanilo 1 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ y 0,0625% de levobupivacaína comparándolo con levobupivacaína 0,0625%, obteniendo en ambos casos una analgesia que se prolongó durante 24 horas.

3.3. Complicaciones

La asociación de fentanilo epidural al anestésico local no está exenta de complicaciones; estas son las propias del opiáceo: náuseas, vómitos, prurito, retención urinaria, sedación y la depresión respiratoria. Estas complicaciones son dosis dependientes y a dosis de 5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{día}^{-1}$ se desarrollan: náuseas y vómitos 14%, prurito 0,6%, retención urinaria 17% (34), complicaciones menores y fácilmente reversibles que en la mayoría de los casos no requieren tratamiento. En caso de aparición son fácilmente reversibles con tratamiento sintomático. Gharsallah y cols. (39) compararon dos dosis de fentanilo, 0,5 y 1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ asociado a bupivacaína 0,25% a 1 $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ en cirugía ortopédica y urogenital infantil obteniendo igual calidad analgésica y como único efecto secundario la aparición de náuseas y vómitos que fue del 24 y 20%, respectivamente, que en ningún caso necesitó tratamiento.

La concentración plasmática de fentanilo que se asocia con depresión respiratoria no está determinada, pero se ha objetivado que concentraciones plasmáticas superiores a 1,5 $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ producen una alteración en el dióxido de carbono. La depresión

respiratoria en el adulto se ha descrito con concentraciones plasmáticas menores de 1 ng.ml^{-1} , mientras que en niños esta concentración debe ser mayor a esta cifra para producir el mismo efecto. Las concentraciones plasmáticas de fentanilo alcanzadas con una dosis de $5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{día}^{-1}$ por vía epidural son muy bajas, $0,117\text{-}0,247 \text{ ng.ml}^{-1}$. Se trata de la media máxima alcanzada a los 20-30 minutos tras su administración y que se mantiene incluso tras 48 horas (40). Aun así, las bajas concentraciones plasmáticas obtenidas tras la inyección de $5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{día}^{-1}$ de fentanilo no descartan la posibilidad de producir depresión respiratoria.

Wood y cols. (41) presentan dos casos de complicación respiratoria tras la administración de bupivacaína $0,125\text{-}0,1\%$ con $1 \mu\text{g.ml}^{-1}$ de fentanilo a una velocidad de $0,5 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$, que se solucionan con la administración de O_2 y/o retirar la infusión. Debido a la gran liposolubilidad del fentanilo la migración rostral es mínima, siendo su localización segmentaria, por lo que hay que prestar especial cuidado a la localización de la punta del catéter a nivel epidural.

Aunque la posibilidad de depresión respiratoria es mínima, al usar fentanilo como coadyuvante en anestesia epidural en niños parece que sería recomendable la vigilancia de estos pacientes en unidades de reanimación si se disponen de los medios necesarios, para poder prevenir cualquier incidencia, no siendo estrictamente necesario para la utilización de fentanilo epidural ya que los beneficios que aporta parecen ser importantes frente a la baja incidencia de complicaciones que presenta.

4. TRAMADOL

Es el más reciente de los opioides sintéticos empleados en España, donde se ha comenzado su comercialización en 1991 (42). Tiene baja afinidad por los receptores μ , κ y δ (43). No obstante su potencia analgésica respecto a la morfina es $1/10$ por vía parenteral y $1/30$ por vía espinal (44), debido a un mecanismo opioide de acción básicamente central, al aumento de la actividad monoaminérgica a nivel de la médula espinal (45,46), y a la inhibición de la recaptación de 5-hidroxitriptamina (5-HT) y de noradrenalina (NA) en las terminaciones nerviosas serotoninérgicas y noradrenérgicas.

El tramadol utilizado en la clínica es una mezcla racémica en la proporción 1:1 formada por los enantiómeros (+) y (-) (47) obteniendo como resultado clínico final la suma sinérgica de los efectos de cada isómero, unidos a su metabolito activo (O desmetiltramadol), y el de sus respectivos enantiómeros (42).

Se recomienda una dosis $1\text{-}2 \text{ mg.kg}^{-1}$ (48).

4.1. Farmacocinética

Tras la administración de tramadol caudal hay una extensa absorción sistémica (49). Se metaboliza en el hígado mediante N y O-desmetilación y conjugaciones con ácido glucurónico y sulfato (50). El principal metabolito es el O-desmetiltramadol, siendo el único que posee actividad analgésica (43,51).

El 90% del tramadol y sus metabolitos se excretan en orina y el resto en heces, la vida media de eliminación es de 6 horas (47).

Las características farmacocinéticas del tramadol en niños de un año de edad son similares a las del adulto (48).

4.2. Consideraciones clínicas

Se han llevado a cabo múltiples estudios para establecer las características de la analgesia obtenida tras la administración epidural de tramadol, siendo menor la experiencia en niños.

Diversos estudios comparan la calidad analgésica obtenida con tramadol *versus* bupivacaína por vía caudal, obteniendo resultados contradictorios. Batra y cols. (52) objetivaron una mayor duración de la analgesia en el postoperatorio de cirugía de hipospadia en niños que recibieron 1 mg.kg^{-1} de tramadol que la obtenida con $1,25 \text{ mg}$ de bupivacaína. Senel y cols. (53) afirmaban que la adición de tramadol a la bupivacaína en el bloqueo caudal confiere una analgesia más duradera, basándose en los resultados del estudio realizado en 60 niños sometidos a herniorrafia. Torres y cols. (54) compararon los efectos analgésicos en el postoperatorio de cirugía de abdomen inferior tras la administración preoperatoria de $2,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ de bupivacaína *versus* 1 mg.kg^{-1} de tramadol. Los resultados del estudio indicaban que el efecto analgésico de ambos fármacos era similar en las tres primeras horas del postoperatorio, obteniendo un mejor control del dolor a partir de este momento, haciéndose esta diferencia estadísticamente significativa a partir de la 5ª hora y manteniéndose las diferencias hasta 12 horas.

Sin embargo, los resultados de otros estudios no son tan favorecedores

En un estudio realizado en 90 niños que eran sometidos a cirugía de hipospadia y recibían 2 mg.kg^{-1} de bupivacaína, 2 mg.kg^{-1} de tramadol o una combinación de ambos, se objetivó un peor control el dolor en los niños que recibieron tramadol, sin presentar

ninguna ventaja el grupo que recibió la mezcla, en comparación con la administración de bupivacaína (55). Gunduz y cols. (56) tampoco encontraron una mayor duración de la analgesia postoperatoria cuando se añadía tramadol a la administración de bupivacaína caudal.

Tampoco hay unanimidad en cuanto a la vía de administración más eficaz. Se ha comparado la administración de 2 mg de tramadol por vía caudal *versus* esta misma dosis administrada intravenosa en 134 niños sometidos a cirugía de reparación de hipospadia. En este estudio se llegaba a la conclusión de que la administración caudal de tramadol confiere un estado de analgesia mayor y más duradero que con la administración intravenosa (57). Sin embargo estos resultados difieren de las conclusiones a las que llegó De Beer en un estudio en el que se confirmaba que tras la administración de tramadol por vía epidural, este es absorbido por vía sistémica, resultando eficacia similar que tras la administración endovenosa. Este estudio concluye afirmando que no habría ventajas en su utilización en anestesia epidural caudal (58).

4.3. Complicaciones

Es importante destacar que la mayor ventaja que presenta el tramadol es la mínima depresión respiratoria asociada a dosis terapéutica (48).

Vickers y cols. (59) realizaron un estudio comparativo con la morfina en el que concluían que a dosis equianalgésicas, el tramadol tiene mucho menos efecto sobre el centro respiratorio y de menor duración. Únicamente con dosis de 2 mg.kg⁻¹ se obtuvieron efectos importantes sobre la frecuencia respiratoria, sin encontrar relación entre la dosis de tramadol y los parámetros volumen minuto y pCO₂.

En el estudio realizado por Torres y cols. (54) tampoco se observaron indicios de depresión respiratoria a la dosis empleada. En cuanto a la aparición de otros efectos adversos relacionados con la administración de opioides por vía epidural: el grado de sedación fue mayor en el grupo tramadol de forma estadísticamente significativa. El prurito también demostró diferencias significativas y sólo se produjo en el grupo tramadol; hubo una mayor incidencia de retención urinaria en los niños que recibieron tramadol, pero sin significación estadística, y sorprendentemente la aparición de náuseas fue más frecuente en el grupo que recibió bupivacaína, de forma no significativa.

CORRESPONDENCIA:

Luis M. Torres
Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor
Hospital Universitario Puerta del Mar
Avda. Ana de Viya, 21
11001 Cádiz
Telf.: 956 002 897
Fax: 956 002 984
e-mail: luismtorres@arrakis.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Volles DF, McGory R. Pharmacokinetic considerations. *Crit Care Clin* 1999; 15: 55-75.
2. De León-Casasola OA, Lema MJ. Postoperative epidural opioid analgesia: what are the choices? *Anesth Analg* 1996; 83: 867-75.
3. Mandabach MG. Intrathecal and epidural analgesia. *Crit Care Clin* 1999; 15: 105-18.
4. Kaneko M, Saito Y, Kirihara Y, Collins JG, Kosaka Y. Synergistic antinociceptive interaction alter epidural coadministration of morphine and lidocaine in the rat. *Anesthesiology* 1994; 80: 137-50.
5. López García JC, Castejón J, Moreno M, Ramírez-Navarro A. Anestesia multimodal infantil: analgesia epidural. *Rev Soc Esp Dolor* 2004; 11: 420-9.
6. Anzai Y, Nishikawa T. Thoracic epidural clonidine and morphine for postoperative pain relief. *Can J Anaesth* 1995; 42: 292-7.
7. Weightman WM. Respiratory arrest during epidural infusion of bupivacaine and fentanyl. *Anest Intensive Care* 1991; 19: 282-4.
8. Lugo RA, Kern SE. Clinical pharmacokinetics. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2002; 16(4): 5-18.
9. Chauvin M, Samii K, Scherman JM, Sanduk P, Bourdon R, Viras P. Plasma pharmacokinetics of morphine alter i.m., extradural and intrathecal administration. *Br J Anaesth* 1982; 54: 843-7.
10. Wolf AR, Hobbs AJ, Hughes D, Prys-Roberts C. Combined bupivacaine/morphine caudals: duration of analgesia and plasmamorphine concentration. *Anesthesiology* 1989; 71: A1015.
11. Attia J, Ecoffey C, Sandouk P, Gross JB, Samii K. Epidural morphine in children: pharmacokinetics and CO₂ sensitivity. *Anesthesiology* 1986; 65: 590-4.
12. Cohen D. Management of postoperative pain in children. In: Schechter NL, Berde CHB, Master M, eds. *Pain in infants, childrens and adolescents*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1993. p. 357-83.
13. Snack KA. Manejo del dolor en pediatría. *Rev Col Anest* 1995; 23 (2): 165-74.
14. Karl HW, Tyler DC, Krane EJ. Respiratory depression alter low-dose caudal morphine. *Can J Anaesth* 1996; 43: 1065-7.
15. Vila R, Miguel E, Montferrer N, Barat G, Fernández C, González E, et al. Respiratory depresión following epidural morphine in an infant three months age. *Paediatr Anaesth* 1997; 7: 61-4.

16. Krane EJ, Jacobson LJ, Tyler DC. Caudal epidural morphine in children: A comparison of three doses. *Anesthesiology* 1988; 69: A763.
17. Jensen BH. Caudal blok for post-operative pain relief in children alter genital operations. A comparison between bupivacaine and morphine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1981; 25: 373-5.
18. Krane EJ, Jacobsen LE, Lynn AM, Parrot C, Tyler DC. Caudal morphine for postoperative analgesia in children: a comparison with caudal bupivacaine and intravenous morphine. *Anesth Analg* 1987; 66: 647-53.
19. Valley RB, Bailey AG. Caudal morphine for postoperative in infants and children: a report of 138 cases. *Anesth Analg* 1991; 72: 120-4.
20. Cucchiario G, Dagher C, Baujard C, Dubousset AM, Benhamou D. Side-effects of postoperative epidural analgesia in children: a randomized study comparing morphine and clonidine. *Paediatr Anaesth* 2003; 13 (4): 318-23.
21. Wolf AR, Hughes D, Wade A, Mather SJ, Prys-Roberts C. Postoperative analgesia after paediatric orchidopexy: evaluation of a bupivacaine: morphine mixture. *Br J Anaesth* 1990; 64: 430-5.
22. Henneberg SW, Hole P, Madsen de Hass I, Jensen PJ. Epidural morphine for postoperative pain relief in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37 (7): 664-7.
23. Shayevitz JR, Merkel S, O'Kelly SW, Reynolds PI, Gutstein HB. Lumbar epidural morphine infusions for children undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10 (2): 217-24.
24. Leong CK, Ng AS, Chew SL. Caudal morphine in paediatric patients: a comparison of two different doses in children after major urogenital surgery. *Ann Acad Med Singapore* 1998; 27 (3): 371-5.
25. Bozkurt P, Kaya G, Yeker Y, Altanta F, Bakan M, Hacibekiro M, et al. Effectiveness of morphine via thoracic epidural vs intravenous infusión on postthoracotomy pain and stress response in children. *Pediatric Anesthesia* 2004; 14 (9): 748-54.
26. Bozkurt P. The analgesic efficacy and neuroendocrine response in paediatric patients treated with two analgesic techniques: using morphine-epidural and patient-controlled analgesia. *Paediatr Anaesth* 2002; 12 (3): 248-54.
27. Krane EJ. Delayed respiratory depression in a child after caudal epidural morphine. *Anesth Analg* 1988; 67: 79-82.
28. Breivick H. Recommendations for foundations of a hospital-wide postoperative pain service: a European review. *Pain Digest* 1993; 3: 27-30.
29. Kjellberg F, Tramèr MR. Control farmacológico del prurito inducido por los opiáceos: revisión sistemática cuantitativa de ensayo randomizado. *European J Anaesthesiology* 2001; 18: 346-57.
30. Bailey PI, Stanley TH. Narcotic intravenous anesthetic in anesthesia. 3ª ed. Millar. New Cork: RD Churchill-Livigstone, 1990.
31. Torres LM. Anestesia Regional en Pediatría. Tratado de Anestesia y Reanimación, 2001.
32. Lejus C, Roussiere G, Testa S, Ganancia MF, Meignier M, Sauron R. Postoperative extradural analgesia in children. Comparison of morphine with fentanyl. *Br J Anaesth* 1994; 72: 156-9.
33. Lejus C, Surbled M, Schworerer D, Renaudin M, Bererd L, Pinaud M. Postoperative epidural analgesia with bupivacaine and fentanyl: hourly pain assessment in 348 paediatric. *Paediatr Anaesth* 2001; 11 (3): 327-32.
34. Constant I, Gall O, Gouyet L, Chauvin M, Murat I. Addition of clonidine or fentanyl to local anaesthetic prolongs the duration of surgical analgesia after sin shot caudal block in children. *Br J Anaesth* 1998; 80: 294-8.
35. Ganidagli S, Cetin H, Biricik HS, Cimtay I. Comparison of ropivacaine with a combination of ropivacaine and fentanyl for the caudal epidural anaesthesia of mares. *Vet Rec* 2004; 154: 329-32.
36. Wandana J, Neil R, Michael D, Donald S, Prasad R, Scott S. A comparison of two concentrations of bupivacaine and adrenaline with and without fentanyl in paediatric inguinal herniorrhaphy. *Paediatr Anaesth* 1999; 9: 317.
37. Carr AS, Fear DW, Sikich N, Bissonette B. Bupivacaine 0,125% produces motor block and weakness with fentanyl epidural analgesia in children. *Can J Anaesth* 1998; 45: 1054-60.
38. Lerman J, Nolan J, Eyres R, Schily M, Stoddart P, Bolton C, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of levobupivacaine with and without fentanyl after continuous epidural infusion in children: a multicenter trial. *Anesthesiology* 2003; 99: 1167-74.
39. Gharsallah A, Atallah T, Hmouda H, Kachoukh R, Chelbi S, Souguir S, et al. Evaluation of 2 dosages fentanyl in caudal anesthesia. A prospective randomized double-blind study. *Can Anesthesiol* 1996; 44 (5): 419-21.
40. Lejus C, Schwoerer D, Furia I, Le Moing JP, Leuron JC, Pinaud M. Fentanyl versus sulfentanyl: plasma concentrations during continuous epidural postoperative infusión in children. *Br J Anaesth* 2000; 85: 615-7.
41. Wood CE, Goresky GV, Klassen KA, Kuwahara B, Neil SG. Complications of continuous epidural infusions for postoperative analgesia in children. *Can J Anaesth* 1994; 41 (7): 555-60.
42. De Andrés J. Tramadol: Revisión. *Rev Soc Esp Dolor* 1995; 2: 42-52.
43. Hennies HH, Friderichs E, Schneider J. Receptor binding analgesic and antitussive potency of tramadol and other selected opioids. *Arzneimittel-forschung/ Drug Research* 1988; 38: 877-80.
44. Lee CR, McTavish D, Sorkin M. Tramadol: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs* 1993; 46: 313-40.
45. Driessen B, Reimann W. Interaction of the central analgesic tramadol with the uptake and release of 5-hydroxytryptamine in the rat brain in vitro. *Br J Pharmacol* 1992; 105: 147-51.
46. Raffa RB, Friderichs E, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanisms of action on tramadol an atypical opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Therap* 1992; 260: 275-89.

47. Stefan G, Armin S. Clinical pharmacology of tramadol. *Clinical Pharmacokinetics* 2004; 43 (13): 879-923.
48. Tang K. Pharmacokinetics of tramadol in children after intravenous (iv) or caudal epidural administration. *The Journal Club* 2000; 8 (3).
49. Murthy BV, Pandya KS, Broker PD, Murria A, Lintz W, Terlinden R. Pharmacokinetics of tramadol in children after iv or caudal epidural administration. *Br J Anaesthesia* 2000; 84 (3): 346-9.
50. Lintz W, Erlaccin S, Frankus E, Uragg H. Biotransformation of tramadol in man and animal. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 1981; 31: 1932-43.
51. Friderichs E, Becker R. Correlation of tramadol and M1 serum levels with antinociceptive activity in mice. *Archives of Pharmacology* 1991 (Supl. 9): 343.
52. Batra YK, Prasad MK, Arya VK, Cari P, Yaddanapudi L. Comparison of caudal tramadol vs bupivacaine for postoperative analgesia in children undergoing hypospadias surgery. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999; 37 (5): 238-42.
53. Senel AC, Akyol A, Dohman D, Solak M. Caudal bupivacaine-tramadol combination for postoperative analgesia in pediatric herniorrhaphy. *ACTA Anaesthesiologica Scandinavica* 2001; 45: 786-9.
54. Torres LM, Almarcha JM, Calderón E, de Antonio P, López-Fernández J, Pérez-Pérez A. Analgesia caudal postoperatoria en pediatria. Bupivacaína vs tramadol. *Rev Soc Esp Dolor* 1995; 2: 237-41.
55. Prosser DP, Davis A, Broker PD, Murray A. Caudal tramadol for postoperative analgesia in pediatric hypospadias surgery. *Br J Anaesthesia* 1997; 79 (3): 293-6.
56. Gunduz M, Ozcengiz D, Ozbek H, Isik G. A comparison of single dose caudal tramadol, tramadol plus bupivacaine and bupivacaine administration for postoperative analgesia in children. *Pediatric Anaesthesia* 2001; 11 (3): 323-6.
57. Gunes Y, Gunduz M, Unlugenc H, Ozalevli M, Ozcengiz D. Comparison of caudal vs intravenous tramadol administered either preoperatively or postoperatively for pain relief in boys. *Pediatr Anesthesia* 2004; 14 (4): 324-8.
58. De Beer DA, Thomas ML. Caudal additives in children-solutions or problem? *Br J Anaesth* 2003; 90: 487-98.
59. Vickers MD, O'Flaherty D, Szekely SM, Read M, Yoshizumi J. Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia* 1992; 47: 291-6.