

# Novedades acerca de las ventajas y desventajas del uso de opioides en pediatría

*What's new about the advantages and disadvantages of the use of opioids in pediatrics*

## Autores

- ❖ María Teresa Bahena Parra, MD.- Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales- UDCA- tere-bahena@hotmail.com
- ❖ Karen Vanessa Rodríguez Gil, MD- Fundación Universitaria San Martín – FUSM. ka100pre@gmail.com
- ❖ Julieth Patricia Rosero Rosero, MD.- Universidad del Valle- patyrosero@hotmail.com
- ❖ Angie Daniela Soler Restrepo, MD.-Universidad Nacional de Colombia-danisoler2010@gmail.com

Recibido: 18/12/2109  
Aprobado: 6/03/2020

## Resumen

**Introducción:** El uso de opioides en pediatría ha venido en aumento en las últimas dos décadas, destacándose su uso en el manejo del dolor perioperatorio y post operatorio, procedimientos asociado a dolor en uci neonatal y pediátrica, manejo en emergencias médicas como síndromes de abstinencia, trauma. Se hace necesario una revisión sistemática, de evidencia encontrada en bases de datos, acerca de las ventajas y desventajas del uso de opioides en pediatría, para hacer un uso racional de estos medicamentos en niños, y evitar efectos adversos asociados a su uso. Los múltiples usos de opioides en población pediátrica indica la necesidad de continuar realizando estudios para identificar el riesgo beneficio de los mismos en el ámbito intra y extra hospitalario y de una educación a los padres acerca del uso adecuado de los mismos.

**Objetivo:** Resumir las ventajas y desventajas del uso de los opioides en pediatría en el escenario hospitalario, así como su farmacocinética, farmacodinamia que influyen en la efectividad y seguridad de esos medicamentos.

**Método:** Se realizó una revisión sistemática de literatura de artículos científicos en bases de datos, entre ellas, PUBMED y google académico. Como criterio de inclusión se tuvo en cuenta artículos publicados entre el 1 de junio 2019 a febrero de 2020, que incluyeran avances hasta el día de hoy sobre el uso de opioides en la población pediátrica. Se incluyeron todos aquellos artículos que pertenecieran a ensayos clínicos, estudio de cohorte, serie de caso, como criterios de exclusión artículos publicados. Después de que se realizó una búsqueda exhaustiva de más de 300 artículos, se seleccionan 100 artículos en los que se basó este artículo.

**Resultados:** La atención de emergencias médicas pediátricas, manejo del dolor y la ansiedad son temas prioritarios en esta población. El estudio de analgesia adecuada en pediatría es escaso y los niños son la población vulnerable a recibir

una analgesia inadecuada por la falta de una adecuada evaluación del dolor, dudas sobre el uso de opioides en pediatría y no incluir estrategias no farmacológicas en el manejo del dolor (12). La morfina se ha utilizado con frecuencia en pacientes ventilados, pero la evidencia de eficacia analgésica es contradictoria (13,14). La importancia de un alivio del dolor en recién nacidos y lactantes es debido a que el dolor no tratado produce un aumento de los niveles de hormona del estrés y consecuencias conductuales prolongada (15). La morfina es el analgésico de primera opción en todo el mundo en el posoperatorio de pacientes sometidos a cirugías cardíacas de 0 a 36 meses. Los opioides son los analgésicos de elección en pacientes pediátricos quemados, la hidrocodona es el opioide más común administrado seguido de la morfina. En la enfermedad de células falciformes, especialmente en la crisis vaso oclusiva, donde los opioides son los analgésicos estándar y de primera elección para controlar el dolor

**Palabras clave:** Opioides, pediatría, analgesia, síndrome de abstinencia.

#### **Abstract**

**Introduction:** *The use of opioids in pediatrics has been increasing in the last two decades, highlighting its use in the management of perioperative and postoperative pain, procedures associated with pain in the neonatal and pediatric ICU, management in medical emergencies such as withdrawal syndromes, trauma. A systematic review, of evidence found in databases, about the advantages and disadvantages of the use of opioids in pediatrics is necessary to make rational use of these drugs in children, and avoid adverse effects associated with their use. The multiple uses of opioids in the pediatric population indicates the need to continue carrying out studies to identify the risk benefit of the same in the intra and extra hospital setting and to educate parents about the proper use of them.*

**Objective:** *Summarize the advantages and disadvantages of the use of opioids in pediatrics in the hospital setting, as well as their pharmacokinetics, pharmacodynamics that influence the effectiveness and safety of these medications.*

**Method:** *A literature review of scientific articles in databases, including PUBMED and google scholar, was conducted to obtain articles published between June 1, 2019 and February 2020, which include advances to date on use of opioids in the pediatric population, all those articles belonging to clinical trials, cohort study, case series were included. After a thorough search of more than 300 articles was performed, 100 articles on which this article was based are selected.*

**Results:** *The attention of pediatric medical emergencies, pain management and anxiety are priority topics in this population, the study of adequate analgesia in pediatrics is scarce and children are the vulnerable population to receive inadequate analgesia due to the lack of an adequate evaluation of pain. , doubts about the use of opioids in pediatrics and not including non-pharmacological strategies in pain management (12). Morphine has been used frequently in ventilated patients, but the evidence for analgesic efficacy is conflicting (13.14). The importance of pain relief in newborns and infants is because untreated pain causes increased stress hormone levels and prolonged behavioral consequences (15). Morphine is the painkiller of first choice worldwide in the postoperative period of patients undergoing cardiac surgery from zero to 36 months. Opioids are the pain relievers of choice in pediatric*

*burn patients, hydrocodone is the most common opioid given followed by morphine. In sickle cell disease especially in vaso-occlusive crisis, where opioids are the standard and first-choice pain relievers to control pain.*

**Keywords:** Opioids, pediatrics, analgesia, withdrawal symptoms

## Introducción

Los opioides son medicamentos de uso extenso en pediatría dentro de los cuales se incluye en dolor en paciente no ventilados que se someten a procedimientos como cribado para retinopatía y otros procedimientos dolorosos (1). Los opioides están relacionados con el síndrome de abstinencia neonatal y dentro de su tratamiento farmacológico se incluye el uso de opioides (2,3). También, se han utilizado los opioides en el manejo del dolor y la ansiedad en emergencias pediátricas (4), sedación preventiva durante la hipotermia donde se han evidenciado desventajas como el aumento de días de hospitalización y la hipotensión (5), aunque se sugiere su uso basado en regímenes ya establecidos basados en la farmacocinética de la morfina en paciente con hipotermia terapéutica (6).

El estudio de la farmacocinética farmacodinamia y farmacogenómica de los opioides tiene importancia en pediatría, ya que variaciones genéticas que biotrasforman la morfina y que por tanto puede acumularse, puede llegar a estar relacionado con ansiedad y síntomas depresivos a los 18 meses de edad (7). Los opioides también presentan algunas desventajas que se han descrito en la literatura en pacientes pediátricos, como el desarrollo de leucoencefalopatía tóxica por ingestión de opioides (8). Como se evidencia, son múltiples los usos que se le han venido atribuyendo a los opioides en pediatría, por lo que en la última década ha habido un aumento en el uso de opioides en población pediátrica, de vez en cuando, de manera inapropiada, contribuyendo a la epidemia de sobredosis en los EE.UU, observándose que en la última década se han aumentado las hospitalizaciones por intoxicaciones por opioides en menores de 20 años ocasionando trastornos por consumo opioides, sobredosis y muerte, siendo la sobredosis no intencional el 80% de los casos de muerte por sobredosis(9). Sin embargo, existen otras situaciones como en perioperatorios en pediatría donde ha disminuido el uso de opioides a favor de analgésicos no opioides (10).

El conocimiento y el proceder médico basado en evidencia científica es fundamental para realizar prácticas más seguras de prescripciones opioides en pediatría en el tratamiento del dolor pediátrico. En esta revisión se discuten recomendaciones para uso de opioides en circunstancias especiales como en recién nacidos ventilados y no ventilados, pacientes quemados, paciente con dolor que egresan de servicios de urgencias, etc., y algunos factores que

intervienen en la efectividad de los opioides en relación con la farmacodinamia, y genómica; también, se destacan desventajas y efectos adversos de los mismos (11).

## Historia

Los opioides se han usado por miles de años para el tratamiento del dolor. El término opio se refiere a una mezcla de alcaloides de la semilla de amapola. Opiode es el término usado ampliamente para describir todos los compuestos que trabajan en los receptores opioides. Los registros de papiro egipcio informaron uso de opio para aliviar el dolor (16).

## Mecanismo de acción ETC

Opio deriva del griego ópion “jugo”. Los árabes lo utilizaron para el tratamiento de las disenterías. Paracelso (1493-1541) dio a conocer las aplicaciones médicas del opio en Europa. Se obtiene de la amapola o adormidera *papaver sumniferum* (17).

La mayoría de los opioides clínicamente relevantes tienen su actividad primaria en el “receptor de morfina” o “receptores mu” iniciales y por lo tanto se consideran "agonistas mu". Los opioides son por tanto un grupo de fármacos caracterizados por poseer afinidad selectiva por los receptores opioides y causar analgesia de elevada intensidad sobre el sistema nervioso central (18).

Hay receptores opioides dentro del SNC como en todos los tejidos periféricos. Estos receptores normalmente son estimulados por péptidos endógenos (endorfinas, encefalinas y dinorfinas) producidos en respuesta a la estimulación nociva. En la imagen 1 se nombran los receptores opioides en función de agonistas o no para analgesia.

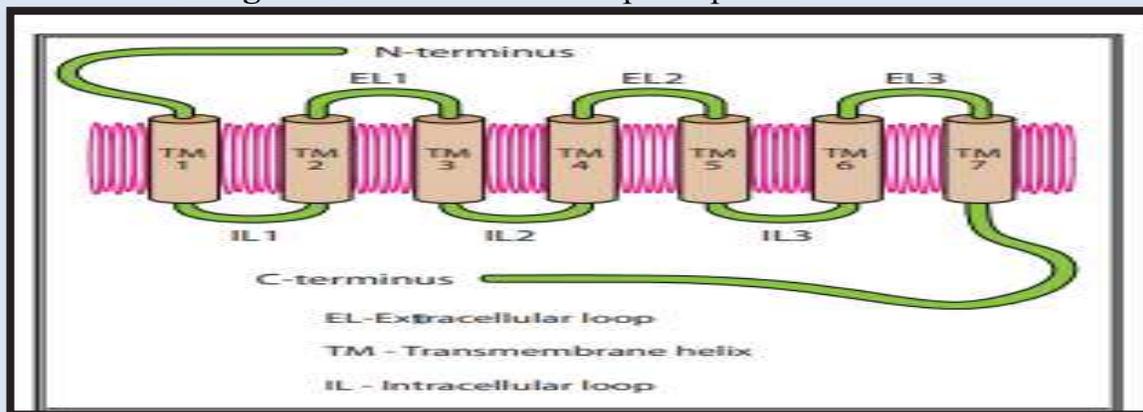
**Imagen 1.** Efectos analgésicos de los receptores opioides.

	<b>Mu (<math>\mu</math>)</b>	<b>Delta (<math>\delta</math>)</b>	<b>Kappa (<math>\kappa</math>)</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mu 1 – Analgesia</li> <li>• Mu 2 – Sedation, vomiting, respiratory depression, pruritus, euphoria, anorexia, urinary retention, physical dependence</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analgesia, spinal analgesia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analgesia, sedation, dyspnea, psychomimetic effects, miosis, respiratory depression, euphoria, dysphoria, dyspnea</li> </ul>
<b>Endogenous Peptides</b>			
Enkephalins	Agonist	Agonist	
$\beta$ -Endorphin	Agonist	Agonist	
Dynorphin A	Agonist		Agonist
<b>Agonists</b>			
Morphine	Agonist		Weak agonist
Codeine	Weak agonist	Weak agonist	
Fentanyl	Agonist		
Meperidine	Agonist	Agonist	
Methadone	Agonist		
<b>Antagonists</b>			
Naloxone	Antagonist	Weak Antagonist	Antagonist
Naltrexone	Antagonist	Weak Antagonist	Antagonist

**Fuente:** Tomada de Miller, Eriksson, Fleisher, Wiener-Kronish y Cohen, 2015

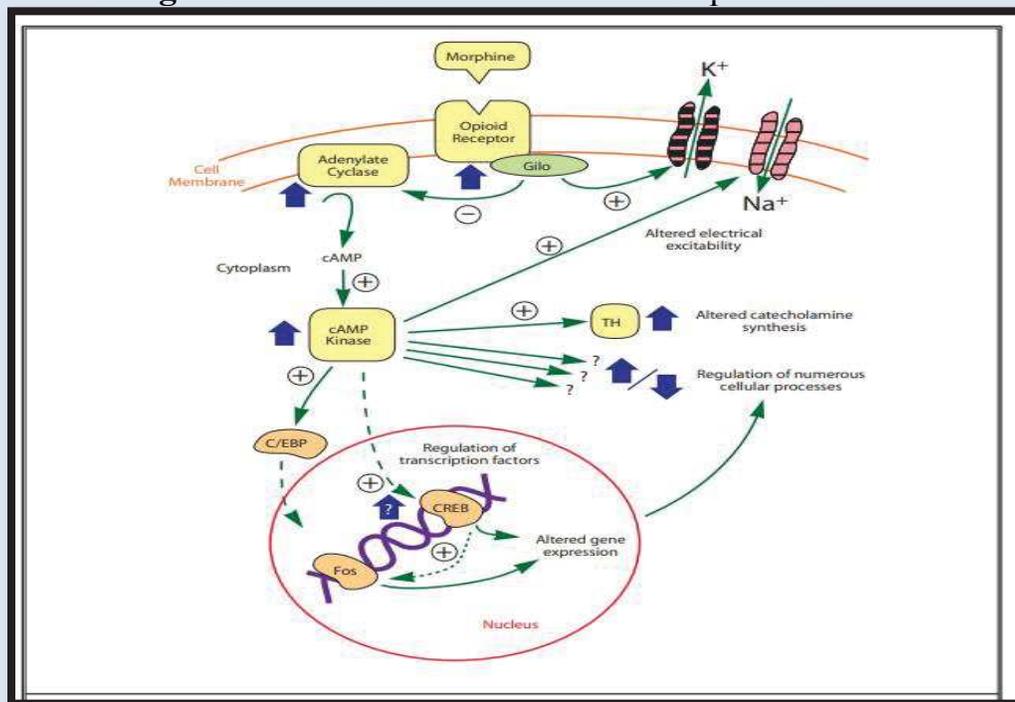
Cada receptor consiste en un extremo N extracelular, 7 giros helicoidales transmembrana, 3 bucles extracelulares e intracelulares y un extremo C intracelular (Imagen 2). Una vez que se activa el receptor, libera una porción de la proteína G, que se difunde dentro de la membrana hasta que alcanza su objetivo (ya sea una enzima o un canal iónico). Estos objetivos alteran la fosforilación de proteínas a través de la inhibición del AMP cíclico (cAMP) que actúa como un segundo mensajero dentro de la célula, lo que resulta en la activación de proteínas quinasas (efectos a corto plazo) y proteínas de transcripción génica y / o transcripción génica (efectos a largo plazo) (imagen 3 y 4) (19).

**Imagen 2.** Estructura del receptor opioide.



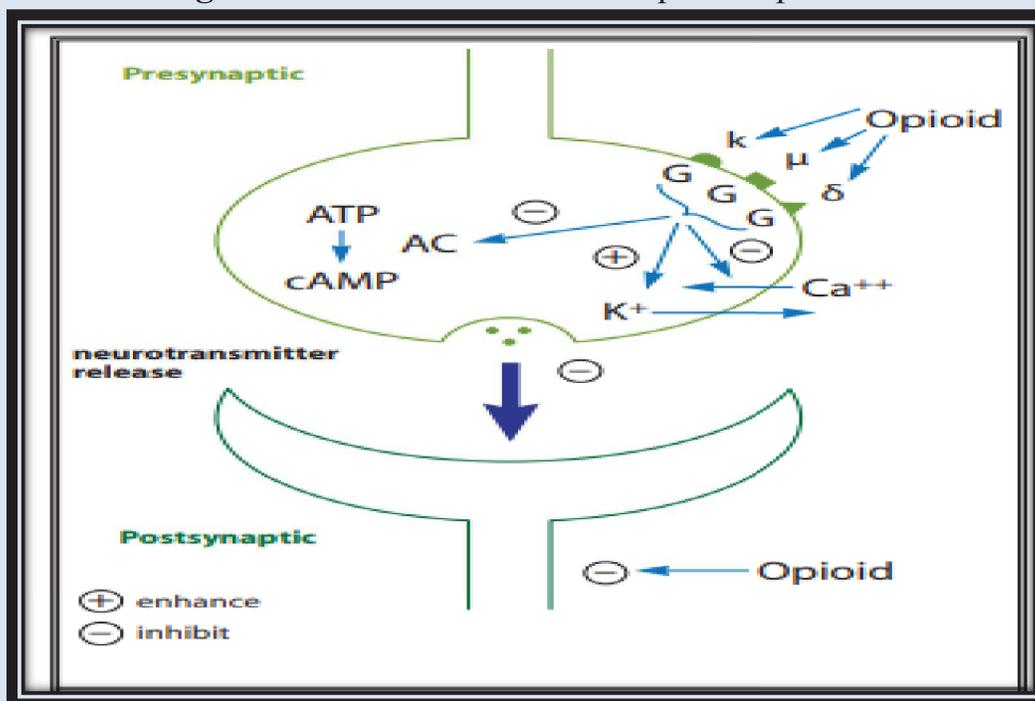
**Fuente:** Tomada de Miller, Eriksson, Fleisher, Wiener-Kronish y Cohen, 2015.

**Imagen 3.** Mecanismo de acción de los opiodes.



**Fuente:** Tomada de Miller, Eriksson, Fleisher, Wiener-Kronish y Cohen, 2015.

**Imagen 4.** Localización de los receptores opioides.



**Fuente:** Tomada de Miller, Eriksson, Fleisher, Wiener-Kronish y Cohen, 2015.

Los opioides sintéticos y los opioides endógenos activan los receptores pre sinápticos en las neuronas GABA, que inhiben la liberación de GABA en el área tegmental ventral. La inhibición de GABA permite que las neuronas dopaminérgicas se disparen más vigorosamente y la dopamina extra en el núcleo accumbens es intensamente placentera. Por lo tanto, los efectos variables de los opioides pueden estar relacionados con diversos grados de afinidad por los diversos receptores. Los opioides, en diversos grados, pueden antagonizar los receptores de aspartato de Nmetil-D (NMDA), activando las vías descendentes de dolor de serotonina y noradrenalina desde el tronco encefálico. La estimulación de estos mismos receptores NMDA puede provocar dolor neuropático y el desarrollo de la tolerancia (19).

En general, se supone que la mayor parte del metabolismo ocurre en el hígado. La tasa basal del metabolismo está determinada por la composición genética, el sexo, la edad y el entorno, incluida la dieta, el estado de la enfermedad y el uso simultáneo de medicamentos. No hay evidencia clara de metabolismo renal, aunque el riñón es un sitio importante de excreción. La mayoría de los opioides se metabolizan por glucuronidación o por el sistema P450 (CYP). También, hay evidencia de que el polimorfismo en el gen OPRM1 humano, que codifica el receptor del péptido opioide mu (MOP), también podría contribuir a la amplia variación en la sensibilidad a los opioides. Ikeda y cols., revisaron el estado actual del conocimiento con respecto a los genes del receptor

de opioides y concluyeron que las diferencias en los genes OPRM1 pueden afectar la analgesia, la tolerancia y la dependencia de los opioides; Otros estudios en ratones indican que este gen también podría desempeñar un papel en el abuso del alcohol y otras drogas de abuso no opioides (19).

El efecto analgésico de los opioides se debe principalmente a la unión a los receptores opioides  $\mu$ , pero algunos medicamentos también ejercen sus efectos a través de la unión de los receptores  $\kappa$  y  $\delta$ . Se clasifican en tres categorías principales: agonistas puros, agonistas parciales o agonistas-antagonistas mixtos (20).

## Los opioides en la población pediátrica

Los opioides se recetan actualmente en población pediátrica para manejo del dolor agudo, crónico y en pacientes con cáncer. El dolor pediátrico mal controlado puede terminar en dolor crónico y discapacidad en la edad adulta que corresponde al 73% de los niños y adolescentes. En EEUU se han implementado programas especializados de dolor centrado en el tratamiento hospitalario y ambulatorio del dolor agudo y crónico. En las dos últimas décadas se ha aumentado el uso de opioides en pacientes de todas las edades, incluyendo a la población pediátrica, debido a *marketing* agresivo a veces engañoso de compañías farmacéuticas, que contribuyen a prescripción de opioides inadecuados, habiendo limitación en estudios centrados en pediatría y opioides.

Dentro del manejo hospitalario se encuentra el síndrome de abstinencia neonatal (SAN), que es un conjunto de síntomas que experimenta un recién nacido como resultado de la exposición en el útero a los opioides, y no solo a estos, sino también, a otras drogas ilícitas como cocaína, cannabis y anfetaminas, afectan 6/ 1000 recién nacidos vivos en los Estados Unidos. Dentro de los síntomas que pueden desarrollarse se encuentra la irritabilidad, mala succión, hipertensión, bajo peso al nacer y convulsiones. Una puntuación de Finnegan  $> 8$  sugiere la exposición a opioides, los puntajes de los síntomas impulsarán la decisión de la terapia farmacológica y no farmacológica, sin embargo, todos los bebés, independientemente de las manifestaciones iniciales, deben ser tratados primero con enfoques no farmacológicos que, a su vez, no deben considerarse como la única alternativa a la terapia farmacológica, sino más bien, como la base sobre la cual se trata a todos los pacientes.

Aquellos que continúan teniendo síntomas a pesar de la atención de apoyo, deben ser tratados farmacológicamente. Es una carga importante de sufrimiento para los recién nacidos y sus familias, y contribuye a la ocupación de camas y genera costos en la atención médica. La atención médica para SAN incluye manejo farmacológico y no farmacológico. De ahí que estandarizar el manejo médico es complicado porque los síntomas difieren entre los pacientes.

Un estudio realizado por Zimmermann, Urs y col., sobre el tratamiento de la abstinencia de opioides en neonatos con morfina, fenobarbital o clorpromazina, un ensayo aleatorizado doble ciego, indicaron que ninguno de los tres medicamentos para control de síntomas de abstinencia en recién nacidos acertó la duración del tratamiento, sin embargo, solo un lactante asignado al manejo con morfina requirió un segundo fármaco para control de síntomas, a favor de este último. Otro estudio de Disher T y col., revisión sistemática, encontraron que la buprenorfina es el tratamiento óptimo para el tratamiento de la abstinencia neonatal, pero las limitaciones son considerables y la adopción a gran escala requiere un gran ensayo multicentrico (21, 22, 23).

El uso de opioides en el peri operatoria es otro tópico de importancia, ya que en estudios sobre la prescripción de opioides en procedimientos de urología pediátrico se evidenció la falta de estandarización del uso de opioides y una escasa educación peri operatoria de opioides constituyendo un inadecuado almacenamiento y eliminación del exceso de medicación opioide en casa (24). Un estudio realizado por Rizeg YK y col. acerca de las tendencias en la utilización peri operatoria de opioides en menores de 18 años de 2010 a 2017 en cirugías ambulatorio se encontró que la utilización de opioides está en descenso a favor de analgésicos no opioides como ketorolac endovenosos y acetaminofén endovenoso. Dentro de los opioides más utilizados se encontró la morfina EV, hidromorfona EV y oxicodona oral (24).

Dentro del uso de opioides en el posoperatorio encontramos que la morfina es el analgésico de primera opción en todo el mundo en el posoperatorio de pacientes sometidos a cirugías cardíacas de 0 a 36 meses Sin embargo, se ha asociado a menor aclaramiento de morfina en niños y mayor volumen de distribución después de cirugía cardíaca. Los niños sanos sometidos a cirugía no cardíaca eliminan morfina de manera más eficiente que los niños que se someten a cirugía cardíaca. La eliminación de morfina es más lenta en niños que requieren soporte inotrópico después de cirugía cardíaca. También, los efectos de la morfina hemodinámicos y respiratorios pueden conducir a una recuperación tardía y estancia prolongada en UCI pediátricos. Puede producir también obstrucción intestinal en niños pequeños en niños mayores: se evidencia náuseas vómito y prurito. Un estudio de Zeilmaker y col., un ensayo clínico multicentrico aleatorizado y controlado de morfina intravenosa versus paracetamol intravenoso después de cirugía cardíaca en recién nacidos y lactantes, evidencia que la administración de paracetamol iv intermitente en niños después de cirugía cardíaca puede reducir un 30% del requerimiento de morfina y por tanto menos reacciones adversas asociadas a los opioides (25).

En otros casos como en la cirugía urológica, como reparación de la hernia inguinal, circuncisión o cistoscopia, no está estandarizado el uso de opioides.

En estos casos se han encontrado un exceso promedio de hasta 9.8 dosis prescritas. Lo que indica una sobre prescripción del 64%, los pacientes que se les recetó opioides tenían sobrantes de medicamentos des semanas después de la cirugía (24). En otros casos de procedimientos quirúrgicos pediátricos se evidencian una variación en prácticas de prescripción de opioides, donde se requieren estandarización y adecuados conocimientos de opioides, para minimizar variabilidad y reducir la prescripción excesiva de los mismos (26).

Otro tipo de cirugía pediátrica en la que se utilizan los opioides es la amigdalectomía pediátrica. Es un procedimiento frecuente en pacientes con apnea obstructiva del sueño. Los opioides producen efectos secundarios respiratorios, por ello, se han estudiado otras opciones de manejo posoperatorio como protocolo de dexmedetomidina y bupivacina, donde se observa una disminución en el uso de opioides intra operatorios y disminución del uso de sevoflurano y mejora el control del dolor postoperatorio (27).

Otros usos en pediatría es en pacientes que se someten a procedimientos quirúrgicos como laparotomía. La infusión de opioides tipo fentanilo más levobupivacina controlada por el paciente con anestésicos locales fue efectiva para el tratamiento del dolor postoperatorio en pacientes pediátricos sometidos a laparotomía. *El uso de anestésicos locales redujo los requisitos totales de opioides y mejoró las puntuaciones de dolor.* Se asoció con menos efectos secundarios relacionados con los opioides, mejor recuperación intestinal, menor estadía en el hospital, movilización más temprana. *Este método podría ser la mejor opción para el tratamiento del dolor postoperatorio en niños sometidos a procedimientos quirúrgicos abdominales abiertos* (28).

La adición de morfina intratecal para manejo del dolor pos operatorio en cirugía de columna pediátrica, produjo un potente efecto analgésico en el postoperatorio inmediato. Los pacientes que recibieron morfina intratecal, no requirieron opiáceos en el primer día y consumieron menos opiáceos al segundo día postoperatorio. El uso de morfina intratecal no aumentó las complicaciones, como depresión respiratoria, náuseas, vómitos o prurito (29).

El uso de opioides es útil también en procedimientos asociados al dolor en unidad de cuidados intensivos neonatales. Los recién nacidos prematuros están expuestos a procedimientos dolorosos frecuentes y estímulos agitadores durante su hospitalización en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). El impacto neurobiológico adverso del dolor y el estrés en el recién nacido prematuro ha sido bien documentado, incluidos los resultados de neuroimagen y neuroconductales. Los enfoques farmacológicos y no farmacológicos se utilizan para reducir el impacto negativo del dolor y la agitación en el recién nacido prematuro, con la preocupación de los efectos adversos de la analgesia y los sedantes. Los opioides de acción rápida (fentanilo

o remifentanilo) se utilizan en la analgesia para procedimientos moderadamente dolorosos. La sedación crónica durante la ventilación mecánica invasiva representa un desafío continuo. Por ello, la contención apropiada y un ambiente óptimo deben ser estándar. Cuando se indique, la infusión de morfina en dosis bajas se puede utilizar con precaución y la infusión de dexmedetomidina se puede considerar como un complemento emergente (30).

Los opioides en pediatría también se han venido utilizando para paciente pediátrico con algún tipo de trauma. Este representa aproximadamente el 26% de todas las visitas pediátricas al servicio de urgencias. Una de las razones más frecuentes de visitas al servicio de urgencia, las fracturas de radio y clavícula y/o esguinces tienen las tasas más altas de prescripción de opioides. Así también, las edades entre 13 y 18 años tenían más probabilidad de recibir opioides.

Los medicamentos opioides más comúnmente administrados fueron acetaminofén más hidrocodona, acetaminofén codeína, morfina y acetaminofén más oxicodona. Esta última en especial en menores de 12 años (32). Siendo el trauma la principal causa de mortalidad en niños en EEUU, se hace necesario saber qué medicamentos narcóticos reciben estos pacientes para el dolor durante su estadía y al alta en los centros de trauma pediátrico. Sin embargo, no se encontró que existe escasez de conocimiento en relación con la educación de opioides, prácticas de prescripción y capacitación para el manejo del dolor en estos centros. Falta estandarización en este tema y se requiere protocolos para su prescripción y manejo, para evitar riesgos en salud de los menores (31).

Otras ventajas del uso de los opioides están en los niños quemados que requieren manejo analgésico, ya que la falta de control del dolor de quemaduras puede conducir a un mayor riesgo de dolor crónico, depresión, ideación suicida y trastorno de estrés postraumático. Además, contribuye al mal cumplimiento en la rehabilitación y potencia la hiperalgesia. Los opioides son los analgésicos de elección en pacientes pediátricos quemados, la hidrocodona es el opioide más común administrado, seguido de la morfina (32).

Un uso de los opioides a resaltar es en la enfermedad de células falciformes, especialmente en la crisis vaso oclusiva, donde los opioides son los analgésicos estándar y de primera elección para controlar el dolor, utilizándose el fentanilo intranasal como opción adecuada para mitigar el dolor de manera rápida y eficiente (33). Por último, también se ha utilizado en hipotermia terapéutica como método de sedación/ analgesia en paciente prematuros de más de 35 semanas, en unidad de cuidados intensivos neonatal donde se puede evidenciar que los recién nacidos expuestos a opioides experimentaron mayor duración de la asistencia respiratorio y fueron más propensos a recibir inotrópicos y óxido nítrico inhalado (34).

## Conclusiones

- ✓ El aumento en la prescripción de opioides en pediatría ha venido en aumento en la últimas dos décadas. Existen estudios extensos de los usos y efectos adversos de estos medicamentos en adultos, sin embargo, en pediatría, los estudios son limitados.
- ✓ Con la epidemia del uso de opioides se hizo necesario la búsqueda de artículos científicos que aporten evidencia científica sobre el adecuado uso de los mismos en pediatría, teniendo en cuenta las patologías a las cuales está documentado su uso, además de los efectos adversos que se pueden llegar a presentar asociado a la farmacocinética y farmacogenómica.
- ✓ El uso de opioides está documentado en dolor relacionado con enfermedades crónicas graves, procedimientos quirúrgicos mayores u otras afecciones graves como el cáncer, traumatismos multisistémicos y enfermedades crónicas graves como la anemia falciforme. A su vez, se han utilizado para el manejo del síndrome de abstinencia y en hipotermia terapéutica.
- ✓ A tener en cuenta: dentro de los efectos adversos documentados a parte de los ya conocidos por la literatura médica, se documentó la leuco encefalopatía toxica por opioides.

## Responsabilidades morales, éticas y bioéticas

**Protección de personas y animales:** los autores declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así como la integridad de los pacientes.

**Confidencialidad de datos:** Los autores declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

**Financiación:** No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

**Potencial Conflicto de Interés(es):** Los autores manifiestan que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.



## Referencias

1. Hartley, C., Moultrie, F., Hoskin, A., Green, G., Monk, V., Bell, J. L., Slater, R. (2018). Analgesic efficacy and safety of morphine in the Procedural Pain in Premature Infants (Poppi) study: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England), 392(10164), 2595–2605.
2. Wachman EM, Schiff DM, Síndrome de abstinencia neonatal de Silverstein M.: avances en el diagnóstico y el tratamiento. *JAMA* 2018; 319 (13): 1362-1374.
3. Zimmermann, U., Rudin, C., Duò, A., Held, L., Bucher, H. U., & Swiss neonatal abstinence syndrome study group (2020). Treatment of opioid withdrawal in neonates with morphine, phenobarbital, or chlorpromazine: a randomized double-blind trial. *European journal of pediatrics*, 179(1), 141–149.
4. Brody, A., & Sethuraman, U. (2019). Optimizing the treatment of pain and anxiety in pediatric emergencies: the role of accreditation. *Israel journal of health policy research*, 8(1), 35.
5. Montaldo P, Vakharia A, Ivain P, et al Pre-emptive opioid sedation during therapeutic hypothermia *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2020;105:108
6. Favié, L., Groenendaal, F., van den Broek, M., Rademaker, C., de Haan, T. R., van Straaten, H., PharmaCool study group (2019). Pharmacokinetics of morphine in encephalopathic neonates treated with therapeutic hypothermia. *PloS one*, 14(2), e0211910.
7. Chau, C., Ross, C., Chau, V., Synnes, A. R., Miller, S. P., Carleton, B., & Grunau, R. E. (2019). Morphine biotransformation genes and neonatal clinical factors predicted behaviour problems in very preterm children at 18 months. *EBioMedicine*, 40, 655–662.
8. Wheaton, T., Toll, BJ, Breznak, K., Da-Silva, S., Melvin, J., Misra, A. y Hwang, SW (2019). Leucoencefalopatía tóxica inducida por opioides: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Heliyon*, 5 (12), e03005
9. A population-based study of sociodemographic and clinical factors among children and adolescents with opioid overdoseBoyaAbuduMPH<sup>a</sup>Brittany N.BurtonMHS, MAS Engy T.SaidMD Lizett Wilkins y MartinezMD, MPH AlyssaBrzenskiMD Rodney A.GabrielMD. *Jornal of clinical anesthesiology* volumen 59, February 2020 MAS

10. Trends in perioperative opioid and non-opioid utilization during ambulatory surgery in children. Rizeq YK, Many BT, Vacek JC, Silver I, Goldstein SD, Abdullah F, Raval MV. *Surgery*. 2019 Aug; 166(2):172-176
11. Jagroop M, Parikh, Patricia Amolenda, Joseph Rutledge, Alexandra Szabova & Vidya Chidambaran (2019) An update on the safety of prescribing opioids in pediatrics, *Expert Opinion on Drug Safety*, 18:2, 127-143,
12. Trends in perioperative opioid and non-opioid utilization during ambulatory surgery in children. Rizeq YK, Many BT, Vacek JC, Silver I, Goldstein SD, Abdullah F, Raval MV. *Surgery*. 2019 Aug; 166(2):172-176
13. Brody, A., y Sethuraman, U. (2019). Optimizing the treatment of pain and anxiety in pediatric emergencies: the role of accreditation. *Israel journal of health policy research*, 8(1), 35
14. Hartley, C., Moultrie, F., Hoskin, A., Green, G., Monk, V., Bell, JL, King, AR, Buckle, M., van der Vaart, M., Gursul, D., Goksan, S., Juszczak, E., Norman, JE, Rogers, R., Patel, C., Adams, E. y Slater, R. (2018). Eficacia analgésica y seguridad de la morfina en el estudio Procedimiento dolor en lactantes prematuros (Poppi): ensayo aleatorizado controlado con placebo. *Lancet (Londres, Inglaterra)*, 392 (10164), 2595–2605.
15. Davis, Jonathan M y col. "Comparación de la seguridad y la eficacia de la metadona versus la morfina para el tratamiento del síndrome de abstinencia neonatal: un ensayo clínico aleatorizado". *JAMA pediatría* vol. 172, 8 (2018): 741-748. Doi: 10.1001 / jamapediatrics.2018.1307
16. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. *Farmacología opioide. Médico de dolor*. 2008 Mar; 11 (2 Supl.): S133-53
17. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. *Farmacología opioide. Médico de dolor*. 2008 Mar; 11 (2 Supl.): S133-53.
18. Parikh JM, Amolenda P, Rutledge J, Szabova A, Chidambaran V. Una actualización sobre la seguridad de la prescripción de opioides en pediatría. *Opinión de expertos Drug Saf*. 2019 febrero; 18 (2): 127-143. doi: 10.1080 / 14740338.2019.1571037. Epub 2019 25 de enero. PMID: 30650988; PMCID: PMC6446903.
19. Zimmermann, Urs y col. "Tratamiento de la abstinencia de opioides en neonatos con morfina, fenobarbital o clorpromazina: un ensayo aleatorizado doble ciego". *Revista europea de pediatría* vol. 179,1 (2020): 141-149.
20. Wells C, Loshak H. Tratamiento del síndrome de abstinencia neonatal debido a la metanfetamina cristalina: una revisión de la eficacia clínica y las directrices [Internet]. Ottawa (ON): Agencia Canadiense para Drogas y Tecnologías en Salud; 2019 7 de junio.

21. Opioid-prescribing patterns, storage, handling, and disposal in postoperative pediatric urology patients. Garren, B.R. et al. *Journal of Pediatric Urology*, Volume 15, Issue 3, 260.e1 - 260.e7
22. Trends in perioperative opioid and non-opioid utilization during ambulatory surgery in children. Rizeq YK, Many BT, Vacek JC, Silver I, Goldstein SD, Abdullah F, Raval MV. *Surgery*. 2019 Aug; 166(2):172-176.
23. Opioid-prescribing patterns, storage, handling, and disposal in postoperative pediatric urology patients. Garren, B.R. et al. *Journal of Pediatric Urology*, Volume 15, Issue 3, 260.e1 - 260.e7
24. Inconsistencia en las prácticas de prescripción de opioides después de la cirugía de hernia ambulatoria pediátrica Denning, Naomi-Liza y col. *Journal of Surgical Research*, Volumen 241, 57 - 62
25. Perioperative interdisciplinary approach for reduction of opioid use in pediatric tonsillectomy: Protocol using dexmedetomidine and bupivacaine as adjunct agents. DeHart AN, Potter, Anderson J, Russo-Menna I, Lee JH, Chapman DA, Dodson KM. *Am J Otolaryngol*. 2019 May - Jun; 40(3):382-388. doi: 10.1016/j.amjoto.2019.02.007. Epub 2019 Feb 18.
26. Juske M, Lukosiene L, Razlevici I, et al. El efecto de la infusión de herida anestésica local controlada por el paciente sobre el dolor postoperatorio en niños sometidos a laparotomía. *Anestesia Regional y Medicina del Dolor* 2019; 44: A124
27. Arif Musa; Frank Acosta; Alexander Tuchman; Rana Movahedi; Kasim Pendi; Leila Nassif; Saif Farhan; Emile Muallem; Gligor Gucev
28. Adición de morfina intratecal para el manejo del dolor postoperatorio en cirugía de columna pediátrica: un metanálisis. *Cirugía Clínica de la Columna*. 32 (3): 104–110, abril 2019
29. Foster AA, Porter JJ, Bourgeois FT, Mannix R. El uso de opioides en pacientes con traumatismos pediátricos de baja agudeza. *PLoS One*. 2019; 14 (12): e0226433. Publicado el 16 de diciembre de 2019
30. Discharge narcotic prescribing and management practices at pediatric trauma centers in the United States. Cao, Shiliang Alice et al. *Journal of Pediatric Surgery*, Volume 0, Issue 0
31. Opioid prescribing practices in a pediatric burn tertiary care facility: Is it time to change? Khan A, Parikh M, Minhajuddin A, Williams T, Abrams R, Kandil E, Ambardekar A. *Burns*. 2020 Feb; 46(1):219-224.

32. Analgesic management of uncomplicated acute sickle-cell pain crisis in pediatrics: a systematic review and meta-analysis. Saramba MI1, Shakya S1, Zhao D2. *J Pediatr (Rio J)*. 2019 Jul 24. pii: S0021-7557(19)30053-1.
33. Berube, M.W., Lemmon, M.E., Pizoli, C.E. et al. Opioid and benzodiazepine use during therapeutic hypothermia in encephalopathic neonates. *J Perinatol* 40, 79–88 (2020)