DOLOR 2. USO DE OPIOIDES EN CUIDADOS PALIATIVOS PEDIÁTRICOS

Autores: David Gabaldón Pastor, María Esteban Gutiérrez, Beatriz Huidobro Labarga.

MECANISMOS DE ACTUACIÓN DE LOS OPIOIDES

Los opioides se usan generalmente para el dolor moderado o intenso. Actúan sobre uno o más receptores de las membranas celulares produciendo analgesia periférica y central. Estos receptores se diferencian entre sí según su configuración, distribución y afinidad de los opioides. Han sido identificados al menos tres tipos:

- *μ (μ1, μ2):* es el receptor principalmente implicado en el efecto analgésico y la principal diana farmacológica. Es también el que tiene una distribución más amplia en el organismo. Se expresa a nivel cerebral (corteza cerebral, cuerpo amigdalino, tálamo o cuerpo estriado), en la médula espinal, neuronas sensoriales centrales y periféricas y en el tracto gastrointestinal. La estimulación de este receptor está asociado al alivio del dolor, depresión respiratoria, sedación, euforia, estreñimiento y fenómeno de dependencia. Sus principales ligandos endógenos son la β-endorfina y la met-encefalina.
- *κ (κ1, κ2, κ3):* implicado en el dolor nociceptivo cuando existe componente inflamatorio. Está presente a nivel cerebral (hipotálamo, sustancia gris periacueductal y claustrum), médula espinal y neuronas sensoriales. Su estimulación produce alivio del dolor, depresión respiratoria, disforia, sedación, inhibición de la hormona antidiurética y dependencia. Sus principales ligandos son la β-endorfina y las dinorfinas.
- *δ (δ1, δ2):* su estimulación potencia el efecto de estimulación μ a la par que induce la expresión de más receptores δ. Está presente a nivel cerebral (bulbo olfatorio, corteza cerebral, nucleus accumbens y putamen) y en neuronas sensoriales. Produce analgesia espinal y supraespinal así como hipotensión o depresión respiratoria. Sus principales ligandos endógenos son la β-endorfina, met-encefalina y leu-encefalina.

Según su acción sobre estos receptores, los fármacos opioides se clasifican en agonistas, agonistas parciales, agonistas-antagonistas o antagonistas (tabla 1).

Una vez en el organismo, los opioides se encuentran en forma libre (forma activa) y unidos a proteínas (forma inactiva). Su biodisponibilidad variará en función de diversos factores como el nivel de proteínas séricas, el pH del organismo o las características intrínsecas de cada fármaco.

© Sociedad Española de Cuidados Paliativos Pediátricos – www.pedpal.es

El metabolismo y la excreción de los opioides se realizan a través de la vía hepática, pulmonar y renal. En caso de una alteración en estos órganos existirá un mayor riesgo de toxicidad farmacológica. En pacientes con insuficiencia renal, el fentanilo y la metadona son los opioides más seguros mientras que la oxicodona y la hidromorfona deben ser usados con cautela y se recomienda evitar la morfina.

La elección del opioide se realizará en función del tipo de dolor, la intensidad, la duración, los efectos adversos asociados, la experiencia previa y las preferencias de la familia.

Una vez en el organismo, los opioides se encuentran en forma libre (forma activa) y unidos a proteínas (forma inactiva). Su biodisponibilidad variará en función de diversos factores como el nivel de proteínas séricas, el pH del organismo o las características intrínsecas de cada fármaco.

Tabla 1. Clasificación de los opioides según su función.

Agonistas puros	Unión a receptores opioides, fundamentalmente *μ*, generando potencia máxima.	Morfina Fentanilo Oxicodona Hidromorfona Metadona Meperidina Codeína Tramadol Tapentadol
Agonistas parciales	Actividad intrínseca menor que los agonistas puros.	Buprenorfina
Agonistas-antagonistas	Agonistas sobre receptores *κ* pero agonista parcial o antagonista sobre receptores *μ*.	Pentazocina Nalbufina Butorfanol Dezocina
Antagonistas	Bloquean la acción de *μ, κ y δ*.	Naloxona Naltrexona Metilnaltrexona

Una vez en el organismo, los opioides se encuentran en forma libre (forma activa) y unidos a proteínas (forma inactiva). Su biodisponibilidad variará en función de diversos factores como el nivel de proteínas séricas, el pH del organismo o las características intrínsecas de cada fármaco.

El metabolismo y la excreción de los opioides se realizan a través de la vía hepática, pulmonar y renal. En caso de una alteración en estos órganos existirá un mayor riesgo de toxicidad farmacológica. En pacientes con insuficiencia renal, el fentanilo y la

metadona son los opioides más seguros mientras que la oxicodona y la hidromorfona deben ser usados con cautela y se recomienda evitar la morfina.

La elección del opioide se realizará en función del tipo de dolor, la intensidad, la duración, los efectos adversos asociados, la experiencia previa y las preferencias de la familia.

Para los casos de dolor agudo serán de elección los opioides de acción rápida y corta frente a las preparaciones de acción prolongada y fármacos con vida media larga que se preferirán en los casos de dolor prolongado.

En cuanto a la vía de administración, se elegirá la vía oral siempre que esté disponible mientras que si no lo está se optará por otras vías como la parenteral o transmucosa.

A diferencia de lo que ocurre con los analgésicos no opioides cuyo techo analgésico es previsible, los opioides no tienen un límite superior de dosis y por tanto la dosis apropiada es la que consigue controlar el dolor. Existe una gran variabilidad interindividual en su metabolismo y esto hace que las dosis efectivas puedan variar mucho de un niño a otro.

El uso de opioides requiere conocimiento y anticipación de los efectos adversos (tabla 2). Los más frecuentes son el estreñimiento, la sedación y la retención urinaria. Para el tratamiento de estos síntomas en general se aplicará su tratamiento específico. En el caso de no ser suficiente se valorará disminuir la dosis del opioide, un cambio del mismo o de su vía de administración. Los más frecuentes son:

- *Estreñimiento:* se debe de prescribir un tratamiento laxante desde el inicio del tratamiento opioide para prevenir su aparición. Se puede utilizar un ablandador fecal solo o en combinación con un estimulante del peristaltismo. Se recomienda el uso de macrogol o polietilenglicol.
- *Retención urinaria:* más frecuente con el uso de opioides por vía espinal (intratecal y epidural). Es importante controlar el estreñimiento para no contribuir a este problema. Para su tratamiento se pueden utilizar medidas físicas (calor en el abdomen, sonidos de agua o mojar los pies/manos), hacer las maniobras de Credé, realizar sondajes intermitentes o tratamiento farmacológico (buscapina o diazepam).
- *Náuseas y vómitos:* suelen aparecer durante los primeros días de tratamiento o al aumentar la dosis. En general son autolimitados y se resuelven en las primeras semanas. Puede ser beneficioso la administración de fármacos antieméticos.
- *Sedación, confusión o delirio:* ocurren habitualmente al inicio del tratamiento o por aumento de la dosis. Son efectos adversos dosis dependiente. La mayoría de los niños generan cierta tolerancia y estos síntomas se atenúan.
- *Depresión respiratoria:* es el efecto adverso más grave aunque muy infrecuente si se utilizan los opioides a dosis terapéuticas. En caso de aparecer podría administrarse

naloxona para antagonizarlo, con precaución por el riesgo de reaparición del dolor o de síndrome de abstinencia.

- *Mioclonías:* las mioclonías son un cuadro generalmente transitorio y bien tolerado.
- *Prurito:* es frecuente en las primeras dos semanas de tratamiento, especialmente a nivel facial. Puede ser útil el tratamiento con antihistamínicos.

Tabla 2. Efectos adversos asociados al uso de opioides.

Sistema nervioso central	Hiperalgesia Alteración del humor Alucinaciones Delirio Mioclonías Somnolencia Crisis comiciales Vértigos
Respiratorios	Depresión respiratoria Rigidez torácica Disminución del aclaramiento mucociliar
Gastrointestinales	Estreñimiento Xerostomía Enlentecimiento del vaciamiento gástrico
Cutáneos	Prurito Sudoración Rubor
Cardiovasculares y autonómicos	Vasodilatación Hipotensión ortostática Bradicardia Retención urinaria

A largo plazo los opioides pueden generar tolerancia y dependencia. La tolerancia es un fenómeno infrecuente y se debe a una disminución de la potencia farmacológica, por lo cual se precisan dosis mayores para obtener el mismo efecto. Existe el fenómeno de tolerancia cruzada entre opioides que es más frecuente en tratamientos prolongados, a menor edad del paciente o con el uso de opioides de vida media corta.

La dependencia física es un estado adaptativo fisiológico que ocurre con la exposición continuada a los opioides. Los síntomas, principalmente neurológicos y gastrointestinales, aparecen tras la interrupción brusca del opioide o por el uso de un antagonista.

La dependencia psicológica hace referencia a la necesidad de consumir el opioide para obtener sus efectos positivos o para evitar los negativos por deprivación.

En caso de sobredosis de opioides se deben utilizar antagonistas para revertir los efectos no deseados teniendo precaución por la reaparición del dolor o la aparición de síndrome de abstinencia.

© Sociedad Española de Cuidados Paliativos Pediátricos – www.pedpal.es

A continuación se exponen las principales características de los opioides mayores más usados en pediatría:

- *Morfina:* agonista potente *μ.* Es el opioide más utilizado en niños por su eficacia y seguridad. Es el tratamiento de elección para el dolor moderado o intenso en pediatría. Está disponible en múltiples presentaciones: oral, sublingual, subcutánea, intravenosa, rectal o intratecal. Debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y hepática así como tener en cuenta las interacciones en la administración concomitante con otros fármacos.

Dosis inicial por vía oral en pacientes no expuestos a opioides:

- Fórmulas de liberación inmediata:

1mes-12 meses: 80-200 mcg/kg cada 4 horas.

1-2 años: 200-400 mcg/kg cada 4 horas.

2-12 años: 200-500 mcg/kg cada 4 horas. Dosis inicial máxima 5 mg.

- Fórmula de liberación prolongada:

1-12 años: 200-800 mcg/kg cada 12 horas.

Los comprimidos de liberación retardada no pueden fraccionarse ni administrarse por sondas de nutrición enteral. Sin embargo las cápsulas de liberación prolongada pueden abrirse y los gránulos que contienen en su interior pueden disolverse en agua y administrarse a través de las sondas.

Dosis por vía intravenosa o subcutánea en pacientes no expuestos a opioides:

- Bolos:

Neonatos: 25-50 mcg/kg cada 6 horas.

1-6 meses: 100 mcg/kg cada 6 horas, ajustar según respuesta.

6 meses-18 años: 100 mcg/kg cada 4 horas. Máximo inicial 2,5 mg.

- Perfusión continua:

Neonatos: bolo inicial seguido de 5-10 mcg/kg/h.

1-6 meses: bolo inicial seguido de 10-30 mcg/kg/h.

6 meses-18 años: bolo inicial seguido de 20-30 mcg/kg/h.

Presentaciones disponibles:

- Líquido oral: 2mg/ml, 20 mg/ml.
- Comprimidos: 10 mg, 20 mg.
- Envases unidosis de 5 ml: conteniendo 10 mg, 30 mg, 100 mg.
- Comprimidos de liberación prolongada: 5 mg, 10 mg, 15 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg.

© Sociedad Española de Cuidados Paliativos Pediátricos – www.pedpal.es

- Sobres liberación prolongada: 30 mg.
- Cápsulas (de liberación prolongada, para mezclar con agua): 10 mg, 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, 150 mg, 200 mg.
- Inyecciones: 10 mg/ml, 20 mg/ml, 40 mg/2ml.

- *Fentanilo:* agonista *μ* que produce un efecto analgésico más potente que la morfina. Se considera el opioide de elección cuando se quiere cambiar de opioide y en el tratamiento del dolor en pacientes con insuficiencia renal. Puede administrase por vía intravenosa, subcutánea, transmucosa y transdérmica. Por vía intravenosa tiene un inicio de acción más rápido y un efecto más breve que la morfina lo que le hace especialmente útil para la sedación consciente en pacientes sometidos a procedimientos invasivos. Al igual que la morfina debe usarse con precaución en pacientes con disfunción hepática, así como tener en cuenta las interacciones farmacológicas.

Dosis iniciales por vía intravenosa o subcutánea para pacientes que nunca han estado expuestos a opioides:

- Bolos:

<2 años: 1-2 mcg/kg/dosis. Se puede repetir cada 2-4 horas.

>2 años: 1-2 mcg/kg/dosis. Se puede repetir cada 30-60 minutos.

- Perfusión continua:

<2 años: bolo inicial de 1-2 mcg/kg seguido de perfusión 0,5-1 mcg/kg/h.

>2 años: bolo inicial de 1-2 mcg/kg seguido de perfusión 1 mcg/kg/h.

Para casos de dolor intercurrente o pacientes sometidos a procedimientos menores puede estar indicada la administración de fentanilo transbucal (comprimidos para chupar con aplicador bucofaríngeo). Se puede utilizar en niños mayores de 2 años y más de 10 kg de peso a dosis de 10-15 mcg/kg. Puede ser difícil la dosificación hasta llegar a las dosis de las presentaciones comerciales. Se puede repetir la administración a los 30 minutos. Si el dolor no cede a pesar de estas dos dosis se debe incrementar a la siguiente presentación.

El fentanilo está disponible en una forma transdérmica con el cual se consigue una acción de larga duración una vez que hemos titulado el dolor con opioides de acción rápida. Estos parches están indicados en niños mayores de 2 años que toleran bien los opioides y que están recibiendo como mínimo el equivalente a 45-60 mg diarios de morfina oral. Una vez controlado el dolor con un opioide de corta duración durante al menos 24 horas se puede hacer el cambio a estos parches. Algunos pacientes sufren síntomas de abstinencia con este cambio aun estando el dolor bien controlado. En estos casos puede ser útil administrar morfina de rescate hasta que los síntomas se resuelvan. En la tabla 3 están recogidas las recomendaciones de dosis equianalgésicas

© Sociedad Española de Cuidados Paliativos Pediátricos – www.pedpal.es

entre morfina oral y fentanilo transdérmico. Los parches deben cambiarse cada 72 horas y la dosis se puede incrementar cada tres días en función de las necesidades del paciente.

Se puede administrar por vía intranasal mediante el uso de atomizadores en niños recién nacidos hasta 18 años. Se trata de una vía sencilla y no invasiva que consigue un efecto farmacológico rápido debido a la buena absorción del fármaco a través de la mucosa nasal. La dosis recomendada es 1-3 mcg/kg/dosis (máximo 50 mcg/dosis). El volumen tolerado por vía nasal varía de 0,1 a 0,5 ml. Se pueden preparar de la siguiente manera:

- Niños < 1 kg: preparación 10 mcg/ml. Dosis: 1 mcg=0,1 ml
- Niños > 1 kg: preparación 25 mcg/ml. Dosis: 2,5 mcg=0,1 ml

Tabla 3. Dosis equianalgésicas entre morfina oral y fentanilo transdérmico.

Morfina oral diaria (mg)	Fentanilo transdérmico (mcg/h)
≤44	12
45- 89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125
330-389	150
390-449	175
450-509	200

Existe la posibilidad de administrar fentanilo por vía sublingual aunque actualmente no hay datos suficientes que avalen su uso en la población pediátrica. Presentaciones disponibles:

- Comprimidos transmucosos: 100 mcg, 200 mcg, 400 mcg, 600 mcg, 800 mcg, 1200 mcg, 1600 mcg.
- Comprimidos sublinguales: 67 mcg, 133 mc, 267 mcg, 400 mcg, 533 mcg, 800 mcg.
- Parches transdérmicos (liberación prolongada): 12,5 mcg/h, 25 mcg/h, 50 mcg/h, 75 mcg/h, 100 mcg/h.
- Solución para inyección: 50 mcg/ml en viales de distintos tamaños.
- Solución para pulverización nasal: 100 mcg, 400 mcg.

© Sociedad Española de Cuidados Paliativos Pediátricos – www.pedpal.es

- *Hidromorfona:* es un agonista *μ* derivado de la morfina por lo que posee propiedades similares pero con mayor potencia, un inicio de acción más rápido y una mayor liposolubilidad. Está disponible por vía oral, rectal, intravenosa, subcutánea y espinal. Requiere ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal y hepática.

Hay que tener precaución en el paso de la vía intravenosa a la vía oral ya que la eficacia de la dosis oral es menor y por tanto puede ser necesario aumentar la dosis oral hasta cinco veces la intravenosa.

Para el cambio entre hidromorfona oral y morfina oral hay que tener presente lo siguiente: el cambio de morfina a hidromorfona debe hacerse a razón de 5:1, es decir, la dosis de hidromorfona debe ser 1/5 la dosis de la morfina. Sin embargo el cambio de hidromorfona a morfina la razón debe ser 1:4, es decir, la dosis de morfina debe ser 4 veces la de hidromorfona.

La dosis inicial por vía oral con formulaciones de liberación inmediata, en pacientes por encima de 1 año que nunca han estado expuestos a opioides es 30-80 mcg/kg/dosis (máximo 2 mg por dosis) cada 3-4 horas. En niños mayores de 12 años pueden administrarse cápsulas de liberación prolongada iniciando por 4 mg cada 12 horas.

La dosis por vía subcutánea o intravenosa para pacientes mayores de 1 año que nunca han recibido opioides es 15 mcg/kg/dosis pudiendo repetirse cada 3-6 horas.

Presentaciones disponibles:

  - Comprimidos: 2 mg, 4 mg, 8 mg.
  - Líquido oral: 1 mg/ml.
  - Inyecciones: ampollas de 1 mg/ml, 2 mg/ml, 4 mg/ml, 10 mg/ml.

- *Metadona:* es un agonista *μ* y *δ* más potente que la morfina y antagonista no competitivo de receptores NMDA. Por ello se considera el tratamiento de elección para el dolor neuropático que responde mal a morfina.

La titulación de la metadona puede ser compleja debido a que es un fármaco con una elevada liposolubilidad, una rápida distribución (media de 2-3 horas) y una lenta eliminación (vida media de 4-130 horas). Durante los primeros días de tratamiento son necesarias dosis más altas hasta que se saturan los tejidos. A partir de ahí se usará una dosis menor. Si esto no se hace con cautela y por profesionales con experiencia en su uso, existe riesgo de acumulación y toxicidad farmacológica que podría durar hasta cinco días.

Como con otros opioides, requiere un ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal y hepática. Puede producir un alargamiento del intervalo QT, por lo que debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular.

Dosis oral, intravenosa o subcutánea para niños que nunca han recibido opioides:

© Sociedad Española de Cuidados Paliativos Pediátricos – www.pedpal.es

- Inicio: 100-200 mcg/kg cada 4 horas las 2-3 primeras dosis, seguido de 100-200 mcg/kg cada 6-12 horas. Inicialmente máximo 5 mg por dosis.
- Mantenimiento: la dosis se incrementará diariamente hasta control del dolor. Para evitar los efectos adversos puede ser necesario reducir la dosis en un 50% en los 2-3 días después de haber alcanzado la dosis eficaz. A partir de entonces los aumentos de dosis, de un 50% como máximo, se realizarán a intervalos de una semana o más.

Para aquellos pacientes que previamente tomaban morfina se recomienda calcular la dosis equianalgésica mediante la ratio morfina-metadona como propone Ripamonti et al (tabla 4).

Tabla 4. Ratios equianalgésicos morfina-metadona de acuerdo a dosis previas de morfina oral.

Dosis previa de morfina en 24 horas (mg)	Ratio morfina oral: metadona oral
< 90	4 : 1
90-300	8 : 1
> 300	12 : 1

La equivalencia de dosis metadona: morfina cuando se ha utilizado metadona de forma puntual es entre 1:1 y 1:2. Sin embargo cuando se ha utilizado metadona de forma prolongada, ésta es de 10 a 30 veces más potente que la morfina.

Presentaciones disponibles:

- Solución para inyección: 10 mg/ml en diversos tamaños.
- Comprimidos: 5 mg, 10 mg, 40 mg.
- Líquido oral: 1 mg/ml, 2 mg/ml, 5 mg/ml, 10 mg/ml.

- *Oxicodona:*es un agonista *μ* y *κ. T*iene propiedades similares a la morfina pero es más potente, tiene una vida media más prolongada y libera menos histamina. Podría ser una adecuada opción en el dolor neuropático de origen tumoral. Requiere un uso precavido con ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal y hepática.

Dosis oral inicial en pacientes que nunca han estado expuestos a opioides:

- 1 mes a 1 año: 50-125 mcg/kg cada 4 horas.
- 1 año a 12 años: 125-200 mcg/kg cada 4 horas (máximo de 5 mg).
- Mayores de 12 años comenzarán con 5 mg cada 4-6 horas y se irá incrementando la dosis si es necesario.

© Sociedad Española de Cuidados Paliativos Pediátricos – www.pedpal.es

Existen presentaciones orales de liberación prolongada que pueden utilizarse en mayores de 8 años a dosis de 5 mg cada 12 horas. En estos casos se pueden dejar rescates con oxicodona de liberación inmediata.

Para el paso de morfina oral a oxicodona oral se debe utilizar la razón de conversión 1,5:1 (por ejemplo 15 mg de morfina corresponden a 10 mg de oxicodona).

Presentaciones disponibles:

- Comprimidos: 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg.
- Comprimidos de liberación modificada: 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 160 mg.
- Cápsulas: 5 mg, 10 mg, 20 mg.
- Líquido oral: 1 mg/ml, 10 mg/ml, 20 mg/ml.

Opioides antagonistas

Estos fármacos se unen a los receptores opioides sin generar señal intracelular. Los más usados son:

- *Naloxona:* inhibe de forma competitiva los receptores *μ, κ y δ.* Está indicada en el caso de intoxicación por opioides para la reversión de la depresión respiratoria o del SNC. Tiene acción a nivel periférico y central por lo que debe usarse con precaución por el riesgo de síndrome de abstinencia.

La dosis indicada en niños por vía intravenosa es de 10 mcg/kg. Si no hay respuesta podría repetirse cada 2-3 minutos hasta reversión de los síntomas. Tras esta respuesta inicial puede ser necesario administrar la dosis intravenosa cada 20-60 minutos debido a la corta duración de su efecto.

- *Metilnaltrexona:* es un antagonista del receptor *μ*. No atraviesa la barrera hematoencefálica y por tanto solo tiene acción periférica. Es por ello que no genera síndrome de abstinencia. Su indicación en pediatría es el estreñimiento inducido por opioides cuando la terapia laxante combinada con estimulantes del peristaltismo no ha sido efectiva. No debe usarse en casos de obstrucción intestinal.

Este fármaco se administra por vía subcutánea. Para niños con peso inferior a 38 kg la dosis sería 150 mcg/kg/48 horas. En caso de niños con peso entre 38-62 kg la dosis sería 8 mg/48 horas. Y para peso superior a 62 kg la dosis sería 12 mg/48 horas.

¿Cómo establecer una pauta con opioides?

El objetivo será encontrar una dosis farmacológica suficiente para controlar el dolor del paciente y evitar los efectos secundarios no deseados. Para ello se lleva a cabo el proceso denominado titulación, que supone alcanzar la dosis analgésica efectiva mediante incrementos progresivos hasta que el dolor esté controlado. Los opioides de

© Sociedad Española de Cuidados Paliativos Pediátricos – www.pedpal.es

elección utilizados para titular el dolor son la morfina (vía enteral o parenteral) y el fentanilo (vía transmucosa o parenteral). Una vez conseguida la dosis analgésica efectiva con estos fármacos se puede hacer el cambio a un opioide de acción prolongada.

Lo primero es conocer si el paciente ha recibido previamente o no opioides. En caso de no haberlos recibido se procederá a titular la dosis analgésica efectiva según las dosis establecidas para cada fármaco (previamente descritas). Si el paciente ya estaba en tratamiento con opioides se establecerán diferentes objetivos como ajustar la dosis del fármaco que está recibiendo, cambiar su vía de administración o hacer el cambio a un nuevo opioide (según las tasas de conversión que se detallan en el apartado de rotación o cambio de opioide).

Se elegirá un opioide de acción rápida, de elección la morfina. Se debe establecer una pauta regular cada 4-6 horas dejando rescates del 10% o 1/6 de la dosis total diaria de opioide. A las 24 horas, en función de la clínica del paciente y del número de rescates que haya precisado se ajustará el tratamiento. Es fundamental conocer cómo de controlado está el dolor basal y en qué contexto precisa los rescates. Esto servirá para determinar si aumentamos la dosis total diaria o solo la dosis de los rescates. Por ejemplo en el caso de que un paciente sufra un dolor incidental relacionado con el aseo o con las movilizaciones es posible que solo haya que subir los rescates y no la dosis total diaria. Sin embargo, si el dolor basal no está controlado habrá que subir la dosis total diaria. Otro aspecto importante es el estado del niño y sus preferencias, por ejemplo, si subir la dosis significa estar más somnoliento y no poder jugar, quizás tolere cierto grado de dolor que le permita disfrutar del juego.

Para aumentar la dosis total diaria de opioides en el caso de que el dolor basal no esté bien controlado (habitualmente ante la necesidad de tres o más dosis de rescate en 24 horas) se deben sumar las dosis pautadas más las dosis de rescates administrados. El resultado de esta suma servirá para establecer una nueva pauta programada siendo necesario dejar nuevos rescates del 10% o 1/6 de la nueva dosis total diaria.

De forma general la dosis del opioide puede aumentarse un 25-50% cada día hasta conseguir un control del dolor o se produzcan efectos adversos. Si el dolor fuera muy intenso pueden ser necesarios aumentos diarios de hasta el 100%.

Siempre se debe dejar un agente opioide de acción rápida como rescate para cuando el niño tenga dolor. Las vías de elección para los rescates serán la vía oral (solución oral o comprimidos de liberación rápida), la vía parenteral (intravenosa o subcutánea) o la vía transmucosa (intranasal o transbucal).

Como se ha indicado previamente, los rescates serán del 10% o 1/6 de la dosis total diaria de opioide. Una vez administrado el bolo, se evaluará la respuesta a los 15-30 minutos en caso de fentanilo transmucoso, 30-40 minutos en caso de morfina oral en

© Sociedad Española de Cuidados Paliativos Pediátricos – www.pedpal.es

solución o 1 hora en caso de morfina en comprimidos de liberación rápida. En caso de no ser efectiva se puede repetir la misma dosis.

Cuando hemos conseguido un control del dolor con opioides de acción rápida es recomendable hacer el cambio a formulaciones de liberación retardada como morfina de liberación retardada o fentanilo transdérmico. Para ello hay que conocer la dosis equianalgésicas de los opioides (tabla 3, tabla 4, tabla 5 y tabla 6).

En los niños con enfermedades de tipo neurológico se recomienda iniciar los opioides a dosis más bajas de lo habitual siguiendo posteriormente las mismas pautas de escalada. En los casos en que el dolor esté controlado pero aparezcan efectos adversos, se debe valorar cambiar la vía de administración o cambiar a un nuevo opioide reduciendo la dosis un 25-50%.

En los casos en los que no se consigue un adecuado control del dolor y comienzan a aparecer efectos adversos se recomienda cambiar de opioide sin reducir la dosis equianalgésica.

Para los casos de dolor de difícil control además de valorar cambiar de opioide o su vía de administración, se planteará el uso de analgésicos sistémicos (ketamina, clonidina o dexmetomidina), técnicas intervencionistas y optimización de los tratamientos no farmacológicos.

Síndrome de abstinencia. Pauta de retirada de los opioides.

El síndrome de abstinencia se define como el conjunto de signos y síntomas tanto físicos como psicológicos que aparecen como consecuencia de la reducción o suspensión brusca del tratamiento con opioides o por el uso de un antagonista.

Las manifestaciones más habituales son: nauseas, vómitos, diarrea, anorexia, palpitaciones, taquicardia, hipertensión, taquipnea, fiebre, ansiedad, temblor, agitación psicomotriz, lagrimeo, diaforesis, estornudos, midriasis, insomnio, llanto, parestesias o calambres.

Para la valoración del síndrome de abstinencia se han diseñado múltiples escalas validadas como la escala de Finnegan para neonatos, la escala WithdrawalAssesment Tool-1 (WAT-1) o la escala SophiaObservationwithdrawalSymptoms (SOS) para cualquier edad. Para prevenir el síndrome de abstinencia se recomienda en tratamientos cortos (7-14 días) disminuir la dosis en un 10-20% cada 8 horas, aumentando gradualmente el intervalo entre dosis. En casos de tratamientos superiores a 14 días la dosis debe reducirse no más de un 10-20% a la semana.

Para la prevención y el tratamiento de los síntomas se utilizarán diferentes tratamientos farmacológicos como metadona, clonidina o dexmedetomidina.

© Sociedad Española de Cuidados Paliativos Pediátricos – www.pedpal.es

Rotación y cambio de opioide

El concepto de rotación hace referencia a cambiar de opioide de forma periódica para prevenir efectos adversos o el aumento progresivo de la dosis. No se recomienda la rotación sistemática de opioides en los niños.

En pediatría se recomienda el cambio de opioide y/o de la vía de administración en los casos en los que no se consigue un adecuado control del dolor y aparecen efectos secundarios intolerables.

Para realizar el cambio de opioide lo primero es escoger el opioide al que se desea cambiar según la experiencia profesional, las características del paciente, el tipo de dolor y la disponibilidad del fármaco. En segundo lugar hay que calcular la dosis equianalgésica y por último ajustar la dosis del nuevo opioide. En general la dosis equianalgésica se debe reducir entre un 25-50% y aumentarse según sea necesario para evitar la sobremedicación. Si el dolor no estaba bien controlado se podrá mantener la dosis analgésica equivalente.

Tabla 5. Tasa de conversión entre opioides y morfina oral.

Fármacos	Tasa de conversión
Oxicodona oral : morfina oral	1,5-2 : 1
Hidromorfona oral : morfina oral[1]	1 : 4
Fentanilo transdérmico : morfina oral[2]	100 : 1
Metadona oral : morfina oral	5-10 : 1

1El cambio de morfina oral a hidromorfona oral es 5:1
2Fentanilo transdérmico (mcg/h) x 2,4 = dosis en mg de morfina oral en 24 horas **Tabla 6. Tasa de conversión en función de la vía de administración.**

Fármaco	Tasa de conversión según vía
Morfina	VO:SC 2:1 VO:IV 3:1
Hidromorfona	VO:parenteral 2-5:1
Metadona	VO:parenteral 1-2:1
Fentanilo[1]	Transdérmico:parenteral 1:1

1Fentanilo transdérmico (mcg/h) x 0,024 = dosis mg/día de fentanilo parenteral
Opioides menores en Pediatría Actualmente no se ha demostrado beneficio en utilizar opioides menores (codeína y tramadol) para el dolor moderado frente al uso de opioides mayores comenzando a dosis bajas.

© Sociedad Española de Cuidados Paliativos Pediátricos – www.pedpal.es

La utilización de codeína y tramadol no se recomienda en la población menor de 12 años debido a la variabilidad interindividual para su metabolización. Son metabolizados por una enzima altamente polimórfica denominada enzima CYP2D6. Existe una población de metabolizadores rápidos que tienen riesgo de tener una mayor concentración plasmática de metabolitos activos y por tanto un riesgo de toxicidad grave. Por otro lado en el caso de que el paciente tenga una metabolización lenta, el opioide sería ineficaz. En este contexto se han reportado casos de depresión respiratoria y fallecimientos asociados a su uso.

Por ello la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha recomendado no usar codeína en menores de 12 años, en pacientes metabolizadores rápidos conocidos y en mujeres lactantes. Tampoco se recomienda en pacientes entre 12 y 18 años con compromiso respiratorio (enfermedad neuromuscular, patología respiratoria, patología cardiaca, infecciones pulmonares...).

El tramadol es un agonista débil de μ, κ y δ e inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina por lo que podría valorarse en pacientes con dolor nociceptivo y neuropático. No hay datos de seguridad para su uso en menores de 12 años. En comparación con la morfina es más emetizante (hasta en el 40% de los pacientes) y genera menos estreñimiento.

Por el momento son necesarios más estudios para avalar la eficacia y seguridad de los opioides menores en la población pediátrica.

Sistemas de analgesia controlada por el paciente (PCA)

La PCA (Patient Controlled Analgesia) se trata de un sistema de administración de medicación a través de una bomba automática y programable que permite tanto una infusión continua del fármaco como la administración de bolos a demanda.

Es un método seguro para niños mayores de 5 años que tengan la suficiente capacidad para evaluar de forma fiable su dolor. Cuando no se dan estas condiciones es posible la analgesia controlada por enfermería (NCA) o por los padres si previamente han sido entrenados.

Su uso es adecuado tanto en el medio hospitalario como en domicilio, siendo las vías más utilizadas la intravenosa y la subcutánea, aunque es posible el uso de otras como la intratecal, epidural o transdérmica. El fármaco opioide más ampliamente utilizado es la morfina seguido de otros menos usados como fentanilo o tramadol.

En la programación de la bomba se deben establecer varios parámetros. Por un lado la dosis de infusión basal y las dosis de demanda (bolos) que en general suponen un 10-15% de la dosis total diaria. Existen parámetros de seguridad en la bomba como el intervalo de cierre, que corresponde al tiempo de bloqueo de la bomba para evitar que

© Sociedad Española de Cuidados Paliativos Pediátricos – www.pedpal.es

el paciente reciba un nuevo bolo antes de que se llegue al efecto máximo del anterior. Y también permite fijar una dosis máxima de opioide a recibir en un intervalo de tiempo (dosis máxima en 1 hora, 4 horas o 24 horas).

El sistema registra el número de dosis demandadas y administradas, lo que sirve para valorar si el dolor está controlado. En caso de que precise más de 4 rescates en 24 horas, se debe valorar subir un 10-20% la dosis de la infusión basal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Directrices de la OMS sobre el tratamiento farmacológico del dolor persistente en niños con enfermedades médicas. 1ª ed. Ginebra: Prensa de la OMS, Organización Mundial de la Salud. 2012.
2. Ortiz L, Mozo Y, Uriz JJ, Martino R. Dolor en los cuidados paliativos pediátricos. En: Astudillo W, Astigarraga I, Salinas A, Mendinueta C, Navajas A, D'Souza C, Jassal S. Medicina Paliativa en niños y adolescentes. 1ª ed. San Sebastián: Paliativos Sin Fronteras. 2015. p. 285-306.
3. Gaglani A, Gross T. Pediatric Pain Management. Emerg Med Clin North Am. 2018; 36(2): 323-334.
4. King S, Chambers CT, Huguet A, MacNevin RC, McGrath PJ, Parker L, MacDonald AJ. The epidemiology of chronic pain in children and adolescents revisited: a systematic review. Pain. 2011; 152(12): 2729-2738.
5. Salinas-Martin AJ, Díaz-Herrera N, Salinas-Martin MP. Guía para la utilización de fármacos en cuidados paliativos pediátricos. En: Astudillo W, Astigarraga I, Salinas A, Mendinueta C, Navajas A, D'Souza C, Jassal S. Medicina Paliativa en niños y adolescentes. 1ª ed. San Sebastián: Paliativos Sin Fronteras. 2015. p. 179-211.
6. Ballester I, García S. Tratamiento del dolor irruptivo. MedPaliat. 2015; 22(Supl.1): 15-19.
7. Eccleston C et al. Pharmacologial interventions for chronic pain in children: an overview of systematic reviews. Pain. 2019; 160(8): 1698-1707.
8. Eccleston C, Malleson P. Management of chronic pain in children and adolescents. BMJ. 2003; 326(7404): 1408-9.
9. Wiffen P et al. Opioides para el dolor relacionado con el cáncer en niños y adolescentes. (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2017 Número 7. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2017 Issue 7. Chichester, UK: John Wiley &Sons, Ltd.).
10. Cooper TE et al. Opioides para el dolor crónico no relacionado con el cáncer en niños y adolescentes. (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2017 Número 7. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en:

http://www.update-software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2017 Issue 7. Chichester, UK: John Wiley &Sons, Ltd.).

11. Moulin D et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. Pain Res Manag. 2014; 19(6): 328-35.
12. Hauer J, Jones BL. Evaluation and management of pain in children. En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (accedido el 22 de febrero de 2021).
13. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics Sectionon Surgery; Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee, Batton DG, Barrington KJ, Wallman C. Prevention and management of pain in the neonate: anupdate. Pediatrics. 2006 Nov; 118(5): 2231-41. doi: 10.1542/peds.2006-2277. Erratum in: Pediatrics. 2007 Feb; 119(2): 425.
14. Atkinson P, Chesters A, Heinz P. Pain management and sedation for children in the emergency department. BMJ. 2009; 339: b4234.

Enlaces de interés:

1. Base de datos de fármacos de uso común en Pediatría: https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum
2. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios: https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html

ANEXO 1. Fármacos de uso frecuente en CPP.

	Fármaco	Dosis	Principales presentaciones
1º escalón	Paracetamol	VO o IV: RN-3 meses: 5-10 mg/kg/6-8 h. >3 meses: 10-15 mg/kg/4-6-8 h.	Comprimidos: 500 mg, 650 mg, 1 g. Comprimidos bucodispersables: 250 mg, 325 mg. Suspensión oral: 100 mg/ml, 120 mg/5ml, 150 mg/5ml. Supositorios: 150 mg, 250 mg, 300 mg, 325 mg, 500 mg, 600 mg, 650 mg. Solución inyectable: 10 mg/ml en viales de 50 y 100 ml.
	Ibuprofeno	VO: > 3 meses: 4-10 mg/kg/6-8 h.	Comprimidos recubiertos: 200 mg, 400 mg, 600 mg. Comprimidos bucodispersables: 200 mg, 400 mg. Comprimidos efervescentes: 400 mg. Comprimidos liberación prolongada: 600 mg, 800 mg. Cápsulas: 200 mg, 400 mg. Sobres granulado efervescente: 200 mg, 400 mg, 600 mg. Suspensión oral: 100 mg/5ml, 200 mg/5ml.
	Metamizol	VO: metamizol sódico. 4 meses-4 años: 50-150 mg (2-6 gotas) cada 6-8 horas. 5-14 años: 250-375 mg (10-15 gotas) cada 6-8 horas. 15 años: 500 mg (20 gotas) cada 6-8 horas. IV: metamizol magnésico. 6,4-17 mg/kg/6 h (máx. 6 gr/día).	Solución oral: 500 mg/ml. Cápsulas: 500 mg, 575 mg. Comprimidos: 500 mg. Supositorios: 1 g. Solución para inyección: 400 mg/ml, 2 g/5ml.
2º escalón	Morfina	VO liberación inmediata: 1mes-12 meses: 80-200 mcg/kg cada 4 horas. 1-2 años: 200-400 mcg/kg cada 4 horas. 2-12 años: 200-500 mcg/kg cada 4 horas. Dosis inicial máxima 5 mg. Titular dosis individualizada. Aumentos de 25-50%. VO liberación retardada: dosis total diaria repartida cada 12 horas. Bolos (IV/SC): Neonatos: 25-50 mcg/kg cada 6 horas. 1-6 meses: 100 mcg/kg cada 6 horas, ajustar según respuesta. 6 meses-18 años: 100 mcg/kg cada 4 horas. Máximo inicial 2,5 mg. Perfusión continua (IV/SC):	Solución oral: 2mg/ml, 20 mg/ml. Comprimidos: 10 mg, 20 mg. Envases unidosis de 5 ml: conteniendo 10 mg, 30 mg, 100 mg. Comprimidos de liberación prolongada: 5 mg, 10 mg, 15 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg. Sobres liberación prolongada: 30 mg. Cápsulas (de liberación prolongada, para mezclar con agua): 10 mg, 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, 150 mg, 200 mg. Solución para inyección: 10 mg/ml, 20 mg/ml, 40 mg/2ml.
		Neonato: bolo inicial seguido de 5-10 mcg/kg/h. 1-6 meses: bolo inicial seguido de 10-30 mcg/kg/h. 6 meses-18 años: bolo inicial seguido de 20-30 mcg/kg/h.	

© Sociedad Española de Cuidados Paliativos Pediátricos – www.pedpal.es

	Fármaco	Dosis	Principales presentaciones
	Fentanilo	Bolos (IV/SC): <2 años: 1-2 mcg/kg/dosis. Se puede repetir cada 2-4 horas. >2 años: 1-2 mcg/kg/dosis. Se puede repetir cada 30-60 minutos. Perfusión continua (IV/SC): <2 años: bolo inicial de 1-2 mcg/kg seguido de perfusión 0,5-1 mcg/kg/h. >2 años: bolo inicial de 1-2 mcg/kg seguido de perfusión 1 mcg/kg/h. Transmucoso: >2 años y 10 kg a 10-15 mcg/kg/dosis. Transdérmico: 25 mcg/h cada 72 h.	Comprimidos transmucosos: 100 mcg, 200 mcg, 400 mcg, 600 mcg, 800 mcg, 1200 mcg, 1600 mcg. Comprimidos sublinguales: 67 mcg, 133 mc, 267 mcg, 400 mcg, 533 mcg, 800 mcg. Parches transdérmicos (liberación prolongada): 12,5 mcg/h, 25 mcg/h, 50 mcg/h, 75 mcg/h, 100 mcg/h. Solución para inyección: 50 mcg/ml en viales de distintos tamaños. Solución para pulverización nasal: 100 mcg, 400 mcg.
	Hidromorfona	VO liberación inmediata: >1 año: 30-80 mcg/kg/3-4 h. VO liberación prolongada: >12 años: 4 mg/12h. Bolos (IV/SC): 15 mcg/kg/3-6 h	Comprimidos: 2 mg, 4 mg, 8 mg. Líquido oral: 1 mg/ml. Solución para inyección: ampollas de 1 mg/ml, 2 mg/ml, 4 mg/ml, 10 mg/ml.
	Metadona	VO/IV/SC: 100-200mcg/kg/4h primeras dosis, seguido de 100-200mcg/kg/6-12h. Inicialmente máximo 5 mg por dosis.	Comprimidos: 5 mg, 10 mg, 40 mg. Solución oral: 1 mg/ml, 2 mg/ml, 5 mg/ml, 10 mg/ml. Solución para inyección: 10 mg/ml en diversos tamaños.
	Oxicodona	VO: 1 mes a 1 año: 50-125 mcg/kg cada 4 horas. 1 año a 12 años: 125-200 mcg/kg cada 4 horas (máximo de 5 mg). Mayores de 12 años comenzarán con 5 mg cada 4-6 horas y se irá incrementando la dosis si es necesario.	Comprimidos: 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg. Comprimidos de liberación modificada: 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 160 mg. Cápsulas: 5 mg, 10 mg, 20 mg. Solución oral: 1 mg/ml, 10 mg/ml, 20 mg/ml.
Coadyuvantes	Amitriptilina	Dolor neuropático crónico y polineuropatía. Vía enteral: 2-12 años: 0,2 mg/kg al acostarse, aumentar cada 2 semanas hasta alcanzar: 0,5-2 mg/kg/día.	Comprimidos recubiertos 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg.
	Gabapentina	Dolor neuropático. Vía enteral: 1º día: 5 mg/kg al acostarse 2º día: 5 mg/kg cada 12 horas 3º día: 5 mg/kg cada 8 horas	Cápsulas 100 mg, 300 mg, 400 mg. Comprimidos recubiertos 600 mg, 800 mg.

© Sociedad Española de Cuidados Paliativos Pediátricos – www.pedpal.es

	Fármaco	Dosis	Principales presentaciones
		Titular efecto. Dosis habitual: 8-35 mg/kg/día.	
	Pregabalina	Dolor neuropático. Vía enteral: 1 mg/kg en dosis única diaria durante tres días, seguido de 1 mg/kg/12h durante tres días pudiendo hacer incrementos semanales hasta una dosis máxima de 6 mg/kg/día.	Cápsulas 25 mg, 50 mg, 75 mg. Solución oral 20 mg/ml
	Carbamacepina	Vía enteral: < 4 años 20-60 mg/día en 1-2 dosis, haciendo aumentos si es preciso de 20-60 mg cada dos días. > 4 años se inicia en 100 mg/día en 1-2 dosis, incrementando si precisa 100 mg cada semana. La dosis de mantenimiento habitual es 10-20 mg/kg/día en 2-3 dosis.	Comprimidos 200 mg, 400 mg.
	Ketamina	Dolor refractario a otros analgésicos y adyuvante en el dolor neuropático. VO: < 11 años: 0,1-0,4 mg/kg/6-8 h. > 12 años se inicia a 5-10 mg dosis con incrementos de 5-10 mg hasta un máximo de 50 mg por dosis, cada 6-8 horas. IV/SC: se recomienda una dilución de 1/5. La dosis de los bolos se recomienda 1 mg/kg con dosis sucesivas si precisa de 0,5 mg/kg hasta máximo 50 mg. En perfusión continua se puede iniciar a 0,02-0,1 mg/kg/h.	Solución para inyección: 50 mg/ml.
	Clonidina	Síndrome de abstinencia a opioides y en el dolor neuropático en combinación con opioides. VO > 1 mes: 2-4 mcg/kg/ 4-6 h. IV: bolos de 1 mcg/kg/4-6 h (máx. 5 mcg/k/dosis). En perfusión continua a 0,1-2 mcg/kg/h.	Comprimidos: 0,15 mg. Solución inyectable: 100 mcg/ml, 150 mcg/ml, 500 mcg/ml.
	Dexametasona	0,25 mg/kg/día cada 12 horas 3-5 días. Mantenimiento: 0,1 mg/kg/día.	Comprimidos 1 mg, 4 mg, 8 mg. Solución inyectable: 4 mg/ml, 40 mg/5ml.
	Dexmedetomidina	IV perfusión en neonatos es de 0,05-0,2 mcg/kg/h. En niños >1 mes tras la dosis de carga de 0,5-1 mcg/kg se recomienda una dosis de perfusión de 0,2-0,7 mcg/kg/h.	Solución inyectable: 4 mcg/ml, 100 mcg/ml.
Tópico	Lidocaína	Vía transdérmica: 1 parche 5 % cada 24 horas durante 12 horas.	Parches 5%. Gel 2%.

© Sociedad Española de Cuidados Paliativos Pediátricos – www.pedpal.es

	Vía transmucosa (gel 2%): 1 aplicación sobre las lesiones 30 min antes de la ingesta.	
Capsaicina	Aplicar la crema 3-4 veces al día durante 8 semanas. El parche se coloca tres veces al día durante 60 minutos (30 minutos si se aplica en los pies).	Parche cutáneo al 8%. Crema 0,75 mg/g.

© Sociedad Española de Cuidados Paliativos Pediátricos – www.pedpal.es