

ANALGESIA MULTIMODAL EN DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO EN PEDIATRÍA

ARTÍCULO DE REVISIÓN

RESUMEN

Diego Mauricio Albuja Mesa, MD.

Médico Tratante Servicio de Anestesiología Hospital Francisco Icaza Bustamante.
ORCID: 0000-0003-0675-6717

Edgar Fabian Paredes Pardo, MD.

Médico Tratante Servicio de Anestesiología Hospital Metropolitano

Año
2022

Objetivo: Realizar una búsqueda actualizada de literatura científica con respecto al uso de analgesia multimodal como una alternativa en el tratamiento del dolor postoperatorio en el paciente pediátrico.

Material y métodos: Revisión teórica descriptiva. Se emplearon fuentes de información primaria: artículos científicos de revistas indexadas publicadas en las bases de datos PubMed, Cochrane, EMBASE y Science Direct. Se incluyeron solo revisiones publicadas desde el 2015 al 2020 que cumplieran con los criterios de inclusión.

Resultados: Se analizó de las bases de datos un total de 34 publicaciones que cumplían con los criterios de inclusión, siendo el año 2020 el más representativo en cuanto a publicaciones. El 70,5% de estas fueron revisiones sistemáticas y el restante ensayos clínicos. El 85% de los estudios mencionaban al menos una terapia multimodal para el control del dolor en niños, de estas la más frecuente fue el empleo de paracetamol junto con AINES y gabapentina combinado con opioides.

Conclusión: La tendencia observada en el último año en cuanto al tipo de publicaciones fueron las revisiones documentales y sistemáticas, estos trabajos destacan el uso actualmente extendido de AINES y paracetamol como principal herramienta para el control multimodal del dolor postoperatorio en niños, y el uso del anticonvulsivante gabapentina como complemento de la terapia con opioides para alcanzar un mejor control del dolor y disminución del uso de opioides.

ISSN: 2737-6486

Palabras clave: Anestesia multimodal, pediatría, control del dolor, dolor postoperatorio, dolor agudo en niños.

MULTIMODAL ANALGESIA IN ACUTE POSTOPERATIVE PAIN IN PEDIATRICS

REVIEW ARTICLE

ABSTRACT

Diego Mauricio Albuja Mesa, MD.

Treating Physician Anesthesiology Department Francisco Icaza Bustamante Hospital
ORCID: 0000-0003-0675-6717

Edgar Fabian Paredes Pardo, MD.

Treating Physician Anesthesiology Department Hospital Metropolitano

Year
2022

Objective: To carry out an updated research of scientific literature regarding the use of multimodal analgesia as an alternative in the treatment of postoperative pain in pediatric patients.

Material and methods: Descriptive theoretical review. Primary information sources were used: scientific articles from indexed journals published in PubMed, Cochrane, EMBASE and Science Direct databases. Only reviews published from 2015 to 2020 that met the inclusion criteria were included.

Results: A total of 34 publications that met the inclusion criteria were used from the analyzed databases, with 2020 being the most representative in terms of publications. 70.5% of these were systematic and theoretical reviews and the remaining clinical trials. 85% of the studies explicitly mentioned at least one multimodal therapy for pain control in children, where the most frequent was the use of Paracetamol plus NSAIDs and Gabapentin combined with opioids.

Conclusion: The observed trend in the last year in terms of type of publications were documentary and systematic reviews, these papers highlight the currently widespread use of NSAIDs and paracetamol as the main tool for the multimodal control of postoperative pain in children, and the use of the anticonvulsant Gabapentin as an adjunct to opioid therapy to achieve better pain control and decrease in opioid use.

ISSN: 2737-6486

Key words: Multimodal anesthesia, pediatrics, pain control, postoperative pain, acute pain in children.

INTRODUCCIÓN

La analgesia multimodal es necesaria para el control del dolor postoperatorio agudo debido a los efectos adversos de los analgésicos opioides, que pueden impedir la recuperación de los pacientes. Su definición fue asumida alrededor de la última década del siglo veinte como parte de una técnica para mejorar la analgesia y reducir la incidencia de eventos adversos relacionados con los opioides y se fundamenta en la sinergia generada por el uso de diversas clases de analgésicos; con lo cual, además de una reducción de las dosis empleadas con los fármacos individuales, se logra una mayor remisión de los efectos adversos⁽¹⁾.

En las cirugías se produce daño tisular que genera dolor postoperatorio⁽²⁾, por lo que es

siempre importante conocer qué nuevos fármacos o técnicas se han desarrollado para mitigarlo. El manejo postoperatorio del dolor en los pacientes pediátricos sigue siendo un desafío para los anestesiólogos⁽³⁾, debido en muchos casos a las diferencias en la farmacodinamia y farmacocinética entre neonatos, lactantes y niños⁽⁴⁾. Un estudio realizado en Brasil en el año 2021⁽⁵⁾, menciona que aproximadamente el 75% de los pacientes pediátricos

sometidos a cirugía experimentan episodios de dolor tras la operación, al unísono con los comentarios de los autores de dicho trabajo, este dato estadístico es abrumador dado que la falta de control del dolor puede generar sufrimiento y disminución de la calidad de vida de los infantes.

El dolor ha sido durante mucho tiempo infravalorado y manejado inadecuadamente, tanto en niños como en adultos. En el caso del postoperatorio, la prevalencia del dolor es variable. A pesar de la evidencia científica existente sobre las repercusiones de un manejo inadecuado del dolor en pediatría, todavía no se ha establecido una correlación entre los nuevos conceptos sobre la percepción del dolor del paciente y una adecuada evaluación, diagnóstico y manejo del problema⁽⁶⁾.

La cirugía es el procedimiento médico por el que más a menudo se somete a los niños al dolor, por lo cual, su manejo postoperatorio mal gestionado, podría conducir a una hospitalización no anticipada,⁽⁵⁾ aumento de sensibilidad al dolor y además ansiedad durante eventos médicos que ocurrirán más tarde en la vida⁽⁷⁾.

El principal problema del manejo del dolor en pediatría es la dificultad que entraña su evaluación. Numerosos estudios han desarrollado herramientas que permiten evaluar su intensidad, con cierta precisión, en el postoperatorio de los niños (8–11). Cualquiera que sea el instrumento para medirlo, debe tener en cuenta la edad, el origen étnico y la capacidad cognitiva del niño⁽¹²⁾.

El manejo efectivo del dolor comienza antes de la cirugía con una evaluación exhaustiva de las expectativas tanto del paciente como de la familia sobre el nivel esperado y la duración del dolor postoperatorio. Ambas partes necesitan tener información específica sobre el procedimiento quirúrgico a desarrollarse, la severidad esperada del dolor y la disponibilidad de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos que se les puede proporcionar⁽¹³⁾.

Los opioides son a menudo un componente en el tratamiento del dolor postoperatorio pediátrico, así mismo, el uso de este tipo de analgesia se ha asociado con el control adecuado del dolor, pero también con complicaciones perioperatorias. No obstante, son pocas las recomendaciones argumentadas científica y metodológicamente a las cuales se les puede considerar como una guía apropiada para el correcto uso de los medicamentos opioides en los niños, por tanto, es necesario reforzar la importancia de desarrollar pautas relacionadas que se basen en la evidencia para el tratamiento del dolor en la población pediátrica. Es más, la tendencia real está direccionada a reducir o eliminar su uso para prevenir efectos adversos⁽¹⁴⁾. En la última década, el manejo del dolor agudo en niños se ha caracterizado por un enfoque multimodal y preventivo, en el que dosis más pequeñas de analgésicos opioides y no opioides como AINES,

anestésicos locales, antagonistas de N-metil-D-aspartato, agonistas alfa 2- adrenérgicos y las proteínas alfa-2-delta de los canales de calcio dependientes de voltaje son empleados para maximizar el control del dolor y minimizar los efectos secundarios adversos inducidos por fármacos⁽¹⁵⁾.

Una revisión sistemática realizada por Krste y col.⁽¹⁶⁾ halló evidencias positivas de la eficacia de varios fármacos específicos y de métodos no farmacológicos versus el empleo de otros en el control del dolor posoperatorio en niños.

En otro estudio, Chou y col.⁽¹⁷⁾ evaluaron a la ketamina intravenosa como parte de los programas de analgesia multimodal en adultos y niños y concluyeron que la infusión intravenosa de ketamina se asoció con una disminución del uso de analgésicos postoperatorios en comparación con placebo. Además, también se evidenció asociación con un menor riesgo de dolor postoperatorio persistente.

Lemming y col.⁽¹⁸⁾ estudiaron los efectos de los anestésicos locales en un análisis retrospectivo asociado con la infusión continua de lidocaína para el manejo del dolor postoperatorio. Sus conclusiones indican que las infusiones de lidocaína parecen ser una opción segura dentro de un protocolo de analgesia multimodal para el posoperatorio. También indican que, aunque se produjeron efectos adversos en un 24% de los pacientes evaluados, estos fueron leves y se resolvieron con la interrupción o reducción de la dosis.

Un aporte a la anestesia multimodal importante fue el realizado por Mohamed y col.⁽¹⁹⁾ quienes estudiaron la modificación de la respuesta neuroendocrina intraoperatoria por medio del bloqueo del plano del músculo transversal del abdomen (TAP) en herniorrafia inguinal. Ellos midieron los niveles de cortisol y glucosa, primero en el intraoperatorio y luego a los 30 minutos del postoperatorio, obteniendo que los niveles de los mismos estaban reducidos en el grupo de pacientes que recibió un bloqueo TAP vs los que no lo recibieron, concluyendo que el bloqueo TAP es seguro y debe ser parte de los protocolos de analgesia multimodal.

En cuanto al uso de Sulfato de Magnesio, varios ensayos clínicos realizados entre 2019 y 2021 (20–22) han demostrado la eficacia del magnesio sistémico para reducir el dolor posquirúrgico en pacientes adultos. Hubert y col. evaluaron los efectos de este fármaco en la población pediátrica y no hallaron evidencia significativa de beneficio clínico para el uso de las infusiones de magnesio en dicho grupo poblacional previamente sometido a amigdalectomía⁽²³⁾.

Con base en lo anteriormente expuesto, y en torno a las consideraciones generales implícitas en el manejo del dolor por parte de los correspondientes especialistas, así como, considerando los beneficios que el manejo postoperatorio del dolor de manera adecuada tiene sobre la población infantil, se hace necesario recopilar información a

través del método científico, con el fin de presentar una síntesis de los fármacos y procedimientos para el abordaje de este tema en la población pediátrica. En este sentido, la presente investigación se plantea como objetivo el realizar una búsqueda actualizada de literatura científica asociada al empleo de la analgesia multimodal como una

alternativa en el tratamiento del dolor postoperatorio en el paciente pediátrico.

La importancia del presente aporte radica en que los resultados recabados pueden emplearse como base teórica en la creación e implementación de protocolos orientados al manejo del dolor post operatorio en esta población.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: No experimental, basada en una revisión documental descriptiva, retrospectiva y de corte transversal.

Fuentes de información: Como fuentes de información primaria se utilizaron artículos científicos de revistas indexadas, tomando como referencia las siguientes fuentes secundarias: PUBMED, COCHRANE, EMBASE y SCIENCE DIRECT.

Estrategia de búsqueda: La estrategia de búsqueda implementada consideró el empleo de una serie de palabras específicas relacionadas con el tema de estudio, estos términos MeSH (Medical Subject Heading), así como los demás términos de búsqueda empleados son los siguientes, los mismos, se muestran en base a la sintaxis de búsqueda establecida para cada base de datos:

Tabla 1 Estrategia de búsqueda

Base de datos	Búsqueda	Sintaxis de búsqueda
PUBMED	Primera	((((((("postoperative pain"[MeSH Terms] OR ("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[All Fields])) AND ("postoperative period"[MeSH Terms] OR ("postoperative"[All Fields] AND "period"[All Fields]) OR "postoperative period"[All Fields] OR "postop"[All Fields] OR "postoperative"[All Fields] OR "postoperatively"[All Fields] OR "post-operatives"[All Fields])) OR "multimodal"[Title/Abstract]) AND "analgesia"[Title/Abstract]) OR "pain management"[MeSH Terms]) AND "multimodal"[Title/Abstract] AND "therapy"[Title/Abstract] AND "children"[Title/Abstract] AND ("loattrfull text"[Filter] AND "english"[Language] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]) AND 2015/01/01:2020/12/31[Date - Publication])) AND ((fft [Filter] AND (english [Filter]) AND (all child [Filter]))) Translations: fft [Filter]: loattrfull text[subset] english [Filter]: english [LA]
	Segunda	all child [Filter]: (infant [MH] OR child [MH] OR adolescent [MH]) ("acute pain/therapy"[MeSH Major Topic]) AND ((clinical trial [Filter] OR meta-analysis [Filter] OR randomized controlled trial [Filter] OR review [Filter] OR systematic review [Filter]) AND (all child [Filter] AND (2015:2021[pdat])) OR (Multimodal Analgesia OR postoperative pain OR Pain Management OR Acute Pain) AND (Children))
Science Direct	Primera	("pain postoperative" AND "multimodal analgesia") OR ("pain management" AND "Children multimodal therapy") OR ("children multimodal analgesia" OR "management pain postoperative") AND ("pediatric")
COCHRANE:	Primera	("analgesic multimodal therapy"): ti,ab, kw AND ("children"):ti,ab,kw OR ("postoperative pain therapy"):ti,ab,kw AND ("Children"):ti,ab,kw OR ("multimodal pain management" AND "Children"):ti,ab,kw

Fuente: Elaboración propia

Las búsquedas realizadas se implementaron en cada base de datos con los mismos términos antes descritos, pero traducidos completamente al idioma español.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Además de implementados los criterios de exploración con base a palabras claves, se añadieron filtros de búsqueda para delimitar de manera específica la bibliografía a analizar, estos filtros son:

- Años de publicación: entre 2015 y 2020
- Idioma del artículo a mostrar: inglés / español

Luego de filtrados los resultados, los artículos que arrojó la búsqueda fueron sometidos a los criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Artículos científicos relacionados con analgesia multimodal en niños con base a las pruebas de nuevos fármacos y tipos de tratamiento.
- Disponibilidad del texto completo.
- Que incluyan población infantil (Hasta los 17 años de edad) como objeto de estudio o que parte de esta fueran niños y adolescentes (Hasta los 17 años de edad).

- Estudios con un diseño cuantitativo y/o descriptivos.
- Revisiones sistemáticas asociadas al tema de estudio y publicadas en el periodo de tiempo indicado.
- Revisiones teóricas asociadas al tema de estudio y publicadas en el periodo de tiempo indicado.

Criterios de exclusión:

- Artículos duplicados.
- Resúmenes de congresos.
- Ponencias de congresos.
- Informes técnicos.
- Reportes de casos
- Artículos de opinión médica
- Artículos que solo incluyan población adulta

METODOLOGÍA IMPLEMENTADA

Se empleó la metodología de búsqueda propuesta por Okoli y Schabram⁽²⁴⁾, misma que es similar a la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses), en donde se ponen en práctica, rigurosamente una serie de métodos y técnicas de planificación, búsqueda y presentación que garantizan la posibilidad de replicarse. Esta metodología se rige por ocho etapas a saber: determinar el propósito de la investigación; protocolo y formación; pesquisa de literatura; cribado para la inclusión; evaluación de la calidad; extracción de datos; síntesis de los estudios y escritura de la reseña.

Con respecto al propósito del estudio, se planteó la siguiente pregunta de investigación la cual sirvió como guía para

canalizar el estudio: ¿Cuáles son los aportes más recientes en los últimos años y los fármacos y procedimientos más empleados en materia de analgesia multimodal en niños reportados en los últimos cinco años?

La búsqueda se realizó con base en los criterios descritos previamente, y los resultados que se obtuvieron de los mismos se revisaron uno por uno.

Se seleccionaron los que cumplieron con los criterios de inclusión y los datos relevantes de cada uno se transfirieron a una base de datos en formato Excel creada con el fin de reunir la información que se emplearía en la interpretación correspondiente.

RESULTADOS

Tras la implementación de la metodología propuesta, se logró la depuración de las fuentes documentales que no se adaptaban a los criterios de búsqueda planteados para la presente investigación. En la Figura 1 se puede observar el diagrama de flujo basado en las directrices PRISMA sobre

los procesos de pesquisa y selección que se implementaron y los resultados correspondientes a cada etapa, en el cual, se totalizan 34 artículos que finalmente cumplieron con los parámetros de inclusión.

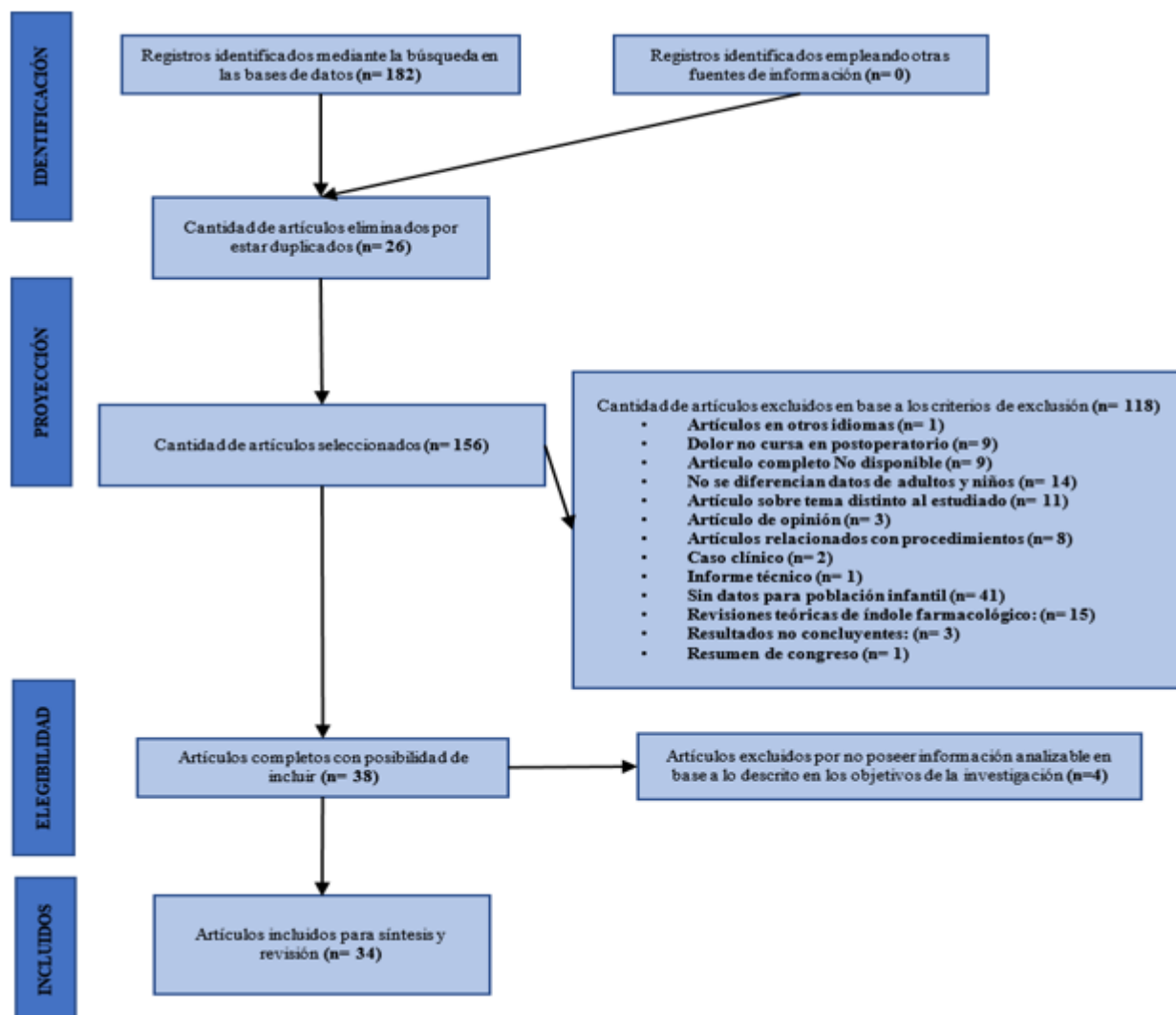


Figura 1. Diagrama de selección de documentos implementados basados en el estándar PRISMA Fuente: Elaboración Propia.

De todo el periodo de tiempo analizado, es el año 2020 el que se ha caracterizado por una mayor cantidad de reportes que se encuentran directamente asociados a la analgesia multimodal en niños (Figura 2), incluso llegando a

duplicar a la cantidad de publicaciones del año 2019. En la Tabla 2 se observan organizados por año de publicación un listado de los autores de dichos artículos.



Figura 2. Diagrama de selección de documentos implementados basados en el estándar PRISMA Fuente: Elaboración Propia.

Figura 2. Diagrama de selección de documentos implementados basados en el estándar PRISMA Fuente: Elaboración Propia.

Año	Cantidad de publicaciones	Autores de las publicaciones
2015	3	(25) (26) (27)
2016	6	(17) (19)(28) (29) (30) (31)
2017	8	(13) (16) (32) (33) (34) (35) (36) (37)
2018	6	(14) (38) (39) (40) (41) (42)
2019	5	(18) (43) (44) (45) (46)
2020	10	(12) (47) (48) (49) (50) (51) (52) (53) (54) (55)

Fuente: Elaboración propia

Con relación a los criterios de inclusión implementados en la investigación se encontró que entre los años 2015 a 2020, la producción científica asociada al tema de estudio, se caracterizó por la implementación de revisiones teóricas y sistemáticas sobre el tema, y fueron pocos los trabajos inéditos del tipo de ensayos clínicos, con los cuales se realizan evaluaciones específicas para evaluar la efectividad de nuevos fármacos o de los que ya existen con base en dosis y esquemas de implementación (Figura 3).

En este caso, la clasificación asumida como recopilaciones teóricas generales, se basaron en que los artículos presen-

taron un resumen de aspectos farmacocinéticos de diversos fármacos empleados en analgesia multimodal, y en ellos se mencionaba su empleo en niños, las revisiones sistemáticas por su parte, fueron exploraciones sobre ensayos clínicos o trabajos de investigación en las que se probaba o comparaba la efectividad de los diversos fármacos, y los ensayos clínicos fueron publicaciones donde se probaba o comparaba la efectividad de uno o varios fármacos como parte de terapias multimodales de analgesia postoperatoria en niños y jóvenes (hasta los 18 años de edad o en los que se incluyera como partes de los sujetos evaluados a niños y jóvenes).



Figura 3. Distribución del tipo de trabajo en el periodo de tiempo analizado Fuente: Elaboración Propia.

Se encontró que en el 85% de las investigaciones seleccionadas se indicaba al menos una terapia de analgesia multimodal aplicable a niños (Figura 4), en las cuales predominó una combinación de paracetamol con algún tipo de AINE.

De manera individual, también se evidenció el reporte de ciertos fármacos empleados comúnmente en terapias multimodales en niños, en estos, el que mayor cantidad de veces se mencionó fue el uso de Ketamina (Figura 5).

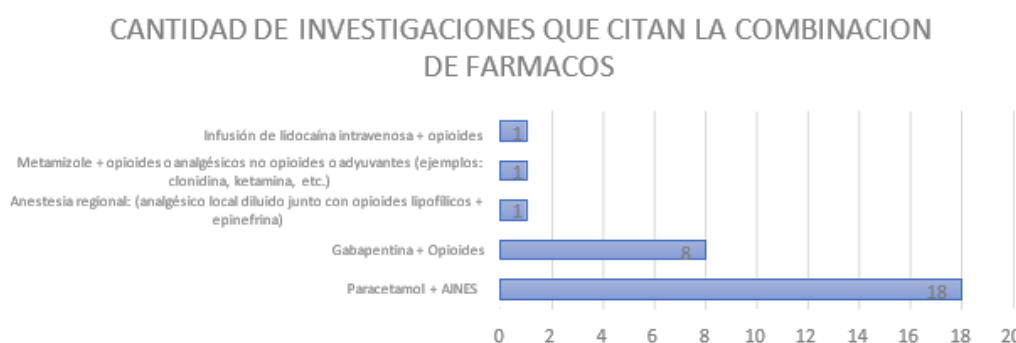


Figura 4. Cantidad de combinaciones reportadas Fuente: Elaboración Propia.

Fármaco o técnica empleado	Dosis reportada	Autor
Reportes específicos indicados como terapias combinadas de fármacos		
Paracetamol + aines (Incluyen agentes no selectivos, como aspirina, ibuprofeno, ketorolaco, y diclofenaco lornoxiclo, así como agentes selectivos del inhibidor 2 de COX más nuevos, como parecoxib y celecoxib) *	<ul style="list-style-type: none"> Celecoxib usualmente dosificado en dosis de 200 a 400 mg 30 minutos a 1 hora antes de la operación y luego 200 mg dos veces al día en el posoperatorio. Acetaminofén usualmente dosificado de 500 a 1000 mg po o iv cada 6 horas, otros reportes indican de 15 mg/kg Paracetamol (0,5 a 1 g) e ibuprofeno (200 a 400 mg) Dosis más alta: paracetamol 15 mg/kg + ibuprofeno 4,5 mg/kg, dosis más baja: paracetamol 12 mg/kg + ibuprofeno 3,6 mg/kg). 	(12) **; (13); (14) **; (16) **; (17); (25) **; (26) **; (34) **; (35) **; (36) **; (40) **; (41) **; (42); (46) **; (48) **; (51) **; (53) **; (54) **
Gabapentina + opioides	600 o 1200 mg 1 a 2 horas antes de la operación	(13); (17); (25) **; (26) **; (36) **; (40) **; (48) **; (51) **
Anestesia regional: (analgésico local diluido junto con opioides lipofílicos + epinefrina)	Durante 48 a 72 horas y/o 150 o 300 mg después de 12 horas)	(26)
Metamizole + opioides o analgésicos no opioides o adyuvantes (ejemplos: clonidina, ketamina etc.,)	17.8 ± 3.1 (9.2–29.8) mg*kg ⁻¹	(29)
Infusión de lidocaína intravenosa + opioides	La dosis varía, considere una dosis de inducción de 1,5 mg/kg seguida de 2 mg/kg/h intra operatoriamente	(17)
Fármacos reportados como partes de terapias multimodales		
Diclofenaco	No Informan	(16) **
Ropivacaína	3 mg/kg de ropivacaína al 0,2% para el bloqueo guiado por ecografía después de la inducción de la anestesia.	(41) **; (45); (46)
Ibuprofeno	No Informan	(13) **
Ketorolaco	0,5 mg/kg/dosis (intravenoso) con uso a corto plazo (1 a 3 días)	(13); (39); (48) **
Clonidina	No Informan	(13) **; (14) **; (16) **; (51) **
Anticonvulsivantes*	No Informan	(34) **; (53) **
Antidepresivos*	No Informan	(25) **; (53) **
Codeína	No Informan	(13) **
Buprenifeno sublingual	No Informan	(40) **
Hidrocodona	No Informan	(13) **; (48) **
Oxycodona,	No Informan	(13) **; (40) **; (48) **
Fentolna	No Informan	(25) **
Fentanilo	Fentanilo 5,0 µg/ml	(40) **; (46); (48) **
Celecoxib	No Informan	(36) **
Hidromorfona	Dosis total de 0,03, 0,045 y 0,06 mg/kg	(13) **; (44)
Carbamazepina	No Informan	(25) **
Clonazepam	No Informan	(25) **
Pregabalina	150 o 300 mg 1 a 2 horas antes de la operación y/o 600 mg en dosis únicas o múltiples	(17); (25) **; (36) **; (43) **; (55) **
Dexametazona	No Informan	(25) **
Ketamina	La dosificación varía ampliamente, considere un bolo preoperatorio de entre 0,1 y 0,5 mg/kg seguido de una infusión a 10 µg/kg/min intra operatoriamente repitiendo el bolo entre 30 o 60 min, con o sin una infusión posoperatoria a una dosis más baja hasta por 72 horas	(16) **; (17); (25) **; (26) **; (36); (36) **; (40) **; (49); (50) **; (52) **; (53) **
Dexmedetomidina	No Informan	(16) **; (40) **
Corticosteroides*	No Informan	(16) **
Anestesia regional: analgesia epidural torácica**	No Informan	(26) **
Anestesia regional: infusión de lidocaína intravenosa	Bolo de 1,5 mg/kg durante 30 minutos, seguido de una infusión continua a 1 mg/kg/h hasta 6 horas después de la cirugía	(26) **; (47)
Anestesia regional: infusión continua de anestésico local en la herida	No Informan	(26) **
Anestesia regional: lidocaína	Lidocaína liposomal al 4% o mezcla eutética de anestésicos locales, lidocaína y procaína (usar en combinación con bloqueo del nervio del pene en bebés sometidos a circuncisión). Las dosis más frecuentemente evaluadas en los estudios son dosis en bolo de 1-1,5 mg/kg durante o después de la inducción seguido o no de infusión continua de 1-1,5 mg/kg/h.	(17); (18) **; (36)
Bupivacaína	Bupivacaína al 0,125%	(26) **; (40) **; (46)
Bloqueadores de los canales de calcio	Se puede administrar tanto en bolo (entre 30 y 40 mg/kg) como en asociación o no al bolo, en perfusión continua (10 mg/kg/h)	(34) **; (35); (40) **

* No hace referencia a un fármaco en particular, sino a todos los que conforman este grupo
 ** Los autores NO reportan una dosificación en particular para el medicamento descrito como útil en la terapia multimodal para atención del dolor postoperatorio.
 *** En cirugías renales laparoscópicas

Fuente: Elaboración propia

En algunos estudios se encontró que los autores publicaron una serie de observaciones relacionadas con ciertos fármacos que habían citado en sus manuscritos, los más relevantes se recogen en la Tabla 4.

Tabla 4 consideraciones señaladas por varios autores sobre el empleo de determinados Fármacos y procedimientos en las terapias multimodales de control del dolor postoperatorio

Fármaco o proceso empleado	Observación de los autores	Autor
Anestesia regional: clonidina epidural		(26)
Anestesia regional: infusión continua de anestésico local en la herida	Evidencia de efectividad no concluyente en los estudios analizados	(26)
Tramadol	La evidencia general con respecto al tramadol para el dolor posoperatorio en niños es actualmente baja o muy baja y debe interpretarse con precaución debido a estudios pequeños y problemas metodológicos	(27)
Gabapentina y pregabalina	No se encontró pruebas suficientes para determinar las dosis óptimas, aunque indican que las dosis más altas podrían ser más efectivas, y la evidencia observada en los estudios evaluados sobre la efectividad de la gabapentina o pregabalina en los niños es limitada	(17) (40)
Ketamina	No se observó evidencia suficiente para determinar el método óptimo de dosificación de ketamina, con o sin una infusión posoperatoria a una dosis más baja.	(17)
Acetaminofén/aines	No hay una diferencia clara entre la administración intravenosa y oral ni evidencias observacionales de asociación entre efectividad de dosis altas de los AINEs e casos de pseudo artrosis en la artrodesis vertebral y cirugía de fracturas, y entre el uso de AINE y la fuga anastomótica en la cirugía intestinal. Los AINE están contraindicados en pacientes que se someten a una cirugía de revascularización coronaria.	(17)
Clonidina	La mayoría de las revisiones analizadas en su investigación no eran concluyentes por lo que de manera general proponen la implementación de mayor cantidad de estudios más rigurosos para poder obtener a futuro un panorama más certero de la efectividad específica tanto de fármacos y procedimientos con los cuales se aborda el tema del dolor postoperatorio en niños.	(18)**
Ondansetron:	Aunque existen estudios que indican que la adición de ondansetron a la lidocaína en los puede mejorar la calidad de la anestesia regional intravenosa y prolongar la analgesia postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía de la mano, todavía no existen suficientes evidencias que validen la eficacia de este como complemento de la anestesia regional intravenosa con lidocaína.	(35)
Dexmedetomidina:	Se ha propuesto en un trabajo de investigación, como una opción dentro de la analgesia multimodal en niños, pero se requiere de más estudios para poder concluir sobre su efectividad	(35)
Opioides	La literatura científica actual todavía no presenta un consenso claro sobre las estrategias más adecuada para el uso de opioides en los postoperatorios de niños	(13)

Fuente: Elaboración propia

DISCUSIÓN

La terapia farmacológica para el control del dolor en niños se fundamenta en la diferencia de sus sistemas fisiológicos en comparación con los adultos. En cuanto a los primeros, de manera especial en los más pequeños, la mayoría de los órganos son inmaduros, sobre todo en los recién nacidos hasta aproximadamente los tres meses de edad, después de lo cual, alcanzan la madurez⁽⁵⁶⁾.

Puede resultar difícil reducir el uso de opioides en el tratamiento del dolor crónico⁽⁵⁷⁾; sin embargo, en el contexto postquirúrgico, existe evidencia de que un enfoque analgésico centrado en estos fármacos no es necesario para obtener los mejores resultados. Como se observa en las revisiones realizadas en esta investigación, el empleo de analgésicos no narcóticos se ha vuelto muy popular en el tratamiento del dolor postoperatorio en pacientes pediátricos, ya que tienen menos efectos secundarios con buenas propiedades analgésicas y cuando se usan junto con opioides pueden resultar en analgesia con reducción de los efectos secundarios de estos últimos. Los analgésicos no narcóticos actúan periféricamente al reducir la síntesis de prostaglandinas en el sitio de la lesión tisular, reduciendo así los mediadores inflamatorios responsables del dolor.

Es importante que los niños, independientemente de su edad, reciban analgesia postoperatoria eficaz, en este sentido, el tipo y la dosis de analgésicos deben seleccionarse sobre la base de la evidencia científica, así como las

normas y directrices desarrolladas por organizaciones locales, nacionales e internacionales⁽¹²⁾. La administración de analgésicos básicos (antiinflamatorios no esteroideos, paracetamol, entre otros.) por vía intravenosa, oral y rectal es crucial para el manejo del dolor en este grupo de pacientes, además, el uso efectivo de analgésicos básicos tiene un impacto significativo en la reducción del uso de opioides⁽⁵⁸⁾.

En 2018, el Comité del Dolor de la Sociedad Europea de Anestesiología Pediátrica (ESPA) publicó directrices⁽⁵⁹⁾ para mejorar el tratamiento del dolor postoperatorio en los niños. Aunque estas guías están dirigidas principalmente a Europa, los autores de las guías esperan que también se puedan usar en otros países del mundo y que la terapia del dolor postoperatorio se pueda adaptar en función de la disponibilidad de medicamentos, las recomendaciones nacionales y las reglas de registro de medicamentos en diferentes países. En la última década el concepto de analgesia preventiva se ha expandido y evolucionado para incluir la reducción de las entradas nociceptivas antes, durante y después de la cirugía. Este marco conceptual ampliado, que incluye analgesia preoperatoria, intraoperatoria y postoperatoria, se dirige a múltiples sitios a lo largo de la vía del dolor y se denomina analgesia “preventiva” o “multimodal” (60) de hecho, el tratamiento del dolor agudo en niños (y adultos) se caracteriza cada vez más por un enfoque multimodal en el que se combinan dosis más pequeñas de analgésicos W

opioides y no opioides, como AINE, anestésicos locales, antagonistas de NMDA (N-methyl-D- aspartate) y agonistas adrenérgicos α -2, entre otros, esto sin considerar otros tipos de terapias no farmacológicas empleadas como parte de las terapias multimodales.

Los analgésicos con actividad antipirética constituyen un grupo heterogéneo de analgésicos no opioides. Según lo recabado en esta investigación, los más habituales son el paracetamol, los AINE clásicos (ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno y diclofenaco) y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX-2). Producen diversos grados de analgesia, efectos antiinflamatorios, antiplaquetarios y antipiréticos principalmente al bloquear la producción periférica y central de prostaglandinas y tromboxano mediante la inhibición de los tipos 1, 2 y 3 de la ciclooxigenasa⁽¹⁵⁾.

La prostaglandina y el tromboxano sensibilizan las terminaciones nerviosas periféricas y vasodilatan vasos sanguíneos que causan dolor, eritema e inflamación. Estos agentes analgésicos son administrados por vía enteral, oral o, en ocasiones, por vía rectal y son particularmente útiles para el dolor inflamatorio, óseo o reumático. Los agentes como el ketorolaco y el paracetamol están disponibles para administrar parenteralmente cuando las vías de administración oral o rectal no son posibles, desafortunadamente, independientemente de la dosis, los analgésicos no opioides están limitados por un nivel por encima del cual el dolor no puede aliviarse con estos fármacos, debido a esto, son usualmente administrados en combinación oral con opioides como la codeína, oxicodona o hidrocodona⁽¹⁵⁾.

El descubrimiento de tres isoenzimas COX, (COX-1, COX-2 y COX-3), ha mejorado el conocimiento de los AINE⁽⁶¹⁾, estas, comparten similitudes estructurales y enzimáticas, pero están reguladas específicamente a nivel molecular y pueden distinguirse por sus funciones. La isoenzima COX-2 es inducible por citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento, lo que implica un

papel para la COX-2 tanto en la inflamación como en el control del crecimiento celular; además, se encuentra en el cerebro y la médula espinal, donde puede estar involucrado en la transmisión nerviosa, particularmente para el dolor y la fiebre. El descubrimiento de la COX-2 ha hecho posible diseñar fármacos que reducen la inflamación sin eliminar las prostaglandinas protectoras del estómago y los riñones producidas por la COX-1 sin los efectos secundarios gastrointestinales y antiplaquetarios⁽¹⁵⁾.

El paracetamol es el analgésico más utilizado en los reportes evaluados y a menudo se reportó combinado con opioides para atender los casos de dolor posoperatorio más severo. La principal toxicidad es hepática debido a un metabolito oxidado del acetaminofeno que se une al glutatión, y que en exceso puede producir hepatotoxicidad^(62,63).

Por su parte, en los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que también fueron ampliamente reportados, la farmacocinética en los niños es similar a la de los adultos, excepto en los recién nacidos donde no se ha establecido su seguridad⁽⁶⁶⁾. Las toxicidades habituales de los AINE que se observan en adultos se observan con menos frecuencia en bebés y niños debido a la ausencia de otras afecciones comórbidas⁽⁶⁴⁾. El ibuprofeno es el fármaco de uso más común por vía oral, ya que está fácilmente disponible en forma de jarabe para el dolor postoperatorio leve a moderado y es comparable al paracetamol en su efecto analgésico⁽⁶⁵⁾. El ketorolaco es otro AINE potente que se usa comúnmente para el dolor posoperatorio y se ha reportado en las investigaciones analizadas que reduce las necesidades de opioides^(13,39,48).

La administración de opioides se considera segura en la población pediátrica, en todas las edades, y es adecuada para el dolor postoperatorio intenso. Por lo general, se prefiere la vía intravenosa, ya que proporciona un alivio del dolor inmediato y confiable.

Otro tipo de fármacos recientemente reportado para el control del dolor postoperatorio, son los antidepresivos, debido a que la serotonina y la noradrenalina median la inhibición descendente de las vías ascendentes del dolor en el cerebro y la médula espinal. Los medicamentos antidepresivos, que inhiben su recaptación, pueden tener eficacia para aliviar el dolor⁽⁶⁶⁾. Las drogas que mejoran la acción de la noradrenalina son analgésicos más efectivos que aquellos, como muchos de los antidepresivos más nuevos, que mejoran predominantemente la acción de la serotonina⁽⁶⁶⁾. Se cree que los antidepresivos más antiguos, causan analgesia por inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina⁽⁶⁷⁾.

También tienen otras propiedades farmacológicas que pueden contribuir a la analgesia, como la reducción de la actividad simpática, el antagonismo del receptor N-metil-D-aspartato, la actividad anticolinérgica y el bloqueo de los canales de sodio. Aunque los antidepresivos no tricíclicos más nuevos pudieran tener una mejor eficacia como analgésico, no se han estudiado suficientemente para este uso en niños.

Al igual que los antidepresivos tricíclicos, los analgésicos adyuvantes antiepilépticos son mencionados por varios autores, sin embargo, la evidencia científica de su efectividad es reportada como escasa. La gabapentina y la pregabalina se han estudiado y utilizado para el tratamiento de afecciones de dolor crónico, la mayor parte de los reportes revisados los mencionan como un componente de la terapia multimodal del dolor en el período perioperatorio^(17,25,36,40,43,55), pero aclaran que son necesarios más estudios que permitan validar su uso o dosificación óptimo en el entorno pediátrico.

Los agonistas alfa-2 adrenérgicos, como la clonidina y la dexmedetomidina, son conocidos por sus propiedades analgésicas, y fueron reportados por varios autores como parte de terapias multimodales (ver Tabla 3). La clonidina fue el más reportado de estos dos fármacos, es posible la

administración de este por vía epidural, intravenosa, subcutánea y transdérmica. Su uso más típico es el de antihipertensivo y sirve además para minimizar los síntomas de abstinencia de opioides⁽⁶⁸⁾. Puede además ser un agente antineuropático útil en niños que no pueden tolerar los medicamentos orales o que tienen problemas coexistentes de hipertensión inducida por esteroides. No obstante, los beneficios analgésicos siguen siendo controvertidos y su uso está limitado por los efectos secundarios, que incluyen bradicardia, hipotensión y sedación excesiva^(13,14,16,51).

La dexmedetomidina es un antagonista α -2 más selectivo, con un tiempo de acción más corto y no causa depresión respiratoria, se utiliza cada vez más como adyuvante anestésico general en el quirófano y para la sedación de pacientes intubados en las UCIs. Se debe destacar que la mayoría de los estudios sobre dexmedetomidina han evaluado su uso en el período perioperatorio inmediato; por lo cual, sus beneficios a largo plazo aún no están claros⁽³⁵⁾.

Los antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato, como la ketamina, son importantes reguladores del dolor crónico y algunos estudios muestran que son útiles en la analgesia preventiva (ver Tabla 3). Este fármaco se ha reportado en

los estudios analizados como capaz de reducir el dolor posoperatorio agudo, el consumo de analgésicos o ambos, cuando es empleado en terapias multimodales con opioides y AINEs, en el período perioperatorio (ver autores citados en la Tabla 3). Los antagonistas del receptor de N -metil-D-aspartato pueden reducir el dolor mediante dos mecanismos no mutuamente excluyentes; una reducción de la hipersensibilidad central y una reducción de la tolerancia a los opioides. No obstante, la eficacia de los antagonistas de N -metil- D-aspartato en la analgesia preventiva ha sido, en el mejor de los casos, ambigua^(17,69). A pesar de sus propiedades y gran cantidad de estudios realizados con este fármaco, todavía hace falta más

evidencia para asegurar su efectividad y dosificación en la analgesia multimodal pediátrica en general, y en pacientes recién nacidos en particular^(17,60,70).

Finalmente, se observó también que las técnicas de anestesia regional se han vuelto comunes en el manejo del dolor posoperatorio pediátrico, esto, debido a que brindan un buen nivel de analgesia, disminuyen los requerimientos de fármacos anestésicos intraoperatorios, aseguran una recuperación sin dolor de la anestesia, disminuyen la respuesta al estrés y evitan los efectos adversos de los narcóticos⁽⁵⁶⁾. Las diversas técnicas regionales se suelen utilizar junto con la anestesia general, ya que estos niños no suelen cooperar suficientemente. Las técnicas regionales frecuentemente mencionadas utilizadas son anestesia tópica, infiltración, y bloqueos nerviosos regionales.

CONCLUSIÓN

El dolor agudo es mucho más común que el dolor crónico en la población pediátrica y es principalmente postoperatorio. Por lo cual, el manejo postoperatorio realizado por los anestesiólogos tiene un papel importante en el alivio del dolor pediátrico si se emplean los fármacos y técnicas adecuadas.

En este sentido, el principio asociado a las terapias multimodales es el de minimizar los efectos secundarios adversos causados por los opioides a través del control del dolor mediante el empleo de dosis más pequeñas de opioides suplementadas con analgésicos no opioides, y fue lo que predominó en los trabajos analizados. Las revisiones teóricas que se analizaron, sin excepción, terminaban argumentando el empleo de la terapia multimodal en niños para obtener estos resultados.

La revisión general realizada en esta investigación, posee varias fortalezas, estas se asocian al protocolo estructurado con una estrategia de búsqueda integral y en que no limitamos nuestros criterios de inclusión a ensayos clínicos y revisiones sistemáticas Cochrane, sino que incluimos

los estudios que se basaron en recopilar los resultados de otras revisiones sistemáticas y/o ensayos clínicos realizados en periodos de tiempo más amplio que los planteados para nuestra propia búsqueda, por lo tanto, nuestra investigación presenta una imagen completa de las revisiones realizadas en el campo analizado.

Esta descripción general también tiene algunas limitaciones. Debido a que muchos de los datos recuperados no provienen de fuentes primarias y la evidencia presentada se limita a la información y los juicios que los autores realizaron e informaron de las revisiones citadas. Las intervenciones para el dolor postoperatorio en niños que de manera directa o indirecta se reportaron fuera del período de estudio de la presente investigación, no pudieron incluirse en nuestra revisión. Se encontró un número limitado de revisiones sistemáticas sobre este tema.

De manera general, la evidencia recabada apunta que existen múltiples intervenciones efectivas para el manejo del dolor postoperatorio en los niños. Se destaca la necesidad de más artículos científicos de alto nivel que posteriormente

puedan incluir más estudios primarios sobre la eficacia de otras intervenciones o de las reportadas como carentes de

evidencia estadística, para el tratamiento del dolor posoperatorio en los niños.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

El protocolo de investigación y su diseño, la recolección de datos, el análisis estadístico, la valoración e interpretación de los datos, el análisis crítico, la discusión, la redacción y la aprobación del manuscrito final fueron realizados por

todos los autores quienes contribuyeron de igual forma en todo el proceso. El autor correspondiente representa al colectivo de autores.

DISPONIBILIDAD DE DATOS Y MATERIALES

Los datos que sustentan este manuscrito están disponibles bajo requisición del autor correspondiente.

CONSENTIMIENTO PARA PUBLICACIÓN

No se obtuvo un consentimiento específico para su publicación, debido a que se trata de una revisión de bibliografía.

APROBACIÓN ÉTICA Y CONSENTIMIENTO

El protocolo fue aprobado oportunamente.

FINANCIAMIENTO

Los recursos fueron provistos por los autores.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no reportan conflicto de interés alguno.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no reportan conflicto de interés alguno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Curr Opin Anaesthesiol.* octubre de 2009;22(5):588-93.
2. Løvstad RZ, Støen R. Postoperative epidural analgesia in children after major orthopaedic surgery. A randomised study of the effect on PONV of two anaesthetic techniques: low and high dose i.v. fentanyl and epidural infusions with and without fentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand.* abril de 2001;45(4):482-8.
3. Song I-K, Park Y-H, Lee J-H, Kim J-T, Choi IH, Kim H-S. Randomized controlled trial on preemptive analgesia for acute postoperative pain management in children. Anderson B, editor. *Pediatr Anesth.* abril de 2016;26(4):438-43.
4. Kart T, Christrup LL, Rasmussen M. Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review: Part 1--Pharmacokinetics. *Paediatr Anaesth.* 1997;7(1):5-11.
5. Castro APCR de, Nascimento J dos S, Flores MP. Tratamento da Dor Pós-Operatória em Pediatria. *Rev Científica Hosp St Izabel.* 5 de mayo de 2021;5(1):10-8.

6. Soto Otero Y, Roque de la O Y, Rodríguez Segon YL, Fernández Valle A, Amores Agulla T. El dolor agudo posoperatorio, aún un problema en el paciente quirúrgico: still a problem in the surgical patient. *Rev Cuba Pediatría*. septiembre de 2018;90(3):1-11.
7. Makhoulf MM, Garibay ER, Jenkins BN, Kain ZN, Fortier MA. Postoperative pain: factors and tools to improve pain management in children. *Pain Manag*. julio de 2019;9(4):389-97.
8. Jayce DD. Evaluación del dolor posoperatorio en niños. En: *Enfermería 2017* [Internet]. 2017 [citado 3 de julio de 2021]. Disponible en: <http://enfermeria2017.sld.cu/index.php/enfermeria/2017/paper/view/484>
9. Atarihuana Flores AL, Pinargote Rodríguez TL. Conocimiento, actitudes y prácticas de los profesionales de salud sobre la valoración del dolor agudo posoperatorio en la población pediátrica preverbal, en la Unidad de Recuperación Postanestésica del Hospital Pediátrico Baca Ortíz, de la ciudad de Quito entre julio a agosto 2020. 15 de enero de 2021 [citado 3 de julio de 2021]; Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec:80/xmlui/handle/22000/18600>
10. Bedoya G, Carolina A. Herramienta para evaluación del dolor en niños basada en escalas de dolor existentes y variables fisiológicas. 2020 [citado 3 de julio de 2021]; Disponible en: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co/handle/10495/15107>
11. Teisseyre L, Sakiroglu C, Dugué S, Zabalia M, Wood C. Evaluación del dolor en pediatría. *EMC - Pediatría*. 1 de junio de 2018;53(4):1-22.
12. Zieliński J, Morawska-Kochman M, Zatoński T. Pain assessment and management in children in the postoperative period: A review of the most commonly used postoperative pain assessment tools, new diagnostic methods and the latest guidelines for postoperative pain therapy in children. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ*. marzo de 2020;29(3):365-74.
13. Frizzell KH, Cavanaugh PK, Herman MJ. Pediatric Perioperative Pain Management. *Orthop Clin North Am*. octubre de 2017;48(4):467-80.
14. Ferland CE, Vega E, Ingelmo PM. Acute pain management in children: challenges and recent improvements. *Curr Opin Anaesthesiol*. junio de 2018;31(3):327-32.
15. Yaster M. Multimodal analgesia in children. *Eur J Anaesthesiol*. octubre de 2010;27(10):851- 7.
16. Boric K, Dosenovic S, Jelcic Kadic A, Batinic M, Cavar M, Urlic M, et al. Interventions for postoperative pain in children: An overview of systematic reviews. *Paediatr Anaesth*. septiembre de 2017;27(9):893-904.
17. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain*. febrero de 2016;17(2):131-57.
18. Lemming K, Fang G, Buck ML. Safety and Tolerability of Lidocaine Infusions as a Component of Multimodal Postoperative Analgesia in Children. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT Off J PPAG*. febrero de 2019;24(1):34-8.
19. Abu Elyazed MM, Mostafa SF, Abdullah MA, Eid GM. The effect of ultrasound-guided transversus abdominis plane (TAP) block on postoperative analgesia and neuroendocrine stress response in pediatric patients undergoing elective open inguinal hernia repair. *Paediatr Anaesth*. diciembre de 2016;26(12):1165-71.
20. Flores G, Mora M. Eficacia del sulfato de magnesio como coadyuvante en la analgesia postoperatoria en pacientes sometidos a colecistectomía abierta. *Bol Méd Postgrado*. 2019;35(2):7-13.
21. Canales Morales FO, Escobar Arteta AJ, Quiroz Álvarez RA. Eficacia del sulfato de magnesio como coadyuvante de la anestesia general en pacientes sometidos a cirugía mayor electiva. Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, septiembre a diciembre del año 2017 [Internet] [other]. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua; 2018 [citado 3 de julio de 2021]. Disponible en: <https://repositorio.unan.edu.ni/9729/>
22. Hernandez A. Eficacia de la ketamina más sulfato de magnesio vs ketamina endovenosa para analgesia postoperatoria en cirugía oncológica de mastectomía bajo anestesia general balanceada [Internet] [Tesis de maestría]. [Mexico]: Universidad Veracruzana; 2018 [citado 3 de julio de 2021]. Disponible en: <https://148.226.24.32/bitstream/handle/1944/49427/HernandezLugoA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
23. Benzon HA, Shah RD, Hansen J, Hajduk J, Billings KR, De Oliveira GS, et al. The Effect of Systemic Magnesium on Postsurgical Pain in Children Undergoing Tonsillectomies: A Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Anesth Analg*. diciembre de 2015;121(6):1627-31.
24. Okoli C, Schabram K. A Guide to Conducting a Systematic Literature Review of Information Systems Research [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2010 may [citado 3 de julio de 2021]. Report No.: ID 1954824. Disponible en: <https://papers.ssrn.com/abstract=1954824>
25. Lovich-Sapola J, Smith CE, Brandt CP. Postoperative pain control. *Surg Clin North Am*. abril de 2015;95(2):301-18.
26. Baldini G, Carli F. The Current and Future Role of Regional Anesthesia in Enhanced Recovery After Surgery Programs for Abdominal Surgery. *Adv Anesth*. 1 de enero de 2015;33(1):39-59.
27. Schnabel A, Reichl SU, Meyer-Frießem C, Zahn PK, Pogatzki-Zahn E. Tramadol for postoperative pain treatment in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 de marzo de 2015;(3):CD009574.
28. Keller BA, Kabagambe SK, Becker JC, Chen YJ, Goodman LF, Clark-Wronski JM, et al. Intercostal nerve cryoablation versus thoracic epidural catheters for postoperative analgesia following pectus excavatum repair: Preliminary outcomes in twenty-six cryoablation patients. *J Pediatr Surg*. diciembre de 2016;51(12):2033-8.

29. Sumpelmann R, Fieler M, Eich C, Becke K, Badelt G, Leimkuhler K, et al. Metamizole for Postoperative Pain Therapy in Infants Younger than 1 Year. *Eur J Pediatr Surg* [Internet]. 2016 [citado 18 de noviembre de 2021];11. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01211312/full>
30. Hartling L, Ali S, Dryden DM, Chordiya P, Johnson DW, Plint AC, et al. How Safe Are Common Analgesics for the Treatment of Acute Pain for Children? A Systematic Review. *Pain Res Manag*. 2016;2016:5346819.
31. Brandow AM, Nimmer M, Simmons T, Charles Casper T, Cook LJ, Chumpitazi CE, et al. Impact of emergency department care on outcomes of acute pain events in children with sickle cell disease. *Am J Hematol*. diciembre de 2016;91(12):1175-80.
32. NCT03041948. Evaluating Pain Outcomes of Caudal vs Ilioinguinal Nerve Block in Children Undergoing Hernia Repair. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03041948> [Internet]. 2017 [citado 18 de noviembre de 2021];5. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01561769/full>
33. NCT03041935. Evaluating Pain Outcomes of Caudal vs Ilioinguinal Nerve Block in Children Undergoing Orchiopexy Repair. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03041935> [Internet]. 2017 [citado 18 de noviembre de 2021];5. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01561768/full>
34. Beverly A, Kaye AD, Ljungqvist O, Urman RD. Essential Elements of Multimodal Analgesia in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Guidelines. *Anesthesiol Clin*. junio de 2017;35(2):e115-43.
35. Matute Crespo M, Montero Matamala A. Pharmacological advances in the multimodal management of perioperative analgesia. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. octubre de 2017;64(8):467-71.
36. Goldberg SF, Pozek J-PJ, Schwenk ES, Baratta JL, Beausang DH, Wong AK. Practical Management of a Regional Anesthesia-Driven Acute Pain Service. *Adv Anesth*. 2017;35(1):191-211.
37. Tomero Tornero C, Fernández Rodríguez LE, Orduña Valls J. Multimodal analgesia and regional anaesthesia. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. septiembre de 2017;64(7):401-5.
38. Dunkman WJ, Manning MW. Enhanced Recovery After Surgery and Multimodal Strategies for Analgesia. *Surg Clin North Am*. diciembre de 2018;98(6):1171-84.
39. McNicol ED, Rowe E, Cooper TE. Ketorolac for postoperative pain in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 7 de julio de 2018;7:CD012294.
40. Mitra S, Carlyle D, Kodumudi G, Kodumudi V, Vadivelu N. New Advances in Acute Postoperative Pain Management. *Curr Pain Headache Rep*. 4 de abril de 2018;22(5):35.
41. Gelman D, Gelmanas A, Urbanaitė D, Tamošiūnas R, Sadauskas S, Bilskienė D, et al. Role of Multimodal Analgesia in the Evolving Enhanced Recovery after Surgery Pathways. *Med Kaunas Lith*. 23 de abril de 2018;54(2):E20.
42. Playne R, Anderson BJ, Frampton C, Stanescu I, Atkinson HC. Analgesic effectiveness, pharmacokinetics, and safety of a paracetamol/ibuprofen fixed-dose combination in children undergoing adenotonsillectomy: A randomized, single-blind, parallel group trial. *Paediatr Anaesth*. diciembre de 2018;28(12):1087-95.
43. Helenius L, Oksanen H, Lastikka M, Pajulo O, Manner T, Helenius I. Preemptive pregabalin does not reduce postoperative opioid consumption or pain in children and adolescents undergoing posterior instrumented spinal fusion. a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Eur Spine J* [Internet]. 2019 [citado 18 de noviembre de 2021];02. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02228750/full>
44. Tsze DS, Pan SS, DePeter KC, Wagh AM, Gordon SL, Dayan PS. Intranasal hydromorphone for treatment of acute pain in children: A pilot study. *Am J Emerg Med*. junio de 2019;37(6):1128-32.
45. Kaushal B, Chauhan S, Saini K, Bhoi D, Bisoi AK, Sangdup T, et al. Comparison of the Efficacy of Ultrasound-Guided Serratus Anterior Plane Block, Pectoral Nerves II Block, and Intercostal Nerve Block for the Management of Postoperative Thoracotomy Pain After Pediatric Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. febrero de 2019;33(2):418-25.
46. Tomaszek L, Fenikowski D, Gawron D, Komotajtyś H. Comparative efficacy of continuous infusion of bupivacaine/fentanyl and ropivacaine/fentanyl for paediatric pain control after the Ravitch procedure and thoracotomy. A prospective randomized study. *Bio-med Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czechoslov*. diciembre de 2019;163(4):366-73.
47. Batko I, Kościelniak-Merak B, Tomasik PJ, Kobylarz K, Wordliczek J. Lidocaine as an element of multimodal analgesic therapy in major spine surgical procedures in children: a prospective, randomized, double-blind study. *Pharmacol Rep PR*. junio de 2020;72(3):744-55.
48. Anderson D, Duletzke N, Pedigo E, Halsey M. Multimodal pain control in adolescent posterior spinal fusion patients: a double-blind, randomized controlled trial to validate the effect of gabapentin on postoperative pain control, opioid use, and patient satisfaction. *Spine Deform*. 2020;8(2):177-85.
49. Oliveira J E Silva L, Lee JY, Bellolio F, Homme JL, Anderson JL. Intranasal ketamine for acute pain management in children: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. septiembre de 2020;38(9):1860-6.
50. Ferguson CL, Beckett RD. Intranasal Ketamine for Treatment of Acute Pain in Pediatrics: A Systematic Review. *Pediatr Emerg Care*. agosto de 2020;36(8):e476-81.
51. Shah SA, Guidry R, Kumar A, White T, King A, Heffernan MJ. Current Trends in Pediatric Spine Deformity Surgery: Multimodal Pain Management and Rapid Recovery. *Glob Spine J*. mayo de 2020;10(3):346-52.
52. Zhou JY, Hamilton P, Macres S, Peña M, Tang S. Update on Ketamine. *Adv Anesth*. 1 de diciembre de 2020;38:97-113.
53. Walter CM, Abbasian N, Olbrecht VA. Trends in Pediatric Pain: Thinking Beyond Opioids. *Anesthesiol Clin*. septiembre de 2020;38(3):663-78.

54. Lee CS, Merchant S, Chidambaran V. Postoperative Pain Management in Pediatric Spinal Fusion Surgery for Idiopathic Scoliosis. *Paediatr Drugs*. diciembre de 2020;22(6):575-601.
55. Helenius LL, Oksanen H, Lastikka M, Pajulo O, Löytty-niemi E, Manner T, et al. Preemptive Pregabalin in Children and Adolescents Undergoing Posterior Instrumented Spinal Fusion: A Double-Blinded, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *J Bone Joint Surg Am*. 5 de febrero de 2020;102(3):205-12.
56. Kulshrestha A, Bajwa SJS. Management of acute postoperative pain in pediatric patients. *Anaesth Pain Intensive Care*. 1 de marzo de 2021;101-7.
57. Kaye AD, Armstead-Williams C, Hyatali F, Cox KS, Kaye RJ, Eng LK, et al. Exparel for Postoperative Pain Management: a Comprehensive Review. *Curr Pain Headache Rep*. 23 de octubre de 2020;24(11):73.
58. Walker SM. Pain after surgery in children: clinical recommendations. *Curr Opin Anaesthesiol*. octubre de 2015;28(5):570-6.
59. Vittinghoff M, Lönnqvist P-A, Mossetti V, Heschl S, Simic D, Colovic V, et al. Postoperative pain management in children: Guidance from the pain committee of the European Society for Paediatric Anaesthesiology (ESPA Pain Management Ladder Initiative). *Paediatr Anaesth*. junio de 2018;28(6):493-506.
60. Taddio A, Katz J. The effects of early pain experience in neonates on pain responses in infancy and childhood. *Paediatr Drugs*. 2005;7(4):245-57.
61. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*. 30 de marzo de 1998;104(3A):2S-8S; discussion 21S-22S.
62. Heard K, Bui A, Mlynarchek SL, Green JL, Bond GR, Clark RF, et al. Toxicity from repeated doses of acetaminophen in children: assessment of causality and dose in reported cases. *Am J Ther*. junio de 2014;21(3):174-83.
63. Lavonas EJ, Reynolds KM, Dart RC. Therapeutic acetaminophen is not associated with liver injury in children: a systematic review. *Pediatrics*. diciembre de 2010;126(6):e1430-1444.
64. Berde CB, Sethna NF. Analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med*. 3 de octubre de 2002;347(14):1094-103.
65. Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr Med Res Opin*. septiembre de 2009;25(9):2207-22.
66. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 17 de octubre de 2007;(4):CD005454.
67. Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 20 de julio de 2005;(3):CD001133.
68. Agthe AG, Kim GR, Mathias KB, Hendrix CW, Chavez-Valdez R, Jansson L, et al. Clonidine as an adjunct therapy to opioids for neonatal abstinence syndrome: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. mayo de 2009;123(5):e849-856.
69. Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK. From preemptive to preventive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. octubre de 2006;19(5):551-5.
70. Svetcic G, Farzanegan F, Zmoos P, Zmoos S, Eichenberger U, Curatolo M. Is the combination of morphine with ketamine better than morphine alone for postoperative intravenous patient-controlled analgesia? *Anesth Analg*. enero de 2008;106(1):287-93, table of contents.