



# Morfina clorhidrato

## Solución inyectable 10 mg/mL

### Ficha técnica del medicamento





# MORFINA

<b>Forma Farmacéutica:</b>	Solución Inyectable
<b>Presentación:</b>	10 mg/mL ampolla x 1 mL
	50 mg/5mL ampolla x 5mL

**1. Composición cualitativa y cuantitativa (1):**

- a. Principio activo: Clorhidrato de Morfina (anhidro).
- b. Concentración: 10 mg de Morfina Clorhidrato por cada 1 mL de solución inyectable.

**2. Forma farmacéutica (1):** solución inyectable

**3. Vías de administración aprobadas (1):** Parenteral

**4. Datos clínicos.**

- a. **Indicaciones terapéuticas aprobadas en Colombia (1):** Analgésico narcótico.

- b. **Posología:**

- ✓ Equivalencia dosis parenteral-oral (2):
  - 1. 3 a 6 mg de morfina oral brindan una analgesia equivalente a la que se obtiene con 1 mg de morfina por vía parenteral.
  - 2. Esto aplica solo para formas de liberación inmediata.
- ✓ Sustituciones entre opioides (2):
  - 1. A pesar de que existen tablas de equivalencias entre opioides, ampliamente usadas para las conversiones de dosis, existe una considerable variabilidad inter paciente en la potencia relativa de diferentes productos opioides.
  - 2. Se recomienda subestimar los requerimientos para 24 horas de morfina oral y formular medicación de rescate según sea necesario, en lugar de sobreestimar los requerimientos del paciente que puedan provocar eventos adversos graves.

➤ **Adultos (2):**

- 1. Analgesia para un paciente ventilado mecánicamente, en unidad de cuidados intensivos.

- a. Infusión continua: 0,07 a 0,5 mg/kg/h, vía intravenosa.

- b. Infusión intermitente, 0,01 a 0,15 mg/kg, por vía intravenosa, cada 1 a 2 horas.

- 2. Dolor (moderado a severo) que no responde a analgésicos no narcóticos, dosis individualizada:

- a. La selección de la dosis inicial debe tener en cuenta la experiencia previa del tratamiento analgésico del paciente y los factores de riesgo de adicción, abuso y uso indebido.

- b. Vía intravenosa: 2 a 10 mg/70 kg de peso, por vía intravenosa lenta. Puede repetirse cada 4 horas según sea necesario.

- c. Vía subcutánea/intramuscular: 10 mg (rango 5 a 20 mg), puede repetirse cada 4 horas según sea necesario.



d. Epidural: 5 mg en el espacio epidural en la región lumbar. Se puede aumentar gradualmente de 1 a 2 mg en 1 hora. Dosis máxima: 10 mg/24 horas.

e. Intratecal: 0,2 a 1 mg por vía intratecal en la región lumbar; no se recomienda repetir la dosis. Dosis máxima: 10 mg.

### 3. Infarto de miocardio:

a. Dosis inicial: 4 a 8 mg por vía intravenosa.

b. Dosis de continuación: 2 a 8 mg cada 5 a 15 minutos según sea necesario.

c. Dolor muy severo: 8 a 15 mg lenta intravenosa, intramuscular o subcutánea.

d. Se pueden administrar dosis adicionales menores cada 3 a 4 horas.

### ➤ Niños (2,3,7):

1. No se recomienda su uso en pacientes menores de 18 años. En los casos en que el médico tratante considere necesario su uso, En los casos en que el médico tratante considere necesario su uso, realizar una dilución 1:10, para obtener una concentración de 3 mg/mL, se debe monitorear al paciente por el riesgo de depresión respiratoria y considerar los efectos secundarios del medicamento.

2. Los neonatos e infantes menores de 3 meses son más susceptibles a sufrir depresión respiratoria.

3. Se recomienda no exceder 0,015– 0,02 mg/kg/h en infusión intravenosa continua.

#### 4. Neonatos:

a. Vía intravenosa, intramuscular, subcutánea:

→ Dosis inicial: 0,05 mg/kg/dosis cada 4-8 horas

→ Dosis de mantenimiento: titular cuidadosamente.

→ Dosis máxima: 0,1 mg/kg/dosis

b. Infusión continua intravenosa:

→ Dosis inicial: 0,01 mg/kg/hora

→ Dosis de mantenimiento: titular cuidadosamente hasta obtener el efecto deseado.

→ Dosis máxima: no exceder 0,015 a 0,02 mg/kg/hora

#### 5. Infantes y niños:

a. Vía intravenosa, intramuscular, subcutánea:

→ Dosis inicial: 0,05 mg/kg/dosis

→ Dosis de mantenimiento: titular hasta obtener el efecto deseado.

→ Dosis máxima:

1. Infantes: 2 mg/dosis.

2. Niños 1 a 6 años: 4 mg/dosis.

3. Niños 7 a 12 años: 8 mg/dosis.

4. Adolescentes: 15 mg/dosis.

b. Infusión intravenosa continua para dolor en cáncer o analgesia en pacientes ventilados.

→ Dosis inicial:

1. Infantes: 0,02 mg/kg/hora.

2. Niños: 0,03 mg/kg/hora.

→ Dosis de mantenimiento: titular hasta obtener el efecto deseado.



➤ **Ajuste de dosis en poblaciones especiales:**

1. Falla renal (2,4,7): La farmacocinética de la morfina está alterada en pacientes con insuficiencia renal.

a. Adultos:

- Iniciar la terapia en dosis más baja reportada y titular lentamente.
- En esta población hay disminución del aclaramiento de morfina, además de la prolongación de la actividad narcótica por presencia del metabolito morfina-6-glucurónido.

b. Pediatría:

- Leve a moderada (GFR 10 a 50 mL/min o creatinina sérica de 1,7 a 7,9 mg/dL: reduzca la dosis en un 25%.
- Severa (GFR inferior a 10 mL/min o creatinina sérica mayor de 7,9 mg/dL: reduzca la dosis en 50% o considere analgésicos opioides alternativos.

2. Falla hepática (2): Se ha reportado que la farmacocinética de la morfina está significativamente alterada en pacientes con cirrosis.

- a. Cirrosis: iniciar el tratamiento con la dosis más baja y titular lentamente.
- b. La vida media de eliminación se prolonga en pacientes cirróticos sin ascitis, pero que presentan una marcada disminución de la función hepática.
- c. La prolongación de la vida media se atribuyó a una reducción del aclaramiento corporal total de morfina; el volumen de distribución no se modificó significativamente.
- d. Estos datos sugieren que la dosis de morfina debe alterarse en pacientes cirróticos.
- e. Se sugiere que el intervalo de dosificación se incremente en 1,5 a 2 veces para evitar la acumulación y la toxicidad.

3. Adulto mayor (4,7):

- a. Debe administrarse con precaución ya que los pacientes de esta población son especialmente sensibles a efectos adversos centrales (confusión) o gastrointestinales y su función renal se encuentra reducida fisiológicamente (ver recomendaciones en falla renal).
- b. La dosis puede aumentarse bajo control médico dependiendo de la gravedad del dolor y la historia previa de requerimientos analgésicos del paciente.
- c. Ajustar la dosis de acuerdo también a las alteraciones de la función hepática, renal o cardíaca, enfermedades concomitantes u otro tratamiento farmacológico.

4. Uso concomitante con benzodiazepinas y otros depresores del sistema nervioso central (2):

- a. Evaluar si el uso concomitante es necesario.
- b. De ser necesario, use la dosis más baja de morfina durante el menor tiempo posible.



## 5. Forma de administración:

Las vías de administración aprobadas para este medicamento en Colombia a través del Registro Sanitario son:

✓ Administración por vía parenteral (3,5):

### 1. Materiales de envase compatibles y no compatibles:

a. La morfina se ha probado, simulando condiciones estándar de administración intravenosa, en los siguientes materiales:

- PVC.
- Celulosa propionato.
- Vidrio.
- Polipropileno/polietileno.
- Caucho (reservorios elastoméricos).
- Silicona (reservorios elastoméricos).

b. En los estudios reportados no se encontró que la morfina presentara fenómenos de adsorción o de extracción de componentes, de ninguno de los materiales arriba descritos.

2. Soluciones para infusión compatibles y no compatibles: la morfina se puede diluir, para administración intravenosa, intratecal o epidural, en las siguientes soluciones:

a. DAD 5%: es primera opción por su pH ácido.

b. DAD 10%: es primera opción por su pH ácido.

c. SSN 0.9%.

d. Lactato de Ringer.

e. La degradación de la morfina depende del pH y de la presencia de oxígeno en la bolsa.

- Soluciones con pH menor o igual a 4 favorecen la estabilidad del medicamento.
- La velocidad de degradación aumenta en pH neutros y básicos.
- Esta degradación está acompañada de coloración oscura de la solución.

### 3. Otras Incompatibilidades relevantes:

a. Adición: la mayoría de los estudios usaron morfina a concentración de 1 o 2 mg/mL.

- La Morfina **no es compatible**, cuando se mezcla en el mismo envase, con los siguientes medicamentos:
  1. Aminofilina.
  2. 5-fluorouracilo.
  3. Heparina.
  4. Meperidina.
  5. Midazolam.
  6. Fenobarbital.
  7. Fenitoína.
  8. Bicarbonato de sodio.
  9. Tiopental.
- La Morfina **puede ser compatible**, cuando se mezcla en el mismo envase, con los siguientes medicamentos:
  1. Alteplasa.



2. Atracurio.
  3. Baclofen.
  4. Bupivacaina.
  5. Dexametasona.
  6. Dobutamina.
  7. Fluconazol.
  8. Furosemida.
  9. Haloperidol.
  10. Ketamina.
  11. Meropenem.
  12. Metoclopramida.
  13. Ondansetrón.
  14. Hioscina Butilbromuro.
  15. Succinilcolina.
- Hay muchos medicamentos para los que no se han hecho estudios de compatibilidad en adición.
- La compatibilidad puede cambiar en función de la concentración de los medicamentos a mezclar. Las compatibilidades aquí expresadas dependen de que se cumplan las condiciones de administración descritas en las fuentes bibliográficas referenciadas.
- Antes de mezclar dos medicamentos en un mismo envase, se debe revisar la literatura disponible y/o consultar con el Químico Farmacéutico.
- b. En Y:** la mayoría de los estudios usaron morfina a concentración de 1 o 2 mg/mL.
- La morfina **no es compatible**, cuando se administra en Y, con los siguientes medicamentos:
1. Aciclovir.
  2. Anfotericina B.
  3. Cefepime.
  4. Doxorubicina liposomal.
  5. Furosemida.
  6. Micafungina.
  7. Fenitoína.
  8. Propofol.
  9. Tiopental.
  10. Nutrición parenteral que tenga lípidos.
- La morfina **puede ser compatible**, cuando se administra en Y, con los siguientes medicamentos:
1. Amikacina.
  2. Aminofilina.
  3. Amiodarona.
  4. Ampicilina.
  5. Ampicilina/sulbactam.
  6. Anidulafungina.
  7. Atropina.
  8. Aztreonam.
  9. Bivalirudina.
  10. Cefazolina.
  11. Cefotaxime.



12. Cefoxitin.
13. Ceftazidime.
14. Ceftriaxona.
15. Cefuroxime.
16. Cloranfenicol.
17. Cisatracurio.
18. Cisplatino.
19. Clindamicina.
20. Ciclofosfamida.
21. Citarabina.
22. Dexametasona.
23. Dobutamina.
24. Docetaxel.
25. Dopamina.
26. Doxorubicina.
27. Epinefrina.
28. Esmolol.
29. Etoposido.
30. Fentanilo.
31. Fluconazol.
32. Fludarabina.
33. Foscanet.
34. Gemcitabina.
35. Gentamicina.
36. Haloperidol.
37. Heparina.
38. Hidrocortisona.
39. Hidromorfona.
40. Insulina.
41. Linezolid.
42. Sulfato de magnesio.
43. Melfalán.
44. Meropenem.
45. Metotrexato.
46. Metilprednisolona.
47. Metoclopramida.
48. Metronidazol.
49. Midazolam.
50. Milrinona.
51. Nitroglicerina.
52. Norepinefrina.
53. Ondansetrón.
54. Oxacilina.
55. Oxaliplatino.
56. Oxitocina.
57. Paclitaxel.
58. Penicilina.
59. Fenobarbital.
60. Piperacilina/tazobactam.



61. Cloruro de potasio.
62. Ranitidina.
63. Remifentanilo.
64. Bicarbonato de sodio.
65. Nitroprusiato de sodio.
66. Tiotepa.
67. Tirofibán.
68. Trimetoprim/sulfametoxazol.
69. Vancomicina.
70. Vecuronio.
71. Vinorelbine.
72. Zidovudina.

- Hay muchos medicamentos para los que no se han hecho estudios de compatibilidad en adición.
- La compatibilidad puede cambiar en función de la concentración de los medicamentos a mezclar. Las compatibilidades aquí expresadas dependen de que se cumplan las condiciones de administración descritas en las fuentes bibliográficas referenciadas.
- Antes de mezclar dos medicamentos en un mismo envase, se debe revisar la literatura disponible y/o consultar con el Químico Farmacéutico.

#### 4. Concentración final ideal para administración por vía periférica: 1 mg/mL.

#### 5. Técnica de administración y velocidad de administración recomendado:

##### a. Vía intravenosa:

- IV push: administrar en por lo menos 5 minutos.
- Infusión intermitente: administrar en por lo menos 30 minutos.
- Infusión continua: administrar a una concentración entre 0.1 y 1 mg/mL.
  1. Se puede administrar una dosis de carga de 15 mg antes de iniciar la infusión continua.
  2. Velocidad inicial recomendada en adultos: 0,8-10 mg/h, incrementándose posteriormente en función de la respuesta del paciente.
  3. Las dosis de mantenimiento oscilan de 0.8-80 mg/h, aunque a veces han sido necesarias dosis mayores (150 mg/h).
  4. Se pueden requerir dosis especialmente altas durante varias horas o días (275-440 mg/h) para proporcionar alivio a exacerbaciones de dolor intenso en adultos que previamente habían sido estabilizados con dosis bajas de morfina (4).

##### b. Epidural e intratecal:

- Usar solo soluciones libres de preservativos (no multidosis).
- Administrar a concentración entre 0.1 y 1 mg/mL.

#### 6. Estabilidad después de preparado (6,16):

##### a. Temperatura: evitar refrigerar porque puede producirse un precipitado de difícil resolubilización.

- Preparaciones magistrales almacenadas en cuartos con temperatura controlada no debe exceder su almacenamiento más de 48 horas.

##### b. Luz:



- Proteger de la luz durante el almacenamiento tanto de las ampollas intactas como de las dosis unitarias preparadas.
  - Proteger de la luz durante la administración si esta durará más de 2 horas.
  - c. Mezclas preparadas en ambientes controlados (centrales de mezclas):
    - Para determinar la fecha de vencimiento de estas preparaciones se debe tener en cuenta tanto la estabilidad microbiológica como la fisicoquímica.
    - Se recomienda revisar la literatura disponible para tal fin y analizarla de acuerdo con las características especiales de cada preparación.
  - d. Mezclas preparadas en ambientes no controlados (salas de cirugía, centrales de enfermería, casa del paciente entre otros):
    - Cualquier porción no usada debe ser descartada inmediatamente.
    - Las dosis deben ser preparadas justo antes de su administración.
    - Cualquier dosis preparada y no administrada debe desecharse inmediatamente.
- 6. Estabilidad (2,5):**
1. La solución debe conservarse en todo momento protegida de la luz.
  2. Cuando se expone a la luz y a temperaturas elevadas se observa cambio en la coloración, de amarillo pálido a café, que compromete la potencia del medicamento.
  3. Debido al riesgo de precipitación no se recomienda almacenar en refrigeración.
- 7. Contraindicaciones (1,2):**
- ✓ Depresión respiratoria.
  - ✓ Cianosis.
  - ✓ Asma bronquial.
  - ✓ Íleo paralítico.
  - ✓ Obstrucción intestinal.
  - ✓ **No debe administrarse con inhibidores de la MAO** o dentro de los 14 días siguientes a la terminación del tratamiento con IMAOs
- 8. Advertencias y precauciones especiales de empleo (2-4):**
- ✓ Un paciente es tolerante a la morfina cuando usa al menos 60 mg/día por vía oral (o 10 mg por vía intravenosa) durante una semana o más.
  - ✓ En Colombia hay disponibles dos presentaciones para vía parenteral; la presentación al 3% es multidosis, es decir que tiene preservativos. Esta presentación no es adecuada para uso intratecal/epidural y en neonatos.
  - ✓ Dosis intratecales superiores a 20 mg/día están asociadas a espasmos mioclónicos en las extremidades inferiores.
  - ✓ Este medicamento presenta alto riesgo de provocar dependencia y abuso; debe usarse con precaución en pacientes con historia de drogadicción y/o enfermedades mentales.
  - ✓ Todos los profesionales de la salud deben estar alerta para identificar tempranamente signos de tolerancia, dependencia, mal uso y abuso de esta sustancia.
  - ✓ La ingestión accidental conduce a depresión respiratoria que puede ser fatal especialmente en los niños. Este medicamento se debe almacenar fuera del alcance de los niños.
  - ✓ El uso durante el parto y el embarazo puede provocar síndrome de abstinencia en el neonato. Se debe monitorear y tratar rápidamente para evitar complicaciones e incluso la muerte.
  - ✓ Debe usarse con precaución en los siguientes casos:



1. Trastornos convulsivos
  2. Hipertensión intracraneal
  3. Hipotensión con hipovolemia
  4. Dependencia a los opioides
  5. Enfermedad hepática aguda
  6. Alcoholismo agudo
  7. Enfermedad renal o hepática crónica
  8. Hipotiroidismo
  9. Insuficiencia adrenocortical
  10. Otros estados que cursen con reserva respiratoria reducida, como: cifoescoliosis, enfisema y obesidad severa.
  11. Riesgo de íleo paralítico, enfermedad inflamatoria intestinal y estreñimiento crónico
  12. Obstrucción biliar, intestinal, pancreatitis, y trastornos urogenitales.
  13. Trastornos renales o hepáticos.
  14. Deficiencia adrenocortical.
  15. Shock
- ✓ El riesgo de desarrollar depresión respiratoria es mayor al inicio y después de cada aumento de dosis, en los pacientes ancianos, los críticamente enfermos, en aquellos con historia de enfermedades pulmonares obstructivas y en los que son intolerantes a los opioides. Se recomienda monitorear de cerca al paciente.
  - ✓ La morfina reduce el gasto cardíaco y la presión arterial además de inducir arritmias supraventriculares; debido a esto, su uso debe ser monitoreado de cerca en pacientes con historia de falla cardíaca, arritmias, hipotensión y otras enfermedades cardiovasculares especialmente si se administra en el post operatorio inmediato.
  - ✓ Los pacientes con historia de enfermedad de Addison, hipotiroidismo o mixedema, obstrucción uretral e hiperplasia prostática tienen mayor riesgo de toxicidad. Se recomienda usar dosis menores y hacer seguimiento cercano.
  - ✓ El uso en pacientes con patologías hepáticas y de la vía biliar debe ser cuidadoso debido a que se puede presentar espasmo del esfínter de Oddi y amilasas séricas elevadas.
  - ✓ En pacientes con falla hepática y/o renal severas, se debe reducir la dosis para evitar efectos tóxicos.
  - ✓ Los opioides pueden interactuar con medicamentos serotoninérgicos como antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del sistema nervioso central conocida como síndrome serotoninérgico.
    1. Los fármacos serotoninérgicos incluyen inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos (ATC), triptanos, antagonistas del receptor 5-HT<sub>3</sub>, fármacos que afectan el sistema de neurotransmisores serotoninérgicos (mirtazapina, trazodona, tramadol) y medicamentos que alteran el metabolismo de la serotonina (incluidos los inhibidores de la MAO, tanto los destinados a tratar trastornos psiquiátricos o la enfermedad de Parkinson, como otros (linezolid y azul de metileno intravenoso)).
    2. Esto puede ocurrir dentro del rango de dosificación recomendado.
    3. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (taquicardia, presión arterial inestable, hipertermia), aberraciones neuromusculares (hiperreflexia,



incoordinación, rigidez) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea).

4. La aparición de los síntomas generalmente ocurre dentro de algunas horas a unos pocos días de uso concomitante, pero puede ocurrir más tarde que eso.

5. Interrumpir la morfina si se sospecha síndrome serotoninérgico.

- ✓ El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.
- ✓ El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad.
- ✓ La presión intracraneal elevada está asociada a un mayor riesgo de depresión respiratoria.
- ✓ Los pacientes epilépticos o con historia de convulsiones tienen riesgo de que su condición empeore.
- ✓ Suspender la terapia rápidamente puede producir síndrome de abstinencia.
- ✓ Los pacientes que vayan a ser sometidos a cordectomía u a otros procedimientos quirúrgicos para el alivio del dolor, no deben recibir morfina durante las 24 horas previas a la cirugía. Si posteriormente está indicado un tratamiento con morfina, se deberá ajustar la dosis según los nuevos requerimientos postoperatorios.
- ✓ Adultos mayores: la administración simultánea de otros medicamentos, en particular antidepresivos tricíclicos, aumenta la posibilidad de aparición de efectos adversos como la confusión y el estreñimiento. Además, la enfermedad uretroprostática aumenta el riesgo de retención urinaria. No obstante, estas consideraciones no deben restringir la utilización de morfina en los ancianos, si se tienen en cuenta estas precauciones.
- ✓ Cuando se administra morfina por vía parenteral el paciente debe estar acostado y deberá permanecer recostado para minimizar las reacciones adversas como hipotensión, mareo, aturdimiento, náusea y vómito.
- ✓ Para la administración epidural o intratecal es preferible la inyección en la región lumbar, debido al aumento del riesgo de depresión respiratoria cuando se administra en la región torácica.
- ✓ Antes de la administración epidural se debe comprobar la colocación correcta de la aguja o del catéter en el espacio epidural. Se puede realizar una aspiración para comprobar la presencia de líquido cefalorraquídeo o sangre que indicaría la colocación subdural o intravascular, respectivamente.
- ✓ En pacientes con shock, la alteración de la perfusión puede evitar la absorción completa tras la administración intramuscular o subcutánea. La administración repetida puede dar lugar a una sobredosis debido a que se absorbe inesperadamente una cantidad excesiva cuando se recupera la circulación.

## 9. Abuso, dependencia y tolerancia (4,7):

### Abuso:

1. La drogadicción se caracteriza por el uso compulsivo, el uso con fines no médicos y el uso continuado a pesar del daño o riesgo de daño.

2. La drogadicción es una enfermedad tratable, que utiliza un enfoque multidisciplinario, pero la recaída es común.

3. El comportamiento de "búsqueda de drogas" es muy común en adictos y drogadictos. Las tácticas de búsqueda de drogas incluyen llamadas de emergencia o visitas cerca del final de las horas de oficina, negativa a someterse a un examen apropiado, prueba o referencia, "pérdida" repetida de



prescripciones, manipulación de recetas y renuencia a proporcionar registros médicos previos o información de contacto de otros médicos tratantes.

4. La visita a diferentes médicos para obtener recetas adicionales es común entre los drogadictos y personas que sufren de adicción no tratada.

5. El abuso y la adicción están separados y son distintos de la dependencia física y la tolerancia.

6. La adicción puede no ir acompañada de tolerancia concurrente y síntomas de dependencia física. Lo contrario es también cierto.

7. El abuso de opiáceos puede ocurrir en ausencia de una verdadera adicción y se caracteriza por el uso indebido de medicamentos, usualmente con propósitos no médicos, y, a menudo, en combinación con otras sustancias psicoactivas.

8. Se recomienda seguir un registro cuidadoso de las prescripciones emitidas por paciente; este registro debe por lo menos incluir cantidad, frecuencia de uso y durante cuánto tiempo se tiene planeado administrar el tratamiento.

9. El abuso de medicamentos intravenosos se asocia con la transmisión de enfermedades infecciosas como la hepatitis y el VIH.

10. El abuso representa riesgo de sobredosis y muerte. El riesgo aumenta si hay abuso simultáneo de alcohol y otras sustancias.

11. La evaluación adecuada y periódica del paciente, las prácticas adecuadas de prescripción, dispensación, seguimiento y almacenamiento son medidas que ayudan a limitar el abuso de opioides.

12. Los bebés nacidos de madres que dependen físicamente de los opioides también serán físicamente dependientes y pueden presentar dificultad respiratoria y síntomas de abstinencia.

### Dependencia:

1. La tolerancia es la necesidad de aumentar las dosis de opioides para mantener la analgesia (en ausencia de progresión de la enfermedad u otros factores externos).

2. La dependencia física se manifiesta como abstinencia después de la interrupción brusca de un fármaco o tras la administración de un antagonista.

3. La dependencia física y la tolerancia no son inusuales durante la terapia opioide crónica.

4. La abstinencia de opioides o síndrome de abstinencia se caracteriza por algunos o todos los siguientes:

- a. Inquietud.
- b. Lagrimeo.
- c. Rinorrea.
- d. Bostezos.
- e. Sudoración.
- f. Escalofrío.
- g. Mialgias.
- h. Midriasis.
- i. Irritabilidad.
- j. Ansiedad.
- k. Dolor de espalda.
- l. Dolor en las articulaciones.
- m. Debilidad.
- n. Calambres abdominales.
- o. Insomnio.
- p. Náusea.
- q. Anorexia.



- r. Vómito.
  - s. Diarrea.
  - t. Aumento de la presión arterial, frecuencia respiratoria o frecuencia cardíaca.
  - u. Aumento de la temperatura.
  - v. Reacciones vasomotoras.
5. Los síntomas del síndrome de abstinencia comienzan generalmente a las pocas horas alcanzando un máximo a las 36-72 horas y remitiendo gradualmente después.
6. En general, los opioides no deben suspenderse abruptamente.

#### 10. Interacciones relevantes con otros medicamentos, con alimentos, con fitoterapéuticos y otras sustancias (2,4,7):

##### Interacciones con medicamentos:

1. La administración concomitante con otros fármacos depresores del sistema nervioso central (anestésicos, hipnóticos, sedantes, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, otros opioides analgésicos o antitusivos, antihistamínicos H1 sedantes, antihipertensivos, benzodiazepinas u otros ansiolíticos, antipsicóticos y sustancias relacionadas, y alcohol) puede agravar los efectos secundarios de la morfina y, en particular, aumentar la depresión central con inhibición de la función respiratoria.
2. IMAOs: estos medicamentos potencian notablemente la acción de la morfina. La morfina no debe usarse en pacientes que toman IMAOs o en aquellos que lo han tomado en los últimos 14 días.
3. La morfina puede potenciar el efecto de los relajantes musculares.
4. Los agonistas/ antagonistas de la morfina (buprenorfina, nalbufina, pentazocina) no deben administrarse concomitantemente con la morfina ya que reducen su efecto analgésico por bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de que se produzca síndrome de abstinencia.
5. Anticolinérgicos: el uso concomitante puede dar como resultado un mayor riesgo de retención urinaria y/o estreñimiento severo, que puede conducir a íleo paralítico.
6. Inhibidores de P-Glicoproteína (PGP): estos medicamentos (quinidina, amiodarona, claritromicina, cobicistat, ciclosporina, dronedarona, itraconazol, ketoconazol, lapatinib, quinidina, ritonavir, telaprevir, vemurafenib, verapamilo.) pueden aumentar la absorción/exposición a la morfina aproximadamente dos veces. Usar con precaución.

#### 11. Poblaciones especiales.

##### Embarazo (2,4,8):

1. No se han realizado estudios de reproducción animal con morfina. Tampoco se sabe si la morfina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o puede afectar la capacidad de reproducción. Debe administrarse a una mujer embarazada solo si es claramente necesario.
2. La morfina atraviesa la barrera placentaria puede provocar depresión respiratoria en el recién nacido. Si aparece, debe administrarse naloxona.
3. No se recomienda el uso de morfina en mujeres durante e inmediatamente antes del parto.
  - a. Ocasionalmente, los analgésicos opioides pueden prolongar el trabajo de parto por que reducen temporalmente la fuerza, la duración y la frecuencia de las contracciones uterinas.



- b. Sin embargo, este efecto no es consistente y puede ser contrarrestado por un aumento en la tasa de dilatación cervical, que tiende a acortar el parto.
- 4. Los recién nacidos cuyas madres recibieron analgésicos opioides durante el trabajo de parto deben ser observados de cerca en busca de signos de insuficiencia respiratoria. Un antagonista opioide específico, como naloxona, debe estar disponible para revertir la depresión respiratoria inducida por opioides en el neonato.
- 5. Si la madre ha sido tratada con morfina de forma crónica durante los últimos tres meses de embarazo, el recién nacido puede presentar síndrome de abstinencia, caracterizado por irritabilidad, vómito, convulsiones; también se ha asociado a un aumento de la mortalidad.

#### Lactancia (2,4,8):

- 1. Los datos clínicos sugieren que, en la leche materna de mujeres tratadas con morfina, se encuentran cantidades traza de este opioide.
- 2. Con base en los datos de concentración en leche materna, obtenidos de los casos reportados, se han realizado cálculos farmacocinéticos que concluyen que los lactantes pueden recibir entre el 0.8 y el 12% de la dosis administrada a la madre (corregida por peso).
- 3. La OMS clasifica a la morfina como un medicamento compatible con la lactancia materna si se administran dosis ocasionales. Recomienda evitar la administración de dosis repetitivas y monitorear la aparición de efectos adversos en el neonato (apnea, bradicardia y cianosis) (9).
- 4. La Academia Americana de Pediatría clasifica a la morfina como medicamento compatible con la lactancia materna; sin embargo, resalta que el efecto del uso a largo plazo sobre el neurodesarrollo es desconocido y debe estudiarse.

**12. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Incluso cuando se administra a las dosis prescritas, puede modificar la velocidad con la que el paciente reacciona a los estímulos; de tal manera que la capacidad de conducir o manejar maquinaria puede estar disminuida, en mayor medida si se administra concomitantemente con alcohol o depresores del SNC.

#### 13. Efectos adversos (2):

##### Serios:

- 1. Cardiovasculares: paro cardiorrespiratorio, desórdenes del sistema cardiovascular, depresión del sistema cardiovascular, hipotensión ortostática, shock y síncope (menos del 5%).
- 2. Inmunológicos: anafilaxia.
- 3. Musculoesqueléticos: Mioclónicos.
- 4. Neurológicos: coma (menos del 5%), aumento en la presión intracraneal, convulsiones (menos del 5%).
- 5. Respiratorios: disnea (3-10%), depresión respiratoria.
- 6. Otros: dependencia, tolerancia, síndrome de abstinencia.

##### Comunes:

- 1. Dermatológicos: prurito (hasta el 80%).
- 2. Gastrointestinales: estreñimiento (9% o más), náusea (oral 7% o más, epidural o intratecal 15-70%), vómito (más del 10%).



3. Neurológicos: mareo (6%), dolor de cabeza (menos del 2% o más del 10%), aturdimiento, somnolencia (más del 3%).
4. Oftálmicos: miosis.
5. Renales: retención urinaria (oral menos del 5%, epidural/intratecal 15-70%).

#### 14. Sobredosis (4,7):

##### Síntomas:

1. La sobredosis aguda se manifiesta por depresión respiratoria (disminución de la frecuencia respiratoria y/o del volumen de inspiración, respiración de Cheyne-Stokes, cianosis), somnolencia extrema que progresa a estupor o coma, flacidez de músculo esquelético, piel fría y húmeda, pupilas contraídas. y, en algunos casos, edema pulmonar, bradicardia, hipotensión, paro cardíaco y muerte.
2. Este medicamento puede causar miosis, incluso en la oscuridad total. Las pupilas puntiformes son un signo de sobredosis de opioides, pero no son patognomónicas.
3. Se puede observar midriasis marcada en lugar de miosis con hipoxia en situaciones de sobredosis.

##### Tratamiento:

1. La primera medida es el restablecimiento de la vía aérea y el inicio de ventilación asistida o controlada.
2. Las medidas de apoyo (incluido el oxígeno y los vasopresores) deben emplearse en el tratamiento del shock circulatorio y el edema pulmonar que acompañan a la sobredosis.
3. Si el paciente presenta paro cardíaco o arritmias pueden requerir masaje cardíaco o desfibrilación.
4. La eliminación o evacuación del contenido gástrico puede ser necesaria para eliminar el fármaco no absorbido. Antes de intentar el vaciamiento gástrico o la administración de carbón activado, se debe haber asegurado la vía aérea.
5. Los antagonistas opioides puros, tipo naloxona, son antídotos específicos para la depresión respiratoria que resulta de la sobredosis de opiáceos.
6. Se espera que la duración de la reversión sea menor que la duración de la acción de la morfina; por lo tanto, el paciente debe ser monitoreado cuidadosamente hasta que la respiración espontánea se restablezca.
7. Si la respuesta a los antagonistas opioides es subóptima o de muy breve, se debe administrar un antagonista adicional según lo indique el fabricante del producto.
8. Los antagonistas opioides no deben administrarse en ausencia de depresión respiratoria o circulatoria clínicamente significativa secundaria a una sobredosis de morfina.
9. Dichos agentes deben usarse con precaución en personas sospechosas de ser físicamente dependientes de morfina. En tales casos, una reversión abrupta o completa de los efectos opioides puede precipitar un síndrome de abstinencia aguda.
10. En un individuo físicamente dependiente de opioides, la administración de la dosis habitual del antagonista precipitará un síndrome de abstinencia aguda. La gravedad de los síntomas de abstinencia dependerá del grado de dependencia física y la dosis del antagonista administrado.
11. El uso de un antagonista opioide debe reservarse para los casos en que dicho tratamiento sea claramente necesario.
12. Si es necesario tratar la depresión respiratoria grave en el paciente físicamente dependiente, la administración del antagonista debe iniciarse con cuidado y valorarse con dosis más pequeñas de lo normal.



## 15. Propiedades farmacológicas:

### a. Propiedades farmacodinámicas (4,7):

- ✓ La morfina, un agonista opiáceo puro, es relativamente selectivo para el receptor  $m\mu$ , aunque puede interactuar con otros receptores opiáceos en dosis más altas.
- ✓ Además de la analgesia produce: somnolencia, cambios en el estado de ánimo, depresión respiratoria, disminución de la motilidad gastrointestinal, náuseas, vómito y alteraciones del sistema nervioso endocrino y autónomo.
- ✓ Efectos sobre el Sistema Nervioso Central (SNC):
  1. La principal acción terapéutica es la analgesia.
  2. Otros efectos terapéuticos incluyen ansiolisis, euforia y sensación de relajación.
  3. Aunque se desconoce el mecanismo preciso de la acción analgésica, se han identificado receptores opiáceos del SNC específicos y compuestos endógenos con actividad similar a la de la morfina en todo el cerebro y la médula espinal y es probable que desempeñen un papel en la expresión y percepción de los efectos analgésicos.
  4. Al igual que otros opiáceos, causa depresión respiratoria, en parte por un efecto directo en los centros respiratorios del tallo cerebral.
  5. La morfina y los opiáceos relacionados deprimen el reflejo de la tos por efecto directo sobre el centro de la tos en la médula. El efecto antitusivo puede ocurrir con dosis inferiores a las generalmente requeridas para la analgesia.
  6. Este medicamento causa miosis, incluso en la oscuridad total.
- ✓ Efectos en el tracto gastrointestinal y en otro músculo liso:
  1. La morfina reduce las secreciones gástricas, biliares y pancreáticas.
  2. También causa una reducción de la motilidad y se asocia con un aumento del tono en el antro del estómago y el duodeno.
  3. La digestión de los alimentos en el intestino delgado se retrasa y las contracciones de propulsión disminuyen. Las ondas peristálticas propulsivas en el colon disminuyen, mientras que el tono se incrementa hasta el punto de espasmo.
  4. El resultado final puede ser estreñimiento.
  5. La morfina puede causar un marcado aumento en la presión del tracto biliar como resultado del espasmo del esfínter de Oddi.
  6. También puede causar espasmo del esfínter de la vejiga urinaria.
- ✓ Efectos en el sistema cardiovascular:
  1. A dosis terapéuticas no suele ejercer efectos importantes sobre el sistema cardiovascular.
  2. La morfina produce vasodilatación periférica que puede ocasionar hipotensión ortostática y desmayos.
  3. Puede producirse liberación de histamina, que puede desempeñar un papel en la hipotensión inducida por opiáceos.
  4. Las manifestaciones de liberación de histamina y/o vasodilatación periférica pueden incluir prurito, enrojecimiento, ojos rojos y sudoración.
- ✓ Sistema endocrino:
  1. Los agonistas opiáceos han demostrado tener una variedad de efectos sobre la secreción de hormonas.
  2. Los opiáceos inhiben la secreción de ACTH, cortisol y hormona luteinizante (LH) en humanos.



3. También estimulan la prolactina, la secreción de hormona de crecimiento (GH) y la secreción pancreática de insulina y glucagón en humanos y otras especies, ratas y perros.
4. Se ha demostrado que la hormona estimulante de la tiroides (TSH) es inhibida y estimulada por los opioides.

- ✓ Sistema inmune:
  1. Se ha demostrado que los opioides tienen una variedad de efectos sobre los componentes del sistema inmune en modelos in vitro y animales.
  2. La importancia clínica de estos hallazgos es desconocida.

#### b. Propiedades farmacocinéticas (2,7):

- ✓ Distribución:
    1. Se distribuye hacia músculo esquelético, hígado, riñones, pulmones, tracto gastrointestinal, bazo, sistema nervioso central, leche materna. Cruza la placenta.
    2. Unión a proteínas: 20 a 35%.
    3. Volumen de distribución (intravenosa): 1 a 4,7 L/kg.
    4. Volumen de distribución en niños: 2,8 a 5,15 L/kg.
  - ✓ Metabolismo:
    1. Hepático: N-desmetilación, N-desalquilación, O-desalquilación, conjugación, hidrólisis y glucuronidación.
    2. Morfina-6-glucuronido (M6G): activo.
  - ✓ Eliminación:
    1. Fecal: 7% a 10%.
    2. Renal: aproximadamente 90%, aproximadamente 10% sin cambios.
    3. Depuración corporal total:
      - a. Adultos: 20 a 30 mL/min /kg.
      - b. Pacientes quemados: disminuida.
      - c. Pacientes asiáticos (China): 1852 mL/min.
      - d. Cirrosis: disminuida
      - e. Pacientes en postoperatorio: 0,9 a 1,2 L/kg/h.
    - f. Pediatría (3):
      - Pretérmino: 0,5 a 3 mL/min/kg.
      - Neonatos:
        - ✓ Primera semana de vida: 5,5 mL/min/kg.
        - ✓ 8 a 30 días de vida: 7,4 mL/kg/min.
      - Lactantes 1 a 3 meses: 10,5 mL/kg/min.
      - Lactantes 3 a 6 meses: 13,9 mL/kg/min.
      - 6 meses a 2,5 años: 21,7 mL/kg/min.
      - Preescolares: 20 a 40 mL/kg/min.
      - 1,7 a 18,7 años, con cáncer:
        - ✓ Media: 23,1 mL/kg/min
        - ✓ Niños menores de 11 años: 37,4 mL/kg/min.
        - ✓ Niños mayores de 11 años: 21,9 mL/kg/min.
      - 6 a 19 años con anemia falciforme: 36 mL/kg/min.
    - g. Depuración corporal total, insuficiencia renal: disminuida.
- ✓ Vida media (3):



1. Mujeres embarazadas: 43 minutos.
2. Cirrosis: aumentada.
3. Neonatos pretérmino: 10 a 20 horas.
4. Neonatos: 4,5 a 13,3 horas.
5. Lactantes 1 a 3 meses: 6,2 horas (5 a 10 horas).
6. Niños 6 meses a 2,5 años: 2,9 horas (1.4-7.8 horas).
7. Pre-escolares: 1-2 horas.
8. Niños 6-19 años: 1.3 horas.
9. Adultos: 2-4 horas.

## 16. Información del contexto local.

a. La Guía de Práctica Clínica del recién nacido prematuro, recomienda (10):

- Prevención y manejo del dolor asociado a procedimientos y tratamientos dolorosos o molestos en el recién nacido
- Cuando se espera dolor o disconfort intenso, como en el caso de dolor postoperatorio, se deben utilizar medicamentos sistémicos no opiáceos (acetaminofén, ketamina) u opiáceos (morfina o fentanilo), balanceando riesgos y beneficios en cada caso. Recomendación fuerte a favor de la intervención.
- Para el dolor o disconfort asociado con la ventilación mecánica, se debe utilizar sedación y analgesia, preferiblemente con opiáceos. Recomendación fuerte en favor de la intervención.

b. La Guía de Práctica Clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio, recomienda (11):

- Se recomienda informar que los opioides parenterales, como método analgésico para controlar el dolor asociado al trabajo de parto, tienen un efecto analgésico limitado y que pueden provocar náuseas y vómitos. Recomendación grado A.
- Se recomienda monitorizar la saturación de oxígeno (SaO<sub>2</sub>) materna y administrar oxígeno suplementario a las mujeres que reciban opioides parenterales durante el trabajo de parto. Recomendación grado A.

c. La Guía de Práctica Clínica del recién nacido sano, recomienda (12):

- Se recomienda no suspender la lactancia materna cuando se usan los siguientes medicamentos a dosis habituales, pero debe observarse siempre al recién nacido:
- Analgésicos: acetaminofén, ácido acetil salicílico e Ibuprofeno y dosis ocasionales de morfina. Recomendación fuerte en contra de la intervención (suspensión de la lactancia materna).

d. La Guía de Práctica Clínica para el Síndrome Coronario Agudo (SCA), recomienda (13):



- No se recomienda la utilización de morfina por personal de atención prehospitalaria en pacientes en pacientes con SCA. Recomendación fuerte en contra de la intervención, calidad de la evidencia baja.

e. La Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide (14):

- No se sugiere el uso de terapia combinada (AINEs, paracetamol, opioides débiles, opioides fuertes o neuro modulares) para el manejo del dolor, en pacientes con Artritis Reumatoide. Recomendación débil en contra.
- El manejo analgésico en los pacientes con Artritis Reumatoide sin control o para la mejoría del dolor con la terapia de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad se debe individualizar teniendo en cuenta las recomendaciones internacionales de la pirámide analgésica.

f. La Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis idiopática juvenil (15):

- No se recomienda el uso de terapia combinada para el manejo del dolor, en pacientes con artritis idiopática juvenil. Recomendación fuerte en contra.

#### 17. Datos farmacéuticos:

##### a. Lista de excipientes:

- ✓ Cloruro de sodio.
- ✓ Ácido clorhídrico.
- ✓ Agua para inyección USP.
- ✓ pH final: 3.5-5.5.

##### b. Incompatibilidades (4):

- ✓ . Todas las sales de morfina son incompatibles con los álcalis, bromuros, ioduros, permanganato potásico y ácido tánico.
- ✓ También son incompatibles con sales de hierro, plomo, magnesio, plata, cobre y zinc

##### c. Tiempo de vida útil determinado en el registro sanitario (1):

- ✓ 36 meses.

##### d. Precauciones especiales de conservación (4):

- ✓ Almacenar a temperatura inferior a 30°C en su envase y empaque original.
- ✓ No refrigerar.

##### e. Naturaleza y contenido del envase:

- ✓ Ampolla ámbar de vidrio Tipo I de 1mL.

##### f. Precauciones especiales de eliminación, y «otras manipulaciones», en su caso:

- ✓ Todos los opioides son susceptibles de desviación y uso indebido por parte del público en general y de los trabajadores de la salud.
- ✓ En los casos de cambio de terapia o muerte del paciente, si existen sobrantes del medicamento entregado al paciente, estos deben ser devueltos al punto de dispensación en



que fueron recibidos o depositados en un Punto Azul para su disposición final; se puede ubicar un punto azul cercano mediante el buscador disponible en la página web de Punto Azul: <http://puntoazul.com.co/donde-estamos-3/>.

- ✓ Para su destrucción según las normas establecidas para este fin en el país y debe informar al FRE mediante el acta de destrucción.
- ✓ El Fondo Nacional de Estupefacientes y los Fondos Rotatorios de Estupefacientes (FRE) de las Secretarías, Institutos y/o Direcciones Departamentales de Salud, son los únicos entes autorizados para avalar la destrucción de medicamentos de control especial vencidos, averiados, parcialmente utilizados o sobrantes que sean generados cualquier establecimiento farmacéutico (laboratorios, droguerías, farmacias, hospitales, clínicas, etc.), como por el paciente. El responsable de estos medicamentos debe seguir la legislación vigente para programar con los FRE o el FNE la destrucción de los mismos.
- ✓ Estos medicamentos deben ser destruidos por una entidad avalada por la Secretaría del Medio Ambiente, bajo la inspección directa de un funcionario del Fondo Nacional de Estupefacientes o del respectivo FRE.

#### 18. Titular del registro sanitario:

U.A.E. Fondo Nacional de Estupefacientes-Ministerio de Salud y Protección Social.

19. Número del registro sanitario: INVIMA 2020M-0010453-R1.

#### 20. Bibliografía:

1. INVIMA Sistema de Trámites en Línea - Consultas Públicas.
2. Home - MICROMEDEX® [Internet]. 2015 [cited 2015 Aug 25]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>
3. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric Dosage Handbook: Including Neonatal Dosing, Drug Administration & Extemporaneous Preparations [Internet]. Lexi-Comp; 2010. (Lexi-Comp's drug reference handbooks). Available from: <https://books.google.com.co/books?id=SjnLSAAACAAJ>
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS [Internet]. [cited 2015 Sep 15]. Available from: <http://www.aemps.gob.es/>
5. Lawrence A. Trissel. Handbook on Injectable Drugs. 16th ed. Pharmacists AS of H-S, editor. 2011. 1661 p.
6. Lawrence A. Trissel. Handbook on Injectable Drugs. 16th ed. American Society of Health-System Pharmacists 2011, editor. 2011. 1661 p.
7. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products.
8. Briggs GG, Freeman RK YSD in P and LARG to F and NR [Internet]. LW& W 2011 [cited 2015 A 27]. 1703 p. A from: <https://books.google.com/books?id=OlgTE4aynrMC&pgis=>. Drugs in pregnancy and lactation.
9. WHO\_Department of Child and Adolescent Health and Development World Health Organization. Breastfeeding and Maternal Medication\_Recommendations for Drugs in the Eleventh WHO Model List of Essential Drugs. 2003;1-35.
10. Guía Colombiana de práctica clínica del recién nacido prematuro [Internet]. [cited 2015 Sep 25]. Available from: [http://gpc.minsalud.gov.co/Documents/Guias-PDF-Recursos/prematuros/GPC\\_Completa\\_Premat.pdf](http://gpc.minsalud.gov.co/Documents/Guias-PDF-Recursos/prematuros/GPC_Completa_Premat.pdf)
11. Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud (CINETES). Guías de Práctica Clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio [Internet]. Ministerio de Salud y Protección



- Social. 2013. 126 p. Available from:  
<http://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/Gu?a.completa.Embarazo.Parto.2013.pdf#search=control prenatal>
- 12.** Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias. Guía de práctica clínica del recién nacido sano. 2013. 358 p.
- 13.** Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social M, Colciencias, Universidad de Antioquia U de A. Guía de práctica clínica para el Síndrome Coronario Agudo. Bogotá; 2013.
- 14.** Colombia. Guía de Práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide [Internet]. Bogotá; 2014. Available from: <http://gpc.minsalud.gov.co/guias/Documents/Artritis Reumatoidea/GPC AR PROFESIONALES DE LA SALUD-1>.
- 15.** Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias C, Centro Nacional de Investigación en Tecnologías en Salud C. Guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis idiopática juvenil [Internet]. GPC. 2014. Ava.
- 16.** Farmacopea de los Estados Unidos-USP ed. 42 capítulo 797.