

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

**“Evaluación de calidad analgésica con morfina en pacientes
sometidos a Revascularización Coronaria Electiva”**

T E S I S

PRESENTADA PARA OBTENER EL TITULO ESPECIALIZACIÓN EN
ANESTESIOLOGÍA.

AUTOR
DRA. GLORIA ISABEL BORUNDA VALENZUELA

DRA. YOLANDA MUNGUÍA FAJARDO
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA

DRA. ROCIO ARELI ROJAS JAIMES
ASESOR DE TESIS

DRA. CECILIA PATRICIA CANSECO AGUILAR
INVESTIGADOR ASOCIADO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Octubre 2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.


Dr. Mauricio de Silvio López.
Subdirector de Enseñanza e Investigación

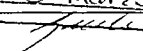



Dra. Yolanda Munguía Fajardo.
Profesor Titular del Curso de Anestesiología

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

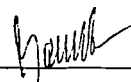
NOMBRE: Gloria Isabel Borunda Valenzuela
FECHA: 3 Marzo 03

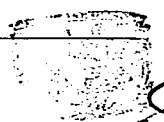


FIRMA: 

Dra. Rocío Areli Rojas Jaimes.
Asesor de Tesis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN


Dra. Gloria Isabel Borunda Valenzuela.
Residente de Tercer año de Anestesiología.


SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
UNAM

B

AGRADECIMIENTO

A MI FAMILIA, QUE COMO.....

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

RESUMEN	1
ANTECEDENTES	3
MATERIAL Y MÉTODOS	5
RESULTADOS	7
DISCUSIÓN	9
CONCLUSIONES	11
ANEXOS, TABLAS Y GRÁFICAS	12
BIBLIOGRAFÍA	19

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

La cirugía de revascularización coronaria (CRVC) presenta mayor riesgo y complicaciones perioperatorias. El objetivo fue determinar si la medicación con morfina intravenosa provee adecuada analgesia, estabilidad hemodinámica, y disminución de los requerimientos anestésicos con mínimos efectos colaterales. Es un estudio prospectivo, aleatorizado, del 4 de junio al 30 de septiembre del 2002. Se estudiaron 24 pacientes electivos para CRVC, de ambos sexos, con edad media de 62 ± 9.3 divididos en tres grupos; control: 10 pacientes (41%), grupo II y III medicados con morfina 5 y 7 mg i.v. con 7 pacientes cada uno (29.5%).

La escala de evaluación visual análoga para dolor (EVA) mostró al minuto 15 y 20 para los grupos II y III :EVA ≤ 4 , ($P < 0.001$). Valorando sedación con la escala de Ramsay se observó un valor >2 en los pacientes del grupo III, vs grupo II y control <2 , ($P < 0.05$). Las variables hemodinámicas mostraron disminución de frecuencia cardíaca postinducción, con valores mas cercanos al basal (75.8 ± 17.3 vs. 70.8 ± 13.8 $P < 0.05$). La presión venosa central prebomba se mantuvo en cifras bajas y cercanas al basal ($P < 0.05$). La presión arterial media postbomba mostró mayor estabilidad (115.00 ± 6.98 vs. 75.5 ± 7.40 mmHg) $P < 0.05$, en el grupo II.

La aplicación de 5 mg i.v. de morfina en pacientes sometidos a CRVC electiva demostró adecuada analgesia, estabilidad hemodinámica y disminución en los requerimientos de halogenado en el período prebomba; siendo un tratamiento seguro y eficaz.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SUMMARY

The risk and complications transanesthetics in patients with coronary artery bypass graft surgery (CABG) are very common. They have high rates of oxygen consumption, being this a risk factor in-hospital outcome

To determine if intravenous morphine provides a satisfactory analgesic levels, haemodynamic stability, fewer anesthetics agents necessity, and diminish the adverse effects, we administrate this drug, involving 24 patients underwent to elective CABG, both sex, between three groups; I control group (with 10 patients = 41%), groups II and III with 5 and 7 mg of iv. morphine respectively, with seven patients each one (29.5%). We recruited all patients during June 4th to September 30th 2002. When we used the visual analog scale (VAS) founded that in minute 15 and 20 the patients reaches values of ≤ 4 vs. ≥ 5 for group II and III vs. I ($P < 0.05$). In the evaluation of sedation with Ramsay scale, the group III have > 2 point vs. < 2 point in groups I and II ($P < 0.001$).

The group II shows reduction in heart rate, more closer to basal values in postinduction period ($p=0.05$). The central venous pressure in pre-pump period showed smallest values and close to basal ($P < 0.05$), the median arterial tension post-pump showed more stability. The pre-pump inhalatory agent requirement was less in group II ($p < 0.05$)

The medication with 5 mg intravenous of morphine provides best satisfactory analgesia, more haemodynamic stability and less requirements of other anaesthetics agents with fewer side effects.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES

La cardiopatía isquémica es una de las enfermedades más frecuentes en México y constituye una de las tres primeras causas de mayor mortalidad en la población adulta, de tal manera que los métodos diagnósticos y terapéuticos están evolucionando constantemente. En el procedimiento anestésico para pacientes sometidos a revascularización coronaria, es necesaria la monitorización invasiva, y en la mayoría de los casos con el paciente aún despierto y consciente, presentándose con ello un factor de estrés y dolor.

El dolor no es solamente una experiencia emocional asociada a daño tisular, es un complejo subjetivo de percepciones, incluyendo el componente sensorial y afectivo. Una insuficiente analgesia incrementa riesgos perioperatorios, así como la respuesta neurohumoral al estrés y la demanda miocárdica al oxígeno. [1,2,3] La estimulación del sistema simpático reduce la entrega de oxígeno al miocardio, inducida por constricción coronaria postestenótica con reducción del flujo sanguíneo al endocardio. Al mismo tiempo el consumo de oxígeno se eleva por aumento de contractilidad desencadenada por taquicardia.[4]

Dentro de la preparación del paciente para cirugía cardíaca es preciso reducir los factores de riesgo y complicaciones, así como optimizar condiciones preoperatorias y brindar adecuado estado analgésico.[2,3]

Desde 1928 Bally publicó una memoria acerca del uso de la morfina describiendo ampliamente sus indicaciones terapéuticas y efectos colaterales. [7] Claude Bernard describió por otra parte su empleo, pero con un uso limitado en la anestesia en su época.[5,6]

Con el advenimiento de la cirugía cardíaca a finales de los cincuentas, se desarrolló la anestesia opioide. En 1958 Bailey y colaboradores utilizaban fentidina y oxígeno para cirugía cardíaca, [7,8]

Lowenstein publicó el uso de dosis altas de morfina con escasos efectos adversos, pero con limitaciones, como supresión incompleta de respuesta al estrés. Stanley encontró que dosis elevadas se relacionaban con incrementos en las necesidades hídricas [8], se sabe ahora que los mecanismos responsables de ésta acción; son la liberación de la histamina, disminución de tono simpático, vasodilatación venosa y arterial [9,10]. La morfina se ha

utilizado ampliamente en el tratamiento de edema agudo pulmonar, infarto agudo de miocardio, y en ratas; se ha observado efecto cronotrópico e inotrópico negativo, con inhibición de los canales de sodio, contribuyendo a un efecto antiarrítmico.[4] Además de muy versátiles para su administración, los opioides añaden efecto ansiolítico beneficioso en dolor agudo.[13]

Creemos que es adecuado procurar buena analgesia y ansiólisis desde el período inicial operatorio, con la aplicación de morfina como medicación, para evitar la respuesta neuroendócrina al dolor y estrés, procurando estabilidad hemodinámica y disminución de consumo de oxígeno miocárdico, estudiando a pacientes con diferentes dosis de morfina para evaluar si efectivamente la dosis inicial única; brinda analgesia, estabilidad hemodinámica y mejora requerimientos de agentes anestésicos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y MÉTODOS

Previo consentimiento informado y aprobación por el Comité de Ética del C.M.N. 20 de Noviembre del ISSSTE, se estudiaron a 24 pacientes de ambos sexos, sometidos a revascularización coronaria en forma electiva, con edades de 30 a 75 años. Con o sin la utilización de bomba de circulación extracorpórea, sin antecedentes de alergia a opioides ó el uso crónico de éstos. Se dividieron en forma aleatorizada en tres grupos: grupo I (control) sin aplicación de medicación, grupo II con aplicación a su llegada a quirófano 5mg i.v. de sulfato de morfina (5ml), y grupo III con aplicación a su llegada a quirófano de 7 mg de sulfato de morfina i.v. (7ml), en forma simultánea se realizaba la monitorización no invasiva, con baumanómetro automático, oxímetro de pulso y electrocardiógrafo. Posterior a 15 minutos de la administración de medicación intravenosa, procedíamos a la colocación de accesos venosos periféricos y monitoreo invasivo con la colocación de línea arterial radial, evaluando grado de dolor con escala visual análoga (EVA) [ANEXO 1] a los 15 y a los 20 minutos del inicio de la medicación, así mismo valorando con escala de Ramsay [ANEXO 2] grado de sedación, también a los 15 y 20 minutos de aplicado el sulfato de morfina en grupos II y III.

Se valoró la presencia de efectos adversos y se medían variables hemodinámias; frecuencia respiratoria (FR) antes y después de la medicación, frecuencia cardíaca (FC), presión arterial media (TAM) y presión venosa central (PVC) éstas últimas se valoraron básicamente durante los periodos basales, postinducción anestésica, periodo prebomba de circulación extracorpórea (BCE) ó su equivalente (periodo previo ó posterior a la revascularización coronaria para los pacientes en quien no se utilizó bomba de circulación extracorpórea) y periodo postbomba. Se excluyeron a pacientes con Insuficiencia cardíaca aguda, función sistólica deteriorada (fracción de eyección <50%) , con insuficiencia renal y/o hepática, enfermedad pulmonar importante, depresión del sistema nervioso central ó antecedentes de farmacodependencia.

Se registraron dosis totales y tasa final de analgésico y halogenado de mantenimiento anestésico, en los periodos pre y postbomba ó pre o post revascularización miocárdica.

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables para obtener distribución de frecuencias.

Las variables cuantitativas se expresaron media, \pm desviación estándar. Se utilizó un análisis de multivarianza para variables numéricas con prueba de Fisher y para variables nominales o cualitativas mediante el prueba de la X^2 . Se observaron tendencias hemodinámicas entre los tres grupos para cada uno de los periodos anestésicos. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Se incluyeron 24 pacientes en un período comprendido entre el 4 de junio al 30 de septiembre del año 2002. Se eliminaron del estudio a 3 pacientes, 2 de éstos fallecieron por sangrado postoperatorio y choque hipovolémico, el tercer paciente por inestabilidad hemodinámica con fibrilación ventricular de difícil control; dichos pacientes pertenecían a grupos I, II y III respectivamente.

Se estudiaron 21 pacientes. 17 hombres (70.8%) y 7 mujeres (24.5%), cuyo promedio de edad fue 62 ± 9.3 años, con un rango de (41 a 74 años). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las características demográficas entre grupos. En forma aleatoria, se dividieron los pacientes en tres grupos: Grupo I Control (GC) con 10 pacientes (41%), en Grupo II con 5 mg iv de morfina (M5) con 7 pacientes (29.5%), y el Grupo III en quienes se aplicó morfina 7 mg iv (M7) siendo 7 pacientes (29.5%).

De un total de 17 hombres (70.8%), pertenecían al grupo I (33%), grupo II (16%) y grupo III (20.8%). 7 mujeres (29.1%), el 8.3% comprendió al grupo I y grupo II, el 12.3% comprendió al grupo II.

La evaluación de dolor con la escala visual análoga (EVA) a los 15 y 20 minutos fue ≥ 5 en el GC, y ≤ 4 para grupo II y grupo III ($P < 0.001$). La evaluación de sedación con escala Ramsay a los 20 minutos fue > 2 para el grupo M7 siendo estadísticamente significativa ($P < 0.05$).

Observamos que la frecuencia cardíaca postinducción se mantuvo más cercana a los valores basales en el grupo M5 (75.8 ± 17.3 vs. 70.8 ± 13.8 $P < 0.05$). La presión venosa central (PVC) prebomba, mostró diferencia entre los grupos, manteniéndose en cifras más bajas y cercanas a las basales en el grupo M5 (12.37 ± 3.7 vs 12.1 ± 3.3 $P < 0.05$), la presión arterial media (TAM) postbomba mostró mayor estabilidad en el grupo M5, siendo estadísticamente significativo (115.00 ± 6.98 vs. 75.5 ± 7.40 mmHg) $P < 0.05$.

En el resto de las variables hemodinámicas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los requerimientos de halogenado prebomba fueron menores en los pacientes de los grupos de morfina, siendo estadísticamente significativo solo en el grupo M5 (GC: 1.55 ± 0.72 , M7: 1.16 ± 0.75 vs M5: 0.83 ± 0.40 Vol%, $P < 0.05$)

No se presentaron efectos adversos graves, 2 pacientes (9.5%) refirieron mareo , pertenecientes a grupos II y III. 4 pacientes presentaron rash (19%) , en 3 de éstos fue advertido previa administración de transfusión sanguínea, uno presentó el rash posterior a la administración de plasma fresco.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

Los pacientes de ambos grupos de morfina presentaron en la evaluación de dolor (EVA) ≤ 4 , se esperaban valores menores, probablemente siendo secundario al tiempo de latencia, ya que la inyección intravenosa produce niveles plasmáticos analgésicos con un inicio de acción relativamente lento, se han visto picos de concentración en líquido cefalorraquídeo hasta los 15 a 30 minutos. [5,11] Nosotros dábamos 15 y 20 minutos de latencia para el inicio de procedimientos invasivos (accesos venosos y colocación de línea arterial) una vez aplicada la morfina, siendo probablemente poca la latencia para éstos pacientes. Datos en relación a la concentración plasmática y respuesta clínica mencionan una concentración analgésica efectiva (CAE) con 20 a 40 ng/ml [8,11,12,13], sin embargo éstos resultados serían más aplicables para la terapéutica con infusión continua. En el estudio actual solo se administraron dosis única inicial, teniendo en cuenta que la vida plasmática es de 2 a 4 horas después del bolo intravenoso y conscientes de que la morfina (10mg i.v. dosis única para pacientes de 70 kg en promedio) está considerada como una buena dosis inicial, produciendo analgesia satisfactoria en 70% de los pacientes con dolor severo a moderado, con mínimos efectos adversos, [5,9,6] aplicamos en nuestros grupos II y III morfina 5 y 7 mg i.v respectivamente, como medicación, buscando mismos resultados con menores dosis y comparamos grupos para tratar de establecer dosis mínimas óptimas de medicación con morfina en los pacientes sometidos a revascularización coronaria.

La morfina disminuye la concentración alveolar mínima (MAC) de los halogenados, en forma dosis dependiente, ahorrando anestésicos con una meseta al 65% del MAC [14]. Wilkinson en 1981, no demostró diferencia significativa entre óxido nitroso más halotano vs. Morfina en parámetros hemodinámicos sistémicos y coronarios en respuesta al estrés quirúrgico en pacientes sometidos a revascularización coronaria. [15]

Nuestro estudio demostró mejores resultados, vistos con adecuada analgesia, mayor estabilidad hemodinámica, disminución del requerimiento de halogenado, sin la presencia de efectos adversos importantes para el grupo II, en que se aplicó 5mg i.v de sulfato de morfina vs grupo control y grupo de 7 mg de morfina i.v., actualmente se sabe que los mecanismos potencialmente responsables de efectos secundarios de morfina son producidos por la liberación de histamina, con disminución del tono simpático, vasodilatación venosa y arterial, secuestro esplácnico, [9,10] además con la demostración de

Stanley mencionando que dosis elevadas se relacionaban con incrementos en las necesidades de líquidos [8] , tenemos que la medicación utilizada para el grupo III con mayor dosis de morfina vs grupo II podría explicar los cambios hemodinámicos con mayores fluctuaciones en la tensión arterial y volumen circulante, no así con los resultados del grado analgésico que fue el mismo ($EVA \leq 4$) para ambos grupos de morfina.

Con respecto a la escala de Ramsay obtuvimos mayor tendencia a sedación en el grupo III, por otra parte se disminuyó la frecuencia respiratoria en este grupo, posterior a la medicación, manteniéndose más estable para los grupos I y II. Sin embargo este hecho no constituyó relevancia estadística. (Gráfica 3).

Durante el uso de analgésicos opioides existe el temor a la depresión respiratoria y del nivel de conciencia; sin embargo, estos efectos son infrecuentes a dosis bajas y únicas. Por otra parte la posibilidad de efectos de dependencia son mínimos durante tratamientos cortos. [16] Está descrito que se requiere mayor monitorización ya que se pueden producir alteraciones cardiovasculares, sedación, euforia, retención urinaria, rigidez muscular, náusea y vómito, además de depresión respiratoria entre otros, con la administración crónica de opioides y principalmente a dosis elevadas. [17]

El 71% de los pacientes que estudiamos no tuvieron efectos adversos , hubo presencia de rash en 4 pacientes constituyendo el 19%, tres de éstos fue previa aplicación de paquete sanguíneo globular y uno posterior a la administración de plasma fresco, todos respondieron favorablemente con la aplicación de hidrocortisona y difenidramina. Dos pacientes refirieron mareo (no hubo correlación con hipotensión) éstos fueron del grupo II y III, siendo el 9.5%, valores no representativos estadísticamente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

La medicación con morfina en pacientes sometidos a cirugía brinda analgesia y disminuye requerimientos de anestésicos concomitantes. En nuestro estudio demostramos estadísticamente que la aplicación de 5 mg de morfina antes del procedimiento quirúrgico brinda adecuada calidad analgésica valorada durante el período preinducción en pacientes sometidos a revascularización coronaria electiva y con función sistólica conservada, de tal manera que reducimos la respuesta neuroendócrina al estrés y dolor sin presencia de sedación o depresión respiratoria importante, permitiendo además una estabilidad hemodinámica transanestésicas y disminuyendo los requerimientos de mantenimiento con halogenado en período prebomba.

Es un tratamiento seguro y eficaz en el manejo de pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica con pocos efectos adversos y pudiera ser transpolado a otras cirugías de carácter mayor.

Dado el tamaño de nuestra población pudieran haber otras variables que no alcanzaron significancia estadística, siendo necesario ampliar la población para el estudio del efecto del tratamiento en éste tipo de cirugías.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXOS, TABLAS Y GRÁFICAS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 1**ESCALA VISUAL ANÁLOGA**

Instrucción: en escala del 0 al 10 ¿Qué tan fuerte es el dolor?

Sin dolor = 0, 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 = el peor dolor posible

ANEXO 2**ESCALA DE SEDACION DE RAMSAY**

- 1 ANSIOSO, AGITADO, INQUIETO
- 2 COOPERADOR, TRANQUILO, ACEPTA APOYO DE VENTILADOR
- 3 SEDADO, PERO RESPONDE A ORDENES
- 4 DORMIDO, RESPUESTA RÁPIDA AL RUIDO O A UN PEQUEÑO GOLPE GLABELAR
- 5 DORMIDO, NO RESPONDE AL SONIDO O A UN PEQUEÑO GOLPE GLABELAR
- 6 SEDADO, NO RESPONDE A ESTIMULOS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla I. VARIABLES HEMODINAMICAS

	FR (resp/min)			FC (lat/min)				PVC(mmHg)			TAM(mmHg)		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	
Basal	17.2	16.6	16.5	68.1	75.8	79.3	12.3	12	14.3	110.4	114.8	114.8	
Postmedicación	17.9	15.6	14.5										
Postinducción				70.2	70.8	78	13.2	12.8	14.6	92.1	89.7	102.6	
Prebomba				70.3	71.6	74.1	13.1	12.1	14.5	89.9	79.2	89.3	
Postbomba				83.0	73.8	87.5	16.2	13.8	16.3	84.8	75.3	83	

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VALORES DE EVA

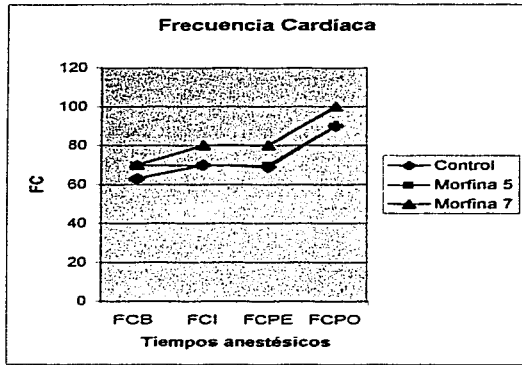
EVA 15	CG	M5	M7	TOTAL
0 A 4	4	4	4	12
5 A 10	5	2	2	9
EVA 20	CG	M5	M7	TOTAL
0 A 4	5	4	5	14
5 A 10	4	2	1	7

REQUERIMIENTOS ANESTÉSICOS.

GRUPOS	HAL PRE	HALPOST	TASA FENT
CONTROL	1.5	1	10.5
MORF 5	* 0.8	0.3	13.7
MORF7	1.1	0.7	11.2

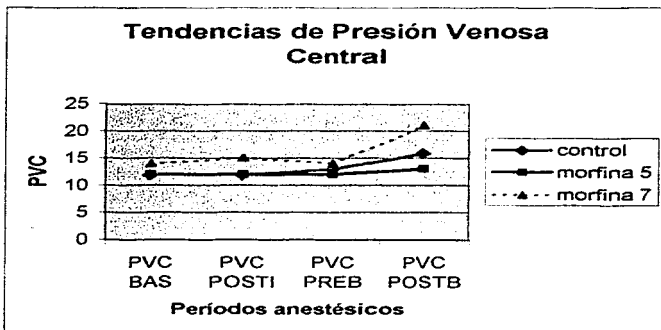
* p < 0.05

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Gráfica 1

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Gráfica 2

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

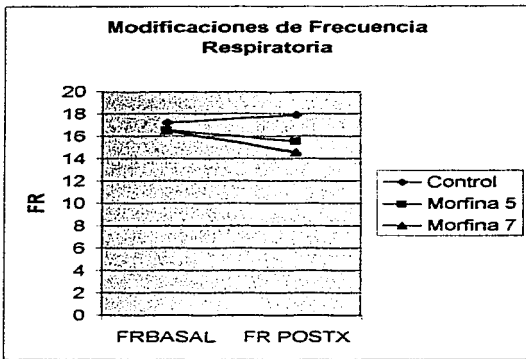
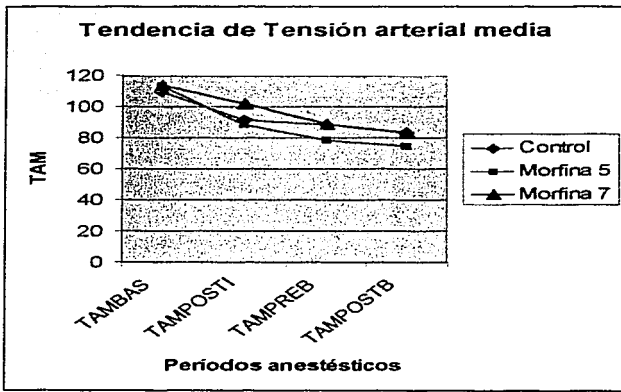


Gráfico 3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Gráfica 4

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍA

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

1. Benjamin K. Sarton E. Dhan A. Gender differences in opioids- mediated analgesia. 2000. *Anesthesiology*: 93, 2.
2. Marelise K. Mcrae K. Pain control in the preoperative period. *Pain Management in cardiothoracic practice*. 1999;79:2, 387-400
3. Belzberg H. Rivkind A. Preoperative cardiac preparation. 1999. *Chest*:115;5 Supl. 82S-95S.
4. Hung C. Tsai C. Su M. Opioid receptor independent effects of morphine on membrane currents in single cardiac myocytes.1998. *British Journal of Anaesthesia*; 81: 6, 925-31
5. Aldrete J. Manejo de Dolor. Capitulo. Analgésicos opiáceos. pp. 729-51.
6. Austrup M. Gideon K. Pain control in the preoperative period. *Analgesic agents for postoperative period*. 1999. *Surgical Clinics of North America*:79;2, 253-273
7. Bailey P.Gerbode F.Garlington L. An anesthetic technique for cardiac surgery which utilizes 100% oxygen as the only inhalant. *Archives of Surgery* 1958, 76: 437-443.
8. Sear J.W. Recent advances and developments in the clinical use of i.v. opioids during the preoperative period. 1998. *British Journal of Anaesthesia*:81;1,38-50
9. Borsook D. Leebel A. McpeekB. Massachusetts General Hospital. Tratamiento del Dolor. Edición original 1999. Abordaje terapéutico del dolor con opioides. pp. 47-74.
10. McArdle P. Perspectives in pain management. Intravenous analgesia. *Critical Care Clinics*. 1999: 15; 89-104.
11. Sorkin L. Wallace M. Pain control in the preoperative period. *Acute pain mechanims*. 1999: 79;2, 213-30.
12. Woodruff R. Dolor por cáncer. Versión en español, edición para Latinoamérica. 1998.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

13. Stevens D. Edwards T. Pain control in the preoperative period. Management of pain in intensive care settings. 1999;79; 2, 371-87
14. Kong C. Chew S. Yam P. Intravenous opioids reduce airway irritation during induction of anaesthesia with desflurane in adults. 2000. British Journal of Anaesthesia;85 (3): 364-7
15. Wilkinson P. Hamilton W. Moyers .Graham B. Halotane and morphine-nitrous oxide anesthesia in patients undergoing coronary artery bypass operations. Patterns of intraoperative ischemia. 1981;82;3, 372-82
16. Portenoy R.K. Clinical applications of opioids analgesics. Acute pain mechanisms and management. Mosby 1992:93-101
17. Benedetti C. Chapman C. Giron C. Acute pain: A review of its effects and therapy with opioids. Opioids analgesia. Advances in pain research and therapy, 1990:14; 367-424.
18. Mueller X. Tinguely F. Tevacaari H. Pain location, distribution and intensity after cardiac surgery. 2000.Chest:118; 2, 391-6
19. Sarton E. Teppema L. Dahan A. Sex differences in morphine induced ventilatory depression reside within the peripheral chemoreflex loop. 1999. Anesthesiology: 90;5,1229-39.
20. Aitkenhead A.Vater M. Achola Kcooper C. Smith G. Pharmacokinetics of single dosis i.v. morphine in normal volunteers and patients with end stage renal failure. 1984. British Journal of Anaesthesia:56;813-8
21. Sarton E. Dahan A. Teppema L. Berkenbosch A. Influence of acute pain induced by activation of cutaneous nociceptors on ventilatory control. 1997. Anesthesiology: 87; 2, 289-96

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN