

42
24
11202



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL CENTRAL SUR DE CONCENTRACION NACIONAL
PETROLEOS MEXICANOS

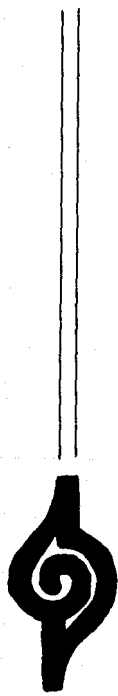
ESTUDIO COMPARATIVO EMPLEANDO CLORHIDRATO DE
NALBUFINA VIA SUBCUTANEA Y ENDOVENOSA PARA
CONTROL DE DOLOR POSTOPERATORIO
EN CIRUGIA DE ABDOMEN.

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO EN
LA ESPECIALIDAD DE
ANESTESIOLOGIA
P R E S E N T A :
DRA. EDITH PLATA RAMIREZ

MEXICO, D. F.

1990

FALLA DE ORIGEN





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 está 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.

I N D I C E

INTRODUCCION.....	1
OBJETIVOS.....	16
MATERIAL Y METODO.....	17
HOJA DE VACIAMIENTO DE DATOS.....	21
RESULTADOS.....	24
DISCUSION.....	47
CONCLUSIONES.....	53
RESUMEN.....	62
BIBLIOGRAFIA.....	65

ESTUDIO COMPARATIVO EMPLEANDO
CLORHIDRATO DE NALBUFINA VIA
SUBCUTANEA Y ENDOVENOSA PARA
CONTROL DE DOLOR POSTOPERATORIO
EN CIRUGIA DE ABDOMEN.

INTRODUCCION.

El presente estudio es un intento por contribuir de una manera significativa al uso racional de los narcóticos empezando por su vía de administración, ya sea subcutánea a través de un dispositivo o endovenosa como se utiliza comúnmente, intentando minimizar los riesgos para el paciente, con los máximos beneficios de alivio del dolor en una situación específica y demasiado frecuente como es el postoperatorio inmediato de cirugía de abdomen.

Dado lo anterior, mencionaremos los antecedentes de la vía subcutánea, así como de una manera breve y concisa nos referiremos al medicamento utilizado.

Uso de la Vía Subcutánea.

En 1973 Marks y Sachar describieron que había analgesia inadecuada en el tratamiento de un grupo de pacientes admitidos en el hospital, los cuales padecían cáncer. Desde entonces, muchas revisiones excelentes han sido publicadas para mejorar el tratamiento del dolor en las diferentes poblaciones de enfermos, incluyendo a los pacientes con cáncer. Muchos de los autores han enfatizado acerca de las ventajas de la administración regular de narcóticos, para mantener un nivel sanguíneo estable y prevenir la aparición del dolor. Sin embargo, un gran número de pacientes requerían que se les administraran narcóticos tanto como los necesitaran (dosis respuesta). Por lo que los autores se dedicaron a buscar alternativas en cuanto a las rutas de administración, se demostró que era igualmente satisfactorio el administrar infusiones intermitentes o continuas de narcóticos endovenosos, y que éstas eran seguras y efectivas. Profundizando en sus investigaciones, encontraron motivos para limitar el uso continuo de la terapia con narcóticos parenterales,

algunas de las principales limitantes eran el temor del médico de una sobredosis de narcóticos o tolerancia a éstos, complicaciones asociadas con la permanencia del catéter intravenoso, el tener personal capacitado para su administración, necesidad de bombas de infusión (aumento del costo) o ausencia de venas periféricas ya que el mantener una vía endovenosa permeable en el paciente con cáncer es muy difícil, debido a que usualmente estos pacientes han recibido múltiples tratamientos con agentes esclerosantes y hay pocas venas periféricas disponibles.

En 1979 Russell percatándose de los problemas anteriores y dedicado a la investigación, describió un método para la administración subcutánea de morfina en pacientes con cáncer avanzado para controlar el dolor. Desde entonces otros autores han reparado en el uso de la vía subcutánea, ya sea por medio de infusiones continuas o por aplicaciones en bolos, para el tratamiento del dolor postoperatorio y para tratamiento del dolor producido por el cáncer. Dado lo anterior, la vía

subcutánea ha sido sugerida como otra vía de administración parenteral de narcóticos, siendo más simple y con menor potencial de toxicidad así como con menores efectos secundarios de los medicamentos administrados. Si estas ventajas son demostradas y confirmadas, la ruta subcutánea podría reemplazar otras técnicas para la administración parenteral de narcóticos, mejorando la calidad del control del dolor en estos pacientes. (6)

La introducción de un fármaco en la circulación sistémica a través de la piel, ofrece las mismas ventajas potenciales que las vías rectal y sublingual, que son las de evitar la degradación por el intestino y el metabolismo de primer paso. también es una vía útil para la administración de fármacos por medio de preparaciones de liberación continua. La absorción en diferentes puntos de un mismo individuo puede variar considerablemente debido a diferencias en el grosor y al flujo sanguíneo de la piel. (16)

En uno de los estudios de Russell, en donde 56 pacientes tenían diagnóstico de

cáncer terminal se encontró que después de 48 horas de tratamiento con infusión continua subcutánea de narcóticos, cincuenta y cuatro pacientes (96%) preferían esta vía. Los otros dos continuaron con el método convencional. Se les administró la misma dosis que a otros 42 pacientes controlados con infusión continua intravenosa (ICIV), presentando los dos grupos buen control de dolor. (6)

En otro estudio que realizó Coyle, trece de los quince pacientes tuvieron buen control del dolor con infusión continua subcutánea y permanecieron con el dispositivo subcutáneo de tres a setenta y seis días alternando el sitio (5).

Waldeman y colaboradores determinaron los niveles en sangre de morfina en nueve pacientes que recibieron infusión continua subcutánea para control de dolor postoperatorio, y en cuatro pacientes que recibieron infusión continua intravenosa a la misma dosis de .05 mg./Kg./hr. no encontrando diferencia en la vía de infusión continua subcutánea y la vía de

infusión continua intravenosa a las 6, 12, 18 y 24 horas de infusión. El nivel medio fue 20 ± 7 ng/ml. (19)

Drexel y colaboradores realizaron un estudio comparando la aplicación de morfina por infusión continua subcutánea vs morfina intravenosa, en treinta y dos pacientes, veintiocho de los cuales se les aplicó morfina en infusión continua subcutánea encontrándose mejoría del dolor y mejor calidad de vida en relación con los ocho restantes, a los cuales se les aplicó por la vía convencional IV. Por medio de la infusión continua subcutánea, se observó una disminución de la dosis en un 50%. No se presentó náusea o depresión respiratoria, apareció constipación en tres pacientes la cual fue controlada con laxantes. El estudio reportó que bajas dosis en infusión continua subcutánea de morfina, proveen un tratamiento eficaz y seguro para el tratamiento del dolor producido por el cáncer. (9)

Murray en 1988 realizó un estudio comparativo para control de dolor postoperatorio de cirugía de abdomen y de miembros

inferiores en treinta pacientes, administrándoles hydromorfina, 15 pacientes por vía subcutánea y 15 pacientes por vía intravenosa, la misma dosis en bolos, encontrando que la duración de la analgesia fue mayor para la vía subcutánea, (la necesidad del siguiente bolo era mayor para la vía intravenosa) y existían menores efectos colaterales; no encontró diferencias significativas en la calidad del control del dolor. Ambos lo controlan. (15)

En muchos casos la infusión subcutánea continua se inició en la región supraclavicular anterior del pecho, o en la pared abdominal. Algunos autores recomendaron que el sitio de infusión se intercambiara cada dos o tres días; otros sugirieron que la aguja podría permanecer en el mismo sitio por una semana sin problemas. (6)

Se probaron ciento diecinueve sitios en cuarenta y cinco pacientes. La mayor duración de la aguja fue de 7.3 ± 5.2 días. La duración en estos sitios no se afectó ni por la edad, sexo, dosis, tipo de

narcótico o tipo de piel. Los efectos colaterales más comunes fueron enrojecimiento y edema. No se encontraron episodios de toxicidad seria. Lo anterior nos sugiere que la aguja debe cambiarse a los siete días. (10)

La administración subcutánea puede inducir efectos tóxicos sistémicos de la misma manera que los producirá la administración endovenosa. Sin embargo, tres estudios han demostrado que los efectos colaterales (sedación, náusea y confusión) disminuyen si la administración se realiza de manera intermitente (bolos). (6, 10, 11)

Algunos autores han sugerido que la tolerancia puede desarrollarse rápidamente en pacientes que reciben narcóticos parenterales, particularmente infusiones continuas, pero esta tolerancia no es relevante clínicamente, cuando se trata de infusión continua subcutánea y menos cuando los narcóticos se administran en bolos por vía subcutánea. (6)

Efectos Patogénicos en el Dolor Agudo Intenso.

El dolor postoperatorio ocurre más a menudo después de las cirugías intratorácicas y abdominal altas, cirugía extensa de la columna y fracturas amplias de los huesos largos. Cuando se realiza cirugía que no involucra los músculos relacionados con la respiración, con el toser o con los movimientos del cuerpo, no se presenta dolor postoperatorio o éste es leve a moderado.

La incidencia exacta de complicaciones postoperatorias causadas por el dolor intenso, es importante. Existe una correlación bien conocida entre la frecuencia de complicaciones pulmonares, y la localización del dolor. El dolor en el tórax y en el abdomen superior pueden causar complicaciones respiratorias en casi 50% de los pacientes, en relación a los que han sido sometidos a procedimientos extraabdominales, la complicación respiratoria es de un 10% (3). Las complicaciones pulmonares son responsables del

25% de todas las muertes postoperatorias (20). Un estudio reciente, donde se compara el adecuado control del dolor postoperatorio con el control estándar (pobre), encontró que en este último grupo la insuficiencia cardíaca es tres veces más frecuente y las infecciones tienen cinco veces más incidencia. (18).

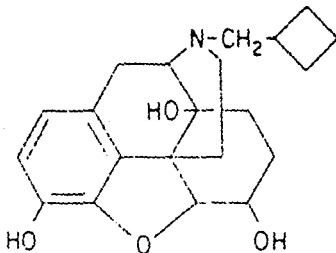
Tabla 1. Morbilidad Postoperatoria y Costo

COMPLICACIONES	GRUPO 1	GRUPO 2
Mortalidad	0	4
Falla cardiovascular	4	13
Falla respiratoria	3	8
Infecciones mayores	2	10
% de pacientes con complicaciones	32%	76%
Días en terapia intensiva	2.5	5.7

Dado lo anterior, afirmamos que es importante el control del dolor postoperatorio, disminuyendo así el número de complicaciones y las molestias para el paciente.

Nalbufina

Este analgésico es un derivado N-sustituido del agonista oximorfona y del antagonista naloxona.



Fórmula estructural de la nalbufina.

Es aparentemente un agonista κ y σ . y un antagonista μ de potencia moderada (aproximadamente una cuarta parte de la nalorfina). En individuos adictos a la morfina, dependientes de 60 mg/día, la nalbufina causaba un síndrome de abstinencia que es proporcional a la dosis (Jasinsky y Mansky, 1972). Los efectos agonistas de la nalbufina son antagonizados por la naloxona, pero no por la nalorfina.

La nalbufina se absorbe bien después de su administración oral, intramuscular y

subcutánea, aunque no se ha comercializado una preparación oral. La dosis oral es cuatro o cinco veces superior a la intramuscular, posiblemente como consecuencia del metabolismo en el primer paso. (Okun, 1982). Las concentraciones plasmáticas máximas después de la inyección intramuscular de 10 mg. se alcanzan a los 30 minutos; su vida media de eliminación es de 5.1 horas. El efecto analgésico máximo se presenta a los 45-60 minutos, y tiene una duración ligeramente superior a la de la morfina. Las vías metabólicas de la nalbufina no se han determinado con exactitud en el hombre, pero sólo muy pequeñas cantidades del producto original son secretadas por la orina. El fármaco es conjugado y N-desalquilado, habiéndose aislado en la orina humana un metabolito 6-ceto.

Como analgésico y depresor respiratorio, la nalbufina intramuscular ha demostrado ser caso equipotente a la morfina (entre 0.8 y 1.1 veces ésta, en términos de analgesia total) en estudios sobre el dolor postoperatorio (Beaver y Feise,

1978; Miller, 1980). Parece que las dosis razonables para control del dolor agudo en un individuo no tolerante, podría situarse entre 10 y 20 mg. por vías intramuscular y subcutánea.

La analgesia y la depresión respiratorias parecen ser limitadas con este agente. La depresión respiratoria alcanza su máximo después de 30 mg/70 Kg. de morfina. Gal, Di Fazio y Moscicki (1982) midieron la depresión respiratoria y la analgesia en voluntarios a los que se administró nalbuphina intravenosa y observaron que las respuestas al CO₂ y la reducción del dolor a la isquemia experimental fueron máximas después de 0.15 mg/kg del fármaco. Al estudiar la morfina no encontraron esta meseta. Murphy y Hug (1982) observaron que la nalbuphina tiene muy poca capacidad para reducir la concentración alveolar mínima (CAM) de enflurano en perros. Lake y Cols (1982) han demostrado que la dosis de 2-3 mg/kg de nalbuphina no siempre llega a producir hipnosis, ni siempre atenúa las reacciones a estímulos dolorosos en pacientes operados de coronarias o de válvula mitral. Estos datos, junto con la

información procedente sobre el butorfanol, indican que ambos fármacos son analgésicos agonistas parciales. Por ello, cabría afirmar que su elección es impropia en aquellos casos en que han de utilizarse dosis extremadamente elevadas de analgésicos para producir anestesia completa (como en cirugía cardíaca).

El efecto colateral más importante de la nalbufina es la sedación, similar en tipo e incidencia a la producida por el butorfanol. Ocasionalmente puede aparecer disforia y reacciones psicotomiméticas. En voluntarios postadictos, los efectos de 8 mg. de nalbufina fueron similares a los de la morfina. En dosis más altas (hasta 72 mg.) producía efectos como los de la nalorfina; es decir, los individuos se sentían embriagados más que eufóricos, y algunos presentaron reacciones psicotomiméticas. (Jasinski y Mansky, 1972).

Al igual que con los otros opioides, algún paciente experimenta sudoración, vértigo, cefalea y sequedad de boca. La incidencia de náuseas, vómitos es del orden del 5%-

similar a la del butorfanol, e inferior a la de la morfina. Los efectos sobre el músculo liso del intestino, árbol biliar y vejiga no han sido descritos, pero probablemente son menos marcados que los agonistas puros.

Como ya se ha dicho antes, la nalbufina no solo no mantiene la adicción a la morfina o heroína, sino que precipita el síndrome de abstinencia, por este motivo se ha de utilizar con cautela, si debe ser empleada en pacientes que han estado tratados previamente con agonistas puros. La administración continua de nalbufina puede provocar tolerancia y dependencia física. El síndrome de abstinencia recuerda al de la morfina en que el paciente trata de conseguir más drogas. Basándose en la poca experiencia, podría afirmarse que el peligro de abuso de la nalbufina, es prácticamente el mismo que con la pentazocina.

OBJETIVOS.

- 1. DEMOSTRAR LA NECESIDAD DE CONTROLAR EL DOLOR EN EL POSTOPERATORIO INMEDIATO PARA DISMINUIR LA MORBILIDAD EN ESTE PERIODO.**
- 2. OBJETIVIZAR QUE LA NALBUFINA PROPORCIONA MEJOR ANALGESIA Y MENOS EFECTOS SECUNDARIOS POR LA VIA SUBCUTANEA EN COMPARACION CON LA ENDOVENOSA.**
- 3. EJEMPLIFICAR LA REPERCUSION DE LA NALBUFINA SUBCUTANEA SOBRE LOS PARAMETROS HEMODINAMICOS.**

MATERIAL Y METODO.

Se realizó un estudio analítico, prospectivo y longitudinal con la población derechohabiente del Hospital Central Sur de Concentración Nacional de Petróleos Mexicanos "Pichacho", durante un período comprendido de Junio a Noviembre de 1989.

Se seleccionaron sesenta pacientes al azar, los cuales iban a ser sometidos a cirugía de abdomen; treinta se consideraron grupo control y treinta grupo a estudiar.

La selección de los pacientes se efectuó de la siguiente manera:

Criterios de Inclusión:

- Pacientes de ambos sexos.
- Con una edad entre 18 y 65 años.
- Pacientes con RAQ ASA I-II-III.
- Pacientes sometidos a cirugía de abdomen.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes menores de 18 años y mayores de 65 años de edad.

- Pacientes neurológicos, cardiopatas, nefrópatas, o con hepatopatías.
- Patología preexistente que limite el efecto analgésico (cáncer en estados avanzados, enfermedades metabólicas).
- Pacientes adictos a los narcóticos.
- No aceptación del método por el paciente.

Recursos Físicos:

- Clorhidrato de nalbufina frasco ampula de de 10 ml. (10 mg/1 ml).
- Mariposa marca Abott # 25.
- Tapones de caucho.
- Jeringa desechable de 3 ml.
- Cinta adhesiva transparente.
- Torundas alcoholadas.
- Esfigmomanómetro y estetoscopio.

Una vez dispuesto lo anterior, se espera al paciente postoperado de cirugía de abdomen en la sala de recuperación, al cual previamente en la visita preanestésica, se le había informado del procedimiento al que iba a ser sometido para alivio del dolor, las preguntas que se le iban a realizar, así como su consentimiento.

- Pacientes neurológicos, cardiopatas, nefrópatas, o con hepatopatías.
- Patología preexistente que limite el efecto analgésico (cáncer en estados avanzados, enfermedades metabólicas).
- Pacientes adictos a los narcóticos.
- No aceptación del método por el paciente.

Recursos Físicos:

- Clorhidrato de nalbufina frasco ampula de de 10 ml. (10 mg/1 ml).
- Mariposa marca Abott # 25.
- Tapones de caucho.
- Jeringa desechable de 3 ml.
- Cinta adhesiva transparente.
- Torundas alcoholadas.
- Esfigmomanómetro y estetoscopio.

Una vez dispuesto lo anterior, se espera al paciente postoperado de cirugía de abdomen en la sala de recuperación, al cual previamente en la visita preanestésica, se le había informado del procedimiento al que iba a ser sometido para alivio del dolor, las preguntas que se le iban a realizar, así como su consentimiento.

Ya en recuperación se le instala la mariposa. Previamente a ésta, se le coloca en su extremo distal un tapón de caucho, se cargan en una jeringa 10 mg. de clorhidrato de nalbufina con los cuales se "purga" la mariposa, se coloca en la cara anterior del tórax a 5 cm. aproximadamente de la clavícula en dirección caudal, sobre la línea media clavicular orientando la aguja cefálicamente; se toma con los dedos índice y pulgar de la mano contraria a la que sostiene la mariposa una poco de piel, realizando un pequeño levantamiento para introducir la aguja en el espacio subcutáneo, se coloca y se fija con cinta adhesiva transparente.

Ya instalada, se monitorizan como parámetros basales: tensión arterial, frecuencia cardíaca y escala visual análoga del dolor (EVA) la cual consiste en una línea vertical de 10 cm. en donde el extremo inferior está marcado con 0, lo que equivale a nada de dolor y el extremo superior marcado con el número 10, que corresponde al dolor máximo imaginado. Se aplican 10 mg. a través de la mariposa, evaluando nuevamente: TA, FC, EVA, así como la presencia de efectos colaterales (dolor a la aplicación, náusea, vómito, mareo y somnolencia). Lo anterior se realiza

intervalos de ocho horas después de la primera aplicación, es decir, se aplican cuatro dosis en total. En base al interrogatorio se mide la analgesia entre una y otra aplicación.

HOJAS DE VACIAMIENTO DE DATOS

DIAGNOSIS PROGRESIVA PLUS LA SOCIETAT MEXICANA DE MEDICOS EN COMPUTACION
GRUPO CON IDENTIFICACION POR VIA INTERNETACIONAL (110-04)

TENSION ARTERIAL													8 HORAS TENSION ARTERIAL													16 HORAS TENSION ARTERIAL													24 HORAS TENSION ARTERIAL												
ANTERIOR			POSTERIOR			EVA		ALTA SANG.			ALTA SANG.			ALTA SANG.			EVA		ALTA SANG.			ALTA SANG.			EVA		ALTA SANG.			ALTA SANG.			EVA		ALTA SANG.			ALTA SANG.			EVA										
MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM													
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40												
1	1	26	130	80	60	92	88	10	3	105	70	60	90	86	10	4	3	1	1	1	2	2	2	3	3	100	70	60	88	88	9	2	2	1	1	2	2	1	2	2											
2	1	24	100	70	60	84	80	9	3	3	100	70	60	82	88	9	3	1	1	1	2	2	2	2	2	3	100	70	60	88	88	9	2	2	1	1	2	2	1	2	2										
3	1	2	90	70	60	88	88	10	3	4	110	70	60	88	94	10	4	3	2	2	2	2	2	2	2	3	110	70	60	88	88	9	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2									
4	1	2	90	70	60	88	88	10	3	3	110	70	60	88	94	10	4	3	2	2	2	2	2	2	2	2	3	110	70	60	88	88	9	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2								
5	1	2	92	100	70	88	88	9	3	2	100	70	60	88	90	9	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	100	70	60	88	88	9	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2								
6	1	2	92	100	70	88	88	9	3	2	100	70	60	88	90	9	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	100	70	60	88	88	9	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2							
7	1	2	92	100	70	88	88	9	3	2	100	70	60	88	90	9	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	100	70	60	88	88	9	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2						
8	2	4	92	110	80	90	84	10	3	2	100	70	60	88	90	10	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	100	70	60	88	88	9	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2						
10	2	6	94	120	110	70	88	8	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1					
11	1	6	94	120	110	70	88	8	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1					
12	1	6	94	120	110	70	88	8	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1			
13	1	7	94	110	70	100	80	9	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1			
14	2	6	95	100	70	80	80	10	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2			
15	2	7	95	110	80	90	84	9	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2		
16	2	7	95	110	80	90	84	9	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
17	1	2	92	120	110	70	110	80	9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
18	2	8	20	130	110	70	120	70	10	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
20	2	7	2	96	110	70	100	80	9	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
21	1	2	90	120	80	60	92	88	9	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
22	1	4	99	120	110	70	100	80	9	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
24	1	4	90	130	110	70	99	80	9	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
25	1	4	90	130	110	70	99	80	9	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
26	1	4	90	130	110	70	99	80	9	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
27	2	6	91	110	100	70	80	82	10	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
29	2	9	92	120	110	70	99	80	9	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
30	1	1	90	110	80	80	80	9	2	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
31	1	1	90	110	70	99	80	9	2	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		

NOTAS: FEMENINO = F
 MARITALINO = M
 TIPO DE CIRUGIA
 1 DESPRENSION
 2 DISTRECTORIA
 3 LITOTOMIA PROLACTICA
 4 LITOTOMIA
 5 COLONIA
 6 HORMONOTERAPIA
 7 CALECTECTORIA
 COLOR A LA APLICACION
 CLAVE DESCRIPCION
 0 NO
 1 - (S1)
 2 ++ (S1)
 3 *** (S1)
 SOLUCION
 CLAVE DESCRIPCION
 1 PUENTES
 2 NO
 3 HORMONAS
 4 SEVERO
 IMPULSION, MONITO Y PUNDO
 CLAVE DESCRIPCION
 1 SI
 2 NO

RESULTADOS

La información está dividida en dos grupos, cada uno de los cuales tiene setenta y un variables con treinta datos cada una, lo que arroja una cantidad aproximada de 4,300 datos capturados.

La estadística que se determinó para cada variable fueron: Promedio, Desviación Estándar, Número de Datos y Matriz de Correlación para cada grupo.

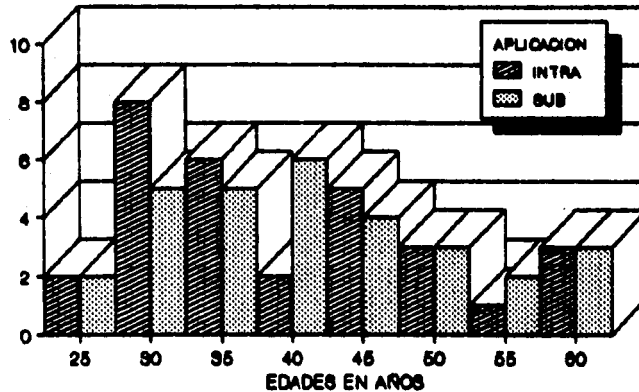
Asimismo, se efectuaron pruebas de "t" de Student de comparación de promedios para las escalas visuales análogas y las presiones arteriales antes y después de la aplicación del medicamento. Lo anterior se efectuó para cada grupo de medicamentos y entre ambos grupos.

La distribución de edades por grupo, indicó que para la muestra de pacientes que recibieron el medicamento por la vía subcutánea, se obtuvo un promedio de 39.3 ± 10 años, en comparación con la muestra que recibió endovenosa, la cual se encontró en 37 ± 10 años. Lo anterior se observa en la gráfica #1, con una distribución de la población de manera homogénea.

GRAFICA # 1

DISTRIBUCION DE EDADES POR GRUPO

FRECUENCIA OBSERVADA EN CADA GRUPO



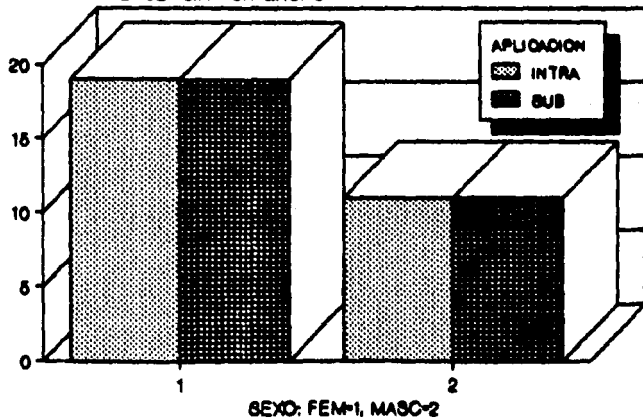
De forma significativa, la distribución por sexo fue de manera concordante para los dos grupos, teniendo el mismo número de masculinos y de femeninos en cada uno de los grupos. (Gráfica #2)

La clasificación en base al tipo de evento quirúrgico, se encuentra representada en la gráfica #3. Es importante mencionar que las cirugías más representativas para el grupo de aplicación subcutánea, fueron histerectomía y colecistectomía; existiendo una distribución más homogénea en la aplicación endovenosa. Aunque las cirugías más frecuentes fueron la cesárea y la apendicectomía.

GRAFICA #2

SEXO DE LOS PACIENTES

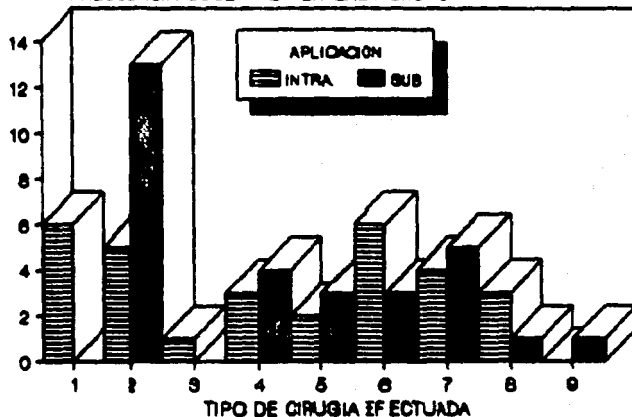
FRECUENCIA POR GRUPO



GRAFICA # 3

CLASIFICACION POR TIPO DE CIRUGIA

FRECUENCIA OBSERVADA EN CADA GRUPO



Gráfica # 3.

Con respecto a esta gráfica, los números descritos en las abscisas corresponden a lo siguiente:

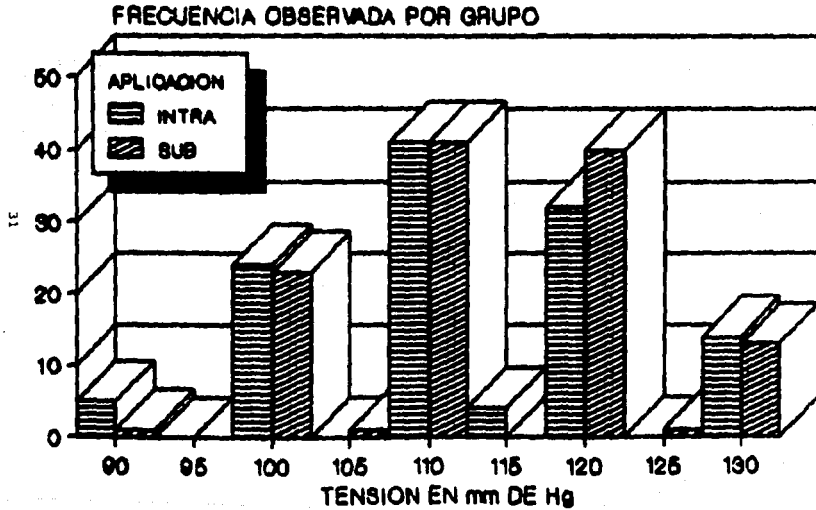
1. Cesárea
2. Histerectomía
3. Litotomía Pielocalicial
4. Laparotomía
5. Colostomía
6. Apendicectomía
7. Colectectomía
8. Plastia de Hernia Postinsiccional
9. Hernioplastia de Pared Abdominal

En cuanto a los parámetros hemodinámicos, observamos que la TA previa a la aplicación del medicamento registró un valor de 116/70 en promedio para la vía subcutánea, y 113/78 para la vía endovenosa, representados en una distribución por grupo en las gráficas Nos. 4 y 5, los cuales se modificaron a la aplicación del medicamento de la siguiente forma: subcutánea 109/71 y endovenosa 100/68 ejemplificados en las gráficas Nos. 6 y 7. Para poder hacer más evidente lo anterior, se inició un análisis estadístico en el cual se pudiera observar la diferencia o "delta" existente, por lo que se elaboraron las gráficas Nos. 8 y 9. Pudiendo, en base a análisis, demostrar que la variación por la vía subcutánea es entre 0 y 10 mmHG, ya que la gráfica muestra una tendencia en la curva de distribución hacia la derecha en lo referente a la endovenosa y a la izquierda en la subcutánea.

La frecuencia cardíaca no varió en forma significativa en ninguno de los dos grupos (gráfica # 10). Teniendo antes de la aplicación del medicamento por vía subcutánea 89 latidos/minuto y 93 para la endovenosa, y posterior a la aplicación del medicamento 79 latidos /minuto para la vía subcutánea y 82 latidos/minuto para

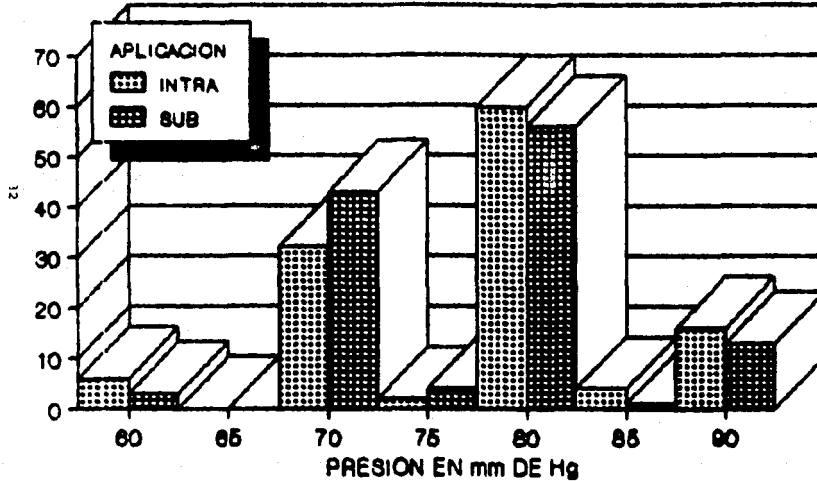
GRAFICA I 4

TENSION ARTERIAL SISTOLICA ANTERIOR AL MEDICAMENTO



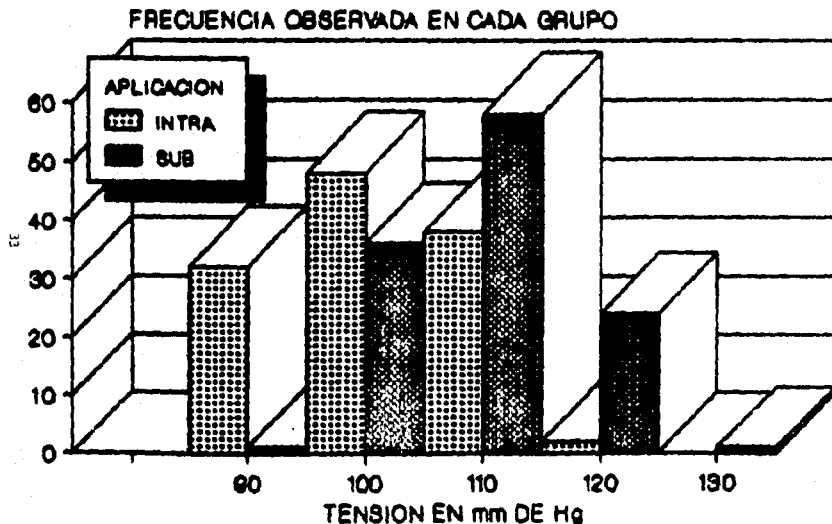
TENSION ARTERIAL DIASTOLICA ANTERIOR AL MEDICAMENTO

FRECUENCIA OBSERVADA POR GRUPO



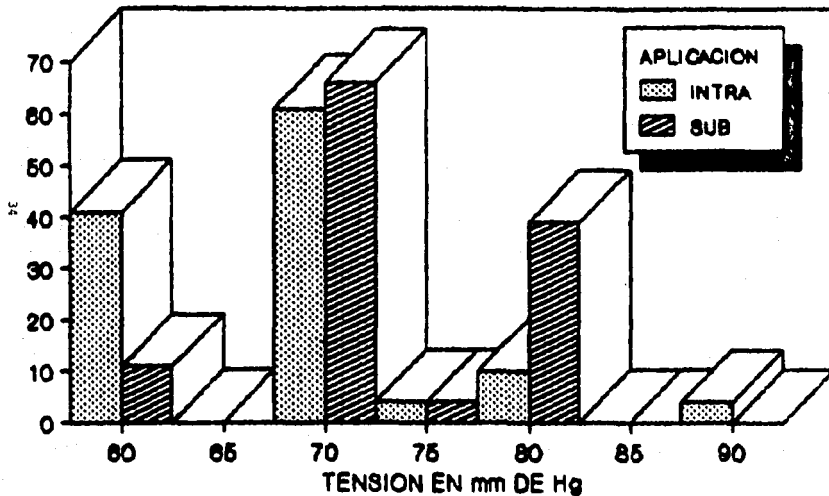
GRAFICA # 6

TENSION ARTERIAL SISTOLICA POSTERIOR AL MEDICAMENTO



GRAFICA #7
**TENSION ARTERIAL DIASTOLICA
POSTERIOR AL MEDICAMENTO**

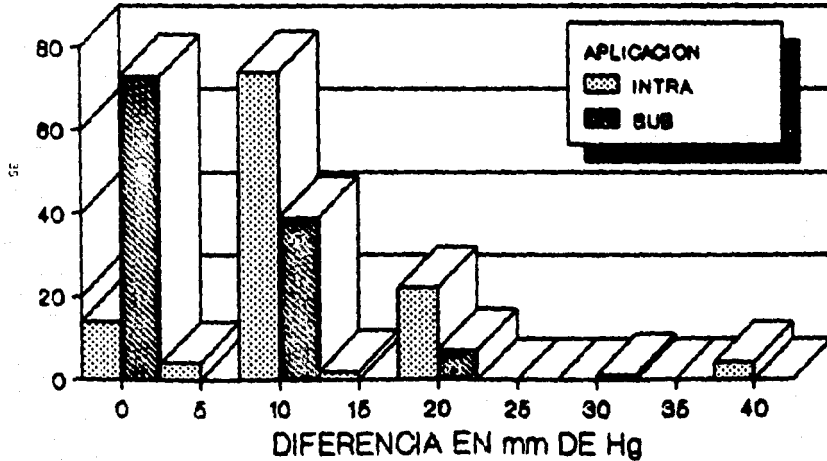
FRECUENCIA OBSERVADA EN CADA GRUPO



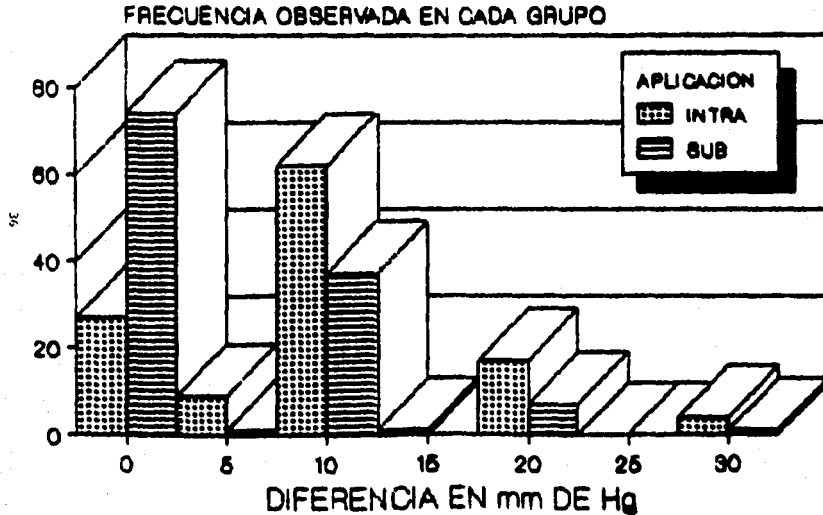
GRAFICA #8

CAMBIO EN LA TENSION ARTERIAL SISTOLICA CON LA APLICACION DEL MEDICAMENTO

FRECUENCIA OBSERVADA EN CADA GRUPO

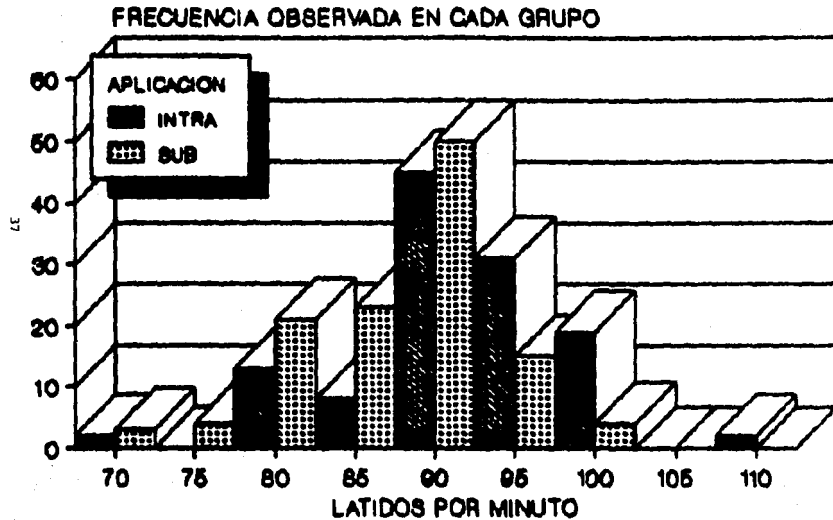


CAMBIO EN LA TENSION ARTERIAL DIASTOLICA CON LA APLICACION DEL MEDICAMENTO



GRAFICA # 10

FRECUENCIA CARDIACA ANTERIOR AL MEDICAMENTO



la endovenosa. Es importante mencionar que la variación para el número de latidos es la misma para los dos grupos, siendo homogénea y compacta alrededor de 80 latidos/minuto sin que esto signifique repercusión clínica para el paciente (gráfica # 11). Cabe señalar que no existe correlación entre la repercusión hemodinámica y la presentación clínica de los efectos secundarios.

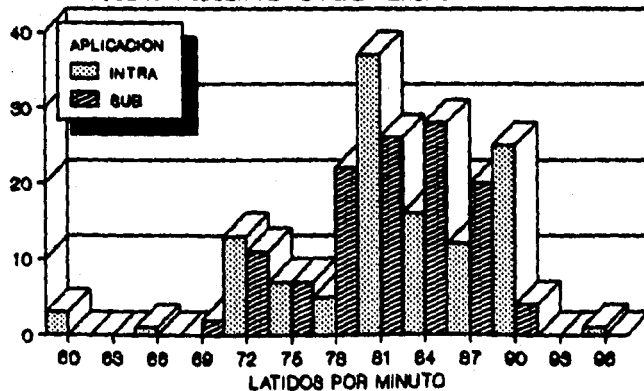
La duración en el efecto del medicamento en horas es muy significativa, ya que encontramos seis horas para la vía subcutánea y tres horas para la vía endovenosa, y en algunos casos inclusive menor a dos horas, a diferencia de la vía subcutánea en la cual tenemos un rango mayor a cuatro horas y en otros hasta ocho horas. (Gráfica # 12)

Es importante mencionar que la evaluación del dolor se realizó a través de la Escala Visual Análoga del Dolor (EVA), alcanzando un valor de ocho en esta escala (gráfica # 13) tanto para la vía subcutánea como para la vía endovenosa. Esto es válido con el análisis estadístico, observando que a los dos grupos les duele en la misma magnitud. Reportando un valor de 1.8 para la vía

GRAFICA # 11

FRECUENCIA CARDIACA POSTERIOR AL MEDICAMENTO

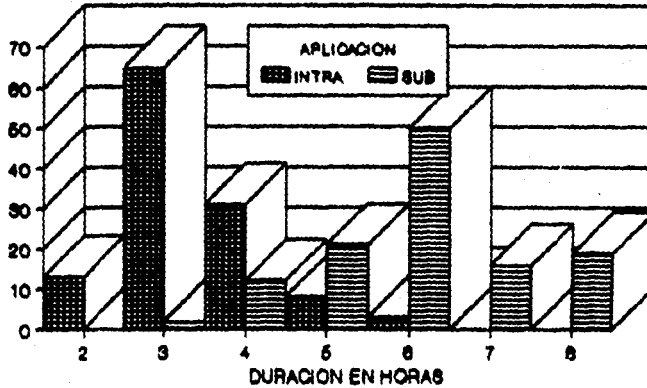
FRECUENCIA OBSERVADA EN CADA GRUPO



GRAFICA # 12

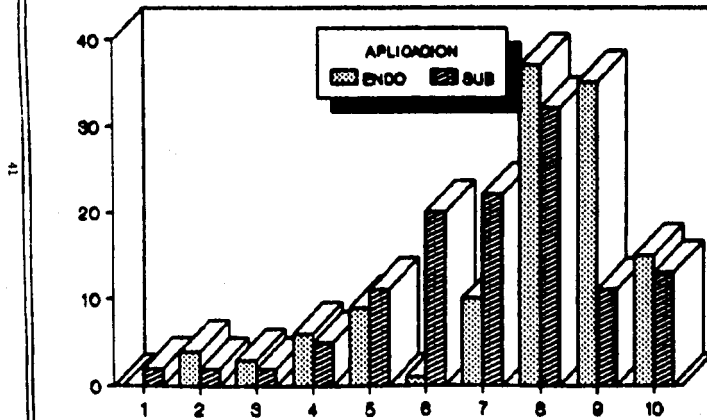
DURACION DEL EFECTO DEL MEDICAMENTO EN HORAS

FRECUENCIA OBSERVADA EN CADA GRUPO



GRAFICA # 13

ESCALA VISUAL ANALOGA ANTERIOR AL MEDICAMENTO

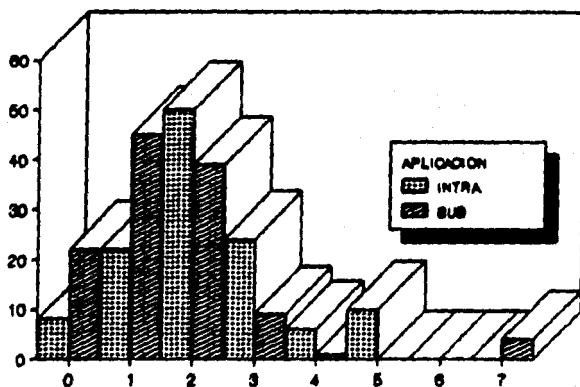


subcutánea y 2.7 para la endovenosa posterior a la aplicación del medicamento, por lo que se infiere que la analgesia proporcionada es buena como lo demuestra la gráfica # 14. Lo anterior puede ser mejor ejemplificado separando los grupos en base a la aplicación y ver así que la analgesia proporcionada por la vía subcutánea tiene mayor afinidad hacia la izquierda (gráfica # 15) que la vía endovenosa (gráfica # 16).

Por otro lado, tenemos que los fenómenos que acompañan a la aplicación del medicamento son importantes y dignos de mencionar, como el dolor durante la administración, lo que nos motivó a descubrir que tanto la vía endovenosa como la subcutánea lo producen, siendo más significativa ésta última representada en la gráfica #17.

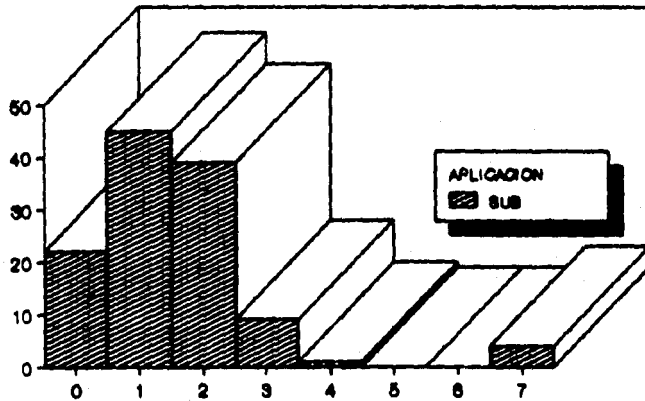
Con respecto a los fenómenos secundarios para los dos grupos, es importante mencionar que conforme a las aplicaciones repetidas del medicamento encontramos que, el vómito es menos frecuente que la náusea y ésta última se presenta con la misma frecuencia que el mareo. Al momento de correlacionar cada uno de los datos, se encontró que la náusea y el vómito no son efecto de la hipotensión, sino de la acción

GRAFICA # 14
**ESCALA VISUAL ANALOGA
POSTERIOR AL MEDICAMENTO**



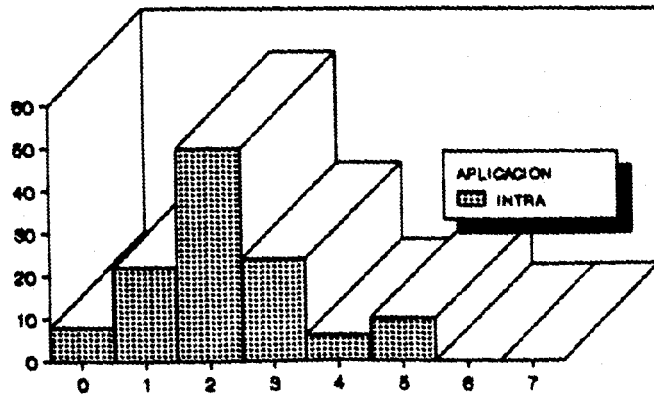
GRAFICA I 15

ESCALA VISUAL ANALOGA POSTERIOR AL MEDICAMENTO



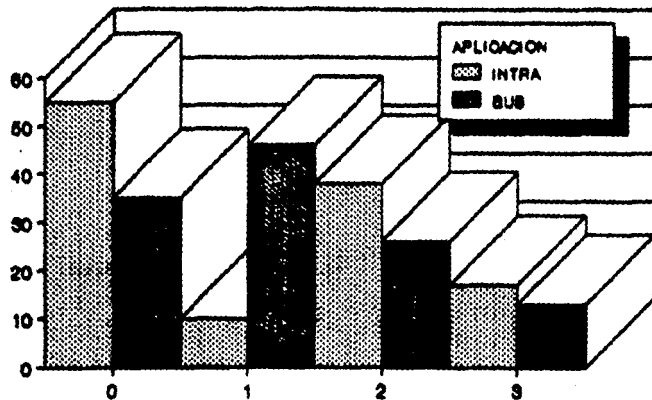
GRAFICA # 16

ESCALA VISUAL ANALOGA POSTERIOR AL MEDICAMENTO



GRAFICA # 17

DOLOR DURANTE LA APLICACION DEL MEDICAMENTO



central del fármaco como algo intrínseco y perse
del medicamento; así como la edad tampoco tiene
relación con la presentación de la hipotensión.

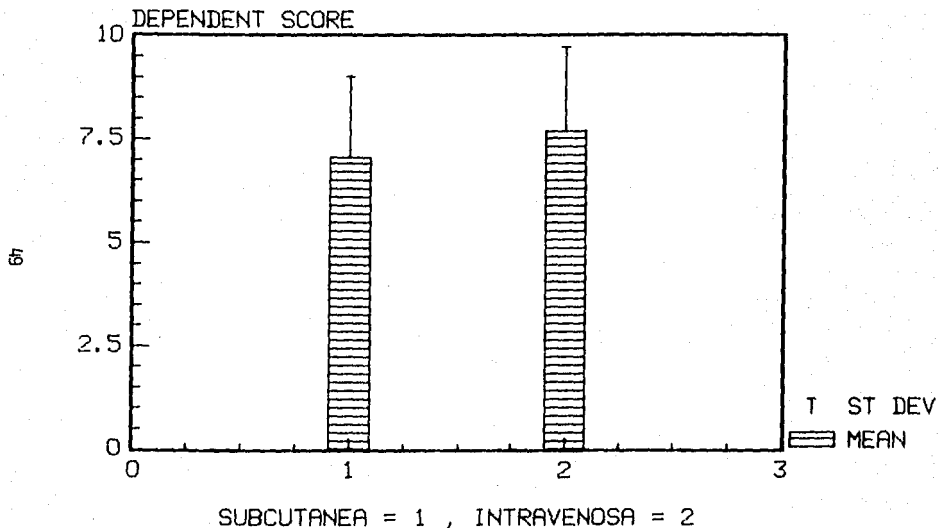
DISCUSION.

La base del trabajo se asienta en la manera como se realizó el estudio, siendo de la población total de pacientes la distribución al azar en los dos grupos a estudiar. Importante es mencionar que a pesar de lo anterior, nuestros grupos fueron muy similares en cuanto al promedio de edad, aunado a la distribución por sexo, la cual fue de manera homogénea, lo que le da una gran validez al material con el que trabajamos. Para poder descartar que no existía ninguna tendencia en cuanto al método, fue necesario someter al análisis estadístico el hecho de que si iniciábamos el uso de un analgésico, había que demostrar que a los dos grupos de pacientes les dolía con una intensidad equiparable, esto se confirma al no encontrar diferencia estadística en cuanto a la evaluación del dolor inicial $p > 0.05$. (Gráfica #18)

Una vez validado el método, un capítulo importante son los parámetros hemodinámicos, los cuales debían de ser cubiertos en forma perimétrica a la aplicación del medicamento cada ocho horas hasta completar el postoperatorio inmediato (24 horas), y así encontramos que en lo referente a la TA, se dividen los valores en

GRAFICA #18

TWO SAMPLE T = -2.4887, P = .0135
EL PROMEDIO DEL DOLOR ANTES DE LA
APLICACION, ES EQUIVALENTE EN AMBOS
GRUPOS



sistólicos y diastólicos anteriores a la aplicación del medicamento y posteriores a la aplicación de éste. Ya con los resultados se pudo demostrar, de manera global, que la diferencia o "delta" entre estos dos valores fue un descenso en la TA en ambos casos, ejemplificado de manera estadística de la siguiente manera: tanto en la aplicación del medicamento por la vía endovenosa o subcutánea se presenta un descenso de los valores, y al comparar ambos entre sí se encontró que la diferencia estadística fue significativa y que el descenso era más patente por la vía endovenosa. Si correlacionamos cada uno de los descensos de la TA a la aplicación del medicamento con la presentación de los fenómenos secundarios (náusea, vómito, somnolencia y mareo), no existió una correlación estadística, es decir, la disminución de la tensión arterial no tiene una manifestación clínica en estos pacientes, así como tampoco se correlaciona con la edad de los pacientes. Cabe mencionar que la náusea, que en raras ocasiones llega a la emesis, es un efecto directo del narcótico al ocupar su receptor en el SNC y que podemos estar seguros que la somnolencia, va a ser menos evidente por la vía subcutánea que por la endovenosa, de aquí que

con dosis subsecuentes, la incidencia de estos fenómenos tiene la misma frecuencia de aparecer, que en la primera dosis.

El otro parámetro estudiado fue la frecuencia cardíaca, la cual aunque disminuyó en ambos casos, no fue estadísticamente significativa y siendo mínima la variación; la repercusión sobre el individuo no tiene manifestación clínica.

En cuanto al fármaco utilizado, en este caso clorhidrato de nalbufina, empezamos por demostrar que su efecto analgésico está presente tanto por vía endovenosa como por la vía subcutánea y en ésta última con mejor calidad analgésica, ya que el descenso en la EVA (Escala Visual Análoga del Dolor) tiene una diferencia estadística significativa con una $p < 0.001$.

La duración de dicho efecto analgésico fue de tres horas o menos por la vía endovenosa, y alrededor de seis horas por la vía subcutánea; como podemos observar, el valor es casi el doble con dosis equianalgésicas (10 mg.). De esto se deduce que si deseamos aplicar el fármaco por vía subcutánea, debe tener un horario de cada seis horas, a diferencia de las ocho horas que se venían utilizando. Lo anterior no tiene

la menor objeción estadística al ser evaluado por los métodos convencionales.

Con respecto a los fenómenos secundarios, ya correlacionados con las variaciones hemodinámicas, cabe mencionar que la somnolencia tuvo que ser evaluada en una escala descrita a continuación, ya que es un síntoma digno de ser valorado objetivamente: 1 = ausencia, 2 = leve, 3 = moderada, 4 = severa. La moderada responde a los estímulos verbales y la severa a los estímulos dolorosos. La somnolencia tuvo una presencia entre leve y moderada, siendo benéfica a nuestros pacientes, pues de alguna manera tiene un efecto ansiolítico en el postoperatorio inmediato y de ninguna forma una proporción directa con depresión respiratoria, ésta última ausente en nuestro estudio.

El temor generado porque de alguna manera se presentase el dolor a la aplicación subcutánea con mayor frecuencia que por la vía endovenosa, no tiene razón de ser. En nuestros dos grupos estudiados no existe variación en la presencia del dolor a la aplicación, cierto que está presente en ambos, pero el beneficio analgésico es mayor por la vía subcutánea.

CONCLUSIONES

LA TENSION ARTERIAL DISMINUYE A LA APLICACION DE LA NALBUFINA, TANTO SUS VALORES SISTOLICOS COMO DIASTOLICOS Y ES MAS EVIDENTE CUANDO SE UTILIZA LA VIA ENDOVENOSA, CON UNA SIGNIFICANCIA ESTADISTICA. (Gráficas 19, 20 y 21)

LA FRECUENCIA CARDIACA POSTERIOR A LA APLICACION DE LA NALBUFINA, ES EQUIVALENTE TANTO EN LA VIA SUBCUTANEA COMO EN LA VIA ENDOVENOSA, SIN TENER NINGUNA REPERCUSION IMPORTANTE. (Gráfica 22).

LA DURACION DEL EFECTO ANALGESICO ES MAYOR CUANDO SE EMPLEA LA VIA SUBCUTANEA. (Gráfica 23).

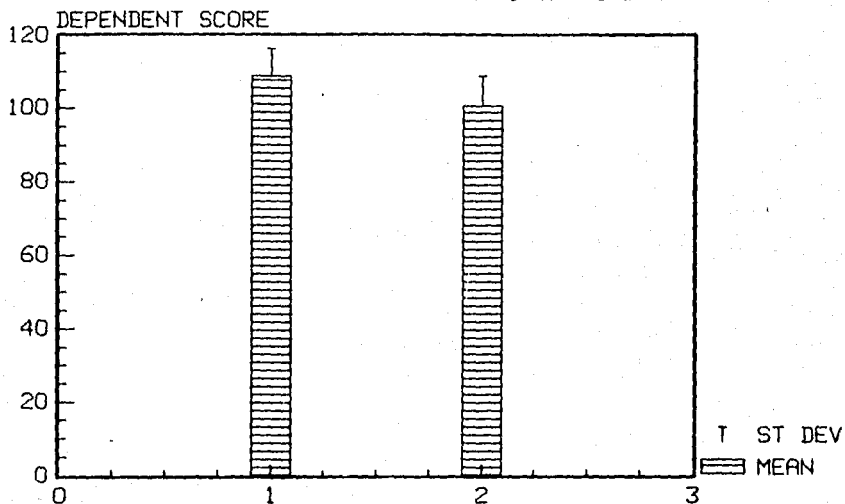
LA CALIDAD DE ANALGESIA PROPORCIONADA POR LA NALBUFINA, ES MAYOR CUANDO SE EMPLEA LA VIA SUBCUTANEA. (Gráficas 24, 25 y 26).

NO EXISTE RELACION ENTRE LA HIPOTENSION Y LA FRECUENCIA DE EFECTOS SECUNDARIOS.

LA SOMNOLENCIA NO ES UN FENOMENO INDESEABLE.

GRAFICA # 19

TWO SAMPLE T = 8.1068, P = .0001
TAP SUBCUTANEA MAYOR QUE TAP INTRAVENOSA



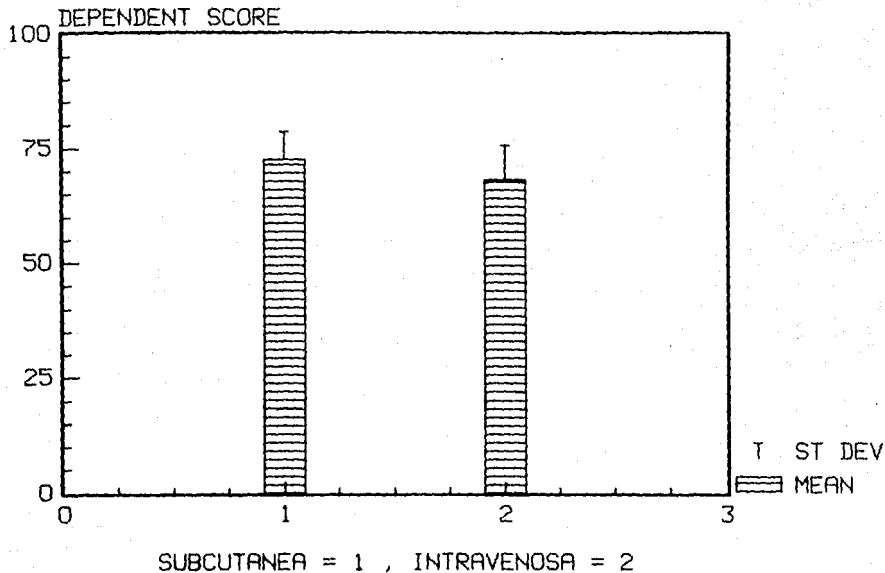
54

SUBCUTANEA = 1 , INTRAVENOSA = 2

TENSION ARTERIAL SISTOLICA POSTERIOR A LA APLICACION DE LA NALBUFINA
POR VIA SUBCUTANEA (1) Y ENDOVENOSA (2).

GRAFICA # 20

TWO SAMPLE T = 4.8909, P = .0001
TBP SUBCUTANEA MAYOR QUE TBP INTRAVENOSA



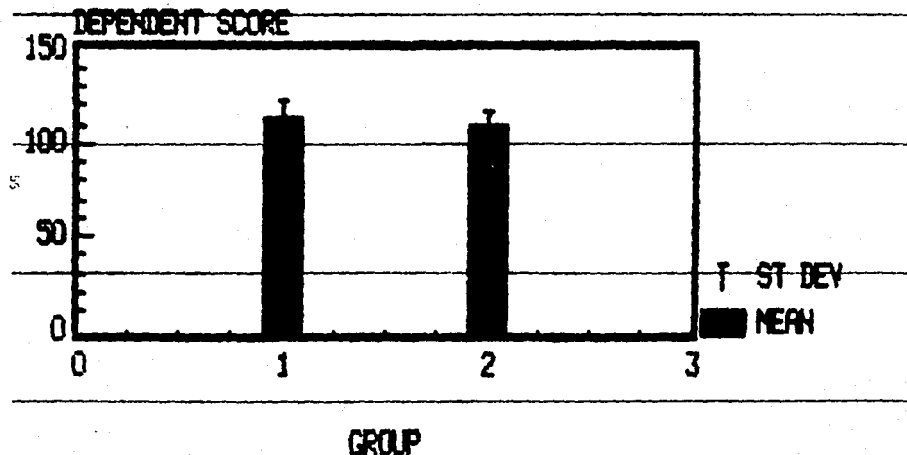
TENSION ARTERIAL DIASTOLICA POSTERIOR A LA APLICACION DE LA NALBUFINA POR VIA SUBCUTANEA (1) Y ENDOVENOSA (2).

GRAFICA # 21

TWO SAMPLE T = 4.1775, P = .0001

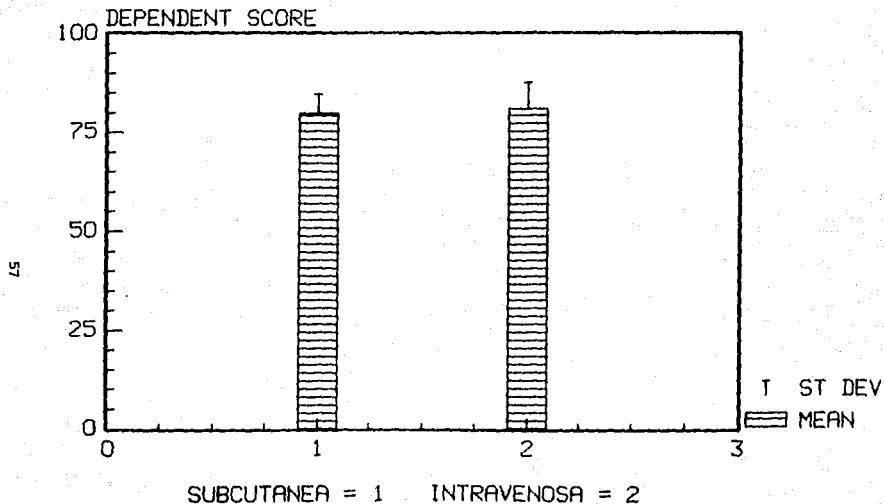
STPA VS. STPA

SE CONCLUYE QUE LA APLICACION DE LA
DROGA DISMINUYE LA TENSION ARTERIAL



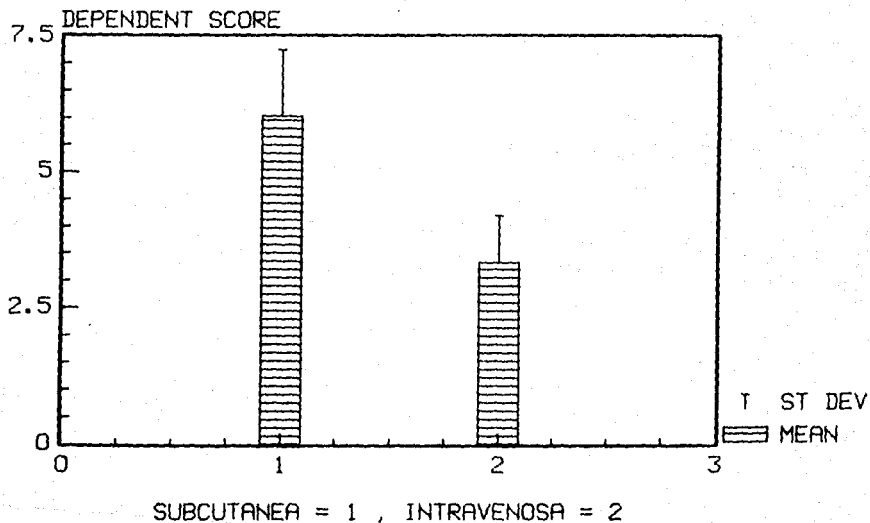
GRAFICA # 22

TWO SAMPLE T = -1.447, P = .1492
LAS FRECUENCIAS CARDIACAS POSTERIORES
A LA APLICACION DEL MEDICAMENTO
SON EQUIVALENTES

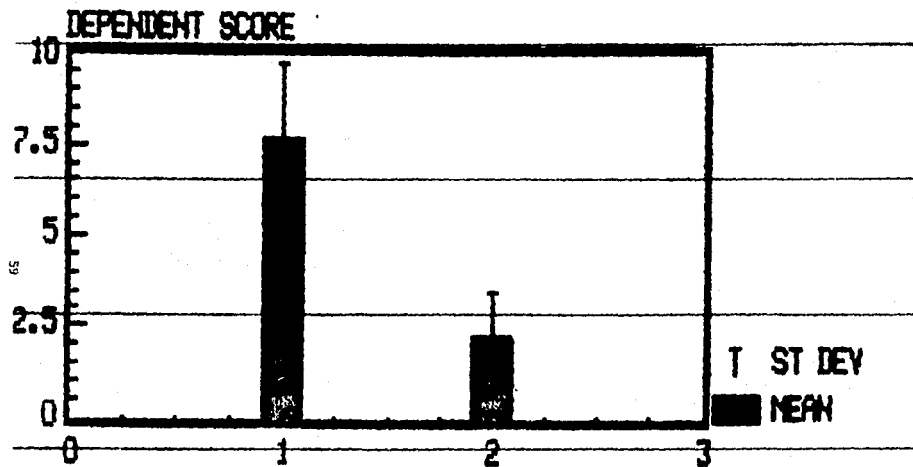


GRAFICA # 23

TWO SAMPLE T = 19.7273, P = .0001
LA DURACION DEL EFECTO ES MAYOR CON
LA APLICACION SUBCUTANEA QUE CON
LA INTRAVENOSA



GRAFICA N° 24
TWO SAMPLE T = 25.0306, P = .0001
IPE VS. IPE



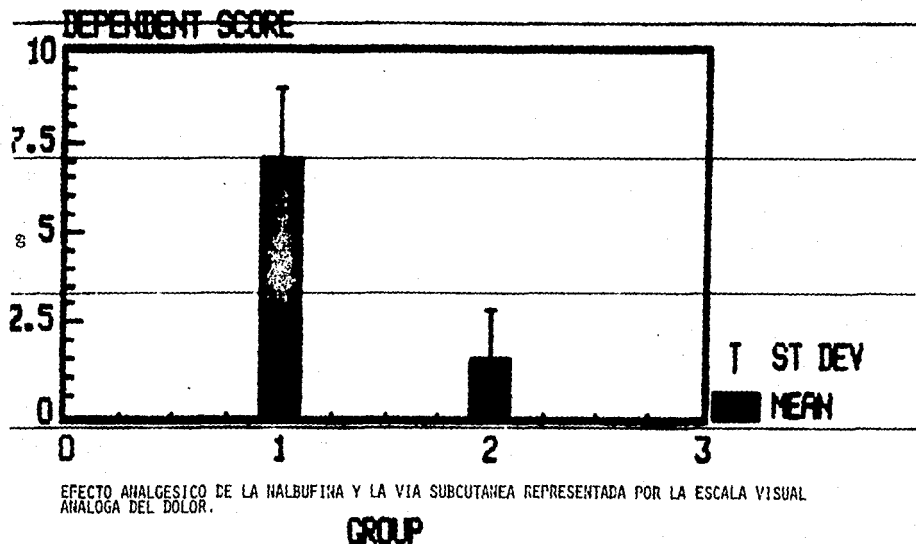
EFFECTO ANALGESICO DE LA HALBUFINA POR LA VIA ENDOVENOSA REPRESENTADA POR LA ESCALA VISUAL ANALOGA DEL DOLOR.

GROUP

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

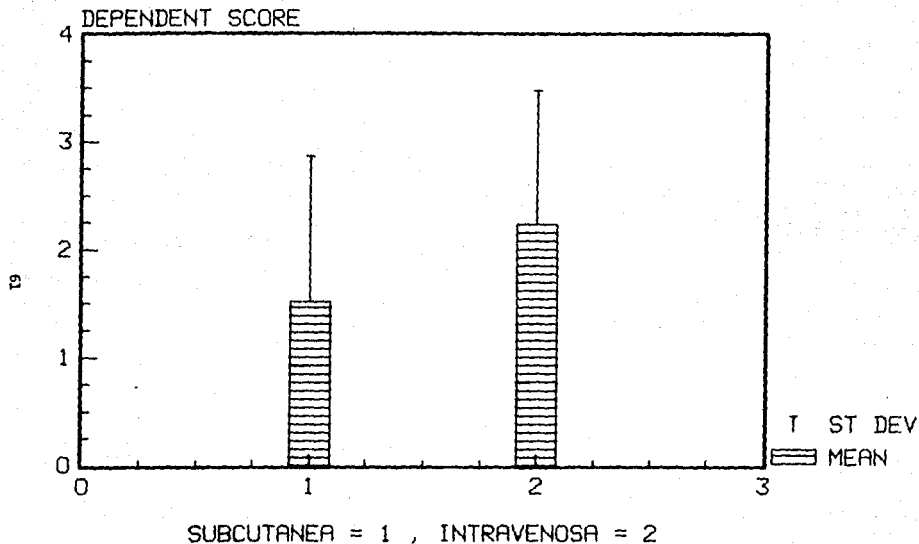
GRAFICA # 25

TWO SAMPLE T = 25.4758, P = .0001
SPE VS. SPE



GRAFICA # 26

TWO SAMPLE T = -4.2638, P = .0001
LA APLICACION SUBCUTANEA REDUCE EL DOLOR
A NIVELES MAS BAJOS QUE LA INTRAVENOSA



RESUMEN

El control del dolor postoperatorio es un hecho importante que ha sido motivo de múltiples estudios; gran cantidad de drogas y terapias alternantes han sido empleadas. El clorhidrato de nalbufina es una muestra representativa de los narcóticos débiles. Por temor a sus efectos colaterales su empleo ha sido discutido. Dado lo anterior realizamos un estudio analítico, longitudinal y prospectivo donde se evaluaron, en un lapso de seis meses, sesenta pacientes en el Hospital Central Sur de Concentración Nacional de Petróleos Mexicanos "Picacho". Este estudio es un intento por proporcionar la mejor analgesia con el mínimo de efectos colaterales. Se dividió el total de los pacientes en dos grupos con dosis equianalgésicas (10 mg.). La variación consistió en la aplicación del medicamento; endovenoso en treinta pacientes y subcutánea en treinta, queriendo demostrar con ello que la vía subcutánea ofrece mayor duración de analgesia con menor variación hemodinámica y menores efectos secundarios. Para lo anterior se monitorizó en el postoperatorio inmediato (24 horas): tensión arterial, frecuencia cardíaca, dolor a

la administración, náusea, vómito, mareo sedación, así como el grado de analgesia. Para la aplicación subcutánea se utilizó un dispositivo subcutáneo consistente en una mariposa, la cual ofrece ventajas limitando la agresión repetitiva a nuestros pacientes.

Los resultados obtenidos demostraron que nuestra población fue muy similar en cuanto a promedio de edad: 39.3 ± 10 años para la vía subcutánea y 37 ± 10 años para la vía endovenosa. Las variaciones existentes en la tensión arterial fueron más significativas cuando el medicamento se aplicaba por vía endovenosa (10-20 mmHg) que por la vía subcutánea (0-10 mmHg), presentando mayor incidencia de efectos secundarios por la vía endovenosa. La duración de la analgesia fue significativamente mayor por la vía subcutánea (6 horas), es decir, el doble de la obtenida con la misma dosis por vía endovenosa. Cabe comentar que las aplicaciones repetitivas tienen la misma duración. Es importante mencionar que disminuye más el dolor al aplicar el narcótico por vía subcutánea que por vía endovenosa, así como que disminuye la frecuencia de los fenómenos secundarios conforme se realizan las aplicaciones, y que se reporta como un hecho imprescindible el dolor al momento de la aplicación subcutánea.

Los valores anteriores fueron sometidos a las pruebas estadísticas de Desviación Estándar, Error Estándar, Significancia y "t" de Student.

Es un acontecimiento inevitable la presencia de dolor en el postoperatorio inmediato, siendo necesario en este periodo de veinticuatro horas, el uso de analgésicos potentes para proporcionar alivio, reduciendo la morbilidad del paciente y favoreciendo su recuperación. La vía subcutánea ofrece ventajas significativas en cuanto a duración de la analgesia y reducción de la presencia de fenómenos secundarios, llevándonos a concluir que son necesarios los narcóticos débiles por horario en este periodo y que una opción excelente es aplicarlos por vía subcutánea.

BIBLIOGRAFIA

1. Adams, F.; Cruz L; Focal Subdermal Toxicity with Subcutaneous Opioid Infusion in Patients with Cancer Pain. *Journal of Pain and Symptom Management*. Vol. 4, No. 1 Marzo 1989, page. 31-33.
2. Adelhart, J.; Coyke, N.; Subcutaneous Opioid Infusions in Advanced Cancer Patients. *Journal of Pain Symptom Management*. Vol. 3, No. 3 Summer 1988 813.
3. Anscombe, A.R.; Pulmonary Complications in Abdominal Surgery Chicago Yearbook Medical Publishers Inc. 1957.
4. Beaver, W.T.; Management of Cancer Pain with Parenteral Medication *JAMA*, 244 (1980) (2653-2657).
5. Benedetti, C.; The Patogenic Effects of Intense Acute Pain, Department of Anesthesiology University of Washington, Surgical Care: A Physiologic Approach to Clinical Management 1980; page. 394-415.
6. Bruera, E.; Continuous Sc Infusion of Narcotics for Treatment of Cancer Pain, an Update. *Cancer Treatment Reports*. Vol. 71, No. 10 October 1987, 953-957.
7. Bruera, E.; Patient Controlled Subcutaneous Hydromorphone vs Continuous Sc Infusion for Treatment of Cancer Pain. *Journal of the National Cancer Institute*. Vol. 80, No. 14, Sept. 21 1988, page. 1152-1154.

8. Bruera, E.; Use of the Sc Route for the Administration of Narcotics in Patients with Cancer Pain. *Cancer*, July 15, 1988, pags. 407-411.
9. Drexel, A.; Treatment of Severe Cancer Pain by Low-dose Continuous Subcutaneous Morphine. *Pain.*, 36 1989, pags. 169-176.
10. Dickson, R.J.; Continuous Subcutaneous Analgesic for Terminal Care at Home. *Lancet* 1982, pag. 165.
11. Goudje, P.; Continuous Subcutaneous, Infusion of Morphine Post-operative Pain Relief. *Anaesth Analg.* 40: 1086-1002, 1985.
12. Mc Donald, B.; Excellence in Pain Control by Continuous Sc Infusion of Narcotics. *Journal of Pain and Symptom Management.* Vol. 3, No. 3, Summer 1988.
13. Miller, D.; Anestesia, *Farmacología de los Anestésicos Opioides Intravenosos*, Vol. I, Sec. IV, Cap. 23, pags. 692-725.
14. Miser, A.W.; Transdermal Fentanyl for Pain Control in Patients with Cancer. *Pain* 37, 1989, pags. 15-21.
15. Murray, L.; Patient Controlled Analgesia: A Comparison of Intravenous vs Sc Hydromorphone.
16. Nalda, M.A.; Química de los Morfinomiméticos, *Farmacología de los Anestésicos Centrales de la Neuroleptoanalgesia a Anestesia Analgésica* 1981, Salvat, pags. 9-68.

17. Smith, G.; Mecanismos Fisiológicos del Dolor Agudo 1987, Salvat, pags. 1-22.
18. Yeager, M. P.; Anesthesiology 1987, 66, 729-736.
19. Waldmann C.; Serum Morphine Levels: A Comparison between Conscious Subcutaneous and Intravenous Infusion in Postoperative Patients. Anaesth Analg 39: 768-771, 1984.
20. Wightman, Jack; Br. Surg. 1968, 55: 85.