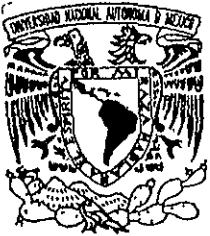


11202

150



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL  
"LA RAZA"

NEOSTIGMINA INTRATECAL PARA ANALGESIA  
POSTOPERATORIA EN CIRUGIA DE RODILLA

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA

P R E S E N T A:

DR. ALFREDO ENRÍQUE RAMOS PÉREZ

ASESOR: DRA. ANGELICA MOZO BARRALES



2002

TESIS CON  
FALLA DE ORIGE

MÉXICO, D.F. FEBRERO



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza



DR. JUAN JOSÉ DOSTA HERRERA

Profesor Titular del Curso de Anestesiología

  
DR. ALFREDO ENRIQUE RAMOS PÉREZ

Médico Residente del 3er Año de Anestesiología del H.E.C.M.R.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

No DEFINITIVO DE PROTOCOLO: 986750029

## AGRADECIMIENTOS

### A MIS PADRES:

Por la educación y el amor que me han brindado

### A MIS HERMANOS:

Por el apoyo incondicional de siempre

### A MIS MAESTROS:

Que me han tenido paciencia y confianza

### A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS:

Que hicieron amena mi vida de estudiante

### A DIOS:

Por favorecerme con los padres, hermanos, maestros, compañeros y amigos que tengo.

## INDICE

	Pag.
Resumen .....	1
Summary.....	2
Introducción.....	3
Material y métodos.....	4
Resultados.....	9
Discusion.....	12
Conclusiones.....	15
Bibliografía.....	16
Anexos.....	18

## NEOSTIGMINA INTRATECAL PARA ANALGESIA POSTOPERATORIA EN CIRUGÍA DE RODILLA.

**Objetivos:** Determinar la efectividad de la asociación bupivacaina-neostigmina intratecal para analgesia postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía de rodilla, así como evaluar el grado de analgesia y el tiempo de duración de la misma en éstos pacientes.

**Material y métodos:** Este ensayo se llevó a cabo en el Hospital de Ortopedia "Victorio de la Fuente Narvaez", donde se estudiaron un total de 40 pacientes estado físico ASA I a III programados para cirugía electiva de rodilla. Los pacientes fueron divididos en 3 grupos: Un grupo control de 11 pacientes que recibieron bupivacaina espinal 0.2mg/kg, un grupo neostigmina 50 de 17 pacientes que recibieron bupivacaina espinal 0.2mg/kg más neostigmina 50mcg, y un grupo neostigmina 100 de 12 pacientes que recibieron bupivacaina espinal 0.2mg/kg más neostigmina 100mcg. En todos los pacientes se utilizó aguja espinal calibre 22. En los pacientes de los dos grupos en que fue empleada la neostigmina, se administró previo al inicio de la operación ondansetron 4mg IV. La neostigmina administrada fue diluida en 1ml de solución glucosada al 5% en ambos grupos. El Monitoreo transoperatorio incluyó toma periódica de presión arterial no invasiva cada 5 minutos, trazo electrocardiográfico y frecuencia cardiaca continuos y oximetría de pulso. La analgesia postoperatoria fue medida mediante la Escala Visual Análoga (EVA) inmediatamente al llegar el paciente a la sala de recuperación, así como a la hora, 2, 4, 8 y 24 hrs. posteriores a la terminación del procedimiento quirúrgico, considerándose satisfactoria cuando la evaluación fue  $\leq 3$ . Se utilizó t de Student para evaluar el tiempo de analgesia postoperatoria, una  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativa. También se utilizaron otras medidas de tendencia central expresadas en porcentaje, media y desviación estándar.

**Resultados:** Los pacientes del grupo control presentaron una duración media de analgesia postoperatoria (EVA $\leq 3$ ) de 3.8 h. Los pacientes del grupo neostigmina 50 presentaron una duración media de analgesia postoperatoria de 5.1 h ( $p > 0.05$ ). Los pacientes del grupo neostigmina 100 presentaron una duración media de analgesia postoperatoria de 7.8 h ( $p < 0.025$ ). Los principales efectos adversos observados fueron la náusea y el vómito; la náusea se presentó en el 0% del grupo control, el 17.6% del grupo neostigmina 50, y el 58.3% en el grupo neostigmina 100; mientras que el vómito se presentó en el 0% del grupo control, el 11.7% del grupo neostigmina 50 y el 50% del grupo neostigmina 100.

**Conclusiones:** Se determinó que la asociación bupivacaina-neostigmina administrada intratecalmente es efectiva a dosis dependiente para proporcionar analgesia postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía de rodilla. De la misma manera, la incidencia de náusea y vómito se presentó en relación con la dosis de neostigmina; tales efectos no parecieron disminuir aún con la administración previa de ondansetron, por lo que su presencia podría limitar el uso de neostigmina intratecal.

**Palabras clave:** Analgesia, anestesia espinal, acetilcolina, neostigmina, náusea, vómito.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INTRATHECAL NEOSTIGMINE FOR POSTOPERATIVE ANALGESIA AFTER KNEE SURGERY.

**Objetives:** To determine the effectiveness of bupivacaine-neostigmine association for postoperative analgesia in patients scheduled to receive knee surgery; likewise to assess the analgesia quality and the analgesia time in same patients.

**Methods:** We studied 40 patients in the Hóspital de Ortopedia "Victorio de la Fuente Narvaez", scheduled to receive knee surgery, ASA physical status I to III, they were enrolled in 3 groups: Control group (N= 11) received spinal bupivacaine 2mg/Kg; neostigmin 50 group (N=17) received spinal bupivacaine 2mg/Kg plus spinal neostigmine 50 mcg.; and neostigmine 100 group (N=12) received spinal bupivacaine 2mg/Kg plus spinal neostigmine 100mcg. Spinal injection was through a 22 gauge needle. Neostigmine 50 and neostigmine 100 groups received ondansetron 4mg IV before surgery. Neostigmine was diluted in 1ml 5% dextose. Safety measurements included blood pressure, heart rate, oxyhemoglobin saturation and continuous ECG. Analgesia was tested by Visual Analog Scale (VAS) immediately patient arrive to recovery room, and to 1, 2, 4, 8 and 24h after surgery ended.  $VAS \leq 3$  was considered satisfactory. Postoperative analgesia was analyzed using t Student,  $p < 0.05$  was considered significant; statistical method was central tendency with mean and estándar deviation.

**Results:** Analgesia time ( $EVA \leq 3$ ) was 3.8h in control group, in neostigmine 50 group the analgesia time was 5.1h ( $p > 0.05$ ), in neostigmine 100 group the analgesia time was 7.8h ( $p < 0.025$ ). Nausea and vomiting were the most bothersome side effects. Nausea occurred 0% in control group, 17.6% in neostigmine 50 group and 58.3% in neostigmine 100 group. Vomiting occurred 0% in control group, 11.7% in neostigmine 50 group and 50% in neostigmine 100 group.

**Conclusions:** Intrathecal neostigmine-bupivacaine association provide postoperative analgesia dose-dependent in patients scheduled to receive knee surgery, and a dose-dependent incidence of nausea and vomiting. Systemic administration of ondansetron was minimally effective in preventive treating the nausea and vomitig, and this side effects could limit the utility of intrathecal neostigmine.

**Key words:** Analgesia, spinal anaesthesia, acetylcholine, neostigmine, nausea, vomiting.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## NEOSTIGMINA INTRATECAL PARA ANALGESIA POSTOPERATORIA EN CIRUGIA DE RODILLA.

Ramos Pérez E \*, Mozo Barrales A\*\*, Dosta Herrera J\*\*\*, Aguilar Gómez N\*\*\*\*

La administración de neostigmina intratecal representa una nueva propuesta para proveer analgesia postoperatoria actuando de manera diferente a los anestésicos locales y a los opioides, sin presentar los efectos de depresión respiratoria provocada por éstos últimos.

La neostigmina es un agente anticolinesterasa, una amina terciaria con una unión carbamil éster que es hidrolizada por la acetilcolinesterasa pero mucho más lentamente que la acetilcolina. Se une al polo aniónico y esterásico de la enzima mediante el grupo metilcarbamato. La imposibilidad de liberar el ácido mediante hidrólisis impide reconstruir la enzima, haciendo que la acetilcolina se acumule en los sitios receptores colinérgicos y por esta razón son potencialmente capaces de producir efectos equivalentes a la estimulación de receptores colinérgicos en toda la extensión del SNC y periférico (1,2).

\* Médico Residente del 3er Año de Anestesiología del H.E.C.M.R.

\*\* Médico Anestesiólogo adscrito al Hospital de Ortopedia " Victorino de la Fuente Narvaez ".

\*\*\* Jefe del Curso Universitario de Anestesiología del H.E.C.M.R.

\*\*\*\* Médico Anestesiólogo Adscrito al H.E.C.M.R.



Se ha demostrado que la administración de neostigmina intratecal produce analgesia tanto en animales como en humanos (3,4,14), prolonga el efecto analgésico de opioides cuando se usan en combinación (5,6,7,8,9) y proporciona una analgesia postoperatoria satisfactoria en cirugía ginecológica (10), operación cesárea (11) y cirugía ortopédica (12); siendo sus efectos adversos más importantes la náusea y el vómito (12,13).

La neostigmina inhibe la descomposición de un neurotransmisor espinal endógeno, la acetilcolina (4), el cual ha demostrado causar analgesia (15), actuando a través de una alteración en la disposición de la hidrólisis de la acetilcolina que estimularán tanto receptores nicotínicos como muscarínicos, sugiriendo que las terminales colinérgicas espinales juegan un papel en el proceso de nocicepción. Se ha demostrado la existencia de terminales colinérgicas en los cuernos dorsales espinales.

Se ha observado que las dosis terapéuticas de neostigmina intratecal varían de 50 a 500mcg; sin embargo, sus efectos secundarios como náusea, vómito y debilidad muscular son dependientes de la dosis administrada, observándose una menor incidencia de éstos efectos a dosis de 50 a 150mcg, con duración

de la analgesia de 4 a 6 hrs. Así mismo, éstos efectos secundarios parecen verse afectados por la baricidad de la solución (4).

La utilización de neostigmina intratecal sola o conteniendo preservadores como metil y propilparabenos (en la neostigmina disponible comercialmente) no han mostrado toxicidad, y se considera segura su utilización (4,16).

El propósito de éste estudio fue 1) Determinar la efectividad de la asociación de bupivacaina y neostigmina intratecal para analgesia postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía de rodilla. 2) Evaluar el grado de analgesia postoperatoria con la administración de neostigmina intratecal en éstos paciente y 3) Evaluar el tiempo de duración de dicha analgesia.

## MATERIAL Y MÉTODOS:

Previa autorización por el Comité Local de Investigación del Hospital de Ortopedia "Victorio de la Fuente Narvaez," se realizó un ensayo clínico controlado comparativo aleatorio, en el cual se estudiaron 40 pacientes divididas al azar en 3 grupos, programadas para cirugía electiva de rodilla. Los criterios de inclusión fueron: pacientes de ambos sexos, edades de 18 a 65 años, estado físico ASA I, II y III, peso de 50 a 85 Kg, derechohabientes del I.M.S.S., sin trastornos de columna lumbar ni trastornos psiquiátricos. Al llegar a quirófano, los pacientes presentaban canalización de una vena periférica con un catéter calibre 17 en alguna de las extremidades superiores, a través de la cual se administró una carga de 500 ml de solución Hartmann con la finalidad de disminuir la incidencia de cambios hemodinámicos producidos por la anestesia espinal. El Monitoreo incluyó: Toma de presión arterial en forma manual y periódica cada 5 minutos, frecuencia cardiaca y trazo electrocardiográfico continuos y oximetría de pulso. A los pacientes que iban a recibir neostigmina intratecal se les administro previamente ondansetron 4mg IV 5 minutos previo a la realización de la punción espinal. Los

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

pacientes fueron colocados en decúbito lateral y usando una técnica aséptica se realizó la punción espinal en el interespacio L 2-3 ó L 3-4 con aguja espinal No 22, verificando la salida de líquido cefalorraquídeo al aspirar, administrando primero la bupivacaina al 0.5% (0.2mg/kg) y posteriormente la neostigmina diluida en un ml de solución glucosada al 5%.

Una vez realizada la punción espinal, se coloca al paciente en decúbito dorsal y después de confirmar estabilidad hemodinámica se procede a sedar a todos los pacientes con diazepam a dosis de 0.1mg/kg IV.

El dolor postoperatorio fue evaluado mediante la escala análogo visual del cero al diez de la siguiente manera:

0 sin dolor

2 dolor leve

4 dolor moderado

6 dolor severo

8 dolor muy severo

10 dolor insoportable.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Se consideró analgesia postoperatoria satisfactoria cuando la Escala Análogo Visual (EVA) fue  $\leq 3$ , ésta evaluación se realizó al llegar el paciente a sala de recuperación y después a la hora, 2, 4, 8 y 24 hrs posterior a la terminación del procedimiento quirúrgico, indicando que no se administrara otro tipo de analgésicos hasta el momento en que el paciente lo solicitara. Previamente se informó al paciente sobre el estudio y se le indicó que ante la presencia del más mínimo dolor solicitara analgésico, y en ese momento se dio por terminado el tiempo de analgesia producida por la asociación bupivacaina-neostigmina.

Se utilizó t de Student para evaluar el tiempo de analgesia postoperatoria, considerando estadísticamente significativa una  $p < 0.05$ , también se utilizaron medidas de tendencia central expresadas en porcentaje, media y desviación estándar.

## RESULTADOS:

No encontramos diferencias significativas en los datos demográficos de los 3 grupos (ver cuadro No 1). Todos los pacientes presentaron una anestesia satisfactoria para la cirugía. Los tipos de cirugía realizada fueron: Para el grupo 1 (neostigmina 50mcg) 15 artroscopias y 2 artroplastias totales de rodilla; para el grupo 2 (neostigmina 100mcg) fueron 10 artroscopias y 2 artroplastias totales de rodilla; y para el grupo 3 (control) las 11 cirugías fueron artroscopias (ver cuadro 2). La duración de las cirugías fue similar en los 3 grupos (ver cuadro 3).

Se evaluó el tiempo de analgesia postoperatoria encontrando para el grupo control un tiempo de analgesia de 3.8 hrs.  $\pm$  1; mientras que para el grupo neostigmina 50mcg el tiempo de analgesia fue de 5.1 hrs.  $\pm$  3 ( $p > 0.05$ ) sin diferencia estadísticamente significativa. El grupo de neostigmina 100mcg presentó un tiempo de analgesia de 7.8 hrs.  $\pm$  4 con un valor de  $p < 0.025$  y fue considerado estadísticamente significativo (ver cuadro 4).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La incidencia de náusea y vómito se observó a dosis dependiente, ya que el grupo control no presentó casos de náusea ni vómito, mientras que el grupo neostigmina 50 presentó 3 casos de náusea (17.6%) y 2 casos de vómito (11.7%). En el grupo neostigmina 100 se observaron 7 casos de náusea (58.3%) y 6 casos de vómito (50%) (ver cuadro 5 y gráfica 1)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## DISCUSIÓN:

El estudio fue realizado buscando una nueva propuesta para proporcionar analgesia postoperatoria en los pacientes sometidos a cirugía de rodilla. En estudios previos se ha demostrado la efectividad del fármaco para obtener analgesia postoperatoria en diferentes procedimientos quirúrgicos (10, 11 y 12) y se ha determinado la seguridad de su uso en humanos con dosis de hasta 500mcg (4), observándose en la mayoría de los casos una analgesia dosis dependiente similar a la observada en nuestro estudio, ya que a dosis de 50 mcg de neostigmina se observa una duración mayor de analgesia en comparación al grupo control, que no fue sin embargo, estadísticamente significativa; mientras que con la administración de 100 mcg de neostigmina, el tiempo de analgesia postoperatorio casi se duplicó y fue estadísticamente significativo. Un efecto diferente fue observado por Lauretti y colaboradores (12), quienes encontraron una analgesia postoperatoria dosis independiente de neostigmina, utilizada en pacientes sometidos a cirugía ortopédica por debajo de rodilla. Tomando en cuenta la teoría de que el dolor agudo produce una liberación de acetilcolina, la cual en presencia de



neostigmina no es descompuesta y resulta en un aumento de la analgesia (4, 11), entonces podríamos pensar que el dolor ocasionado por la cirugía de rodilla fue mayor que el ocasionado por la cirugía debajo de la rodilla (fibial) y requirió una mayor dosis de neostigmina.

En éste estudio se evitó el uso de analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos en el postoperatorio inmediato y hasta que el paciente refirió dolor, sin embargo, el empleo de éstos podría prolongar el tiempo y mejorar la calidad de la analgesia postoperatoria.

La incidencia de náusea y vómito fue similar a la observada en estudios previos (12, 13), a pesar de tomar medidas preventivas como la administración previa de ondansetron y utilizar solución glucosada al 5% como diluyente de la neostigmina, ya que se ha observado una disminución de la incidencia de náusea y vómito utilizando este diluyente (4). Ésta incidencia va en relación a la dosis administrada de neostigmina intratecal; y a dosis de 100 mcg de neostigmina intratecal se presentó vómito en el 50% de los pacientes.

La náusea y el vómito son los efectos secundarios más comunes y molestos de la neostigmina intratecal. El sitio de acción más probable de éstos efectos secundarios es directamente el tallo cerebral. Aunque la administración sistémica de neostigmina puede causar malestar abdominal y náusea, un sitio periférico de acción es improbable debido a que las concentraciones plasmáticas de neostigmina se esperarían que fueran mínimas luego de la pequeña dosis administrada intratecalmente.

El presente estudio sugiere que la náusea y el vómito podrían limitar el uso clínico de neostigmina intratecal, sobre todo porque el uso de narcóticos es común en estos pacientes, y la neostigmina combinada con narcóticos prolonga el efecto analgésico, pero también produce mayor incidencia de náusea y vómito (5, 6, 7, 8, 9)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## CONCLUSIONES:

La asociación neostigmina-bupivacaina a dosis dependiente, es efectiva para producir analgesia postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía de rodilla. De la misma manera, la incidencia de náusea y vómito también fue dosis dependiente de neostigmina y éstos efectos secundarios se presentan aún con la administración previa de ondansetron.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## BIBLIOGRAFIA

1. Goodman y Gilman Agentes Anticolinesterasa en Las bases farmacológicas de la terapéutica. De Panamericana 8ª edición México 1991: 143-160
2. Martí-Viaño J. Anticolinérgicos e inhibidores de las colinesterasas en Farmacología en Anestesiología F.E.E.A. España 1995: 163-82
3. Bouaziz H. Tong C. Eisenach C. Postoperative analgesia from intrathecal neostigmine in sheep. *Anesth analg* 1995; 80: 1140-4
4. Hood D. Eisenach J. Tuttle R. Phase I safety assessment of intrathecal neostigmine methylsulfate in humans. *Anesthesiology* 1995; 82: 331-43
5. Klimscha W. Chiari A. Lober C. Additives in neuraxial anaesthesia opioids, alpha -2 adrenergic agonists, and neostigmine as a possible future drug for perioperative pain management. *Acta anesthesiol Scand suppl* 1996; 109: 176-8
6. Hood D. Mallak K. Eisenach J. Tuttle R. The analgesic interaction between intrathecal neostigmine and intravenous alfentanil in humans. *Anesthesiology* 1995; 83: A773
7. Naguib M. Yaksh T. Antinociceptive effects of spinal cholinesterase inhibition and isobolographic analysis of the interaction with mu and alpha 2 receptor systems. *Anesthesiology* 1994; 80: 1338-48.
8. Hood D. Mallak K. James R. Tuttle R. Enhancement of analgesia from systemic opioid in humans by spinal cholinesterase inhibition. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997; 282: 86-92

9. Lauretti G. Azevedo V. Intravenous ketamine or fentanyl prolongs postoperative analgesia after intrathecal neostigmine. *Anesth-Analg* 1996; 83: 766-70
10. Kliamt J. Garcia Y. Prado W. Postoperative analgesia effect of intrathecal neostigmine and it's influence on spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 1997; 52: 547-51
11. Krukowski J. Hood D. Eisenach J. Mallak K. Parker L. Intrathecal neostigmine for post-cesarean section analgesia: dose response. *Anesth-Analg* 1997; 84: 1269-75
12. Lauretti G. Mattos A. Reis M. Prado W. Intrathecal neostigmine for postoperative analgesia after orthopedic surgery. *J Clin Anesth.* 1997; 9: 473-7
13. Pan P. Mok M. Efficacy of intrathecal neostigmine for the relief of post cesarean pain. *Anesthesiology* 1995; 83: A786.
14. Yaksh T. Grafe M. Malkmus S. Rathbun M. Eisenach J. Studies on the safety of chronically administered intrathecal neostigmine methylsulfate in rats and dogs. *Anesthesiology* 1995; 82: 412-27
15. Bartolini A. Gherardini C. Rol of muscarinic receptor subtypes in the antinociception. *Br j Pharmacol* 1992; 105: 77-82
16. Eisenach J. Hood D. Curry R. Phase I Human safety assessment of intrathecal neostigmine containing methyl and propylparabens. *Anesth-Analg* 1997; 85: 842-6.

CUADRO 1 DATOS DEMOGRAFICOS\*

	CONTROL	NEOSTIGMINA 50	NEOSTIGMINA 100
Edad (años)	37 ± 8	46 ± 14	39 ± 12
Peso (Kg)	73 ± 4	69 ± 8	68 ± 9
Talla (cm)	170 ± 12	167 ± 11	168 ± 9
Sexo (H/M)	6 5	11 6	10 2

CUADRO 2 CIRUGÍA REALIZADA

	CONTROL	NEOSTIGMINA 50	NEOSTIGMINA 100
Artroscopias (No)	11	15	10
Artroplastia Total (No)	0	2	2

CUADRO 3 DURACIÓN DE CIRUGÍA\*

	CONTROL	NEOSTIGMINA 50	NEOSTIGMINA 100
Artroscopias (Min)	53 ± 23	56 ± 26	58 ± 29
Artroplastia Total (Min)	NO	117 ± 3	95 ± 7

CUADRO 4 TIEMPO DE ANALGESIA (EVA ≤ 3)\*

	CONTROL	NEOSTIGMINA 50	NEOSTIGMINA 100
Horas	3 8 ± 1	5 1 ± 3	7 8 ± 4

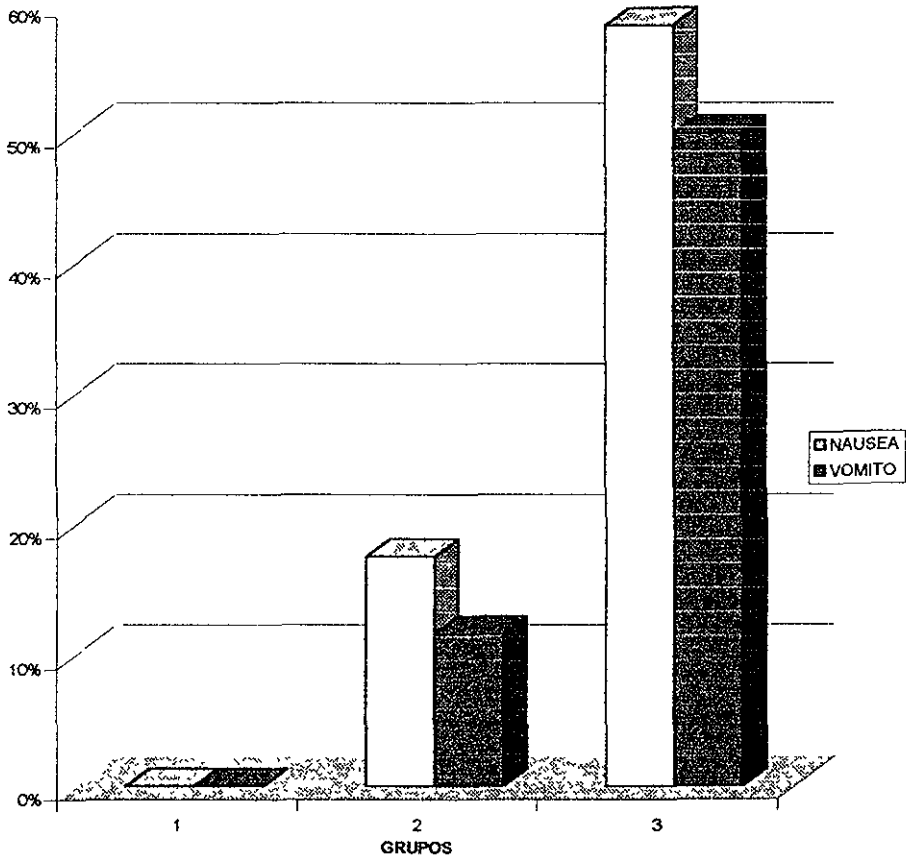
CUADRO 5 INCIDENCIA DE NÁUSEA Y VÓMITO

	CONTROL	NEOSTIGMINA 50	NEOSTIGMINA 100
Náusea No (%)	0 (0%)	3(17.6%)	7 (58.3%)
Vómito No. (%)	0 (0%)	2 (11.7%)	6 (50%)

\* VALORES EXPRESADOS EN MEDIA Y DESVIACIÓN ESTANDAR

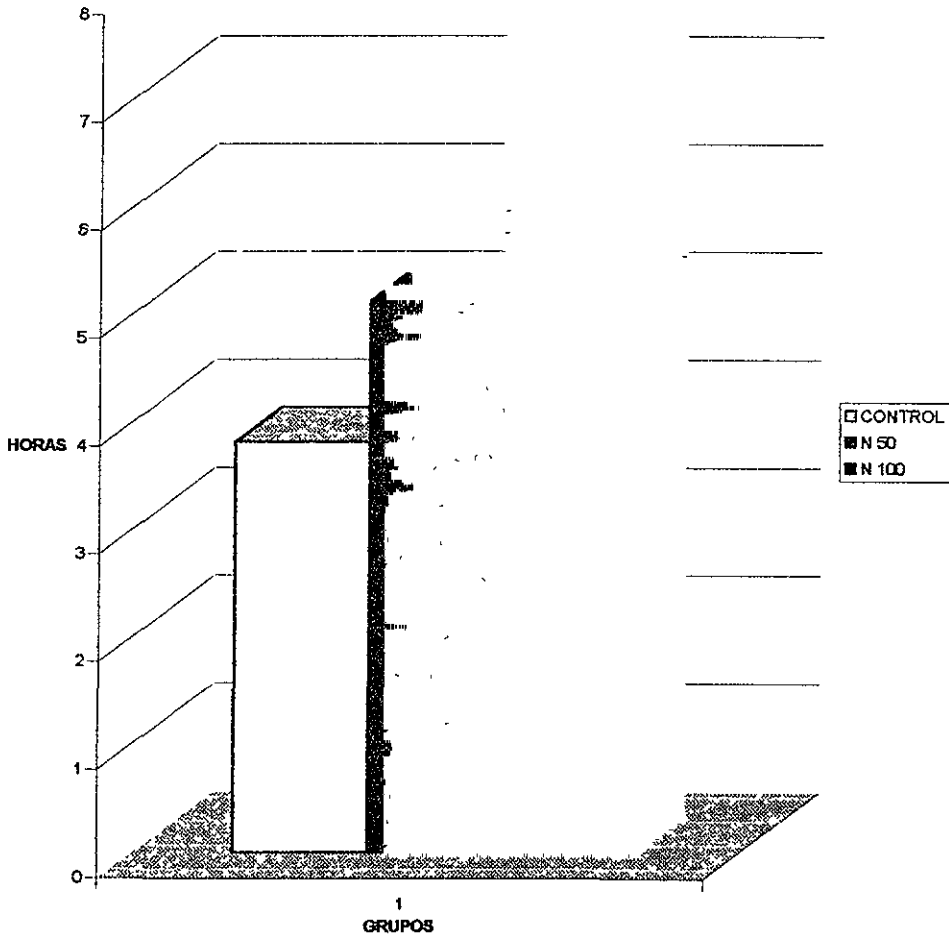
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INCIDENCIA DE NÁUSEA Y VÓMITO



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# TIEMPO DE ANALGESIA



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN