

VIAL G., MANUEL; MANTEROLA D., CARLOS; PINEDA N., VIVIANA; LOSADA M., HÉCTOR; ASTUDILLO D., PAULA

¿El uso de analgésicos opiáceos en pacientes con dolor abdominal agudo incrementa el riesgo de error diagnóstico? Revisión sistemática de la literatura

Revista Chilena de Cirugía, vol. 58, núm. 5, octubre, 2006, pp. 347-353

Sociedad de Cirujanos de Chile

Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=345531920007>



Revista Chilena de Cirugía,
ISSN (Versión impresa): 0379-3893
editor@cirujanosdechile.cl
Sociedad de Cirujanos de Chile
Chile

TRABAJOS CIENTÍFICOS

¿El uso de analgésicos opiáceos en pacientes con dolor abdominal agudo incrementa el riesgo de error diagnóstico? Revisión sistemática de la literatura* Opiate use and the risk of diagnostic error in acute abdominal pain. A systematic review

Drs. MANUEL VIAL G.^{1,2}, CARLOS MANTEROLA D.^{1,2}, VIVIANA PINEDA N.¹,
HÉCTOR LOSADA M.¹, PAULA ASTUDILLO D.¹

¹Departamento de Cirugía. ²CIGES (Capacitación, Investigación y Gestión para la Salud Basada en Evidencia).
Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera. Temuco, Chile

RESUMEN

Introducción: Existe controversia acerca del uso de analgesia durante el proceso diagnóstico y la toma de decisiones en pacientes con dolor abdominal agudo (DAA). El objetivo de este estudio es determinar si el uso de analgésicos opiáceos (AO) en pacientes con DAA incrementa el riesgo de error diagnóstico. **Métodos:** Revisión sistemática de la literatura. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorios (ECAs) sin restricción idiomática, que comparasen el uso de AO vs. placebo en pacientes con DAA, administrados antes de cualquier intervención. Fueron excluidos ECAs con resumen no disponible ó temática no atingente. Las variables consideradas fueron edad; género; porcentaje de: efectos adversos, apendicitis, cambios al examen físico y error diagnóstico; modificación de la intensidad del dolor medido por escala visual análoga; y, calidad metodológica de los estudios. Se realizó una búsqueda en las bases de datos COCHRANE y MEDLINE, utilizando términos MeSH. El análisis de cada artículo fue realizado aplicando un score de calidad metodológica mediante el cual se calcularon promedios ponderados para cada variable. Se aplicaron las estadísticas χ^2 y t-test para comparación de grupos. **Resultados:** Se encontraron 6 artículos que cumplían los criterios de selección cuyo score de calidad metodológica promedio fue de 21,6 puntos. Los estudios representan una población de 363 pacientes tratados con opiáceos y 336 con placebo, sin diferencias en promedio de edad (39,4 vs. 39,6 años), distribución por género, prevalencia de apendicitis aguda (23,3% vs. 24%) ni error diagnóstico (15,6% vs 21,1%; $p=0.0637$). Se verificó diferencias en la variable reducción del dolor medido por escala visual análoga (27,2 vs. 7,2 mm, respectivamente; $p=0,0167$). **Conclusiones:** El uso de AO en pacientes con DAA no incrementa el riesgo de error diagnóstico y reduce el dolor durante la toma de decisiones.

PALABRAS CLAVE: *Dolor abdominal agudo, analgésicos opioides, estudios randomizados.*

*Recibido el 12 de Noviembre de 2005 y aceptado para publicación el 22 de mayo de 2006.

Correspondencia: Dr. Carlos Manterola
Casilla 54-D, Temuco, Chile.
Fax: 45-325761
e-mail: cmantero@ufro.cl

SUMMARY

There is controversy about the use of analgesia during the diagnostic work up of acute abdominal pain. We performed a systematic review of literature in databases such as COCHRANE and MEDLINE, looking for randomized clinical trials comparing the use of opiate analgesics and placebo in patients with acute abdominal pain, before surgery. The variables considered were age, gender, adverse effects, diagnosis of appendicitis, changes in physical examination and diagnostic error. Six papers were found, with a mean methodological quality score of 21.6 of a maximum of 36. A total population of 363 patients were treated with opiates and 336 with placebo. There were no differences between groups in age, gender, prevalence of appendicitis or diagnostic errors. There was a significant reduction in pain among patients that received opiates, compared with those on placebo (7.2 and 27.2 mm in the visual analog score, respectively, $p=0.02$). It is concluded that opiates do not increment the risk of diagnostic errors and significantly reduce pain in patients with acute abdominal pain.

KEY WORDS: *Acute abdominal pain, opiate analgesics, randomized trials.*

INTRODUCCIÓN

El dolor abdominal agudo (DAA) constituye una de las causas más frecuentes de consulta en los servicios de urgencia; siendo las etiologías tan diversas como gastroenteritis aguda, adenitis mesentérica, infección del tracto urinario, cólico ureteral, apendicitis aguda, colecistitis aguda, enfermedades ginecológicas, etc.¹. La estrategia diagnóstica incluye la historia clínica, la exploración física y la realización de pruebas diagnósticas complementarias en forma individual ó en paralelo².

Históricamente, el uso de analgesia durante el proceso diagnóstico de pacientes con DAA ha estado contraindicado, debido a la creencia que su utilización podría enmascarar el diagnóstico definitivo, retardando la toma de decisiones y afectando, por ende, el pronóstico de los pacientes. Esta tradición, ya documentada en 1972 por Cope³, ha sido cuestionada últimamente por algunos estudios, en los que se ha verificado que el uso de analgesia durante la evaluación inicial de pacientes con DAA reduce en forma significativa el dolor sin afectar la precisión diagnóstica⁴⁻⁷; en este sentido, se han propuesto esquemas con analgésicos opiáceos (AO) y anti inflamatorios no esteroideos que podrían ser beneficiosos para pacientes con esta condición clínica⁸.

Para el desarrollo de este trabajo se ha planteado la siguiente pregunta de investigación ¿El uso de AO en pacientes con DAA incrementa el riesgo de error diagnóstico?

El objetivo principal de este estudio es determinar si el uso de AO en pacientes con DAA incrementa el riesgo de error diagnóstico en relación a aquellos en quienes se administra un placebo. Los objetivos secundarios son: determinar efectos adversos, cambios en el examen físico, modificación de la intensidad del dolor, porcentaje de apendicitis

aguda como etiología del DAA en pacientes tratados con AO y placebo; y, determinar la calidad metodológica de los estudios primarios.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño: Revisión sistemática de la literatura (RSL).

Criterios de inclusión de los estudios: Se utilizaron ensayos clínicos aleatorios controlados (ECAs), sin restricción idiomática ni de fecha de publicación, en los que se comparara el efecto del uso de AO vs. placebo administrados antes de la toma de decisiones, en pacientes mayores de 12 años con DAA de menos de una semana de evolución, sin restricción de género.

Criterios de exclusión de los estudios: Se excluyeron artículos con temática no atingente al estudio; con resumen no disponible; artículos de revisión, discusión, cartas al editor, guías clínicas y otras RSL; artículos con muestra contaminada por algún (os) paciente (s) que no cumpliera (n) con algún (os) criterio (s) de selección.

Variables de respuesta consideradas: Las variables consideradas fueron: año de la publicación, número de pacientes tratados, edad, género, porcentaje de efectos adversos y de cambios en el examen físico, modificación de la intensidad del dolor (medido con escala visual análoga [EVA]), porcentaje de error diagnóstico, porcentaje de apendicitis aguda como etiología del dolor, score de calidad metodológica de los estudios primarios, existencia de pregunta de investigación y de objetivos en los estudios, existencia de criterios de selección, justificación y cálculo de la muestra utilizada^{9,10}.

Estrategia de búsqueda de los artículos: Se realizó una búsqueda en las bases de datos MEDLINE (1966 en adelante) y COCHRANE (con-

trol de ECAs año 2003). En una primera etapa, se realizó una búsqueda sensible utilizando términos MeSH independientes. Posteriormente, se practicó una búsqueda específica, adicionando términos booleanos y límites. Los términos utilizados fueron: Abdominal Pain [MeSH], Abdomen, Acute [MeSH], Appendicitis [MeSH], Analgesia [MeSH], Analgesics [MeSH], Analgesics, Opioid [MeSH].

Metodología de la revisión: Los estudios que cumplieron con los criterios de selección fueron sometidos a análisis de calidad metodológica aplicando un score que ha sido previamente validado (validez de fachada, contenido y constructo) y publicado⁹⁻¹¹. Éste, está compuesto por 3 ítems: el primero, relacionado con el tipo de diseño del estudio; el segundo, con el tamaño de la población estudiada ajustada según exista o no justificación del tamaño de la muestra; y, el tercero relacionado con la metodología empleada en el estudio en cuestión (objetivos, justificación del diseño, criterios de elegibilidad de la muestra y justificación de ésta). De esta forma, se genera un baremo que es la sumatoria de los ítems 1, 2 y 3, cuyo puntaje final puede fluctuar entre 6 y 36 puntos, asignando 6 puntos al estudio de menor calidad metodológica y 36 puntos al de mejor calidad metodológica, con un punto de corte de calidad de 18 puntos (Tabla 1)⁹⁻¹¹. El análisis de calidad metodológica de cada artículo, fue desarrollado por dos grupos de 2 investigadores independientes y los resultados fueron posteriormente comparados. En casos de desacuerdo, la situación se resolvió por consenso.

Plan de análisis: Se efectuó análisis exploratorio de los datos. Posteriormente, se aplicó estadística descriptiva, con cálculo de porcentajes, promedios y promedios ponderados⁹⁻¹¹ (Figura 1). Finalmente, se realizó un análisis comparativo por grupos de terapias, aplicando las estadísticas χ^2 de Pearson y t-test para variables categóricas y continuas, respectivamente. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de p inferior a 5%.

RESULTADOS

Se encontraron 129 artículos atingentes (todos ellos en la base de datos MEDLINE). De éstos, sólo 18 (14%) cumplían con los criterios de selección en el resumen. De los 18 artículos seleccionados, 12 presentaban criterios de exclusión que fueron detectados en el extenso, por lo que se consideraron para su ulterior análisis un total de 6 estudios, que representan el 4,7% del total de artículos atingentes^{7,12-16} (Figura 2).

Por tratarse de ECAs, los estudios fueron analizados como cohortes independientes. Cinco estu-

$$PP_{GT} = \frac{\sum Xi + ei}{\sum ei}$$

Figura 1. Cálculo de promedios ponderados para las variables estudiadas en los grupos de terapia. Las abreviaciones Xi, ei y $\sum ei$, representan el valor de la variable en el estudio i (para todas las variables), el score obtenido por el estudio i, y la sumatoria de los scores de todos los estudios respectivamente.

dios comparaban alguna forma de analgesia con opiáceos vs placebo y un estudio comparaba dos opciones de analgesia con opiáceos vs placebo; por lo que el número de cohortes provenientes de los 6 artículos en estudio es de 13 (Figura 2).

Al desglosar los estudios por año de publicación, se observó una distribución heterogénea en el tiempo (un artículo en los años 1992⁷, 1996¹², 1997¹³, 1999¹⁴, 2000¹⁵ y 2003¹⁶); por otra parte, se puede mencionar que el número de pacientes estudiados en ellos fue de 699 sujetos, similares en cuanto a edad y género (Tabla 2).

Los esquemas de opiáceos utilizados fueron Morfina entre 5 y 20 mg (4 estudios), Tramadol 1 mg/kg de peso (1 estudio) y Papaveretum 20 mg (1 estudio); utilizando como vías de administración la intravenosa (5 estudios) o intramuscular (1 estudio). En los 6 estudios se compararon los efectos contra un placebo consistente en solución salina en volumen equivalente, administrado de forma similar que el opiáceo en evaluación.

El 2,9% de los sujetos tratados con opiáceos presentaron efectos adversos (náuseas y vómitos) a diferencia de un 0% de efectos adversos en aquellos sujetos que recibieron placebo (p= 0,0022).

Se encontraron cambios en la exploración física en el 47,3% de los sujetos tratados con opiáceos vs 32,5% de quienes recibieron placebo (p= 0,0001).

Se verificó, además, una reducción significativa en la medición del dolor con EVA entre la valoración antes y después de la administración de los tratamientos en estudio, a favor de los sujetos que recibieron AO (reducción de 27,2 mm en quienes recibieron AO vs reducción de 7,2 mm en quienes recibieron placebo; con un valor de p= 0,0167) (Tabla 3).

El diagnóstico final de apendicitis aguda se verificó en el 23,3% de los pacientes que recibieron opiáceos vs el 24,0% de los que recibieron placebo (p= 0,9026).

Se constató diagnóstico incorrecto en un 15,6% de los casos en el grupo que recibió opiá-

Tabla 1
ESCORE DE CALIDAD METODOLÓGICA DISEÑADO PARA LA REVISIÓN DE ESTUDIOS REFERENTES A TERAPIA

<i>Ítem 1. Diseño del estudio</i>	<i>Puntaje asignado</i>
Ensayo clínico multicéntrico	12
Ensayo clínico aleatorio controlados c/ doble enmascaramiento*	9
Ensayo clínico (s/ enmascaramiento o simple, s/ aleatorización)**	6
Cohorte concurrente o prospectiva	4
Cohorte histórica o retrospectiva	3
Corte transversal	3
Serie de casos	1
 <i>Ítem 2. Población estudiada x factor de justificación</i> (FJ= 2 justifica la muestra y 1 no justifica)	 <i>Puntaje asignado</i>
≥ 201	6 ó 12
151- 200	5 ó 10
101-150	4 ó 8
61-100	3 ó 6
31-60	2 ó 4
≤ 30	1 ó 2
 <i>Ítem 3. Metodología empleada</i>	 <i>Puntaje asignado</i>
<i>Objetivo</i>	
– Se plantean objetivos claros y concretos	3
– Se plantean objetivos vagos	2
– No se plantean objetivos	1
<i>Diseño</i>	
– Se menciona y justifica el diseño empleado	3
– Se menciona el diseño empleado	2
– No se menciona ni justifica el diseño empleado	1
<i>Criterios de selección de la muestra</i>	
– Se describen criterios de inclusión y de exclusión	3
– Se describen criterios de inclusión o de exclusión	2
– No se describen criterios de selección	1
<i>Tamaño de la muestra</i>	
– Justifica la muestra empleada	3
– No justifica la muestra empleada	1
 <i>Escore final</i>	 <i>Puntaje total</i>
Ítem 1 + (Ítem 2 x factor justificación) + Ítem 3	6 a 36

*Incluye ensayos clínicos con aleatorización restringida y estudios cuasi experimentales.

**Incluye estudios experimentales (antes y después).

ceos vs. un 21,1% en el grupo que recibió placebo (p= 0,0637).

Con relación a la metodología y el nivel de evidencia que aportan los estudios analizados, cabe mencionar que éstos son de buen nivel metodológico, pues los 6 estudios superan los 18 puntos de calidad metodológica, con un escore promedio de 21,6±2,2 puntos. De las otras variables metodológicas evaluadas cabe destacar la ausencia de pregunta de investigación y de justificación del tamaño de la muestra utilizada en todos los

estudios analizados (Tabla 5), lo que los clasifica en su totalidad como estudios de nivel de evidencia 2b de la clasificación de Sackett.

DISCUSIÓN

La RSL es un diseño de investigación observacional y analítico, que permite examinar (entre otras), la evidencia publicada en relación a algún tópico en particular y, por ende, comparar dos o más tipos de intervención para un resultado de

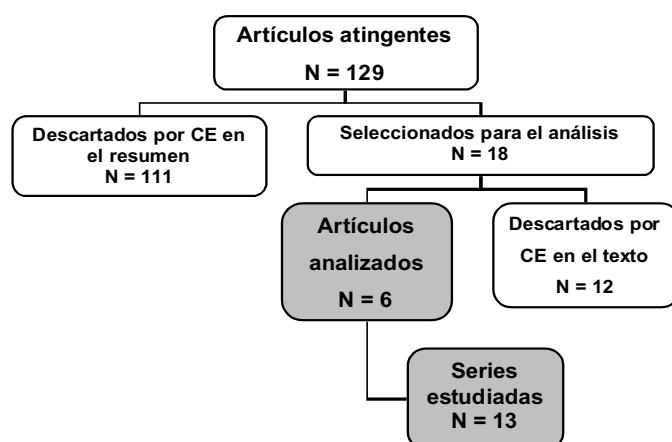


Figura 2. Representación de la estrategia de selección de los estudios primarios para la RSL. Se observa además, como a partir de los 6 artículos seleccionados, se obtienen las 13 series que finalmente componen los grupos en estudio. La abreviación CE significa criterios de exclusión.

interés determinado¹⁷. En este caso, la hemos aplicado para responder una pregunta de investigación relacionada con el uso de analgesia opiácea en la fase diagnóstica de pacientes con DAA.

Como una RSL consiste en un “estudio de estudios”, nuestra población a estudio son estudios; sin embargo, un aspecto esencial de analizar en ellos se refiere al número de pacientes reportados. En este caso, trabajamos con un número de 699 sujetos, mayor que el número de pacientes tratados en un porcentaje significativo de los ECAs publicados referentes a cualquier materia (esta es una de las ventajas de una RSL). Los sujetos se distribuyeron en forma similar en ambas modalidades de tratamiento, siendo las cohortes estu-

diadas equivalentes en términos de edad, género y diagnóstico final de apendicitis aguda (Tablas 2 y 3).

Es importante señalar el número creciente de artículos referentes al tema en discusión, el que ha presentado un crecimiento dinámico en los últimos años. Lamentablemente, la rigurosidad de los criterios de selección nos impidió trabajar con los 18 artículos seleccionados. Por otra parte, cabe señalar, que al momento de escribir este artículo, encontramos en la base de datos EMBASE otras 3 publicaciones relacionadas, provenientes del mundo científico europeo que no fueron incluidas en el análisis, pero cuyos resultados apuntan en una dirección similar a los obtenidos en este estudio.

Tabla 2

DISTRIBUCIÓN DE LOS ESTUDIOS SEGÚN TRATAMIENTO CON ANALGÉSICOS OPIÁCEOS Ó PLACEBO Y NÚMERO DE PACIENTES TRATADOS

<i>Variables</i>	<i>Analgesia con opiáceos</i>	<i>Placebo</i>	<i>Total</i>
Serie en estudio (N°)	7	6	13
Pacientes tratados (N°)	363	336	699
Edad de los pacientes (años)	39,4	39,6	39,5
Proporción hombre / mujer (%)	44,5 / 55,5	50,5 / 49,5	47,5 / 52,5

Tabla 3

DESCRIPCIÓN DEL DOLOR EVALUADO MEDIANTE EVA ANTES Y DESPUÉS DE ADMINISTRADOS LOS TRATAMIENTOS EN EVALUACIÓN

<i>Variable</i>	<i>Analgesia con opiáceos</i>	<i>Placebo</i>
EVA antes de la intervención (mm.)	63,0	67,1
EVA posterior a la intervención (mm.)	31,1	58,7
Cambio de EVA (mm.)	27,2	7,2

Tabla 4
OTRAS VARIABLES METODOLÓGICAS
EVALUADAS EN LOS ESTUDIOS ANALIZADOS

Aspecto	Número de estudios	%
Pregunta de investigación	0	0
Objetivo claro y concreto	6	100
Criterios de inclusión	6	100
Criterios de exclusión	5	83
Justificación de la muestra	0	0

La idea de trabajar los estudios como cohortes independientes obedece a la forma en que se meta-analiza según nuestro método, pues en éste se comparan los grupos de terapia entre ellos, aplicando la fórmula de promedios ponderados para el tratamiento de las variables continuas y de la proporción de aquellas variables categóricas.

Si bien es cierto que los esquemas de tratamiento con opiáceos utilizados fueron diferentes en cuanto a fármacos, dosis y vías de administración; lo relevante es que, desde un punto de vista farmacológico, todos son metabolizados en forma similar a nivel hepático por conjugación con ácido glucurónico^{18,19}, comparten características farmacocinéticas y su mecanismo de acción es equivalente. Por otra parte, la idea de comparar el efecto del uso de AO contra un placebo (solución salina en volumen equivalente), es lo que permite evaluar las diferencias existentes entre usar y no un AO en este tipo de situaciones.

En relación con el reporte de efectos adversos (náuseas y vómitos), se verificó diferencias estadísticamente significativas, las que no lo son desde un punto de vista clínico, ni por la diferencia observada en los grupos ni por la gravedad de ellos.

Dos de las variables de mayor relevancia en este estudio son los cambios en la exploración física y la modificación de la intensidad del dolor. En ambas se constató una reducción significativa en favor de quienes recibieron AO. Este hecho es importante, pues apunta por un lado al confort de los pacientes durante el periodo de espera de la "toma de decisiones" y, por otro, a una posible mayor especificidad de la exploración física como prueba diagnóstica. Esto es especialmente relevante si tomamos en consideración que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la variable porcentaje de error diagnóstico. Al respecto, cabe señalar, que si la muestra de pacientes en estudio se incrementara, es muy posible que las diferencias observadas serían estadísticamente significativas, pues con el número de sujetos ana-

lizados ya se verificó una tendencia a un mayor error diagnóstico en el grupo de sujetos que recibieron placebo (15,6% de diagnóstico incorrecto en el grupo que recibió opiáceos vs 21,1% en el grupo que recibió placebo).

La suficiente calidad metodológica y nivel de evidencia de los estudios analizados, permiten observar estos resultados con cierto grado de confianza, en espera de la publicación de un ECA de nivel 1b o de un meta-análisis con mayor número de estudios analizados y de sujetos tratados.

En resumen, se puede comentar que los hallazgos de este estudio permiten orientar a que el uso de AO durante la fase diagnóstica de pacientes con DAA no incrementa el error diagnóstico y permite que el paciente se encuentre con menor dolor mientras se concreta el proceso conducente a la toma de decisiones.

REFERENCIAS

1. Ahn SH, Mayo-Smith WW, Murphy BL, Reinert SE, Cronan JJ. Acute Nontraumatic Abdominal Pain in Adult Patients: Abdominal Radiography Compared with CT Evaluation. *Radiology* 2002; 225:159-164.
2. Mahler CW, Boermeester MA, Stoker J, Obertop H, Gouma DJ. Diagnostic modalities in diagnosis of adult patients with acute abdominal pain. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148: 2474-2480.
3. Cope Z. Early diagnosis of the acute abdomen. Cope Z. (Ed). Oxford University Press, New Cork, 1972, pp 5-6.
4. Kim MK, Galustyan S, Sato TT, Bergholte J, Hennes HM. Analgesia for Children With Acute Abdominal Pain: A Survey of Pediatric Emergency Physicians and Pediatric Surgeons. *Pediatrics* 2003; 112: 1122-1126.
5. McHale PM, LoVecchio F. Narcotic analgesia in the acute abdomen--a review of prospective trials. *Eur J Emerg Med* 2001; 8: 131-136.
6. Thomas SH, Borczuk P, Shackelford J, Ostrander J, Silver D, Evans M, Stein J. Patient and physician agreement on abdominal pain severity and need for opioid analgesia. *Am J Emerg Med* 1999; 17: 586-590.
7. Attard AR, Corlett MJ, Kidner NJ, Leslie AP, Fraser IA. Safety of early pain relief for acute abdominal pain. *BMJ* 1992; 305: 554-556.
8. Camus-Kerebel C, Malledant Y, Joly A. Abdominal syndromes and analgesia. *Can Anesthesiol* 1996; 44: 335-339.
9. Manterola C, Pineda V, Vial M, Losada H. Revisión sistemática de la literatura. Propuesta metodológica para su realización. *Rev Chil Cir* 2003; 55: 210-214.
10. Manterola C, Pineda V, Vial M, Losada H, Muñoz S. Surgery for morbid obesity: Selection of operation based on evidence from literature review. *Obes Surg* 2005; 15: 106-113.

11. Manterola C, Pineda V, Vial M. Resección abierta vs. laparoscópica en cáncer de colon no complicado. Revisión sistemática. *Cir Esp* 2005; 78: 17-22.
12. Pace S, Burke TF. Intravenous morphine for early pain relief in patients with acute abdominal pain. *Acad Emerg Med* 1996; 3: 1086-1092.
13. LoVecchio F, Oster N, Sturmman K, Nelson LS, Flashner S, Finger R. The use of analgesics in patients with acute abdominal pain. *Emerg Med* 1997; 15: 775-779.
14. Vermeulen B, Morabia A, Unger PF, Goehring C, Grangier C, Skljarov I. *et al.* Acute appendicitis: influence of early pain relief on the accuracy of clinical and US findings in the decision to operate -a randomized trial. *Radiology* 1999; 210: 639-643.
15. Mahadevan M, Graff L. Prospective randomized study of analgesic use for ED patients with right lower quadrant abdominal pain. *Am J Emerg Med* 2000; 18: 753-756.
16. Thomas SH, Silen W, Cheema F, Reisner A, Aman S, Goldstein J. *et al.* Effects of morphine analgesia on diagnostic accuracy in emergency department patients with abdominal pain: a prospective, randomized trial. *J Am Coll Surg* 2003; 196: 18-31.
17. Manterola C, Riedemann P. Estrategias de investigación. Un diseño observacional analítico. El meta-análisis. *Rev Chil Cir* 2001; 53: 615-621.
18. Pauli-magnus C, Hofmann U, Mikus G, Kuhlmann U, Mettang T. Pharmacokinetics of morphine and its glucuronides following intravenous administration of morphine in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 903-909.
19. Liu HC, Liu TJ, Yang YY, Hou YN. Pharmacokinetics of enantiomers of trans-tramadol and its active metabolite, trans-O-demethyltramadol, in human subjects. *Acta Pharmacol Sin* 2001; 22: 91-96.