

Analgesia en el paciente con abdomen agudo: ¿persiste el peligro?

EDWARD ALEXANDER BLANDÓN CASTAÑO¹, JUAN CAMILO CORREA GALLEGÓ²

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: el dolor abdominal es un motivo de consulta frecuente. Dado que se presenta como el síntoma principal en diversas enfermedades y que existe la posibilidad de que se generen complicaciones si el diagnóstico no se establece oportunamente, ha habido renuencia a brindar analgesia en forma temprana en estos casos. Los cambios en el ejercicio médico actual permiten preguntarse si está aún justificada la conducta de mantener a estos pacientes sin analgesia.

MATERIALES Y MÉTODOS: se realizó una búsqueda en Medline y Pubmed que incluyó los trabajos realizados al respecto entre 1990 y 2005, y se extrajeron además otros trabajos a partir de las referencias de algunos de estos.

RESULTADOS: se identificaron 12 estudios relevantes. Aunque existe gran heterogeneidad entre los mismos, ninguno logró demostrar causalidad entre la instauración de la analgesia y algún desenlace adverso. Sí demostraron alivio importante del dolor en los pacientes que recibieron analgesia.

DISCUSIÓN: limitaciones en el diseño de los estudios no permiten hacer una recomendación precisa acerca de cuál es la conducta más adecuada. Existe una tendencia a definir la analgesia como una intervención sin riesgo asociado. Es

.....
¹ Residente de Medicina de Urgencias. Universidad de Antioquia.
edward@medicina.udea.edu.co

² Estudiante de pregrado en Medicina. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
juancamilocorrea@hotmail.com

Recibido: enero 12 de 2006
Aceptado: marzo 06 de 2006

pertinente realizar estudios con diseños metodológicos apropiados y tamaños de muestra significativos.

PALABRAS CLAVE

ANALGESIA

APENDICITIS

DOLOR ABDOMINAL

OPIÁCEOS

SUMMARY

ANALGESIA IN PATIENTS WITH ACUTE ABDOMEN: DOES DANGER PERSIST?

INTRODUCTION: Acute abdominal pain is a very frequent cause of medical consultation. Early analgesia is not usually given to patients that present with it as their chief complaint, because of the many differential diagnoses that must be taken into consideration and also because of fear of the potential complications that may ensue if an early and accurate diagnosis is not made. Nowadays medical practice is evolving and it is pertinent to ask and answer whether it is still adequate to keep these patients without analgesia.

MATERIALS AND METHODS: Medline and Pubmed databases were reviewed in search of studies made on the subject from 1990 to 2005; other references were extracted from the bibliography of such articles.

RESULTS: Twelve relevant articles were found. Although there are great differences among them, none of them proves any causality relationship between giving analgesia and getting any adverse effect. They did prove that patients who received

some kind of analgesia experienced significant pain relief.

DISCUSSION: Study design flaws do not allow us to make any strong recommendation on this particular issue. Analgesia is usually considered as a harmless intervention. It is pertinent to perform well-designed clinical trials that include adequate numbers of patients.

KEY WORDS

ABDOMINAL PAIN

ANALGESIA

APPENDICITIS

OPIATES

INTRODUCCIÓN

EL DOLOR ABDOMINAL ES UNO DE LOS PRINCIPALES motivos de consulta expuestos por los pacientes, tanto en los servicios ambulatorios como en los de urgencias. Un punto crítico en la evaluación de la atención de urgencias ha sido por mucho tiempo el alivio del dolor, concretamente la inadecuada analgesia que se administra con frecuencia a diferentes grupos de pacientes y por múltiples razones. En los pacientes con dolor abdominal esta restricción de la analgesia obedece a la preocupación acerca del posible enmascaramiento que los analgésicos podrían ejercer sobre algunos signos y síntomas clave para un diagnóstico oportuno y acertado, lo que conlleva un riesgo potencial para el paciente por cuanto un retraso en el diagnóstico puede acarrear complicaciones graves en algunas entidades que cursan con dolor abdominal como síntoma principal. Esta conducta ha sido la predominante durante muchos años tanto entre los cirujanos como entre los médicos

de áreas no quirúrgicas, y el temor que subyace a ella se remonta a los comienzos del siglo pasado cuando en el libro *The Early Diagnosis of the Acute Abdomen* Sir Zachary Cope anotaba: "...si se da morfina, es posible que el paciente muera feliz creyendo que va por la vía de la recuperación, y en algunos casos el médico puede compartir por momentos la falsa esperanza".¹ Esta advertencia posiblemente haya sido aceptable en la época en que fue planteada, pues eran entonces limitadas las ayudas diagnósticas, y las conductas farmacológicas de la época (hasta 30 mg IM de morfina) podrían exponer al paciente a algún riesgo.² Sin embargo, en el contexto del ejercicio médico actual, cuando las herramientas complementarias participan cada vez más en el enfoque diagnóstico y cuando el uso de titulaciones con bajas dosis hacen de los analgésicos fármacos que pueden ser usados con seguridad, no es tan sencillo encontrar un argumento que respalde la restricción de la analgesia a los pacientes con dolor abdominal.

En los últimos años, cuando se ha empezado a hablar del adecuado cuidado y de un manejo integral del paciente, el alivio del dolor se ha convertido en un punto sumamente importante del ejercicio médico; se ha llegado incluso a sugerirlo como un indicador de calidad de la prestación de servicios de salud. Por esta y otras razones, en diversos textos médicos de marcada importancia en diferentes especialidades, han surgido voces que invitan a reconsiderar la restricción de la analgesia en los pacientes con dolor abdominal o incluso a dar como un hecho claro que no hay ninguna contraindicación para administrar analgésicos en este grupo de pacientes.³⁻¹¹ No obstante estas voces de cambio, lo que se observa en la práctica clínica es una actitud persistentemente renuente a brindar analgesia a los pacientes con dolor abdominal, como lo muestran varios estudios descriptivos y encuestas en los que se determina que hasta el 80% de los médicos de urgencias y cirujanos retrasan la aplicación de analgesia hasta lograr un diagnóstico definitivo; la razón principal en la

mayoría de ellos es el temor a enmascarar el diagnóstico o a promover el desarrollo de complicaciones.¹²⁻¹⁴ Surge entonces la pregunta de si esta conducta está determinada por el desconocimiento de la nueva información al respecto, o porque se considera que no hay una evidencia suficientemente contundente para respaldar el uso de analgésicos en el paciente con abdomen agudo, pregunta que trae consigo la necesidad de revisar la literatura médica al respecto y es una buena razón para plantear la realización de nuevos ensayos clínicos.

MATERIALES Y MÉTODOS

CON LA IDEA DE DOCUMENTAR Y ALIMENTAR la discusión acerca de la prudencia de la analgesia temprana en los pacientes con dolor abdominal, se realizó una búsqueda bibliográfica, en junio de 2005, dirigida a los trabajos realizados para evaluar este aspecto entre los años 1990 y 2005. Dicha búsqueda se llevó a cabo utilizando las herramientas Pub Med y Medline con las palabras clave analgesia, acute abdominal pain, acute abdomen, opioids, adverse outcomes y morphine. Se identificaron además otros trabajos usando las referencias bibliográficas de los artículos encontrados con estas herramientas. No se llevó a cabo un análisis estadístico formal de los artículos teniendo en cuenta el objetivo de la búsqueda.

RESULTADOS

SE IDENTIFICARON DOCE ESTUDIOS¹⁵⁻²⁶ dirigidos a evaluar la seguridad de la analgesia temprana en los pacientes con dolor abdominal agudo. Estos trabajos se caracterizan por su heterogeneidad, tanto en el número de pacientes incluidos como en la metodología desarrollada y en el medicamento analgésico utilizado. La mayoría de ellos está dirigida a pacientes adultos, aunque en algunos

casos se incluyen también adolescentes. Dos de los trabajos fueron realizados con niños. Excepto uno de ellos, todos encontraron un alivio significativo del dolor en el grupo de pacientes a los que se les aplicó medicamento, comparado con el de los que recibieron placebo, para lo cual la mayoría utilizó una escala visual análoga de dolor de 10 cm, previamente validada. Ninguno de los estudios encontró una relación de causalidad entre la utilización de analgesia en pacientes con dolor abdominal agudo y algún efecto adverso significativo, hallazgo limitado, en la mayoría de los casos, por el tamaño de la muestra y el diseño metodológico del ensayo. En la tabla N° 1 se resumen estos estudios en cuanto al año de publicación, el número de pacientes estudiados y la medicación utilizada.

El primer ensayo clínico dirigido a evaluar la seguridad de los analgésicos en pacientes con dolor abdominal fue realizado en el Reino Unido, en un grupo de 256 pacientes y publicado en 1986 por Zoltie y Cust.¹⁵ Su importancia radica en que fue el primero en tratar de evaluar en forma científica la seguridad de los analgésicos en el paciente con dolor abdominal indiferenciado. Sus hallazgos fueron poco contundentes debido a dificultades metodológicas, y aunque no se encontraron diferencias significativas en el grado de alivio del dolor (medido como “mejoría”, “igual” o “empeoramiento”) entre los pacientes a los que se les administró placebo y los que recibieron el analgésico, tampoco encontraron eventos adversos asociados a este último. Sin embargo, como se dijo, es más importante por haber sido un primer paso en la evaluación de la seguridad de los analgésicos en los pacientes con dolor abdominal.

El siguiente estudio fue realizado también en el Reino Unido y publicado en 1992 por Attard y colaboradores.¹⁶ Caracterizado por un mejor diseño metodológico, podría decirse que fue el primer trabajo que produjo adecuada evidencia apoyando el alivio temprano del dolor. Este estudio

Tabla N° 1
ESTUDIOS ENCONTRADOS EN LA LITERATURA

Investigadores	Año	N	Medicación
Zoltie y Cust	1986	59	Buprenorfina 200 ug
Referencia 15		57	Placebo
		75	Buprenorfina 400 ug
		65	Placebo
Attard et al.	1992	50	Papaveretum hasta 20
Referencia 16		50	mg IM
			Placebo
Pace y Burke	1996	35	Morfina – titulación
Referencia 17		36	Placebo
Lovecchio et al.	1997	19	Morfina 10 mg
Referencia	18	13	Morfina 5 mg
		16	Placebo
Garyfallou et al.	1997		Fentanyl 1.5mm/kg
Referencia 19			Placebo
Vermeulen et al.	1999	175	Morfina 0.1mg/kg
Referencia 20		165	Placebo
Mahadevan y Graff	2000	33	Tramadol 1mg/kg
Referencia 21		33	Placebo
Lee et al.	2000	860	Estudio retrospectivo
Referencia 22			
Kim et al.	2002	29	Morfina 0.1 mg/kg
Referencia 23		31	Placebo
Thomas et al.	2003	38	Morfina titulación
Referencia 24		36	Placebo
Wolfe et al.	2003	11	Morfina 0.075 mg/kg
Referencia 25		11	Placebo
Kokki et al.	2005	32	Oxicodona VO 0.1mg/kg
Referencia 26		31	Placebo

no encontró una asociación entre el uso de analgesia y complicaciones importantes, teniendo en cuenta que efectivamente el alivio del dolor fue mucho mayor en el grupo de pacientes que recibieron opiáceos (papaveretum). Los cambios al examen físico no pudieron ser bien ponderados

porque las evaluaciones antes y después de la medicación fueron llevadas a cabo por diferentes examinadores. Todos los pacientes fueron hospitalizados por lo que las conclusiones del estudio probablemente no se puedan extrapolar a los pacientes ambulatorios.

Pace y Burke, dos emergenciólogos estadounidenses, publicaron 4 años después el siguiente estudio sobre analgesia en pacientes con dolor abdominal indiferenciado.¹⁷ Este estudio tuvo un enfoque ligeramente distinto: se buscaba la concordancia entre los posibles diagnósticos y la conducta (cirugía, hospitalización, alta, etc.) propuestos por un mismo evaluador antes y después de la aplicación de la medicación o el placebo. Tuvo la limitación de evaluar sólo una variable al examen físico: la presencia o ausencia de “signos peritoneales” definidos por el evaluador; además, permitía la inclusión de cuatro posibilidades diagnósticas en las evaluaciones antes y después de la medicación, lo que podría considerarse bastante laxo. Sin embargo, la utilización de analgésicos no estuvo asociada a eventos adversos importantes, y aun con las limitantes mencionadas, -pues podría argumentarse que más importante que las complicaciones asociadas (punto final para cuya evaluación se requeriría una muestra mucho más grande) fue el efecto que tuvieron los analgésicos en el rendimiento diagnóstico del examen físico- este estudio constituye un aporte importante al debate.

LoVecchio y colaboradores¹⁸ pretendieron, en su trabajo publicado en 1997, hacer mayor énfasis en identificar las diferencias presentes en el examen físico así como las complicaciones secundarias al uso de analgésicos, en los pacientes con abdomen agudo. Los autores, en la misma publicación, reconocen las limitantes de su estudio y la necesidad de llevar a cabo más ensayos clínicos al respecto, porque sólo evaluaron los cambios al examen físico como “mejoría” o “enmascaramiento” sin definir puntos específicos de evaluación además

de que todos los pacientes ya tenían evaluación por cirugía y conducta definida antes de entrar al protocolo del estudio.

También en 1997 Garyfallou y colaboradores¹⁹ publicaron como resumen los resultados de su estudio dirigido a evaluar la utilización de analgesia con fentanyl en pacientes (aparentemente adultos aunque no lo especifican) con dolor abdominal indiferenciado. Por supuesto, aunque el reporte preliminar descrito sugiere que el alivio del dolor en los pacientes con dolor abdominal no se asocia a consecuencias deletéreas, el hecho de estar publicado sólo como resumen deja bastantes preguntas por resolver y no permite extraer conclusiones contundentes del mismo.

En 1999 Vermeulen y colaboradores²⁰ reportaron un ensayo clínico que asignó en forma aleatoria a morfina o placebo más de 340 pacientes mayores de 16 años. Aunque el estudio estuvo dirigido a evaluar el rendimiento del diagnóstico ecográfico de apendicitis aguda en pacientes con y sin analgesia, sugiere que no hay diferencias significativas en los hallazgos al examen físico entre ambos grupos de pacientes, además de que no hubo errores en cuanto a la conducta definitiva (alta frente a manejo quirúrgico); se pudo comprobar esto último con el diagnóstico histológico de los pacientes que fueron operados y con el seguimiento de quienes fueron dados de alta. Aunque, como se dijo, su objetivo primario no era ese y no se evaluó en forma específica la presencia de cambios al examen físico, los resultados de este estudio son bastante interesantes y teniendo en cuenta que se realizó con una muestra más grande que la de todos los estudios realizados hasta ese momento, añade peso a la argumentación que sostiene que la analgesia no representa un riesgo importante en este grupo de pacientes.

Otro estudio llevado a cabo en Singapur y publicado en el año 2000 por Mahadevan y Graff²¹ se dirigió a establecer los efectos de la analgesia

sobre el examen físico de pacientes mayores de 12 años en quienes existiera la sospecha clínica de apendicitis aguda, pretendiendo llenar el vacío dejado por los estudios previos en cuanto a cambios específicos en este aspecto del proceso diagnóstico. Los autores no encontraron efectos adversos asociados al uso de analgésicos, como tampoco cambios negativos en el resultado final de los pacientes. Comparado con los estudios previos, este tiene el inconveniente de que sus resultados se dieron en una población seleccionada de pacientes en quienes se tenía la sospecha de apendicitis aguda y no pueden, por ende, generalizarse a pacientes con dolor abdominal difuso o localizado en otra zona del abdomen, además de que el uso de tramadol no permite compararlo con otros ensayos en los que se han usado opiáceos puros como analgésico. No obstante, es un gran aporte a la determinación de los cambios que eventualmente la analgesia produciría en ciertos hallazgos del examen físico, y sus resultados negativos a este respecto en términos generales respaldan el alivio del dolor en forma temprana.

También en el año 2000 Lee y colaboradores²² publicaron un estudio descriptivo, prospectivo, de cohorte única que pretendía evaluar la relación entre el uso de analgésicos en pacientes con dolor abdominal y la presencia de eventos adversos mayores, definidos como perforación, absceso, isquemia, hemorragia, peritonitis, sepsis y muerte. Aunque los autores encontraron una mayor tasa de presentación de estos eventos en el grupo de pacientes que recibieron opiáceos, concluyeron que el tamaño de la muestra era insuficiente para darle un valor concluyente a este hallazgo y que sería necesario asignar más de 1.500 pacientes para poder establecer una relación de causa a efecto; sugirieron además que sus resultados posiblemente obedecían al hecho de que los pacientes con un cuadro clínico de mayor gravedad presentan dolor de mayor intensidad y requieren en mayor proporción utilizar analgésicos.

Kim y colaboradores²³ publicaron en 2002 su estudio dirigido al uso de analgesia en pacientes con dolor abdominal indiferenciado. Este grupo de pediatras emergenciólogos quiso valorar los efectos que la utilización de morfina tendría sobre algunos puntos específicos del examen físico de pacientes de 5 a 18 años, buscando al tiempo un adecuado alivio del dolor y precisión diagnóstica. Sus resultados, aunque limitados por el tamaño de la muestra, concluyen que un adecuado alivio del dolor no elimina las zonas de irritación peritoneal ni la zonas “hipersensibles” –claves para el diagnósticos quirúrgico- y que por lo tanto no se asocia con enmascaramiento ni retraso en el diagnóstico de enfermedades que requieren ser intervenidas en forma temprana; los autores, sin embargo, sugieren que debe tenerse en cuenta la experiencia del examinador, y que en algunos casos será necesario retrasar el uso de analgésicos hasta que el paciente sea evaluado por un cirujano.

En el año 2003 Thomas y colaboradores²⁴ realizaron y publicaron un ensayo clínico prospectivo, de asignación aleatoria²⁴ cuyo objetivo fue valorar los efectos de la analgesia sobre el examen físico y la precisión diagnóstica en pacientes con dolor abdominal, para lo cual se registraban estos parámetros en dos ocasiones, con una hora de diferencia, tiempo durante el cual se realizaba una titulación analgésica. Sus resultados afirman que el uso temprano de analgésicos en los pacientes con dolor abdominal no cambia en forma importante los principales hallazgos al examen físico, no se asocia con enmascaramiento ni retraso en el diagnóstico definitivo y constituye una medida segura para el paciente.

También en el año 2003, Wolfe y colaboradores²⁵ realizaron un ensayo clínico prospectivo, de asignación aleatoria para evaluar los cambios que la aplicación de analgesia produciría en pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda que ya estaban programados para apendicectomía, con un diseño doble ciego y cruzado. El grupo A recibió morfina

y 30 minutos después placebo; en el grupo B la secuencia de las sustancias fue inversa. Los pacientes fueron evaluados antes y después de cada aplicación, calificando seis puntos específicos del examen físico como ausentes, presentes o indeterminados. Se preguntó igualmente al personal médico si, en términos generales, la evaluación había cambiado o no con la medicación. Ninguno de los dos grupos (cirujanos y emergenciólogos) encontró diferencias significativas en el examen físico de estos pacientes y estos últimos, a su vez, mostraron una reducción significativa del dolor luego de la aplicación de morfina y ninguna luego de la aplicación del placebo. Concluyen entonces que los pacientes con signos clínicos de apendicitis aguda que recibieron morfina presentaron una reducción significativa de la intensidad del dolor, sin cambios en el examen físico.

Por último, en el 2005, Kokki y colaboradores publicaron un ensayo clínico²⁶ prospectivo, de asignación aleatoria, doble ciego, con placebo, llevado a cabo entre 2001 y 2003, cuya finalidad era determinar los efectos de la oxicodona oral (en términos de alivio del dolor, hallazgos al examen físico, precisión diagnóstica y resultado final) en niños con dolor abdominal agudo. Los pacientes fueron evaluados antes y después de la medicación por el mismo cirujano quien debía describir los hallazgos físicos, proponer un diagnóstico y definir una conducta. Los autores concluyeron que la administración de oxicodona oral en niños con dolor abdominal agudo produce alivio significativo del dolor y que aunque en su estudio no hubo alteraciones en la precisión diagnóstica ni asociación con resultados adversos, el diseño del mismo (evaluación por un mismo cirujano y todos los pacientes fueron ingresados a sala de observación) sólo permite decir que constituye una base importante para el desarrollo de ensayos posteriores a mayor escala que permitan medir con mejor certeza la seguridad y la influencia sobre la precisión diagnóstica que esta eventual conducta pueda tener.

DISCUSIÓN

ES SABIDO QUE EL DOLOR ABDOMINAL es una de las situaciones clínicas de más frecuente presentación en los servicios de urgencias y que trae consigo la carga de sufrimiento físico y emocional propia de cualquier entidad dolorosa. Aunque la solución es aparentemente sencilla (hacer un diagnóstico definitivo en forma temprana, pudiendo brindar entonces una adecuada analgesia con seguridad), esto no siempre es posible y diariamente vemos cómo los pacientes con dolor abdominal deben esperar por largo tiempo sin alivio de su dolor mientras se establece un plan terapéutico. Este retraso está presente en igual proporción en instituciones de diferente nivel de complejidad: en las de los niveles III y IV el paciente debe pasar por distintas etapas hasta llegar a su diagnóstico definitivo (ser evaluado secuencialmente por personal en formación –estudiantes, internos, residentes- para, en última instancia, esperar la conducta definitiva adoptada por el docente), cuando no es que se da prelación a otros pacientes cuya presentación sugiere la necesidad de una atención prioritaria sobre el paciente con dolor abdominal; en las instituciones de menor complejidad es la cantidad de personal disponible la que limita la atención temprana de estos pacientes porque en ocasiones un solo cirujano es responsable de todos los servicios y no está disponible en forma inmediata para la evaluación del paciente; en ambos casos el paciente enfrenta la posibilidad de permanecer en observación (en presencia de su dolor) mientras se aclara o define su diagnóstico.

Al revisar la literatura al respecto, la primera impresión es que la práctica de negar la analgesia temprana a los pacientes con dolor abdominal obedece a una especie de tradición que no tiene un adecuado soporte científico, pues según lo presentado, la escasa literatura al respecto apunta mejor hacia una analgesia juiciosa desde el inicio del proceso diagnóstico y terapéutico y durante el mismo.

Una de las razones aparentes para que exista poca evidencia científica al respecto es la dificultad para la realización de ensayos clínicos en la medida en que son muchas las causas de dolor abdominal, la gran mayoría de ellas de carácter autolimitado y "benigno". Los pocos ensayos clínicos realizados hasta la fecha han optado por el modelo de la apendicitis aguda para evaluar la seguridad de la analgesia en los pacientes con abdomen agudo causado por esta condición. Aunque, de acuerdo con las tasas de complicaciones en apendicitis aguda y la prevalencia de situaciones consideradas graves (obstrucción intestinal, perforación, sangrado, abscesos, etc.), una muestra adecuada correspondería a unos 1.000-1.500 pacientes, los ensayos con este modelo pueden ser un buen punto de partida para el objetivo planteado, gracias a que la apendicitis aguda es una condición bastante frecuente, cuyo diagnóstico en la actualidad es básicamente clínico, con unos hallazgos altamente sugestivos al examen físico, con un adecuado estándar de oro que permite, en retrospectiva, determinar con certeza la existencia o no de la enfermedad –el estudio histológico-, y con un grupo de complicaciones graves y potencialmente mortales que aparecerán si no se trata en forma adecuada y oportuna.

Esta situación es entonces un buen punto de partida para reconsiderar el asunto y contemplar la pertinencia en Colombia y en la actualidad de una conducta validada sólo por la historia, sin olvidar que en el diagnóstico clínico juegan otras variables como la habilidad y experiencia del examinador y las tendencias en las conductas que conocemos como "escuelas". Aunque la tendencia es clara, probablemente la información disponible no permite proponer un cambio inmediato en la conducta. Vale la pena explorar el campo para la realización en Colombia de ensayos clínicos al respecto, teniendo en cuenta casos como el de las zonas rurales que se encuentran a varias horas de distancia de los servicios donde se dispone de

cirujano; en tales circunstancias el alivio del dolor es un componente sumamente importante de la atención médica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. COPE Z. The early diagnosis of the acute abdomen. 2ª ed. New York: Oxford University Press; 1921.
2. HUGHES TJ. Opiates in acute abdominal pain. *BMJ* 1979; 2: 1.145 (Letter).
3. TROTT AT, LUCAS RH. Acute abdominal pain In: Rosen P, ed. *Emergency Medicine. Concepts and Clinical Practice*. 4th ed. St Louis: Mosby-Year Book; 1998, p. 1.901.
4. SILEN W. 2005 In, *Abdominal Pain* In, Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL ed: *Harrison's Principles of Internal Medicine* 16th edition. New York: Mc Graw Hill. p. 83.
5. BOEY JH. The acute abdomen. In: Way LW, ed. *Current Surgical Diagnosis and Treatment*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall; 1991, p. 440.
6. CUSCHEIRI A. The acute abdomen and disorders of the peritoneal cavity In: Cuschieri A, Giles GR, Moosa AR, eds. *Essential Surgical Practice*, 2ª ed. London: Wright PSG; 1986, p. 1.238.
7. FALES WD, OVERTON DT. Abdominal pain In: Tintinalli JE, ed *Emergency Medicine. A Comprehensive Study Guide*. 4th ed. New York. McGraw-Hill; 1996, p. 220.
8. MACKWAY-JONES K, HARRISON M. Towards evidence based emergency medicine: analgesia and assessment of abdominal pain. *J Accid Emerg Med* 2000; 17: 128-129.
9. American College of Emergency Physicians. Clinical policy: critical issues for the initial evaluation and management of patients presenting with a chief complaint of nontraumatic acute abdominal pain. *Ann Emerg Med* 2000; 36: 406-415.

10. Evidence Report/Technology Assessment No. 43. Making health care safer: a critical analysis of patient safety practices. AHRQ Publication 01-E058; 396-400. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2001.
11. SILEN W. Cope's Early Diagnosis of the Acute Abdomen, 20th ed. New York: Oxford University Press; 2000.
12. GRABER MA, ELY JW, CLARKE S, KURTZ S, WEIR R. Informed consent and general surgeons' attitudes toward the use of pain medication in the acute abdomen. *Am J Emerg Med* 1999; 17: 113-116.
13. TAIT IS, IONESCU MV, CUSCHIERI A. Do patients with acute abdominal pain wait unduly long for analgesia? *J R Coll Surg Edinb* 1999; 44: 181-184.
14. WOLFE JM, LIEN D, LENKOSKI C, SMITHLINE HA, LENKOSKI K. Analgesic administration to patients with acute abdomen: a survey of emergency physicians. *Am J Emerg Med* 2000; 18: 250-253.
15. ZOLTIE N, CUST MP. Analgesia in the acute abdomen. *Ann R Coll Surg* 1986; 68: 209-210.
16. ATTARD AR, CORLETT MJ, KIDNER NJ, LESLIE AP, FRASER IA. Safety of early pain relief for acute abdominal pain. *BMJ* 1992; 305: 554-556.
17. PACE S, BURKE TF. Intravenous morphine for early pain relief in patients with acute abdominal pain. *Acad Emerg Med* 1996; 3: 1.086-1.092.
18. LOVECCHIO F, OSTER N, STURMANN K, NELSON LS, FLASHER S. The use of analgesics in patients with acute abdominal pain. *J Emerg Med* 1997; 15: 775-779.
19. GARYFALLOU GT, GRILLO A, O'CONNOR RE, FULDA GJ, LEVINE BJ. A controlled trial of fentanyl analgesia in emergency department patients with abdominal pain: can treatment obscure the diagnosis? *Acad Emerg Med* 1997; 4: 424 (Abstract).
20. 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: 209-210.
21. 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.
22. LEE JS, STIELL IG, WELLS GA, ELDER BR, VANDEMHEEN K, SHAPIRO S. Adverse outcomes and opioid analgesic administration in the acute abdominal pain. *Acad Emerg Med* 2000; 7: 980-987.
23. KIM MK, STRAIT RT, SATO TT, HENES HM. A randomized clinical trial of analgesia in children with acute abdominal pain. *Acad Emerg Med* 2002; 9: 281-287.
24. THOMAS SH, SILEN W, CHEEMA F, REISNER A, AMAN S, GOLDSTEIN JN, 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.
25. WOLFE JM, SMITNLINE HA, PHIPEN S, MONTANO G, GARB J, FIALLO V. Does morphine change physical examination in patients with acute appendicitis? *Am J Emerg Med* 2004; 22: 280-285.
26. KOKKI H, LINTULA H, VANAMO K, HEISKANEN M, ESKELINEN M. Oxycodone vs placebo in children with undifferentiated abdominal pain. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 320-325.

