

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Ensayo clínico doble ciego, controlado para evaluar la efectividad analgésica de 100 microgramos de morfina intratecal en el control del dolor postoperatorio.

Pedro Herrera Gómez, M.D.*, Adriana García Ulloa, M.D.**,
Javier Eslava Schmalbach, M.D.***

RESUMEN

Antecedentes: La morfina intratecal constituye una excelente alternativa para el manejo del dolor post-operatorio, en cirugías con anestesia espinal. La efectividad analgésica post-operatoria de 100 µg de morfina, adicionados al anestésico local en anestesia espinal, ha sido estudiada en cirugías de cesárea, resección transuretral de próstata y reemplazos articulares. El propósito de este estudio es valorar la efectividad analgésica de 100 µg de morfina intratecal en adultos jóvenes, sometidos a cirugía abdominal baja o de miembros inferiores.

Métodos: Se realizó un ensayo clínico, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado con 140 pacientes. Setenta pacientes recibieron 100 microgramos de clorhidrato de morfina, adicionados al anestésico local (grupo experimental); 70 pacientes no recibieron morfina intratecal (grupo control). La efectividad analgésica y los efectos secundarios fueron estudiados por un período de 36 horas después de cirugía.

Resultados: La dosis de morfina fue efectiva para el control del dolor en el postquirúrgico. El efecto analgésico se extendió, en el grupo experimental, a las 35 horas de seguimiento, especialmente en el postoperatorio inmediato (NNT=2). La incidencia de efectos secundarios fue: prurito 60% (NNH=2), náusea y vómito 25% (NNH=11), retención urinaria 24.3% (NNH=5) y depresión respiratoria 0%. No hubo diferencias en las características de la anestesia, ni en el comportamiento hemodinámico entre los dos grupos.

Conclusiones: 100 microgramos de morfina son efectivos para aliviar el dolor postoperatorio en las primeras 12 horas. Los efectos secundarios que se presentaron fueron tolerables y no requirieron tratamiento. La muestra del estudio no fue suficiente para evaluar depresión respiratoria

Palabras claves: Opioides intratecales, morfina, dolor postoperatorio, analgesia.

SUMMARY

Background: Intra-thecal morphine is an excellent alternative for the management of post-operative pain in patients receiving spinal anesthesia. The post-operative analgesic effectiveness of 100µg of morphine added to a local anesthetic has only been assessed in patients undergoing cesarean sections, and transurethral resection of the prostate and joint replacements in the elderly. The purpose of this study is to assess the analgesic effectiveness of 100µg of intra-thecal morphine in young adults undergoing lower abdominal or lower limb surgery.

Methods: Multi-center, double-blind, randomized clinical trial with 140 patients. Seventy (70) patients received 100µg of morphine added to the local anesthetic (study group). The other seventy were managed with conventional pain relief treatment (control group). Analgesic effectiveness and side-effects were studied over a 35-hour period after the administration of intra-thecal morphine.

* Anestesiólogo Hospital Santa Clara. Instructor Asistente Universidad El Bosque- Bogotá

** Anestesióloga Hospital El Tunal. Anestesióloga Fundación Clínica David Restrepo- Bogotá

*** Instituto Investigaciones U. Nal. Colombia. Profesor Asociado Universidad Nacional - Bogotá

Recibido para publicación; marzo 1, 2005. Aceptado para publicación: febrero 16, 2006

Results: *The dose of morphine was effective for controlling pain immediately following surgery. The analgesic effect lasted during the 35-hour follow-up period in the study group and it was particularly noticeable in the immediate post-operative period (NNT=2). In our study, the incidence of side-effects was as follows: itching, 60% (NNH=2); nausea and vomiting, 25% (NNH=11); urinary retention, 24.3% (NNH=5) and respiratory depression, 0%. There were no differences in the characteristics of the anesthesia or the hemodynamic behavior between the two groups.*

Conclusions: *Morphine at a 100 µg dose provides effective pain relief within the first twelve hours. Side-effects were tolerable and required no treatment.*

Key words: *Intra-thecal opioids, morphine, post-operative pain, analgesia.*

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Los opiáceos, constituyen el pilar fundamental en el tratamiento del dolor postoperatorio. El uso del opio se remonta a 4.000 años y sus efectos secundarios se advirtieron hace aproximadamente 600 años¹. Los países en vías de desarrollo muestran un consumo bajo de morfina para el manejo del dolor².

El hallazgo, en 1971, de receptores para opiáceos en cerebro de ratón³, de mamíferos⁴ y en la médula espinal de los primates⁵, condujo a estudiar la efectividad de los opiáceos intratecales, para el alivio de dolor⁶⁻⁸, así como su farmacocinética y farmacodinamia⁹⁻¹¹.

Wang y cols.⁸ obtuvieron 15 a 22 horas de analgesia satisfactoria, administrando 0.5-1.0 mg de morfina, en el postoperatorio de pacientes con cáncer, sin somnolencia ni depresión respiratoria. Otros autores informaron una incidencia alta de depresión respiratoria tardía con dosis de 2 a 15 mg.¹²⁻¹⁷

Estudios posteriores, demostraron que «microdosis» (<1mg), fueron efectivas para aliviar el dolor y la depresión respiratoria fue mínima o inexistente.¹⁸⁻²⁰ La naloxona revierte los efectos secundarios, en particular la depresión respiratoria, sin afectar la analgesia.²¹

La incidencia de efectos secundarios (dosis: 200-800 µg morfina), ha sido: prurito 37%, náusea-vómito 25% y 3% para la depresión respiratoria. No se ha establecido con precisión la incidencia de retención urinaria, debido al uso de sonda vesical. La cefalea post-punción se presentó en el 0.54%.²²

La morfina intratecal, (100 µg), alcanza hasta 28 horas de analgesia satisfactoria luego de operación cesárea. La presencia de altos niveles de progesterona, un potente estimulante respiratorio, quizás haga más segura la administración intratecal de morfina para analgesia post-operatoria en operación cesárea²³.

El objetivo de este estudio fué evaluar la efectividad analgésica post-operatoria de 100 µg de morfina intratecal, administrados con el anestésico local a adultos jóvenes, sometidos a cirugía abdominal baja o de miembros inferiores bajo anestesia espinal.

MATERIALES Y MÉTODOS

Después de recibir la aprobación del comité de ética de las instituciones participantes y obtener el consentimiento informado de los pacientes, se realizó un ensayo clínico controlado, doble ciego, multicéntrico en 140 pacientes, entre 18 y 65 años, sometidos a cirugía de miembros inferiores o abdomen bajo, clasificación de ASA I ó II, con anestesia espinal, en dos instituciones hospitalarias de tercer nivel de la ciudad de Bogotá. Se excluyeron pacientes embarazadas o que tuvieran contraindicación para anestesia regional.

Definición de la intervención

Los dos grupos definidos para el estudio experimental, n=70 y control n=70, recibieron 3 ml de solución anestésica: el Grupo Experimental 2 ml de bupivacaína al 0.5% en solución de dextrosa al 8% + 1 ml de solución de clorhidrato de morfina en Solución Salina al 0.01% (100 µg); el Grupo Control 2 ml de bupivacaína al 0.5% en solución de dextrosa al 8% + 1 ml de Solución Salina Normal (SSN).

La aleatorización se realizó por bloques, para dos centros, (bloques de 2:40%, bloques de 4:40% y bloques de 6:20%; número semilla 79267 y n=140), con el programa Rallockâ. Los códigos de aleatorización se depositaron individualmente, en sobres sellados y abiertos, luego de que cada candidato aceptó ser incluido y firmó voluntariamente el consentimiento informado. La enfermera jefe de salas de cirugía, tuvo bajo su custodia los sobres y fue la encargada de asignar los pacientes a cada grupo de estudio, según correspondiera el sobre, preparar la mezcla adecuada, entregar dicha pre-

paración al anestesiólogo y hacer el registro pertinente, de tal manera que el paciente y el anestesiólogo ignoraron la composición de medicamento que estaba empleándose, garantizando así un cegamiento adecuado.

Las variables objeto de análisis fueron las siguientes: calificación de la intensidad del dolor, número de analgésicos requeridos, dosis necesaria de los analgésicos empleados para lograr un adecuado control del dolor, número de episodios de dolor y porcentaje de pacientes libres de estos episodios. Se determinó la incidencia de efectos secundarios, en particular los que se describen en forma clásica; prurito, náusea y vómito, retención urinaria y depresión respiratoria. Estos datos fueron registrados por anestesiólogo en sala de cirugía y PACU y en la habitación, en las primeras 48 horas post-quirúrgicas, por una enfermera entrenada.

Técnica de Anestesia: Los pacientes recibieron entre 500 a 1000 ml de lactato de Ringer, previo a la aplicación de la anestesia, y sedación con midazolam: 0.02-0.03 mg/kg. La punción se realizó en el espacio intervertebral L₂-L₃ o L₃-L₄ por abordaje mediano o paramediano, con una aguja espinal tipo Quinke 25, 26, o 27. La solución anestésica se inyectó en 10 a 15 segundos, con el bisel de la aguja en dirección cefálica. Completada la aplicación del anestésico, los pacientes fueron retornados a la posición supina. La hipotensión se manejó de acuerdo a la práctica habitual del anestesiólogo a cargo del caso.

Se determinó el nivel de bloqueo sensitivo por el método de pinchazo, utilizando una aguja hipodérmica No.21, a los 5, 10, 15 y 20 minutos de la colocación de la anestesia, y posteriormente cada 20 minutos hasta los 120 minutos. El bloqueo motor se evaluó empleando la escala de Bromage en los mismos tiempos anotados para el bloqueo sensitivo. Inmediatamente después de la terminación de la cirugía todos los pacientes recibieron una dosis intramuscular de 75 mg. de diclofenaco sódico.

El dolor postoperatorio se evaluó en la unidad de cuidados postanestésicos (UCPA) y en el piso, hasta las 35 horas postoperatorias, recurriendo a la escala visual análoga (EVA). Se definió control satisfactorio del dolor o NO DOLOR, a la calificación menor o igual a tres (3), y control no satisfactorio o DOLOR, a la evaluación igual o mayor a cuatro (4).

La presencia de cefalea post-punción y el grado de satisfacción con la técnica anestésica se valoró al final del tiempo de seguimiento. Para cuantifi-

car el nivel de satisfacción se empleó una escala de 0 a 10, en la cual 0 significaba completamente insatisfactorio y 10 completamente satisfactorio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Se usó el paquete estadístico de STATA versión 6.0. Se realizó análisis descriptivo para las variables independientes, para la efectividad analgésica y los efectos secundarios. Se utilizó estadística paramétrica; prueba de Shapiro-Wilk y Ji-cuadrada y no paramétrica; prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon, de acuerdo a si la variable presentaba o no distribución normal. Se realizó diferencia de proporciones entre los dos grupos, calculando: RR, RRR (% reducción riesgo relativo), RRA (reducción riesgo absoluto), NNT y NNH.

RESULTADOS

Entre agosto 1 y noviembre 30 de 2003 ingresaron 140 pacientes: 70 para cada uno de los grupos de estudio. Las características socio-demográficas y del manejo anestésico inicial de los pacientes en ambos grupos, fueron similares, como se aprecia en la Tabla 1.

Tabla 1.
Características de la población estudiada

CARACTERÍSTICA	GRUPO EXPERIMENTAL n=70		GRUPO CONTROL n=70		
	No. PACIENTE	%	No. PACIENTE	%	
Hombres	21	30	17	24,3	
Mujeres	49	70	53	75,7	
Sitio de la punción	L1-2	1	0	0	
	L2-3	24	34,3	27	38,6
	L3-4	43	61,4	42	60,0
	L4-5	2	2,9	1	1,4
Edad Promedio (mediana)	38.5 +/- 10.56		37.5 +/- 10.58		
Peso Mediana	61.5 Kg. IC95%(60-65)		60.2 Kg. IC95% (57.3-64.7)		
Líquidos	600 ml (500-972)		800 ml (500-972)		
Premedicación (Midaz) Mediana	2		2		
Posición	Sen	37	52.8	31	44.3
	DL	33	47.1	39	55.7
Abordaje	Med	66	94.3	64	91.4
	Par	4	5.7	6	8.57
Aguja	25	13	18	15	21
	26	2	3	2	3
	27	55	79	53	76

El tipo de cirugía y su distribución entre los grupos se presenta en la Tabla 2, en la que se resalta que el 76.4% de los procedimientos corresponde a apendicetomías e histerectomías abdominales.

Tabla 2.
Tipo de cirugía.

TIPO DE CIRUGÍA	GRUPO EXPERIMENTAL	GRUPO CONTROL
Apendicetomía	29 (41.43%)	30 (42.85%)
Histerectomía Abdominal	27 (38.6%)	21 (30%)
Histerectomía Vaginal, Cirugía de anexos vejiga y periné	7 (10%)	11 (15.71%)
Varicosafenectomía	2 (2.86%)	2 (2.86%)
Herniorrafia inguinal bilateral o con malla	1 (1.43%)	1 (1.43%)
Cirugía ortopédica y de MMII	3 (4.28%)	1 (1.43%)
Laparotomía – Eventrorrafia	1 (1.43%)	4 (5.71%)
TOTAL	70 (100%)	70 (100%)

El promedio de saturación de oxígeno en los dos grupos fue de 96% (IC95%= 95.9-96.08). Las características de la anestesia fueron similares en los dos grupos, así como los cambios hemodinámicos. Se encontró diferencia clínica, aunque no estadística, (Mann-Whitney-Wilcoxon, $z=1.224$, $p=0.22$) en los cambios de la presión arterial diastólica, cuando se relacionó con el volumen de líquidos administrados; los pacientes del grupo experimental, a quienes se les administró, en promedio, una menor cantidad, presentaron descensos superiores al 20% en la presión diastólica. La dosis total de vasopresor empleada en este grupo fue mayor, pero no se encuentra significancia estadística cuando se compara con la empleada en el grupo control.

El efecto adverso que se presentó con más frecuencia fue el prurito; en el piso su incidencia fue del 60% (42 pacientes) del grupo experimental y 4.29% (3 pacientes) grupo control. La incidencia en la UCPA fue similar. En el transoperatorio, aunque los porcentajes fueron menores 18.57% (13 pacientes) en el grupo experimental y 2.86% (2 pacientes) en el grupo control, estas diferencias fueron estadísticamente significativas (tabla3).

Hubo mayor retención urinaria en el grupo experimental en la UCPA y la diferencia fue estadísticamente significativa (Chi-Cuadrada $p<0.001$). Sin embargo, el uso de sonda vesical fue similar en los dos grupos. No se encontraron diferencias en cuanto a la incidencia de náusea y vómito; aproximadamente el 40% de los pacientes lo presentaron.

Los requerimientos analgésicos (morfina, dipirona, diclofenaco, tramadol) fueron menores en el grupo experimental, especialmente en el post-operatorio inmediato, donde 47 pacientes (67.14%) no requirieron analgésicos (Tabla 4). La dosis de morfina y dipirona, usadas como analgesia complementaria, fueron menores (Mann-Whitney-

Tabla 3.
Efectos adversos

EFECTOS	GRUPO EXPERIMENTAL	GRUPO CONTROL	VALOR DE p	NNH
INTRAQUIRÚRGICO				
Prurito	13 (18.57%)	2 (2.86%)	0.003	6.36
Náusea	12 (17.14%)	16 (22.86%)		
Depresión respiratoria	0	0		
Utilización vasopresor	3 (4.29%)	7 (10%)		
U.C.P.A				
Prurito	40 (57.14%)	5 (7.14%)	0.000	2
Náusea	17 (24.29%)	24 (34.29%)		
Emesis	12 (17.14%)	6 (8.57%)		11
Depresión respiratoria	1 (1.43%)	0		
Retención urinaria	17 (24.29%)	3 (4.29%)	0.001	5
PISO				
Prurito	42 (60%)	3 (4.29%)	0.000	
Náusea	27 (38.57%)	32 (45.71%)		
Emesis	20 (28.57%)	15 (21.43%)		14
Depresión respiratoria	0	0		
Retención urinaria	26 (37.14%)	7 (10%)	0.000	3.68
Cefalea post-punción	4 (5.7%)	1(1.4%)		

Tabla 4.
Requerimientos analgésicos

NUMERO DE ANALGÉSICOS REQUERIDOS	GRUPO EXPERIMENTAL		GRUPO CONTROL		
	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE	
UCPA	0	47	67.14	9	12.86
	1	15	21.43	35	50
	2	8	11.43	22	31.43
	3	0	0	4	5.71
PISO	0	15	21.43	9	12.86
	2	43	61.43	42	60
	3	9	12.86	17	24.28
	4-5	3	4.28	2	2.86

Wilcoxon $p=0.0036$ y $p=0.0002$) en el grupo que recibió morfina intratecal. (Tabla 5). Los pacientes del grupo 1 presentaron menor número de episodios dolorosos durante la hospitalización: 16 (22.86%) pacientes del grupo 1 y 26 (37.68%) del grupo 2 tuvieron 1 episodio de dolor. El 55.71% (39 pacientes) del grupo 1 y el 18.24% (13 pacientes) del grupo 2 no presentaron episodios dolorosos durante la hospitalización. Un paciente del grupo control presentó más de cinco episodios de dolor (tabla 6).

Tabla 5.
Dosis comparativas morfina –dipirona

CARACTERÍSTICAS	UCPA		PISO	
	GRUPO EXPERIMENTAL	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL	GRUPO CONTROL
MORFINA	$p=0.0081$		$p=0.003$	
Pacientes	17	50	17	41
Dosis mg (mediana)	3 (3-5)	5 (4-6)	3 (3-5)	6 (4-7)
DIPIRONA	$p=0.0034$		$p=0.002$	
Pacientes	12	28	39	41
Dosis mg (mediana)	2 (2-2)	2.25 (2-3)	2 (2-4)	6 (4-6)

Tabla 6.
Número de episodios de dolor durante la observación

Episodios de Dolor	Grupo Experimental n (%)	Grupo Control n (%)
0	39 (55.71%)	13 (18.84%)
1	16 (22.86%)	26 (37.68%)
2	11 (15.71%)	15 (21.74%)
3	3 (4.29%)	10 (14.49%)
4	1 (1.43%)	1 (1.45%)
5	0	4 (5.8%)
TOTAL	70	69

DISCUSIÓN

La adición de 100µg de morfina al anestésico local, produjo analgesia postoperatoria efectiva en cirugía de abdomen bajo y miembros inferiores, en adultos jóvenes con mediana para la edad de 40 años. El efecto analgésico se extendió por las 35 horas de seguimiento, pero fue particularmente notorio en el postoperatorio inmediato, durante el cual la intensidad del dolor fue más baja y se requirió menor número y dosis de analgésicos complementarios. Los efectos adversos, aunque frecuentes, fueron soportables y ningún paciente requirió el uso del antídoto específico.

Estudios sobre manejo extra-hospitalario del dolor con opiáceos peridurales, anestésicos locales o combinaciones de ambos, en pacientes con síndromes dolorosos, dolor por cáncer y dolor post-operatorio, han mostrado que la incidencia de depresión respiratoria es nula²⁴⁻²⁹, lo que permite anticipar la hipótesis de que es factible el manejo ambulatorio seguro de la morfina intratecal, a condición de emplear las dosis que han demostrado ser seguras.

En pacientes mayores de 65 años, dosis de 50 µg. muestran resultados contradictorios en el con-

trol del dolor consecutivo a reemplazo total de cadera y prostatectomía, mientras que 100 o 200 µg. son efectivos y no causan depresión respiratoria³⁰⁻³¹

Las técnicas combinadas o mixtas de administración de anestesia, en las que se aplica una anestesia regional más una anestesia general suave, se han tornado cada vez más frecuentes³⁶. El momento de la colocación del agente anestésico en el espacio subaracnoideo o epidural, constituye una oportunidad invaluable para adicionar un opiáceo, esencialmente morfina, cuyos beneficios, aún si se limitaran al postoperatorio inmediato, son incuestionables.

En conclusión, la morfina intratecal a dosis de 100 microgramos es efectiva para el control del dolor postoperatorio, especialmente en las primeras 12 horas, NNT=2. El prurito es el efecto secundario más frecuente y en nuestro estudio se presentó con un NNH=2. Ningún paciente lo consideró intolerable o requirió tratamiento.

La náusea y el vómito se presentaron en porcentajes variables entre el 18% y el 45%, de acuerdo al momento de análisis. En promedio, arrojó un NNH de 11.

La retención urinaria, con las limitaciones de análisis consideradas anteriormente, muestra un NNH = 5 en el piso y NNH = 4 en UCPA.

Dado que la incidencia de depresión respiratoria es baja o inexistente con las dosis empleadas, la muestra utilizada no es suficiente para evidenciarla, por lo que no es posible obtener conclusiones en este aspecto.

La mediana de la satisfacción, medida con una escala de 0 a 10, fue 9 en el grupo experimental y 8.5 en grupo control, diferencia que no fue estadísticamente significativa, similar a lo encontrado en otros estudios observacionales.

REFERENCIAS

1. Wang JK, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979; 50:149-51.
2. International Narcotics Control Board. By: University of Wisconsin Pain & Policy Studies Group WHO Collaborating Center, 2.000.
3. Goldstein A, Lowney LI, Pal BK. Stereospecific and non-specific interactions of the morphine congener levorphanol in subcellular fraction of mouse brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1.971; 68:1742-47.
4. Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science* 1973; 179:1011-4.
5. LaMotte C, Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor binding in primate spinal chord: distribution and changes after dorsal root section. *Brain Res* 1976; 112:407-12.
6. Yaksh TL, Rudy TA. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science* 1976; 192:1357-8.
7. Behar M, Magora F, Oishwang D, Davidson JT. Epidural Morphine in treatment of pain. *Lancet* 1979; 1:527-8.
8. Wang JK, Naus LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979; 50:149-51
9. Boull JG: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid agonists. *Anesth Pharm Rev* 2: 122-134. 1993.
10. Dickenson AH: Spinal chord pharmacology of pain. *Br J Anaesth.* 75: 193-200. 1995.
11. Jordan B, Devi LA: Molecular mechanisms of opioid receptor signal transduction. *Br. J. Anaesth.* 81: 12-19. 1998.
12. Chaney, Mark A. Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1995; 42:10/ pp 891-903.
13. Glynn CJ, Mather LE, Cousin LE, et al. Spinal narcotics and respiratory depression. *Lancet* 1979; 2:356-7.
14. Davies GK, Tolhurst-Cleaver CL, James TL. Respiratory depression after intrathecal narcotics. *Anaesthesia.* 1980; 35:1080-3.
15. Gjessing J, Tomlin PJ. Postoperative pain control with intrathecal morphine. *Anaesthesia* 1981; 36:268-76.
16. Gustafsson LL, Schidt B, Jacobsen K. Adverse effects of extradural and intrathecal opiates: report of nationwide survey in Sweden. *Br J Anaesth* 1982;54:479-86.
17. Clergue F, Montebault C, Despierres O. Respiratory effects of intrathecal morphine after upper abdominal surgery. *Anesthesiology* 1984; 61:677-85.
18. Katz J, Nelson W. Intrathecal morphine for postoperative pain relief. *Reg Anesth* 1981; 6:1-3.
19. Abboud TK, Dror A, Mosaad P, et al Mini-dose intrathecal morphine for the relief of post-caesarean section pain. *Anesth Analg* 1988;67:137-143.
20. Kirson LE, Goldman JM, Slover RB. Low-dose intrathecal morphine for postoperative pain control in patients undergoing transurethral resection of the prostate. *Anesthesiology* 1989; 71:192-5.
21. Jones RDM, Jones JG. Intrathecal morphine: naloxone reverses respiratory depression but not analgesia *BMJ* 1980; 281:641-6.
22. Kenneth H. Gwartz, Jerry V. Young, Robert S. Byers, et al. The Safety and Efficacy of Intrathecal Opioid Analgesia for Acute Postoperative Pain: Seven Years' Experience with 5969 Surgical Patients at Indiana University Hospital *Anesth Analg* 1999; 88:599-604.
23. Dahl JB, Jeppesen IS, Jorgensen H, Wetterslev J. Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1999; 91:1919-27.
24. de Leon-Casasola O, Lema M. Postoperative epidural opioid analgesia: What are the choices? *Anesth Analg* 1996; 83:867-875.
25. de Leon-Casasola O, Parker B, Lema M. Postoperative epidural bupivacaine-morphine therapy: Experience with 4227 cancer pain patients. *Anesthesiology* 1994; 81:368-375.
26. Spencer L, Hugh A, Gayle O. Patient-controlled epidural analgesia with bupivacaine and fentanyl on wards: Prospective experience with 1030 surgical patients. *Anesthesiology* 1998; 88:688-95.
27. Williams AR, Dupen SL. Homecare follow-up of patients receiving chronic epidural opioids and local anesthetics: program developed and evaluation. *Reg Anesth* 1994; 16:5-50.
28. Aldrete JA. Temporary epidural infusions in ambulatory patients with severe lumbalgia. *Pain Reviews* 1996; 3:1-13.
29. Aldrete JA. Extended epidural catheter infusions with analgesics for patients with non-cancer pain at their homes. *Reg Anesth* 1997; 1:35-42.
30. Sakai T, Shimamoto H, Fukano T, Sumikawa K. Mini-dose (0.05 mg) provides effective analgesia after transurethral resection of the prostate. *Can J Anaesth.* 2003 Dec; 50 (10): 1027-30.
31. Murphy PM, Stack D, Kinirons B, Laffey JG. Optimizing the dose of intrathecal morphine in older patients undergoing hip arthroplasty. *Anest Analg.* 1997; 85: 560-5.