



Tolerabilidad y eficacia de morfina *versus* hidromorfona en analgesia epidural posquirúrgica con bupivacaína: ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado

Tolerability and efficacy of morphine vs. hydromorphone in postoperative epidural analgesia: double-blind randomized control trial

Adriana M. Cadavid*, David M. Montes**, María V. González**, Liliana M. Urrea**, Wilson J. Lescano**

Recibido: junio 7 de 2010. Enviado para modificaciones: junio 30 de 2010. Aceptado: julio 13 de 2010.

RESUMEN

Introducción. La tolerabilidad a la analgesia epidural puede comprometerse por efectos adversos derivados del opioide usado. Este estudio compara la tolerabilidad y eficacia de hidromorfona o morfina en combinación con bupivacaína, en analgesia epidural postoperatoria.

Métodos. Ensayo prospectivo, aleatorizado y doble ciego en el Hospital Universitario San Vicente de Paul; 147 pacientes fueron aleatorizados en dos grupos: 73 pacientes del grupo MB recibieron 30 mcg/ml de morfina más bupivacaína 0,1 %, y 74 pacientes del grupo HB recibieron hidromorfona 10 mcg/ml más bupivacaína 0,1 %.

Resultados. El desenlace principal fue tolerabilidad, definida por la frecuencia de náusea, vómito, sedación, retención urinaria y prurito entre los grupos a las 24 horas. Se analizaron 142 pacientes: 71 en el grupo MB y 71 en el grupo HB.

SUMMARY

Introduction. The acceptance (tolerability) of epidural analgesia can be compromised by the side effects of opioids. This study compares the side effects and efficacy of hydromorphone or morphine combined with bupivacaine in postoperative epidural analgesia.

Methods. Double-blind prospective randomized controlled trial at Hospital Universitario San Vicente de Paul; 147 patients were randomized in two groups: 73 patients of the MB Group received 30 µg per ml of morphine with bupivacaine 0.1 % and 74 patients of the HB group received 10 µg per ml of hydromorphone with bupivacaine 0.1 %.

Results. The main outcome was the tolerability defined by the frequency of nausea and vomiting sedation urinary retention and pruritus between the groups at 24 hours. 142 patients were

* MD, anesthesiologist; specialist in pain medicine, of the Hospital San Vicente de Paul, Medellín. Profesora auxiliar de Anestesiología de la Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. E-mail: adcadavid@une.net.co

** MD, residents of Anesthesiology of the Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

La frecuencia de náusea fue de 36,6 % y 31 %, ($p = 0,54$); vómito, 19,7 % y 25,4 % ($p = 0,42$); sedación 15,5 % y 14,1 % ($p = 0,81$); retención urinaria 11,3 % y 7 % ($p = 0,38$); y prurito 43,7 % y 31 % ($p = 0,11$) para los grupos MB y HB, respectivamente. Cinco pacientes fueron retirados del estudio debido a migración o desconexión del catéter. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. La escala verbal numérica (EVN) de dolor dinámico a las 24 horas fue de 3,42 (+/- 2,8) y 2,82 (+/- 2,5) para los grupos MB y HB, respectivamente ($p = 0,16$).

Conclusión. La escogencia entre morfina 30 mcg/ml o hidromorfona 10 mcg/ml no influye en la tolerabilidad o eficacia de esta técnica.

Palabras clave: dolor postoperatorio, analgesia, epidural, analgésicos opioides, sistema nervioso central, tolerancia a medicamentos (Fuente: DeCS, BIREME).

INTRODUCCIÓN

La analgesia epidural es un método efectivo para el control del dolor postoperatorio (POP) (1,2). Este método reduce la morbilidad asociada con este tipo de dolor, particularmente en pacientes de alto riesgo (3,4).

En la práctica clínica, los anestésicos locales y los opioides son los fármacos más frecuentemente usados para la analgesia epidural, ya sea solos o en combinación (5,6). Estudios previos sugieren que la combinación de ambos fármacos es sinérgica, y aunque los anestésicos locales tienen alta efectividad cuando se administran por vía epidural, adicionar un opioide puede reducir los efectos adversos, comparado con las dosis necesarias si se usa cada uno de estos fármacos por separado (7,8).

Aunque eficaces en la analgesia epidural, los opioides ocasionan un perfil de efectos adversos ampliamente descritos en la literatura bajo el término global de "tolerabilidad" (9,10). Los más comunes son prurito, náusea, vómito, retención urinaria y sedación, los cuales afectan adversamente el bienestar de los pacientes y pueden retrasar la rehabilitación posquirúrgica de los pacientes (11,12). Estos efectos han sido descritos

analyzed: 71 in group MB and 71 in group HB. The incidence of nausea was 36.6 % and 31 % ($p = 0.54$); vomiting 19.7 % and 25.4 % ($p = 0.42$); sedation 15.5 % and 14.1 % ($p = 0.81$); urinary retention 11.3 % and 7 % ($p = 0.38$); and pruritus 43.7 % and 31 % ($p = 0.11$) for groups MB and HB respectively. Five patients were excluded either because of catheter migration or disconnection. No statistically significant differences were found between the groups. The verbal numerical scale (VNS) of dynamic pain at 24 hours was 3.42 (+/- 2.8) y 2.82 (+/- 2.5) for groups MB and HB respectively ($p = 0.16$)

Conclusions. *The choice between 30 µg per ml of morphine or 10 mcg per ml of hydromorphone does not influence the incidence of side effects or the efficacy of this technique.*

Keywords: *Pain, postoperative, analgesia, epidural, analgesics, opioid, central nervous system, drug tolerance (Source: MeSH, NLM).*

INTRODUCTION

Epidural analgesia is an effective method for postoperative pain control (1,2). This method reduces the associated morbidity with this type of pain specifically in high risk patients (3,4).

In clinical practice, local anesthetics and opioids are the most common medications used for epidural analgesia, either individually or in combination (5,6). Previous studies suggest that the combination of both medications is synergic, and even though local anesthetics have high effectiveness when administered epidurally, the addition of an opioid can reduce the side effects compared to the doses required if each of these medications is used separately (7,8).

Even though they are effective in epidural analgesia, opioids have significant side effects well described in the literature, under the global term known as tolerability (9,10). The most common are pruritus, nausea, vomiting, urinary retention and sedation all of which adversely affect the patient's well being and can delay the postoperative rehabilitation (11,12). These effects have been described in clinical trials specifically

en los ensayos clínicos con especial énfasis para la morfina, y en menor extensión para fentanyl, hidromorfona, *meperidine* y *alfentanil* (13-15). Ellos obedecen al efecto farmacocinético del opioide a nivel espinal, supraespinal o ambos. Entre los opioides anteriormente descritos, para las infusiones epidurales continuas se usan comúnmente la morfina y la hidromorfona, por lo general en combinación con bupivacaína (1,5). Al comparar la eficacia analgésica entre estos dos opioides por vía epidural, no se han descrito diferencias significativas en los ensayos clínicos (16).

En cuanto a los efectos adversos, algunos estudios previos sugieren para el caso de la hidromorfona una mejor tolerabilidad de la analgesia epidural, debido a una reducción del prurito, náusea y sedación (5). No obstante, los ensayos comparativos de estos dos opioides neuroaxiales como monoterapia han mostrado resultados variables (16,17). Dado que en la práctica clínica actual lo usual es combinar el opioide con el anestésico local, es posible reducir la dosis de opioide usado en la mezcla y consecuentemente reducir los efectos adversos de éste. No se conoce información sobre la tolerabilidad de la hidromorfona en un régimen con el anestésico local, proveniente de un ensayo clínico controlado con morfina, el opioide posiblemente más utilizado en analgesia epidural postoperatoria.

En teoría, existen algunas variaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de la hidromorfona, comparadas con morfina, que pueden relacionarse con una frecuencia diferente de efectos adversos (18,19).

Este ensayo fue diseñado para evaluar en la práctica clínica la tolerabilidad y eficacia de morfina frente a hidromorfona en dosis equianalgésica, como parte de un régimen con anestésico local para la analgesia epidural POP.

MATERIALES Y MÉTODOS

Luego de la aprobación por el comité de ética de nuestra institución, los pacientes de 18 años o más, programados para cirugía electiva abdominal, torácica, ortopédica o vascular bajo anes-

with morphine and less frequently fentanyl, hydromorphone, meperidine and alfentanil (13-15). These reflect the pharmacokinetic effect of opioids at spinal and supraspinal level or both. Among the opioids previously described, the most commonly used in epidural infusions are morphine and hydromorphone usually in combination with bupivacaine (1,5). When comparing the epidural analgesic efficacy between these two opioids no significant differences have been described in clinical trials (16).

When the side effects are analyzed, some studies suggest a better tolerability for hydromorphone in epidural analgesia because of lower incidence of pruritus, nausea and sedation (5). However, comparative trials between these neuraxial opioids as single medications have shown variable results (16,17). The common clinical practice is to combine opioids with local anesthetics to reduce the dose of opioids and therefore their side effects. However, there is no information derived from a clinical trial, about the tolerability of hydromorphone combined with local anesthetics, compared to morphine the most commonly used opioid in postoperative epidural analgesia.

Theoretically there is pharmacokinetic and pharmacodynamic variability of hydromorphone compared to morphine that could explain the different incidence of side effects (18,19).

This trial was designed to assess in clinical practice the tolerability and efficacy of morphine, compared to hydromorphone in equianalgesic doses as part of a combination with local anesthetic for postoperative epidural analgesia.

METHODS

After approval of the internal review board of our institution, patients 18 years or older scheduled for elective abdominal, thoracic, orthopedic, or vascular surgery under combined general and epidural anaesthesia, with ASA I or II physical status, were included in our study. Each consenting patient accepted both epidural anaesthesia and to be interviewed in the postoperative period. Both patients and researchers were

tesia general combinada con analgesia epidural, clasificación ASA I o II, fueron incluidos en nuestro estudio. Cada paciente dio su consentimiento informado para recibir analgesia epidural y realizar una entrevista en el postoperatorio. Tanto los pacientes como los evaluadores no conocieron el opioide seleccionado en cada grupo para la analgesia. Los criterios de exclusión fueron: contraindicaciones para la técnica epidural, trastorno cognitivo preexistente que afectara la evaluación del paciente, rechazo de la técnica epidural y/o el uso de opioides al menos dos semanas previo a la cirugía.

Aleatorización e intervención del estudio

Los pacientes que completaron todos los criterios de inclusión fueron aleatorizados por el anesthesiologo a cargo del servicio de dolor, usando una tabla de números aleatorios del *software* EpiDat v 3.1, en dos grupos de tratamiento para la analgesia epidural: el grupo MB, el cual recibió morfina 30 mcg/ml más bupivacaína 0,1 % o el grupo HB, que recibió hidromorfona 10 mcg/ml más bupivacaína 0,1 %. Al inicio de la cirugía, el anesthesiologo a cargo del caso asignó el paciente a uno de los dos grupos de estudio y puso un catéter epidural de acuerdo con el tipo de cirugía. Cada catéter fue probado para ubicación intratecal o intravenosa con 3 ml de lidocaína 2 % más 5 mcg/mL de epinefrina.

Luego de que fuera negativa la prueba, la dosis se incrementó a 5 ml de lidocaína para comprobar ubicación epidural con hipoestesia al frío. Posteriormente, se indujo anestesia general con propofol 2 mg/kg IV y rocuronio 0,6 mg/kg. Para el mantenimiento se usó sevoflurano 2 % - 4 % en mezcla de aire y oxígeno. Luego de la inducción, los pacientes recibieron un bolo inicial de 8 ml de la mezcla epidural, seguido por una infusión de 5 a 10 ml por hora, a discreción del anesthesiologo. Esta misma infusión se mantuvo en el postoperatorio.

La evaluación de los pacientes se realizó en las primeras 24 horas de iniciada la infusión, por un observador del servicio de dolor agudo, quien realizó una encuesta que evaluó la presencia o ausencia de náusea, sedación, prurito (con una escala categórica de tres niveles: leve, moderado

blinded regarding the selected opioid for each analgesic group. Exclusion criteria were: contraindication for epidural anaesthesia, prior cognitive abnormality that could affect the evaluation of the patient, rejection of the epidural technique and / or the use of opioids within two weeks prior to surgery.

Randomization study intervention

The patients who fulfilled all the inclusion criteria were randomized by the pain service anesthesiologist using a random number table obtained from EpiDat v 3.1 software, into two groups of epidural analgesia: group MB received 30 µg per ML of morphine and bupivacaine 0.1 %; and group HB received 10 µg per ml of hydromorphone with bupivacaine 0.1 %. At the initiation of surgery, the anesthesiologist responsible for the case assigned a patient to one of the groups and inserted an epidural catheter according to the surgery. Each catheter was tested to detect intrathecal or intravenous location with 3 ml of lidocaine with 5 µg per ml of epinephrine.

After a negative test dose, additional five ml of lidocaine were administered to test the epidural location with cold sensation assessment. Afterwards, general anaesthesia was induced with intravenous propofol 2 mg per kg and rocuronium 0.6 mg per kg. For maintenance, sevoflurane 2 to 4 % in an air and oxygen mixture was given. After induction, the patients received an initial 8 ml bolus of the epidural mixture followed by an infusion of 5 to 10 ml per hr according to the anesthesiologists' criteria. The infusion rate was continued without change in the postoperative period.

The patient's assessment was performed in the first 24 hours of the infusion by a member of the acute pain service. We used a survey to assess the presence or not of nausea, sedation, pruritus (with a categorical scale of three levels: mild moderate or severe), vomiting (mild: one episode, moderate: two episodes, severe: three or more episodes), and urinary retention in patients who had no urinary drainage catheter. In case of vomiting metoclopramide 10 mg

o severo), vómito (leve: un episodio; moderado: dos episodios; severo: tres o más episodios), y retención urinaria, en aquellos pacientes que salieron de cirugía sin cateterización de la vejiga. En caso de vómitos, se prescribió metoclopramida 10 mg IV cada 8 horas, como terapia de rescate. No se usaron antieméticos de manera profiláctica. Se evaluó el dolor dinámico y en reposo utilizando la escala verbal numérica del dolor (EVN). En caso de dolor severo (EVN de 7 o mayor) en recuperación postanestésica que no respondiera a un bolo de rescate con lidocaína 2 % de 10 ml, se inició analgesia de rescate intravenosa con tramadol o morfina, y el paciente fue retirado del estudio por considerarse fallida la analgesia epidural. La satisfacción del paciente fue medida con la escala de Likert de 4 puntos.

Cálculo de la muestra

El desenlace primario de este ensayo fue la incidencia de efectos adversos atribuibles al opioide epidural: náusea, vómito, prurito, sedación y retención urinaria. El tamaño de la muestra se calculó basado en la frecuencia descrita por Dolin y colaboradores para opioides epidurales. Ellos reportaron, para el caso de morfina, una frecuencia de 16 %, para el menos frecuente de los efectos adversos (12). Se estimó que al calcular la muestra para el menos frecuente de los efectos adversos, el resto de efectos de mayor frecuencia quedarían representados en la muestra.

Nuestro estudio se calculó para detectar un 15 % de diferencia en la frecuencia de efectos adversos usando hidromorfona, en comparación con el grupo morfina. Para el cálculo se tuvieron las siguientes consideraciones: comparación de proporciones de dos grupos independientes, igual número de sujetos en los dos tratamientos por comparar. El tamaño obtenido fue de 70 sujetos en el grupo de morfina y otros 70 en el grupo de hidromorfona, lo cual representaría un poder del 80 %, error alfa = 0,05. Proporción de efectos secundarios en el grupo con morfina: 16 %, y proporción de efectos secundarios esperados en el grupo de hidromorfona: 10 % (Dolin S. y Cashman, 2005; Ballantyne J y McKenna B.,

intravenously every 8 hours was prescribed as rescue therapy. No prophylactic antiemetics were used. Dynamic and resting pain was assessed using verbal numerical pain scale (VNS). In case of severe pain (VNS of 7 or higher) in post anesthesia care unit (PACU) that did not respond to a rescue bolus of 10 ml of 2 % lidocaine, intravenous analgesia with tramadol or morphine was started and the patient was excluded from the study, as it was considered that it was a failed epidural analgesia. Patient satisfaction was assessed with a Likert scale of four points.

Sample calculation

The main outcome of this trial was the incidence of side effects related to epidural opioids: nausea, vomiting, pruritus, sedation and urinary retention. The size of the sample was calculated using the frequency described by Dolin et al for epidural opioids. They reported for morphine an incidence of 16 % for the least common side effect (12). It was estimated that calculating the sample for least common side effects would include the higher frequency side effects in the sample.

Our study was calculated to detect a 15 % difference in the frequency of side effects using hydromorphone compared to the morphine group. For sample calculation the next considerations were made: proportion comparison of two independent groups, and the same number of subjects in the two treatments to compare. The calculated sample size was 70 patients in the morphine group and 70 patients in the hydromorphone group that would provide an 80 % power, 0.05 = alpha error. Proportion of side effects in the morphine group 16 % and proportion of the side effects expected in the hydromorphone group was 10 % (Dolin S. and Cashman, 2005; Ballantyne J and McKenna B., 2003). Additional 5 % patients were included to compensate for the possible withdrawal of patients. The secondary outcome, postoperative pain was considered in the analysis, as it has a much higher prevalence than 16 % (1,2).

2003). Se consideró un 5 % adicional a la muestra, por posible retirada de los pacientes. El desenlace secundario, dolor postoperatorio, se consideró en el análisis, ya que tiene una prevalencia mucho mayor del 16 % (1,2).

Análisis estadístico

Se obtuvieron frecuencias y porcentajes para variables categóricas, como sexo, tipo de cirugía y efectos adversos; se usaron medias y su respectiva desviación estándar para variables continuas, como edad y dosis acumulativa de opioide epidural.

Se comparó entre los dos grupos usando prueba de χ^2 para las variables categóricas; para muestras independientes se usó prueba *t de student*, o the Mann-Whitney U test, con evaluación previa de normalidad (*Kolmogorov-Smirnov statistic*, $n > 50$) y de homogeneidad de varianza (*Levene's test*). Un valor de p menor de 0,05 fue considerado estadísticamente significativo. El análisis se ejecutó usando el paquete estadístico SPSS v 15.0.

RESULTADOS

Así, 154 pacientes fueron considerados para el estudio por tener criterios de inclusión, de los cuales 7 pacientes no pudieron participar en el ensayo por tener algún criterio de exclusión o por rechazo de la técnica epidural. Los 147 pacientes restantes fueron aleatorizados entre febrero y noviembre de 2008 al grupo MB (73 pacientes) o al grupo HB (74 pacientes). Cinco pacientes (2 del grupo MB y 3 del grupo HB) fueron retirados del análisis debido a complicación de la analgesia epidural (2 pacientes con desconexión accidental del catéter en hospitalización y 3 pacientes con dolor severo que no respondieron a bolo epidural de rescate y fueron cambiados a analgesia intravenosa). El número de pacientes incluido en cada brazo para el análisis fue de 71 (Figura 1).

La Tabla 1 describe las características demográficas en ambos grupos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos con relación a edad, sexo, tipo de cirugía o dosis acumulativa equivalente a morfina.

Statistical analysis

Frequencies and percentages were calculated for categorical variables as sex, type of surgery, and side effects; and means with their respective standard deviations were calculated for continuous variables like age and cumulative dose of epidural opioids.

The two groups were compared using χ^2 test for categorical variables, and for independent samples a *student's t* or the Mann-Whitney U test, with prior assessment of normality (*Kolmogorov-Smirnov statistic*, $n > 50$) and variance homogeneity (*Levene's test*) was used. The p value of 0.05 or less was considered statistically significant. The analysis was calculated with SPSS v 15.0 software.

RESULTS

In total, 154 patients were considered eligible from which seven had some exclusion criteria. The 147 remaining patients were randomized between February and November 2008, 73 to the MB group and the 74 to the HB group. Five patients (two from group MB and three from group HB) were excluded from analysis, two with accidental catheter disconnection and the three with failed epidural analgesia that required intravenous rescue analgesia. The number of patients included in each study arm was 71. (Figure 1).

Table 1 describes the demographic characteristics of both groups. No statistically significant differences were found between the groups regarding age, sex type of surgery or cumulative dose of morphine equivalent.

Figura 1. Diagrama de flujo del estudio

Figure 1. Flowchart of the study

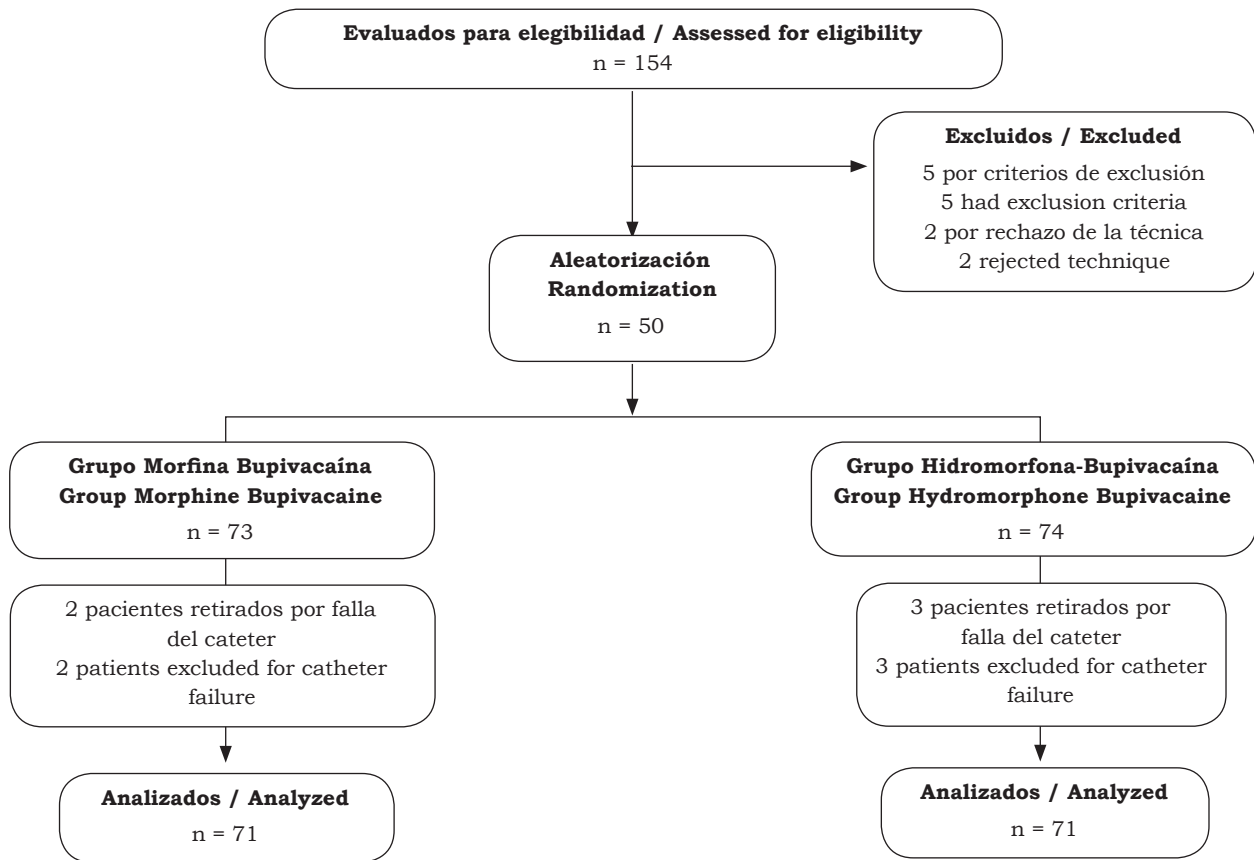


Figura 2. Porcentaje de efectos adversos de moderado a severo en ambos grupos

Figure 2. Percentage of moderate to severe side effects in both groups

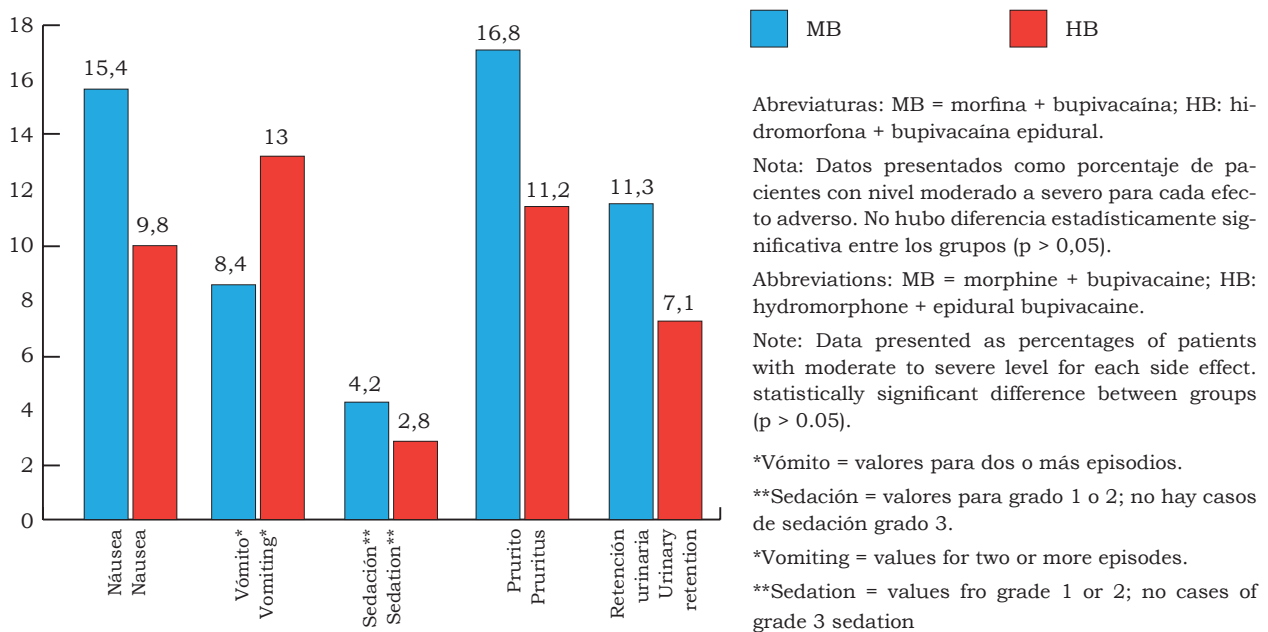


Tabla 1. Características de los pacientes del estudio

Analgesia epidural postoperatoria	MB N = 71 (%)	HB N = 71 (%)	Valor de p
Sexo			0,865
Femenino	29 (41 %)	30 (42 %)	
Masculino	42 (59 %)	41 (58 %)	
Edad media (DE)	50,2 ± 14,8	48,7 ± 14,9	0,982
Tipo de cirugía			0,604
Abdominal	53 (75 %)	47 (66 %)	
Ortopédica	11 (15 %)	17 (29 %)	
Torácica	6 (8 %)	7 (10 %)	
Vascular	1 (1 %)	0	
Dosis acumulativa de opioide en 24 horas (equivalente en morfina)	4,380 mg	4,257 mg (1,419 mg hidromorfona)	0,390
Volumen-media-cm ³ (DE)	146 ± 30,3	141,9 ± 25,6	

Abreviaturas: DE: desviación estándar, $p > 0,05$, no hay diferencia significativa. MB: mezcla morfina + bupivacaína; HB: mezcla hidromorfona + bupivacaína.

La Tabla 2 muestra la frecuencia de náusea, vómito, prurito, sedación y retención urinaria en cada grupo. No se observó diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos para los efectos adversos evaluados. La intensidad de efectos adversos (Figura 2) moderada a severa fue para el caso de náusea, 9,8 % y 15,4 %; vómito, 13 % y 8,4 %; sedación, 2,8 % y 4,2 %; prurito, 16,8 % y 11,2 %; retención urinaria, 7,1 % y 11,3 %, para los grupos MB y HB, respectivamente. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar la intensidad de estos efectos adversos ($p > 0,05$).

En la Tabla 3 se muestran los valores de dolor dinámico y el grado de satisfacción en ambos grupos. La media de escala verbal numérica del dolor fue de 3,42 (+/- 2,8) y 2,82 (+/- 2,5) para los grupos MB y HB, respectivamente ($p = 0,16$); la frecuencia de pacientes que reportaron dolor dinámico moderado a severo fue de 12,7 % y 9,9 % para los grupos MB y HB, respectivamente ($p = 0,66$), y la satisfacción medida con la escala de Likert no mostró diferencias estadísticamente significativas.

Table 1. Characteristics of the study patients

Postoperative epidural analgesia	MB N = 71 (%)	HB N = 71 (%)	p value
Sex			0.865
Female	29 (41 %)	30 (42 %)	
Male	42 (59 %)	41 (58 %)	
Median age (DE)	50.2 ± 14.8	48.7 ± 14.9	0.982
Type of surgery			0.604
Abdominal	53 (75 %)	47 (66 %)	
Orthopedic	11 (15 %)	17 (29 %)	
Thoracic	6 (8 %)	7 (10 %)	
Vascular	1 (1 %)	0	
Cumulative opioid dose in 24 hrs (morphine equivalent)	4.380 mg	4.257 mg (1.419 mg hydromorphone)	0.390
Median volume ml (SD)	146 ± 30.3	141.9 ± 25.6	

Abbreviations: SD: standard deviation, $p > 0.05$, no statistically significant difference. MB: morphine + bupivacaine mixture; HB: hydromorphone + bupivacaine mixture.

Table 2 shows the frequency of nausea, vomiting, pruritus, sedation and urinary retention in each group. No statistically significant difference was found between the groups regarding assessed side effects. The intensity of side effects (Figure 2) moderate to severe were: for nausea 9.8 % and 15.4 %, vomiting 13 % and 8.4 %, sedation 2.8 % and 4.2 %, pruritus 16.8 % and 11.2 %, and urinary retention 7.1 % and 11.3 % for groups MB and HB respectively. No statistically significant difference was found when comparing the intensity of these side effects ($p > 0.05$).

In table 3 the results of dynamic pain and degree of satisfaction of each group are shown. The median for the verbal numerical pain scale was 3.42 (+/- 2,8) and 2,82 (+/- 2,5) for groups MB and HB respectively ($p = 0.16$); the frequency of patients who presented moderate to severe dynamic pain was 12.7 % and 9.9% for groups MB and HB respectively ($p = 0.66$), and the satisfaction assessed with the Likert scale did not show any statistically significant difference.

Tabla 2. Efectos adversos de morfina o hidromorfona como adyuvantes a bupivacaína en la analgesia epidural

Efectos adversos	MB (n = 71)	HB (n = 71)	Valor de p
Náusea	26 (37 %)	22 (31 %)	0,478
Leve	15 (21%)	15 (21 %)	
Moderado	10 (14 %)	6 (8 %)	
Severo	1 (1 %)	1(1 %)	
Ausente	45 (63 %)	49 (69 %)	
Vómito	14 (20 %)	18(25 %)	0,422
1 episodio	8 (11 %)	9 (13 %)	
2 episodios	4 (6 %)	5 (7 %)	
≥ 3 episodios	2 (3 %)	4 (6 %)	
Ausente	57 (80 %)	53 (75 %)	
Prurito	31 (44 %)	22 (31 %)	0,118
Leve	19 (27 %)	14 (20 %)	
Moderado	9 (13 %)	7 (10 %)	
Severo	3 (4 %)	1 (1 %)	
Ausente	40 (56 %)	49 (69 %)	
Retención urinaria			
Presente	8 (11 %)	5 (7 %)	0,383
Ausente	63 (89 %)	66 (93 %)	
Sedación	11 (15 %)	10(14 %)	0,902
Grado 0	60 (84 %)	61 (86 %)	
Grado 1	8 (11 %)	8 (11 %)	
Grado 2	3 (4 %)	2 (3 %)	
Grado 3	0	0	

Nota: $p > 0,05$, no hay diferencia significativa. Escala de sedación de Ready: 0: paciente alerta; 1: responde a estímulo verbal; 2: responde a estímulo táctil; 3: no responde a estímulos.

Table 2. Adverse effects of morphine or hydromorphone as adjuvants to bupivacaine in epidural analgesia

Adverse effects	MB (n = 71)	HB (n = 71)	p value
Nausea	26 (37 %)	22 (31 %)	0 .478
Slight	15 (21%)	15 (21 %)	
Moderate	10 (14 %)	6 (8 %)	
Severe	1 (1 %)	1(1 %)	
Absent	45 (63 %)	49 (69 %)	
Vomiting	14 (20 %)	18(25 %)	0 .422
1 episode	8 (11 %)	9 (13 %)	
2 episodes	4 (6 %)	5 (7 %)	
≥ 3 episodes	2 (3 %)	4 (6 %)	
Absent	57 (80 %)	53 (75 %)	
Pruritus	31 (44 %)	22 (31 %)	0 .118
Slight	19 (27 %)	14 (20 %)	
Moderate	9 (13 %)	7 (10 %)	
Severe	3 (4 %)	1 (1 %)	
Absent	40 (56 %)	49 (69 %)	
Urinary retention			
Present	8 (11 %)	5 (7 %)	0 .383
Absent	63 (89 %)	66 (93 %)	
Sedation	11 (15 %)	10(14 %)	0 .902
Grade 0	60 (84 %)	61 (86 %)	
Grade 1	8 (11 %)	8 (11 %)	
Grade 2	3 (4 %)	2 (3 %)	
Grade 3	0	0	

Note: $p > 0.05$, no statistically significant difference. Ready's Sedation Scale: 0: alert patient; 1: responds to verbal stimulus; 2: responds to tactile stimulus; 3: does not respond to stimulus.

Tabla 3. Dolor dinámico y nivel de satisfacción

	Grupo HB (n = 71)	Grupo MB (n = 71)
Dolor dinámico media (EVN)	2,82 ± 2,5	3,42 ± 2,8
Leve o ausente	62 (87 %)	64 (90 %)
Moderado	8 (11 %)	7 (10 %)
Severo	1 (%)	0
Satisfacción (Escala de Likert)		
Muy satisfecho	44 (62 %)	48 (68 %)
Satisfecho	25 (35 %)	23 (32 %)
Insatisfecho	2 (3 %)	0
Muy insatisfecho	0	0

Nota: Datos son: media ± DE para EVN, o porcentajes para severidad del dolor y satisfacción. EVN: escala verbal numérica. Leve = 1 a 3; moderada = 4 a 6; severa = 7 o mayor. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre grupos ($p > 0,05$).

DISCUSIÓN

El presente estudio muestra una tolerabilidad y eficacia comparables para hidromorfona y morfina a dosis equivalentes (10 mcg/ml y 30 mcg/ml, respectivamente), en un esquema combinado con bupivacaína 0,1 % para la analgesia epidural posquirúrgica.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de náusea, vómito, sedación, prurito o retención urinaria, descritas globalmente como *tolerabilidad* (10). Estos resultados son similares a los descritos por Halpern (16), al comparar un bolo de 3 mg de morfina epidural con 0,6 mg de hidromorfona para la analgesia luego de cesárea. Sin embargo, el objetivo al usar opioides en analgesia epidural continua es evitar los efectos adversos de una dosis bolo y aprovechar el sinergismo de una combinación con anestésico local.

En el diseño de nuestro estudio nos interesamos en asignar dosis equivalentes de ambos opioides, y también en administrar una dosis de opioide mínimamente efectiva combinada con la bupivacaína en los grupos, con el objetivo de que cualquier diferencia en efectos adversos ha-

Table 3. Dynamic pain and satisfaction level

	Group HB (n = 71)	Group MB (n = 71)
Median active pain (VNS)	2.82 ± 2.5	3.42 ± 2.8
Slight or absent	62 (87 %)	64 (90 %)
Moderate	8 (11 %)	7 (10 %)
Severe	1 (%)	0
Satisfaction (Likert scale)		
Very satisfied	44 (62 %)	48 (68 %)
Satisfied	25 (35 %)	23 (32 %)
Unsatisfied	2 (3 %)	0
Very unsatisfied	0	0

Note: Data are: median ± SD for VNS, or percentages for pain severity and satisfaction. VNS: verbal numerical scale. Slight = 1 to 3; moderate = 4 to 6; severe = 7 or higher. No statistically significant difference between groups ($p > 0.05$).

DISCUSSION

The present study shows a tolerability and efficacy comparable for hydromorphone and morphine at equivalent doses (10 mcg/ml and 30 mcg/ml, respectively) in a combined scheme with bupivacaine 0.1 % for postoperative epidural analgesia.

No statistically significant differences were found in the incidence of nausea, vomiting, sedation, pruritus, or urinary retention considered as the determinants of tolerability (10). These results are similar to those described by Halpern (16), when comparing a 3 mg bolus of morphine to 0.6 mg of hydromorphone for caesarean section analgesia. However, the purpose of using opioids in continuous epidural analgesia is to avoid the side effects of a bolus dose and to benefit from the synergism of the combination with a local anesthetic.

In the design of our study, we were interested in assigning equivalent doses of both opioids and also to administer the minimally effective opioid dose combined with bupivacaine in the groups, so that any difference in side effects could be attributed to the pharmacodynamic effects of the

llada pudiera atribuirse a efectos farmacodinámicos del opioide en el espacio neuroaxial y no a una diferencia en la dosificación de éste.

Las dosis de morfina usadas en nuestro ensayo corresponden a las descritas por Niiyama y colaboradores (30 mcg/ml), con eficacia demostrada para esta dosis con y sin el anestésico local, y con efecto sinérgico para la combinación (7). La dosis de hidromorfona se calculó como el equivalente epidural de 30 mcg/ml de morfina en la conversión descrita en la literatura (17). Aunque la equivalencia morfina: hidromorfona varía desde 3:1 hasta 7:1 en los diferentes estudios (11,20), nosotros mantuvimos una relación 3:1, para alcanzar el mejor nivel terapéutico equivalente de la hidromorfona; además, porque esta relación ha sido descrita previamente para las comparaciones de estos dos opioides por la vía epidural en infusión continua.

En nuestro ensayo usamos infusiones epidurales continuas, sin dosis de demanda de la mezcla, debido a que la evidencia no ha mostrado que usar dosis bolo adicionales a la infusión continua epidural modifiquen la efectividad (1), y, por otro lado, para efectos de consumo de opioides, la infusión continua en ambos grupos ofrece un consumo mínimo para la comparación. En efecto, el consumo en equivalente de morfina epidural fue comparable en ambos grupos ($p > 0,05$); se descartó que uno de los dos brazos del estudio recibiera una dosis promedio de opioide mayor.

La dosis seleccionada para el caso de la morfina fue de 30 mcg/ml y no mayor, debido a que esta dosis ha mostrado ser eficaz y se quiso tener una dosis mínimamente efectiva, sin incrementar los efectos atribuibles al opioide. Usando incluso dosis menores (20 mcg/mL) para cirugías dolorosas, como la toracotomía, también se ha encontrado efectividad (15).

En el presente análisis, si se descartan factores relacionados con la dosificación, el hecho de encontrar efectos adversos por opioide con la misma frecuencia para morfina e hidromorfona como adyuvantes al anestésico local podría explicarse por varias razones.

opioide en el espacio neuroaxial y no porque de una diferencia de dosis.

The doses of morphine use in our study are those described by Niiyama et al (30 mcg/ml), with efficacy demonstrated for these doses with or without local anesthetic and with a synergic effect of the combination (7). The hydromorphone dose was calculated as the equivalent to 30 µg per ml of morphine as described in the literature (17). Although the equivalence morphine: hydromorphone varies 3:1 to 7:1 in the different studies (11,20) we maintained a 3:1 ratio to obtain the best therapeutic level equivalent to hydromorphone, and also because this ratio has been described previously in the comparisons between these two opioids in continuous epidural infusions.

In our trial we used continuous epidural infusions without patient demand doses, as the evidence has not shown that using additional boluses to the epidural infusion could to improve its effectiveness (1) and on the other hand the continuous infusion minimizes opioid consumption for the comparison. As such, the morphine equivalent consumption was comparable for both groups ($p > 0.5$) which confirmed that none of the groups received a higher dose of opioid.

The selected does for morphine was 30 µg per ml and not higher because this dose has shown to be effective, and in the study design it was intended to administer the minimally effective dose to minimize the side effects. Even lower doses (20 µg per ml) for painful surgeries like thoracotomy have shown effectiveness (15).

In the present analysis if dose related factors are dismissed, the fact that there was the same incidence of side effects for morphine and hydromorphone as coadjuvants for local anaesthetic could be explained by several reasons.

First, even though hydromorphone has an intermediate hydrophilicity and therefore more spinal and systemic effect, it can achieve enough bioavailability in the cerebrospinal fluid to produce nausea, vomiting, etc at the same rate, as morphine. This concept is supported by the study by

Primero, a pesar de la *hidrofilicidad* intermedia de la hidromorfona y, por lo tanto, un efecto espinal más que sistémico, puede alcanzar una biodisponibilidad suficientemente elevada en el líquido cefalorraquídeo como para desencadenar náusea, vómito, etc., en la misma proporción que la morfina. Este concepto puede apoyarse en un estudio realizado por Herz y Teschemacher's (21), donde se comparó la morfina, la hidromorfona y el fentanyl marcados con radioisótopos al ser inyectados en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de un modelo en ratones para evaluar la penetración hasta los receptores opioides de la sustancia gris.

Dos horas luego de inyectados estos tres opioides en el LCR, se observó un aclaramiento completo del fentanyl, mientras que la morfina y la hidromorfona continuaron una penetración más profunda a la sustancia gris. Ellos hallaron una mayor afinidad del fentanyl por la sustancia blanca y, para el caso de la morfina y la hidromorfona, una penetración similar a la sustancia gris. Este experimento podría explicar el comportamiento comparable de ambos opioides cuando se administran por la vía epidural.

Desde el punto de vista farmacodinámico, la morfina y la hidromorfona ejercen su acción preferencialmente sobre el receptor μ . Al evaluar el efecto en los receptores *kappa* en un ensayo reciente, se encontró que aunque la morfina presenta una mayor afinidad por el receptor *kappa*, la actividad intrínseca es comparable para ambos opioides e inferior a la del fentanyl, por ejemplo (22).

En los ensayos revisados previamente en la literatura que describen la prevalencia de efectos, principalmente prurito, náusea y vómito para los opioides epidurales, se observa que las diferencias entre morfina e hidromorfona se encontraron usando dosis elevadas para ambos opioides, sin el beneficio del sinergismo del anestésico local, lo cual permite usar una menor dosis de opioide para la combinación. Por ejemplo, Dougherty y colaboradores (23) describieron una frecuencia de hasta 73 % de prurito al usar un bolo de hidromorfona de 1,5 para analgesia, luego de la cesárea. Otro estudio comparativo

Herz and Teschemacher's (21), who compared morphine, hydromorphone and fentanyl tagged with radioisotopes injected in a CSF rat model to assess their penetration into the opioid receptors in the gray substance.

Two hours after their injection into the CSF a complete clearance of fentanyl was observed, whereas morphine and hydromorphone achieved a deeper penetration of the gray substance. They found a higher affinity of fentanyl to the white substance whereas morphine and hydromorphone had a similar gray substance penetration. This experiment could explain the comparable behavior of both opioids when they are administered epidurally.

From a pharmacodynamic viewpoint, morphine and hydromorphone act preferentially over the μ receptor. A recent study found that when assessing the effect over κ receptors, even though the morphine has a higher affinity for κ receptor than hydromorphone, the intrinsic activity for both opioids is comparable and lesser than that of fentanyl (22).

Recent reviewed trials that describe the prevalence of side effects of epidural opioids, mainly pruritus, nausea and vomiting, have found that the differences between morphine and hydromorphone occurred with higher doses of both opioids without the benefit of the synergism of the local anesthetic which decreases the necessary doses. For example Dougherty et al (23) found an incidence of up to 73 % of pruritus when using a 1.5 mg of hydromorphone for caesarean section analgesia. Other comparative study of morphine, hydromorphone and fentanyl in children subject to orthopedic surgery, also found a higher incidence of pruritus related to the use of morphine (14). Again, this could be attributed to the lower doses of opioids used in our trial that however, still are within the therapeutic range using the synergism with local anesthetics.

Previous studies also showed higher incidences of pruritus with morphine use (17). However, in Chaplan's study they used opioid at doses higher than those used in clinical practice today, 150 μg per ml of morphine compared to 30 μg

entre morfina, hidromorfona y fentanyl en niños que fueron llevados a cirugía ortopédica, también encontró una mayor frecuencia de prurito relacionada con el uso de morfina (14). De nuevo, esto puede atribuirse a la menor dosis para ambos opioides utilizadas en nuestro ensayo, pero todavía en un rango terapéutico y con el sinergismo del anestésico local.

Al revisar los ensayos previos se encuentran algunos reportes de mayor prurito para el uso de morfina (17). Sin embargo, en este estudio de Chaplan se usaron opioides en dosis mayores de las que hoy en día se usan en la práctica clínica, 150 mcg/ml de morfina frente a 30 mcg/ml en nuestro ensayo, donde se aprovecha el sinergismo con el anestésico local (7,8). Podemos plantear que un menor requerimiento de opioide consecuente al sinergismo de la combinación con anestésico local no sólo reduce la frecuencia de efectos adversos, sino, también, las diferencias en hidrofiliidad o de afinidad por el receptor opioide entre morfina e hidromorfona no sean de magnitud suficiente para alterar la tolerabilidad.

En nuestro estudio, la incidencia de náusea de intensidad moderada a severa, uno de los efectos adversos por opioide más frecuentes y molestos, representó el 15,4 % en el grupo MB y del 9,8 % en el grupo HB. Estos valores son inferiores a los reportados en la literatura, que van desde el 19 % hasta el 32 % (10,14,16).

Para la frecuencia de vómito no encontramos diferencias entre ambos opioides usados en nuestro ensayo (19,7 % para MB frente a 25,4 % para HB; $p = 0,42$), y estas cifras se encontraron en el rango descrito por otros autores para la analgesia epidural (24,25). La frecuencia de sedación grado 1 o 2 en la escala de Ready fue del 15,5 % para MB y 14,1 % para HB, comparable con la descrita por Dolin y colaboradores (10). Es interesante señalar que en nuestro estudio no se presentaron casos de sedación grado 3 o depresión respiratoria que requirieran reversión con naloxona.

Lo anterior contrasta con un 1,2 % de frecuencia de depresión respiratoria reportada en la revisión sistemática realizada por Dolin. Esta

per ml in our study using the synergism of local anesthetics (7,8). We suggest that lower opioid requirement because of the synergistic combination with local anesthetic could reduce not only the incidence of side effects, but also affects the differences in hydrophilicity and opioid receptor affinity so their lesser differences do not alter tolerability.

In our study, the incidence of severe to moderate nausea, one of the more common and annoying side effects was present in 15.4 % in MB group and 9.8 % in group HB. These incidences are lower than those reported in the literature which range from 19 % to 32 % (10,14, and 16).

We found no difference in vomiting between the two groups in our trial (19.7 % for MB and 25.54 % for HB $p = 0.42$), and these incidences are within the range described by other authors for epidural analgesia (24,25). The incidence of grade one to two in the Ready sedation scale was 15.5 % for MB and 14.1 % for HB comparable to that described by Dolin et al (10). It is interesting that in our trial there were no cases of grade 3 or respiratory depression that would require reversal with naloxone.

This contrasts with a 1.2 % incidence of respiratory depression reported in Dolin's systematic review. This difference could be explained by the inclusion of studies with higher doses of epidural opioids.

As a final aspect of our discussion we found a similar analgesic efficacy for both opioids studied both in bolus and continuous infusion. Even though this was a secondary end point in our trial it confirms what has been described previously in studies comparing morphine and hydromorphone (14,16). This similar efficacy could be explained because both opioids are potent μ agonists and reach enough bioavailability in the CSF to exert their effects spinally.

Even though the use of epidural analgesia exclusively with local anesthetics has demonstrated to be effective (1), higher concentrations are usually required which increases the motor blockade

diferencia puede atribuirse a la inclusión de ensayos que tuvieron una mayor dosis de opioide epidural incluidos en dicha revisión.

Como aspecto final de esta discusión, hallamos una eficacia analgésica similar para ambos opioides estudiados, tanto en bolos como en infusión continua. Aunque éste fue un desenlace secundario en nuestro ensayo, se corrobora lo que han descrito previos ensayos para la efectividad tanto de morfina como de hidromorfona (14,16). Dado que ambos opioides son agonistas potentes μ y alcanzan una biodisponibilidad suficiente en el LCR para ejercer su efecto principalmente por vía espinal, se puede explicar dicha eficacia.

Aunque la aplicación de analgesia epidural usando solamente anestésico local ha mostrado ser efectiva (1), usualmente requiere una mayor concentración e incrementa el bloqueo motor en el paciente. Por lo tanto, se justifica hacer una combinación sinérgica con anestésico general en la mayoría de los casos.

Éste es el primer ensayo aleatorizado y doble ciego que evalúa la tolerabilidad entre la morfina y la hidromorfona a dosis sinérgicas (menores) con el anestésico local (26). Ambos opioides parecen ser apropiados como aditivos al anestésico local, hallazgo que difiere de opiniones previas que favorecen la escogencia de hidromorfona.

Algunas limitaciones para el presente estudio, como la imposibilidad de controlar todos los factores que se relacionan con náusea y vómito, diferentes del sexo, tipo de cirugía y consumo de opioides, pueden considerarse.

En conclusión, el presente estudio muestra un perfil comparable de efectos adversos entre morfina 30 mcg/ml o hidromorfona 10 mcg/ml como adyuvantes a la bupivacaína en la analgesia epidural, y ambos opioides proveen analgesia satisfactoria.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al equipo de anestesiólogos del Hospital Universitario San Vicente de Paul, quienes cooperaron en el reclutamiento de los pacientes para este ensayo.

in patients. This justifies the use of a synergic combination with opioids in most cases.

This is the first randomized double-blind study that assesses the tolerability between morphine and hydromorphone at synergistic doses (lower) with local anesthetics (26). Both opioids seem to be appropriate as additive to local anesthetics which contradict prior findings that favored hydromorphone over morphine.

Some limitations of the study are to be considered, like the impossibility to control all the nausea and vomiting risk factors different from sex, type of surgery and opioid consumption.

In conclusion, this study demonstrated a similar profile of side effects between morphine 30 μ g per ml and hydromorphone 10 μ g per ml as adjuvants to bupivacaine in epidural analgesia with both opioids providing satisfactory analgesia.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are indebted to the anesthesiologists of the Hospital Universitario San Vicente de Paul, who cooperated in the recruitment of patients for this trial.

REFERENCES

1. Wu CL, Cohen SR, Richman JM, Rowlingson AJ, Courpas GE, Cheung K, et al. Efficacy of postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus intravenous patient controlled analgesia with opioids: a meta-analysis. *Anesthesiology*. 2005;103(5):1079-88.
2. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA Jr, Wu CL. Efficacy of postoperative epidural analgesia. *JAMA*. 2003;290(18):2455-63.
3. Girish PJ, Ogunnaike BO. Consequences of inadequate postoperative pain relief and chronic persistent postoperative pain. *Anesthesiol Clin N Am*. 2005;23(1):21-36.
4. Beattie S, Badner NH, Choi P. Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: a meta-analysis. *Anesth Analg*. 2001;93(4):853-8.
5. Ballantyne JC, McKenna JM, Ryder E. Epidural analgesia—experience of 5628 patients in a large teaching hospital derived through audit. *Acute pain*. 2003;4(3):89-97.

6. Cook TM, Riley RH. Analgesia following thoracotomy: A survey of Australian practice. *Anaesth Intensive Care*. 1995;25(5):520-4.
7. Niiyama Y, Kawamata T, Shimizu H, Omote K, Nami-ki A. The addition of epidural morphine to ropivacaine improves epidural analgesia after lower abdominal surgery. *Can J Anaesth*. 2005;52(2):181-5.
8. St-Onge S, Fugere F, Girard M. Bupivacaine decreases epidural meperidine requirements after abdominal surgery. *Can J Anesth*. 1997;44(4):360-6.
9. Dolin SJ, Cashman JN. Respiratory and haemodynamic effects of acute postoperative pain management: evidence from published data. *Br J Anaesth*. 2004;93(2):212-23.
10. Dolin SJ, Cashman JN: Tolerability of acute postoperative pain management: nausea, vomiting, sedation, pruritus, and urinary retention. Evidence from published data. *Br J Anaesth*. 2005;95(5):584-91.
11. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth*. 2001;87(1):62-72.
12. Wu CL, Rowlingson A, Partin A, Kalish MA, Courpas GE, Walsh PC, et al. Correlation of postoperative pain to quality of recovery in the immediate postoperative period. *Reg Anesth Pain Med*. 2005;30(6):516-22.
13. Bromage PR, Camporesi E, Chestnut D. Epidural narcotics for postoperative analgesia. *Anesth Analg*. 1980;59(7):473-80.
14. Goodarzi M. Comparison of epidural morphine, hydromorphone and fentanyl for postoperative pain control in children undergoing orthopaedic surgery. *Paediatr Anaesth*. 1999;9(5):419-22.
15. Royse CE, Royse AG, Deelen DA. An audit of morphine versus fentanyl as an adjunct to ropivacaine 0.2% for high thoracic epidural analgesia. *Anaesth Intensive Care*. 2005;33(5):639-44.
16. Halpern S, Arellano R, Preston R, Carstoniu J, O'Leary G, Roger S, et al. Epidural morphine vs hydromorphone in post-caesarean section patients. *Can J Anaesth*. 1996;43(6):595-8.
17. Chaplan S, Duncan S, Brodsky J, Brose W. Morphine and hydromorphone epidural analgesia. A prospective, randomized comparison. *Anesthesiology*. 1992;77(6):1090-4.
18. Bernards CM. Understanding the physiology and pharmacology of epidural and intrathecal opioids. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2002;16(4):489-505.
19. De Leon-Casasola OA, Lema MJ. Postoperative epidural analgesia: what are the choices? *Anesth Analg*. 1996;83(4):867-75.
20. Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1):CD003447.
21. Herz A, Teschemacher H. Activities and sites of antinociceptive action of morphine-like analgesics and kinetics of distribution following intravenous, intracerebral and intraventricular application. In: Simmonds A, editor. *Advances in drug research*. London: Academic; 1971. p. 79-117.
22. Gharagozlou P, Hashemi E, DeLorey T, Clark JD, Lamah J. Pharmacological profiles of opioid ligands at kappa opioid receptors. *BMC Pharmacol*. 2006;6:3.
23. Dougherty T, Baysinger C, Henenberger J, Gooding D. Epidural hydromorphone with and without epinephrine for postoperative analgesia after cesarean delivery. *Anesth Analg*. 1989;68(3):318-22.
24. Ready KA, Loper M, Nessly L, Wild L. Postoperative epidural morphine is safe on surgical wards. *Anesthesiology*. 1991;75(3):452-6.
25. Schug S, Saunders D, Kurowski I, Paech M. Neuraxial drug administration: a review of treatment options for anaesthesia and analgesia. *CNS Drugs*. 2006;20(11):917-33.
26. Cadavid AM, Montes DM, Gonzalez MV, Urrea LM. Tolerability of two different regimens of opioids in combination with bupivacaine for postoperative epidural analgesia (Abstract). The 12th World Congress on Pain. Glasgow: International Association for the Study of Pain. IASP. August 17-22; 2008.

Conflicto de intereses: Ninguno declarado. Financiado por el Centro de Investigaciones Médicas de la Universidad de Antioquia.