



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

FACULTAD DE MEDICINA.
DEPARTAMENTO DE POSTGRADO.
HOSPITAL GENERAL TACUBA, ISSSTE.

“MORFINA EN EPIDURAL PARA EL MANEJO DEL DOLOR POSTOPERATORIO EN CIRUGÍA ORTOPÉDICA”

Que presenta la Dra. Karen María Olivares Rodríguez para obtener el grado de especialista en Anestesiología.

Dr. José Guadalupe González Almazán asesor de tesis.

MEXICO D.F. JULIO 2011.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi familia, profesores y amigos por todo.

DRA. LETICIA CORTES
COORDINADORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR. FRANCISCO JAVIER SUAREZ SERRANO
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA

DR. FRANCISCO GONZALO BUTRON LOPEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGIA

DR. JOSE GUADALUPE GONZALEZ ALMAZAN
ASESOR DE TESIS

INDICE.

I. RESUMEN.....	5
II. INTRODUCCION.....	7
III. MATERIAL Y METODOS.....	10
IV. RESULTADOS.....	12
V. DISCUSION.....	13
VI. CONCLUSION.....	14
VII. FIGURA Y CUADROS.....	15
VIII. REFERENCIAS.....	17

RESUMEN

El dolor postoperatorio es una de las principales causas de sufrimiento y discapacidad de millones de personas en el mundo. Si este tipo de dolor no es tratado adecuadamente, puede por sí mismo, crear complicaciones los cuales no están relacionados necesariamente con la cirugía.

La dosis de morfina epidural utilizada en diferentes estudios clínicos controlados habitualmente se encuentra en el rango de 3 a 10 mg. En nuestro medio, de una manera empírica, se ha utilizado dosis de 1 a 2.5 mg aparentemente con buenos efectos analgésicos

Se estudiaron 26 pacientes adultos de ambos sexos que fueron intervenidos quirúrgicamente de cirugía de miembros pélvicos. Los pacientes fueron divididos aleatoriamente en dos grupos de 13 sujetos cada uno; el grupo A recibirá por vía peridural 1 mg de sulfato de morfina pentahidratada y el grupo B recibirá por esta misma vía 2 mg de sulfato de morfina pentahidratada.

Dentro de la medición del dolor a través de la Escala Visual Análoga utilizada en estudio, se obtiene un valor de $P < 0.01$ con respecto al Grupo A y el Grupo B en todos los momentos en donde se aplicó la escala. Se muestra que en el Grupo A los valores oscilaron de 3 a 6 y en el Grupo B de 0 a 3 de acuerdo con dicha escala.

Los valores de los signos visuales monitorizados en tiempos regulares donde se observa que en el Grupo A hay un aumento donde va desde TA: 119/68 mmHg llegando hasta TA: 147/82 mmHg en el grupo B los valores fluctúan en TA: 123/63 mmHg a TA: 137/75 mmHg. Los valores de FC y SpO₂ se mantienen constantes en ambos grupos.

La edad promedio de los pacientes estudiados son para el Grupo A 57 años y en el Grupo B de 47 años, el peso es en el Grupo A 74 kg y Grupo B de 72 Kg. Con respecto al sexo se obtiene un total de 15 mujeres y 11 hombres los que se incluyeron en el estudio.

Las reacciones adversas que se encontraron solo el grupo B presento en 5 pacientes nauseas, 2 de ellos llegaron al vómito y dos presentaron prurito. En el grupo A no se observaron ningún tipo de reacción adversa.

Se administro ketorolaco como medicamento de rescate para el dolor en pacientes pertenecientes al Grupo A en 6 pacientes y en Grupo B no hubo necesidad de ocupar este medicamento.

INTRODUCCION

El dolor postoperatorio es una de las principales causas de sufrimiento y discapacidad de millones de personas en el mundo. Si este tipo de dolor no es tratado adecuadamente, puede por sí mismo, crear complicaciones los cuales no están relacionados necesariamente con la cirugía. Un control adecuado del dolor postoperatorio no solo evita el sufrimiento de los pacientes y les produce una sensación de bienestar sino que también facilita una deambulación temprana, con lo que puede reducirse las complicaciones postoperatorias. (1, 2, 3, 4). Aunque las técnicas y las drogas utilizadas para el control del dolor postoperatorio son muy variadas en el presente estudio nuestra atención está dirigida a la administración epidural de morfina para el control del dolor postoperatorio en pacientes intervenido en cirugías ortopédicas de miembros pélvicos. En general la administración epidural y subaracnoideo de opioides típicamente dan como resultado una poderosa analgesia.

Desde 1979 Wang Et al mostraron que la administración subaracnoidea de morfina produce una profunda y prolongada analgesia postoperatoria al igual que en pacientes con cáncer (5). Por otro lado se ha mostrado que la administración epidural de opioides bloquea el dolor pero no bloquean otras modalidades sensitivas o motoras (6). Además la analgesia obtenida por los opioides por vía epidural han sido reportados en presencia de concentraciones sanguíneas muy bajas de la droga, lo cual apoya la noción de que la farmacodinamia se está llevando a cabo a nivel medular (7, 8, 9). Estudios clínicos controlados han confirmado que existe una relación dosis-respuesta para la morfina epidural cuando se ha utilizado para el control del dolor postoperatorio (10, 11)

La duración de acción varía con diferentes opioides, se ha reportado que la duración de acción de morfina es mayor que la metadona, esta es igual que la meperidina y la de la meperidina es mayor que el fentanilo (12). El inicio de la analgesia también varía con diferentes drogas. Se ha reportado que la morfina tiene un inicio de acción que excede los 20 minutos y el alivio máximo del dolor aparece de 40 a 90 minutos después de la administración (10, 11, 13, 14).

La dosis de morfina epidural utilizada en diferentes estudios clínicos controlados habitualmente se encuentra en el rango de 3 a 10 mg. En nuestro medio, de una manera empírica, se ha utilizado dosis de 1 a 2.5 mg aparentemente con buenos efectos analgésicos. Para tener una idea más clara acerca de la seguridad y efectividad de los opioides inyectados por vía epidural, son de vital importancia los estudios de farmacocinética de la droga inyectada por esta vía. Con respecto estos estudios nos indican que la morfina inyectada en el espacio epidural atraviesa la duramadre y la aracnoides para llegar al Líquido Cefaloraquídeo (LCR) en una vida media de absorción de aproximadamente 22 minutos. El tiempo requerido para alcanzar las concentraciones máximas en LCR es de 60 a 90 minutos, lo cual se corresponde con el tiempo reportado para alcanzar el máximo alivio del dolor (10, 11, 13, 14).

Cuando la morfina se ha inyectado con un solo bolo en el espacio epidural, solo una pequeña fracción (3.6%) es lo que pasa al espacio subaracnoideo (15).

Cuando se administran 3 mg de morfina en bolo en el espacio epidural la disponibilidad del 3.6% de la droga que alcanza el LCR representa solo 100 mcg del bolo epidural que alcanza el LCR. Si asumimos una cinética lineal las correspondientes disponibilidades en el LCR después de bolos de 1 y 2 mg que utilizaremos en el presente estudio son de 36 y 72 mcg respectivamente. Es interesante hacer notar que para el alivio del dolor postoperatorio las dosis de morfina subaracnoideas que se recomiendan de manera empírica se ha establecido de 250 mcg (16). Cuando se administraron bolos de morfina de 3 mg la droga aparece rápidamente en plasma alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 5 minutos después de la inyección las cuales fueron en promedio de 33 ng/ml^{-1} . El promedio de la vida media terminal plasmática fue de 91 ± 34 minutos. En relación a la cinética de la morfina en el LCR han mostrado diferencias importantes interindividuales. Se ha especulado que estas diferencias pueden explicar la variación en el alivio del dolor; para lo cual probablemente están involucrados sistemas inhibitorios endógenos del dolor, tales como sistemas endorfinicos (17, 18)

El sulfato de morfina pentahidratada en la presentación de ampula de 10 ml que contienen 10 mg de la droga en México tiene el registro de salubridad S66M96 con clave en el cuadro básico 2013. Por otro lado esta droga está autorizada por la Food and Drug Administration (FDA) para ser utilizada por vía epidural, la cual se ha estado utilizando en nuestro país de manera empírica en el rango de dosis de 1 a 2.5 mg.

MATERIAL Y METODO

En un estudio observacional, longitudinal, prospectivo, básico, clínico, experimental, comparativo y a ciegas, realizado a 26 pacientes adultos de ambos sexos que fueron intervenidos quirúrgicamente de cirugía de miembros pélvicos como fueron: reducciones abiertas de fracturas con fijaciones internas o artroscopias. Los pacientes fueron divididos aleatoriamente en dos grupos de 13 sujetos cada uno; el grupo A recibió por vía peridural 1 mg de sulfato de morfina pentahidratada en un volumen de 5 ml y el grupo B recibió por esta misma vía 2 mg de sulfato de morfina pentahidratada en un volumen de 5 ml. La técnica para administración de la morfina la describiremos detalladamente más adelante

A los pacientes se les hizo una valoración preanestésica en la que se incluyó los exámenes de laboratorio perioperatorios como biometría hemática, química sanguínea y pruebas de coagulación. El riesgo anestésico quirúrgico (RAQ) fue en el rango de I a III según la American Society of Anesthesiologists (ASA). Una vez que los pacientes llegaron al quirófano se canalizó una o dos venas periféricas con solución Hartmann, en seguida se instaló un monitoreo no invasivo de la tensión arterial (TA), frecuencia cardíaca (Fc), frecuencia respiratoria (Fr), oximetría de pulso y trazo electrocardiográfico (EKG). Posteriormente se procedió a practicar un bloqueo de la siguiente manera: se eligió el espacio intervertebral L2-L3 y se hizo una punción con aguja Weiss No. 17 hasta llegar al espacio epidural mediante la técnica de pérdida de resistencia, una vez colocada la punta de la aguja Weiss se introdujo una aguja de raquea tipo Whitacre No. 27 en el espacio subaracnoideo, una vez que se verificó que la aguja esta en dicho espacio se inyectó una dosis de 12.5 a 15 mg de bupivacaína hiperbárica, en seguida se retiró la aguja de raquea y se colocó a través de la aguja de Weiss un catéter epidural en dirección cefálica el cual se fijó con esparadrapo en la espalda del paciente. Posteriormente se colocó al paciente en la posición quirúrgica necesaria para realizar el procedimiento quirúrgico. Una hora después de haberse administrado la dosis de bupivacaína hiperbárica, a través del catéter epidural, al grupo A se le administró 1 mg de sulfato de morfina pentahidratada diluida en solución fisiológica al 0.9% hasta un volumen de 5 ml y al grupo B 2 mg de morfina pentahidratada en un volumen de 5ml con solución fisiológica al 0.9%.

Después de la administración de la morfina por vía epidural y por motivos estadísticos durante el transoperatorio se registró cada 15 minutos las siguientes variables: oximetría de pulso, tensión arterial, frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria; una vez que terminada la cirugía se registró la calificación de Aldrete y Escala Visual Análoga (EVA) con los cuales el paciente salió a la sala de recuperación; y por motivos estadísticos, estas mismas variables se registrarán en el paciente desde su llegada y cada 20 minutos durante su estancia en dicha sala de recuperación. Posteriormente el grado de analgesia a través del EVA se registró cada 2 horas durante las primeras 8 horas de postoperatorio; si durante este tiempo los pacientes presentaron en las calificaciones de EVA cifras de 5 o más se utilizó medicación de rescate que fue a base de Ketorolaco trometamina de 30 a 60 mg IV.

Los criterios para este estudio fueron:

- Criterios de inclusión: Pacientes de ambos sexos de edad de 18 a 75 años que fueron sometidos a cirugía ortopédica de miembros pélvicos, ASA I-III
- Criterios de exclusión: Pacientes con patología de columna en el cual no se pudo realizar la técnica de anestesia regional lumbar.
- Criterios de eliminación: Pacientes en el cual fue necesario un cambio de técnica anestésica de regional a general.

Las siguientes variables fueron consideradas como variables continuas o de intervalo: oximetría de pulso, tensión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y grado de analgesia según la Escala Visual Análoga (EVA), a estas variables se les calculo los siguientes parámetros: promedios y desviaciones estándar y fueron comparadas entre grupos mediante la prueba de hipótesis paramétrica conocida como análisis de varianza (ANOVA). El nivel de significancia fue considerada para esta prueba estadística a partir de P menor de 0.05.

RESULTADOS

Dentro de la medición del dolor a través de la Escala Visual Análoga utilizada en estudio realizado en 26 pacientes divididos en dos grupos, valorando la analgesia de la morfina inyectada en el espacio epidural en dos dosis de 1 y 2 mg, como se presenta en la Fig. 1, se obtuvo un valor de $P < 0.01$ con respecto al Grupo A y el Grupo B en todos los momentos en donde se aplicó la escala. Se muestra que en el Grupo A los valores EVA oscilaron de 3 a 6 y en el Grupo B de 0 a 3 de acuerdo con dicha escala.

En los cuadros I, II y III se exponen los valores de los signos vitales monitorizados en tiempos regulares donde se observa que en el Grupo A hay un aumento donde va desde TA: 119/68 mmHg llegando hasta TA: 147/82 mmHg en el grupo B los valores fluctúan en TA: 123/63 mmHg a TA: 137/75 mmHg. Los valores de FC y SpO₂ se mantienen constantes en ambos grupos.

Se describe en el Cuadro IV la edad promedio de los pacientes estudiados son para el Grupo A 57 años y en el Grupo B de 47 años, el peso es en el Grupo A 74 kg y Grupo B de 72 Kg. Con respecto al sexo se obtiene un total de 15 mujeres y 11 hombres los que se incluyeron en el estudio.

Con respecto a las reacciones adversas que buscaron en este estudio, el Grupo A no se presentaron y en el Grupo B se presentaron en 5 pacientes náuseas, 2 de ellos llegaron al vómito y dos presentaron prurito.

Se administró ketorolaco trometamina como medicamento de rescate para el dolor en pacientes pertenecientes al Grupo A en 6 pacientes y en Grupo B no hubo necesidad de ocupar este medicamento.

DISCUSION

En la medición de la analgesia observado en el presente estudio entre los dos grupos presentados con el mismo medicamento pero en diferentes dosis se obtuvo que los rangos de EVA fueron mucho menores en todos los momentos reportados en el Grupo B comparado con el Grupo A demostrando así que el mejor grado de analgesia se obtiene con una dosis más amplia.

Además dicho resultado estuvo respaldado con relación a la medición de los signos vitales que brindan de manera subjetiva una relación con el dolor, siendo así, que entre más dolor refería el paciente, los signos aumentaban considerablemente con respecto a los signos vitales basales.

La utilización de medicamentos de rescate como fue el Ketorolaco trometamina fue más utilizada cuando los paciente refirieron un EVA mayor de 5 observados en e grupo A a partir de las 2 horas de encontrarse en la zona de hospitalización. Mientras que el Grupo B no fue necesaria su administración dando una ventaja sobre este.

La presencia de reacciones adversas como la náusea, vómito o prurito es una desventaja en la utilización de dosis altas, que pueden ser evitadas a través de una premedicación para brindar una mejor calidad de atención.

La depresión respiratoria que aparece con la utilización de diferentes opioides intravenosos, no se presentó cuando se administra morfina a través del espacio epidural, demostrado a través de la medición de la SpO₂, el cual no modificó con respecto a la cifra basal en ambos grupos, manifestando que la inyección en el espacio epidural no causa una depresión respiratoria y que se puede utilizar de manera segura.

CONCLUSION

El dolor postoperatorio es una de las principales causas de sufrimiento y discapacidad de millones de personas en el mundo. Si este tipo de dolor no es tratado adecuadamente, puede por sí mismo, crear complicaciones los cuales no están relacionados necesariamente con la cirugía. Un control adecuado del dolor postoperatorio no solo evita el sufrimiento de los pacientes y les produce una sensación de bienestar sino que también facilita una deambulación temprana, con lo que puede reducirse las complicaciones postoperatorias. Esto ha hecho que halla una búsqueda de medicamentos a diferentes dosis y en diferentes maneras de administración utilizadas para dicho propósito.

En este estudio, la utilización de sulfato de morfina pentahidratada inyectada en el espacio epidural a dosis de 2 mg brinda una analgesia que se prolonga hasta 8 horas después del postoperatorio, aunque la aparición de reacciones adversas es más frecuente en esta dosis, es fácilmente prevenible a través de una premedicación adecuada así como vía segura con respecto a la depresión respiratoria. Siendo así una opción para cualquier anestesiólogo (a) que quiera manejar de manera optima el dolor postoperatorio.

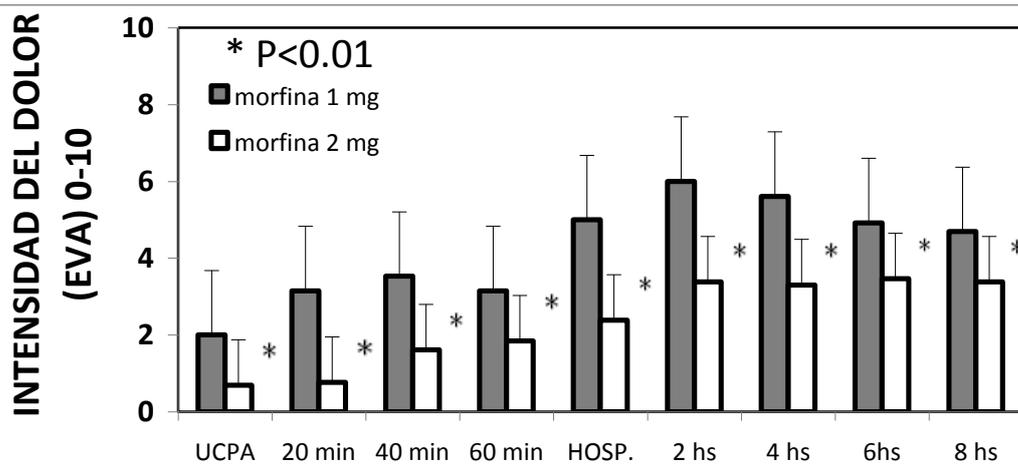


Fig 1 se muestran los promedios y desviaciones estandar del grado de analgesia producidas por 1 y 2 mg de morfina peridural. Al comparar los promedios entre grupos la prueba de ANOVA mostro una diferencia estadisticamente significativa (P<0.01)

PROMEDIO Y DE DE LA PRESION ARTERIAL (mmHg)				
	1 mg MORFINA		2 mg MORFINA	
	SISTOLICA	DIASTOLICA	SISTOLICA	DIASTOLICA
BASAL	137.4 ± 20.3	82.77 ± 12.32	129.7 ± 13.47	75.46 ± 13.77
15 min	120.4 ± 15.7	71.15 ± 14.1	123.3 ± 17.13	65.46 ± 7.16
30 min	119.4 ± 18.81	70.08 ± 11.69	126.7 ± 18.07	63.23 ± 6.47
45 min	119.4 ± 17.65	68.89 ± 12.25	127.9 ± 19.1	63.62 ± 7.28
60 min	127.2 ± 23.88	69.15 ± 12.08	127.9 ± 18.41	65.85 ± 7.14
UCPA	131 ± 22.51	72.46 ± 10.45	129.9 ± 15.82	66.92 ± 7.19
20 min	135.5 ± 25.3	71.46 ± 10.77	132.1 ± 15.57	65.92 ± 6.38
40 min	134.8 ± 24.84	73 ± 10.88	135 ± 19.86	66.85 ± 5.28
60 min	135.2 ± 23.51	72.23 ± 9.34	132.2 ± 14.84	67 ± 6.78
PISO	137.1 ± 23.88	76.77 ± 10.31	126.7 ± 30.81	67.92 ± 8.03
2 hs	147.2 ± 29.47	79.46 ± 12.98	126.7 ± 32.55	68.23 ± 5.31
4 hs	140.7 ± 26.59	75.85 ± 10.28	129.5 ± 30.96	69.62 ± 5.33
6 hs	139.1 ± 22.67	75.77 ± 9.68	129.6 ± 30.96	70.62 ± 6.21
8 hs	139.4 ± 24.45	76.08 ± 10.16	137.8 ± 13.66	70.62 ± 6.98

Cuadro I. Promedio y Desviación Estándar de la Presión Arterial

PROMEDIO Y DE DE LA FRECUENCIA CARDIACA		
	1 mg MORFINA	2 mg MORFINA
BASAL	72.21 ± 7.91	75.46 ± 10.28
15 min	68.36 ± 10.41	76.08 ± 10.28
30 min	69.36 ± 16.78	74.31 ± 12.95
45 min	72.64 ± 16.72	74.46 ± 10.32
60 min	72.93 ± 15.26	72.46 ± 12.11
UCPA	73.43 ± 15.43	73.31 ± 10.61
20 min	75.93 ± 16.27	74.31 ± 9.21
40 min	76.64 ± 16.18	75.54 ± 9.23
60 min	78.21 ± 14.09	74.62 ± 8.88
PISO	78.21 ± 13.56	75 ± 7.97
2 hs	80.21 ± 13.6	77.46 ± 8.51
4 hs	80.36 ± 13.66	78 ± 6.74
6 hs	80.07 ± 13.38	76.69 ± 4.84
8 hs	80.79 ± 14.03	76.38 ± 6.26

Cuadro II. Promedio y Desviación Estándar de la Frecuencia Cardíaca

PROMEDIO Y DE DE LA SpO2		
	1 mg MORFINA	2 mg MORFINA
BASAL	91.31 ± 5.23	93.15 ± 3.73
15 min	96 ± 1.87	97.69 ± 1.75
30 min	96.23 ± 1.78	97.77 ± 1.64
45 min	96.46 ± 1.56	90.85 ± 1.64
60 min	96.31 ± 2.13	97.77 ± 1.64
UCPA	94.61 ± 3.22	96.85 ± 3.05
20 min	94.08 ± 3.27	96.31 ± 3.68
40 min	93.38 ± 3.57	96.15 ± 3.93
60 min	92.38 ± 3.70	94.46 ± 3.57
PISO	92.38 ± 3.82	94.08 ± 3.40
2 hs	92.23 ± 3.89	93.08 ± 3.63
4 hs	92.15 ± 3.93	93.08 ± 3.63
6 hs	92.15 ± 3.93	93.08 ± 3.63
8 hs	92.15 ± 3.93	93.08 ± 3.63

Cuadro III. Promedio y Desviación Estándar de la SpO2

DEMOGRAFIA								
	1mg MORFINA				2 mg MORFINA			
	SEXO (F/H)	EDAD	PESO	TALLA	SEXO (F/H)	EDAD	PESO	TALLA
GRUPO A	6/7	57.23 ± 19.44	74.69 ± 12.13	1.58 ± 0.082	9/4	47.08 ± 22.01	72.92 ± 7.80	1.57 ± 0.054

Cuadro IV. Demografía

REFERENCIAS

1. Jayr C, Thomas H, Rey A, Farhat F, Lasser P, Bourgain JL: Post operative pulmonary complications: Epidural analgesia using bupivacaine and opioids versus parental opioids. *Anaesthesiology*; 1993; 78(4): 666-676.
2. Rawal N, Sjöstrand U, Chittoffersson E, Dahlström B, Arvill A, Rydman H: Comparison of intramuscular and epidural morphine for post operative analgesia in grossly obese, influence on post operative ambulation and pulmonary function. *Anaesth Analg*; 1984; 63(6): 583-592.
3. Yeager MP, Glass DD, Neff RK, Brinck JT: Epidural anaesthesia and analgesia in high risk surgical patients. *Anaesthesiology*; 1987; 66: 729- 736.
4. Tuman K J, McCarthy RJ, March RJ, DeLaria GA, Patel RV, Ivankovich AD: Effects of epidural analgesia on coagulation and outcome after major vascular surgery. *Anaesth. analg*; 1991; 73: 696-704.
5. Wang, Wan JK, Nauss LA, Thomas JE. Pain Relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979; 50: 149-151.
6. Yakish TL; Spinal opiate analgesia: Characteristics and principles of action, *Pain* 11: 293-346, 1981.
7. Glynn CJ, Mather LE, Cousins MJ, Graham JR, Wilson PR: Peridural meperidine in humans: Analgetic response, pharmacokinetics and transmission into CSF, *Anesthesiology* 55: 520-526, 1981.

8. Weddel SJ, Ritter RR: Serum levels following epidural administration of morphine and correlation with relief of postsurgical pain. *Anesthesiology* 54:210-214, 1981.
9. Bromage PR, Camporesi EM, Durant PAC, Nielsen CH: Rostral spread of epidural morphine. *Anesthesiology* 56:431-436, 1982.
10. Martin R, Salbaing J, Blaise G, Tetrault JP, Tetrault L: Epidural morphine for postoperative pain relief: A dose-response curve. *Anesthesiology* 56:423-426, 1983.
11. Nordberg G, Hedner T, Mellstrand T, Dahlström B: Pharmacokinetic aspects of epidural morphine analgesia. *Anesthesiology* 58:545-551, 1983.
12. Torda TA, Pybus DA: Comparison of four narcotic analgesics for extradural analgesia. *Br J Anaesth* 54:241-295, 1982.
13. Bromage PR, Camporesi E, Chestnut D: Epidural narcotics for postoperative analgesia. *Anesth Analg* 59:473-480, 1980.
14. Gustafsson LL, Friberg-Nielsen S, Garle M, Mohall A, Rane A, Schildt B, Symreng T: Extradural and parenteral morphine: Kinetics and effects in postoperative pain. A controlled clinical study. *Br J Anaesth* 54:1167-1174, 1982.
15. Sjöström S, Hartuig P, Persson P, Tamsen A: Pharmacokinetics of epidural morphine and meperidine in Humans: *Anesthesiology* 1987;67:877-888.
16. Nordberg G, Hedner T, Mellstrand T, Dahlström B: Pharmacokinetic aspects of intrathecal morphine analgesia. *Anesthesiology* 60:448-454, 1984.

17. Tamsen A, Sakurada T, Wahlström A, Terenius L, Hartvi P: Postoperative demand for analgesics in relation to individual levels of endorphins and substance P in cerebrospinal fluid. *Pain* 13:171-183,1982.

18. Puig M, Laorden ML, Miralles FS, Olaso MJ: Endorphin levels in cerebrospinal fluid of patients with postoperative and chronic pain. *Anesthesiology* 57:1-4, 1982.