



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**

**ANALGESIA POSOPERATORIA CON MORFINA  
INTRATECAL TECNICA DE MICRODOSIS PARA  
CIRUGIA GINECOLOGICA ABDOMINAL**

Tesis presentada por:

**DRA. VERONICA CAMACHO VACHERON**

**PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN**

**ANESTESIOLOGIA**

**GENERACIÓN 2006 – 2009**

**ASESORA: DRA MONICA GALLEGOS ALLIER**



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.

## **DEDICATORIA**

A mi esposo Joaquín por ser maestro, compañero y complemento en mi vida. A mi hija Marifer que su sonrisa es mi mayor incentivo.

A mis padres por su infinito amor. A mis hermanos por su cariño y su apoyo.

A mis profesores de curso, por que en su practica diaria aprendí el gusto y la pasión de ejercer mi profesión.

# **INDICE**

I.- ANTECEDENTES

II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

III.- JUSTIFICACION

IV.- HIPOTESIS

V.- OBJETIVOS

VI.- TIPO DE ESTUDIO

VII.- POBLACION Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

IX.-CRITERIOS PARA DEFINIR GRUPOS DE ESTUDIO

X.- DEFINICION DE VARIABLES

XI.- PROCEDIMIENTO

XII.- RESULTADOS

XIII.- DISCUSION

XIV.- CONCLUSION

XV.- BIBLIOGRAFIA

## **PALABRAS CLAVE**

Morfina intratecal, efectos adversos, microdosis, analgesia posoperatoria

## **ANTECEDENTES**

La morfina intratecal actúa en los receptores opioides de la sustancia gelatinosa del cuerno dorsal de la médula espinal. **(1)**

Ymaguchi y cols. Han investigado la analgesia producida por morfina intratecal en pacientes sometidos a histerectomía abdominal y colecistectomía. Las dosis de morfina intratecal van de 0.4 a 0.1 mg. para histerectomía y de 0.06 a 0.2 mg. para colecistectomía. Con buenos resultados **(1)**

La morfina cuando se administra por vía peridural, a través de la membrana dural, se une lentamente a la grasa epidural y solo un pequeño porcentaje se reabsorbe por el plasma, la morfina también entra a la médula espinal y se une escasamente a receptores no específicos pero en mayor proporción a receptores específicos en el asta dorsal. En donde se reabsorbe al plasma más lentamente. De esta forma resulta su limitada y lenta transferencia al líquido cefalorraquídeo, en donde permanece en concentraciones relativamente mayores. Por lo tanto así, se determina su mayor tiempo de latencia y su extensa y continua diseminación rostral, con el resultado subsecuente de depresión ventilatoria y su amplia analgesia alrededor del sitio de la aplicación así como su larga duración del efecto analgésico. **(2)**

La dosis recomendada de morfina intratecal para realizar una histerectomía total abdominal, es de 0.2 mg., pero se ha demostrado que esta dosis no proporciona suficiente analgesia postoperatoria. (3) En otros procedimientos quirúrgicos, por ejemplo operación cesárea se ha demostrado que la dosis de 0.1 mg de morfina intratecal proporciona adecuados niveles de analgesia(4).

La administración de opioides neuroaxiales proporcionan un excelente alivio del dolor postoperatorio(5) incluso cuando se compara con la analgesia Intravenosa (6). Se ha observado incluso que en diversos tipos de procedimientos como por ejemplo operación cesárea el método analgésico mas efectivo es la administración de morfina intratecal. (7). Aunque, frecuentemente esta asociado con efectos adversos como el prurito, náuseas, vómito e incluso depresión respiratoria (8) La presencia de prurito asociado con morfina intratecales un gran impacto negativo en la satisfacción del paciente (9).

El prurito es el síntoma mas frecuentemente asociado con la administración de morfina intratecal o peridural, esto implica dificultad para el tratamiento. En algunos casos la administración de naloxona para tratar el prurito ha dado buenos resultados, especialmente en casos severos, pero se compromete el efecto analgésico. Existen varias teorías para tratar de explicar como se desencadena este sintoma, aunque no esta completamente entendido, es probable que no este en relación con la liberación de histamina, por que los antihistamínicos son inefectivos como tratamiento para el prurito producido por la administración de morfina espinal. Otra teoría es que los receptores

opioides en el sistema nervioso central son activados por receptores a la morfina los cuales estan localizados en la medula espinal y supraespinal. Los receptores opioides que se encuentran en la sustancia gelatinosa su vez activan a los receptores situados en el cuerno dorsal de la medula espinal.

Los receptores mu son responsables de la modulación del dolor y de alguno efectos adversos, entre estos prurito nauseas y vómito. Esto explicaria el efecto antiprurítico de la nalbufina y de naloxona. Pues ambos son antagonistas específicos mu. Una tercera teoria es que el prurito ocasionado por la administración de opioides neuroaxiales puede estar en relación con efectos excitatorios de los opioides, producidos en los cuernos posteriores de la medula espinal. El propofol puede aliviar el prurito producido por la administración de opioides neuroaxiales por que tiene efecto inhibitorio en el cuerno dorsal de la medula espinal.

Hay evidencia de la interacción cercana entre los opioides y el sistema serotoninérgico en el sistema nervioso central.

El ondansetron, es antagonista específico de 5 hidroxitriptamina en su receptor 3, cuenta con efecto antiprurítico, pues se ha reportado que la morfina puede activar los receptores tipo 3 serotoninérgicos, por un mecanismo independiente de receptores opioides. No obstante la irritación directa de los receptores tipo 3 serotoninérgicos en el cuerno dorsal de la médula espinal por inyección intratecal de morfina es un probable mecanismo para desencadenar prurito. (8)

Aun no hay evidencia clara de que técnica es mas recomendable para la administración de morfina, (peridural o intratecal) Estudios previos han demostrado que 3 mgs. Peridurales de morfina, proporcionan aproximadamente 18 horas de analgesia postoperatoria sin riesgo importante de depresión respiratoria, y que la misma duración de analgesia pueden ser proporcionadas por 0.1 mg. de morfina intratecal **(10)**.

Un reciente estudio demostró que la adición de 100 microgramos de morfina intratecal, fentanil y lidocaina proporcionan buena analgesia postoperatoria posterior a OTB. En pacientes a quienes se les realizó operación Cesarea con anestesia espinal, se demostró que pequeñas dosis de morfina intratecal (25 a 50 microgramos) combinado con algun AINE, es suficiente para proporcionar buen control del dolor postoperatorio con una muy baja incidencia de efectos adversos. **(11)**

En otro estudio se ha demostrado que la nalbufina intratecal (0.8 a 1.6 mg) proporciona la misma calidad de analgesia intraoperatoria, inicio de acción mas rápido para el alivio del dolor en comparación con morfina intratecal en pacientes operadas de cesárea, esto probablemente por las propiedades lipofilicas de esta ultima.**(12)**

El uso de opioides intratecales desafortunadamente se ha asociado con un 30 hasta 70 % de nauseas y vómito postoperatorio, el cual es parcialmente dosis dependiente. No obstante las guías de manejo sugieren el uso de antieméticos profilácticos, para uso en grupos de pacientes de moderado a alto riesgo.

Para muchos anesthesiologos la incidencia puede justificar el uso de antieméticos profilácticos para la prevención de dichos efectos adversos. **(13)**

La nausea y vómito reportado frecuentemente con la administración de opioides periespinales, puede ser originada por la manipulación quirúrgica, o bien por el uso intrínseco de los opioides. **(14)** También se ha demostrado otros factores como edad, sexo del paciente y medicamentos administrados.**(13)**

La nausea y el vómito postoperatorio, fueron tratados con ondansetron 4 mg. El prurito con difenhidramina 25 mg. seguido de nalmefene 50 microgramos, se repite otra dosis a los 15 minutos en caso necesario. **(15)**En otro estudio se compara la eficacia de administrar profilacticamente nalbufina y ondansetrón para la prevención de prurito tras la administraciòn de morfina intratecal.**(8)**

En otro estudio se ha utilizado metoclopramida 10 mg. **(1)(6)** En caso de que el paciente sufra de depresión respiratoria, se ha demostrado que la naloxona revierete los efectos del opioide utilizado **(6)**

La nalbufina, (droga con propiedades agonista- antagonista) ha sido utilizada para prevenir o tratar los efectos adversos asociados con la morfina, especialmente despues de la administración de morfina peridural. **(12), (1).**

Al comparar 2 mg. de morfina administrada por vía peridural con 0.075 mg. de morfina intratecal, para analgesia postoperatoria en pacientes sometidas a operación cesárea, ambas dosis proporcionaron analgesia efectiva con duración similar y ambas vías de administración fueron asociadas con similares efectos adversos.(16) La técnica de cateter epidural continua, prolonga la analgesia pero reduce la movilidad del paciente e incluso los cuidados de enfermería. (2)

Este estudio concluye que el regimen de analgesia multimodal incorporando 50 microgramos de morfina intratecal, AINES e infiltración cutánea, preincisional en el sitio quirúrgico con bupivacaina estuvo asociado con menor respuesta dolorosa. Menos necesidad de analgesia de rescate y mayor satisfacción por parte del paciente, comparado con un regimen similar sin morfina intratecal. (14)

Se concluye que 0.8 mg. de nalbufina intratecal proporciona buena control analgesico intraoperatorio, sin incremento del riesgo de efectos adversos. El tiempo de inicio es significativamente mas corto, comparado con 0.2 mg. de morfina intratecal.

La nalbufina intratecal puede ser una alternativa razonable a la morfina intratecal.(12)

Este estudio concluye que en pacientes a quienes se administró morfina intratecal tuvo menos efectividad en cuanto a respuesta analgésica que aquellos pacientes a quienes se administró morfina peridural, aunque la diferencia no es marcada, no obstante la

administración continua y de grandes dosis de morfina intratecal, proporcionan mejor analgesia aunque con mayores efectos adversos.(16)

En este estudio se concluye que la administración intratecal de morfina en pequeñas dosis, para pacientes en trabajo de parto proporciona efectividad para el alivio del dolor y reduce la administración subsecuente de analgésicos por más de 24 horas post parto pero con un pequeño incremento en efectos adversos, principalmente nauseas.(13)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El manejo del dolor posoperatorio es un reto importante para el anestesiólogo, y es necesario contar con fármacos y técnicas anestésicas y que nos brinden el control de este como infusores peridurales, obteniendo los mínimos efectos adversos. El uso de opioides intratecales a dosis mínimas es una propuesta eficaz para control del dolor posoperatorio.

## **JUSTIFICACION**

Resulta de interés común para muchas áreas quirúrgicas el manejo adecuado del dolor posoperatorio utilizando mínima cantidad de fármacos, técnicas e insumos que ofrezcan analgesia. La administración de opioides intratecal es motivo de mucha reserva para su uso debido a efectos adversos que bien pueden ir desde náusea y prurito hasta ser fatales como la depresión respiratoria, sin embargo conocemos también sus beneficios y pensamos que con este estudio podemos demostrar que con la administración de microdosis de morfina intratecal podemos mantener analgesia prolongada en el posoperatorio de pacientes sometidas a cirugía abdominal ginecológica, además de presentar mínimos efectos adversos.

## **HIPOTESIS**

La administración de morfina intratecal con técnica de microdosis y el manejo convencional ofrecen igual efecto analgésico en el posoperatorio de pacientes sometidas a cirugía abdominal ginecológica.

## **OBJETIVOS**

Establecer si la administración de la morfina intratecal a microdosis produce un efecto analgésico durante 24 horas

Identificar los efectos adversos que se producen con una dosis de 1  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  de morfina intratecal.

## **TIPO DE ESTUDIO**

Observacional, Prospectivo, comparativo, longitudinal.

## **POBLACION Y TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se incluyeron 84 Pacientes hospitalizadas en el pabellón de Ginecoobstetricia del Hospital General de México con diagnóstico principal de Miomatosis Uterina programadas para realizar Histerectomía Abdominal y de Quiste de ovario sometidas para Laparotomía exploradora. En un periodo de Julio de 2008 a Octubre de 2008.

Se hizo seguimiento de las pacientes realizándoles preguntas sobre la intensidad de dolor al ser egresadas de recuperación, sin efecto residual anestésico, a las 12 hrs, 24, 26 y 36 hrs, si presentaban efectos adversos como náusea vómito y prurito a los mismos tiempos, si requerían o no algún fármaco para analgesia de rescate.

Se tomaba del expediente los datos requeridos en una hoja que se ocupó para recolección de datos previamente diseñada con los puntos a evaluar. Se anotaba los datos de la paciente diagnóstico y cirugía, la técnica anestésica la aplicación o no de morfina y la dosis empleada. Y en esa misma hoja se anotaba el seguimiento que se les hizo a las pacientes.

El total de los datos obtenidos se capturaron en Excel, y a esta base de datos se le aplicó el programa SPSS v. 17 para obtener el análisis estadístico.

## **CRITERIOS PARA DEFINIR GRUPOS DE ESTUDIO**

Se realizaron dos grupos grupo sin morfina con 41 pacientes, grupo con morfina 43 pacientes.

### **Criterios de inclusión:**

Pacientes femeninas sometidas para cirugía Histerectomía total Abdominal

ASA I – II

Pacientes con valoración cardiológica que no contraindicaba la cirugía

### **Criterios de Exclusión:**

Pacientes con obesidad mórbida,

Pacientes con cardiopatía

Pacientes con enfermedades crónico degenerativas descontroladas

Pacientes con alteraciones de la coagulación,

Pacientes que no aceptaron Anestesia Regional

Pacientes alérgicos a morfina

Pacientes con antecedentes de consumo crónico de opioides.

### **Criterios de Eliminación:**

Pacientes a las que se cambió técnica Anestésica Regional a Anestesia General.

Pacientes con shock hipovolémico transoperatorio.

## **DEFINICION DE VARIABLES**

A cada grupo se le midió intensidad de dolor mediante la Escala Visual Analoga EVA la cual consiste en una escala numérica del 0 al 10, 0 sin dolor y 10 máximo dolor referido por el paciente, al egreso de recuperación, a las 12 hrs a las 24 hrs, 26 hrs y 36 hrs.

Efectos adversos:

0.- ninguno

1.- prurito

2.- nausea

3.- vomito

En el periodo transanestésico, al egreso de recuperación a las 12, 24, 26 y 36 hrs, también se midió la administración de fármacos analgésicos de rescate de dolor que requirieron

## **PROCEDIMIENTO**

Se evaluó a las pacientes de los grupos ya establecidos desde el momento de la intervención quirúrgica, se diseñó una hoja de recolección de datos donde se requería expediente de la paciente, fecha de la cirugía, diagnóstico, cirugía realizada, tipo de anestesia y una tabla con las variables a evaluar, se evaluó en el periodo transanestésico, al egreso en recuperación, y en piso a las 12, 24, 26 y 36 hrs.

Los signos vitales eran tomados del control de enfermería y se preguntaba a paciente sobre efectos adversos y el nivel de analgesia que la paciente presentaba a diferentes horas.

Posteriormente se realizó una base de datos en excel misma que se sometió a un programa estadístico SPSS v.17 para hacer un análisis estadístico adecuado y así poder evaluar los resultados y concluir.

## RESULTADOS

Se evaluaron 84 mujeres con cirugía abdominal ginecológica programadas, con las cuales se dividen en dos grupos: un grupo con esquema anestésico habitual, denominado grupo control y un grupo tratado con micro-dosis de morfina.

### 1. Descripción de variables demográficas: (grupos de tratamiento)

\*\*Estas variables tienen un comportamiento normal por lo que se evalúan con medias y

DS

<b>Variable</b>	<b>Grupo Control</b>	<b>Grupo Morfina</b>	<b>Valor p</b>
Edad (años)	43.6(±6.8)	42.3 (±6.5)	>0.05
Peso (kg)	1.55 (±0.09)	1.58 (±0.07)	>0.05
Talla (m)	70.9 (±11.0)	74.3 (±10.5)	>0.05

Los valores se muestran en medias (DS). Comparación entre grupos mediante t-student

### 2. Descripción de variables que se evaluaron como posibles confusores en la evaluación del dolor.

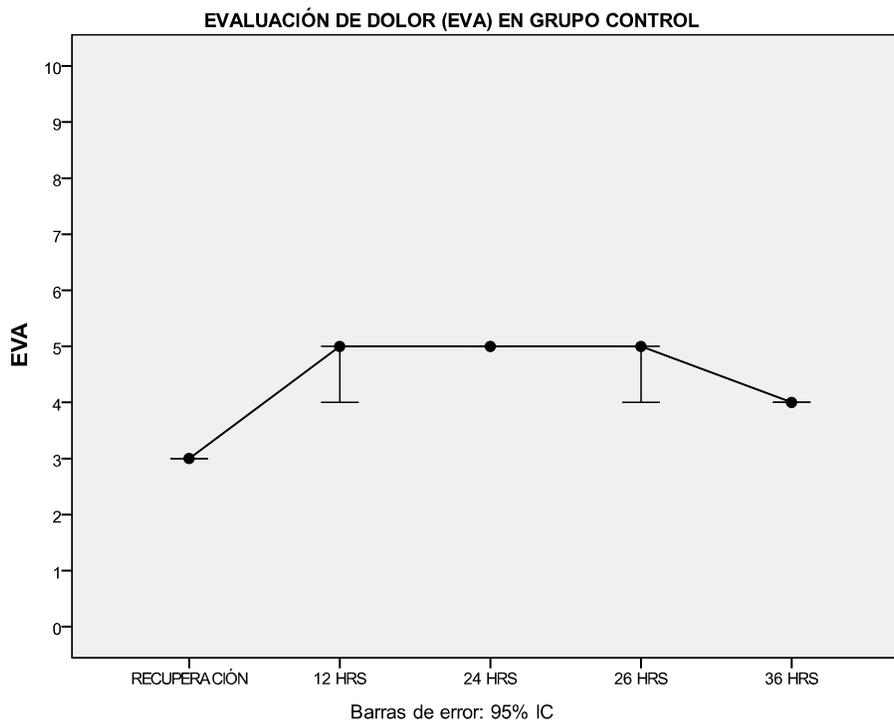
<b>Diagnóstico Preoperatorio</b>	<b>Cirugía Realizada</b>	<b>Número de mujeres</b>
Miomatosis uterina	Histerectomía	81
Tumoración anexial	LAPE + ETO	2
Mioma	Miomectomia	1

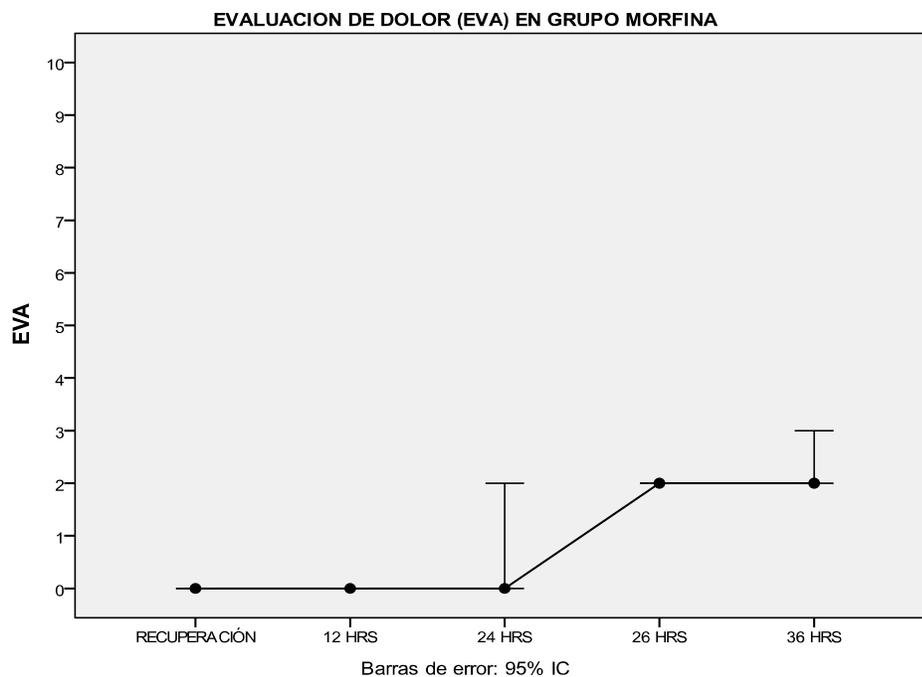
El tipo de cirugía se descarta como confusor mediante prueba de Mantel Haenszel.

<b>Estado Físico</b>	<b>Número de mujeres</b>	<b>Porcentaje</b>
ASA I	23	27 %
ASA II	61	73 %

3. Evaluación de dolor mediante Escala Visual Análoga (EVA) \*\*como variable cuantitativa.

Los puntos representan la mediana en una escala de 1 a 10, mostrando en cada punto de evaluación los intervalos de confianza al 95%.





#### 4. EVA: con dolor y sin dolor

Determinación de presencia o ausencia de dolor en los diferentes momentos de evaluación

EVALUACIÓN EVA	GRUPO CONTROL			GRUPO MORFINA		
	Con Dolor	Sin Dolor	Tasa sin dolor (%)	Con Dolor	Sin Dolor	Tasa sin dolor (%)
Recuperación	38	3	7 %	1	42	98 %
12 horas	41	0	0 %	5	38	88 %
24 horas	41	0	0 %	18	25	58 %
26 horas	41	0	0 %	36	7	16 %
36 horas	39	2	5 %	38	5	12 %

Evaluación del efecto del uso de Morfina sobre el dolor post-operatorio en comparación al grupo control.

### COMPARACION DE GRUPOS PARA RIESGO REALTIVO

<b>EVALUACIÓN EVA</b>	<b>Índice de Expuestos</b>	<b>Índice de No Expuestos</b>	<b>RR</b>	<b>Valor p</b>
Recuperación	0.02	0.91	0.02	<0.001
12 horas	0.12	1	0.12	<0.001
24 horas	0.42	1	0.42	<0.001
26 horas	0.86	1	0.86	0.01
36 horas	0.88	0.95	0.93	NS

Se estima significancia estadística (valor p) mediante prueba de exacta de Fisher

<b>EVALUACIÓN EVA</b>	<b>Índice de Expuestos</b>	<b>Índice de No Expuestos</b>	<b>Reducción de dolor**</b>	<b>Valor p</b>
Recuperación	0.02	0.91	98%	<0.001
12 horas	0.12	1	88%	<0.001
24 horas	0.42	1	58%	<0.001
26 horas	0.86	1	14%	0.01
36 horas	0.88	0.95	7%	NS

\*\* “Reducción de dolor” muestra el porcentaje de reducción en el riesgo de presentar

dolor al usar morfina en comparación al grupo que no usa morfina



En la siguiente tabla se muestra el porcentaje de reducción de dolor al usar morfina en comparación con el grupo control, especificando intervalos de confianza al 95% de cada uno de ellos.

Grupo	Evaluación de dolor de Grupo Morfina en comparación con control: RR (IC 95%)				
	Basal	12 horas	24 horas	26 horas	36 horas
Ausente	97% (94-99%)**	88% (80-93%)**	60% (45-70%)**	16% (5-26%)**	NS

\*\*Prueba exacta de Fisher y chi2: valor  $p < 0.05$

La proporción de no tener dolor en el grupo morfina fue del 97% con intervalo de confianza del 94 al 99%  
Riesgo de dolor leve.

Evaluación	% de reducción de dolor leve	IC 95%	Valor p
Basal	68%	72-63%	
12 horas	-7%	- 1 a -4%	
24 horas	-35%	-31 a -39%	
26 horas	-66%	-7 a - 62 %	

6. Dosis utilizadas de Morfina: sin morfina <100microgr y 100microgr

M-H

## **DISCUSION**

Es sabido por la literatura que las dosis convencionales de morfina intratecal varían entre 100 y 200mcg, sin embargo a estas dosis esta reportado una serie de efectos adversos propios de los opioides de importancia clínica.

La cinética de la morfina intratecal ofrece la prolongada analgesia.

La ausencia de dolor o dolor leve en recuperación es debido al efecto residual del anestésico local. Sin embargo al egreso de la paciente donde se evalúa minuciosamente que la paciente no tenga ya efecto residual del bloqueo y del anestésico local se observa un muy buen control del dolor debido ya al efecto de la morfina, a las 12 hrs las pacientes a quienes no se administró morfina refieren dolor moderado y requieren mediación de rescate, en cambio a las pacientes que se administra morfina presentan buena analgesia hasta por 26 hrs sin requerir medicación de rescate, iniciando así deambulación temprana, a las 12 hrs.

No se registraron náusea vómito ni prurito en ningún momento debido al inicio de acción de la morfina y al uso de microdosis en su administración.

Los efectos adversos como náusea y prurito son presentados hasta las 12 hrs y en un muy poco porcentaje debido a la mínima dosis empleada sin significancia clínica ni estadística

## **CONCLUSION**

La utilización de morfina intratecal con técnica de microdosis ofrece un efecto analgésico prolongado en el periodo psoperatorio inmediato con mínimos efectos adversos.

## **BIBLIOGRAFIA**

1.- Niruthisard S, Werawataganon T, Bunburaphong P, et al. Improving the Analgesic Efficacy of Intrathecal Morphine with Parecoxib After Total Abdominal Hysterectomy. *Anesthesia & Analgesia* 2007; 105: 822-824.

2.- Carvalho B, Roland L, Chu L, et al. Single-Dose, Extended-Release Epidural Morphine (DepoDur) compared to Conventional Epidural Morphine for Post-Cesarean Pain. *Anesthesia & Analgesia* 2007; 105: 176-183.

3.- Harnett M, O'rourke N, Walsh M, et al. Transdermal Scopolamine for Prevention of Intrathecal Morphine-Induced Nausea and Vomiting After Cesarean Delivery. *Anesthesia & Analgesia* 2007; 105:764-769.

6.- Lim J, Jha S, Sia T, et al. Morphine for post-cesarean section analgesia: intrathecal, epidural or intravenous?. *Singapore Med J* 2005; 46(8):392-396.

8.- Christos A, Dragoumanis K, Vogiatzaki D et al. Prophylactic Intravenous Ondasetron and Dolasetron in Intrathecal morphine-Induced Pruritus: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study. *Anesthesia & Analgesia* 2005; 101: 1516-1520.

9.- Norteliffe A, Shah J, Buggy D, Prevention of postoperative nausea and vomiting after spinal morphine for Caesarean section: comparison of cyclizine, dexamethasone and placebo. *British Journal of Anaesthesia* 2003; 90(5): 665-670.

- 10.- Sarayanan S, Robinson C, Qayoum A et al. Minimum dose of intrathecal diamorphine required to prevent intraoperative supplementation of spinal anaesthesia for Caesarean section. *British Journal of Anaesthesia* 2003; 91(3): 368-372.
- 11.- Charuluxananan S, Kyokong O, Somboonviboon W, et al. Nalbuphine Versus Ondasetron for Prevention of Intrathecal Morphine-Induced Pruritus after Cesarean Delivery. *Anesthesia & Analgesia* 2003; 96: 1789-1793.
- 12.- Culebras X, Gaggero G, Zatloukal J, et al. Advantages of Intrathecal Nalbuphine, compared with Intrathecal Morphine, after Cesarean Delivery: An Evaluation of Postoperative analgesia and Adverse Effects. *Anesthesia & Analgesia* 2000; 91: 601-605.
- 13.- Vasudevan A, Snowman E, Sundar S, et al. Intrathecal morphine reduces breakthrough pain during labour epidural analgesia. *British Journal of Anaesthesia* 2007; 98(2): 241-245.
- 14.- Habib A, Muir H, White W et al. Intrathecal Morphine for Analgesia after Postpartum Bilateral tubal Ligation. *Anesthesia & Analgesia* 2005; 100:239-243.
- 15.- Parlow J, Costache J, Avery Nicole et al. Single-dose Haloperidol for the Prophylaxis of Postoperative Nausea and Vomiting After Intrathecal Morphine *Anesthesia & Analgesia* 2004;98:1071-1076.

16.- Dualè C, Frey C, Bolandard F, et al. Epidural versus Intrathecal morphine for postoperative analgesia after Caesarean section. *British Journal of Anaesthesia* 2003; 91(5):690-694.

17.- Choi A, Kliffer A, Douglas J. Dextromethorphan and intrathecal morphine for analgesia after Caesarean section under spinal anaesthesia *British Journal of Anaesthesia* 2003; 90(5): 653-658.

18.- Gerancher C, Hebert F, Eisanech J. Determination of an Effective dose of Intrathecal Morphine for Pain Relief After Cesarean Delivery. *Anesthesia & Analgesia* 1999; 88:346-354.

19.-Bryson G, MacNeil R, Jeyaraj L et al. Small dose spinal bupivacaine for Cesarean delivery does not reduce hypotension but accelerates motor recovery. *Canadian Journal of Anesthesia* 2007; 54: 531-537.

20.- Sarvela J, Halonen P, Soikkeli A, et al. A double-Blinded, Randomized Comparison of Intrathecal and Epidural morphine for Elective Cesarean Delivery. *Anesthesia & Analgesia* 2002;95: 436-440.

21.- Wolfgang C, Ummenhofer, Arends R et al. Comparative spinal distribution and clearance Kinetics of intrathecal administered morphine, fentanyl, alfentanil and sufentanil. *Anesthesiology* 2000; 92: 739-753.