

11202
281'36



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

DIRECCION GENERAL DE SERVICIOS MEDICOS DEL D.D.F.

SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN ANESTESIOLOGIA

**FENTANYL POR VIA ESIDURAL COMO METODO DE
ANALGESIA EN EL TRATAMIENTO DE LAS
FRACTURAS COSTALES**

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

P R E S E N T A :

DR. JULIO ARTURO HERRERA AGUIRRE

PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

DIRECTOR DE TESIS **DRA. SILVIA RIVERA ARENAS**



1 9 8 4

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

I N D I C E

- I.- INTRODUCCION
- II.- HISTORIA: OTRA VIA PARA LA SUPRESION DEL DOLOR
- III.- ACCION DE LOS ANALGESICOS NARCOTICOS SOBRE EL
CORDON ESPINAL.
- IV.- RECEPTORES OPIACEOS.
- V.- OBJETIVO DE LA TESIS.
- VI.- MATERIAL Y METODO
- VII.- RESULTADOS
- VIII.- DISCUSION
- IX.- CONCLUSIONES
- X.- RESUMEN
- XI.- BIBLIOGRAFIA

I N T R O D U C C I O N

Uno de los principales objetivos de la anestesia es proporcionar al paciente analgesia, lo que permite desarrollar al cirujano sus procedimientos quirúrgicos sin que el paciente sienta malestar alguno.

En la década pasada se produjo el mayor de los desarrollos con respecto a la producción de varios agentes anestésicos y analgésicos así como el esclarecimiento de sus mecanismos de acción. Nuevos adelantos en las técnicas neurofisiológicas han hecho descubrir los efectos específicos de los agentes farmacológicamente activos sobre las diversas áreas del Sistema Nervioso Central (SNC).

En años recientes, se ha acumulado gran cantidad de información acerca de los sitios específicos del SNC que tienen que ver con la codificación del dolor. Con la demostración de los efectos de las drogas anestésicas y analgésicas sobre el cordón espinal, así como identificación de receptores opiáceos en este mismo lugar (1,2), se comprendió entonces la importancia de estos sitios espinales en la mediación de los efectos analgésicos (3-6). En adición, el descubrimiento de analgesia profunda en animales experimentales poste

riormente a la estimulación eléctrica de áreas específicas -- del cerebro (6), o a la fijación de pequeñas cantidades de -- analgésicos narcóticos en áreas similares específicas localizadas en el cerebro (4,5), demostraron en particular que áreas bien definidas del cerebro o del SNC inhiben la percepción de estímulos nocivos. Así también se ha demostrado que sitios - supraespinales pueden deprimir la actividad neuronal del cordón espinal mediante la inhibición de impulsos. Por esto, ca da vez más aumenta la importancia de los efectos analgésicos de los narcóticos a nivel del cordón espinal, y no solo para el entendimiento de éstos efectos, sino también para el modelo de sitio de interacción entre los sistemas neuronales receptores de la información del dolor y las drogas que actúan para inhibir la transmisión de la misma información.

II. HISTORIA: OTRA VÍA PARA LA SUPRESION DEL DOLOR

Un buen día, August Bier se preguntó qué efecto tendría una solución de cocaína inyectada directamente en el líquido cefalorraquídeo, concretamente a la altura de la llamada cola de caballo (cauda equina), el haz de nervios lumbares y sacros en los que termina la médula espinal.

Su propósito no era anestésiar la médula espinal misma, sino que solo tenía la esperanza de interrumpir la conducción de aquellas fibras nerviosas mediante la aplicación de cocaína. Nadie sabía si sería posible lograrlo, aunque entre tanto ya se había descubierto el sistema de desconectar grandes nervios periféricos aislados, con soluciones de cocaína al uno y dos por ciento, creando de ese modo zonas insensibles al dolor. Bier imaginó la posibilidad de anestésiar de un solo golpe toda la mitad inferior del cuerpo, incluyendo la zona de la pelvis y las piernas, un proyecto ambicioso y sin duda arriesgado.

El 15 de agosto de 1898 se le ofreció la primera oportunidad de someter a una prueba práctica sus vagas suposiciones. Un obrero de 34 años sufría una gran tuberculosis del tobillo, habiendo sido operado bajo anestésias asfixiantes --

con cloroformo en varias ocasiones, sintiendo un verdadero temor ante la posibilidad de una nueva anestesia. El foco tuberculoso estaba infectado, por lo que no era posible realizar esta intervención con una anestesia local por infiltración, según el procedimiento de Schleich, por lo que surgió la posibilidad de bloquear los nervios un poco más arriba y evitar así una anestesia general.

La mañana del 16 de agosto de 1898 a las 8:30 de la mañana, Bier inicia la primera operación con anestesia espinal. Su paciente se sentó en la mesa de operaciones con la espalda muy encorvada, estaba delgado y las vértebras se le dibujaban claramente. Contando con la colaboración de su ayudante, el doctor August Hildenbrandt, limpió la piel de la espalda con una torunda y antiséptico en el punto exacto de la punción entre la segunda y la tercera vértebra lumbar. Infiltró en el tejido entre las dos apófisis vertebrales una solución de cocaína y luego tomó una resistente cánula con mandril de unos ocho centímetros de largo, la clavó perpendicularmente al eje longitudinal del paciente y atravesó el ligamento supraespinoso que mantiene unidas las distintas vértebras. Continuó haciendo penetrar la aguja y tuvo -- que superar otra pequeña resistencia de la duramadre, que también atravesó. Al retirar el fino mandril de inmediato empezó a fluir el claro líquido cefalorraquídeo; Hildenbrandt le dió una jeringa con solución de cocaína al tres por ciento. -

Bier la acopló al cono de la cánula lumbar y fué inyectando - cautelosamente en sucesivas etapas unos tres centímetros cúbicos. Ambos médicos observaron con gran atención a su paciente. A las ocho cuarenta y cinco exactamente empezaron a hacerse más lentos los movimientos respiratorios y a disminuir el ritmo cardíaco. Dos minutos después, Bier extrajo la cánula y taponó el sitio de punción con una compresa. Conforme transcurrieron los minutos, las piernas del hombre fueron haciéndose paulatinamente más pesadas, se estaban durmiendo. Pasados veinte minutos Bier procedió a aplicar estímulos dolorosos en diversos puntos de las piernas, subiendo hasta la pelvis, y constató muy satisfecho que éstas estaban totalmente insensibilizadas. Podía pinchar y cortar la parte inferior del muslo sin que el paciente con el cual hablaba y respondía a sus preguntas, efectuara ningún movimiento de rechazo. Entonces decidió correr el riesgo e iniciar la operación. Su paciente solo se quejó dos veces, probablemente a causa del cansancio, nada más. Terminada la operación con el paciente en su cama, ambos médicos montaron guardia a su lado. Al cabo de una hora, empezaron a restablecerse lentamente las sensaciones en la mitad inferior de su cuerpo. Poco después el paciente ya podía mover las piernas. Una hora después empezó a sentir dolor en las heridas de la operación. Las piernas habían recuperado ya del todo su sensibilidad y motilidad. Acababan de demostrar que era posible efectuar una anestesia central de conducción en la zona de la espina dorsal.

El método original de Bier se perfeccionó posteriormente. Se abandonó el uso de la cocaína y empezaron a emplearse derivados de ésta droga, como la tropacocaína u otros productos más modernos con una acción más o menos prolongada según los casos. Se aprendió a evitar la peligrosa anestesia espinal en la zona superior de la columna y utilizar de preferencia las formas menos arriesgadas de aplicación en las zonas lumbar o sacra.

En 1901, Cathelin señaló la posibilidad de emplear el espacio peridural para la anestesia. A continuación, Laewen desarrolló "la anestesia sacra epidural" convirtiéndola en un método anestésico de gran valor clínico. En 1920 Pages descubrió la posibilidad de la punción del espacio epidural por vía lumbar.

Dogliotti ha sido el primero en informar, en 1931, sobre el empleo clínico sistemático de la anestesia epidural en el hombre. A él corresponde, por tanto, el mérito de haber puesto con sus investigaciones, las bases de un tipo especial de anestesia, que ha perdido en parte con el curso de los años sus inconvenientes y peligros, y que aún posee un amplio interés clínico, (7).

III. ACCION DE LOS ANALGESICOS NARCOTICOS SOBRE EL CORDON ESPINAL

Los investigadores han tratado de resolver la pregunta sobre la acción de las drogas narcóticas en el cordón espinal mediante el uso de microelectrodos para monitorizar la actividad neuronal de las células en forma aislada en el cordón espinal antes y después de la administración sistémica de -- opiáceos; aunque muchas regiones del cordón espinal han sido estudiadas, se ha puesto un especial énfasis en los diferentes tipos de drogas que actúan sobre tipos específicos de células. En estudios más recientes, estos tipos de células fueron localizadas en la Rexed laminae (8), o por lo menos fué el lugar en donde con mayor frecuencia se encontraron (1,2).- Así, células que solo respondieron a una estimulación de bajo umbral (ej: tacto ligero) fueron encontradas usualmente en la lámina IV, siendo denominadas entonces células tipo lámina IV.

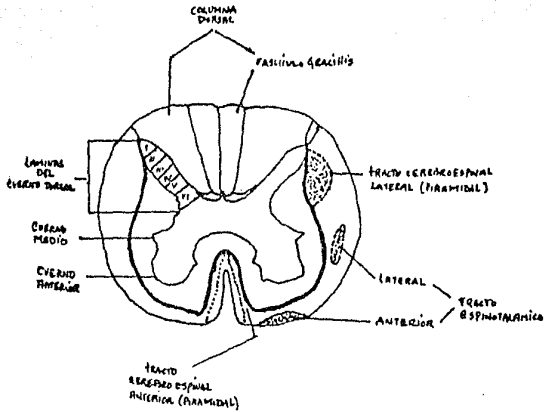


Figura 1.- Sección transversal del cordón espinal en donde se muestran las laminas del cuerno dorsal o asta posterior.

Así mismo, las células que respondieron a una amplia gama de estímulos dinámicos (ej: respuesta ante el incremento en la intensidad de la estimulación, y cuya máxima respuesta se detectó cuando se aplicó un estímulo nocivo), fueron encontradas generalmente en la lámina V, por lo que se denominaron células tipo lámina V. Un tercer tipo de células que respondía únicamente a estímulos de umbral alto (Ej: estímulo nocivo), se encontraron localizadas principalmente en la lámina I, por lo que fueron nombradas células tipo lámina I. (Figura 1).

Entre más se han adentrado los investigadores en la -

Neurofisiología del cordón espinal se ha hecho mucho más evidente que la organización de este tipo de células no es estrictamente específica de una lámina por lo que una nueva nomenclatura se ha puesto en práctica, clasificando a las células de acuerdo a sus propiedades de respuesta neurofisiológica y no a su localización anatómica. Las células tipo lámina V ahora son denominadas como neuronas WDR (Wide Dynamic Range) o de amplia gama de estímulos dinámicos. Las células tipo lámina IV, ahora son llamadas neuronas LT (Low Threshold) o de bajo umbral, y las células tipo lámina I son conocidas ahora como neuronas HT (High Threshold) o de umbral alto.

Este interés sobre los diferentes tipos de células parte del punto en que las células LT tienen una respuesta máxima ante estímulos de bajo umbral y no incrementan su respuesta ante estímulos de alta intensidad (dolorosos). En contraste, las células HT responden exclusivamente a estímulos nocivos, y las células WDR responden preferentemente a estímulos nocivos de alta frecuencia. Por esto, cualquier efecto diferencial de alguna droga sobre las neuronas nociceptivas en las astas posteriores ya sean HT o WDR podría iniciar una depresión selectiva de las neuronas involucradas en la transmisión de la señal del tipo de dolor estimulado (5).

La organización anatómica de la sustancia gelatinosa sugiere que el área de las astas posteriores podría estar involucrada en la transmisión de la información de algún estímulo

lo nocivo. Desafortunadamente el tamaño tan pequeño de las neuronas de la sustancia gelatinosa ha dificultado el estudio neurofarmacológico de los efectos de las drogas en ésta área del cordón espinal.

La administración intravenosa de sulfato de morfina (3,4) ha mostrado una supresión selectiva de la actividad espontánea de las células que responden a estímulos mecánicos nociocéptivos (HT y WDR) mientras que no alteran significativamente la actividad espontánea de las células de bajo umbral (LT) que responden principalmente a estímulos propioceptivos. Utilizando estímulos térmicos nociocéptivos en gatos descerebrados con transección de los cordones espinales, se suprimió significativamente la actividad espontánea y evocada de las neuronas WDR al administrar morfina de uno a dos mg por Kg. de peso (5). La extensión de la supresión estuvo relacionada con la dosis de morfina, pudiéndose revertir la supresión con naloxona (0.02 a 0.04 mg/kg intravenoso). Yaksh (6,9) ha reportado hallazgos similares en gatos descerebrados con transección de la médula espinal, cuyos perfiles de respuesta de la neuronas activadas mediante estimulación eléctrica mecánica y los lugares receptivos podrían indicar que fueron las neuronas HT y WDR. Yaksh reportó que la morfina a dosis de 0.5 mg/kg de peso deprimió la respuesta de los estímulos nocivos de umbral alto en todas las células estudiadas. Sin embargo, ni el dextrofan (2 mg/kg) ni la naloxona (0.05 mg/kg)-

tuvieron efecto significativo en la actividad de las células.

Le bars (10) reportó los efectos de la morfina en las células WDR del gato. En dos de sus estudios, sus animales tuvieron transección del cordón espinal (C1). Las células fueron activadas mediante estimulación eléctrica de nervios periféricos. En ambos estudios, la morfina (2 mg/kg) ejerció una depresión selectiva sobre la actividad espontánea y evocada procedente de las fibras A delta y C. Estos efectos fueron revertidos con naloxona (0.02 mg/kg). La activación de estas células por la estimulación de las células A alfa (fibras que no tienen ninguna relación con estímulos nocivos) no fue modificada por la morfina. Este autor hizo hincapié en que la morfina era mucho más efectiva suprimiendo la actividad de las neuronas WDR durante el bloqueo frío reversible del cordón espinal que en gatos transeccionados. Desafortunadamente utilizó inyecciones de bradicinina para activar las neuronas en lugar de un pinchazo natural o estimulación eléctrica, lo que produjo solamente resultados cualitativos. Sus datos no permiten una conclusión sólida acerca de las posibles diferencias de los efectos de la morfina en presencia o ausencia de bloqueo frío de cordón espinal. El uso de bradicinina eliminó la posibilidad de cualquier comparación válida con las otras partes de sus reportes. Takagi y Col. (11) reportaron que la morfina deprimía ambas actividades, la espontánea y la inducida por la bradicinina en las células WDR de

conejos con cordones espinales seccionados (L2), necesitando sin embargo, mayores dosis de morfina (5 mg/kg). La nalorfi-na revirtió la supresión en ambos animales: con y sin transeción.

Calvillo y Col. (12) estudiaron extracelularmente las células de la lámina I, IV, V y VI de las astas dorsales de los gatos que tenían transección del cordón espinal encontrando que sólo algunas respondieron a estímulos inocuos, otras sólo a estímulos nocivos y finalmente otras a ambos tipos de estímulos; posteriormente administró por vía intravenosa morfina (0.8 a 3 mg/kg), meperidina (10-25 mg/kg) y fentanyl (30-40 mcg/kg) deprimiendo las actividades espontáneas y evocada a las neuronas nociocéptivas. La depresión fue revertida con naloxona invariablemente (0.1-0.3 mcg/kg). Las drogas antes mencionadas tuvieron un efecto poco o nulo en lo que se refiere a la depresión de la respuesta de las mismas células ante un estímulo no nocivo.

Aunque algunas de las neuronas de las astas posteriores (láminas I y V) han sido cuidadosamente examinadas con respecto a la transmisión nociocéptica y los efectos de las drogas sobre ellas, algunas neuronas de las astas anteriores especialmente la lámina VII, se han reconocido como un área de gran interés, ya que algunas células de esa lámina son consideradas como neuronas de origen de los tractos espino talámico y espino reticular, los cuales comunican la información-

de los aferentes nociceptivos. Tovooka (13) reportó que en gatos con transección del cordón espinal, la morfina deprimía la actividad espontánea y evocada nociceptiva de las células de la lámina VII, las que resultaron al parecer neuronas tipo WDR, y aún más, el umbral de calor necesitado para activar estas células estaba aumentado por la morfina (1 mg/kg). Estos efectos fueron de larga duración pero rápidamente revertidos con naloxona (0.02 mg/kg). La supresión de la actividad espontánea de las neuronas de la lámina VII fué dependiendo de la dosis, siendo significativamente mayor a la encontrada en las células de la lámina I (IT) y lámina V (WDR):

Aunado a todo el grueso de evidencias neurofisiológicas de que los narcóticos pueden actuar directamente en el cordón espinal modificando la transmisión nociceptiva, a partir de 1976 los investigadores iniciaron la tarea de comprobar si la administración espinal de morfina y sus derivados (etil morfina, metadona, meperidina, fentanyl) funcionaba de igual manera que la administración parenteral, uniéndose a los receptores localizados en las células de las láminas de la sustancia gelatinosa.

Yaksh (6) reportó por primera vez los resultados de una técnica en la cual pequeños volúmenes de narcóticos fueron administrados a través de un cateter previamente colocado en el espacio subaracnoideo de ratas, y a las que posteriormente se les realizaron pruebas para medir las respuestas a -

estímulos nociceptivos ya fuera con calor o bien pinzando -- las colas de las mismas. En todos los casos, la morfina y -- sus derivados causaron una elevación en el umbral de respues- ta a estos estímulos, y al administrar naloxona intravenosa - el umbral retornó a sus valores control. El mismo autor de-- mostró en otro estudio que la administración intratecal de -- opiáceos producía analgesia en gatos (40-80 mcg/kg) y en mo-- nos (40-160 mcg/kg). Esta analgesia fué de larga duración y también podría ser revertida por la naloxona. Yaksh demostró en diversas formas que la administración intratecal de estas- drogas tenía como sitio directo de acción el cordón espinal y no así acción central a través de la difusión intratecal o -- bien absorción vascular y sus subsecuentes efectos sistémicos. La ausencia de difusión intratecal se demostró mediante la in- yección de morfina marcada (3H) o combinada con azul de bromo- fenol, demostrándose con ambas técnicas la ausencia de una di- fusión significativa de la morfina más allá de pocos centíme- tros de su lugar de administración. Aún más, la administra-- ción intravenosa de la misma dosis que se inyectó en el espa- cio lumbar subaracnoideo (1.5 mcg de morfina en ratas de 400- gramos) no tuvo ningún cambio en la respuesta de estos anima- les al pinzamiento de la cola o al calor nocivo, con lo que - se demostró que la absorción vascular o la difusión intrate-- cal y su acción subsecuente en forma sistémica hacia otros si- tios del Sistema Nervioso Central no era la causa de la anal- gesia observada. Estos investigadores demostraron además, --

que el cordón espinal no es el único sitio de acción de la morfina en la transmisión de un estímulo nocivo, ya que cuando administraron morfina intravenosa a una dosis analgésica y posteriormente administraron naloxona intratecal, el efecto analgésico de la morfina no se revirtió por completo, esto nos dió la pauta para pensar que los efectos analgésicos de la morfina son en parte por su acción directa sobre el cordón espinal en donde la naloxona también es efectiva para revertir sus efectos, así como los que se producen en otros sitios del Sistema Nervioso Central que no son alcanzados mediante la inyección intratecal.

Un año después, Wang (14) demostró los mismos efectos en ratas reportando además que al estudiar el cordón espinal-macro y microscópicamente después de 7 días de haber inyectado morfina intratecal a dosis de 25 mcg/kg no encontró alguna lesión significativa o reacción adversa en los sitios receptores de los narcóticos, teniendo como único dato poco significativo una discreta agregación de macrófagos y mononucleares-quizás por el trauma local del cateter. Posteriormente a este trabajo, Wang (15) reporta su primer estudio en humanos a los cuales les administró morfina intratecal (0.5 a 1 mg) entre los espacios L2-L3, encontrando que en los 8 pacientes estudiados hubo una disminución significativa del dolor que sentían. Estos pacientes cursaban con dolores lumbares y de cadera que no habían cedido con medios comúnmente utilizados, -

siendo la causa algún problema maligno. En todos los pacientes la administración intratecal de morfina produjo una analgesia que varió entre 10 y 24 horas.

A raíz de este artículo y a su experimentación en humanos fué cuando se comenzaron a recibir reportes de otros autores sobre la administración intratecal de opiáceos en series de pacientes, teniendo como primer objetivo de estudio, el dolor crónico incurable (16, 17, 18, 19, 20).

Behat (18) estudió los efectos de la inyección epidural de morfina (2mg) en pacientes con dolor agudo (posterior a trauma o cirugía) y en dolor crónico. El refiere un alivio significativo del dolor, de larga duración sin ningún cambio observable de otras funciones neurológicas. En estos casos, los sitios de punción variaron de T-10 a L-10, dependiendo de la localización del dolor; los grados de alivio del dolor variaron de un paciente a otro, pero por lo menos se redujo el dolor en un 50%.

Coussins y Hussemeyer (21) estudiaron los efectos de la petidina (30 a 100 mg) administrada a través de un cateter epidural en pacientes con dolor por cáncer (7 casos). La punta del cateter se colocó lo más cercanamente posible al segmento espinal correspondiente. Las determinaciones de petidina en Líquido cefalorraquídeo (LCR) y sangre, así como la reversión con naloxona sugirieron que la causa del efecto analgé

sico tan aceptable en todos los pacientes era debido a su acción directa sobre el cordón espinal. Los exámenes previos y posteriores a la administración de petidina revelaron una función neurológica normal (vegetativa, sensitiva y motora). La dosis de 100 mg produjo una discreta sedación de corta duración (10 a 15 minutos) la cual fué revertida inmediatamente con naloxona intravenosa sin que desapareciera el efecto analgésico.

Wolfe Nicholas (22) estudiaron la administración epidural de fentanyl como medicación postoperatoria en pacientes de cesárea. Ellos inyectaron 100 mg a través de un cateter epidural colocado de la misma manera que las técnicas convencionales (20 pacientes), reportando una analgesia satisfactoria de todos los casos que integraron el estudio y sin algún efecto colateral significativo. Leslie (23) publica que la administración peridural de 0.5 mg de hidromorfona produjo hipotalgesia en dolor experimental (estimulación eléctrica y presión perióstica). Bromage (24) publicó en 1980 un estudio bastante completo de 66 pacientes manejados con narcóticos peridurales para analgesia postoperatoria, encontrando además de la excelente analgesia, un incremento del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV 1) de un 68.7% con lo que se comprobó la mejoría en la restricción mecánica ventilatoria ocasionada por el dolor.

A pesar de lo favorable de los resultados publicados-

utilizando esta técnica, ha habido fallas asociadas con su uso; Hussemeyer (25, 26) encontró que al inyectar 2mg de morfina en el espacio epidural lumbar en 10 mujeres en trabajo de parto, no se produjo analgesia alguna, por lo que decidió administrar bupivacaína (8 ml al 0.5%) la cual fué efectiva para producir analgesia en todos los casos. Otros autores han reportado esta falla en diversas ocasiones (27, 28, 29, 30, 31).

Johnston realizó una de las primeras investigaciones sobre el manejo analgésico de las fracturas múltiples costales con morfina, obteniendo mejores resultados que al haber utilizado bupivacaína (32) ya que la duración de la analgesia y la ausencia de efectos colaterales tales como la hipotensión y la parálisis motora, son características que la identifican como la técnica ideal para el manejo del dolor de éstos pacientes.

En los últimos años, la investigación clínica y científica de la administración intratecal y epidural de los opioides ha sido exaustiva, existen un sinúmero de estudios reportados en pacientes con dolor agudo (33,34,35,36), dolor postoperatorio (24,37,39,40,41,42,43) y dolor crónico (16,20,45,46); sin embargo, no todos los reportes hablan favorablemente de ésta técnica, ya que los efectos colaterales asociados a su uso son actualmente motivo de controversia sobre las ventajas que ofrece su empleo por ésta vía. Estos efectos secunda

rios se caracterizan por prurito, náuseas, vómito, retención urinaria, somnolencia, sudoración, depresión respiratoria tanto temprana como tardía, mareos e hipotensión ortostática -- (47,48,49,50,51,52). La mayoría de los autores de los estudios antes mencionados están de acuerdo en que éstos efectos generalmente son transitorios y autoreversibles, que en caso necesario desaparecen por completo invariablemente administrando una pequeña dosis de antagonista específico (naloxona) sin que se pierda el efecto analgésico dosificándola cuidadosamente, y que se presentan con mayor frecuencia durante la administración de narcóticos subaracnoideos, poco solubles en lípidos, y cuando las dosis sobrepasan aproximadamente 2 mg de morfina o su equivalente en drogas derivadas.

Mientras tanto, aún existen preguntas que deben ser contestadas; Yaksh (53) examinó el problema de tolerancia y abstinencia en ratas a las que se les había administrado narcóticos espinales, encontrando tolerancia a la analgesia comprobada por el pinzamiento de la cola y calor nocivo posterior a la administración intratecal de morfina de 15 a 50 mcg a los 7 días de administración continua. De la misma manera, había tolerancia cruzada entre la administración intratecal y la administración intravenosa. Algunos signos de excitación abstinencia han sido reportados al administrar naloxona (54, 55), pero han sido mínimos. Ventafrida (16) ha demostrado -- que la analgesia de la morfina disminuye con cada administra-

ción diaria subsecuente, haciéndose más evidente al acortarse el tiempo de analgesia en comparación con la dosis inicial.

Bromage (57) estudió los efectos de la adición de epinefrina 1:200,000 a una dosis de 10 mg de morfina administrada por vía epidural (3 pacientes), encontrando que las concentraciones sanguíneas de morfina eran mucho menores que las encontradas al aplicar morfina sola, la hipoalgesia cutánea era más intensa, de más rápida instalación y de mayor duración. Sin embargo, los efectos colaterales fueron más intensos y más frecuentes (depresión respiratoria, prurito, náuseas y vómito), concluyendo que la administración de epinefrina 1:200,000 junto a 10 mg de morfina reduce la absorción vascular e intensifica los efectos sobre el cordón espinal.

No obstante de la diferencia en las dosis y de las drogas administradas, así como la falta de uniformidad de algunos resultados, todos los reportes que hemos revisado tienen un punto en común: analgesia selectiva sin compromiso motor. En contraste con los estudios iniciales sobre los analgésicos narcóticos que aseguran una acción farmacológica deprimiendo sitios supraespinales, ahora se muestra obvio que estas drogas tienen influencias importantes en la transmisión de la información nociceptiva en el cordón espinal (59). Este reconocimiento es importante no solo porque provee la evidencia de que existen sitios específicos de la acción de estas drogas en las láminas de la sustancia gelatinosa, sino -

porque también resalta y afina el entendimiento de como se --
transmite un estímulo nocivo desde la periferia y la habili-
dad de éstas drogas para influenciar la actividad neuronal a-
nivel de los aferentes primarios.

IV.- RECEPTORES OPIACEOS

Los opiáceos son un tipo de drogas que tienen dos propiedades interesantes: la primera es que tienen efectos fisiológicos bien definidos, y la segunda es que éstos efectos están caracterizados por una farmacología singularmente precisa. Así, éstos agentes producen analgesia sin comprometer la función motora y el tacto ligero, reducen la respuesta respiratoria de los animales a la elevación del CO_2 y alteran la contracción neurogénica del músculo liso. Todos estos efectos "opiáceos" son producidos dependiendo de la dosis administrada de agentes relacionados estructuralmente, por lo que al existir algún pequeño cambio en la configuración molecular básica, alterará la potencia agonista de éste agente; dicho de otra manera, aunque exista similitud en los efectos fisiológicos de estas drogas, con respecto a su potencia podemos comprobar que la etorfina es mayor que el fentanyl, este mayor que la morfina, y esta mayor que la meperidina. Otras modificaciones en la molécula pueden transformar a un potente agonista como la hidromorfona en una total antagonista como la naloxona. La observación de que un antagonista puede inhibir paralelamente a un agonista en curvas dosis/respuesta nos hace pensar que existe un sitio común de unión tanto para los -

agonistas como para los antagonistas. La dependencia de la dosis, la relación estructura-actividad y la directa interacción entre agonista antagonista, constituyen en parte, un perfil farmacológico el cual define el sitio o receptor a través del cual éstas drogas producen su efecto sobre la función fisiológica. Las drogas que tienen el mismo perfil farmacológico probablemente actúan sobre el mismo receptor.

Durante los últimos años se ha pensado que existen -- múltiples subpoblaciones de receptores opiáceos. Martín (56) observó que existían tres clases de agentes ejemplificados -- por: morfina, etilketociclazocina (EKC) y n-allylnormetazocina (SKF10047) los cuales tenían propiedades únicas. Así, mientras la morfina y el EKC bloquean los reflejos espinales nociceptivos, se necesitó de de 20 a 30 veces más naloxona para antagonizar los efectos del EKC que de la morfina, y los animales que hicieron tolerancia a la morfina no lo hicieron al EKC.

El tercer agente, SKF10047, no produjo analgesia, aumentó la frecuencia cardiaca y la presión arterial e incrementó el umbral de tolerancia a la morfina en animales. Estas observaciones llevaron a la especulación de tres subpoblaciones de receptores: μ , Kappa y sigma, en donde la morfina, el EKC y el SKF10047 fueron los agonistas prototipo. Lord y cols. (57) examinando la naturaleza de las interacciones re-

ceptores de los opioides endógenos pentapeptidos (encefalinas) sugirieron la existencia de un cuarto receptor; notaron que las encefalinas eran más potentes que la morfina en cuanto a la inhibición de la contracción del vas deferens del ratón; la morfina al contrario, es más potente que las encefalinas sobre el íleo de puercos de guinea. Además, se encontró que el IC50 para la naloxona (dosis de naloxona requerida para reducir los efectos de los agonistas en un 50%) requerida para reducir o antagonizar los efectos de las encefalinas fué 10 veces mayor que para antagonizar los efectos de las drogas morfínomiméticas; éste cuarto receptor fué denominado receptor Delta. Como el IC50 es proporcional a la afinidad constante de la droga por el receptor, por consiguiente la naloxona tiene una afinidad mucho mayor por el receptor a través del cual la morfina actúa que por el receptor a través del cual las encefalinas ejercen sus efectos. Recientemente, un quinto receptor opiáceo, el receptor Epsilon, ha sido identificado por Hertz (58) en el vas deferens de la rata. En ésta preparación ni la morfina o las encefalinas pudieron afectar significativamente su contracción aún a dosis bastantes elevadas. En contraste, la beta endorfina (péptido de 31 aminoácidos) mostró una potencia similar a la observada sobre el vas deferens del ratón y el íleo de puercos de guinea.

No existe una distribución uniforme de los receptores opiáceos en el Sistema Nervioso Central (SNC); de la misma ma

nera ha habido un gran interés por entender o comprender los sistemas mediante los cuales los opiáceos producen analgesia. Mediante procedimientos de microinyección se ha demostrado -- que la morfina y otros opiáceos cuya acción está limitada a -- determinados sitios del tallo cerebral, pueden producir eleva ción del umbral del dolor; sin embargo, si se administran en las regiones cerebrales que tienen grandes cantidades de re ceptores tales como la corteza o los cuerpos estriados, no -- mostraron tener efectos significativos sobre las respuestas -- de los animales ante grandes estímulos dolorosos. Es de nues tro conocimiento que el cordón espinal es el lugar en donde a la administración iontoforética de opiáceos en las astas pos teriores, específicamente en la sustancia gelatinosa se blo quearía la descarga de neuronas nociceptivas; pero además de la analgesia sabemos que los narcóticos producen una variedad de efectos en otros aspectos del comportamiento. Estos efec tos estan mediados por una acción sobre los receptores asocia dos a una estructura específica del tallo cerebral, por lo --, que una acción local de la morfina en los diversos centros -- respiratorios bulbares y pónicos reducirá la sensibilidad de las neuronas de éstas regiones a la presión inspirada de CO_2 (59). Esta acción focal en el bulbo y la protuberancia repre sentan el sitio donde los opiáceos pueden en parte producir -- depresión respiratoria. En forma similar, la acción de los -- opiáceos sobre el tercer ventrículo y el hipotálamo producen una alteración significativa sobre la liberación hormonal de-

la hipófisis (60). En conclusión, puede reconocerse que la "función" de los receptores está definida por los sistemas -- con los cuales están asociados. Por lo tanto, en donde existan pocos receptores opiáceos, habrá muy pocos o bien ningún efecto.

V.- OBJETIVO.

El objetivo de esta tesis es demostrar que al administrar un analgésico narcótico liposoluble (fentanyl) por vía epidural en pacientes con fracturas costales múltiples, obtenemos un efecto analgésico segmentario, selectivo, prolongado, con un mínimo de efectos colaterales, que produzca al paciente mejoría de la restricción mecánica ventilatoria ocasionada por el dolor y que mantenga al paciente hemodinámicamente estable.

VI.- MATERIAL Y METODO.

Se realizó un estudio clínico en 15 pacientes con - - fracturas costales múltiples de etiología traumática, uni o bilaterales, con pacientes de edades entre los 15 y 45 años, de ambos sexos, cuyos padecimientos agregados (ej: traumatismo local de la columna, problemas neurológicos, trastornos de la coagulación, infecciones locales en el lugar de la punción o bien septicemias) no contraindiquen la técnica empleada.

Todos los pacientes fueron bloqueados en la sala de enfermedades del torax del Hospital de Urgencias de Balbuena de la Dirección General de los Servicios Médicos del Departamento del Distrito Federal, misma que cuenta con fuente de oxígeno y equipo necesario para realizar asistencia ventilatoria de urgencia. La posición adoptada para esta técnica fue presentada en 9 pacientes y en decúbito lateral en 6 casos. Los sitios de punción variaron entre T4 y T8. Se infiltró localmente con xilocaína simple al 1% 2 cc en el trayecto de la aguja de Tuohy #16 y se puncionó hasta el espacio epidural en donde se introdujo y fijó el catéter inerte en dirección cefálica. Luego se colocó al paciente en una posición cómoda, y se le administraron 2cc de xilocaína por el catéter como dosis test; comprobada la situación del cateter en el espacio epidural se administraron a través del mismo 100 mcg de fenantyl diluidos en 8cc de solución salina al 0.9%. A partir de éste momento los siguientes parámetros fueron vigilados horariamente: Frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión arterial, latencia, calidad y duración de la analgesia, estado de conciencia, efectos colaterales y mejoría de la restricción mecánica ventilatoria. La calidad de la analgesia se calificó en cada paciente de la siguiente manera:

- 0.- Mala analgesia con o sin efectos colaterales.
- 1.- Buena analgesia con efectos colaterales.
- 2.- Buena analgesia sin efectos colaterales.

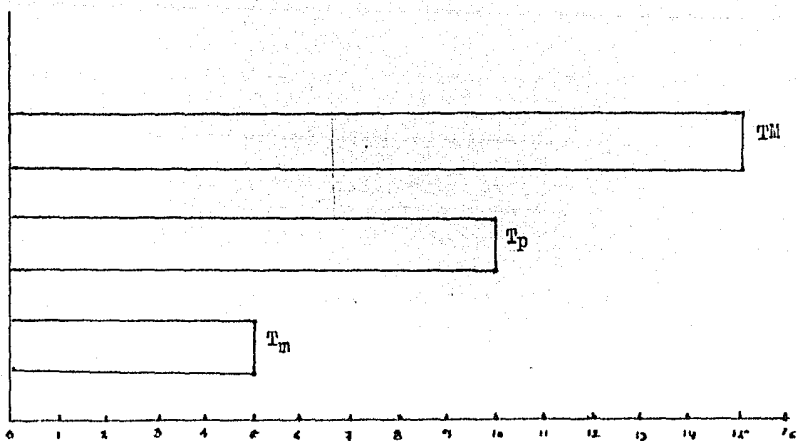
VII. - RESULTADOS

APARICION DE LA ANALGESIA: Después de administrar la dosis del narcótico por vía epidural esperamos que el paciente refiriera disminución espontánea del dolor sobre el nivel de la fractura, encontrando que el período de latencia de la analgesia fué de 10 ± 5 minutos, con un tiempo máximo de aparición de 15 minutos y un mínimo de 5 minutos.

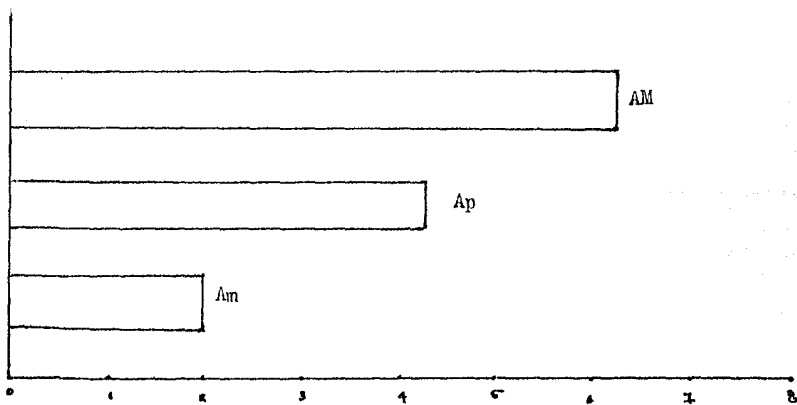
CALIDAD DE LA ANALGESIA: En 14 pacientes se implantó una buena analgesia sin efectos colaterales (93.4%) obteniendo calificación de 2 puntos; En un solo caso existió buena analgesia con efectos colaterales (6.6%) al cual calificamos con un punto; finalmente, ningún solo paciente tuvo falta de analgesia sin o con efectos colaterales (0.0%) (tabla I).

| | CASOS | % |
|--|-----------|-------------|
| 0.- Mala analgesia con o sin efectos colaterales | 0 | 0.0 |
| 1.- Buena analgesia con efectos colaterales | 1 | 6.6 |
| 2.- Buena analgesia sin efectos colaterales | <u>14</u> | <u>93.4</u> |
| | 15 | 100.0 |

Tabla I. Calificación de la analgesia con respecto a la calidad y su relación con los efectos colaterales.



Gráfica A.- período de latencia (en minutos) de presentación de la analgesia: Tm = tiempo mínimo (5 mins.), Tp = tiempo promedio (10 mins.), TM = tiempo máximo (15 mins.).



Gráfica B.- Duración de la analgesia (en horas): Am = tiempo mínimo de analgesia (2.0 hrs), Ap = tiempo promedio de analgesia (4.2 hrs.), AM = tiempo máximo de analgesia (6.2 hrs.).

DURACION DE LA ANALGESIA: La duración de la analgesia varió entre 2 horas como tiempo mínimo y 6.2 horas como tiempo máximo teniendo un promedio de 4.2 ± 2.2 horas. En cuanto el paciente refirió dolor sobre el sitio de las fracturas se le administró la siguiente dosis sin que variara la latencia ni la calidad de la analgesia. (Gráfica B).

EFFECTOS COLATERALES: Los únicos efectos colaterales importantes se manifestaron en un solo paciente (6.6%) caracterizados por náusea y vómito apareciendo entre los 45 y 60 minutos posteriores a la administración del fentanyl y cediendo espontáneamente pocos minutos después de su inicio y sin necesidad de antagonista específico. Todos los pacientes manifestaron somnolencia entre los 15 y 30 minutos posteriores a la administración de la dosis, pero en nuestro estudio no la consideramos como efecto colateral importante. (Tabla II).

| EFECTO COLATERAL | No. CASOS | % | APARICION |
|------------------------|-----------|-----|-----------|
| HIPOTENSION | - | - | |
| BRADICARDIA | - | - | |
| DEPRESION RESPIRATORIA | - | - | |
| RETENCION URINARIA | - | - | |
| NAUSEAS | 1 | 6.6 | 45-60' |
| VOMITO | 1 | 6.6 | 45-60' |
| PRURITO | - | - | |

Tabla II.- Efectos colaterales encontrados en nuestro estudio; no se incluye la somnolencia ya que se discutirá más adelante.

MEJORIA DEL PROBLEMA VENTILATORIO: La restricción mecánica ventilatoria y la incapacidad para la movilización se observaron durante el estudio, encontrándose con respecto al primero lo siguiente: Desaparición del dolor al ventilar superficialmente en los 15 pacientes, lo que corresponde a un 100%, desaparición del dolor al ventilar profundamente en 5 pacientes (33.3%), capacidad para toser en 4 pacientes (26.6%); desaparición del dolor a la movilización cuidadosa del paciente en el 100%, lo que corresponde a los 15 casos. (Tabla III).

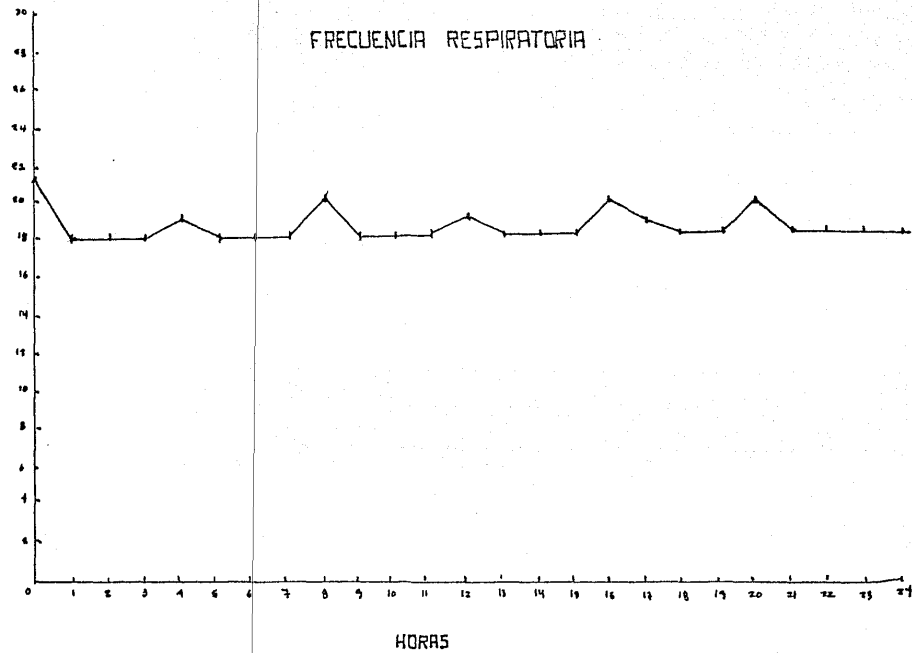
| PROBLEMA | MEJORIA | NO. CASOS | % |
|------------------------------------|---------|-----------|------|
| Dolor al ventilar superficialmente | sí | 15 | 100 |
| Dolor al ventilar profundamente | sí | 5 | 33.3 |
| Incapacidad para toser | sí | 4 | 26.6 |
| Incapacidad para la movilización | sí | 15 | 100 |

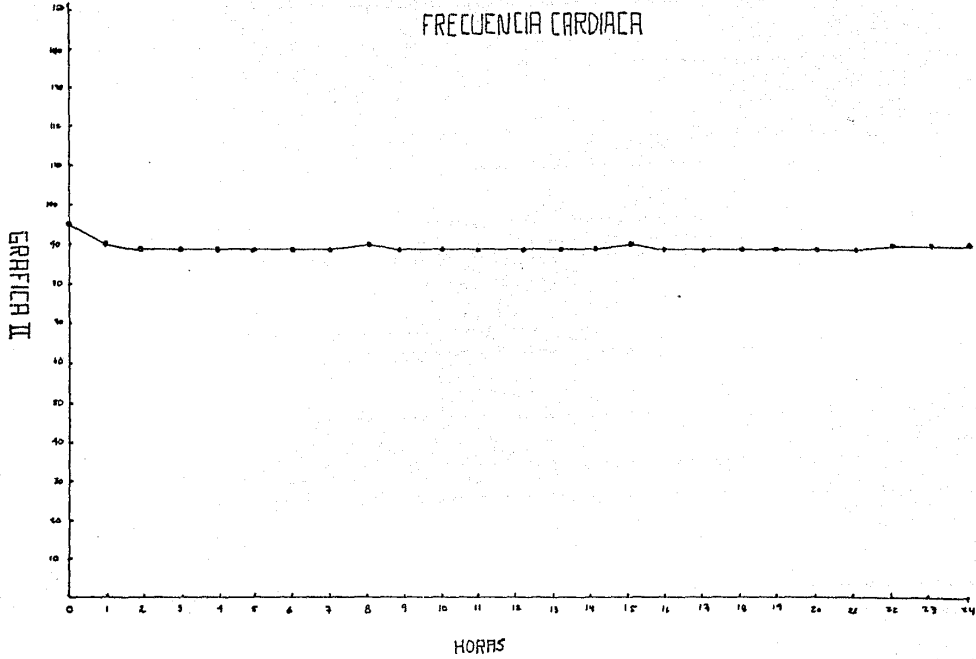
Tabla III.- Número de casos y porcentaje de mejoría del problema mecánico ventilatorio y de movilización -- ocasionado por el dolor.

SIGNOS VITALES: Las tres constantes vitales vigiladas durante el estudio fueron la frecuencia cardiaca (FC), -- frecuencia respiratoria (FR) y la presión arterial, manteniéndose todas dentro de los límites normales, existiendo variaciones poco importantes que en ningún momento comprometieron la homeostasis de los pacientes. La FC varió entre 89 y 95 -

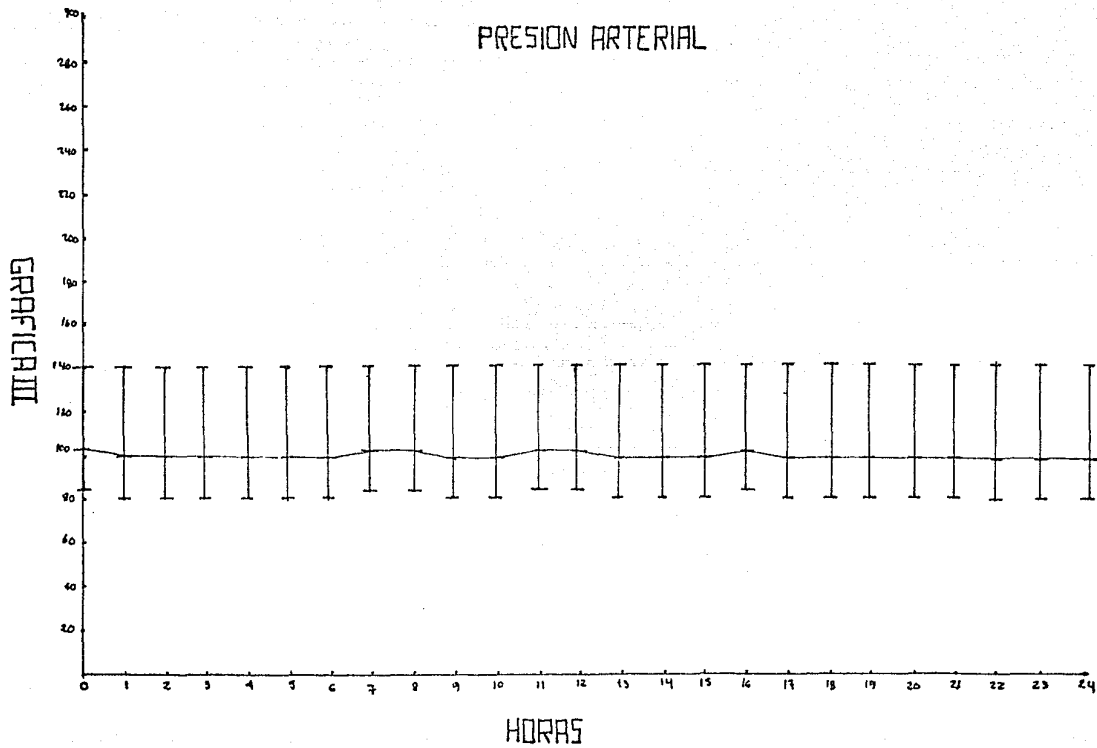
latidos por minuto, la FR varió entre 18 y 21 respiraciones por minuto, notándose una leve disminución del número de respiraciones después de aplicada la dosis de fentanyl pero aumentando aparentemente la profundidad de las mismas. La presión arterial osciló entre 100 y 103 mmHg siendo la presión arterial media la base de nuestro estudio; la presión sistólica promedio fué de 140 mmHg y la diastólica promedio de 80 mmHg. (Gráficas I, II, III).

GRAFICA I





PRESION ARTERIAL



VIII. DISCUSION

La inyección epidural torácica de un analgésico narcótico como lo es el fentanyl, produjo una buena analgesia segmentaria sin afectar en absoluto la actividad vegetativa o motora del nivel espinal abordado. El efecto analgésico se implantó rápidamente, demostrando que la liposolubilidad del fentanyl acorta el período de latencia o de fijación al receptor en comparación al observado en otros agentes menos liposolubles como la morfina. La duración promedio de 4 horas de analgesia, mucho menor que en comparación con otros morfínicos, es quizás uno de los inconvenientes de utilizar esta droga, por esto mismo, y para evitar que el paciente presente nuevamente dolor al pasar el efecto analgésico, recomendamos la administración sistemática de la dosis cada 4 horas aunque persista el efecto analgésico de la dosis anterior.

La incidencia tan baja de efectos colaterales importantes comprueban la seguridad de esta técnica, haciendo incapie en que la temida depresión respiratoria tanto temprana como tardía no se presentó en ninguno de los casos, observándose solamente una leve disminución de la frecuencia respiratoria relacionada más bien a la desaparición del dolor que a

una posible depresión central (47). Algunos autores (49,51) consideran que la somnolencia que se presenta posterior a la administración extra o intratecal de opiáceos es debida a la depresión directa de la corteza cerebral o de algún otro lugar específico del SNC; en nuestro estudio se presentó en todos los casos, sin embargo los pacientes despertaban fácilmente ante estímulos externos o en forma espontánea, adoptando características de sueño fisiológico por desaparición del dolor, más que de depresión central o sedación.

En comparación con los estudios hechos por Jonhstonn (32) en donde menciona una excelente mejoría del problema ventilatorio de los pacientes con fracturas costales mediante ésta técnica, nosotros encontramos efectos similares en cuanto a la desaparición del dolor a la ventilación superficial y a la movilización cuidadosa del paciente, no siendo así en lo que se refiere a la ventilación profunda y a la recuperación de la capacidad para toser. Esto podría ser debido a que él utiliza morfina en una dosis comparativamente superior a la que utilizamos en nuestro estudio.

Con respecto a la dosificación tan discutida por diversos autores e investigadores, el fentanyl fué suficientemente eficaz a dosis de 100 mcg para producir analgesia excepto con una paciente quien requirió un aumento de la dosis a 150 mcg, ya que al administrar la dosis standar (100 mcg) la analgesia duró únicamente 2 hrs., incrementándose a 3.30 hrs.

ESTA TESIS NO DEBE
QUEDAR EN LA BIBLIOTECA

al aumentar la dosis.

Es conveniente pensar en todos los aspectos del fentanyl por vía epidural, puesto que las experiencias de todos los autores que nos han precedido llevan a considerar que éste narcótico no solo llena la protección desde el punto de vista de la no interferencia con otros sistemas (motor o vegetativo), procesos enzimáticos y procesos metabólicos, sino que como se aprecia por los resultados de la casuística, las repercusiones hemodinámicas son totalmente favorables, ofreciendo la estabilidad de los parámetros vitales.

IX. CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos en nuestro estudio, podemos concluir lo siguiente:

- 1.- La administración epidural de 100 mcg de fentanyl produjo buena analgesia segmentaria, selectiva, de rápida aparición y de mediana duración.
- 2.- Solo un paciente (6.6%) presentó efectos colaterales importantes caracterizados por náusea y vómito, que cedieron espontáneamente.
- 3.- Ninguno de los casos requirió antagonista específico.
- 4.- Hubo mejoría de la restricción mecánica respiratoria producida por el dolor.
- 5.- Todos los pacientes mantuvieron estabilidad hemodinámica.
- 6.- La administración epidural de fentanyl es un método efectivo y seguro para producir analgesia en el tratamiento de las fracturas costales múltiples.

X. RESUMEN

Se presenta una revisión sobre la acción de los analgésicos narcóticos a nivel espinal y la situación de sus receptores específicos. Se evaluaron los siguientes efectos -- del fentanyl por vía epidural: latencia, duración y calidad de la analgesia, efectos secundarios, estabilidad hemodinámica y mejoría del problema ventilatorio en 15 pacientes de ambos sexos, entre los 15 y 45 años con fracturas costales múltiples atendidos en el Hospital de Urgencias de Balbuena de los Servicios Médicos del Departamento del Distrito Federal, encontrando un alivio efectivo del dolor, de presentación rápida y de mediana duración, con efectos colaterales mínimos, mejorando parcialmente el problema mecánico ventilatorio y -- sin repercusiones hemodinámicas.

XI. BIBLIOGRAFIA

- 1.- La Motte C. Opiate receptor binding in primate spinal -- cord. Brain Res. 112 (2) pp 407-412 1976
- 2.- Atwehn SF Autorradiographic localization of opiate recep- tors in rat brain. Brain Res. 124 (4) pp 53-67 1977
- 3.- Hertz A. On the central sites for the antinociceptive ac- tion of morphine and fentanyl. Neuropharmacology (9) pp 539-551 1977
- 4.- Kitaha LM. Modes and sites of analgesic action of anes- thetics on the spinal cord. Int Anest Clin. 13 (11) pp 149-170 1975
- 5.- Trevino DLF. Location of cells of origin of the spinota- lamic tract in the lumbar enlargement of cat. Exp Neurol. 34 (1) pp 64-77 1972
- 6.- Yaksh TL. Analgesia mediated by a direct spinal action - of narcotics. Science 192 pp 1357-1358 1976
- 7.- Killian H. La lucha contra el dolor. pp 156-160 Edit.- Planeta
- 8.- Rexed B. The cytoarchitectonic organization of the spi- nal cord of the cat. J. Com Neurol. 96 pp 415 1956.

- 9.- Yaksh TL. Narcotic analgesics: CNS sites and mechanisms of action as revealed by intracerebral injection techniques. *Pain* 4 pp 299-259 1978
- 10.- Le Bars D. Differential effects of morphine on responses of dorsal horn lamina V type cells elicited by A and C fiber stimulation in the spinal cat. *Brain Res.* 115 pp 518-524 1976
- 11.- Takagi H. Indirect and direct depressive effects of morphine on activation of lamina V cell of the spinal dorsal horn induced by intraarterial injection of bradykinin. *Arch Int Pharmacodyn.* 221 pp 96-104 1976
- 12.- Calvillo O. Effects of morphine and naloxone on dorsal horn neurones in the cat. *Can J Phys Pharmac.* 52 pp 1201-1211 1974
- 13.- Toovoka D. Suppressive effect of morphine on single unit activity of cells in rexed lamina VII. *Anesthesiology* 47 pp 513-517 1977
- 14.- Wang JK. Analgesic effect of intrathecally applied morphine in treatment of pain. *Reg. Anesth.* 2 pp 3-8 - 1977
- 15.- Wang JK. Pain relief by intratecally applied morphine in man. *Anesthesiology.* 50 pp 149-151 1979
- 16.- Ventafrida V. Clinical observation on analgesia elicited by intratecally morphine in cancer patients. *Adv in Pain Res.* Raven Press New York 1979
- 17.- Luke MK. Spinal action of narcotic analgesics. *Anesthesiology.* 54 (2) pp 153-163 Feb 1981

- 18.- Behat R. Segmental effect of morphine injected into the-
epidural space in man. *Anesthesiology*. 54 (1) pp 75-77
Jan 1981
- 19.- Rawal MD. Epidural morphine for postoperative pain relief.
Anes and Analg. 61 (2) pp 93-98 Feb 1982
- 20.- Poletti CE. Cancer pain relieved by long term epidural -
morphine with permanent inwelling systems for self admi-
nistration. *J Neurosur.* 55 pp 581-584 Oct 1981
- 21.- Bromage PR. Rostral spread of epidural morphine. *Anes-
thesiology* 56 pp 531-536 1982
- 22.- Wolfe MJ. Selective epidural analgesia. *Lancet* ii pp 151
1979
- 23.- Leslie J. Selective epidural analgesia. *Lancet* ii pp 151
1979
- 24.- Bromage PR. Epidural narcotics for postoperative analge-
sia. *Anesth Analg.* 59 (7) pp 473-480 1980.
- 25.- Hussemeyer RP. Aspects of epidural morphine. *Lancet* ii -
pp 357 1979
- 26.- Hussemeyer RP. Failure of epidural morphine to relieve -
pain in labour. *Anaesthesia*. 35 pp 161-163 1980
- 27.- Baraka A. Epidural meperidine-bupivacaine for obstetric-
analgesia. *Anesth Analg.* 61 pp 562-656 1982
- 28.- Hammonds W. A comparison of epidural meperidine and bup*i*
vacaine for relief of labour pain. *Anesth Analg.* 61 (2)
pp 191 1982

- 29.- Huisjes HJ. Epidural analgesia and placental blood flow during labor in pregnancies complicated by hypertension. *Obstet Gynecol.* 61 (3) pp 400-401 1983
- 30.- Takasaki M. Intratecal morphine combined with hyperbaric tetracaine. *Anaesthesia* 38 (1) pp 76-77 1983
- 31.- Baraka A. Intratecal injection of morphine for obstetric analgesia. *Anesthesiology.* 54 pp 136-140 1981
- 32.- Jonhstonn JR. Epidural morphine; a metodo of management of multiple fractured ribs. *Anaesthesia.* 35 pp 155-157-1980
- 33.- Weddel J. Serum levels following epidural administration of epidural morphine and correlation with relief of post surgical pain. *Anesthesiology.* 54 pp 210-214 1981
- 34.- Cohn ML. Combined use of epidural morphine and steroid - in recurrent post surgical low back syndrome. *Anesth -- Analg.* 61 (2) pp 191 Feb. 1982
- 35.- Torda P. Comparison of four narcotic analgesics for extradural analgesia. *Br J Anesth.* 54 00 291-294 1982
- 36.- Torda P. Clinical experience with epidural morphine. -- *Anaesth Intens Care.* 9 pp 129-134 May 1981
- 37.- Rawal E. Post operative pain relief by epidural morphine. *Anest Analg.* 60 pp 726-731 1981
- 38.- Shapiro LA. Single-injection epidural anesthesia with bupivacaine and morphine for prostatectomy. *Anesth Analg.* 60 pp 818-820 1981

- 39.- Huges SC. Epidural morphine for the relief of postoperative pain after cesarean section. *Anest Analg.* 61 pp 190-191 1982
- 40.- Houlton PG. Epidural diamorphine and fentanyl for postoperative pain. *Anaesthesia* 36 pp 1144-1147 1981
- 41.- Chambers F. Extradural morphine for pain after surgery.- *Br J of Anesth.* 53 pp 921-924 1981
- 42.- Rutter D. Extradural opioids for post operative analgesia: a double blind comparison of pethidine, fentanyl -- and morphine. *Br J of anaesth.* 53 pp 915-919 1981
- 43.- Graham JL. Post operative pain relief using epidural morphine. *Anaesthesia.* 35 pp 158-160 1980
- 44.- Lanz E. Epidural morphine for postoperative analgesia: a double blind study. *Anesth Analg.* 61 pp 236-240 1982
- 45.- Chauvin M. Plasma concentrations of morphine after IM, - extradural and intrathecal administration. *Br J Anest.* 53 pp 911 1981
- 46.- Chayen MS. Pain control with epidural injection of morphine. *Anesthesiology* 53 pp 338-339 1980
- 47.- Glynn CJ. Spinal narcotics and respiratory depression.- *Lancet* ii pp 357 1979
- 48.- Bromage PR. Non respiratory side effects of epidural -- morphine. *Anesth Analg.* 61 (6) pp 490-495 1982
- 49.- Davies GK. CSN depression from intratecal morphine. --- *Anesthesiology* 52 pp 280 1980

- 60.- Holaday JW. Endorphine-opiate interactions with neuroendocrine systems. In: Neurochemical mechanisms of opiate and endorphines. Raven press New York pp 227-258 1979

- 50.- Huges SC. Maternal and neonatal effects of epidural morphine for labor. *Anesth Analg.* 61 (2) pp 190 1982
- 51.- Camporesi EM. Side effects of epidural morphine. *Anesth-Analg.* 61 (2) pp 171 1982
- 52.- Stanley T. Intratecal opiates, a potent tool to be used with caution. *Anesthesiology.* 53 (6) pp 523-523 1980
- 53.- Yaksh TL. Analgesia produced by spinal action of morphine and effects up on parturition in the rat. *Anesthesiology* 51 pp 386 1979
- 54.- Calvillo O. Effects of morphine and other narcotics in the spinal cord of the cat. Raven press New York.
- 55.- Abouleish E. Acute and chronic effects of intratecal morphine in monkeys. *Br J Anaesth.* 53 pp 1027-1032 1981
- 56.- Martin WR. The effect of morphine and nalorphine-like drugs in the non dependent and morphine dependent chronic spinal dog. *J of Pharmacol Exp Ther.* 197 pp 517-533-1976
- 57.- Lord J. Endogenous peptides: Multiple agonists and receptors. *Nature (lond.)* 267 pp 495-500 1977
- 58.- Herz A. The direction of opioid agonists toward Mu, delta & epsilon receptors in the vas deferens of the mouse and the rat. *Life Sci.* 27 pp 163-170 1980
- 59.- Denavit-Saubie M. Efeccts of opiates and metionine-enkephalin 155 pp 55-67 1978