

## Valor de la morfina liofilizada intratecal en la revascularización miocárdica quirúrgica

MSc. Dr. Rudy Hernández Ortega<sup>a</sup>✉, MSc. Dr. Osvaldo González Alfonso<sup>a</sup>, MSc. Dr. Pedro A. Hidalgo Menéndez<sup>a</sup>, MSc. Dra. Ildia M. Marrero Font<sup>b</sup>, Dr. Juan M. Rodríguez Álvarez<sup>a</sup>, Dr. Oliviert Nazco Hernández<sup>a</sup> y Lic. Damicela Barreto Herrera<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Anestesiología y Reanimación. Servicio de Cirugía Cardiovascular. Cardiocentro “Ernesto Che Guevara”. Villa Clara, Cuba.

<sup>b</sup> Universidad de Ciencias Médicas “Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz”, Clínica Estomatológica “Celia Sánchez Manduley”. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

*Full English text of this article is also available*

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 27 de octubre de 2012

Modificado: 10 de diciembre de 2012

Aceptado: 14 de enero 2013

### Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

### Abreviaturas

**CEC:** circulación extracorpórea

**MIV:** morfina intravenosa

**MIT:** morfina intratecal

**RMQ:** revascularización miocárdica quirúrgica

**UCIQ:** unidad de cuidados intensivos posquirúrgicos

### Versiones On-Line:

Español - Inglés

✉ R Hernández Ortega  
Cardiocentro Ernesto Che Guevara  
Calle Cuba 610  
e/ Barcelona y Capitán Velazco  
Santa Clara, CP 50200  
Villa Clara, Cuba  
Correo electrónico:  
rudyho@cardiovc.sld.cu

### RESUMEN

**Introducción:** La analgesia subaracnoidea constituye un método terapéutico útil en la cirugía cardíaca.

**Objetivo:** Comparar el uso de la morfina subaracnoidea e intravenosa para la analgesia postoperatoria de la revascularización miocárdica quirúrgica.

**Método:** Se realizó un estudio comparativo, longitudinal en 40 pacientes, divididos en dos grupos. El de analgesia subaracnoidea recibió morfina liofilizada 15 mcg/kg, y el grupo de morfina intravenosa, 0,3 mg/kg previo y posterior a la cirugía.

**Resultados:** Predominó el sexo femenino, las edades y los pesos promedio de ambos grupos fueron similares ( $p > 0.05$ ). El 90 % de los enfermos del grupo de morfina subaracnoidea tuvo una analgesia excelente a las 8 horas de la intervención, y se mantuvo entre buena y excelente a las 12 y 24 horas posteriores, respectivamente; mientras que solo el 50 % de los pacientes de morfina intravenosa refirió una analgesia buena a las 8 horas de operados; y a las 24 horas, todos se quejaron de una analgesia insuficiente o mala ( $p < 0.05$ ). El tiempo total promedio de analgesia postoperatoria obtenida en el grupo de morfina intratecal fue de 24,41 horas y en el de morfina intravenosa, de 8,76 horas ( $p < 0.01$ ). Los principales efectos adversos fueron el prurito para ambos grupos, y la hipotensión y la bradicardia para el grupo con morfina intravenosa, aunque las diferencias no fueron significativas.

**Conclusiones:** La morfina subaracnoidea demostró su utilidad como agente analgésico en la revascularización miocárdica quirúrgica, con mejor y más prolongada analgesia que los enfermos tratados con morfina intravenosa.

**Palabras clave:** Clorhidrato de morfina, Morfina liofilizada, Analgesia subaracnoidea, Revascularización miocárdica quirúrgica, Analgesia postoperatoria

**Value of intrathecal lyophilized morphine in coronary artery bypass surgery**

**ABSTRACT**

**Introduction:** Subarachnoid analgesia is a useful therapeutic method in cardiac surgery.

**Objective:** To compare the use of subarachnoid and intravenous morphine for postoperative analgesia in coronary artery bypass surgery.

**Method:** A comparative longitudinal study was conducted in 40 patients, divided into two groups. The subarachnoid analgesia group received 15 mcg/kg of lyophilized morphine, and the intravenous morphine group received 0.3 mg/kg before and after surgery.

**Results:** Female patients predominated. The average age and weights of both groups were similar ( $p > 0.05$ ). In the subarachnoid morphine group, 90% of patients had excellent analgesia at 8 hours after surgery, and it ranged between excellent and good at 12 and 24 hours, respectively. On the other hand, only 50% of patients with intravenous morphine expressed they had a good analgesia at 8 hours after the operation; and at 24 hours they all complained of inadequate or poor analgesia ( $p < 0.05$ ). The average total time of postoperative analgesia in the intrathecal morphine group was 24.41 hours, while in the intravenous morphine group it was 8.76 hours ( $p < 0.01$ ). The main side effects were itching, for both groups, and hypotension and bradycardia for the intravenous morphine group, although differences were not significant.

**Conclusions:** Subarachnoid morphine proved to be useful as an analgesic in coronary artery bypass surgery, with better and more prolonged analgesia than in those patients who were treated with intravenous morphine.

**Key words:** Morphine hydrochloride, Lyophilized morphine, Subarachnoid analgesia, Coronary artery bypass surgery, Postoperative analgesia

**INTRODUCCIÓN**

El dolor postoperatorio tiene una gran incidencia en la cirugía cardíaca, por lo que ocupa un lugar importante de nuestra atención<sup>1</sup>. El tratamiento adecuado es esencial para garantizar la calidad asistencial del paciente operado. El uso del opio para el alivio del dolor es proverbial, se describe en diferentes tratados desde la antigüedad, en los últimos siglos se desarrollaron diferentes compuestos derivados, semisintéticos y sintéticos, conocidos de forma genérica como opioides u opiáceos, y su prototipo es la morfina<sup>1,2</sup>. Los opioides, al depositarse localmente en la cercanía de la médula espinal, se unen a receptores pre y postsinápticos, e impiden que se liberen nuevos transmisores a este nivel, de este modo bloquean la transmisión de la información nociceptiva a nivel del asta dorsal de la médula espinal<sup>2</sup>, por lo que ofrecen una analgesia de calidad por tiempos prolongados<sup>3-6</sup>.

La revascularización miocárdica quirúrgica (RMQ) sin circulación extracorpórea (CEC) o con CEC parcial, y la utilización de agentes anestésicos de recuperación rápida (isoflorano o sevoflurano, propofol, remifentanil, o menores dosis de los opioides "clásicos", como el fentanil y surfentanil), ha logrado una recuperación

más rápida de los enfermos, con tiempos cortos de ventilación mecánica postoperatoria (< 6 horas) y menor estadía en la unidad de cuidados intensivos posquirúrgicos (UCIQ), lo que ha traído consigo una mayor incidencia de dolor postoperatorio<sup>4,5</sup>.

Numerosas estrategias se han ensayado para combatirlo, desde el uso de antiinflamatorios no esteroideos, hasta la inyección parenteral de tramadol, meperidina o morfina. No obstante, estos medicamentos mantienen su efecto farmacológico por períodos cortos, generalmente 4-6 horas, y su efecto acumulativo y el escaso margen entre las dosis terapéuticas y tóxicas, reducen su eficacia<sup>4-6</sup>. La administración intratecal (IT) de morfina para el tratamiento del dolor postoperatorio de la cirugía cardíaca puede ser una alternativa a la administración de opioides por vía intravenosa (IV).

El objetivo de esta investigación ha sido comparar el efecto de la morfina administrada por vía subaracnoidea o IV, para la analgesia postoperatoria en la RMQ.

**MÉTODO**

Se realizó un estudio comparativo, longitudinal prospectivo, entre dos grupos de pacientes anunciados pa-

ra cirugía de RMQ en el Cardiocentro “Ernesto Che Guevara” de Santa Clara, Cuba, en el período de enero a diciembre de 2012. Se seleccionaron personas adultas menores de 70 años de edad, de forma aleatoria (según Torres Delgado *et al.*<sup>9</sup>), clasificados en clase funcional III de la Sociedad Americana de Anestesiología y II-III de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA, por sus siglas en inglés)<sup>4</sup>, con buena función ventricular previa (fracción de eyección mayor de 50 %), sin alteraciones valvulares o de la motilidad regional del ventrículo izquierdo, medicados con atenolol y nitroderivados en el preoperatorio, y que consintieron participar en el estudio.

Se excluyeron aquellos enfermos con función ventricular reducida, infarto miocárdico en los últimos 6 meses, hipersensibilidad conocida a los fármacos a emplear en el estudio, ventilación mecánica y globo de contrapulsación intraórtica o medicamentos de apoyo inotrópico previo a la cirugía; además, los pacientes que constituyeran urgencia o emergencias quirúrgicas, o que presentaran contraindicaciones absolutas o relativas para la técnica de administración IT del fármaco (punción del espacio subaracnoideo). También se excluyeron los enfermos que presentaron una enfermedad pulmonar, endocrina, metabólica o neurológica grave, y los que no completaron enteramente el período de estudio por complicaciones surgidas durante el postoperatorio (por ejemplo neumotórax, sangrado importante, atelectasia pulmonar grave), y por último, los pacientes con menos de 150.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, los que recibieron heparina en el preoperatorio u otros medicamentos con efecto sobre la coagulación, la antiagregación plaquetaria o ambas, y los que tenían historia anormal de sangrado.

La muestra quedó integrada por 40 pacientes, divididos a su vez en dos grupos aleatorios, cada uno con 20 participantes. En el grupo control se asoció a la anestesia general, clorhidrato de morfina IV (MIV) 0,3 mg/kg antes y después de la intervención quirúrgica; y en el grupo estudio, un bloqueo espinal subaracnoideo o IT lumbar (L<sub>2</sub>-L<sub>3</sub> ó L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub>), a razón de 15 mcg/kg de morfina liofilizada IT (MIT).

### Técnica y procedimientos

Una vez recibido el paciente en la unidad quirúrgica se premedicó con 2 mg de midazolam intravenoso, se llevó al quirófano donde se registraron los signos vitales y se procedió a realizar el abordaje espinal subaracnoideo en los espacios intervertebrales mencionados

para el grupo, al cual se le administró morfina liofilizada (MIT). Para la punción dural se utilizó la posición decúbito lateral con el empleo de un trocar 25G punta de lápiz. Una vez obtenido un líquido cefalorraquídeo de aspecto claro, transparente y normotenso, se depositó 15 mcg/kg de morfina liofilizada disuelta en cloruro de sodio al 0,9 % hasta completar un volumen de 6 ml. Posteriormente, se acostó al paciente en decúbito supino y se le administró un suplemento de oxígeno por máscara; se canalizó la arteria radial izquierda para la medición cruenta de la tensión arterial, y se monitorizó la frecuencia cardíaca, la saturación pulsátil de oxígeno de la hemoglobina y la electrocardiografía continua (derivación D<sub>II</sub>).

Después de la inducción anestésica con lidocaína 2 mg/kg, tiopental 3 mg/kg, fentanil 10 mcg/kg, y vecuronio 0,2 mg/kg por vía IV, se monitorizaron la presión venosa central, el ritmo diurético, la capnografía y la temperatura central. Se colocó tubo endotraqueal y una sonda nasogástrica. La ventilación mecánica se efectuó con el volumen corriente calculado a 7 ml/kg, frecuencia respiratoria de 12 a 16 por minuto y FiO<sub>2</sub> de 50 %, en modalidad controlada, y se reajustó de forma tal que la PaCO<sub>2</sub> estuviera entre 35 y 45 mmHg.

El mantenimiento anestésico se realizó con isofluorano 0,8-1,0 % y dosis suplementarias de fentanil a 5 mcg/kg intravenoso, según lo demandó la estimulación quirúrgica. En el caso del grupo al cual se le administró morfina IV, una vez concluida la inducción anestésica, se procedió a administrar clorhidrato de morfina a 0,3 mg/kg de peso, previo y después del injerto aorto-coronario. La hidratación transoperatoria se mantuvo a 10 ml/kg/hora con cristaloides, más los líquidos de reemplazo, según las pérdidas extraordinarias y las necesidades hemodinámicas individuales. A todos los pacientes se les aplicó un programa de ahorro de sangre, mediante hemodilución normovolémica intencionada con donación de sangre autóloga (≈ 500 ml por paciente). El reemplazo de la sangría se hizo con coloides (gelofusín o hemohes). La sangre autóloga se repuso antes del traslado del enfermo a la UCIQ. La hemodinámica de los pacientes fue apoyada con norepinefrina, dobutamina y nitroglicerina, según las necesidades individuales de cada enfermo, y se mantuvo una vigilancia estricta de la tensión arterial, las frecuencias cardíaca y respiratoria, la saturación arterial de oxígeno y del ritmo electrocardiográfico.

Culminada la intervención quirúrgica se le administró al grupo MIV la dosis de clorhidrato de morfina

previamente calculada a 0,3 mg/kg y luego, todos los pacientes fueron trasladados a la UCIQ donde se continuó la monitorización de sus parámetros vitales. La ventilación mecánica y su desconexión, se efectuó según los protocolos del centro (habitualmente antes de las 6 horas de su llegada a UCIQ), y se mantuvo un apoyo hemodinámico según las necesidades del enfermo.

La intensidad y duración del dolor se evaluaron a las 8, 12 y 24 horas de la llegada a UCIQ, para ello se utilizó la escala análoga visual (EAV) de 0 a 10, donde 0 representa ningún dolor; de 1-3, dolor leve; de 4-6, dolor moderado; de 7-9, dolor severo y 10, dolor insoportable. De esta misma forma se consideró que la calidad de la analgesia fue buena cuando el dolor fue leve (1 a 3); regular cuando el dolor fue moderado (4-6) y mala cuando el dolor fue intenso ( $\geq 7$ ). Cuando no existió dolor se catalogó de excelente (EAV = 0). Con los resultados que se obtuvieron de la aplicación de la EAV se confeccionó una tabla que muestra la calidad de la analgesia postoperatoria de los dos grupos a través del tiempo. Se determinó el tiempo de analgesia postoperatoria como el tiempo transcurrido entre la inyección IT o IV del fármaco y la primera dosis de analgésico necesitada por el paciente. Se recogió la aparición de efectos colaterales referidos por la persona o constatados clínicamente por el anestesiólogo, a partir de la administración de los fármacos en cada grupo, tanto en el transoperatorio como en el postoperatorio, y se descartaron aquellos efectos atribuibles a otras causas identificables. Todos los datos se recogieron en una encuesta individual.

El tiempo de extubación fue calculado desde que el paciente ingresó en la UCIQ. Se midió la frecuencia respiratoria y se realizó gasometría arterial a su ingreso, 1 hora más tarde, en la extubación, y luego cada 6 horas. La sedación residual fue valorada por la escala de Ramsay (según refieren Congedo *et al.*<sup>10</sup>). Se registró el consumo de morfina IV adicional en ambos grupos, en 24 horas después de la extubación. También se registró la presencia de prurito, náusea, vómito y otras complicaciones postoperatorias (por ejemplo cefalea pospunción dural o presencia de hematoma epidural).

## RESULTADOS

En la tabla 1 se muestra la caracterización de los pacientes incluidos en el estudio. La edad (grupo MIT  $67 \pm 9,69$  y grupo MIV  $68 \pm 9,71$  años) y el peso corporal

(MIT  $65 \pm 7,0$  y MIV  $63 \pm 8,5$  kg) fueron similares ( $p > 0.05$ ). En ambos grupos predominó el sexo femenino y a la mayoría de los pacientes se les realizaron 2 o más puentes aorto-coronarios. El procedimiento se efectuó con el corazón latiendo, con CEC parcial o sin ella, de forma semejante en ambos grupos estudiados. No se encontraron diferencias estadísticas entre ambos grupos ( $p > 0.05$ ), lo que garantizó su comparabilidad.

**Tabla 1.** Caracterización de los pacientes según el grupo (estudio o control).

Características	Grupo MIT	Grupo MIV
Número de pacientes	20	20
Edad promedio $\pm$ DE (años)	$67 \pm 9,69$	$68 \pm 9,71$
Sexo (Femenino/Masculino)	8/2	9/1
Peso promedio $\pm$ DE (kg)	$65 \pm 7,0$	$63 \pm 8,5$
Número de injertos/paciente:		
- 1	5 (25 %)	6 (30 %)
- 2	8 (40 %)	6 (30 %)
- 3 o más	7 (35 %)	8 (40 %)
Empleo de CEC:		
- Con CEC	12 (60 %)	10 (50 %)
- Sin CEC	8 (40 %)	10 (50 %)

$p > 0.05$

El grado de analgesia postoperatoria se resume en la tabla 2. Según la EAV, el 90 % de los enfermos del grupo MIT tenían analgesia excelente a las 8 horas de la intervención, y se mantuvo entre buena y excelente aún a las 12 horas de operados; a las 24 horas, el 80 % mantenía un buen nivel de analgesia; en estos enfermos no se encontraron casos con altas puntuaciones de la EAV en ninguna de las mediciones realizadas. Contrariamente, el 50 % de los pacientes del grupo MIV referían una analgesia buena a las 8 horas de operados, que disminuyó al 30 % de los enfermos a las 12 horas. La totalidad de los pacientes se aquejaban de una analgesia insuficiente o mala a las 24 horas de operados. Es significativo, que en este grupo, no se encontró ningún enfermo con analgesia "excelente" en ninguna de las mediciones. Las diferencias encontradas entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ).

El tiempo total promedio de analgesia postoperatoria, en los dos grupos, se mantuvo en el 50 % o más

**Tabla 2.** Comparación del grado de analgesia obtenido en ambos grupos según la EAV.

Grado de analgesia	Grupo MIT [n (%)]			Grupo MIV [n (%)]		
	Horas del postoperatorio					
	8	12	24	8	12	24
<b>Excelente</b>	18 (90 %)	12 (60 %)	10 (50 %)	-	-	-
<b>Bueno</b>	2 (10 %)	6 (30 %)	6 (30 %)	10 (50 %)	6 (30 %)	-
<b>Regular</b>	-	2 (10 %)	4 (20 %)	10 (50 %)	7 (35 %)	6 (30 %)
<b>Malo</b>	-	-	-	-	7 (35 %)	14 (70 %)

p < 0.05

de los pacientes, con una EAV con puntuación menor a 4 (Tabla 3); pero se encontraron diferencias altamente significativas entre ambos grupos (p < 0.01). Así, el tiempo promedio de analgesia del grupo MIT fue de 24,41 horas, mientras que el del grupo MIV, fue apenas de 8,76 horas, 3 veces menos que en los casos del grupo estudio.

Los tiempos de extubación fueron similares en los dos grupos, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (MIT 8,41 ± 1,33 vs. MIV 7,32 ± 1,55 horas; p > 0.05), y el nivel de sedación en la escala de Ramsay fue similar en los dos grupos durante las 24 horas posteriores a la extubación, de ahí que se encontrara la mayor parte de los pacientes en el grado 2 (consciente y colaborador).

**Tabla 3.** Tiempos totales promedio de analgesia y extubación postoperatorios.

Tiempo (horas)	Grupo MIT	Grupo MIV	p
<b>Analgesia</b>	24,41 ± 5,13	8,76 ± 2,13	p < 0.01
<b>Extubación</b>	8,41 ± 1,33	7,32 ± 1,55	p > 0.05

Los efectos colaterales más frecuentes, una vez efectuada la administración de los medicamentos antes mencionados, fueron la bradicardia y la hipotensión arterial (Tabla 4), que aunque no mostraron diferencias significativas, predominaron en el grupo

MIV (45 % de hipotensión y 40 % de bradicardia). No se encontraron otras reacciones de interés en el transoperatorio. Ya en el postoperatorio, la aparición de prurito en la recuperación anestésica del enfermo fue similar en ambos grupos, con una incidencia esperada entre 40 – 45 %, algo más elevada en el grupo MIT. Otras reacciones colaterales atribuibles al uso de la morfina por cualquier vía incluyen el estado nauseoso (8 enfermo

en el grupo MIT vs. 6 en el grupo MIV) y la somnolencia (2 en el MIT vs. 1 en el MIV). No existieron diferencias estadísticas entre ambos grupos en estos parámetros (p > 0.05), ni se apreciaron casos de insuficiencia o depresión respiratoria u otras manifestaciones alérgicas. Así mismo, no se encontró ningún caso con complicaciones propias de la punción lumbar (infección, meningitis, hematoma epidural, entre otras).

**Tabla 4.** Complicaciones y efectos colaterales encontrados, atribuibles a la técnica anestésica.

Efectos colaterales	Grupo MIT [n (%)]	Grupo MIV [n (%)]
<b>Hipotensión arterial</b>	7 (35 %)	9 (45 %)
<b>Bradicardia</b>	7 (35 %)	8 (40 %)
<b>Náuseas y vómitos</b>	8 (40 %)	6 (30 %)
<b>Prurito</b>	9 (45 %)	8 (40 %)
<b>Somnolencia</b>	2 (10 %)	1 (5 %)

p > 0.05

## DISCUSIÓN

El empleo de técnicas de bloqueo espinal subaracnoidea asociado a la anestesia general, trae ventajas al enfermo, no solo porque interrumpe el arco reflejo medular, sino también por la posibilidad de ofrecer analgesia postoperatoria. En la cirugía torácica, generalmente se prefiere la localización dorsal de un catéter epidural (T4 a T10), de igual forma el bloqueo subaracnoideo lumbar ha demostrado ser muy eficaz. La utilización de morfina liofilizada en la revascularización



miocárdica aumenta los beneficios de la anestesia en la toracotomía, al permitir una técnica de anestesia general "ligera" con unos efectos de depresión respiratoria residual disminuidos<sup>11-15</sup>.

La aplicación de morfina IT como técnica analgésica en pacientes operados de cirugía cardíaca se inició por los trabajos de Matthews and Abrams publicados en 1980<sup>3</sup>. En un estudio multicéntrico se observó que aproximadamente el 8 % de los anesthesiólogos realizan rutinariamente técnicas de anestesia espinal en pacientes operados de cirugía cardíaca. La administración de morfina IT para el tratamiento del dolor postoperatorio en cirugía cardíaca es una alternativa a la administración de morfina IV; sin embargo, su administración por vía IT puede implicar la aparición de importantes efectos secundarios: meningitis, cefalea pospunción lumbar, hematoma epidural, depresión respiratoria<sup>13,14</sup>. Para poder considerar la administración de morfina IT como una técnica analgésica rutinaria debería de aportar más ventajas sobre estos posibles problemas. El presente estudio demuestra que la administración de morfina IT, como régimen analgésico después de la cirugía cardíaca, en comparación con el régimen analgésico convencional intravenoso a demanda, ofrece algunas ventajas sobre todo desde el punto de vista de alivio del dolor; pues los enfermos que recibieron morfina IT necesitaron menos consumo intravenoso de medicamentos analgésicos, por ello el perfil de efectos adversos y la recuperación postoperatoria de los pacientes son semejantes en ambos grupos.

Hasta la actualidad la dosis analgésica óptima de morfina IT para el postoperatorio de cirugía cardíaca sigue sin estar definida<sup>16-18</sup>. La administración de dosis elevadas de morfina IT (4 mg), inmediatamente antes de la inducción de la anestesia, logra un excelente control del dolor postoperatorio, pero asociado a retraso en el despertar, sedación postoperatoria y retraso en la extubación. La administración de dosis menores de morfina IT (250 µg a 2 mg), suministran analgesia residual en el período postoperatorio y descienden los requerimientos analgésicos, sin retrasar la extubación y con mínimos efectos secundarios<sup>19</sup>. Actualmente, se considera que la mayoría de los pacientes operados de cirugía cardíaca pueden extubarse entre 2 - 4 horas después de la cirugía, independientemente a que se utilicen técnicas epidurales, intradurales o analgesia controlada por el paciente en bolos IV<sup>18-20</sup>.

En este estudio, los tiempos de extubación pro-

longados pudieran atribuirse a que la recuperación postoperatoria se realizó lentamente, para permitir un tiempo suficiente para el recalentamiento del paciente, la estabilidad hemodinámica con necesidades mínimas de apoyos inotrópicos y vasoactivos, el mínimo sangrado a través de los tubos de drenaje torácicos; además no se debe dejar de mencionar que en nuestro medio aún utilizamos como analgésico el fentanilo, que tiene una vida media de eliminación demorada, a diferencia de otros como el remifentanilo, lo cual pudiera justificar de cierta manera, un retraso importante en la extubación.

Por otra parte, se han comunicado tiempos de extubación endotraqueal prolongado en los pacientes que reciben morfina IT (10 µg/kg) junto con fentanilo (20 µg/kg); sin embargo, otros autores observan que con la utilización de pequeñas dosis de fentanilo IV (2-4 µg/kg), seguido de morfina IT (10 µg/kg), se puede conseguir la extubación endotraqueal en el mismo quirófano sin incrementar la incidencia de complicaciones respiratorias<sup>17,18</sup>.

De los cuatro efectos adversos clásicos descritos en las primeras 24 horas después de la administración de morfina IT: prurito, náuseas, vómitos y depresión respiratoria, su incidencia en el grupo MIT fue muy baja, similar al grupo MIV y a los hallazgos de otros estudios<sup>15,18,19</sup>. En esta investigación no se detectó ningún caso de depresión respiratoria, evaluada por el incremento de la PaCO<sub>2</sub> o el descenso de la frecuencia respiratoria después de la extubación.

La complicación más grave de la administración de morfina IT, especialmente en los enfermos con anticoagulación sistémica, es el hematoma espinal epidural<sup>21,22</sup>, que no fue observado ni en este estudio ni en otros de los publicados y revisados, en los que se empleó heparina para la anticoagulación sistémica después de un procedimiento neuroaxial en pacientes operados de cirugía cardíaca.

Con las dosis de morfina IT empleadas en esta investigación (15 µg/kg) se obtuvo una adecuada analgesia postoperatoria, sin comprometer la extubación y con menor consumo de morfina IV; ya que únicamente el 30 % de los pacientes precisaron bolos adicionales IV del fármaco.

Los pacientes tratados con morfina IT, mostraron menores niveles de puntuación en la EAV y, subjetivamente, referían sentirse mejor en el postoperatorio. Esto coincide con diferentes informes de la literatura de referencia<sup>21-25</sup>. Ahora bien, el bloqueo subaracnoi-

deo no está exento de riesgos. De todos los efectos colaterales los que más se presentan son la hipotensión arterial, que aparece básicamente por liberación de histamina y vasodilatación manifiesta con el uso de opiodes, sobre todo cuando este se utiliza por vía endovenosa, lo que puede afectar los valores mínimos de autorregulación cardíaca y cerebral, y provocar daño en la perfusión de estos órganos. No obstante, con una oxigenación adecuada, si se rellena de forma óptima el espacio vascular con cristaloides y coloides, y se emplean vasopresores (efedrina, fenilefrina o norepinefrina, dopamina), de forma temprana y eficaz, se puede contrarrestar este inconveniente, y minimizar los riesgos<sup>26,27</sup>. Mucho más frecuente con el empleo de opiodes parenterales, y en este caso neuroaxiales, es la bradicardia que se debe al efecto vagolítico de los narcóticos, sumado al uso concomitante de agentes bradicardizantes (betabloqueadores y anticálcicos)<sup>28</sup>, pero se resuelve fácilmente con el uso de medicamentos inotrópicos.

Son bien conocidos los efectos emetizantes de los opiodes administrados por cualquier vía, incluso los de administración espinal, debido a la dispersión cefálica del agente en el líquido cefalorraquídeo hacia el centro del vómito, en la zona quimiorreceptora bulbar. No obstante, las náuseas y los vómitos no causados por narcóticos, son complicaciones comunes de la anestesia y la cirugía<sup>29</sup>. Especial atención provoca, sin embargo, la aparición de prurito, con mayor incidencia en el grupo MIT; se plantea que su ocurrencia pudiera ser un reflejo de una liberación aguda o excesiva de histamina, o por la diseminación rostral del narcótico, con efecto directo sobre los receptores *Mu*, lo cual resulta en alteraciones de la sensación cutánea y la percepción del dolor, especialmente a nivel de las astas dorsales del cordón espinal<sup>1,2</sup>. Otras teorías que se han planteado incluyen la acción del bisulfito sódico contenido como aditivo en los viales de morfina<sup>30</sup> o por el efecto del fármaco sobre el núcleo del trigémino<sup>31</sup>.

Varios autores plantean que el prurito es el efecto adverso más frecuente en sus investigaciones, pues ha aparecido hasta en el 50 % de los casos<sup>32-35</sup>. Algunos lo han encontrado a partir de las 18 horas. Generalmente afecta más a mujeres obstétricas y se localiza habitualmente en la cara y en el tórax<sup>36-39</sup>.

La depresión respiratoria tardía, es muy poco vista con la morfina espinal a bajas dosis (menos de 0,2 mg) y la incidencia de este efecto adverso es de 1,9-2,3 %

en los EEUU, y 0,09 % en Suecia<sup>40-42</sup>. En nuestra serie, no se presentó ningún caso debido a que los pacientes se mantienen intubados hasta que cumplan con los criterios clínicos y gasométricos para la extubación<sup>43</sup>.

## CONCLUSIONES

Los pacientes a los cuales se les administró morfina liofilizada espinal subaracnoidea tuvieron mejor y más prolongada analgesia que los enfermos tratados solo con clorhidrato de morfina IV. El tiempo promedio de duración de la analgesia fue 3 veces mayor con la adición de morfina al bloqueo IT. La aparición de prurito fue el efecto adverso postoperatorio de mayor relevancia en la mayoría de los pacientes, con mayor incidencia en el grupo MIT y no se presentaron complicaciones graves en ninguno de los grupos de estudio

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bromage PR. The physiology and pharmacology of epidural blockade. *Clin Anesth.* 1969;2:45-61.
2. Catterall W, Mackie K. Anestésicos locales. En: Goodman and Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica.* 12th ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2010. p. 353-71.
3. Sandby-Thomas M, Sullivan G, Hall JE. A national survey into the peri-operative anaesthetic management of patients presenting for surgical correction of a fractured neck of femur. *Anaesthesia.* 2008; 63(3):250-8.
4. Stegmann GF. Cardiovascular effects of epidural morphine or ropivacaine in isoflurane-anaesthetized pigs during surgical devascularisation of the liver. *J S Afr Vet Assoc.* 2010;81(3):143-7.
5. Sullivan JT, Grobman WA, Bauchat JR, Scavone BM, Grouper S, McCarthy RJ, *et al.* A randomized controlled trial of the effect of combined spinal-epidural analgesia on the success of external cephalic version for breech presentation. *Int J Obstet Anesth.* 2009;18(4):328-34.
6. Visser WA, Lee RA, Gielen MJ. Factors affecting the distribution of neural blockade by local anesthetics in epidural anesthesia and a comparison of lumbar versus thoracic epidural anesthesia. *Anesth Analg.* 2008;107(2):708-21.
7. Almeida TF, Fantoni DT, Mastrocinque S, Tatarunas AC, Imagawa VH. Epidural anesthesia with bupivacaine, bupivacaine and fentanyl, or bupivacaine and sufentanil during intravenous administration of propofol for ovariohysterectomy in dogs. *J Am Vet*

- Med Assoc. 2007;230(1):45-51.
8. Huang YS, Lin LC, Huh BK, Sheen MJ, Yeh CC, Wong CS, *et al.* Epidural clonidine for postoperative pain after total knee arthroplasty: a dose-response study. *Anesth Analg.* 2007;104(5):1230-5.
  9. Torres Delgado LA, Rubén Quesada M, Bayarre Veá H, Garriga Sarria EP, Pría Borrás MC, Gran Álvarez M, *et al.* Bioestadística. En: *Informática Médica. Vol. 2. La Habana. ECIMED; 2004. p. 630.*
  10. Congedo E, Sgreccia M, De Cosmo G. New drugs for epidural analgesia. *Curr Drug Targets.* 2009;10(8):696-706.
  11. Lenkūtis T, Benetis R, Sirvinskās E, Raliene L, Judikaite L. Effects of epidural anesthesia on intrathoracic blood volume and extravascular lung water during on-pump cardiac surgery. *Perfusion.* 2009;24(4):243-8.
  12. Mehta Y, Arora D, Sharma KK, Mishra Y, Wasir H, Trehan N. Comparison of continuous thoracic epidural and paravertebral block for postoperative analgesia after robotic-assisted coronary artery bypass surgery. *Ann Card Anaesth.* 2008;11(2):91-6.
  13. Mhuircheartaigh RJ, Moore RA, McQuay HJ. Analysis of individual patient data from clinical trials: epidural morphine for postoperative pain. *Br J Anaesth.* 2009;103(6):874-81.
  14. Mulroy MF. Epidural hydromorphone: a step closer to the view from the top. *Reg Anesth Pain Med.* 2010;35(4):333-4.
  15. Leo S, Ocampo CE, Lim Y, Sia AT. A randomized comparison of automated intermittent mandatory boluses with a basal infusion in combination with patient-controlled epidural analgesia for labor and delivery. *Int J Obstet Anesth.* 2010;19(4):357-64.
  16. Bonnet MP, Mignon A, Mazoit JX, Ozier Y, Marret E. Analgesic efficacy and adverse effects of epidural morphine compared to parenteral opioids after elective caesarean section: a systematic review. *Eur J Pain.* 2010;14(9):894 e1-9.
  17. Skupski DW, Abramovitz S, Samuels J, Pressimone V, Kjaer K. Adverse effects of combined spinal-epidural versus traditional epidural analgesia during labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;106(3):242-5.
  18. Chaney MA. Thoracic epidural anaesthesia in cardiac surgery – the current standing. *Ann Card Anaesth.* 2009;12(1):1-3.
  19. Hansdottir V, Philip J, Olsen MF, Eduard C, Houltz E, Ricksten SE. Thoracic epidural versus intravenous patient-controlled analgesia after cardiac surgery: a randomized controlled trial on length of hospital stay and patient-perceived quality of recovery. *Anesthesiology.* 2006;104(1):142-51.
  20. Landoni G. Epidural anesthesia and analgesia in cardiac surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2008;74(11):617-8.
  21. Bignami E, Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Boroli F, Messina M, Dedola E, *et al.* Epidural analgesia improves outcome in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;24(4):586-97.
  22. Royse CF. High thoracic epidural analgesia for cardiac surgery: time to move from morbidity to quality of recovery indicators. *Ann Card Anaesth.* 2009;12(2):168-9.
  23. Royse CF. High thoracic epidural anaesthesia for cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009;22(1):84-7.
  24. Sendasgupta C, Makhija N, Kiran U, Choudhary SK, Lakshmy R, Das SN. Caudal epidural sufentanil and bupivacaine decreases stress response in paediatric cardiac surgery. *Ann Card Anaesth.* 2009;12(1):27-33.
  25. Tenenbein PK, Debrouwere R, Maguire D, Duke PC, Muirhead B, Enns J, *et al.* Thoracic epidural analgesia improves pulmonary function in patients undergoing cardiac surgery. *Can J Anaesth.* 2008;55(6):344-50.
  26. Royse C, Remedios C, Royse A. High thoracic epidural analgesia reduces the risk of long-term depression in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;13(1):32-5.
  27. Wijeyundera DN, Beattie WS, Austin PC, Hux JE, Laupacis A. Epidural anaesthesia and survival after intermediate-to-high risk non-cardiac surgery: a population-based cohort study. *Lancet.* 2008;372(9638):562-9.
  28. Bakhtiary F, Therapidis P, Dzemali O, Ak K, Ackermann H, Meininger D, *et al.* Impact of high thoracic epidural anesthesia on incidence of perioperative atrial fibrillation in off-pump coronary bypass grafting: a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134(2):460-4.
  29. Bromage PR, Burfoot MF. Quality of epidural blockade. II. Influence of physico-chemical factors; hyaluronidase and potassium. *Br J Anaesth.* 1966;38(11):857-65.



30. Dayioğlu H, Baykara ZN, Salbes A, Solak M, Toker K. Effects of adding magnesium to bupicaine and fentanyl for spinal anesthesia in knee arthroscopy. *J Anesth*. 2009;23(1):19-25.
31. Wang X, Zhang X, Cheng Y, Li C, Zhang W, Liu L, *et al*. Alpha-lipoic acid prevents bupivacaine-induced neuron injury in vitro through a PI3K/Akt-dependent mechanism. *Neurotoxicology*. 2010;31(1):101-12.
32. Singh R, Kumar N, Singh P. Randomized controlled trial comparing morphine or clonidine with bupivacaine for caudal analgesia in children undergoing upper abdominal surgery. *Br J Anaesth*. 2011;106(1):96-100.
33. Choi PT, Beattie WS, Bryson GL, Paul JE, Yang H. Effects of neuraxial blockade may be difficult to study using large randomized controlled trials: the PeriOperative Epidural Trial (POET) Pilot Study. *PLoS One*. 2009;4(2):e4644.
34. Davies RG, Myles PS, Graham JM. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy – a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth*. 2006;96(4):418-26.
35. Horstman DJ, Riley ET, Carvalho B. A randomized trial of maximum cephalad sensory blockade with single-shot spinal compared with combined spinal-epidural techniques for cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2009;108(1):240-5.
36. Macarthur A, Imarengiaye C, Tureanu L, Downey K. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of epidural morphine analgesia after vaginal delivery. *Anesth Analg*. 2010;110(1):159-64.
37. Macfarlane AJ, Pryn A, Litchfield KN, Bryden F, Young S, Weir C, *et al*. Randomised controlled trial of combined spinal epidural vs. spinal anaesthesia for elective caesarean section: vasopressor requirements and cardiovascular changes. *Eur J Anaesthesiol*. 2009;26(1):47-51.
38. Wang F, Shen X, Guo X, Peng Y, Gu X. Epidural analgesia in the latent phase of labor and the risk of cesarean delivery: a five-year randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2009;111(4):871-80.
39. Wang LZ, Chang XY, Liu X, Hu XX, Tang BL. Comparison of bupivacaine, ropivacaine and levobupivacaine with sufentanil for patient-controlled epidural analgesia during labor: a randomized clinical trial. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123(2):178-83.
40. Clemente A, Carli F. The physiological effects of thoracic epidural anesthesia and analgesia on the cardiovascular, respiratory and gastrointestinal systems. *Minerva Anesthesiol*. 2008;74(10):549-63.
41. Huang CH. Effect of cervical epidural blockade with 2% lidocaine plus epinephrine on respiratory function. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2007;45(4): 217-22.
42. Nolte JE, Dette F, Cassel W, Riese C, Augsten M, Koehler U. [Long-term opioid therapy and respiratory insufficiency during sleep]. *Pneumologie*. 2010;64(4):241-5.
43. Ulke ZS, Senturk M. Non-analgesic effects of thoracic epidural anesthesia. *Agri*. 2007;19(2):6-12.

## Value of intrathecal lyophilized morphine in coronary artery bypass surgery

Rudy Hernández Ortega<sup>a</sup>✉, MD, MSc; Osvaldo González Alfonso<sup>a</sup>, MD, MSc; Pedro A. Hidalgo Menéndez<sup>a</sup>, MD, MSc; Ildia M Marrero Font<sup>b</sup>, MD, MSc; Juan M. Rodríguez Álvarez<sup>a</sup>, MD; Oliviert Nazco Hernández<sup>a</sup>, MD; and Damicela Barreto Herrera<sup>a</sup>, BS

<sup>a</sup> Department of Anesthesiology and Resuscitation. Cardiovascular Surgery Service. Cardiocentro Ernesto Che Guevara. Villa Clara, Cuba.

<sup>b</sup> Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz Medical University, Celia Sánchez Manduley Dental Clinic. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

*Este artículo también está disponible en español*

### ARTICLE INFORMATION

Received: 27 de octubre de 2012  
Modified: 10 de diciembre de 2012  
Accepted: 14 de enero 2013

### Competing interests

The authors declare no competing interests

### Acronyms

**CABG:** coronary artery bypass surgery  
**CPB:** cardiopulmonary bypass  
**ITM:** intrathecal morphine  
**IVM:** intravenous morphine  
**SICU:** surgical intensive care unit

On-Line Versions:  
[Spanish - English](#)

✉ R Hernández Ortega  
Cardiocentro Ernesto Che Guevara  
Calle Cuba 610  
e/ Barcelona y Capitán Velasco  
Santa Clara, CP 50200  
Villa Clara, Cuba  
E-mail address:  
[rudyho@cardiovc.sld.cu](mailto:rudyho@cardiovc.sld.cu)

### ABSTRACT

**Introduction:** Subarachnoid analgesia is a useful therapeutic method in cardiac surgery.

**Objective:** To compare the use of subarachnoid and intravenous morphine for postoperative analgesia in coronary artery bypass surgery.

**Method:** A comparative longitudinal study was conducted in 40 patients, divided into two groups. The subarachnoid analgesia group received 15 mcg/kg of lyophilized morphine, and the intravenous morphine group received 0.3 mg/kg before and after surgery.

**Results:** Female patients predominated. The average age and weights of both groups were similar ( $p > 0.05$ ). In the subarachnoid morphine group, 90% of patients had excellent analgesia at 8 hours after surgery, and it ranged between excellent and good at 12 and 24 hours, respectively. On the other hand, only 50% of patients with intravenous morphine expressed they had a good analgesia at 8 hours after the operation; and at 24 hours they all complained of inadequate or poor analgesia ( $p < 0.05$ ). The average total time of postoperative analgesia in the intrathecal morphine group was 24.41 hours, while in the intravenous morphine group it was 8.76 hours ( $p < 0.01$ ). The main side effects were itching, for both groups, and hypotension and bradycardia for the intravenous morphine group, although differences were not significant.

**Conclusions:** Subarachnoid morphine proved to be useful as an analgesic in coronary artery bypass surgery, with better and more prolonged analgesia than in those patients who were treated with intravenous morphine.

**Key words:** Morphine hydrochloride, Lyophilized morphine, Subarachnoid analgesia, Coronary artery bypass surgery, Postoperative analgesia

**Valor de la morfina liofilizada intratecal en la revascularización miocárdica quirúrgica**

**RESUMEN**

**Introducción:** La analgesia subaracnoidea constituye un método terapéutico útil en la cirugía cardíaca.

**Objetivo:** Comparar el uso de la morfina subaracnoidea e intravenosa para la analgesia postoperatoria de la revascularización miocárdica quirúrgica.

**Método:** Se realizó un estudio comparativo, longitudinal en 40 pacientes, divididos en dos grupos. El de analgesia subaracnoidea recibió morfina liofilizada 15 mcg/kg, y el grupo de morfina intravenosa, 0,3 mg/kg previo y posterior a la cirugía.

**Resultados:** Predominó el sexo femenino, las edades y los pesos promedio de ambos grupos fueron similares ( $p > 0.05$ ). El 90 % de los enfermos del grupo de morfina subaracnoidea tuvo una analgesia excelente a las 8 horas de la intervención, y se mantuvo entre buena y excelente a las 12 y 24 horas posteriores, respectivamente; mientras que solo el 50 % de los pacientes de morfina intravenosa refirió una analgesia buena a las 8 horas de operados; y a las 24 horas, todos se quejaron de una analgesia insuficiente o mala ( $p < 0.05$ ). El tiempo total promedio de analgesia postoperatoria obtenida en el grupo de morfina intratecal fue de 24,41 horas y en el de morfina intravenosa, de 8,76 horas ( $p < 0.01$ ). Los principales efectos adversos fueron el prurito para ambos grupos, y la hipotensión y la bradicardia para el grupo con morfina intravenosa, aunque las diferencias no fueron significativas.

**Conclusiones:** La morfina subaracnoidea demostró su utilidad como agente analgésico en la revascularización miocárdica quirúrgica, con mejor y más prolongada analgesia que los enfermos tratados con morfina intravenosa.

**Palabras clave:** Clorhidrato de morfina, Morfina liofilizada, Analgesia subaracnoidea, Revascularización miocárdica quirúrgica, Analgesia postoperatoria

**INTRODUCTION**

Postoperative pain has a major incidence on cardiac surgery, so it has an important place in our attention<sup>1</sup>. Proper treatment is essential to ensure a quality care of the surgical patient. The use of opium for pain relief is proverbial. It was described in various ancient treatises. In recent centuries, different derived, semi-synthetic and synthetic compounds have been developed. They are generically known as opiates or opioids, and their prototype is the morphine<sup>1,2</sup>. When opioids settle locally in the vicinity of the spinal cord, they bind with pre-and postsynaptic receptors, and prevent the release of new transmitters at this level, thereby blocking the transmission of nociceptive information at the dorsal horn of the spinal cord<sup>2</sup>, so they offer quality analgesia for a long time<sup>3-6</sup>.

Coronary artery bypass surgery (CABG) without cardiopulmonary bypass (CPB) or with partial CPB, and the use of quick recovery anesthetic agents (isoflurane or sevoflurane, propofol, remifentanyl, or lower doses of "classic" opioids such as fentanyl and surfentanyl), has achieved a faster recovery of patients, with short postoperative mechanical ventilation time (<6 hours) and a shorter stay in the surgical intensive care unit (SICU), which has led to a higher incidence of post-

operative pain<sup>4,5</sup>.

Numerous strategies have been tried to fight it, ranging from the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs to parenteral injection of tramadol, meperidine or morphine. However, these drugs retain their pharmacological effect for short periods, usually 4-6 hours, and their cumulative effect plus the narrow margin between therapeutic and toxic doses reduce their effectiveness<sup>4-6</sup>. The use of intrathecal (IT) morphine for postoperative pain management in cardiac surgery may be an alternative to intravenous (IV) administration of opioids.

The objective of this research was to compare the effect of the administration of subarachnoid morphine with that of IV morphine, for postoperative analgesia in CABG.

**METHOD**

A comparative, prospective and longitudinal study was conducted in two groups of patients undergoing CABG at the Cardiocentro Ernesto Che Guevara of Santa Clara, Cuba, from January to December 2012. A random selection (according to Torres Delgado *et al.*<sup>9</sup>) was conducted among adult patients under 70 years of age who were in the American Society of Anesthesiology

functional class III and the New York Heart Association (NYHA) functional class II-III<sup>4</sup>, with good previous ventricular function (ejection fraction greater than 50%), without valve abnormalities or left ventricular regional wall motion abnormalities, preoperatively medicated with atenolol and nitro-derivatives, and who consented to participate in the study.

Patients with reduced ventricular function, myocardial infarction in the last 6 months, known hypersensitivity to drugs used in the study, mechanical ventilation and intraaortic balloon counterpulsation or inotropic support drugs prior to surgery were excluded; as well as surgical emergency patients or those who had absolute or relative contraindications for IT drug administration (puncture of the subarachnoid space). The exclusion criteria also included patients with lung disease, endocrine, metabolic or serious neurological disease, and those who did not complete the study period due to complications during the post-operative period (e.g. pneumothorax, major bleeding, severe pulmonary atelectasis), and finally patients with less than 150,000 platelets/mm<sup>3</sup>, those who received preoperative heparin or other drugs known to affect coagulation, antiplatelet therapy or both, and those with a history of abnormal bleeding.

The sample consisted of 40 patients, divided into two random groups, each group with 20 participants. In the control group, IV morphine hydrochloride (IVM) 0.3 mg/kg was used, together with general anesthesia, before and after surgery. In the study group, a subarachnoid spinal block or lumbar IT block (L<sub>2</sub>-L<sub>3</sub> or L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub>) was used in the ratio of 15 mcg/kg of lyophilized IT morphine (ITM).

### **Techniques and procedures**

After receiving the patients in the surgical unit, they were premedicated with intravenous midazolam 2 mg. They were taken to the operating room where their vital signs were recorded and they underwent a subarachnoid spinal block, in the above mentioned intervertebral spaces for this group, which received lyophilized IT morphine (ITM). The lateral decubitus position was used to carry out the dural puncture, using a 25G trocar. Once a clear, transparent and normotensive cerebrospinal fluid was obtained, 15 mcg/kg of lyophilized morphine, which had been dissolved in sodium chloride 0.9%, were added until reaching a volume of 6 ml. Subsequently, the patients stayed in supine position and were given supplemental oxygen

by mask. The left radial artery was cannulated to measure blood pressure; and heart rate, the oxygen pulsatile saturation of hemoglobin and the continuous electrocardiography (lead II) were monitored.

After inducing anesthesia with lidocaine 2 mg/kg, thiopental 3 mg/kg, fentanyl 10 mcg/kg, and vecuronium 0.2 mg/kg IV, the central venous pressure, diuretic rhythm, capnography and central temperature were monitored. An endotracheal tube and a nasogastric tube were placed. Mechanical ventilation was performed with the tidal volume calculated at 7 ml/kg, respiratory rate of 12 to 16 per minute and FiO<sub>2</sub> of 50%, in controlled mode, and it was readjusted so that PaCO<sub>2</sub> was between 35 and 45 mmHg.

Anesthetic maintenance was carried out with isoflurane at 0.8-1.0%, and supplemental intravenous doses of fentanyl, 5 mcg/kg, depending on the requirements of surgical stimulation. With regard to the group that was given IV morphine, once the induction of anesthesia was concluded, morphine hydrochloride (0.3 mg/kg) was administered prior and after aorto-coronary graft. Intraoperative hydration was kept at 10 ml/kg/hour with crystalloids, plus replacement fluids, depending on the extraordinary losses and individual hemodynamic needs. All patients underwent a blood conservation program through intentional normovolemic hemodilution with autologous blood donation (≈ 500 ml per patient). Replacement of bleeding was carried out with colloids (gelofusin or hemohes). Autologous blood was recovered before the transfer of the patient to the SICU. The hemodynamics of the patients was supported with norepinephrine, dobutamine and nitroglycerin, according to the individual needs. A close monitoring of blood pressure, heart rate and respiratory frequency, arterial oxygen saturation and echocardiographic rhythm was conducted.

After the completion of surgery, the IVM group received a dose of morphine hydrochloride, previously calculated at 0.3 mg/kg. Then, all patients were transferred to the SICU where the monitoring of their vital parameters continued. Mechanical ventilation and its shutdown was performed according to the hospital protocol (usually before 6 hours after arrival at the SICU), and hemodynamic support was maintained depending on the needs of the patients.

The intensity and duration of pain were assessed at 8, 12 and 24 hours after the arrival at the SICU. The visual analog scale (VAS), from 0 to 10, was used for

this purpose, with 0 representing no pain; from 1 to 3, mild pain; from 4 to 6, moderate pain; from 7 to 9, severe pain; and 10, unbearable pain. In the same way, it was considered that the quality of analgesia was good when the pain was mild (1-3), so-so when pain was moderate (4-6), and poor when the pain was severe ( $\geq 7$ ). When there was no pain it was considered as excellent (VAS = 0). A table was devised with the results obtained from the implementation of the VAS. It shows the quality of postoperative analgesia in both groups over time. The time of postoperative analgesia was determined as the time elapsed between IT or IV injection of the drug and first analgesic dose needed by the patient. Once the drugs were administered in each group, both intraoperatively and postoperatively, there was a monitoring of side effects, reported by the person or observed clinically by the anesthesiologist. Those effects attributable to other identifiable causes were dismissed. All data were collected in an individual survey.

The extubation time was calculated from the moment the patient was admitted to the SICU. The respiratory rate and blood gas were measured on admission, one hour later, at extubation, and then every 6 hours. Residual sedation was assessed by the Ramsay scale (according to Congedo *et al.*<sup>10</sup>). Additional IV morphine consumption was recorded in both groups during 24 hours after extubation. It was also recorded the presence of pruritus, nausea, vomiting and other postoperative complications (e.g. post-dural-puncture headache or presence of epidural hematoma).

## RESULTS

Table 1 shows the characterization of the patients included in the study. Age (ITM group  $67 \pm 9.69$  years and IVM group  $68 \pm 9.71$  years) and body weight (ITM  $65 \pm 7.0$  kg and IVM  $63 \pm 8.5$  kg) were similar ( $p > .05$ ). Females predominated in both groups, and most patients underwent 2 or more aorto-coronary bypass grafts. The procedure was performed on the beating heart with or without partial CPB; it was similar in both groups. No statistical dif-

ferences were found between groups ( $p > 0.05$ ), which ensured comparability.

**Table 1.** Characterization of patients according to the group (study or control).

Characteristics	ITM Group	IVM Group
Number of patients	20	20
Mean age $\pm$ SD (years)	$67 \pm 9,69$	$68 \pm 9,71$
Sex (Female/Male)	8/2	9/1
Mean weight $\pm$ SD (kg)	$65 \pm 7,0$	$63 \pm 8,5$
Number of grafts/patient:		
- 1	5 (25 %)	6 (30 %)
- 2	8 (40 %)	6 (30 %)
- 3 or more	7 (35 %)	8 (40 %)
Use of CPB:		
- With CPB	12 (60 %)	10 (50 %)
- Without CPB	8 (40 %)	10 (50 %)

$p > 0.05$

The degree of post-operative analgesia is summarized in Table 2. According to the VAS, 90% of patients in the ITM group had excellent analgesia at 8 hours after surgery, and it remained from good to excellent even at 12 hours after surgery; at 24 hours, 80% maintained a good level of analgesia. In these patients, there were no cases with high VAS scores in any of the measurements. Conversely, 50% of patients in the IVM group reported a good analgesia at 8 hours after surgery, which decreased to 30% of patients at 12 hours. All the patients in this group were afflicted

**Table 2.** Comparing the degree of analgesia obtained in both groups, according to the VAS.

Degree of analgesia	ITM Group [n (%)]			IVM Group [n (%)]		
	Hours after surgery					
	8	12	24	8	12	24
Excellent	18 (90 %)	12 (60 %)	10 (50 %)	-	-	-
Good	2 (10 %)	6 (30 %)	6 (30 %)	10 (50 %)	6 (30 %)	-
So-so	-	2 (10 %)	4 (20 %)	10 (50 %)	7 (35 %)	6 (30 %)
Poor	-	-	-	-	7 (35 %)	14 (70 %)

$p < 0.05$



by insufficient or poor analgesia at 24 hours of surgery. Significantly, in this group, there was no patient with “excellent” analgesia in any of the measurements. The differences between the groups were statistically significant ( $p < 0.05$ ).

In both groups, the average total time for postoperative analgesia remained at 50% or more of patients, with a VAS score of less than 4 (Table 3). However, highly significant differences were found between the groups ( $p < 0.01$ ). Thus, the average time of analgesia in the ITM group was 24.41 hours; while it was just 8.76 hours in the IVM group, 3 times less than in the patients of the study group.

Extubation times were similar in both groups and no statistically significant difference was found (ITM  $8.41 \pm 1.33$  vs. IVM  $7.32 \pm 1.55$  hours;  $P > 0.05$ ); and the level of sedation in the Ramsay scale was similar in the two groups during the 24 hours after extubation, hence most of the patients were in level 2 of sedation (cooperative, orientated and tranquil).

**Table 3.** Total average times of postoperative analgesia and extubation.

Time (hours)	ITM Group	IVM Group	p
<b>Analgesia</b>	24,41 ± 5,13	8,76 ± 2,13	$p < 0.01$
<b>Extubation</b>	8,41 ± 1,33	7,32 ± 1,55	$p > 0.05$

The most frequent side effects, once the above mentioned medications were administered, were bradycardia and hypotension (Table 4). And, although they were not significantly different in the two groups, they predominated in the IVM group (hypotension 45% and bradycardia 40%). There were no other reactions of interest during the intra-operative period. Already in the postoperative period, the occurrence of pruritus in the recovery room was similar in both groups, with an expected incidence between 40-45%, somewhat higher in the ITM group. Other side reactions attributable to the use of morphine by any route include nausea (8 patients in the ITM group vs. 6 patients in IVM group) and somnolence (2 patients in the ITM group vs. 1 patient in the IVM group). There

were no statistical differences between the groups in these parameters ( $p > 0.05$ ), nor cases of shortage of breath or respiratory depression, or other allergic manifestations. Likewise, no patient had the typical complications of lumbar puncture (infection, meningitis, epidural hematoma, etc.).

**Table 4.** Complications and side effects found, attributable to the anesthetic technique.

Efectos colaterales	ITM Group [n (%)]	IVM Group [n (%)]
<b>Hypotension</b>	7 (35 %)	9 (45 %)
<b>Bradycardia</b>	7 (35 %)	8 (40 %)
<b>Nausea and vomiting</b>	8 (40 %)	6 (30 %)
<b>Pruritus</b>	9 (45 %)	8 (40 %)
<b>Somnolence</b>	2 (10 %)	1 (5 %)

$p > 0.05$

## DISCUSSION

The use of spinal subarachnoid block techniques associated with general anesthesia brings benefits to the patient, not only because it disrupts the spinal reflex arc, but also by the possibility of providing postoperative analgesia. In thoracic surgery, it is generally preferred the dorsal location of an epidural catheter (T4 to T10), likewise, the lumbar subarachnoid block has proven to be very effective. The use of lyophilized morphine in CABG increases the benefits of anesthesia in thoracotomy, because it allows a “light” general anesthesia technique with reduced effects of residual respiratory depression<sup>11-15</sup>.

The use of IT morphine as analgesic technique in patients undergoing cardiac surgery was initiated by the work of Matthews and Abrams, which was published in 1980<sup>3</sup>. In a multicenter study, it was found that about 8% of anesthesiologists routinely carried out spinal anesthesia techniques in patients undergoing cardiac surgery. The administration of IT morphine for postoperative pain management in cardiac surgery is an alternative to the use of IV morphine. However, its intrathecal administration may involve the appearance of serious side effects: meningitis, post-lumbar puncture headache, epidural hematoma and respiratory depression<sup>13,14</sup>. To be able to consider

IT morphine administration as a routine analgesic technique, it should provide more advantages over these potential problems. This study demonstrates that IT morphine administration, as an analgesic regimen after cardiac surgery, offers some advantages compared with conventional intravenous analgesic on-demand regimen, especially from the point of view of pain relief, because the patients who received IT morphine required less use of intravenous pain medication. So, the adverse effect profile and postoperative recovery of patients were similar in both groups.

To date, the optimal analgesic dose of IT morphine for the postoperative period after cardiac surgery is still not well defined<sup>16-18</sup>. The administration of high doses of IT morphine (4 mg), immediately before the induction of anesthesia achieves excellent postoperative pain control, but it is associated with delayed awakening, postoperative sedation and delay in extubation. The administration of lower doses of IT morphine (250 µg to 2 mg) provides residual analgesia in the postoperative and lowers the analgesic requirements, without delaying extubation and with minimal side effects<sup>19</sup>. Currently, it is considered that the majority of patients undergoing cardiac surgery may be extubated 2 - 4 hours after surgery, regardless of the use of epidural or intradural techniques, or patient-controlled analgesia in IV boluses<sup>18-20</sup>.

In this study, long extubation times could be attributed to the fact that postoperative recovery was performed slowly to allow sufficient time for reheating the patient, for the haemodynamic stability with minimal need for inotropic and vasoactive support, and minimal bleeding through chest tubes. In addition, it is necessary to mention that in our country we still use fentanyl for analgesia, which has a delayed elimination half-life, unlike others such as remifentanyl, which could relatively justify to some extent an important delay in extubation.

Moreover, there have been prolonged endotracheal extubation times in patients receiving IT morphine (10 µg/kg) along with fentanyl (20 µg/kg). However, other authors note that with the use of small amounts of IV fentanyl (2-4 µg/kg), followed by IT morphine (10 µg/kg), it is possible to achieved endotracheal extubation in the operating room without increasing the incidence of respiratory complications<sup>17,18</sup>.

In the ITM group, the incidence of the four classic

adverse effects in the first 24 hours after administration of IT morphine (pruritus, nausea, vomiting and respiratory depression) was very low. It was similar to the IVM group and the findings of other studies<sup>15,18,19</sup>. In this study, no case of respiratory depression was detected, measured by an increase in PaCO<sub>2</sub> or respiratory rate decrease after extubation.

The most serious complication of IT morphine administration, especially in patients with systemic anticoagulation, is the epidural spinal hematoma<sup>21,22</sup>; however, it was not observed neither in this study nor in the other reviewed studies, in which heparin was used for systemic anticoagulation after a neuraxial procedure in patients undergoing cardiac surgery.

With the IT morphine doses that were used in this study (15 mg/kg), it was obtained adequate postoperative analgesia, without compromising extubation, and with a lower consumption of IV morphine, since only 30% of patients required additional IV boluses of the drug.

Patients treated with IT morphine showed lower VAS scores and, subjectively, felt better during the postoperative period. This is consistent with several reports in the referenced literature<sup>21-25</sup>. However, subarachnoid block is not without risks. Of all the side effects that are presented, the most common is hypotension, which appears with the use of opioids mainly due to the release of histamine and a manifest vasodilation, especially when they are used intravenously. This may affect the minimum values of heart and brain autoregulation, and cause damage to the perfusion of these organs. However, with adequate oxygenation, if vascular space is optimally filled with crystalloids and colloids, and vasopressors (ephedrine, phenylephrine or norepinephrine, dopamine) are used in an early and effective way, it is possible to counteract this disadvantage and minimize the risks<sup>26,27</sup>. With the use of parenteral opioids, and with neuraxial opioids in this case, it is much more frequent the occurrence of bradycardia due to the vagolytic effect of narcotics, coupled with the concomitant use of negative chronotropic agents (beta-blockers and calcium antagonists)<sup>28</sup>, but this is easily solved with the use inotropic drugs.

The emetic effects of opioids, administered by any route, are well known, including those administered via the spinal cord. This is due to cephalic spread of the agent in the cerebrospinal fluid to the vomiting center in the medullary chemoreceptor zone. How-

ever, nausea and vomiting that are not caused by narcotics are common complications of anesthesia and surgery<sup>29</sup>. However, it is interesting the occurrence of pruritus, with a higher incidence in the ITM group. It is suggested that its occurrence could be the result of an acute or excessive release of histamine, or due to rostral spread of the narcotic, with direct effect on Mu receptors, resulting in alterations of cutaneous sensation and pain perception, especially at the dorsal horn of the spinal cord<sup>1,2</sup>. Other theories that have been raised include the action of sodium bisulfite, which is an additive in morphine vials<sup>30</sup>, or the effect of the drug on the spinal trigeminal nucleus<sup>31</sup>.

Several authors point out that pruritus is the most common adverse effect in their studies, as it has appeared in up to 50% of the cases<sup>32-35</sup>. Some studies have found its appearance after 18 hours. It usually has a higher incidence in obstetric women and is usually located on the face and thorax<sup>36-39</sup>.

Delayed respiratory depression is very rare with low-dose spinal morphine (less than 0.2 mg) and the incidence of this adverse effect is 1.9-2.3% in the U.S., and 0.09% in Sweden<sup>40-42</sup>. In our series, there was no case of delayed respiratory depression because patients are kept intubated until they meet the clinical and blood gas criteria for extubation<sup>43</sup>.

## CONCLUSIONS

Patients who were administered lyophilized subarachnoid morphine had better and more prolonged analgesia than patients treated with IV morphine hydrochloride alone. The mean duration of analgesia was 3 times higher with the addition of morphine to IT block. Pruritus was the most important postoperative adverse effect in most patients, with the highest incidence in the ITM group. There were no serious complications in any of the groups in the study.

## REFERENCES

1. Bromage PR. The physiology and pharmacology of epidural blockade. *Clin Anesth*. 1969;2:45-61.
2. Catterall W, Mackie K. Anestésicos locales. En: Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12th ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2010. p. 353-71.
3. Sandby-Thomas M, Sullivan G, Hall JE. A national survey into the peri-operative anaesthetic management of patients presenting for surgical correction of a fractured neck of femur. *Anaesthesia*. 2008; 63(3):250-8.
4. Stegmann GF. Cardiovascular effects of epidural morphine or ropivacaine in isoflurane-anaesthetized pigs during surgical devascularisation of the liver. *J S Afr Vet Assoc*. 2010;81(3):143-7.
5. Sullivan JT, Grobman WA, Bauchat JR, Scavone BM, Grouper S, McCarthy RJ, *et al*. A randomized controlled trial of the effect of combined spinal-epidural analgesia on the success of external cephalic version for breech presentation. *Int J Obstet Anesth*. 2009;18(4):328-34.
6. Visser WA, Lee RA, Gielen MJ. Factors affecting the distribution of neural blockade by local anesthetics in epidural anesthesia and a comparison of lumbar versus thoracic epidural anesthesia. *Anesth Analg*. 2008;107(2):708-21.
7. Almeida TF, Fantoni DT, Mastrocinque S, Tatarunas AC, Imagawa VH. Epidural anesthesia with bupivacaine, bupivacaine and fentanyl, or bupivacaine and sufentanil during intravenous administration of propofol for ovariohysterectomy in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2007;230(1):45-51.
8. Huang YS, Lin LC, Huh BK, Sheen MJ, Yeh CC, Wong CS, *et al*. Epidural clonidine for postoperative pain after total knee arthroplasty: a dose-response study. *Anesth Analg*. 2007;104(5):1230-5.
9. Torres Delgado LA, Rubén Quesada M, Bayarre Veá H, Garriga Sarria EP, Pría Borrás MC, Gran Álvarez M, *et al*. Bioestadística. En: Informática Médica. Vol. 2. La Habana. ECIMED; 2004. p. 630.
10. Congedo E, Sgreccia M, De Cosmo G. New drugs for epidural analgesia. *Curr Drug Targets*. 2009;10(8): 696-706.
11. Lenkutis T, Benetis R, Sirvinskas E, Raliene L, Judikaite L. Effects of epidural anesthesia on intrathoracic blood volume and extravascular lung water during on-pump cardiac surgery. *Perfusion*. 2009; 24(4):243-8.
12. Mehta Y, Arora D, Sharma KK, Mishra Y, Wasir H, Trehan N. Comparison of continuous thoracic epidural and paravertebral block for postoperative analgesia after robotic-assisted coronary artery bypass surgery. *Ann Card Anaesth*. 2008;11(2):91-6.
13. Mhuircheartaigh RJ, Moore RA, McQuay HJ. Analysis of individual patient data from clinical trials: epidural morphine for postoperative pain. *Br J Anaesth*. 2009;103(6):874-81.
14. Mulroy MF. Epidural hydromorphone: a step closer to the view from the top. *Reg Anesth Pain Med*.

- 2010;35(4):333-4.
15. Leo S, Ocampo CE, Lim Y, Sia AT. A randomized comparison of automated intermittent mandatory boluses with a basal infusion in combination with patient-controlled epidural analgesia for labor and delivery. *Int J Obstet Anesth.* 2010;19(4):357-64.
  16. Bonnet MP, Mignon A, Mazoit JX, Ozier Y, Marret E. Analgesic efficacy and adverse effects of epidural morphine compared to parenteral opioids after elective caesarean section: a systematic review. *Eur J Pain.* 2010;14(9):894 e1-9.
  17. Skupski DW, Abramovitz S, Samuels J, Pressimone V, Kjaer K. Adverse effects of combined spinal-epidural versus traditional epidural analgesia during labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;106(3):242-5.
  18. Chaney MA. Thoracic epidural anaesthesia in cardiac surgery – the current standing. *Ann Card Anaesth.* 2009;12(1):1-3.
  19. Hansdottir V, Philip J, Olsen MF, Eduard C, Houltz E, Ricksten SE. Thoracic epidural versus intravenous patient-controlled analgesia after cardiac surgery: a randomized controlled trial on length of hospital stay and patient-perceived quality of recovery. *Anesthesiology.* 2006;104(1):142-51.
  20. Landoni G. Epidural anesthesia and analgesia in cardiac surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2008;74(11):617-8.
  21. Bignami E, Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Boroli F, Messina M, Dedola E, et al. Epidural analgesia improves outcome in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;24(4):586-97.
  22. Royse CF. High thoracic epidural analgesia for cardiac surgery: time to move from morbidity to quality of recovery indicators. *Ann Card Anaesth.* 2009;12(2):168-9.
  23. Royse CF. High thoracic epidural anaesthesia for cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009;22(1):84-7.
  24. Sendasgupta C, Makhija N, Kiran U, Choudhary SK, Lakshmy R, Das SN. Caudal epidural sufentanil and bupivacaine decreases stress response in paediatric cardiac surgery. *Ann Card Anaesth.* 2009;12(1):27-33.
  25. Tenenbein PK, Debrouwere R, Maguire D, Duke PC, Muirhead B, Enns J, et al. Thoracic epidural analgesia improves pulmonary function in patients undergoing cardiac surgery. *Can J Anaesth.* 2008;55(6):344-50.
  26. Royse C, Remedios C, Royse A. High thoracic epidural analgesia reduces the risk of long-term depression in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;13(1):32-5.
  27. Wijeyesundera DN, Beattie WS, Austin PC, Hux JE, Laupacis A. Epidural anaesthesia and survival after intermediate-to-high risk non-cardiac surgery: a population-based cohort study. *Lancet.* 2008;372(9638):562-9.
  28. Bakhtiary F, Therapidis P, Dzemali O, Ak K, Ackermann H, Meininger D, et al. Impact of high thoracic epidural anesthesia on incidence of perioperative atrial fibrillation in off-pump coronary bypass grafting: a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134(2):460-4.
  29. Bromage PR, Burfoot MF. Quality of epidural blockade. II. Influence of physico-chemical factors; hyaluronidase and potassium. *Br J Anaesth.* 1966;38(11):857-65.
  30. Dayioğlu H, Baykara ZN, Salbes A, Solak M, Toker K. Effects of adding magnesium to bupivacaine and fentanyl for spinal anesthesia in knee arthroscopy. *J Anesth.* 2009;23(1):19-25.
  31. Wang X, Zhang X, Cheng Y, Li C, Zhang W, Liu L, et al. Alpha-lipoic acid prevents bupivacaine-induced neuron injury in vitro through a PI3K/Akt-dependent mechanism. *Neurotoxicology.* 2010;31(1):101-12.
  32. Singh R, Kumar N, Singh P. Randomized controlled trial comparing morphine or clonidine with bupivacaine for caudal analgesia in children undergoing upper abdominal surgery. *Br J Anaesth.* 2011;106(1):96-100.
  33. Choi PT, Beattie WS, Bryson GL, Paul JE, Yang H. Effects of neuraxial blockade may be difficult to study using large randomized controlled trials: the PeriOperative Epidural Trial (POET) Pilot Study. *PLoS One.* 2009;4(2):e4644.
  34. Davies RG, Myles PS, Graham JM. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy – a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth.* 2006;96(4):418-26.
  35. Horstman DJ, Riley ET, Carvalho B. A randomized trial of maximum cephalad sensory blockade with single-shot spinal compared with combined spinal-epidural techniques for cesarean delivery. *Anesth*

- Analg. 2009;108(1):240-5.
36. Macarthur A, Imarengiaye C, Tureanu L, Downey K. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of epidural morphine analgesia after vaginal delivery. *Anesth Analg*. 2010;110(1):159-64.
37. Macfarlane AJ, Pryn A, Litchfield KN, Bryden F, Young S, Weir C, *et al*. Randomised controlled trial of combined spinal epidural vs. spinal anaesthesia for elective caesarean section: vasopressor requirements and cardiovascular changes. *Eur J Anaesthesiol*. 2009;26(1):47-51.
38. Wang F, Shen X, Guo X, Peng Y, Gu X. Epidural analgesia in the latent phase of labor and the risk of cesarean delivery: a five-year randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2009;111(4):871-80.
39. Wang LZ, Chang XY, Liu X, Hu XX, Tang BL. Comparison of bupivacaine, ropivacaine and levobupivacaine with sufentanil for patient-controlled epidural analgesia during labor: a randomized clinical trial. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123(2):178-83.
40. Clemente A, Carli F. The physiological effects of thoracic epidural anesthesia and analgesia on the cardiovascular, respiratory and gastrointestinal systems. *Minerva Anesthesiol*. 2008;74(10):549-63.
41. Huang CH. Effect of cervical epidural blockade with 2% lidocaine plus epinephrine on respiratory function. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2007;45(4): 217-22.
42. Nolte JE, Dette F, Cassel W, Riese C, Augsten M, Koehler U. [Long-term opioid therapy and respiratory insufficiency during sleep]. *Pneumologie*. 2010;64(4):241-5.
43. Ulke ZS, Senturk M. Non-analgesic effects of thoracic epidural anesthesia. *Agri*. 2007;19(2):6-12.