

Uso de Opioides en la Analgesia Epidural Postoperatoria

Ernesto Nava y Lara*, Pedro Hernández Fabela**, José Luis Jiménez Gómez***, José Gerardo Blanco Becerra***, Sergio Dickter Cohen****

RESUMEN

En este estudio se hizo una revisión bibliográfica (1980 a 1994), en la cual se revisaron distintos opioides, los cuales son usados por vía epidural para el control del dolor en el periodo postoperatorio y con los cuales contamos en nuestro medio hospitalario. Se analizaron uno por uno de estos opioides, con el fin de corroborar que la vía epidural es una buena y segura opción para el control del dolor postoperatorio, y que todos los opioides en mayor o menor grado presentan efectos indeseables como son: náusea, vómito, prurito, sedación, llegando alguno de ellos a provocar depresión respiratoria con intervalos de apnea hasta de 30 segundos. La duración analgésica fue de 130 minutos hasta 20 horas dependiendo del tipo de opiáceo que se haya administrado. Debiéndose de seleccionar el opioide dependiendo del tipo de paciente, sitio de la cirugía, tipo de la cirugía y tiempo de estancia hospitalaria.

Palabras Clave: Analgesia: epidural, postoperatoria, escala visual análoga; Opioides: intratecal.

SUMMARY

OPIOIDS USES IN EPIDURAL POSTOPERATIVE ANALGESIA

This paper is a review (1980 to 1994) which analyzes various opioids and their use, in the management of pain in the postoperative period. Each and every opioid was analyzed to insure that the epidural route was an effective and safe method for providing

adequated pain control postoperatively as well as to dictate the presence of unwanted side-effects such as nausea, vomiting, itching, sedation and ultimately respiratory depression with period of apnea of up to 30 seconds. Analgesia varied from a 130 minutes to 20 hours depending on what opioid was used. Thus, opioid selection should consider patient characteristics, type and location of surgery and expected in-hospital stay.

Key Words: Analgesia: epidural, postoperative, visual analogue scale; Opioids: intratecal

En la actualidad existe una gran variedad de métodos y técnicas para el control del dolor agudo y crónico, por tanto no es aceptable que los enfermos cursen con dolor^{1,2}. El dolor es un proceso dinámico que abarca interacciones entre sistemas complejos ascendentes y descendentes.

La presencia del dolor agudo en el postoperatorio de nuestros pacientes nos estimula a buscar alternativas de manejo farmacológico para el control del dolor con técnica anestésicas adecuadas para minimizar el daño ocasionado a las diferentes estructuras de la economía orgánica con su deterioro funcional, dando como resultado mayor estancia cama-día-hospital^{1,3}; por lo que es importante que el personal médico y paramédico de un hospital conozcan las diferentes técnicas y métodos anestésicos y farmacológicos para el control o supresión del dolor agudo en el postoperatorio.

El dolor agudo en el postoperatorio tiene la función importante de que si no es aliviado, puede producir respuestas fisiológicas y psicológicas anormales que frecuentemente causan hasta la muerte del paciente^{4,5}. Estas respuestas autónomas pueden

*Anestesiólogo Hospital Mocol, **Anestesiólogo Hospital Inglés ABC, ***Anestesiólogo Hospital De Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), ****Gineco-Obstetra Hospital Inglés ABC. Correspondencia: Ernesto Nava y Lara. Galeana No. 23 Col San Angel, C.P. 01060, México D.F.

clasificarse en segmentarias suprasegmentarias y corticales^{3,5,6}.

Las respuestas segmentarias son acciones reflejas, que generalmente provocan los estímulos nociceptivos, de ésta manera, la estimulación de neuronas somatomotoras ocasionan un aumento en la tensión del músculo esquelético, lo que produce una disminución de la distensibilidad de la pared torácica y de ésta manera comprometerse la ventilación. La estimulación de neuronas simpáticas preganglionares en el cuerno anterolateral, ocasiona un aumento del gasto cardiaco (GC), frecuencia cardiaca (FC) y por tanto, aumento del consumo de oxígeno miocárdico, así mismo, se presenta vasoconstricción segmentaria que puede disminuir la función urinaria y el tono gastrointestinal, favoreciendo la aparición de un ileo⁷⁻⁹.

Las respuestas suprasegmentarias son el resultado de la estimulación de centros medulares, respiratorios y cardiovasculares, mediados por estímulos nociceptivos involucrando centros autónomos del hipotálamo (sobre todo simpático), estructuras límbicas y funciones neuroendócrinas caracterizándose por: hiperventilación, aumento del tono simpático, de la secreción de catecolaminas (cortisol), hormona de crecimiento (ACTH), glucagón y otras hormonas catabólicas. Todo lo anterior desencadena un aumento de las resistencias vasculares periféricas y un mayor gasto cardiaco^{1,2,10}.

Respuestas corticales: estas no sólo incluyen la percepción del dolor como sensación desagradable, sino también incluyen la iniciación de mecanismos dinámicos como es la ansiedad, aprensión y miedo. Se piensa que la ansiedad extrema pueda ocasionar un aumento de la viscosidad sanguínea del tiempo de coagulación, fibrinólisis y trastornos de la agregación plaquetaria^{2,10}.

Dolor no tratado en el trabajo de parto. El dolor de las contracciones uterinas tiene la función de señalar el inicio del trabajo de parto, pero si no es aliviado, puede ocasionar las siguientes alteraciones: aumento de la ventilación materna al doble o triple de lo normal, periodos de hipoventilación entre las contracciones que puede conducir a la hipoxia materna y, a su vez hipoxia fetal; aumento del gasto cardiaco entre 50 y 150%, aumento de la actividad simpática con una elevación de catecolaminas, cortisol, ACTH y esteroides. El dolor intenso por el trabajo de parto puede ocasionar alteraciones emocionales en la madre¹⁰.

FISIOLOGIA DEL DOLOR POSTOPERATORIO

El dolor en el postoperatorio forma parte del llamado dolor agudo, el cuál está constituido por una serie de experiencias emocionales y perceptuales displacenteras asociadas a respuestas reflejas autónomas, así como, a reacciones que involucran a la conducta. El dolor agudo tiene la función importante de advertir al ser humano que fisiológicamente hay una alteración en alguna parte del organismo y por tanto, sirve al médico como ayuda diagnóstica, así para normar y formar una conducta para su control^{3,10}.

El dolor producto de las heridas, ocasionan cambios bioquímicos locales que producen estimulación nociceptiva, la cual es traducida por los nociceptores en impulsos que son transmitidos del sitio del daño tisular a la medula espinal.

Los cambios bioquímicos locales son producidos por la liberación de sustancias químicas intracelulares hacia el líquido extracelular que rodea a las terminaciones nerviosas y de ésta manera induce el dolor; estas sustancias incluyen iones de potasio, hidrogeniones, ácido láctico, acetilcolina, histamina, 5 hidroxitriptamina, prostaglandinas, bradiquininas, sustancia P y otro tipo de proteínas. Estos agentes son conocidos como sustancias algésicas o algogénicas que estimulan a los nociceptores directamente y ocasionan su sensibilización, disminuyendo su umbral a la respuesta, de tal manera que estímulos inocuos provocan una respuesta nociceptiva y consecuentemente contribuyen a las respuestas segmentarias y corticales, la acción de estas sustancias algogénicas también puede ser indirecta al alterar el microambiente formado por músculo liso, capilares y fibras nerviosas simpáticas eferentes^{6,10,11}.

Otras sustancias que juegan un papel dentro de la percepción del dolor son los neuropéptidos y las monoaminas. Los neuropéptidos son los moduladores de las vías primarias, y siempre se producen como precursores de fragmentos largos que frecuentemente forman compuestos activos; son uno de los mayores transmisores en las vías aferentes. Otro péptido que juega un papel importante en la percepción del dolor es la colecistoquinina, la angiotensina II, y los péptidos vasoactivos intestinales. Los péptidos con actividad analgésica incluyen a la somatostatina, la calcitonina y algunas endorfinas. Estas últimas se encuentran, junto con sus receptores, en varias partes del SNC (cuernos dorsales, sustancia gris periacueductal, rafé y estructuras límbicas). Las betaendorfinas son derivados del mismo precursor como la hormona adrenocorticotrófica^{1,2,10}.

La noradrenalina y la serotonina no solamente transmiten señales inhibitorias del tallo cerebral al cuerno dorsal, sino que también contribuyen a la analgesia producida por morfina o ciertas formas de estres^{2,10,12}.

El dolor es captado por terminaciones nerviosas que tienen nombre de nociceptores, los cuales pueden ser: mecanorreceptores y nociceptores polimodales. Los mecanorreceptores no responden al calor o a la irritación química pero si a la presión fuerte, los axones de estos receptores son mielinizados, con un diámetro de 2 a 5 micras y con una velocidad de conducción de 2 a 25 mts. por segundo. Los receptores polimodales responden a la presión, calor y a las sustancias alógenicas, tienen axones no mielinizados, con un diámetro de menos de 2 micras y una velocidad de conducción de 2 mts. por segundo.

La unión de varios axones nociceptivos forman las vías aferentes del dolor, éstas vías aferentes pueden ser somáticas o viscerales según su origen; las vías aferentes somáticas conducen el dolor a través de dos tipos de fibras: las A delta que son mielinizadas de rápida conducción y que transmiten el dolor de tipo primario y las fibras C que no están mielinizadas son de conducción lenta y transmiten el dolor de tipo secundario, esto es, dolor pesado, sordo y poco localizado. Las fibras eferentes viscerales son también fibras A delta ó C, pero a diferencia de las vías somáticas, llegan a la médula espinal a través de nervios simpáticos, parasimpáticos y espláncnicos^{4,7,9}.

Las vías aferentes entran a la medula espinal por los cuernos dorsales en donde hacen sinápsis con diversos núcleos medulares que están localizados en algunas de las láminas de Rexed. En las láminas I, II, III se encuentran neuronas que responden solo al dolor fino; en la lámina V se encuentran núcleos neuronales que responden a estímulos mecánicos, químicos termales etc. Si los estímulos nociceptivos llegan al tallo cerebral, provocan respuestas reflejas suprasegmentarias, pero también pueden activar sistemas modulares descendentes supraespinales, si los estímulos llegan al cerebro despiertan mecanismos dinámicos que tienen que ver con la percepción del dolor y dependiendo de muchos factores que provocan ansiedad, aprensión, sufrimiento y cierto tipo de conducta^{2,10}.

Si los estímulos pasan a través de éstos sistemas medulares vía segmentaria, van a las vías ascendentes medulares, éstas vías pueden clasificarse en dos tipos: las vías oligosinápticas y las polysinápticas. Las vías oligosinápticas tienen una distancia intersináptica larga y cuentan con poca

sinápsis, tiene una velocidad de conducción rápida y llevan el dolor específico y localizado, constituye el clásico tracto espino-talámico lateral con sus segmentos cruzados. Las vías polysinápticas tiene una distancia intersináptica corta, mucha sinápsis y la conducción lenta, no tienen una organización somatotópica y forman parte de la substancia reticular ascendente^{1,2,10}.

CAMBIOS NEUROENDOCRINOS EN EL ESTADO POSTOPERATORIO

Si no existe un buen control del dolor postoperatorio, se puede perpetuar un estado de tensión que estimula la producción de las llamadas hormonas del estres; éstas inducen un estado metabólico caracterizado por aumento del catabolismo proteico, glucogénesis, resistencia de la insulina, hiperglicemia y lipólisis¹³⁻¹⁵. Así mismo hay elevación de la hormona de crecimiento, vasopresina y beta endorfinas^{16,17}. También hay una alteración en la respuesta inmune que se traduce en: reducción en el número y la función de los linfocitos y granulocitos. Es primordial e importante un buen control del dolor postoperatorio para así bloquear los estímulos nociceptivos que desencadenan la respuesta al estres¹⁸⁻²⁰.

METODOS PARA LA EVALUACION CLINICA DEL DOLOR

Existen dos métodos para la evaluación del dolor: subjetivo y objetivo. El subjetivo tiene la ventaja que puede ser aplicado en el postoperatorio inmediato, son fáciles de aplicar, no se necesita metodología compleja.- El EVA (escala visual análoga) es una escala descriptiva simple^{1,2,10}.

FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMICA DE LOS FARMACOS POR VIA EPIDURAL

La aplicación de un fármaco por vía epidural para la analgesia postoperatoria fue informada por primera vez en 1949 con el uso de anestésicos locales^{1,10,17}.

Los receptores opiáceos medulares fueron descubiertos a fines de 1970, Esto dio auge a ésta técnica ya que empezó a utilizarse la morfina por vía epidural, produciendo una analgesia igual a los anestésicos locales. Esta técnica tiene un índice terapéutico bajo y una gran variedad de respuesta en cada paciente. Los opioides por esta vía tienen la

capacidad de estimular a los receptores de las encefalinas (receptores sigma), éstos receptores se encuentran en las terminaciones nociceptivas y tienen la característica de que al ser estimulados inhiben la liberación de la sustancia P, que es un neurotransmisor excitatorio, responsable de la transmisión postsináptica de impulsos dolorosos. La farmacocinética y la farmacodinamia de los opioides a nivel del canal medular se basa sobretodo, en la liposolubilidad, niveles plasmáticos preexistentes, afinidad por unión a receptores, volumen de inyección y peso molecular. La liposolubilidad es determinante en el tiempo de instalación del efecto, la distribución del opioide y la duración de la analgesia^{1,5,13}, por lo tanto, entre menos liposoluble sea el opioide tiene menor tiempo de latencia, una mayor diseminación por dermatomas y un mayor tiempo de duración, la morfina es la menos liposoluble pero causa una depresión más tardía^{3,12,13}.

Anestésicos locales: los anestésicos locales se han aplicado por vía epidural e intratecal para la anestesia quirúrgica desde principios de 1900. Hay estudios que se han utilizado por vía epidural para el tratamiento del dolor después de la cirugía abdominal alta, abdomen bajo, torácico y ortopédica. Todos los anestésicos locales tienen las siguientes propiedades: alta liposolubilidad, un logaritmo negativo de constante de disociación de 8 a 1 para la bupivacaína y 7.7 para la lidocaína. Por su alta liposolubilidad al depositarse en el espacio epidural difunde rápidamente a través de la duramadre al líquido cefaloraquídeo hasta la médula espinal, donde bloquea la transmisión neuronal en el supuesto sitio de acción. En orden creciente de bloqueo las pequeñas fibras simpáticas postganglionares se bloquean fácilmente, seguidas por las sensitivas y por último las fibras motoras. El grado de bloqueo depende de las concentraciones y el volumen del anestésico local^{13,19}.

Los anestésicos locales epidurales al parecer controlan los estímulos nociceptivos que desencadenan el estrés^{21,22}. Dentro de los anestésicos locales que se han estudiado más para el control del dolor postoperatorio está la bupivacaína. En un estudio realizado por Sprotte en pacientes a la que se le realizó cirugía vaginal se reporta una analgesia de 116 min. sin alteraciones o reacciones secundarias²³.

Gamain y Cols. realizaron un estudio en pacientes post-traumatizados de tórax, con bupivacaína al 0.5% en infusión continua y en bolos, la calidad de la analgesia fue buena mejorando la ventilación y sin alterar la hemodinamia²⁴.

OPIOIDES POR VIA EPIDURAL

Morfina

La morfina es un opioide agonista que se empezó a utilizar por primera vez en 1979, después del descubrimiento de los receptores opioides en las astas posteriores de la médula espinal^{1,3,13}. Aunque inicialmente fue motivo de debate, se piensa que el sitio de acción de éstos receptores es a nivel medular^{12,15}. Estudios realizados en pacientes de cirugía ortopédica, abdominal, torácica y obstétrica a quienes se les administró morfina por vía epidural, produjeron una mejor analgesia y prolongada duración, que la producida por morfina a dosis bajas por vía intramuscular o intravenosa^{10,20}. A diferencia de otros opioides, es relativamente insoluble en lípidos, con un coeficiente octanol-agua 1.42 por tanto, explica su penetración lenta a través de la duramadre a partir del espacio epidural y por tanto su inicio es lento de 45 a 60 min.¹⁵, con un tiempo de duración de 2.5 a 14 hrs.

Se han realizado estudios comparando la morfina y el sufentanyl, efectuados por Sinatra y Cols. en 1991³¹, en pacientes femeninas sometidas a cirugía ginecológica mayor, encontrando a las que se les suministró sufentanyl (30 µg). por vía epidural una buena analgesia y con menos efectos secundarios, y las que recibieron morfina requirieron la administración de algún analgésico no opioide.

Meperidina

Poco después del descubrimiento de los efectos de la morfina por vía epidural, se utilizó la meperidina, su coeficiente de partición octanol-agua es aprox. 40 veces mayor que la morfina y por ello, cuando se administra por vía epidural penetra a la duramadre con rapidez, iniciándose la analgesia en 15 a 30 min.^{3,25}. Dentro de los estudios que se han efectuado con éste fármaco a dosis de 30 mg. diluidos en 9 ml. de solución fisiológica nos da un excelente analgésico con mínimos efectos secundarios como son la náusea y el vómito^{3,25}.

Fentanyl

Este es un opioide que se absorbe rápidamente en el espacio epidural, por ser un medicamento muy liposoluble^{3,11} evita la circulación cefálica y por tal razón la depresión respiratoria tardía^{9,11,26}.

Para cirugía de abdomen alto y bajo se han utilizado dosis de 50 a 100 µg por vía epidural en el postoperatorio dando como resultado un muy buena

analgesia^{9,27,28}. El fentanyl es 800 veces más liposoluble que la morfina³. En cirugía de abdomen alto la dosis que se requiere es de 100 a 200 µg^{3,27,29}, el tiempo de inicio de acción de la analgesia es de 15 a 30 min. y el tiempo de duración es de 2 a 5 hrs promedio²⁹. Se ha observado que la depresión respiratoria es mínima cuando se administra solo, pero acompañada de algún sedante del tipo de las benzodiazepinas se presenta con más frecuencia. Los efectos indeseables como el prurito se presenta en un 30 a 50 %, la náusea y el vómito al rededor del 5 %. Su uso ha sido tanto en infusión como en bolos^{11,20}. Pierrot M. en 1982 hizo un estudio en 10 pacientes ortopédicos administrando fentanyl 5 µg/kg. en un solo bolo, observando depresión respiratoria, disminución de la PCO₂, pero con buena analgesia¹⁷. Francke en 1988 administró en 40 pacientes en trabajo de parto y con una dilatación entre 3 y 5 cm. 100 µg de fentanyl, dando una buena analgesia hasta por 130 min. no encontrándose la presencia de efectos adversos como prurito, náusea ó vómito³⁰.

Dezeros y Cols. en 1988 administraron 50 µg de fentanyl conjuntamente con bupivacaína al 0.25% en 40 pacientes en trabajo de parto, midiéndose los niveles plasmáticos del opioide encontrándose que en la madre fueron de 0.74 a 0.13 ng/ml y en el feto o recién nacido de 0.36 a 0.04 ng/ml, éstas concentraciones fueron menores que en estudios previos en los recién nacidos^{21,22}. Schmitz y Cols. en 1990 observan que en 12 pacientes parturientas con sufrimiento fetal agudo, de los cuales 5 recién nacidos requirieron reanimación, y a los 5 min. su APGAR fue óptimo²¹, concluyéndose que no existe correlación entre los niveles plasmáticos observados tanto en la madre como en el recién nacido^{21,30}, en este estudio se utilizaron dosis de 150 µg de fentanyl sin repercusiones posteriores en los recién nacidos.

Sufentanyl

Este opioide se absorbe rápidamente en el espacio epidural debido a su alta liposolubilidad, el doble con respecto al fentanyl, por su mayor potencia y su fijación al receptor se pensó que podría proporcionar una analgesia similar al fentanyl y a llenado las expectativas. Mc Grady y Cols. en 1993 reportaron el caso de una paciente la cual presento metástasis de cáncer gástrico aunado a su embarazo, administrándosele 15 µg de sufentanyl por vía epidural logrando controlar el dolor con mínimos efectos secundarios⁶. Sinatra y Cols. hicieron un estudio comparativo entre el sufentanyl 30 µg vs morfina 3

mg por vía epidural encontrando una mejor analgesia y menos efectos secundarios con el uso del sufentanyl³¹. Zeiler y Cols. en 1991 reportaron la eficacia y los efectos secundarios del sufentanyl en infusión continua previo a la administración de 1 bolo de 30 µg en 28 pacientes sometidos a una laparotomía exploradora encontrando que los pacientes que recibieron 15 µg/hr tuvieron mejor efecto analgésico que con dosis menores, teniendo como efectos indeseables la náusea y el vómito, y en los pacientes que previamente se les administró un bolo de 30 µg se observó una instalación rápida de la analgesia pero también sedación y depresión respiratoria con intervalos de apnea hasta de 30 seg⁷. Graff y Cols. utilizaron éste opioide para analgesia postoperatoria a dosis respuesta en pacientes intervenidos de cirugía ginecológica con bolos de 25, 40, 55 y 70 µg diluidos en 10 ml de solución salina, presentándose la analgesia mas rápidamente en los grupos de más altas dosis, siendo también éstos grupos significativamente de más larga duración de la analgesia, la cual varió de 3 a 5 hrs no encontrando diferencias significativas en cuanto a la frecuencia respiratoria, nivel de sedación durante las primeras 24 hrs o incidencia de náusea, vómito ó prurito. De 41 pacientes solamente uno presentó depresión respiratoria, concluyéndose que son suficientes bolos de 40 - 55 µg para producir buena analgesia postoperatoria en pacientes expuestas a cirugía de abdomen bajo no siendo recomendables dosis mayores⁸.

Verborgh y Cols. en 1994 hicieron un estudio comparativo del uso del sufentanyl por dos vías: lumbar y torácica a dosis de 50 µg y 75 µg respectivamente teniendo buena analgesia, estabilidad hemodinamica y cardiovascular en pacientes que fueron sometidos a colecistectomía⁹, presentándose depresión respiratoria por la vía epidural lumbar que por la vía torácica (interpleural). Haak Van Der Ley F. y Cols. en 1994 compararon 2 niveles de administración de sufentanyl 30 µg a nivel lumbar y torácica concluyendo que la vía torácica tiene mejor control del dolor que la lumbar, observándose en ésta última mayor incidencia de hipotensión³².

Buprenorfina

Es un opiáceo cuya acción a nivel de receptores no es totalmente agonista ni completamente antagonista, es decir es un agonista parcial, de gran liposolubilidad y de gran capacidad de enlace con los receptores morfínicos. Su actividad agonista es de 30 - 60 veces mayor a la de la morfina, por vía epidural

inicia su efecto a los 15 min. aprox., con analgesia máxima entre los 60 - 90 min. y con una duración aprox. de 8 - 20 hrs³³, con una dosis de 0.3 mg³⁴ en un paciente de 70 kg de peso.

La absorción de los opioides liposolubles en el espacio epidural es muy similar a la de los anestésicos locales con lo cual se obtiene un efecto analgésico segmentario rápido³³, dentro de sus efectos secundarios el porcentaje de depresión respiratoria es muy baja, presentándose la náusea y el vómito en la misma frecuencia que con el fentanyl, alfentanil y morfina³⁵⁻³⁷, no presentándose prurito, retención urinaria, hipotensión y sedación^{36,37}.

CONCLUSIONES

La vía epidural ha demostrado ser una buena opción para el control del dolor en el paciente postoperado de cirugía torácica, abdomen alto y bajo y cirugía ortopédica. En México contamos con todos los opioides excepto oximorfona. Antes de considerar que tipo de analgésico se va administrar por vía epidural, debemos valorar el estado psíquico, así como el tipo de cirugía y duración de la misma, considerando su acción y efectos secundarios. Estos efectos secundarios, náusea, vómito y depresión respiratoria se presentan entre un 30 a 40%, entre más liposoluble es el medicamento más náusea y vómito se presenta, y entre menos liposolubles causan mayor depresión respiratoria. Para prevenir estos efectos secundarios, que además son muy molestos se sugiere administrar anti H2 (Ranitidina) 5 aminotriptilina, Ondansetron y Metoclorpramida para aumentar el vaciamiento gástrico en la paciente embarazada.

Otra de las situaciones que nos ha permitido analizar la literatura médica, que es aconsejable y controlable la analgesia epidural por infusión más que por bolos.

REFERENCIAS

1. Sandler AN, Benumof JI. Conceptos actuales en el control del dolor agudo. *Clinicas de Anestesiología de Norteamérica*; 1992; Vol 2, 337-353
2. Gregg R. Spinal Analgesia; Management of postoperative pain. *Anesthesiol Clin North Am* 1989 7; 240-260
3. Prys-Roberts C, Hug CC Jr. Farmacocinética de los anestésicos.. Editorial Interamericana. 163-202; 1986.
4. Verborgh C, Clays M, Vanlersberghe C, Camu F. Postoperative pain treatment after cholecystectomy with epidural sufentanyl at lumbar or thoracic level. *Acta Anesthesiol Scand* 1994; 38; 218-222.
5. Girotra S, Kumar S, Rajendran KM. Caudal buprenorphine for postoperative analgesia in children. A comparison with intramuscular buprenorphine. *Acta Anesthesiol Scand* 1993; 37;

- 361-364.
6. Grady EM, Malinow AM, Paly DA, Mokriński BK. Metastatic pain in the parturient. Treatment with patient controlled epidural sufentanyl. *Acta Anesthesiol Scand*: 1993;37: 594-596
7. Zeiler D, Muller H, Hempelmann G. Continuous epidural application of sufentanyl for postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1991;40: 543-548.
8. Graf G, Sinatra R, Chung J, Frasca A, Silverman DG. Epidural sufentanyl for postoperative analgesia: dose-response in patients recovering from major gynecology surgery. *Anesth Analg* 1991;73: 405-409.
9. Lytle SA, Goldsmith DM, Neuendorf TL, Lowry ME. Postoperative analgesia with epidural fentanyl. *J Am Osteopath Assoc* 1991;91: 547-550.
10. Fugarolas GW, Carballar LA, Prado PF, Cano OF, Odor GA. Control del dolor postoperatorio. *Rev Mex Anest* 1990;13: 79-100.
11. Sevarino FB, McFarlane C, Sinatra RS. Epidural fentanyl does not influence intravenous PCA requirements in the post-cesarean patient. *Can J Anaesth* 1991;38: 450-453.
12. Tanaka M, Watanabe S, Endo T, Okane M, Hamaya Y. Combination of epidural morphine and fentanyl for postoperative analgesia. *Reg Anesth* 1991;16: 214-217.
13. Bartholdy J, Sperling M, Ibsen K, Eliase N, Mogassen T. Postoperative infiltration of the surgical area enhances postoperative analgesia of a combined low-dose epidural bupivacaine and morphine regimen after upper abdominal surgery. *Anesthesiology* 1990;73: 830-833
14. Seeling W, Kustermann J, Schneider E. Postoperative epidural analgesia via catheter following abdominal surgery. Epidural bupivacaine versus buprenorphine. *Reg Anaesth* 1990;13:78-87
15. Cohen SE, Subak LL, Brose WG, Halpern J. Analgesia after cesarean delivery: patient evaluations and costs of live opioid techniques. *Reg Anaesth* 1991;16: 141-149.
16. Hennek K, Sydow FW. Thoracic epidural anaesthesia for intra- and postoperative analgesia in lung resection. A comparative examination with regard to stress reaction and postoperative lung function. *Reg Anaesth* 1984;7-4 (115-124)
17. Pierrot M, Blaise M, Dupuy A. Epidural analgesia with high dosage of fentanyl: failure of the method in early postoperative Kinesitherapy after knee surgery. *Can Anaesth Soc J* 1982;29:587-592
18. Zeiderman MR, Welch EA, Clark RG. Influence of epidural analgesia upon postoperative fatigue. *Br J Surg* 1991;78: 1457-1460.
19. Boudreault D, Brasseur L, Sami I, Lemoing JP. Comparison of continuous epidural bupivacaine infusion plus either continuous epidural infusion or patient-controlled epidural injection of fentanyl for postoperative analgesia. *Anesth Analg* 1991;73: 132-137.
20. Welch EA, Breen DP. Patient-controlled on-demand epidural fentanyl. A comparison of patient controlled on-demand fentanyl delivered epidurally or intravenously. *Anaesthesia* 1991;46:438-441.
21. Schmitz P, Heinrich J. Effects of fentanyl-epidural analgesia during parturition on fetal heart rate, uterine activity and postnatal adaptation. *Zentralbl Gynakol* 1990;12:689-695
22. Dezeres G, Levron JC, Simon A, Taureau I, Roullier MA. Long duration epidural analgesia in labour by an association of bupivacaine and fentanyl. *Agressologie* 1988;29:33-37
23. Sprotte G, Rietbrock I, Lehmann V, Roebke A. Differential epidural analgesia for vaginal delivery. A randomized study of its influence on the progress and mode of delivery. *Reg Anaesth* 1981;4:49-57
24. Salomaky TE, Laitinen JO, Nuutinen LS. A randomized double-blind comparison of epidural versus intravenous fentanyl infusion for analgesia after thoracotomy. *Anesthesiology* 1991;75:790-795.
25. Celleno D, Capogna G, Sebastiani M, Constantino ;, Muratori F, Cipriani G. Epidural analgesia during and after cesarean delivery. Comparison of five opioids. *Reg Anesth* 1991;16: 79-93

26. Badner NH, Reiner EJ, Komar WE, Moots CA. Low dose bupivacaine does improve postoperative epidural fentanyl analgesia in orthopedic patients. *Anesth Analg* 1991;72: 337-341.
27. Lytle SA, Goldsmith DM, Neuendorf TL. Combining epidural fentanyl and lidocaine for postoperative pain. *J Am Osteopath Assoc* 1991;91: 1209-1212, 1221-1222.
28. George KA, Wrigth PM, Chisakuta A. Continuous thoracic epidural fentanyl for post-thoracotomy pain relief: With or without bupivacaine. *Anaesthesia*. 1991;46:732-736.
29. Coe A, Sarginson R, Smith MW, Donnelly RJ, Russel GN. Pain following thoracotomy. A randomized, double-blind comparison of lumbar versus thoracic epidural fentanyl. *Anaesthesia*. 1991;46: 918-921.
30. Francke A, Frahm R. Epidural analgesia using fentanyl registered - an alternative method for labor pain relief. *Zentralbl-Gynakol* 1988;110:215-223
31. Sinatra RS, Sevarino FB, Chung JH, Graf G, Paige D, Takala V, Silverman DG. Comparison of epidurally administered sufentanyl-morphine combination for postoperative analgesia. *Anesth Analg* 1991; 72: 522-527.
32. Haak-Van Der Ley F, Van Kleef JW. An intra-operative comparison of lumbar with thoracic epidural sufentanyl for thoracotomy. *Anesthesia* 1994;49:119-124.
33. De Castro J. Epidurale Opiate-Analgesie Stuttgart: Fischer Verlag 1981.
34. Lecron L, Toppet-Balatoni J, Bogaert S. Essais comparatifs des diferentes techniques antalgiques par voie medullaire. Utilisation des morphiniques. *Anesth Analg* 1980; 37: 549-556.
35. Plancarte R, Ramirez GA, Mille E. Analgesia postoperatoria por vía epidural. Estudio doble ciego entre buprenorfina y meperidina. *Rev Mex Anest* 1992;15:18-22.
36. Crusbasik J, Magora F. relative epidural analgesic potencies- of opiate in treatment of postoperative pain. *Anesth Analg* 1990; 70: s60.
37. Carranza Cortez JL, Zepeda Olivares S. Buprenorfina vs. fentanyl por vía epidural. Estudio clínico comparativo de la actividad analgesica en el postoperatorio inmediato. *Rev Mex Anest* 1992;15: 67-71.