

Analgesia Epidural Posoperatoria Comparando Buprenorfina - Fentanyl

Isabel González Barrera*, Jorge Cuenca Dardon[§]

RESUMEN

El presente trabajo es un estudio prospectivo, comparativo y longitudinal, el cual fue realizado en el Hospital General Balbuena de los Servicios de Salud del D.D.F., durante el trimestre comprendido de Abril a Junio de 1993. Para evaluar la utilidad en el manejo del dolor pos-operatorio con clorhidrato de buprenorfina y fentanyl, se llevó a cabo una investigación prospectiva, longitudinal y comparativa con 30 pacientes de ambos sexos, ASA I - III, sometidos a cirugía bajo bloqueo epidural, divididos aleatoriamente en dos grupos de 15 sujetos cada uno; al grupo A se le suministró en el postoperatorio inmediato 300 µg de clorhidrato de buprenorfina por vía epidural; el grupo B se administraron 150 µg de Fentanyl por la misma vía. Se estimó la intensidad del dolor mediante la escala visual análoga (EVA), observando diferencias significativas entre ambos grupos; se evidenció un efecto substancial sobre la tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, frecuencia respiratoria y frecuencia cardíaca, en ambos grupos. Sin embargo, manifestaron una mayor frecuencia de náuseas, vómitos y sedación en el grupo A. Concluimos que estos fármacos son útiles en el control del dolor posoperatorio, por esta vía.

SUMMARY

BUPRENORPHINE VS FENTANYL FOR POSTOPERATIVE EPIDURAL ANALGESIA

The current prospective, comparative, longitudinal study, was made in the Hospital Balbuena the S.S..D.D.F. during April and June the 1993. To evaluate the efficacy of buprenorphine vs fentanyl,

*Médico Residente de los Servicios de Salud del Departamento del Distrito Federal. § Médico adscrito a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital General Xoco. Hospital General Balbuena de los servicios de salud del Departamento del Distrito Federal. Correspondencia: Isabel González Barrera. Macedonia # 3, Col. Lomas Estrella, Delegación Iztapalapa, México, D.F.

we conducted a prospective study in 30 patients, in physical state ASA I-III, who underwent surgery under epidural anesthesia. They were randomly divided in two groups of 15 patients each. Group A patients received buprenorphine under epidural of 300 µg, when the surgery was finished and recovery of consciousness and pain perception begun. In group B patients received fentanyl under epidural of 150 µg under the same conditions. Assessment of pain was performed by the visual analogue scale (VAS), and showed significant differences between the two groups. There were important changes in SBP, DBP, RR and HR in both groups. However, group 2 had a higher incidence of nausea, vomiting and sedation. We conclude the buprenorphine vs fentanyl is useful in pain control during the postoperative period.

Key Words: Pain postoperative. Analgesics; opioids, buprenorphine vs fentanyl.

El dolor es una experiencia personal. El proceso doloroso no se inicia con la estimulación de los receptores, más bien la lesión o enfermedad produce señales neurológicas que se generan en el SNC. El dolor es un proceso dinámico que envuelve interacciones continuas entre sistemas ascendentes y descendentes¹.

Las investigaciones sobre el dolor, desde los comienzos de este siglo, han sido dominados por el concepto de que es una experiencia puramente sensitiva.

Sin embargo se habla también de un factor afectivo que suele ser desagradable, requiere de nuestra atención inmediata, perturba la conducta y el pensamiento corriente, lo cual origina que el organismo realice actividades encaminadas a detener el dolor tan pronto como sea posible.

Estas y otras consideraciones llevaron a pro-

poner que existen tres determinantes psicológicas principales en el dolor: 1) la discriminatoria sensitiva; 2) la motivacional afectiva y 3) la cognoscitiva evaluadora.

Estas tres dimensiones de la experiencia del dolor son ayudadas por sistemas fisiológicos especializados en el encéfalo. Se sabe que estas tres categorías de actividad interactúan entre sí para proporcionar información perceptiva sobre la localización magnitud y propiedad espacio temporales de los estímulos dolorosos, tendencia motivacional hacia el escape o el ataque, información cognoscitiva en base a experiencias pasadas y probabilidad del pronóstico de las distintas estrategias de respuesta. Las tres formas de actividad pueden influir sobre los mecanismos motores causales del tipo complejo de las reacciones francas que caracterizan al dolor^{2,3,4}.

Aunque el opio es bien conocido por sus propiedades narcóticas y psicomiméticas desde por lo menos el siglo III a.C. no fue hasta 1803 cuando la morfina fue aislada entre los más de 300 alcaloides del opio. Hoy en día la búsqueda de opiáceos similares a la morfina se ha centrado primordialmente, en aislar la actividad analgésica de las propiedades no deseadas, tales como cambios en la función del Sistema Nervioso Autónomo y depresión respiratoria.

Los opiáceos son en la actualidad agentes analgésicos y anestésicos establecidos. Durante décadas los opiáceos han sido sinónimo de analgesia, pero en los años sesenta el opiáceo prototipo de la morfina, se convirtió también en un anestésico popular tras un importante trabajo de Lister y col. (1964) sobre el empleo de la morfina intravenosa en enfermedad cardiovascular⁵⁻⁸.

Antes de esto, a principios del siglo, la morfina se había utilizado como agente anestésico, particularmente en combinación con la escopolamina, pero posteriormente disminuyó su utilización.

La reaparición de la morfina como agente anestésico tanto como anestésico principal como formando parte de la anestesia balanceada, puede basarse en la especificidad de los opiáceos por los receptores distribuidos heterogéneamente en el sistema nervioso central y sus capacidad para inducir, a dosis suficientes analgesia y anestesia. (1982)⁸.

En el SNC se demostró la existencia de receptores específicos de los opiáceos, lo que impulsó la búsqueda de sustancias opioides. El aislamiento y la identificación de la metionina y la leucina-enkefalina como ligandos opioides endógenos (Huges y cols., 1975)⁸ las consiguientes demostraciones de la existencia de familias de péptidos opioides proporciona-

ron un gran empuje a la investigación sobre morfínicos e importantes avances de nuestra gran comprensión de los mecanismos analgésicos⁹⁻¹¹.

La identificación de péptidos opiáceos endógenos (ENDORFINAS) seguida de la confirmación de receptores altamente específicos, ha logrado que se comprenda el mecanismo de acción y farmacología de los narcóticos.

Aparentemente el organismo puede liberar endorfinas en respuesta al dolor u otro estímulo: estos péptidos opiáceos se unen a múltiples tipos de receptores opiáceos para modificar la transmisión de las vías del dolor⁹⁻¹¹.

Los receptores μ están presentes en gran cantidad, en la corteza cerebral, el tálamo y la región gris periacueductal. También hay probablemente en menor cantidad en la médula espinal. Los receptores μ parecen mediar los efectos conocidos tradicionales en los opioides, incluyendo: analgesia, depresión respiratoria, euforia y la capacidad para producir dependencia física.

Las beta endorfinas, la meperidina y el fentanyl se unen a los receptores μ .

Los receptores κ están relacionados probablemente con la anestesia espinal, sedación y miosis. Existen pruebas de que los receptores κ no producen depresión respiratoria.

Aparentemente los receptores σ median la taquicardia, la taquipnea, midriasis, disforia. Los receptores δ parecen mediar la respuesta de los receptores μ . El papel de los receptores ϵ aún no está bien determinado¹⁰⁻¹².

La buprenorfina es un analgésico opiáceo derivado de la tabaína, el cual tiene propiedades tanto agonistas como antagonistas. Es altamente liposoluble, tiene un coeficiente de partición octanol: agua de 2320. Lo anterior le permite un paso rápido de la barrera hemato-encefálica, iniciando su acción de la inyección IV a los 5 minutos¹⁰⁻¹².

La buprenorfina es una agonista parcial de los receptores μ , tiene 50 veces mayor afinidad por estos receptores que la morfina. Posee una potencia analgésica relativa 30 veces mayor, es decir, 0.3 mg de Buprenorfina equivalen a 10 mg de Morfina. La duración de acción es de 6 a 8 hrs., su acción prolongada no depende de su vida media plasmática ya que ésta es de 3 a 5 hrs., más bien se deba a su lenta disociación del complejo Buprenorfina-receptor.

No hay relación directa entre la concentración plasmática y los efectos farmacológicos de la buprenorfina. El 96% del fármaco se encuentra unido a proteínas. Aproximadamente dos tercios de la dro-

ga aparecen sin cambios en la bilis, excretándose por heces el restante sin alteraciones. El resto se excreta en la orina como metabólico N-desaquilados y conjugados inactivos. Los principales metabolitos son el 3-Glucorónido y la Norbuprenorfina. Los principales efectos colaterales de la Buprenorfina son: la somnolencia que se produce en el 30% de los pacientes, náuseas y vómito, cuya incidencia es del 15%. La disforia es un efecto raro con esta droga, a diferencia de fármacos análogos. La depresión respiratoria ha sido un efecto excepcional, no se ha aclarado si existe un efecto techo aparte de este efecto. La principal aplicación clínica de la Buprenorfina es para producir analgesia postoperatoria, aunque también se ha empleado como suplemento en la anestesia general¹³.

Se ha demostrado que el dolor postoperatorio de intensidad variable, en número elevado de casos es de moderado a intenso. Aunado a esto existen consecuencias sobre la función pulmonar, cardiovascular y el metabolismo. Por otra parte se ha observado que el dolor postoperatorio después de la cirugía ortopédica, torácica y abdominal es intenso sobre todo después del primer día postoperatorio, tomando en cuenta lo anterior se han investigado técnicas anestésicas y agentes farmacológicos para el dolor postoperatorio siendo estos la mayoría derivados del opio¹⁴. La analgesia postoperatoria con opioides ofrece beneficios terapéuticos como son: analgesia intensa y más duradera que con opioides sistémicos, el efecto es segmentario, no interfiere con otras modalidades sensoriales, no provoca bloqueo motor, ni autónomo y finalmente existe mejoría de la función pulmonar, en comparación con otras técnicas analgésicas^{15, 16}.

El dolor agudo postoperatorio es un problema al cual se le ha dedicado poca atención, por considerarse de poca importancia, pero cuando se maneja en forma adecuada, no sólo causa un malestar innecesario al sujeto, sino también puede elevar la morbilidad. Durante muchos años la ruta de administración de agentes farmacológicos para el control del dolor postoperatorios ha sido la vía intramuscular, para posteriormente pasar a la vía intravenosa. Sin embargo estas no deben ser consideradas como las únicas vías para el tratamiento del dolor postoperatorio.

Existen nuevas alternativas, incluyendo la vía epidural, la cual ha demostrado proveer significativamente una mejor analgesia en el postoperatorio^{15, 16}.

El uso de esta técnica está asociado con una disminución en la: 1) morbilidad; 2) mejoría en la función pulmonar; 3) deambulación temprana y 4) una menor estancia intrahospitalaria. El objetivo principal del presente trabajo es: 1) evaluar la calidad de

la analgesia postoperatoria de la Buprenorfina con respecto al Fentanyl, administrados por medio de catéter epidural; 2) evitar la administración de analgésicos sistémicos; 3) dar la mayor analgesia posible; 4) permitir la deambulación temprana; 5) evitar complicaciones postoperatorias; 6) evaluar la incidencia de efectos colaterales y 7) disminuir la estancia hospitalaria¹⁶⁻¹⁸.

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio fue realizado en el Hospital General Balbuena de los Servicios de Salud del Departamento del Distrito Federal durante el trimestre comprendido entre Abril y Junio de 1993, previa aceptación de todos los pacientes incluidos y aprobación del Comité de Bioética del Hospital.

La población se integró por dos grupos seleccionados de forma aleatoria, el grupo A y el grupo B, constituidos cada uno por 15 unidades formando un total de 30 pacientes.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: 1. ambos sexos, 2. edad comprendida 18 - 70 años, 3. peso entre 40 y 90 Kg, 4. pacientes cuyo procedimiento quirúrgico ortopédico, de cadera y fémur., 5. estado físico ASA I a III, 6. cirugía electiva y de urgencia.

Fueron excluidos los pacientes con algunos de los siguientes criterios: 1. Pacientes que no aceptaron el procedimiento, 2. Estados de hipotensión, 3. Alteraciones de la función hepática, 4. Farmacodependencia, 5. Alérgia a los medicamentos en estudio, 6. Antecedentes de crisis convulsivas, 7. Trastornos de la coagulación, 8. Infección o deformación en el sitio de la punción, 9. Pacientes psiquiátricos, 10. Cardiopatías II y III y 11. Pacientes con estado físico de ASA IV y V.

Los criterios de eliminación fueron los siguientes: 1. Procedimientos que ameritan cambios de técnica anestésica; 2. Complicaciones quirúrgicas; 3. Punción accidental e inadvertida de Duramadre; 4. Punción vascular; 5. Hipersensibilidad a los medicamentos y 6. Muerte del paciente.

Todos los pacientes fueron valorados en la visita preanestésica un día antes los de cirugía electiva, y a su ingreso a quirófano los de cirugía de urgencia, para determinar su estado físico ASA y decidir su inclusión o exclusión del estudio.

Los dos grupos de pacientes fueron monitorizados tipo I (Frecuencia cardíaca, Frecuencia Respiratoria, Tensión arterial y Temperatura) a través de estetoscopio precordial, tensiometro aneroides,

termómetro, registrándose lo signos báseles, y se les canalizó una vena periférica por la cual fueron administrados los líquidos paraenterales.

La medicación preanestésica en ambos grupos consistió en Atropina a dosis ponderales de 10 a 20 μg IV 2 minutos después de la canalización en caso de requerir anticolinérgico. Se administró una carga previa de 10 a 15 ml/kg/peso de solución Hartman y/o Sol fisiológica al 0.9% diez minutos antes de iniciar el procedimiento anestésico.

En los pacientes del grupo A y B se siguieron los pasos que se mencionan a continuación: 1) previa la toma de signos vitales y la carga de líquidos, se toman nuevamente signos vitales; 2) se coloca al paciente en decúbito lateral, se flexionan las piernas a nivel de la cintura y se da posición a la cabeza, si es necesario se coloca la almohadilla a nivel de la cabeza; 3) A continuación se identifica el espacio a bloquear, se realiza la antisepsia de la región y se coloca campo estéril; 4) Una vez identificado el espacio que puede ser entre T_{12} - L_3 previa infiltración local con lidocaína al 1% sin epinefrina, se identifica espacio a Bloquear; 5) se introduce la aguja de Touhy numero 16 se verifica el espacio con la técnica de Dogliotti modificada, y Pages según sea el caso; 6) Una vez verificado el espacio se administra la dosis de lidocaína con epinefrina al 2% a dosis de 5 a 7mg por Kg de peso; 7) se administra lentamente, se coloca la aguja en posición cefálica y se introduce catéter epidural hasta la segunda marca, se retira aguja de touhy se retira catéter a la primera marca, se fija y se le da posición al paciente a el decúbito ventral, se le toman inmediatamente signos vitales; 8) Durante el transanestesico se evita la administración de analgésicos; 9) Al termino de la cirugía no se retira catéter y pasa el paciente a recuperación con el mismo, 10) Una vez que el paciente refiere dolor se toman signos vitales nuevamente en recuperación, tensión

arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y temperatura, se administra al grupo A Buprenorfina a razón de 300 μg vía epidural como dosis única la cual se diluye con solución estéril en 10 ml y se introduce por el catéter epidural lentamente y se monitoriza al paciente con signos vitales a los 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 360, y 720 minutos; 11) así mismo se efectúa la evaluación del dolor con la escala visual análoga (EVA) en los mismos rangos de tiempo; 12) se retira el catéter 12 horas después. Se realiza el mismo procedimiento con el grupo B pero a este se le administra fentanyl a razón de 150 μg vía epidural diluidos en 15 ml de solución estéril y se toman los mismos parámetros que para el primer grupo, en ambos grupos las variables se recolectan y se transcriben en una hoja de recolección de datos.

La recuperación postoperatoria posanalgésica se evaluó con EVA posteriormente.

A los resultado obtenidos se les aplicó el método estadístico con medidas de tendencia central (x) y de dispersión (DEM), con la t de student para el análisis de grupos individuales y la t apareda para comparación de grupos.

RESULTADOS

El presente estudio prospectivo, comparativo y longitudinal estuvo constituido por 30 pacientes, divididos aleatoriamente en 15 pacientes cada grupo, la media de edad del grupo A fue de 30.8 ± 16 y el grupo B 40.2 ± 24 (fig. 1).

De acuerdo al tipo de cirugía la técnica y el tiempo de la anestesia, fueron similares para ambos grupos.

El porcentaje de acuerdo a sexo correspondió el 47% al sexo masculino y el 53% al femenino (Fig. 2).

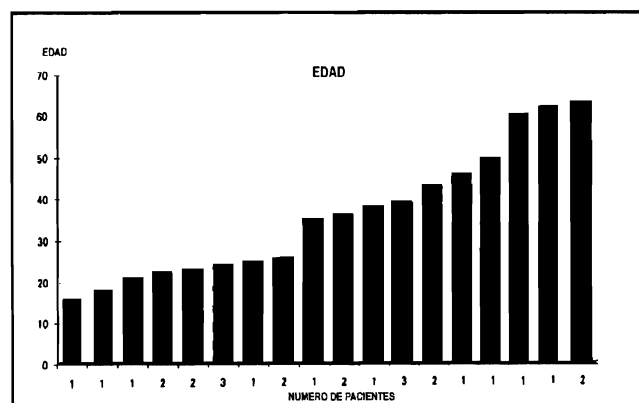


Figura 1

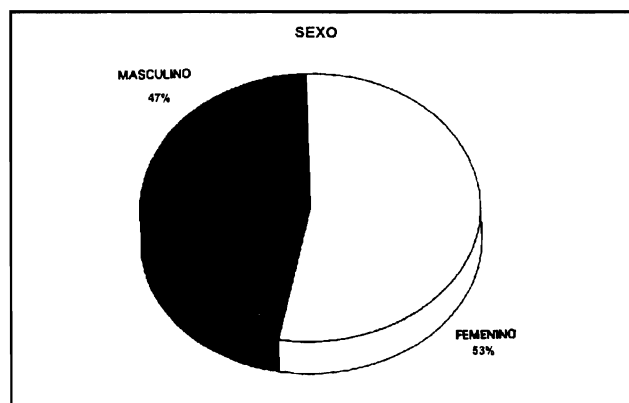


Figura 2.

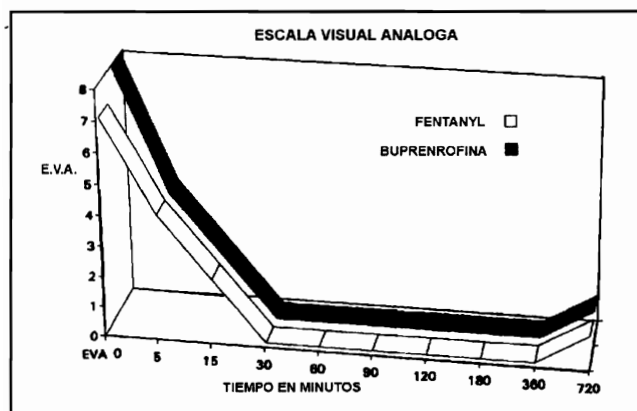


Figura 3

En el grupo A (Buprenorfina) con EVA inicial de 8.6 a los cinco minutos había descendido a 4.7 y a los 30 minutos descendió a 2 con un máximo de 1.3, sin observarse incrementos posteriores.

En el grupo B se observó que la EVA inicial promedio para el dolor fue de 7.2 y a los 5 minutos descendió a 5.7, a los 30 minutos descendió a 1, con un máximo de 1.8, con un ligero incremento entre el minuto 15 de 3.2 sin llegar a cero.

En ambos casos tanto la Buprenorfina como el Fentanyl no se necesitaron dosis subsecuentes o adicionales (Fig. 3).

La Frecuencia cardiaca en el grupo A la máxima de 86 ± 4 al minuto cero y de 80 al minuto cinco con un ligero incremento entre el minuto 30 y 60 de 80 ± 2 . En el grupo B la Frecuencia Cardiaca fue de 90 ± 4 de la basal, con un descenso entre el minuto 5 y 10 de 82 ± 2 (Fig. 4).

En la Frecuencia Respiratoria se observó una disminución importante en el grupo A (Buprenorfina), teniendo el resto de las mediciones descensos de 2 y 4 respiraciones de diferencia con respecto a la basal, con significancia estadística ($p < 0.05$)

Para la Buprenorfina la varianza fue de cero y la desviación estándar de cero y para el fentanyl la

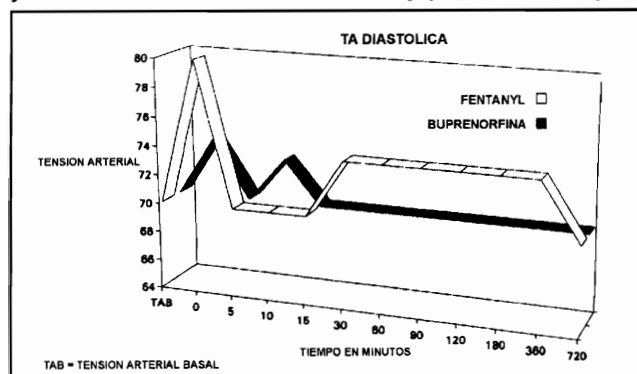


Figura 5.

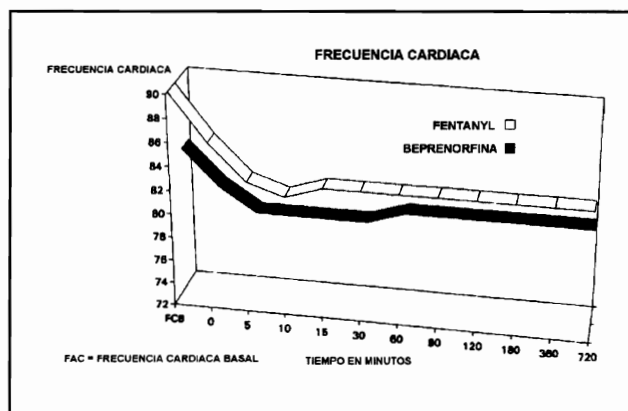


Figura 4.

varianza fue de 2735 y la desviación standard de 52.2 con una diferencia estadísticamente significativa, con valor de $p < 0,05$

En cuanto a las variables hemodinámicas de tensión arterial sistémica y frecuencia cardiaca no se encontraron (Fig. 5 y 6) diferencias significativas entre los valores promedio de cada grupo y los sujetos en estudio, la Tensión arterial sistémica se observó una mayor alteración en el grupo B que el grupo A lo que demuestra la mayor aceptación de la Buprenorfina produce pocos efectos cardiovasculares (Fig. 4).

DISCUSION

La frecuencia respiratoria es otro de los parámetros de suma importancia con la administración de los opioides pues una de las complicaciones que origina este tipo de fármacos es la depresión respiratoria, aunque en este estudio es visiblemente notoria la Frecuencia Cardiaca entre el grupo A y el B en ninguno de los dos se presentó depresión respiratoria que requiriera de apoyo ventilatorio.

La sedación es otra más de las manifestaciones más frecuentes como complicación en la administración de fármacos opioides, pero esta

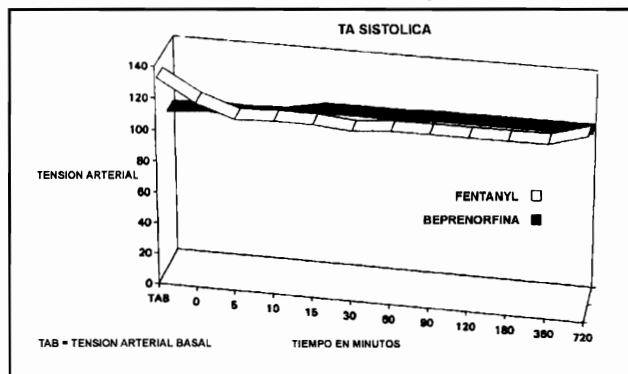


Figura 6.

no se evidenció ya que en realidad las dosis administradas no fueron por arriba de 300 µg de Buprenorfina y 150 µg de Fentanyl dosis subsecuentes aún así debe considerarse que la sedación es una parte importante y fundamental del período postoperatorio de las salas de recuperación. Las complicaciones como fueron la náusea, vómito y la retención urinaria fueron debidamente controladas con la administración de antiéméticos y en lo que se refiere a la retención urinaria recordamos que ya de por sí la técnica regional epidural es condicionante a está y el fármaco ayuda a esta, pero puede ser un obstáculo fácilmente controlable, teniendo siempre en consideración que podemos ofrecer a los pacientes mayores beneficios con el fármaco que riesgos.

Puede decirse que en el estudio se observaron las cualidades benéficas de la Buprenorfina en comparación con el Fentanyl, la calidad analgésica en el grupo A sí es importante con respecto al grupo B. Aunque resulte ser muy subjetiva a cada paciente. La diferencia estadísticamente significativa de Buprenorfina con respecto al Fentanyl con un valor de $p < 0.05$. Su mayor cardioestabilidad grupo A con respecto al B una mejor sedación y una analgesia de tiempo considerable entre 4 y 6 horas efectivas, que suele ser el período más crítico de todo aquel paciente que ha sido sometido a cirugía, es hoy por hoy que la Buprenorfina es colocada entre los fármacos ideales para el manejo del dolor postoperatorio.

Las complicaciones observadas fueron retención urinaria en un solo paciente del grupo A, que no requirió de la instalación de sonda vesical. En dos pacientes del grupo A y uno del grupo B presentaron vómito a los cuales se les administró un antiémético. El resto de las complicaciones cedieron en forma espontánea, en las siguientes 12 horas.

A partir de 1976 en donde se documenta la presencia de receptores opioides en las laminas de Rexed en la Sustancia Gelatinosa de Rolando diversos autores han hecho¹⁹ reportes del efecto benéfico de usar estos a nivel epidural evitando efectos sistémicos depresivos habiendo quedado una línea de investigación abierta para con los diferentes morfínicos, el hecho de haber trabajado con un opioide no agonista (Buprenorfina) pretende buscar la mejor forma de analgesia, obteniendo sedación sistémica pobre y buena analgesia postoperatoria, encontramos que el uso de la buprenorfina epidural mantuvo una analgesia adecuada sin cambios respiratorios y podría, recomen-

darse esta técnica sin riesgos^{20, 21}.

REFERENCIAS

1. Yager M. Outcome of pain management. *Anesthesiology Clinics of Am.* 1989; 7:Pag. 241-248.
2. Difazio CA. Opioides espinales y epidurales para el control del dolor Postoperatorio. *Rev Mex Anest* 1992; Vol. 3; Pag. 67-69.
3. Ramírez -Guerrero A. Dolor agudo postoperatorio. Su frecuencia y manejo. *Rev Mex Anest* 1991;14: 15-18.
4. Sosnowski M, Lebrun P, Fodderie L. Conceptos actuales en el Control del dolor agudo, *Clinicas de Anestesiología de Norteamérica*, 1992, Vol.2, Pag. 223-355.
5. Frank RG. Jr, Berkeley, "Harvey and the oxford Physiologists", Berkley, University of California Press, , 1980: Pag.1971-72.
6. López AG. Fundamentos de Anestesiología, 3ra. Edición, Ed. Científicas, La Prensa Mexicana, 1990. Cap. 11 Pág. 154.
7. De Castro J., Mundeare R. Anesthesia and Barbituriques: La Neuroleptanalgesie, *Anesth. Analg.* (Paris) 1959; 16: 1022-1056.
8. Greenbelt DJ, Shadler RI and Harmatz JS. Benzodiazepinas: A summary of pharmacological properties, *Br J Clin Pharmacol*, 1981; 11: 125-126.
9. Prys Roberts C Hug; Reeves JG. *Farmacocinética y dinámica de los analgésicos narcóticos.* Jr. Ed. Manual Moderno, México D.F. 1986; capítulo 9:Pag. 163-208.
10. Boas RA y Villager JW. Clinical Actions of Fentanyl and Buprenorphine: The Significance of the Receptor-Binding. *Br J Anaesth*, 1985; 57: 192-96.
11. Stoelting RK. Opioid Agonist and Antagonist Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice. J.B. Lipincott , Phi. Penn. 1987; Chapter 3: Pags.65-69.
12. Duthie DJR. and Nimo WS. Adverse Effects of Opioid Analgesic Drugs. *Br J Anesth*, 1987;59: 61-77.
13. Khan FA, Kaman RS. Effects of Buprenorphine on the Cardiovascular Response to Analgesia Epidural. *Anesthesia*, 1989; 44: 394-97.
14. Bromage PR, Comoseri E, Chesunt D: Epidural narcotics for Postoperative Analg. *Anesth.* 1980, 59; 473-480.
15. Shulman M, Sndeler An, Bradley JW, Young PS, Brebenr J: Postoracotomy pain and pulmonary function following epidural and systemic morphine. *Anesthesiology* 1984, 61: 569-575.
16. Ahuja BR, Struinin L. Respiratory effects of the epidural fentanyl: Changes in/end tidal co2 and respiratory rate following single doses and continuos infusions of epidural fentanyl. *Anesthesia* 1985, 40: 949-955.
17. Lomessy A. Mignon C. Viale JP, Motion J, Cohen R: Clinical advantages of the fentanyl given epidurally for postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1984, 61: 466-69,
18. Gourlay GK, Komalski SR. Plumber JL, Cousin MJ., Armstrong PJ: Fentanyl Blood concentration-analgesic response relations-ship in the statement of postoperative pain. *Anesth Analg.* 1988, 67: 329-337.
19. Lamer TJ: Posoperative pain management with epidural narcotics result in shorter hospital stay than iv, im (Abtrac). *Reg Anesth* 1990, 83: 155-158.
20. Cohen SE, Subak LL, Brose WG, Halpern JH: Analgesic after cesarean delivery: patient evolution and costs of five opid techniques. *Reg Anesth* 1991, 16: 141-149.