

ARTÍCULO ORIGINAL

Vol. 29. No. 4 Octubre-Diciembre 2006  
pp 209-214

## Analgesia postquirúrgica con morfina en dosis única peridural, en cirugía ortopédica de cadera y rodilla

Dr. José de Jesús Gómez-Márquez,\* Dra. Angélica Estrada-Medrano,\* Dr. J Alfredo Polendo-Villarreal,\*\* Dra. Sandra Graciela Martínez-Elizondo,\*\*\* Dr. Víctor M Sepúlveda-Oyervides\*\*\*\*

\* Médico Anestesiólogo. Hospital Regional ISSSTE, Monterrey.

\*\* Jefe del Departamento de Anestesiología. Hospital Regional ISSSTE, Monterrey.

\*\*\* Médico Residente del tercer año de Anestesiología. Hospital Regional ISSSTE, Monterrey.

\*\*\*\* Médico Ortopedista. Hospital Regional ISSSTE, Monterrey.

*Solicitud de sobretiros:*

Dr. José de Jesús Gómez Márquez.  
Leónidas Núm. 519 Colonia Las Cumbres,  
Monterrey N.L. 64610  
Teléfono y Fax 01 81 83 00 22 80  
Correo electrónico: orpaje@att.net.mx

*Recibido para publicación:* 07-03-05

*Aceptado para publicación:* 06-02-06

### RESUMEN

**Introducción:** La necesidad de ofrecer analgesia eficaz y segura, investigando la morfina peridural en reemplazo de rodilla y cadera fue el objetivo.

**Material y métodos:** Cincuenta pacientes, divididos en dos grupos: Grupo A (problema n = 25), B (testigo = 25), se utilizó un bloqueo mixto, administrando en el espacio subaracnoideo bupivacaína 12.5 mg y un catéter epidural inerte. Terminado el procedimiento en el Grupo A se administró por el catéter epidural, 2 mg de morfina en 8 mililitros de agua, analgesia de rescate con metamizol sódico intravenoso 35 mg/kg/24 horas dividido en tres dosis. En el Grupo B metamizol intravenoso 35 mg/kg/24 horas dividido en tres dosis, analgesia de rescate con nalbufina 0.075 mg/kg/dosis. La escala visual y verbal análoga fueron utilizadas. Se investigaron náuseas, vómitos, prurito, retención urinaria y depresión ventilatoria como medidas de seguridad. El análisis de varianza como prueba estadística para las escalas. **Resultados:** En datos demográficos y eventos adversos no existió diferencia. Las escalas de dolor en cada grupo presentaron diferencias de su valor basal a las encontradas posteriormente. En el análisis entre los grupos hubo mejor analgesia y menos dosis de rescate en el Grupo A. **Conclusiones:** La morfina peridural fue eficaz pero no suficiente para el control del dolor postoperatorio. Se requirió analgesia de rescate.

**Palabras clave:** Morfina, analgesia peridural, rodilla, cadera.

### SUMMARY

**Objective:** To assess the use of epidural morphine after prosthetic surgery of the hip and knee, in order to address the need for effective and safe analgesia.

**Materials and methods:** Fifty patients were divided into two groups: Group A (study group, n = 25), Group B (control group, n = 25). A mixed blockade was applied in both groups, administering 12.5 mg bupivacaine in the subarachnoid space and placing an inert epidural catheter. After the surgical procedure was finished, Group A was given 2 mg morphine in 8 ml water through the epidural catheter. Intravenous metamizole sodium, 35 mg/kg/24 hours in three divided doses, could be used as rescue analgesia. Group B was given intravenous metamizole, 35 mg/kg/24 hours in three divided doses. Nalbuphine, 0.075 mg/kg/dose, could be used as rescue analgesia. The same visual and verbal scale were used in both groups. Nausea, emesis, pruritus, urinary retention and ventilatory depression were assessed as safety parameters. Variance analysis of the scales was used as a statistical tool. **Results:** There were no differences among groups in demographic data and adverse events. Pain scales in both groups showed differences among baseline values and those recorded later on. Statistic analysis

*demonstrated better analgesia and less use of rescue analgesia in group A.*  
**Conclusions:** *Epidural morphine was effective for the control of postoperative pain, but not statistically superior. Rescue analgesia was needed in both groups.*

**Key words:** *Epidural analgesia, hip surgery, knee surgery, morphine.*

## INTRODUCCIÓN

La intervención quirúrgica de cadera y rodilla en la actualidad son procedimientos que más se llevan a cabo dentro de la llamada cirugía mayor en anestesia ortopédica. Independientemente de que un porcentaje elevado de pacientes presentan edades superiores a los sesenta años con la probabilidad de ser portadores de padecimientos crónico-degenerativos no ortopédicos; la recuperación postoperatoria debe ser una de las prioridades de los médicos tratantes (anestesiólogo y ortopedista). Por lo anterior el control del dolor postoperatorio se ha convertido en un concepto que comparten ambos especialistas. Se han ensayado varias modalidades, entre las más socorridas están: los bloqueos locorreregionales con anestésicos locales, dejando un catéter para posteriores administraciones; bloqueos centrales con catéter epidural o subaracnoideo y la administración intravenosa u oral de diversos fármacos.

La morfina es uno de los analgésicos más antiguos en el control del dolor desde su conocimiento científico y documentación química en 1803, siendo ésta un derivado natural del opio en una proporción que oscila entre el 3 al 23%. Su fórmula es pentacíclica en la que se encuentran simultáneamente las estructuras fenantrénica e isoquinoleica, siendo una base fuerte con un ciclo benzénico que lleva una función fenol, una función alcohol secundario, un doble enlace en posición 7-8, un puente oxídico y una función amina terciaria. Su poder de rotación es levógiro<sup>(1)</sup>.

En nuestro país la experiencia documentada en ortopedia es pobre; por tal motivo nos planteamos los siguientes objetivos para estudiar este opiáceo administrado en el espacio peridural:

- Evaluar la hipoalgesia en un período de 24 horas.
- Reconocer y tratar los eventos adversos en el mismo período.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Con fecha septiembre de 2003, se obtuvo la aprobación por parte del Comité de Investigación del Hospital Regional "1º de Septiembre" del ISSSTE en la Cd. de Monterrey N.L. Mex. del protocolo de investigación del presente trabajo apegado totalmente a la Regulación de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en su título segundo, capítulo primero, artículo 17, párrafo 3 y artículo 65 y ape-

gado así mismo a la Declaración de Helsinki. A partir de octubre de 2003 y por un período de 10 meses, se procedió a reclutar a cincuenta pacientes programados para un reemplazo total de cadera y rodilla. Para tal efecto se llevó a cabo una evaluación anestésica a los probables candidatos y habiendo sido seleccionados según los siguientes criterios: Edad de 45 hasta 75 años, peso entre 40 a 100 kilos, evaluados según la escala de ASA como I y II; se le explicó las condiciones del estudio y sus implicaciones positivas y negativas; si estaban de acuerdo se les solicitó su autorización por escrito. Cumplidos estos requisitos se les asignó a uno de los dos grupos por medio de una escala numérica aleatoria. Grupo A (grupo problema) (n = 25), Grupo B (grupo testigo) (n = 25).

Una vez ingresados a la sala de preoperatorios del hospital, se les canalizó una vena periférica en el miembro superior no dominante por medio de un catéter No. 18 conectado a una línea para infundir una solución intravenosa tipo Hartman. Todos fueron medicados con: 1. Ranitidina = 0.75 mg/kg/IV, (sin exceder los 50 mg). 2. Metoclopramida = 0.15 mg/kg/IV, (sin exceder los 10 mg). En el momento que fueron solicitados, pasaron a la sala de cirugía en donde se les colocó líneas de monitorización que consistieron en: Presión arterial no invasiva (PANI), oximetría de pulso, y cardioscopio en dos derivaciones (D11 y V5). Una vez obtenidos los signos vitales basales, se les colocó un catéter nasal para administrar oxígeno con flujo de 3 litros por minuto. Se procedió a colocarlos en decúbito lateral para la asepsia de la región lumbosacra, colocación de campos estériles, infiltración de la piel con anestésico local e introducción de una aguja de calibre 25 entre las vértebras lumbar cuarta y quinta o tercera y cuarta hasta abordar el espacio subaracnoideo; obtenido el flujo del líquido cefalorraquídeo, se administró bupivacaína al 0.5% en una dosis única de 12.5 mg (buvacaína pesada Lab. PISA). Se retiró la aguja descrita y se introdujo en el mismo espacio una aguja tipo Tuohy No. 17 hasta llegar al espacio epidural para colocar un catéter inerte, para los siguientes objetivos: 1. Administrar si se requiriese durante la cirugía, una dosis complementaria de anestésico. 2. Al término de la cirugía en el Grupo A, la administración de dos miligramos de morfina aforados en ocho mililitros de agua estéril.

Se procedió a practicar la cirugía correspondiente bajo los lineamientos del control anestésico estipulados según la Norma Oficial Mexicana para la práctica de la anestesia, y terminada la misma fueron trasladados al área de recupera-

ción postanestésica. Se inició la evaluación de los objetivos del estudio en el momento en el que el paciente presentaba una regresión del efecto del bloqueo subaracnoideo o peridural si se hubiese presentado la necesidad de una dosis complementaria, siendo este momento en el que el sujeto a estudiar presentaba sensibilidad a una aguja hipodérmica en el área periincisional, considerándolo como datos basales, aplicando en ese momento las escalas de evaluación siguientes:

- Escala visual análoga (EVA) considerando el NO dolor como cero y el máximo dolor a soportar como diez, presentándole a cada paciente un formato con una línea continua de diez centímetros con extremos del 0 al 10. El mismo paciente cruzaba con otra línea en donde él consideraba pudiese ubicar su dolor.
- Escala verbal análoga (EVERA) considerando el cero como de máximo bienestar, 1 como bien, 2 como regular, 3 como malo y 4 como un sentimiento pésimo. En esta evaluación cada uno de los pacientes únicamente mencionaba el número que él consideraba pertinente. Ambos exámenes se efectuaron a las 8, 16 y 24 horas de la basal.

Una vez concluida la primera evaluación (basal); en el Grupo A, se administró la morfina peridural ya descrita y se retiró el catéter epidural. En los del Grupo B ya retirado el catéter epidural, se administró metamizol sódico intravenoso a dosis de 35 mg/kg, dividida la dosis total entre tres y administrarlas cada 8 horas. En ambos grupos, se prescribió profilácticamente analgesia de rescate si se ameritaba, cuando la evaluación del EVA se reportaba mayor de 4. En el Grupo A se indicó metamizol sódico intravenoso 35 mg/kg/3. En el grupo B se ordenó nalbufina 0.075 mg/kg/dosis.

Se dejaron indicaciones en ambos grupos para reportar y tratar las probables reacciones secundarias:

- Prurito, en cualquier momento y no tomando en cuenta la intensidad se indicó difenhidramina intravenosa a dosis de 0.5 mg como dosis única.
- Náuseas y vómito que con una frecuencia de tres o más episodios debería de aplicarse ondasetron a dosis de 4 mg intravenoso cada 8 horas.
- Depresión ventilatoria, definida ésta como la presencia de menos de ocho ventilaciones por minuto. En caso de presentarse este signo, debería de administrarse oxígeno 5 litros por minuto a través de una mascarilla facial y naloxona intravenosa a dosis de 0.003 mg/kg.
- Retención urinaria diagnosticada con la presencia de globo vesical y sensación de malestar del paciente en abdomen bajo; en ese caso y de no poder presentar micción espontánea, se colocaría una sonda para evacuar la orina.

Los criterios de eliminación del estudio, fueron:

- Deseo del participante de abandonar el estudio.
- Colocación del catéter en otro lugar que no fuese el epidural.
- Imposibilidad de lograr un bloqueo peridural.

En el análisis de los resultados se efectuó un análisis de varianza para los resultados de EVA y EVERA. Una t de Student para los datos demográficos. Datos de porcentajes estadísticos para la evaluación de seguridad. Todos ellos presentados en media, desviación estándar. Toda p menor a 0.05 se consideró significativa. Para los cálculos se efectuaron en una computadora personal con el programa Primer.

## RESULTADOS

Se reclutaron los cincuenta pacientes según los criterios de inclusión propuestos; en el Grupo A se eliminó uno por haber sido violado el protocolo referente a la administración de analgésicos postoperatorios diferentes a los descritos.

La cirugía de reemplazo total de cadera se realizó en 18 ocasiones; 10 en el Grupo A y 8 en el B. La de rodilla en el Grupo A se efectuó en 14 pacientes y en el B fueron 17.

Las variables de la edad y el peso comparando ambos grupos resultó ser muy semejante, ya que no se encontró una significancia estadística, tal y como se muestra en el cuadro I. La clasificación preanestésica del ASA fue evaluada y procesada estadísticamente como lo muestra el cuadro II. No encontrando una diferencia en cada uno de los parámetros del ASA, comparándolo entre ambos grupos.

En los resultados de los objetivos primarios, se encontró que la analgesia evaluada por las escalas de EVA y EVERA

**Cuadro I.** Variables demográficas de edad y peso en cada grupo.

	Grupo A	Grupo B	p =
Edad años	63.79 ± 12.46	64.56 ± 9.73	0.810
Peso kg	74.75 ± 11.61	75.84 ± 9.54	0.721

p = no significativa

**Cuadro II.** Estado físico de la ASA en cada grupo.

	Grupo A	Grupo B	p =
ASA I	7	8	0.934
ASA II	17	17	0.875

p = no significativa

tomando su medición basal y comparándola a las 8, 16 y 24 horas en ambos grupos, se presentó una diferencia estadística con una  $p$  menor a 0.05, mostrándose en el cuadro III. Al comparar ambos grupos se encontró únicamente en las evaluaciones basales una equidad significativa, pero en las tres valoraciones posteriores, el Grupo A presentó mayores escalas de analgesia y de bienestar (Cuadro IV). En los dos grupos se requirió analgesia de rescate; en el Grupo A únicamente en 8 pacientes (30%) se administró metamizol con una dosis media de  $1.50 \pm 0.76$  g. En el Grupo B se utilizó en 17 pacientes (68%) una dosis media de nalbufina de  $8.41 \pm 3.33$  mg. La prueba estadística aplicada en este parámetro resultó con una diferencia significativamente relevante ( $p = 0.018$ ). Respecto a los eventos adversos que se presentaron en ambos grupos, el resultado de la prueba rea-

lizada no aportó diferencia estadística, de valor (Cuadro V). Los fármacos administrados para su tratamiento fueron los que se muestran en el cuadro VI. En ningún caso se presentó depresión ventilatoria, ya que en el Grupo A la media en 24 horas fue de:  $17.63 \pm 1.97$  ventilaciones por minuto. Y en el Grupo B fue de  $17.08 \pm 1.75$ . La prueba estadística dio una  $p = 0.312$ .

## DISCUSIÓN

Ante la presencia de una cirugía, se inicia un proceso sistémico inflamatorio que intenta recuperar el daño ocasionado en los tejidos; dando lugar a una serie de mecanismos de

**Cuadro III.** Valores de EVA y EVERA comparando el resultado basal contra las tres evaluaciones en las siguientes 24 horas en cada grupo.

Grupo A EVA	Media	Desviación estándar	p =
Basal	0.13	0.45	0.000
8 h	1.50	1.02	
Basal	0.13	0.45	0.000
16 h	2.17	1.01	
Basal	0.13	0.45	0.000
24 h	2.17	1.01	
EVERA	Media	Desviación estándar	p =
Basal	0.17	0.64	0.000
8 h	1.42	1.10	
Basal	0.17	0.64	0.000
16 h	1.96	1.04	
Basal	0.17	0.64	0.000
24 h	2.13	0.95	
Grupo B EVA	Media	Desviación estándar	p =
Basal	0.52	1.05	0.000
8 h	2.76	1.48	
Basal	0.52	1.05	0.000
16 h	3.00	0.91	
Basal	0.52	1.05	0.000
24 h	3.36	1.32	
EVERA	Media	Desviación estándar	p =
Basal	0.20	0.41	0.000
8 h	2.20	1.04	
Basal	0.20	0.41	0.000
16 h	2.68	1.03	
Basal	0.20	0.41	0.000
24 h	2.84	0.85	

$p < 0.05$  estadísticamente significativa.

**Cuadro IV.** Valores de EVA y EVERA comparando los resultados entre los dos grupos.

EVA	MEDIA	Desviación estándar	p =
Basal			
Grupo A	0.13	0.45	0.1
Grupo B	0.52	1.05	
8 h			
Grupo A	1.50	1.02	0.001
Grupo B	2.76	1.48	
16 h			
Grupo A	2.17	1.01	0.004
Grupo B	3.00	0.91	
24 h			
Grupo A	2.17	1.01	0.000
Grupo B	3.36	1.32	
EVERA			
Basal			
Grupo A	0.17	0.64	0.845
Grupo B	0.20	0.41	
8 h			
Grupo A	1.42	1.10	0.014
Grupo B	2.20	1.04	
16 h			
Grupo A	1.96	1.04	0.019
Grupo B	2.68	1.03	
24 h			
Grupo A	2.13	0.95	0.008
Grupo B	2.84	0.85	

$p < 0.05$  estadísticamente significativa.

**Cuadro V.** Número de eventos que se presentaron en cada grupo.

	Náuseas	Vómitos	Prurito	Retención urinaria
Grupo A	2.63 ± 0.92	2.67 ± 1.53	12.5%	20.83 %
Grupo B	2.43 ± 0.79	3.00 ± 0	0	0
p	0.666	0.670	0.239	0.061

p < 0.05 estadísticamente significativa.

**Cuadro VI.** Fármacos reportados en miligramos que se administraron en cada grupo para paliar los eventos secundarios.

	Náuseas ondansetron	Vómito ondansetron	Prurito difenhidramina	Retención urinaria
A	5.80 ± 1.79	4.00 ± 00	40.0 ± 10	5.00 ± 00
B	5.00 ± 2.0	6.0 ± 2.31	0.00 ± 00	0.00 ± 0
p	0.879	0.312	0.002	0.000

p < 0.05 estadísticamente significativa.

liberación de sustancias que en su momento se le denominó sopa metabólica. Se conoce que en la piel existen nociceptores que al ser estimulados se sensibilizan. Conjuntamente de los vasos sanguíneos aledaños al proceso inflamatorio se extravasan sustancias como las prostaglandinas, hidrogeniones, radicales superóxidos y otras sustancias como bradicinina, serotonina e histamina, sustancia P, factor de crecimiento tumoral etc. Lo anterior provocan una estimulación de las fibras C con su consiguiente transmisión al asta dorsal medular. El asta posterior es una estructura altamente compleja; además de recibir y transmitir la información, produce una marcada modulación de la nocicepción y de otras sensaciones mediante una forma muy compleja de procesos que se activan a través de fenómenos de convergencia, sumación, excitación e inhibición, provenientes de la periferia.

De la división en diez láminas de la sustancia gris de la médula que de acuerdo a la descripción que propuso Rexed según las características anatomofuncionales; emergen los sistemas ascendentes hacia el cerebro. Conocidos como: Tractor de Lissauer, sistema neo y palioespinotalámico, haz espinoreticular, haz espinomesencefálico, sistema espinomedular postsináptico de la columna dorsal y sistema trigeminal.

Para el control de esta sopa metabólica existen las sustancias denominadas péptidos opioides endógenos, que son productores de analgesia al ligarse a los receptores específi-

cos de la corteza, ventrículos cerebrales y médula espinal, específicamente en el área gris periacueductal, los núcleos del rafe magno y dorsal<sup>(2)</sup>. Pero también los péptidos opioides exógenos tienen un papel primordial en sus diferentes modalidades de administración. Murphy en Irlanda investigó y concluyó que de 0.1 a 0.2 mg de morfina a nivel subaracnoideo proveen de una adecuada analgesia en cirugía de cadera, no así 0.05 mg, que lo compara con efecto placebo; pero, la dosis de 0.2 mg produce un prurito muy intenso<sup>(3)</sup>.

En el presente estudio, la morfina a dosis estándar de 2 mg administrada a los pacientes del Grupo A, se basó en los reportes de Wolf<sup>(4)</sup>, Figueira<sup>(5)</sup> y Castillo<sup>(6)</sup>; en donde proponen que dosis entre los 0.02 y 0.03 mg por kilogramo de peso son adecuadas para una buena analgesia y seguras para evitar una depresión ventilatoria en términos de frecuencia; aunque con la probabilidad de otros efectos secundarios como son: náuseas, vómitos, prurito y retención urinaria. Por tal motivo el presente estudio demostró que la morfina fue efectiva por vía peridural en cirugía con una alta probabilidad de producir dolor postoperatorio, al reducir los niveles de respuesta nociceptiva. Algunos estudios realizados en España y Alemania sugieren la presencia de tejido inflamatorio para que la morfina sea eficaz<sup>(7,8)</sup>. Los resultados del presente trabajo referente a la EVA: En el Grupo A, en ninguna de las evaluaciones mostró estar por arriba de 3, lo que se traduce en una respuesta altamente satisfactoria, si también tomamos en cuenta que únicamente 8 (el 30%) de los 24 pacientes requirió metamizol como rescate. En el grupo control (B) esta respuesta al dolor fue ligeramente mayor ya que en promedio se situó alrededor de 3 de EVA pero el número de pacientes se elevó al 68% que requirieron de 8 mg en promedio de nalbufina, lo que demuestra que la morfina aunque no es un fármaco que mantenga sin dolor a los pacientes al menos en una sola administración, sí logra una reducción muy importante en su respuesta a dolor.

La escala de EVERA como complemento a la evaluación, demostró que en las primeras 8 horas los pacientes del Grupo A, mantuvieron un adecuado bienestar, y en las siguientes 16 horas se mantuvieron como respuestas regulares. En el Grupo B se reportaron entre regular a malo. Dimensionando la artroplastía vs la artroscopía de rodilla, Davies demuestra la mejor efectividad de un bloqueo combinado de los nervios femoral y ciático (3 en 1) contra la analgesia peridural con anestésicos locales y la necesidad de morfina de rescate intravenosa<sup>(9)</sup>.

La seguridad de los fármacos estudiados se demostró en la ausencia de los efectos adversos como fueron: náuseas, vómitos, prurito, depresión ventilatoria y retención urinaria. Únicamente el prurito se presentó en 3 casos y retención urinaria en 5 ocasiones, todos del grupo problema. Estos eventos eran de esperarse en este grupo, por lo que su diferencia estadística era obvia. Aun así, el porcentaje pudié-

mos considerarlo en un rango de leve a moderado; probablemente esto provocó que el EVERA en la evaluación de las 16 y 24 horas no fuera igual que en la valoración de las primeras 8 horas. Pero en lo referente a los eventos de mayor preocupación, como náuseas, vómitos, la respuesta no fue diferente al grupo control; ya que pudiésemos pensar que la nalbufina administrada en 17 casos ocasionara estos resultados. Con respecto a la depresión ventilatoria, la respuesta en la frecuencia ventilatoria estuvo en rangos normales en ambos grupos.

Chestnut en una publicación reciente<sup>(10)</sup> sobre la eficacia y seguridad de los opioides peridurales, plantea cinco cuestionamientos sin respuestas contundentes: 1. Es buena la analgesia. 2. La presencia de una depresión ventilatoria.

3. La morfina es mejor que otros opioides. 4. La epinefrina aumenta la duración del efecto y, 5. La seguridad.

Tomando en cuenta estas preguntas a esta última referencia, la conclusión de nuestro trabajo es: La administración de morfina peridural la consideramos eficaz pero no suficiente para el control del dolor postoperatorio en cirugía de cadera y rodilla. Así mismo, es necesaria la analgesia de rescate. La seguridad está condicionada por la presencia de reacciones neurovegetativas molestas para el paciente, pero probablemente el dolor mismo sea el antagonista de la depresión ventilatoria. Existiendo la necesidad de seguir investigando mejores alternativas de administración y dosis de la morfina u otros fármacos opioides, así como adyuvantes.

## REFERENCIAS

1. Nalda MA. De la neuroleptoanalgesia a la anestesia analgésica. Salvat. 2° edición. Química de los Morfinomiméticos. México 1980:9-40.
2. Aldrete A. Mecanismo de integración y modulación del dolor. Tratado de Algología 1999;1:39-59.
3. Murphy P, et al. Optimizing the dose of intrathecal morphine in older patients undergoing hip arthroplasty. *Anesth & Analg* 2003;97:1709-15.
4. Wolf AR, Hughes D, Hobbs AJ, et al. Combined morphine-bupivacaine caudals for reconstructive penile surgery in children: systemic absorption of morphine and postoperative analgesia. *Anaesth Intensive Care* 1991;19:17-21.
5. Figueira M, Pensado A, Vázquez Fidalgo A, et al. Early extubation with caudal morphine after pediatric heart surgery. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2003;50:64-69.
6. Castillo C, Castillo Peralta L, Nava A. Dose minimization study of single-dose epidural morphine in patients undergoing hip surgery under regional anesthesia with bupivacaine. *Pediatric Anesthesia* 2004;15:29-36.
7. Likar SR, Mousa GA, Philippitsch H, Steinkellner, Koppert CW, Stein M Schäfer. Increased numbers of opioid expressing inflammatory cells do not affect intra-articular morphine analgesia. *Br J Anaesth* 2004;93:375-80.
8. Marchal J, Delgado A, Poncela M, Valenzuela J, Luna J. Does the type of arthroscopic surgery modify the analgesic effect of intraarticular morphine and bupivacaine? A Preliminary Study. *Clinical J Pain* 2003;19:240-6.
9. Davies A, Segar E, Murdoch J, Wright D, Wilson I. Epidural infusion or combined femoral and sciatic nerve blocks as perioperative analgesia for knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 2004;93:368-74.
10. Chestnut D. Efficacy and safety of epidural opioids for postoperative analgesia. *Anesthesiology* 2005;102:221-3.

