

ARTÍCULO ORIGINAL

NÁUSEAS Y VÓMITOS POSTOPERATORIOS CON MORFINA LIOFILIZADA EPIDURAL. SU RELACIÓN CON ALGUNAS VARIABLES

POSTOPERATIVE NAUSEA AND VOMITING WITH EPIDURAL LYOPHILIZED MORPHINE. ITS RELATIONSHIP WITH SEVERAL VARIABLES

MSc. Dr. Rudy Hernández Ortega¹, MSc. Dr. Osvaldo González Alfonso², MSc. Dr. Pedro A. Hidalgo Menéndez³, MSc. Dra. Ilda M. Marrero Font⁴, Dr. Juan Manuel Rodríguez⁵, Dr. Jorge Méndez Martínez⁵ y Dra. Shemanet García Cid⁶

1. Máster en Urgencias Médicas. Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación. Cardiocentro "Ernesto Che Guevara". Santa Clara, Villa Clara. Asistente. UCM-VC. e-mail: rudyo@cardiovc.sld.cu
2. Máster en Urgencias Médicas. Especialista de I y II Grados en Anestesiología y Reanimación. Cardiocentro "Ernesto Che Guevara" Santa Clara, Villa Clara. Profesor Auxiliar. UCM-VC. e-mail: osvaldo@cardiovc.sld.cu
3. Máster en Urgencias Médicas. Especialista de I y II Grados en Anestesiología y Reanimación. Cardiocentro "Ernesto Che Guevara". Santa Clara, Villa Clara. Instructor. UCM-VC. e-mail: pedro@cardiovc.sld.cu
4. Máster en Atención Primaria de Salud. Especialista de I Grado en EGI. Clínica Estomatológica "Celia Sánchez Manduley". Instructora. UCM-VC.
5. Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación, y en Medicina General Integral. Cardiocentro "Ernesto Che Guevara". Santa Clara, Villa Clara.
6. Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación. Diplomada en Cuidados Intensivos de Adultos. Hospital General Docente "Roberto Fernández Rodríguez" de Morón, Ciego de Ávila.

Recibido: 02 de junio de 2011

Aceptado para su publicación: 30 de julio de 2011

RESUMEN

Introducción y objetivos: Las complicaciones postoperatorias asociadas al empleo epidural de opiáceos, limitan su mayor uso como método analgésico. El obje-

tivo de esta investigación fue describir el comportamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios con la aplicación de morfina liofilizada en la anestesia epidural. **Método:** Estudio prospectivo, observacional y a simple ciegas, donde se conformaron aleatoriamente 3 grupos de 20 pacientes cada uno: Grupo I recibió medicación preoperatoria con 10 mg de metoclopramida, Grupo II con 4 mg de ondansetrón y el Grupo III no

Correspondencia: Dr. R. Hernández Ortega
Cardiocentro Ernesto Che Guevara
Cuba 610, e/ Barcelona y Capitán Velasco
Santa Clara, CP 50200, Villa Clara, Cuba
Correo electrónico: rudyo@cardiovc.sld.cu

recibió ninguna medicación preoperatoria. **Resultados:** Las náuseas y vómitos postoperatorios se presentaron en la muestra estudiada con una incidencia de 20,6 %. No hubo diferencias significativas entre la metoclopramida y el ondansetrón en la incidencia de náuseas y vómitos; efectos que se presentaron con mayor frecuencia en aquellas pacientes que se movilizaron en las primeras 12 horas y en las que tuvieron ingesta oral en ese mismo período de tiempo. **Conclusiones:** Las náuseas y vómitos postoperatorios fueron efectos adversos, relativamente frecuentes, al aplicar morfina liofilizada a la anestesia epidural. La metoclopramida fue tan efectiva como el ondansetrón en su efecto antiemético. Las náuseas y vómitos fueron más habituales en los pacientes que se movilizaron y tuvieron ingesta oral en las primeras 12 horas, y en los que no recibieron premedicación antiemética.

Palabras clave: Morfina; anestesia epidural; trastornos relacionados con opioides

Abstract

Introduction and Objectives: Postoperative complications associated with epidural use of opioids limit its wider use as an analgesic method. The purpose of this

research was to describe the behavior of postoperative nausea and vomiting with the application of lyophilized morphine in epidural anesthesia. **Method:** Prospective, observational and single-blind study, where 3 groups, of 20 patients each, were randomly formed: Group I received preoperative medication with 10 mg of metoclopramide, Group II received 4 mg of ondansetron and Group III received no preoperative medication.

Results: Postoperative nausea and vomiting occurred in the sample with an incidence of 20,6 %. There were no significant differences between metoclopramide and ondansetron regarding the incidence of nausea and vomiting. These effects occurred more frequently in those patients who were mobilized in the first 12 hours in which they had oral intake during the same period of time.

Conclusions: Postoperative nausea and vomiting were relatively frequent side effects as a result of applying lyophilized morphine to the epidural anesthesia. Metoclopramide was as effective as ondansetron in its antiemetic effect. Nausea and vomiting were more common in patients who were mobilized and had oral intake in the first 12 hours, and in those who received no antiemetic premedication.

Key words: Morphine; epidural anesthesia; opioid-related disorders

INTRODUCCIÓN

El dolor postoperatorio tiene una gran incidencia, por lo que ocupa un lugar importante en la atención médica, y constituye un conjunto de experiencias perceptivas y emocionales no placenteras, asociadas a reflejos nerviosos autonómicos y a reacciones de comportamiento, como respuesta a la lesión de diversos tejidos corporales¹.

La necesidad del tratamiento adecuado es esencial para garantizar la calidad asistencial en el paciente operado, ante todo por su carácter humano, ético y por los beneficios que le aporta, lo cual se evidencia por los múltiples fármacos que se han empleado para su alivio, como son: los anestésicos locales, los opiáceos, la ketamina, los agonistas adrenérgicos alfa-2, la neostigmina, los antiinflamatorios no esteroideos, entre otros²⁻⁸.

Los opiáceos han desempeñado un papel muy importante en el tratamiento del dolor posquirúrgico por su potente efecto analgésico, y porque pueden administrarse por vía sistémica o regional.

El uso del opio para lograr 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. Estos fármacos se han utilizado tradicionalmente en forma inhalada (la "esponja soporífera" de los griegos clásicos) o por inyección; pero, según Fachenda⁹, no es hasta 1973 que Pert y Snider descubren los receptores opioides específicos. En 1976, York y Rudi demuestran su existencia en la médula espinal y, de forma casi inmediata, Wang señala su utilidad en el hombre, con lo que se abre una nueva ruta para el empleo de estos agentes: la administración intraespinal de opioides^{9,10}.

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 y bloqueen de este modo, la transmisión de la información nociceptiva a nivel del asta dorsal de la médula espinal¹⁰, por lo que ofrecen una analgesia de calidad por tiempos prolongados¹¹⁻¹⁴.

Asimismo, la inclusión de morfina en el espacio epidural ha sido informada como una excelente alternativa para la analgesia postoperatoria, al necesitarse dosis

ínfimas comparadas con las necesarias por vía parenteral, con menores efectos adversos (básicamente prurito, náuseas y vómitos, retención urinaria, y en menor frecuencia, insuficiencia respiratoria)¹⁵, lo que puede potenciar el efecto de los anestésicos locales (verbigracia, bupivacaína), y extender su acción analgésica por períodos prolongados.

La cirugía vascular constituye uno de los procedimientos quirúrgicos que mayor extensión y desarrollo ha tenido en las últimas décadas. La revascularización de las extremidades inferiores ha permitido la implementación de técnicas anestésicas poco usuales, y la utilización de agentes anestésicos de recuperación rápida (isoflurano o sevoflurano, propofol, remifentanil, o menores dosis de los opioides “clásicos”, como el fentanil y sufentanil), que favorecen a su vez a la rápida recuperación de los enfermos, con tiempos cortos de ventilación mecánica postoperatoria (< 6 horas) y una menor estadía en la sala de Cuidados Intensivos Posquirúrgicos, lo que ha traído consigo una mayor incidencia del dolor postoperatorio.

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.

La instauración de un bloqueo epidural lumbar de forma única o asociada a la anestesia general muestra ventajas evidentes: bajos requerimientos de opioides endovenosos, menor respuesta neuroendocrina, menor incidencia de vasoespasmo, y tiempos mínimos de ventilación postoperatoria¹⁶. A su vez, la administración de bupivacaína epidural se asocia con analgesia postoperatoria, y le brinda bienestar al enfermo. La asociación de morfina, a su vez, debe ofrecer una mayor calidad analgésica, y evitar la realización de administraciones recurrentes de bupivacaína (no exentas de efectos adversos) por el catéter epidural¹⁷⁻²². La analgesia epidural exclusiva con estos agentes no se asocia a denervación simpática, ni bloqueo motor, de ahí que produzca de manera selectiva un bloqueo sensitivo. Otros beneficios que se le atribuyen a este tipo de analgesia es, que con bajas dosis produce una analgesia postoperatoria prolongada, reduce el uso de analgésicos suplementarios, una deambulación más precoz y por tanto, una menor incidencia de fenómenos tromboembólicos, una mejoría

en la función respiratoria, entre otros⁵.

En el Cardiocentro “Ernesto Che Guevara” de Santa Clara se han dejado de usar los opiáceos por vía espinal en el tratamiento del dolor postoperatorio, debido a la alta incidencia de efectos colaterales. De este modo, nos propusimos iniciar esta investigación con el objetivo de describir el comportamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios con la aplicación de morfina liofilizada a la anestesia epidural, además de identificar la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios en los pacientes estudiados; comparar la metoclopramida y el ondansetrón, según su eficacia antiemética e identificar una posible relación entre náuseas y vómitos con variables como: medicación preoperatoria, movilización del paciente y primera ingesta oral.

MÉTODO

Diseño

Se realizó un estudio observacional, prospectivo y a simple ciegas, en el Cardiocentro “Ernesto Che Guevara” de Santa Clara, en el período comprendido de enero del 2009 a abril del 2011, previa aceptación del Consejo Científico del Centro y con el consentimiento informado de cada paciente.

Universo de estudio

Todos los pacientes que recibieron anestesia epidural lumbar con morfina liofilizada para revascularización de extremidades inferiores en dicha institución, en el período de estudio.

Muestra

Se conformaron aleatoriamente 3 grupos con 20 pacientes cada uno. Su inclusión en los diferentes grupos se realizó al azar, a partir de un registro consecutivo de pacientes.

Criterios de inclusión: Todos los pacientes de ambos sexos, anunciados para cirugía electiva de revascularización de extremidades inferiores.

Criterios de exclusión: Contraindicación absoluta para la anestesia epidural, antecedentes de asma bronquial o atopia manifiesta, alergia conocida a fármacos empleados y pacientes que se negaron a participar en el estudio.

Criterios de salida: Pacientes en los que falló la técnica inicial y hubo que utilizar anestesia general.

Técnica

Cada grupo se conformó de la siguiente manera: Gru-

po I (Medicación preoperatoria con 10 mg de metoclopramida vía intravenosa), Grupo II (Medicación preoperatoria con 4 mg de ondansetrón vía intravenosa) y Grupo III (No recibieron medicación preoperatoria).

Se practicó la anestesia epidural con la técnica estándar, se empleó como anestésico local bupivacaína 0,5% y se añadió a la solución anestésica, 2 mg de morfina liofilizada. Se monitorizaron de forma incruenta, la tensión arterial, el electrocardiograma, las frecuencias cardíaca y respiratoria, la saturación pulsátil de oxígeno de la hemoglobina (SpO₂) y el gasto urinario.

En el período postoperatorio (las primeras 24 horas), el paciente mantuvo una estrecha vigilancia y la debida monitorización por el médico intensivista, encargado de recoger todos los datos de interés.

Se consideró movilización del paciente: cuando este cambió de decúbito supino a otra posición y, como primera ingesta oral: el tiempo en horas desde que el paciente llegó a la sala de recuperación hasta que ingiere fluidos o alimentos por vía oral.

Análisis estadístico

Se utilizó la *t* de Student para las pruebas pareadas independientes, y para las variables cualitativas, la

prueba no paramétrica de Chi Cuadrado. Se utilizó el *Software Window 2000 y Statistis 98*.

Las pruebas se trabajaron con una confiabilidad de 95%. El valor de *p* se interpretó de la siguiente manera:

No significación estadística ($p > 0,05$), con significación estadística ($p < 0,05$), con alta significación estadística ($p < 0,01$) y con muy alta significación estadística ($p < 0,001$).

RESULTADOS

En el Grupo I la media de edad fue de $56 \pm 9,6$ años, relación masculino/femenino 0,82; en el Grupo II la edad media fue $59,2 \pm 7,5$ años, y la relación masculino/femenino 0,77; mientras que en el Grupo III la edad media fue $58,0 \pm 11,5$ años y la relación masculino/femenino 0,84. La composición de los grupos de estudio fue además, similar en cuanto al estado físico e intervenciones quirúrgicas, lo que los hace homogéneos y por lo tanto, estadísticamente comparables.

La incidencia general de náuseas y vómitos postoperatorios (tabla 1) fue de 20 %, solo estuvo presente en 12 de los pacientes estudiados. En el Grupo I afectó al 15,0 %; en el II, al 10,0 %; mientras que en el III se observó la mayor incidencia (35,0 %).

Tabla 1. Incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios con morfina liofilizada epidural. Cardiocentro "Ernesto Che Guevara". 2008-2011.

Grupo I (n = 20)		Grupo II (n = 20)		Grupo III (n = 20)		TOTAL (n = 60)	
No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
3	15,0	2	10,0	7	35,0	12	20,0

Fuente: Modelo de recogida de datos.

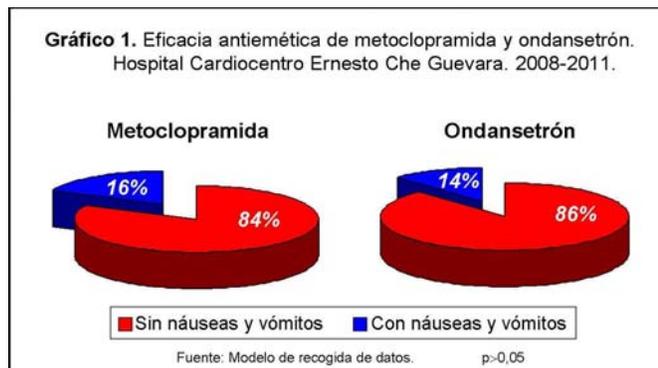
Tabla 2. Relación de náuseas y vómitos con la premedicación antiemética. Cardiocentro "Ernesto Che Guevara". 2008-2011.

Efecto adverso	Sin premedicación antiemética (n = 20)		Con premedicación antiemética (n = 40)	
	No.	%	No.	%
Sin náuseas y vómitos	13	65,0	34	85,0
Con náuseas y vómitos	7	35,0	6	15,0

Fuente: Modelo de recogida de datos. $p < 0,001$

La relación existente entre náuseas y vómitos con la premedicación antiemética se muestra en la tabla 2. El 35,0 % de los pacientes que no la recibieron presentaron este efecto adverso, que contrasta con la presencia de náuseas y vómitos en solo el 15,0 % de quienes recibieron un antiemético en su medicación preanestésica. Esto representa una diferencia de muy alta significación estadística ($p < 0,001$).

La comparación entre metoclopramida y ondansetrón, respecto a su eficacia antiemética (Gráfico 1), mostró que en el 84,0 % de los pacientes premedicados con el primer fármaco no hubo náuseas ni vómitos, los que recibieron el segundo tuvieron una incidencia de 14,0 % de este efecto adverso, lo que previno su aparición en el 86,0 % restante. Las diferencias encontradas carecen de significación estadística ($p > 0,05$).



Por otra parte, la relación de la movilización del paciente con la aparición de las náuseas y vómitos (Gráfico 2), mostró como los que se movilizaron en las primeras 12 horas presentaron una incidencia de náuseas y vómitos de 29,7 %, mientras que en aquellos movilizados después de este tiempo se presentó en 15,7% de los casos, independientemente al fármaco utilizado. Esto representa una diferencia de muy alta significación estadística ($p < 0,001$).

También relacionamos la primera ingesta oral de los pacientes con la aparición de náuseas y vómitos postoperatorios (Gráfico 3). Se observó un predominio de este efecto adverso en los que se les permitió la ingesta oral en las primeras 12 horas del postoperatorio (31,6 %), respecto a los pacientes en que se hizo después de este período de tiempo (16,9 %). Las diferencias encontradas son de muy alta significación estadística ($p < 0,001$).

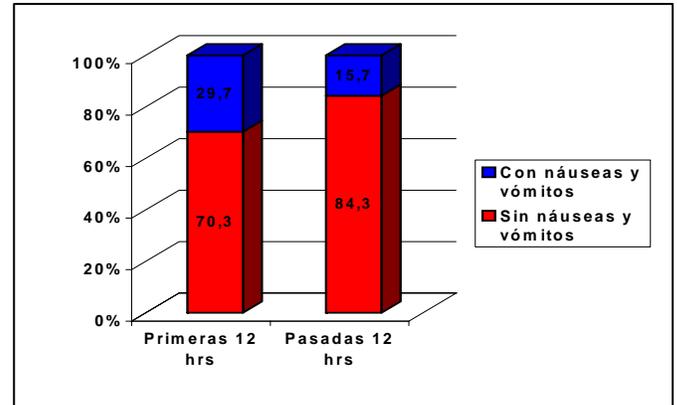


Gráfico 2. Relación de náuseas y vómitos con la movilización del paciente. Cardiocentro "Ernesto Che Guevara". 2008-2011.

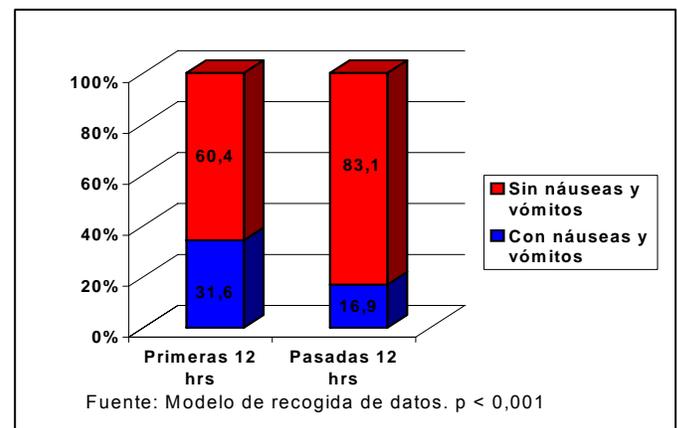


Gráfico 3. Relación de náuseas y vómitos con la primera ingesta oral del paciente. Cardiocentro "Ernesto Che Guevara". 2008-2011.

DISCUSIÓN

El prurito es considerado por muchos el efecto adverso postoperatorio más frecuente tras la administración epidural de morfina⁷⁻¹⁰. Bucklin y colaboradores, publicaron una incidencia de prurito de 28,3 % en las pacientes obstétricas tratadas con morfina intradural durante el trabajo de parto¹⁰, mientras que Slappendel, según Catterall⁷, informa un 51,5 %. Mucho se ha especulado sobre la causa del prurito inducido por los opiáceos neuroaxiales. La mayoría de los autores plantean que este no es debido a la liberación de histamina y que se debe a un mecanismo central del opiáceo en la médula espinal, mediado por receptores $\mu^{1,12}$.

Las náuseas y vómitos postoperatorios producidos por

la inyección epidural de opiáceos, se deben a la estimulación directa del fármaco en la zona quimiorreceptora de "gatillo" o disparo emético bulbar, mediado por receptores $\mu_2^{11,13}$. La administración espinal de meperidina se asocia con la mayor incidencia de náuseas y vómitos producida por opiáceos^{5,11}. Ciertas personas nunca vomitan después de recibir morfina, mientras que otras lo hacen siempre que reciben el fármaco, por lo que parece haber una predisposición individual aún no identificada. Se sugiere además un mecanismo vestibular en la génesis de las náuseas y vómitos por opiáceos, pues se ha observado que estos son más frecuentes en pacientes ambulatorios¹¹. En nuestros casos comprobamos lo anterior, pues este efecto se presentó con mayor frecuencia en pacientes que se movilizaron en las primeras 12 horas de operados.

La apertura precoz de la vía oral predispone a la aparición de náuseas y vómitos después de una anestesia epidural, sobre todo cuando se emplean en ella opiáceos. Según Mehta¹⁴, Goll y colaboradores informan un mayor por ciento de pacientes afectados, los cuales iniciaron la ingestión oral antes de las 16 horas, lo que se asemeja a nuestros resultados.

El ondansetrón es un fármaco antiserotoninérgico, que inhibe los receptores 5-HT y es muy efectivo en la prevención y tratamiento de la eméesis postoperatoria. Su uso parece razonable en aquellas cirugías en las que se espera una elevada incidencia de este efecto adverso, como la abdominal, de oído, de estrabismo^{15,16}. Según Mulroy¹⁶, Fortney y colaboradores han publicado que, dosis entre 4 y 8 mg es tan efectiva como la del droperidol en su efecto antiemético durante la cesárea bajo anestesia raquídea con morfina. Los nuevos antiserotoninérgicos, como el granisetron y tropisetron no parecen ofrecer mayores ventajas que el ondansetrón. Borgeat y colaboradores obtienen una eficacia antiemética con dosis subhipnóticas de propofol en cirugía urológica y ortopédica, al utilizar dosis entre 10 y 20 mg IV del fármaco¹⁶. Varios autores plantean también, que la metoclopramida, en dosis de 10 - 20 mg IV, es muy eficaz en la profilaxis antiemética, por permitir un rápido vaciamiento gástrico, aumentar el tono del esfínter gastroesofágico y por sus efectos antidopaminérgicos a nivel del SNC^{9,15-17}. En el presente trabajo no encontramos diferencias significativas entre la metoclopramida y el ondansetrón, respecto a su efecto antiemético. El droperidol se usa comúnmente para este fin a bajas dosis (0,625 - 1,25

mg), pero sus efectos hemodinámicos (α bloqueador), extrapiramidales y sedativos limitan su mayor uso¹⁸. Otros fármacos como la prometazina, la hidroxicina y el dimenhidrinato también se han empleado como antieméticos. Se ha sugerido que la administración intraoperatoria de oxígeno disminuye la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios¹⁹.

Se estima que la incidencia de retención urinaria con la morfina intratecal sea de 10-40 %²⁰. Su relación con los opiáceos se debe a la acción del fármaco sobre los receptores, μ y δ inhibiéndose el reflejo de la micción e incrementándose el tono del esfínter vesical y la capacidad de la vejiga, para retener orina^{11,13,23-26}.

El rubor facial se presenta como manifestación periférica de liberación de histamina, con vasodilatación subsecuente y aumento del flujo sanguíneo a la cara, con menor frecuencia, a la región cervicotorácica^{7,23-28}.

Con las dosis de morfina que actualmente se emplean por vía epidural (2-4 mg), ha disminuido notablemente la incidencia de insuficiencia respiratoria postoperatoria. En nuestro estudio no tuvimos ningún caso de esta grave complicación, como tampoco ocurrió en otros trabajos revisados^{6,9,20}. Wang y Davies encontraron en su estudio una incidencia de 0,36 %, con un pico de aparición entre 7 y 9 horas²⁷⁻³³.

CONCLUSIONES

Las náuseas y vómitos postoperatorios son un efecto adverso, relativamente frecuente, cuando se aplica morfina liofilizada a la anestesia epidural. La metoclopramida fue un antiemético tan efectivo como el ondansetrón. Las náuseas y vómitos fueron más frecuentes en los pacientes que no recibieron premedicación antiemética, y en aquellos que se movilizaron e iniciaron la ingestión oral en las primeras 12 horas del postoperatorio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gurkan Y, Ozdamar D, Toker K, Solak M. Effect of preoperative epidural morphine administration on desflurane requirements during gynecologic surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 2006;31(5):428-32.
2. 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 ovariectomy in dogs. *J*

- Am Vet Med Assoc. 2007;230(1):45-51.
3. Huang YS, Lin LC, Huh BK, Sheen MJ, Yeh CC, Wong CS, *et al.* Epidural clonidine for post-operative pain after total knee arthroplasty: a dose-response study. *Anesth Analg.* 2007;104(5):1230-5.
 4. Meyer H, Starke A, Kehler W, Rehage J. High caudal epidural anaesthesia with local anaesthetics or alpha(2)-agonists in calves. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 2007;54(7):384-9.
 5. Castro DS, Silva MF, Shih AC, Motta PP, Pires MV, Scherer PO. Comparison between the analgesic effects of morphine and tramadol delivered epidurally in cats receiving a standardized noxious stimulation. *J Feline Med Surg.* 2009;11(12):948-53.
 6. Congedo E, Sgreccia M, De Cosmo G. New drugs for epidural analgesia. *Curr Drug Targets.* 2009;10(8):696-706.
 7. 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.
 8. 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.
 9. Fachenda K, Finucane B. Complication of Regional Anesthesia, Incidence and Prevention. *Drug Safety.* 2001;24(6):413-42
 10. 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.
 11. Stegmann GF. Cardiovascular effects of epidural morphine or ropivacaine in isoflurane-anaesthetised pigs during surgical devascularisation of the liver. *J S Afr Vet Assoc.* 2010;81(3):143-7.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. Mhuirheartaigh 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.
 16. Mulroy MF. Epidural hydromorphone: a step closer to the view from the top. *Reg Anesth Pain Med.* 2010;35(4):333-4.
 17. 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.
 18. Kortgen A, Silomon M, Pape-Becker C, Buchinger H, Grundmann U, Bauer M. Thoracic but not lumbar epidural anaesthesia increases liver blood flow after major abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2009;26(2):111-6.
 19. Panousis P, Heller AR, Koch T, Litz RJ. Epidural ropivacaine concentrations for intraoperative analgesia during major upper abdominal surgery: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Anesth Analg.* 2009;108(6):1971-6.
 20. 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.
 21. 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 Jan 1;110(1):159-64.
 22. Nguyen M, Vandenbroucke F, Roy JD, Beaulieu D, Seal RF, Lapointe R, *et al.* Evaluation of the addition of bupivacaine to intrathecal morphine and fentanyl for postoperative pain management in laparoscopic liver resection. *Reg Anesth Pain Med.* 2010;35(3):261-6.
 23. Pekcan Z, Koc B. The post-operative analgesic effects of epidurally administered morphine and transdermal fentanyl patch after ovariohysterectomy.

- tomy in dogs. *Vet Anaesth Analg*. 2010;37(6):557-65.
24. 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.
 25. Skupski DW, Abramovitz S, Samuels J, Presimone V, Kjaer K. Adverse effects of combined spinal-epidural versus traditional epidural analgesia during labor. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;106(3):242-5.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.