



Revista Colombiana de Anestesiología
ISSN: 0120-3347
publicaciones@scare.org.co
Sociedad Colombiana de Anestesiología y
Reanimación
Colombia

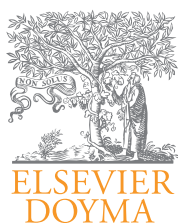
Perea Solano, Darío José; Navarro, José Ricardo; Herrera, Pedro; Castillo, Viviana; González, Andrea; García, Andrés; Galvis, Jaime
Ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego, para evaluar la analgesia posparto con morfina epidural: efectividad analgésica de dos dosis diferentes, comparadas con placebo
Revista Colombiana de Anestesiología, vol. 40, núm. 1, 2012, pp. 8-13
Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación
Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=195124162004>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto



Revista Colombiana de Anestesiología

Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



Investigación científica y tecnológica

Ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego, para evaluar la analgesia posparto con morfina epidural: efectividad analgésica de dos dosis diferentes, comparadas con placebo

Darío José Perea Solano^a, José Ricardo Navarro^{b,*}, Pedro Herrera^b, Viviana Castillo^c, Andrea González^d, Andrés García^e y Jaime Galvis^f

^a Anestesiólogo, Universidad Nacional de Colombia, Instituto Materno Infantil-Hospital La Victoria, Bogotá, Colombia

^b Profesor de Anestesia, Universidad Nacional de Colombia, Instituto Materno Infantil-Hospital La Victoria, Bogotá, Colombia

^c Anestesióloga, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^d Estudiante de postgrado, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^e Anestesiólogo, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^f Anestesiólogo, Instituto Materno Infantil-Hospital La Victoria, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de mayo de 2011

Aceptado el 23 de noviembre de 2011

Palabras clave:

Morfina

Dolor

Analgesia

Trabajo de Parto

R E S U M E N

Introducción: Estudios previos han demostrado que el manejo convencional del dolor posparto (acetaminofén, AINE) es insuficiente. En nuestro medio se desaprovecha el uso del catéter epidural que es colocado como parte del manejo analgésico de las gestantes en el trabajo de parto.

Objetivo: Determinar la eficacia de dosis de 2 mg y de 3 mg de morfina epidurales frente a placebo, empleadas para analgesia durante el posparto vaginal en pacientes que recibieron analgesia epidural para su trabajo de parto.

Pacientes y métodos: Ensayo clínico, doble ciego y aleatorizado, realizado con 114 pacientes. 38 pacientes recibieron 10 ml de solución anestésica con 2 mg de morfina epidural, 39 pacientes recibieron 3 mg de morfina epidural, y 37 otras 10 ml de solución salina al 0,9% por vía epidural (grupo control), 1 hora después de la atención del trabajo de parto. Se evaluó la eficacia analgésica así como los efectos secundarios presentados durante las 24 horas posteriores a la administración.

Resultados: La dosis de morfina fue efectiva para el control del dolor consecutivo al parto y se logró disminuir la necesidad de analgésico adicional tanto en el grupo de 2 mg (NNT = 4,56) como en el de morfina 3 mg (NNT = 3,66). El resultado fue más marcado en el grupo de pacientes con necesidad de perineorrafia (NNT = 1,6) y en las madres primíparas (NNT = 2,4). En el grupo experimental, el efecto analgésico se extendió a las 24 horas de seguimiento.

En nuestro estudio, la incidencia de efectos secundarios fue la siguiente: prurito, 30% y 36%; náusea, 18,4% y 15,4%; y vómito, 7,9% y 15,4% para cada uno de los grupos experimentales.

*Autor para correspondencia: Calle 42, # 22-29, Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: jnnavarro@unal.edu.co (J.R. Navarro).

Conclusiones: El uso de morfina epidural en el posparto inmediato es eficaz para el manejo del dolor que sobreviene al trabajo de parto. Si bien se evidenció una importante presencia de efectos adversos a las dosis usadas, estos fueron tolerables y no requirieron tratamiento. El manejo actual de la analgesia posparto es insuficiente.

© 2012 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier.
Todos los derechos reservados.

Randomized double-blind controlled clinical trial for the evaluation of post-partum analgesia using epidural morphine: analgesic effectiveness of different dose regimes compared with placebo

ABSTRACT

Keywords:

Morphine
Pain
Analgesia
Obstetric labor

Introduction: Prior studies have shown that the conventional management of post-partum pain (acetaminophen, NSAIDS) is insufficient. In our setting, no advantage is taken of the epidural catheter placed as part of the analgesic management of pregnant women during labor.

Objective: To determine the efficacy of 2 and 3 mg doses of epidural morphine used for analgesia during vaginal post-partum in patients receiving epidural analgesia for labor, compared to placebo.

Patients and methods: Double-blind randomized clinical trial with 114 patients, in which 38 patients received 10 ml of anesthetic solution with 2 mg of epidural morphine, 39 received 3 mg of epidural morphine, and another 37 received 10 ml of 0.9% epidural saline solution (control group), 1 hour after labor. The analgesic efficacy and the side effects occurring within the first 24 hours after administration were evaluated.

Results: The dose of morphine was effective at controlling pain after delivery, making it possible to reduce the need for additional analgesia in the group receiving 2 mg (NNT=4.56), as well as in the group receiving 3 mg of morphine (NNT=3.66). The outcome was more marked in patients who needed perineorrhaphy (NNT =1.6) and in primiparity cases (NNT 2.4). In the experimental group, the analgesic effect extended over the 24-hour follow-up period.

The incidence of side-effects in each of the treatment groups was as follows: pruritus, 30% and 36%; nausea, 18.4% and 15.4%; vomiting, 7.9% and 15.4%.

Conclusions: The use of epidural morphine during the immediate post-partum period is effective for managing pain ensuing after labor. Although there was evidence of adverse side effects at the doses used, they were tolerable and did not require treatment. The present management of post-partum analgesia is insufficient..

© 2012 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Published by Elsevier.
All rights reserved.

Introducción

Los opiáceos constituyen el pilar fundamental en el tratamiento del dolor posoperatorio. El uso del opio se remonta hasta 4000 años atrás, y sus efectos secundarios, en especial la depresión respiratoria, fueron advertidos hace aproximadamente 600 años¹.

La utilización de los mismos en la paciente obstétrica se inicia en Austria con Richard Von Steimbuchel en 1907², quien describe el uso de morfina y escopolamina subcutánea en mujeres en trabajo de parto como manejo analgésico. La técnica fue utilizada también por Carl Gauss y Bernard Kronig en Alemania.

En 1947, Manuel Martínez Curbelo, en la Habana (Cuba), reportó los primeros casos de uso de un catéter epidural para el manejo analgésico continuo.

El hallazgo de receptores para opiáceos en fracciones celulares de cerebro de ratón³ hecho en 1971, en cerebro de mamíferos⁴ en 1973 y, en 1976, en la médula espinal de los

primates⁵, condujo a estudiar la efectividad de los opiáceos intratecales para el alivio de dolor en animales, por Yaksh y Rudy⁶ en 1976 y, finalmente, en 1979 fue experimentado en el hombre por Behar⁷ y Wang⁸, junto a sus respectivos grupos de colaboradores. Así mismo se empezaron a investigar su farmacocinética y su farmacodinamia, aun cuando actualmente no están completamente entendidas⁹⁻¹¹.

La anestesia ginecobstétrica ha centrado su atención en la analgesia y el manejo del trabajo de parto dejando un poco rezagada a la analgesia del posparto, la cual es manejada usualmente con analgésicos orales (que tienen efecto techo), olvidando una vía tan importante como la epidural que ya se encuentra instaurada en las pacientes como parte del manejo de la analgesia del trabajo inicial^{12,13}.

Muchos estudios han demostrado la incidencia del dolor posparto, en especial del dolor perineal, el cual está condicionado por muchos determinantes, entre ellos el hecho de ser primigestante, desgarros vaginales, instrumentación, etc. Se han encontrado tasas de hasta el 75% de dolor perineal

en el posparto vaginal cuyo factor desencadenante ha sido el trabajo de parto^{14,15}.

La administración epidural de morfina en el puerperio es un procedimiento sencillo y económico, más cuando se cuenta con el catéter para manejo analgésico del dolor en el trabajo de parto, ya que este es colocado durante el mismo y es retirado una vez que ocurre el nacimiento.

La morfina usada por vía espinal y epidural ha demostrado su efectividad por migración rostral, con lo cual se obtiene efecto analgésico por más de 24 horas con una dosis única.

Pacientes y métodos

Se realizó un ensayo clínico controlado, doble ciego, en 114 pacientes del Instituto Materno Infantil de Bogotá, Colombia, las cuales tenían entre 14 y 45 años de edad, se encontraban en posparto vaginal y habían tenido un manejo convencional de analgesia con un catéter epidural durante el trabajo de parto. Se excluyó a las pacientes que tuvieran contraindicación absoluta para la analgesia epidural, o que no pudieran suministrar consentimiento informado, como ocurre en los siguientes casos: infección local en el sitio de administración, infección sistémica, trastornos de la coagulación, enfermedad de la columna vertebral, pacientes con alteraciones mentales, historia de drogadicción, síndrome de apnea del sueño, y pacientes con antecedente de algún grado de reacción a los opiáceos.

Definición de la intervención

La intervención consistió en la administración epidural de morfina en dos dosis diferentes de 2 mg y 3 mg frente a placebo (solución salina) una hora después de la atención del parto vaginal en casos de pacientes que habían recibido analgesia epidural durante el trabajo de parto. El objetivo fue evaluar la eficacia analgésica posparto de las diferentes dosis frente a la del placebo.

Para establecer si las dosis propuestas eran efectivas para el control de dolor, se llevó a cabo un análisis que consistió en determinar las diferencias entre los grupos experimentales y el grupo de control, así como en el examen de la significancia estadística de las diferencias encontradas, lo cual se realizó mediante la aplicación de las pruebas correspondientes de acuerdo a si la variable se distribuía en forma normal o no.

Las variables de desenlace fueron las siguientes: calificación de la intensidad del dolor, número de analgésicos requeridos, dosis necesaria de los analgésicos empleados para lograr un adecuado control del dolor, número de episodios de dolor, porcentaje de pacientes libres de estos episodios y duración de acción de la dosis utilizada. Las variables de confusión analizadas fueron la paridad y la necesidad de perineorrafia, ya fuese por episiotomía o por presencia de desgarros de la pared perineal que ameritaron sutura, la necesidad de instrumentación del parto y el alojamiento conjunto con el recién nacido.

La seguridad se evaluó determinando la incidencia de efectos secundarios, en particular los referidos en la literatura, como son prurito, náuseas, vómito, retención urinaria, y depresión respiratoria.

Técnica anestésica

Se incluyeron pacientes ASA 2, en trabajo de parto, a quienes se les suministró analgesia del mismo con catéter epidural. Se utilizó un catéter tipo Touhy número 18 convencional, introducido por técnica de pérdida de resistencia. El catéter se colocó idealmente a nivel de L3-L4.

A las pacientes se les inició una dosis convencional de analgesia con bupivacaína 0,5% 10 mg + fentanyl 100 mcg llevados a 10 cc en un bolo. Se administraron bolos de 10 mg bupivacaína + fentanyl 100 mcg según necesidad de refuerzo, en un bolo de 10 cc y luego a 8 cc -16 cc cada hora.

Una hora después del parto, se administró la morfina previamente empacada en el laboratorio y con enmascaramiento para el anesthesiologo al momento de aplicar dosis de 2 mg, 3 mg, o solución salina como placebo. Se eligió hacerlo transcurrido este lapso de tiempo para evitar el efecto analgésico residual del anestésico local y del opiáceo suministrados para la analgesia epidural durante el trabajo de parto.

Todas las pacientes fueron manejadas con la analgesia convencional utilizada en la institución (acetaminofén 1 g VO cada 6 horas). En caso de ameritar analgésicos adicionales, la primera opción fue diclofenaco 75 mg IM o una dosis de 100 mg de tramadol IV, y morfina en dosis tituladas solo si se ameritaba el uso de más analgésico.

Las pacientes fueron monitorizadas en su posparto inicial de forma convencional durante 4 a 6 horas en la unidad de cuidados posanestésicos. Luego, se les realizó seguimiento a las 4, 8, 16 y 24 horas posteriores para vigilar el nivel de sedación, la frecuencia respiratoria, la presencia de prurito, náusea o vómito, y revisar la escala de dolor.

El primer objetivo durante la vigilancia de las pacientes fue determinar la necesidad de analgésico adicional de acuerdo con la descripción de la escala numérica de dolor.

Se definieron variables como la paridad de las pacientes, la necesidad de perineorrafia, ya fuese por episiotomía o por presencia de desgarros de la pared perineal que ameritaran sutura.

Este estudio se realizó en un solo centro, doble ciego de grupos paralelos, los participantes fueron asignados al azar y en la misma proporción, ya fuera para los grupos de fármaco activo o para el de placebo.

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó considerando la hipótesis de dos colas, $\alpha = 0,025$ y $\beta = 0,05$, y teniendo en cuenta el reporte de que la analgesia convencional con acetaminofén en analgesia posparto funciona en el 25% de las pacientes¹⁵.

La aleatorización de cada uno de los tres grupos se llevó a cabo de forma independiente, y así fueron entregadas a un técnico en farmacia quien realizó las mezclas en jeringas estériles de acuerdo a la asignación.

Las jeringas fueron marcadas con números de tal manera que el investigador desconocía su contenido al momento de su aplicación. Al final del estudio se levantó el enmascaramiento de las muestras.

Todas las pacientes incluidas aceptaron y firmaron el consentimiento informado. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigaciones del Hospital La Victoria - Instituto Materno Infantil de Bogotá. El protocolo de este estudio fue registrado en la base de datos de registro de protocolos de clinicaltrials.gov con el número 7245408.

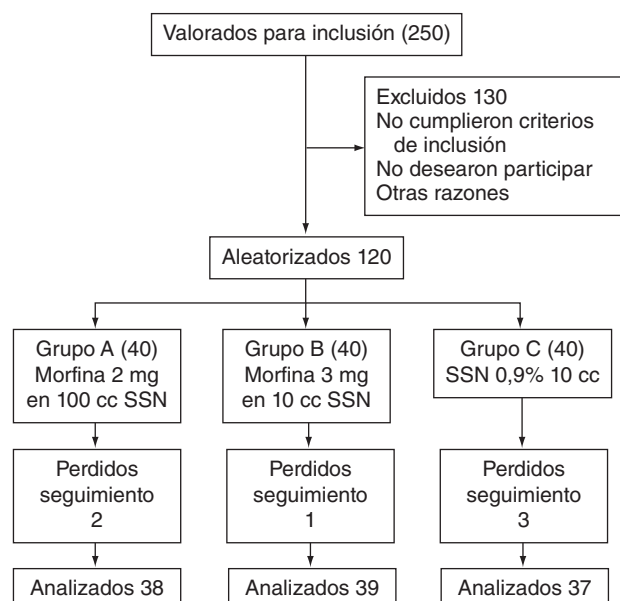


Fig. 1 – Descripción del proceso de reclutamiento y asignación de pacientes¹⁶.

Análisis estadístico

Se utilizaron los paquetes estadísticos SPSS 18 y Epidat. Se hizo análisis de tipo descriptivo para las variables independientes, la efectividad analgésica y los efectos secundarios. Se llevó a cabo diferenciación de proporciones entre los dos grupos calculando el riesgo relativo (RR) para los dos grupos con morfina en comparación con el grupo placebo.

Resultados

Desde el 16 de marzo de 2009 hasta el 12 de abril de 2010 se reclutaron 136 pacientes de las cuales solo a 114 se les administró la dosis de medicamento. Las demás fueron excluidas debido al desplazamiento del catéter o porque no se pudo garantizar su seguimiento.

El reclutamiento y posterior seguimiento de las pacientes es mostrado de acuerdo a los parámetros CONSORT (fig. 1)¹⁶.

Se estudiaron los casos que cumplieron los requisitos necesarios (grupo morfina 2 mg, $n = 38$; grupo L morfina 3 mg; $n = 39$ y grupo placebo, $n = 37$) sin hallar diferencias en las variables demográficas al analizar los tres grupos entre sí (tabla 1).

El número de mujeres que ameritaron aplicación de analgésico adicional fue de 4 del total de 38 en el grupo de 2 mg (RR 0,4, 95% CI: 0,1-0,9) y de 2 de las 39 del grupo de 3 mg (RR 0,15, 95% CI: 0,03-0,6), en comparación con 12 de 37 del grupo control (tabla 2).

Esta disminución del riesgo de administrar analgésico adicional fue mayor en el subgrupo de pacientes primigestantes así: 3 de 26 en el grupo de 2 mg (RR 0,25, 95% CI: 0,07-0,7) y 1 de 39 en el grupo de 3 mg (RR 0,08, 95% CI: 0,01-0,6), comparadas con 10 de 22 en el grupo control. En los dos grupos experimentales, los estudios mostraron estos resultados para las pacientes que ameritaron perineorrafia como parte de su manejo de atención del parto: 2 de 12 en el grupo de 2 mg (RR 0,11, 95% CI: 0,01-0,7) y 1 de 17 en el grupo de 3 mg (RR 0,078, 95% CI: 0,01-0,6) El grupo control presentó 9 de 12 casos (tabla 2).

El efecto adverso que se presentó con más frecuencia fue el prurito, en especial durante las primeras 4 horas posparto; su incidencia fue del 36,8% (14 pacientes) del grupo experimental de 2 mg de morfina, 30,7% (12 pacientes) en el grupo de morfina y 8,1% (3 pacientes) en el grupo control. Las náuseas y el vómito estuvieron presentes en el 15,4% de las mujeres del grupo tratado con 3 mg en comparación con el 2,7 % del grupo control. Se presentaron dos casos de retención urinaria en el grupo de 3 mg, los cuales requirieron de colocación de sonda vesical.

Discusión

El presente estudio muestra que el uso de morfina por vía epidural, en pacientes posparto, es efectivo para el control del dolor, en comparación con un manejo convencional por vías oral y endovenosa, pues presentó una reducción en la necesidad de aplicación de analgésico adicional del 22 % cuando se utilizaron 2 mg, y del 27% cuando se aplicaron 3 mg. Dicha

Tabla 1 - Características de la población estudiada

Características de los pacientes	2 mg (morfina)	3 mg (morfina)	SSN (placebo)
Edad (promedio años)	20,7	20,8	22,5
Edad gestacional (promedio semanas)	37,6	38,6	38,8
Primiparidad/multiparidad	68,4/31,6	66,7/33,3	59,5/40,5
Necesidad de perineorrafia, n (%)	12 (31)	17 (43,5)	13 (35)
Parto instrumentado, n (%)	3 (7,9)	1 (2,5)	2 (5,4)
Compañía del RN posparto, n (%)	32 (84,2)	30 (76,9)	28 (75,6)

Tabla 2 - Necesidad de analgésico adicional, análisis por subgrupos

	Control del dolor							p
	2 mg (morfina) n (%)	3 mg (morfina) n (%)	SSN (placebo) n (%)	(A: 2 mg) RR (95% CI)	(A: 2 mg) NNT	(B: 3 mg) RR (95% CI)	(B: 3 mg) NNT	
Uso analgésico adicional	4 (10,5)	2 (5,2)	12 (32,4)	0,4 (0,1-0,9)	4,56	0,15 (0,03-0,6)	3,66	< 0,05
Múltiparas	1 (2,63)	1 (2,56)	2 (5,4)	0,62 (0,06-6)	20	0,57 (0,05-5)	17	0,6
Primiparidad	3 (7,9)	1 (10,25)	10 (27)	0,25 (0,07 -0,7)	2,94	0,084 (0,011-0,6)	2,4	< 0,05
Perineorrafia	2 (5,2)	1 (2,5%)	9 (24,3)	0,11 (0,01-0,7)	1,5	0,078 (0,01-0,53)	1,4	< 0,05
Sin perineorrafia	2 (5,2)	1 (2,5%)	3 (8,1)	0,64 (0,1-3,3)	23	0,37 (0,04-3,2)	13	0,3

disminución fue más alta cuando se aplicó el medicamento a las pacientes sometidas a perineorrafia o a pacientes primigestantes.

No hubo diferencias significativas cuando se comparó el uso de morfina contra placebo en pacientes multigestantes o sin necesidad de perineorrafia. La efectividad de la morfina fue adecuada durante las primeras 24 horas posparto en los dos grupos experimentales (fig. 2).

Los efectos adversos fueron más frecuentes en los grupos experimentales, en especial en el grupo en el cual se aplicaron 3 mg de morfina.

Existen estudios similares a éste en los cuales se evalúa la efectividad de diferentes dosis de opiáceos por vía epidural; en el más reciente¹⁷, realizado con 228 pacientes, Alison Macarthur y Charles Imarengiaye no encontraron diferencias en los grupos en cuanto a la presentación de efectos adversos cuando se usó una dosis de 2,5 mg en comparación con el placebo. Estos autores encontraron tasas de prurito del 12 % y de náuseas del 9% en el grupo expuesto, en comparación con el presente estudio en el cual encontramos que la tasa de prurito fue hasta del 36%.

En otro estudio realizado por MacDonald y Bickford en pacientes con episiotomía a quienes se les aplicó una dosis de

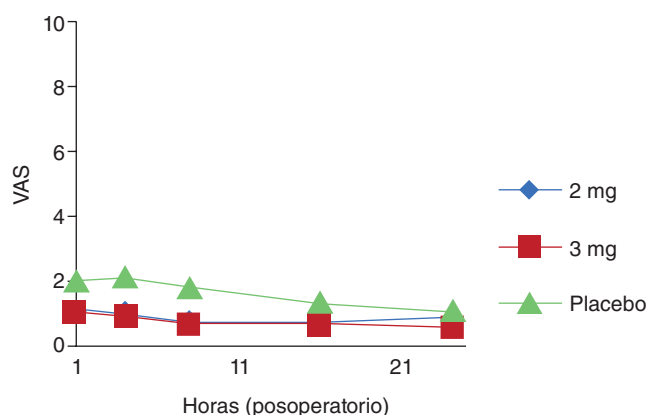


Fig. 2 – Control del dolor durante 24 horas.

Tabla 3 - Efectos adversos

Efectos adversos	2 mg (morfina) n (%)	3 mg (morfina) n (%)	SSN (placebo) n (%)
Prurito	14 (36,8)	12 (30,7)	3 (8,1)
Náuseas	7 (18,4)	6 (15,4)	4 (5,4)
Vómito	3 (7,9)	6 (15,4)	2 (2,7)
Retención urinaria	0	2 (5,12)	0

morfina epidural, no se hallaron diferencias sobre la incidencia de efectos adversos entre los grupos expuestos y el grupo control¹⁸. Otro estudio sí registró aumento de la incidencia de prurito y náusea, aunque el diseño del estudio no era el adecuado^{19,20}.

Dado que la incidencia de la depresión respiratoria es baja o inexistente con las dosis empleadas, especialmente en pacientes gestantes, la muestra utilizada no es suficiente para evidenciarla, por lo que no es posible obtener conclusiones a este respecto²¹.

Las pacientes con necesidad de perineorrafia en los grupos de morfina presentaron mejor control del dolor en comparación con las del grupo placebo, por lo cual se puede considerar que las pacientes primigestantes y las pacientes con desgarrros vaginales se benefician más del uso de morfina epidural como parte del manejo analgésico. No se encontró correlación de mayor dolor o menor necesidad de analgésico adicional en las pacientes que tuvieron o no presencia del recién nacido en el posparto.

Este estudio muestra que, en el grupo control, el manejo analgésico es deficiente, lo cual apoya la hipótesis de considerar a la paciente en posparto, y en especial con perineorrafia, como un caso de dolor moderado a severo.

En comparación con otros estudios, la incidencia de dolor posparto en esta población es menor a la informada previamente^{17,18}. Es importante tener en cuenta que la edad promedio de las pacientes que hicieron parte de este estudio es menor que la informada en otros (tabla 1).

Se considera que existe la posibilidad de realizar nuevos estudios que validen la eficacia de esta técnica en subgrupos específicos (perineorrafia), así como de desarrollar otros para estimar la probabilidad de que se presenten efectos adversos con el uso de esta técnica.

Conflictos de interés

Ninguno declarado

Fuente de financiación: recursos propios de los autores.

REFERENCIAS

1. Wang JK, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology*. 1979;50:149-51.
2. Palmer CM, Dogliotti R. Chapter 1: History of obstetric anesthesia. In: Oxford, (UK), BIOS Scientific Publishers Limited, 2002.
3. Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science*. 1973;179:1011-4.
4. LaMotte C, Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor binding in primate spinal cord: distribution and changes after dorsal root section. *Brain Res*. 1976;112:407-12.
5. Yaksh TL, Rudy TA. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science*. 1976;192:1357-8.
6. Behar M, Magora F, Oishwang D, Davidson JT. Epidural Morphine in treatment of pain. *Lancet*. 1979;1:527-8.
7. Wang JK, Naus LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology*. 1979;50:149-51.
8. Boull JG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid agonists. *Anesth Pharm Rev*. 1993;2:122-34.
9. Dickenson AH. Spinal cord pharmacology of pain. *Br J Anaesth*. 1995;75:193-200.
10. Jordan B, Devi LA. Molecular mechanisms of opioid receptor signal transduction. *Br J Anaesth*. 1998;81:12-9.
11. Chaney MA. Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 1995;42:891-903.
12. Glynn CJ, Mather LE, Cousins MJ, Wilson PR, Graham JR. Spinal narcotics and respiratory depression. *Lancet*. 1979;2:356-7.
13. Davies GK, Tolhurst-Cleaver CL, James TL. Respiratory depression after intrathecal narcotics. *Anaesthesia*. 1980;35:1080-3.
14. Sakai T, Shimamoto H, Fukano T, Sumikawa K. Mini-dose (0,05 mg) provides effective analgesia after transurethral resection of the prostate. *Can J Anaesth*. 2003;50:1027-30.
15. MacArthur A. Analgesia postpartum, *Revista Mexicana de anestesiología*. 2005;28 Supl 1:47-50.
16. Moher D, Schulz KF, Altman D. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA*. 2001;285: 1987-91.
17. MacArthur A, MacCarthur C. Incidence, severity and determinants of perineal pain after vaginal delivery: A prospective cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004;191:1199-204.
18. Macarthur Al, Imarengiaye C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of epidural morphine analgesia after vaginal delivery. *Anesth Analg*. 2010;110:159 -6.
19. Goodman SR, Drachenberg AM, Johnson SA, Negron MA, Kim-Lo SH, Smiley RM. Decreased postpartum use of oral pain medication after a single dose of epidural morphine. *Reg Anesth Pain Med*. 2005;30:134-9.
20. Carvalho B. Respiratory depression after neuraxial opioids in the obstetric setting. *Anesth Analg*. 2008;107:956-61.
21. Ascanio RS, Mahaney G, Sarna MC, Soni AK, Oriol NE. A single dose of epidural morphine alleviates postpartum perineal pain for at least one week. *SOAP*. 1997. p. A153.
22. Fuller JG, McMorland GH, Douglas MJ, Palmer I. Epidural morphine for analgesia after caesarean section: a report of 4880 patients. *Can J Anaesth*. 1990;37:636-40.