

Bupivacaína-Buprenorfina vs. Bupivacaína por Vía Caudal para Analgesia Postoperatoria en Niños

Dr. Enrique Hernández-Cortez*, Dr. Diego R. Sandoval-López*

Resumen

Introducción: El dolor perioperatorio es un disparador de estrés, el cual activa el sistema autónomo y causa efectos adversos a múltiples órganos y sistemas, los cuales se traducen en una mayor morbimortalidad.

Objetivo: Evaluar y comparar la duración y calidad de la analgesia post-operatoria caudal entre bupivacaína-buprenorfina contra bupivacaína sola, en niños Mexicanos entre uno y siete años de edad, en diferentes tipos de cirugía.

Método: Estudio clínico experimental, aleatorizado y cegado. Se estudiaron 40 niños programados para cirugía, asignados a dos grupos, el A y el B, de 20 niños cada uno. Ambos recibieron bupivacaína al 0.25% con un volumen de 1.4 mL/kg. El grupo B, además de la bupivacaína, recibió 1 µg/kg de buprenorfina por vía caudal. Se evaluó la intensidad del dolor mediante la escala de CHEOPS a los 30 minutos, a la hora, a las 2, 6, 12, y 24 horas respectivamente. Las dosis de rescate se aplicaron cuando las puntuaciones fueron mayores de 6, con dipirona a 20 µg/kg y/o nalbufina a 100 µg/kg.

Resultados: El tiempo de administración del primer analgésico después de cirugía fue más corto en el grupo de bupivacaína (5.33 vs 8.46 horas), con una diferencia significativa a favor del grupo de bupivacaína-buprenorfina ($p < 0.05$). El número de dosis de analgésicos de rescate fueron menores para el grupo experimental (22 vs 17) con significancia estadística ($p < 0.05$). La intensidad del dolor fue menor solamente en la primera hora de evaluación ($p < 0.05$).

Conclusiones: La combinación de bupivacaína-buprenorfina es segura para el paciente pediátrico a una dosis de 1 µg/kg en el bloqueo caudal, con un mayor tiempo libre de dolor y menor cantidad de analgésicos de rescate, así como con menor puntuación de dolor en el periodo post-operatorio inmediato.

Palabras clave: analgesia post-operatoria, bloqueo caudal, buprenorfina-bupivacaína, niños.

Abstract

Bupivacaine-buprenorphine versus bupivacaine in caudal epidural injection for postoperative analgesia in children

Background: Postoperative pain produces stimulation of the autonomic nervous system, and contributes to various organ and systems dysfunctions, lengthening convalescence. Pain relief may be a powerful technique to modify surgical stress responses.

Objective: To compare and evaluate quality and duration of postoperative analgesia between bupivacaine-buprenorphine vs. bupivacaine alone in Mexican children from 1 to 7 years old.

Material and Methods: We performed a prospective, randomized controlled trial. Forty children, ASA I-II, undergoing elective surgery, were studied. They were assigned to two groups "A" and "B". All patients received a caudal injection of 1.4 mL/kg of bupivacaine 0.25%. Caudal blocks in group "B" patients were added with buprenorphine 1 µg/Kg. After surgeries were accomplished, the patients were assessed in the recovery room for the next 24 hours. Analgesia was evaluated at 30 minutes, 1, 2, 6, 12 and 24 hours in the recovery room using CHEOPS. When the CHEOPS score was greater than 6, the children received dipyrone 20 mg/kg and/or nalbuphine 100 µg/kg i.v.

Results: There were no statistical differences between the two groups in patient demographics, type and duration of surgery. The time between the caudal injection and the first dose of dipyrone was less in the group of bupivacaine (5.33 vs 8.46 hours ($p < 0.05$)). The quantity and doses of rescue analgesic were lower in the experimental group (22 vs 17) ($p < 0.05$), with few adverse effects. The intensity of pain was lower only in the first hour of evaluation.

Conclusion: Bupivacaine-buprenorphine for postoperative analgesia is an effective method of providing pain relief. It is safe in children with single caudal peridural injection.

Key words: Analgesia postoperative. Caudal peridural injection. Buprenorphine. Bupivacaine. Children.

* Anestesiólogos pediatras
Departamento de Anestesiología
Hospital de Gineco Pediatría No. 48
Instituto Mexicano del Seguro Social
León, Guanajuato. México

Correspondencia: Dr. Enrique Hernández-Cortez. Circuito
Quinta San Miguel 112, Col. La Hacienda, León, Guanajuato.
México. C.P. 37495.
Teléfono: + 52 (477)7-73-02-18 + 52 (477) 7-24-11-34
kikinhedz@hotmail.com kikinhedz@att.net.mx

La analgesia caudal epidural post-operatoria es definida como la administración de anestésicos locales (AL), con o sin fármacos coadyuvantes durante el periodo de recuperación post-quirúrgico y cuya finalidad principal es mantener al individuo libre de estrés. El dolor perioperatorio, es un disparador de estrés que activa al sistema autónomo y es una causa directa de los efectos adversos de varios órganos y sistemas, los cuales finalmente se traducen en una morbimortalidad mayor. La función pulmonar se altera en el paciente con dolor; la función diafragmática y los músculos intercostales se ven afectados por un incremento en el tono de los mismos, disminuye la capacidad residual funcional y con ello la posibilidad de atelectasia, neumonía y alteraciones en la relación ventilación perfusión, que resultan en hipoxemia. El niño cardiópata con dolor, tiene un incremento en las demandas de oxígeno por el miocardio y una reducción en las necesidades de oxígeno que lo pueden llevar al fracaso cardiaco, debido a un incremento en el ritmo cardiaco, inotropismo, trastornos del ritmo y/o aumento de la presión arterial. 1 La Cirugía mayor se asocia con hipercoagulabilidad, la cual se dispara durante las primeras etapas del post-operatorio y es secundario al estrés generado después de anestesia y cirugía. Existe un incremento en los factores de coagulación, disminución de los inhibidores de la coagulación y de la actividad plaquetaria con daño a la fibrinólisis. 2

Los anestésicos inhalados, los opioides y los relajantes musculares contribuyen a la disfunción pulmonar post-operatoria. Un grupo de pacientes pequeños son altamente propensos a presentar apneas durante el periodo inmediato a la cirugía. Los prematuros y los neonatos con algunas enfermedades sistémicas son altamente propensos a presentar apneas durante el post-operatorio. La anestesia y analgesia caudal reducen o eliminan muchos de estos problemas. 3

La anestesia general inhalada, sólo previene la respuesta al estrés mediante la administración de grandes cantidades de opioides, entre 50 y 100 $\mu\text{g}/\text{k}$ desde antes de la incisión quirúrgica, pero su efecto es pasajero, por lo que la supresión completa del estrés requiere de un bloqueo simpático y somático del sitio quirúrgico lesionado, lo cual se puede lograr con un bloqueo caudal peridural extenso con anestésicos locales y opioides. 4,5,6 Los AL reducen de manera importante la respuesta al estrés, pero no la previenen o suprimen completamente, principalmente en cirugías por arriba de la cicatriz umbilical. 7 Sin embargo cuando se administran en el preoperatorio o antes de la incisión quirúrgica, con un mantenimiento constante durante el post-operatorio, pueden prevenir mejor la respuesta al estrés, está bien establecido que una vez iniciada la respuesta catabólica, su supresión es menos efectiva. 8,9

La prolongación de la analgesia caudal usando AL y opioides, ha sido propuesta desde la década de los ochenta. La elección del opioide es tema permanente de discusión. Buprenorfina, por sus características de liposolubilidad y duración intermedia principalmente en los receptores espinales, permite usarlo con grandes perspectivas en el dolor post-operatorio. 12,13,14,15,16

Se diseñó este protocolo en niños Mexicanos con la finalidad de evaluar la efectividad anestésica y analgésica

de buprenorfina-bupivacaína en aplicación única, para el transanestésico y luego durante el post-operatorio, para evaluar la calidad y duración de la analgesia.

Material y Métodos

Previa autorización del Comité de Investigación y Ética del Hospital de Ginecología y Pediatría No. 48 del Instituto Mexicano del Seguro Social, en León Guanajuato, y consentimiento informado de los padres o tutores de los pacientes, se realizó esta investigación aleatorizada, comparativa y ciega. Se incluyeron niños ASA I-II, de ambos sexos, de 1 a 7 años de edad, programados para cirugías factibles de realizarse mediante bloqueo caudal, de las especialidades de cirugía pediátrica, ortopedia y traumatología, hospitalizados por un mínimo de 24 horas. Se excluyeron pacientes con padecimientos renales y/o hepáticos, punción roja, punción de la dura madre, así como aquellos pacientes que recibieron anestesia general inhalada bajo intubación.

Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria a dos grupos A y B. Los del grupo A recibieron bupivacaína 0.25% 1.4 mL/kg. Los pacientes del grupo B recibieron bupivacaína al 0.25% 1.4 mL/kg, adicionada de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de buprenorfina. Previo monitoreo no invasivo, se realizó bloqueo caudal, en inyección única, la cual fue aprovechada para la anestesia quirúrgica y luego para control del dolor post-operatorio. La medicación preanestésica fue con midazolam endovenoso en dosis de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Todos fueron sedados con mascarilla facial con sevoflurano 1 a 4%, con oxígeno a 2 L/min., para mantener al paciente inmóvil durante la aplicación del bloqueo caudal. Una vez bloqueados los pacientes, cada 5 minutos se probó la sensibilidad mediante un pinchazo gentil con aguja de punta roma, en forma ascendente desde los pies hasta obtener la pérdida de la sensibilidad para determinar la altura del bloqueo. Durante el procedimiento quirúrgico, el paciente recibió oxígeno complementario al 100% por mascarilla facial o puntas nasales. Los signos vitales se registraron cada 15 minutos, después de la aplicación del bloqueo caudal hasta el final de la cirugía. Finalmente se registró el tiempo de cirugía e ingreso del paciente a la sala de recuperación anestésica.

La intensidad del dolor post-operatorio fue evaluada por un segundo participante del estudio, el cual desconocía los medicamentos que fueron aplicados en el bloqueo caudal. Se utilizó la escala CHEOPS, 17 a los 30 minutos, a la hora, a las 2, 6, 12, y 24 horas respectivamente. Si en cualquiera de las evaluaciones, o antes, el paciente tuvo una puntuación mayor de 6, se administró 20 mg/kg de dipirone endovenosa, registrándose cada una de las dosis y número de veces administradas, hasta terminar el estudio. En el caso de que la escala mostrara una puntuación mayor de 6 después de la administración de dipirone, se administró dosis única endovenosa de nalbufina 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$. El tiempo que el paciente duró libre de dolor, fue considerado, desde la aplicación del bloqueo caudal hasta que la escala de CHEOPS mostró puntuación mayor de 6.

La fórmula para comparar proporciones, empleando el estadígrafo Z y tomando en cuenta que en otros estudios la respuesta analgésica con el esquema de bupivacaína bajo aplicación única, la cual tiene una duración de 3 a 4 horas

como máximo, se decidió tomar el 65% de los casos, cifra comparada con el grupo de bupivacaína con buprenorfina, en este caso, el 85% de los niños experimentaron 8 horas libres de dolor, se consideró un mínimo de 20 pacientes para cada grupo, con un nivel alfa del 0.05 y un beta de 0.20. 18

El análisis de los datos se hizo con la T de Student pareada, para la diferencia de medias de las características generales de los dos grupos; U de Mann-Whitney para la diferencia de medias de variables no paramétricas; y prueba de Chi cuadrada o la de probabilidad exacta de Fisher para la diferencia de proporciones 19.

Resultados

Se estudiaron 20 niños en cada grupo. No hubo diferencias significativas en relación a edad, peso, sexo, periodo de latencia y duración de la cirugía, $p > 0.05$ (tabla 1).

Variable	Grupo A	Grupo B
Edad (años)	2.5	2.2
Peso (kg)	11.5	11.6
Sexo (m/f)	M 8 F 12	M 8 F 12
Latencia del bloqueo (min)	9.6	9.9
Duración de cirugía (min)	95.60	84.5

En la tabla 2 se muestra el tiempo en que fue administrado el primer analgésico, con una diferencia significativa a favor del grupo de bupivacaína-buprenorfina.

Variable	Grupo A	Grupo B	Valor de P
Tiempo de administración del primer analgésico (horas)	5.33	8.46	$P < 0.05$
Número de dosis de analgésicos	22	17	$P < 0.05$

El número de dosis de dipirona fue menor para el mismo grupo ($p < 0.05$). Con respecto a la intensidad del do-

lor, la tabla 3 muestra los resultados de la primera evaluación, donde existió diferencia significativa ($p < 0.05$), la cual correspondió a los 30 minutos después del ingreso del paciente a la recuperación post-anestésica, en el resto de las evaluaciones, no hubo diferencia significativa. La intensidad del dolor postoperatorio, en leve moderado y grave, se muestra en las graficas 1 y 2.

De los efectos secundarios más importantes, solamente un paciente del grupo B presentó retención urinaria (5%) ($p > 0.05$). Tres pacientes tuvieron vómito en el grupo A (15%) y 4 para el grupo B (20%) ($p > 0.05$). Con respecto al estado de vigilia (Tabla 4), el grupo B presentó un menor número de pacientes con las siguientes características: completamente despiertos, despiertos pero adormilados, dormidos pero responden a órdenes verbales y dormidos que responden a estímulos táctiles, en ninguno de los grupos hubo pacientes dormidos que no respondieron a estímulos verbales ni táctiles, durante las seis evaluaciones

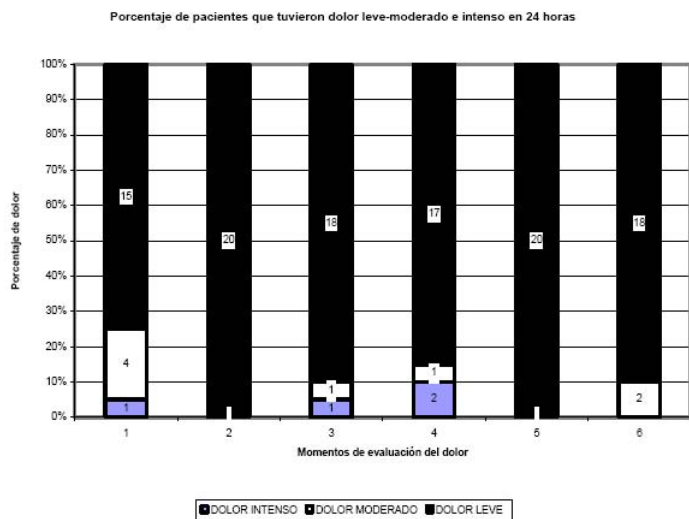
Momento de evaluación del dolor (horas)	Grupo A	Grupo B	Significancia
1	5.90	4.55	$P < 0.05$
2	4.35	4.50	$P > 0.05$
3	4.70	4.50	$P > 0.05$
4	5.45	4.65	$P > 0.05$
5	4.45	5.10	$P > 0.05$
6	4.30	4.20	$P > 0.05$

Discusión

El manejo del dolor en el niño a menudo es inadecuado. No hay evidencias que apoyen la idea de que el dolor en el niño es menos intenso que en el adulto, lo que existe es un pobre desarrollo del sistema nervioso. Es un hecho que en el pasado los niños recibieron menor cantidad de analgésicos y a menudo fueron retirados más rápidamente del escenario clínico que en el caso de los adultos. Otra idea que prevalece en el niño, es que los analgésicos opioides son peligrosos y por lo tanto no deben de usarse, sin embargo la vigilancia cuidadosa de los efectos secundarios y los grandes beneficios potenciales de los mismos, garantizan su uso adecuado en el niño.

Controlar el dolor post-operatorio en los primeros años de la vida puede ser difícil, aunque tal dificultad

Figura 1. Grupo de bupivacaína.



es menor cada día, dado que contamos con mejores medicamentos y técnicas menos agresivas, además de que conocemos mejor el fenómeno doloroso y por lo tanto lo tratamos mejor. La analgesia efectiva para el control del dolor después de cirugía, con la combinación de AL y opioides a través del espacio epidural caudal, fue propuesta desde hace casi 20 años, pero es relativamente reciente en el arsenal terapéutico en el paciente pediátrico. Los receptores de los opioides en las astas dorsales de la médula espinal y en el cerebro, permiten que estas sustancias actúen en dichos sitios y por lo tanto la analgesia pueda ser de mejor calidad y prolongarse por más tiempo. 20

La “escalera analgésica” propuesta por la Organización Mundial de la Salud, para el tratamiento del dolor agudo o crónico, permite controlar entre el 80% y el 90% de los casos clínicos de dolor, como lo demuestran los diferentes tipos de opioides, dado que constituyen la línea más efectiva para tratar el quinto signo vital, llamado dolor. 21

En el presente estudio encontramos una diferencia de más de 3 horas libres de dolor, en el grupo de bupivacaína con buprenorfina, probablemente debido a la acción lenta de la buprenorfina sobre el receptor, y a una acción concomitante de los AL. Es evidente que esto puede también explicar, porque se necesitaron menor número de dosis de analgésicos endovenosos en el primer día del post-operatorio, lo cual demuestra que con esta asociación de medicamentos se pueden reducir los requerimientos horarios de analgésicos no esteroideos (dipirona, acetaminofen y diclofenaco), que para algunos autores es hasta del 30%. 20,21

La buprenorfina es un opioide relativamente nuevo de origen sintético, agonista parcial, el cual tiene una alta afinidad por el receptor y una alta liposolubilidad, por lo que su capacidad para mostrar analgesia es relativamente rápida. Ambos grupos mostraron buena analgesia durante el post-operatorio y la intensidad de dolor obtenida con la escala de CHEOPS fue semejante durante las 6 evaluaciones,

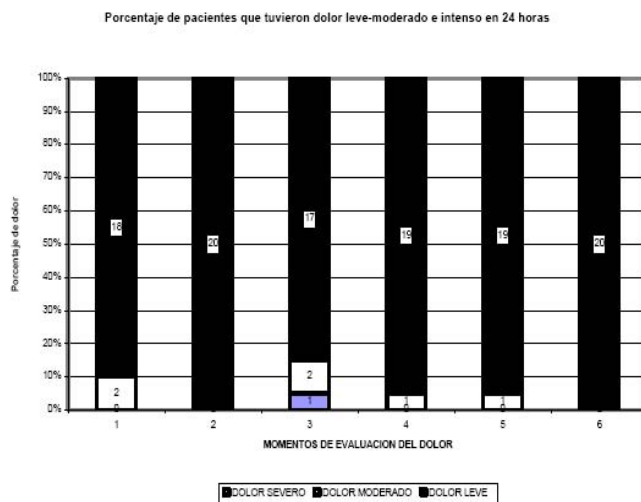
solamente se encontró diferencia significativa a los 30 minutos de que el paciente ingresó a la recuperación, es decir en la primera evaluación, $p < 0.05$, por lo tanto la mayor utilidad de la mezcla se presentó en la primera hora del post-operatorio, probablemente debido a una mayor acción espinal y secundariamente supraespinal de la buprenorfina, así lo han confirmado diferentes autores. 22

El uso de microdosis empleadas en este estudio y la alta liposolubilidad del opioide, explican el comportamiento de la buprenorfina. Otros autores afirman que la analgesia de los opioides como la buprenorfina, es principalmente espinal más que debida a la absorción sistémica, ya que sus niveles en sangre son menores de 12 ng/mL, cantidad mínima necesaria para producir analgesia sistémica en el niño. 23 Sin embargo nuestra limitación en el estudio, fue no haber determinado los niveles de buprenorfina en sangre o en líquido cefalorraquídeo y correlacionarlos con la analgesia obtenida, con el fin de determinar la mejor dosis de opioide en los niños. Dosis mayores de buprenorfina producen analgesia de mayor duración pero con efectos secundarios más frecuentes.

Con respecto a los cambios hemodinámicos, algunos autores han reportado hipotensión arterial con una frecuencia de 0.7 a 3%, dependiendo de la concentración del AL empleado y del criterio de hipotensión establecido, los efectos cardiovasculares aparecen fundamentalmente con opioides a dosis elevadas, los cuales pueden producir liberación de histamina y por lo tanto producir bradicardia sinusal ligera y/o estimulación parasimpático central, corregible con atropina.

En nuestros pacientes, la hipotensión, principalmente durante el trans-anestésico no fue significativa en ninguno de los grupos, probablemente debido al pobre desarrollo del sistema nervioso simpático en estas edades y a una menor cantidad de volumen sanguíneo en las extremidades inferiores, también a que el AL está diluido a un máximo de 0.25%, por lo que no encontramos diferencias en cuanto a

Figura 2. Grupo de bupivacaína-buprenorfina



frecuencia cardiaca, tensión arterial, saturación de oxígeno y frecuencia respiratoria durante el transanestésico ni en el post-operatorio ($p > 0.05$).

Finalmente, el estado de vigilia que se observó mediante la escala de Ramsay, en el rubro de paciente completamente despierto, el grupo B tuvo menor porcentaje de niños completamente despiertos en la mayoría de las 6 evaluaciones, lo cual nos habla de una ligera sedación que se produce con la buprenorfina o a una mejor calidad de analgesia post-operatoria, y en ninguno de los grupos se observó pacientes fuertemente sedados. Es sabido que la sedación es muy común cuando se usan opioides por vía endovenosa o intramuscular, pero menos intensa cuando se usan por vía peridural. Tampoco observamos depresión respiratoria, aun cuando ésta se ha reportado con una incidencia de 0.09%, en pacientes que han recibido opioides peridurales y que generalmente obedece a causas multifactoriales. 24

Quizá el factor más importante que limita el uso y en consecuencia la efectividad de los opioides, es la toxicidad a diferentes niveles, por lo tanto, el grado de respuesta de un opioide resulta de un balance entre la capacidad de producir analgesia y la presencia de los efectos secundarios. 25

El efecto secundario más molesto que fue en un paciente masculino de 2 años de edad con retención urinaria, situación que fue resuelta fácilmente con la colocación de una sonda vesical. Esta complicación se ha reportado con una frecuencia entre 27% y 46%, principalmente en el sexo

masculino, y se debe a la acción directa de los morfínicos que provocan una relajación del músculo detrusor de la vejiga, su efecto casi siempre es independiente de la dosis y también puede ser eliminada por la administración de naloxona en pequeñas dosis. La náusea y el vómito son multifactoriales en un evento quirúrgico anestésico y no puede ser atribuida exclusivamente a la administración de opioides.

Podemos considerar que la dosis de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso de buprenorfina adicional a la dosis de bupivacaína, es segura en los pacientes de estas edades. Los factores de riesgo más importantes que se han mencionado con el uso de opioides neuroaxiales son: altas dosis y exposición prolongada a opioides, trastornos cognitivos previos, deshidratación, falla renal y la administración concomitante de otras drogas psicoafectivas. 26 No hubo efectos tóxicos en el sistema nervioso central, como convulsiones, ni depresión miocárdica derivadas del uso de anestésicos locales tipo bupivacaína. 27

En conclusión, la mezcla de buprenorfina con bupivacaína, en el bloqueo caudal en niños entre 1 y 7 años de edad es segura, produce un mayor tiempo libre de dolor post-operatorio, con reducción de las dosis de analgésicos de rescate en las primeras 24 horas. No hay cambios hemodinámicas de importancia en el período transanestésico, no se produce bloqueo motor. Presumiblemente, su mayor utilidad se ubica en las primeras horas del post-operatorio inmediato.

Tabla 4. Evaluación del estado de vigilia (Ramsay)

Variable		1a	2ª	3a	4a	5a	6ª
Completamente despierto	A	12 (60%)	7(3%)	14(70%)	12(60%)	16(80%)	18(90%)
	B	9(45%)	13(65%)	14(40%)	12(60)	10(50%)	14(70)
Dormido pero adormilado	A	5 (25%)	10(50%)	4(20%)	5(25%)	8(40%)	1(5%)
	B	7(35)	4(20%)	4(20%)	5(25%)	4(20%)	4(20%)
Dormido pero responde a estímulos verbales	A	2(10%)	1(5%)	1(5%)	3(15%)	6(30%)	1(5%)
	B	3(15%)	3(15%)	2(10%)	3(15%)	6(30%)	2(10%)
Dormido pero responde a estímulos táctiles	A	1(5%)	2(10%)	1(5%)	0	0	0
	B	1(5%)	1(5%)	0	0	0	0
Dormido y no responde a estímulos verbales ni táctiles	A	0	0	0	0	0	0
	B	0	0	0	0	0	0

Referencias

- 1- Spencer L, Randall LC, Neal JM. Epidural Anesthesia and analgesia. *Anesthesiology* 1995; 82:1474-1506.
- 2- Ygge J. Changes in blood coagulation and fibrinolysis during the post-operative period. *Am J Surg* 1990;133:612-625.
- 3- Murat I, Delleur MM, Esteve C. Continuous extradural anesthesia in children. *Br J Anaesth* 1987;69:141-150.
- 4- Weissman C, Hollinger I, Modifying systemic responses with anesthetic techniques. *Anesthesiology Clinics of North America* 1988;6:221-235.
- 5- Weissman C. The metabolic response to stress: An overview and update. *Anesthesiology* 1990;73:308-327.
- 6- Wolf AR, Eyres RL, Laussen PC. Effects of extradural analgesia on stress responses to abdominal surgery in infants *Br J Anaesth* 1993;70:654-660.
- 7- Stevens RA, Beardsley D, White JL- Does the choice of anesthetic affect the catecholamine response to stress during epidural anesthesia ? *Anesthesiology* 1993;79:1219-1226.
- 8- Amura H, Fukata J, Mori T. Cytokines and endocrine function: An interaction between the immune and neuroendocrine system. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:111-117.
- 9- Cattaneo AN. Analgesia preventiva. mito o realidad ? Congreso Mex de Anest 2002;I:15-19.
- 10- Tonnesen E, Wahlgreen C. Influence of extradural and general anaesthesia on natural killer cell activity and lymphocyte subpopulations in patients undergoing hysterectomy *Br J Anaesthesia* 1998;60:500-507.
- 11- Tonnesen E, Brinklov M, Christensen NJ, Schmitz O. Natural killer cell activity in patients undergoing abdominal surgery. Relationship to the endocrine stress response. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984;28:654-660.
- 12- Loyd TAR. Pain management in paediatric patients. *Br J Anaesth* 1990;64:85-104.
- 13- Jensen BH. Caudal block for post-operative pain relief in children after genital operations. A comparison between bupivacaine and morphine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1981;25:373-375.
- 14- Constant UI Gall, Chavin M M. Addition of clonidine or fentanyl to local anesthetics prolongs the duration of surgical alter single shot caudal block in children. *Br J Anaesth* 1998;80:294-308.
- 15- Kamal RS, Khan FA. Caudal analgesia with buprenorphine for post-operative pain relief in children *Paediatr Anaesth* 1995;5:101-166.
- 16- Lloyd TAR. Pain management in pediatric patients. *Br J Anaesth* 1990;64:85-104.
- 17- McGrath PJ, Jonson g, Goodman JT, Schillinger CHEOPS: A behavioral scale for rating post-operative pain children: *Advances in pain research and therapy.* 1985;9:395-402.
- 18- Mejia-Aranguré JM, Fajardo-Gutierrez A, Gomez-Delgado A. El tamaño de la muestra: Un enfoque práctico en la investigación clínica pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995;52:318-391.
- 19- Dawson-Saunders B, Trapo RG. *Bioestadística médica.* México. Manual moderno. 1993:115.
- 20- Siegel S, Castellan NJ. *Estadística no paramétrica* 4ed. México Trillas, 1995:128.
- 21- Heinricher MH, MOrgan MM. Mecanismos supraespinales de la analgesia con opioides. En Cristoph Stein Editor, *Opioides en el control del dolor aspectos básicos.* Barcelona. 1999; 45:67.
- 22- Ashburn MA, Lipman AAG. Management of pain in the cancer patient. *Anest Analg* 1993;76:402-416.
- 23- Inagaki Y, Máximo T, Yoshiya I. Regional anesthesia and pain management. *Anesth Analg* 1996;83:530-536.
- 24- Lynn AM, Opehim RE, Tyler DC. Morphine infusion after pediatric cardiac surgery. *Crit Care Med* 1984;12:863-866.
- 25- Dubose RA, Berde Ch B. Respiratory Effects of opioids *ASA* 1997;3:1-7.
- 26- Portenoy RK, Foley KM, Inturrisi CE. The nature of opioid responsiveness and it's infusions. *Pain* 1990; 43: 273-286
- 27- Bruera E, Neuman CM, Opioid toxicities assessment and management. *IASP Refresher Courses of Pain Management* 9th World Congres on Pain 1999;27:443-457.
- 28- Brown DL, Ranson DM. Regional Anesthesia and local anesthetic induced systemic toxicity: Seizure frequency and accompanying cardiovascular Changes. *Anesth Analg* 1995;81:321-328.