

Morfina caudal en el manejo del dolor postoperatorio en cirugía pediátrica ambulatoria

¹Echeto-Cerrato María Alejandra, ²Sánchez-Hernández Eloy, ³Castellanos-Acuña María de Jesús.

¹Residente del segundo año anestesiología pediátrica. Hospital Civil de Guadalajara. Fray Antonio Alcalde. México.

²Medico Anestesiólogo Pediatra adscrito al servicio de anestesiología.

Profesor adjunto del curso de Anestesiología Pediátrica. Hospital Civil de Guadalajara. Fray Antonio Alcalde. México.

³Medico Anestesiólogo Pediatra Jefe del departamento de Anestesiología.

Profesor titular del curso de Anestesiología Pediátrica. Hospital Civil de Guadalajara. Fray Antonio Alcalde. México.

Resumen:

Objetivo: Valorar la efectividad analgésica y los efectos adversos de ropivacaína con morfina vs ropivacaína sola por vía caudal en cirugía ambulatoria pediátrica. **Material y métodos:** Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo. Se estudiaron 50 pacientes con edades entre 1 y 5 años, programados para cirugía ambulatoria que involucró área quirúrgica con inervación inferior a T6 y que fueron manejados con técnica anestésica epidural caudal. Se dividieron en dos grupos de 25 pacientes cada uno, el grupo E o grupo experimental y el grupo C o grupo control. Después de la inducción anestésica se colocó mascarilla laríngea para control de la vía aérea y luego se procedió a la aplicación de bloqueo caudal con ropivacaína 0.2% volumen 1.6 ml/kg para el grupo C y ropivacaína 0.2% más morfina 10 µg/kg con el mismo volumen para el grupo experimental. Se evaluó el dolor postoperatorio, duración analgésica, necesidades de medicamentos de rescate, cantidad de analgésicos en recuperación y en el hogar, así como efectos adversos. ASA I-II. **Resultados:** La duración analgésica fue; para el grupo E de 7.6 horas ($p < 0.05$) y para el grupo C fue de 4.2. Las dosis de rescate analgésico en recuperación fueron; Para el grupo E (4) 16% ($p < 0.05$). Para el grupo C (16) 64%. El rescate analgésico en casa (12 horas posteriores al egreso): C (17) 68% vs E (10) 40% ($p < 0.05$). Un paciente en grupo E presentó prurito nasal; que cedió con difenhidramina. Ambos grupos al finalizar cirugía terminaron sin náusea y vómito ni depresión respiratoria. **Discusión:** Dosis de 10 µg/kg no es analgésica sino coadyuvante, pero al administrarlo junto con el anestésico local prolonga el efecto analgésico. Disminuye el consumo de AINES y el número de analgésicos de rescate requeridos. Debido a su capacidad de migración rostral y su factibilidad de ocasionar depresión respiratoria, la morfina ha sido considerada como inadecuada en el paciente ambulatorio, aun cuando su efecto es dosis dependiente, con esta dosis su concentración en sangre no produce depresión respiratoria. **Conclusiones:** Morfina mostró ser un

coadyuvante seguro con buena analgesia, con una duración analgésica superior, pudiendo ser una opción para el control del dolor en cirugía ambulatoria.

Palabras clave: bloqueo caudal, morfina, anestesia pediátrica, cirugía ambulatoria.

Abstract

Objective: Assess the analgesic effectiveness and adverse effects of ropivacaine with morphine vs single ropivacaine by caudal route in pediatric ambulatory surgery. **Material and methods:** prospective randomized clinical trial. 50 patients of ages between 1 and 5 years were studied. They were scheduled for ambulatory surgery that involved surgical area with less than T6 innervation and were managed with caudal epidural anesthetic technique. They were divided into two groups of 25 patients each, group E or experimental group and the control C or control group. After anesthetic induction a laryngeal mask airway for control was placed and then we proceeded to the application of caudal block with ropivacaine 0.2% volume 1.6 ml/kg for group C and ropivacaine 0.2% more morphine 10 µg/kg at the same volume for the experimental group. Postoperative pain, analgesic duration, needs of rescue medicines, amount of painkillers in recovery and at home were assessed, as well as adverse effects. ASA I-II. **Results:** The analgesic duration was; for the group E 7.6 hours ($p < 0.05$) and for group C was 4.2 hours. Doses of rescue analgesic in recovery were; For the group E (4) 16% ($p < 0.05$). For group C (16) 64%. Rescue analgesic at home (12 hours after discharge): C (17) 68% vs E (10) 40% ($p < 0.05$). One patient in group E presented nasal pruritus, treated with diphenhydramine. Both groups at the end of surgery ended without nausea, vomiting or respiratory depression. **Discussion:** A dose of 10 µg/kg is not analgesic but adjuvant, and managed it together with local anesthetic prolongs the analgesic effect. It reduces the consumption of NSAIDs and the number of rescue analgesics required. Due to its capacity of rostral migration and its feasibility to cause respiratory

depression, morphine has been considered in adequate in the ambulatory patient, even when their effect is dose-dependent, with this dose their blood concentration does not produce respiratory depression. **Conclusions:** Morphine proved to be an adjuvant insurance with good analgesia, with a higher analgesic duration, and may be an option for the control of pain in ambulatory surgery.

Key words: blocking flow, morphine, pediatric anesthesia, ambulatory surgery.

Introducción:

En 1980 se popularizó el uso de morfina caudal en niños para cirugía cardíaca y toraco-abdominal con dosis de 30, 50 y hasta 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ^{1,2} por ser una terapia analgésica extraordinaria con duración de más de 24 horas continuas. No pasó mucho tiempo cuando sus efectos adversos por sobre sus benéficos analgésicos fueron reportados³. Durante los siguientes años su uso fue casi inexistente debido a un aumento en la incidencia de depresión respiratoria, náuseas, y vómitos, sobresedación, íleo postoperatorio e insatisfacción paterna. Debido a esto desde los 90's surgieron trabajos que proponían el uso de adyuvantes diversos como clonidina⁴, ketamina^{5,6}, buprenorfina⁷ y dexmedetomidina^{8,9} entre otros, en busca de una alternativa a los opioides. El problema surge por la falta de disponibilidad de coadyuvantes libres de preservantes y al alto costo de los mismos.

Prolongar la analgesia postoperatoria con los beneficios del menor costo y disponibilidad en el mercado de morfina, es en gran parte la factibilidad del estudio. Busca de la dosis mínima efectiva para uso en el bloqueo caudal en pacientes pediátricos¹⁰. Las revisiones más actuales promueven el uso de dosis de 10, 15 y 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ empero ninguno lo recomienda para su uso en cirugía ambulatoria; no sólo por presentar efectos indeseables a mayor dosis, sino por no conocer su comportamiento clínico en cirugía ambulatoria pediátrica^{11,12}. Con el fin de proporcionar una alternativa analgésica a hospitales con recursos limitados mejorar la analgesia postoperatoria, sobretodo en el ámbito ambulatorio en el cual los padres de familia tienden a minimizar las dosis analgésicas por vía oral por diferentes razones como: la falta de recurso para adquirir el medicamento, el miedo a sobredosificar a su hijo, desconocimiento de signos clínicos de dolor o simple olvido de los horarios de régimen de administración del analgésico al que deben apegarse¹³.

Nuestros objetivos en este estudio fueron valorar efectividad analgésica de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de morfina con ropivacaína 0.2% vs ropivacaína 0.2% vía caudal en cirugía ambulatoria pediátrica. Cuantificar el número de dosis necesarias de rescate analgésico hasta 12 horas postoperatorias. Identificar efectos adversos en los grupos de niños estudiados con el propósito de evaluar este régimen analgésico para su uso en el ámbito ambulatorio.

Materiales y métodos: Se trata de un ensayo clínico prospectivo y aleatorizado. Se realizó en el Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del mismo hospital. Fueron incluidos en este estudio 50 niños entre 1-5 años de edad, ASA I y II programados para cirugía ambulatoria abdominal por debajo de T6, que tuvieran peso adecuado para edad/talla, así como contar con el consentimiento informado y firmado por sus padres o responsable legal del paciente. Se excluyeron del estudio niños con discapacidad mental, retraso del desarrollo o nutricional, pacientes con uso crónico de opioides o paciente pediátrico oncológico, así como aquellos que tuvieran coagulopatías, alergias conocidas a cualquiera de los fármacos empleados, infección de sitio de punción, anomalías del sacro, ronquidos y/o apnea obstructiva del sueño. Los pacientes se ingresaron a dos grupos mediante muestreo probabilístico tipo aleatorio simple; utilizando el último dígito de su número de registro hospitalario. Aquellos con dígito par ingresaron al grupo C o grupo control y los que tenían dígito impar ingresaron al grupo experimental o grupo E. Se les realizó monitoreo tipo I e inducción inhalatoria con sevoflurane a seis volúmenes %. Una vez que se alcanzó adecuado plano anestésico se procedió a canalizar vía periférica con catéter 22-24. Se colocó solución cristaloide de mantenimiento. Se administra lidocaína 1 mg/kg y fentanilo 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Se procedió a colocar mascarilla laríngea (LMA) de tamaño adecuado para edad y peso. El mantenimiento anestésico se realizó con sevoflurane a una concentración de 1.5 volúmenes %. Seguidamente se colocó a los niños en posición de decúbito lateral izquierdo y previa asepsia y antisepsia de la región del bloqueo, se colocaron campos estériles. Se localizó el hiato sacro y se realizó la punción, previa aspiración negativa para sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR) se deposita ropivacaína 0.2%, 1.6 ml/kg sin pasar la dosis de 3 mg/kg, en el grupo experimental se aplicó ropivacaína 0.2%, 1.6 ml/kg con morfina 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Una vez colocado

el bloqueo caudal y con base al monitoreo, si la frecuencia cardiaca y la presión arterial fue mayor del 20% de la basal a los 10 minutos, se consideró bloqueo fallido. Durante el transoperatorio en ambos grupos, se les administró Paracetamol 15 mg/kg y metoclopramida 0.15 mg/kg.

Posterior a la realización del procedimiento quirúrgico se registró mediante la escala visual análoga (EVA) o mediante la escala *face, legs, activity, cry, consolability* (FLACC) según la edad pediátrica. FLACC en niños de uno y dos años y EVA en niños de tres a cinco años, a intervalos de cada media hora por cuatro horas en la unidad de cuidados postanestésicos (UCPA) y el número de dosis de rescate analgésica. Se entrenó a padres para registrar EVA y FLACC y dar rescate apropiado con ibuprofeno a 10mg/kg VO postcirugía. Se mantuvo comunicación con ellos vía teléfono de casa y/o celular a las seis y doce horas posteriores al egreso del niño. Se les entregó hoja de registro para anotación de hora de inicio de rescates analgésicos, número de los mismos y reporte de eventos adversos. Enfermeras y padres desconocieron medicamentos administrados en el bloqueo caudal. Todos los bloqueos caudales fueron realizados por el mismo anesthesiólogo. El tamaño de la muestra se determinó en base al estudio de Wolf et al^{9,12}, en el que 45 pacientes fueron suficientes para encontrar una diferencia estadística de cuatro horas, con un error alfa del 5% y seguridad del 80%. La estadística se aplicó para variables continuas, se obtuvieron frecuencias, porcentajes, modas y medianas. Se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney para determinar si grupos se encontraban normalmente distribuidos en edad y peso. La analgesia postoperatoria y las necesidades de rescate se analizaron con t-student y chi cuadrada para identificar diferencias estadísticamente significativas. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado significativo. Se empleó la regresión lineal para encontrar relación entre edad, peso y la duración analgésica. Efectos adversos como náuseas, vómitos, prurito, retención urinaria, y depresión respiratoria no se analizaron por falta de pacientes que la hayan presentado. La saturación de oxígeno en unidad de cuidados postanestésicos (UCP) también fue medida. (SpO2)

Resultados:

En total ingresaron 66 pacientes de los cuales se excluyeron cinco por sobrepeso, tres porque sus padres

no aceptaron incluir a su hijo en el estudio y ocho no se logró comunicación posterior. Terminando 50 pacientes en total. Todos sin diferencias significativas en términos de edad, peso y tiempo quirúrgico. En cuanto a sexo tuvimos un mayor porcentaje de pacientes de género masculino empero ambos grupos se encontraron normalmente distribuidos. (Cuadro 1). Características demográficas y duración quirúrgica, promedio \pm desviación estándar ($p < 0.05$). Los diferentes tipos de cirugía se muestran en el (Cuadro 2). La duración analgésica promedio para el grupo C fue de 4.2 horas y para el grupo E fue de 7.6 horas. Las necesidades de analgésicos de rescates en la UCP fueron de 16% para el grupo E y de 64% para el grupo C (Gráfica 1). ($p < 0.05$).

Cuadro 1. Características demográficas y duración quirúrgica. Promedio +/- Desviación Estándar.

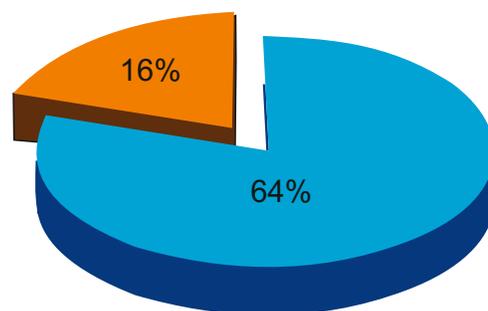
	Grupo C (n=25)	Grupo E (n=25)
Género (M/F)	18.7	21.4
Edad (años)	2.68 \pm 1.5	2.52 \pm 1.9
Peso (kg)	15.3 \pm 1.2	15.5 \pm 1.9
Duración quirúrgica (min)	52.32 \pm 5.3	64.28 \pm 4.9

Cuadro 2. Tipos de cirugía

Hernioplastia inguinal	17	34%
Orquidopexia	13	26%
Circuncisión	8	46%
Hidrocelectomía	5	10%
Hernioplastia umbilical	4	8%
Varicocelectomía	3	6%

Gráfica 1.

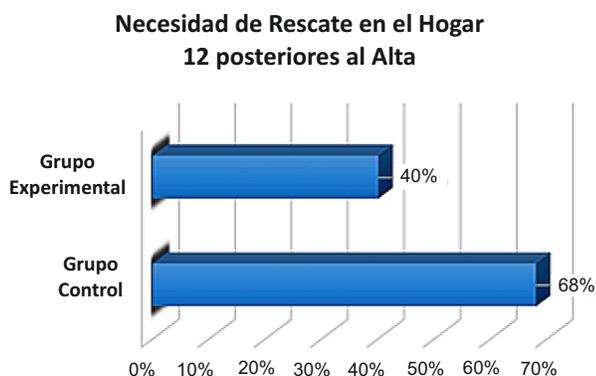
Necesidad de analgésicos de rescates en la UCP.



■ Grupo Control
■ Grupo Experimental

Las gráficas 2 muestran el porcentaje de pacientes que necesitaron rescate con analgésicos en el hogar, 12 horas posteriores a su egreso hospitalario. El grupo E requirió analgésicos de rescate en el 40%, en tanto que en el grupo C fue de 68%. ($p=0.04$). (Gráfica 2).

Gráfico 2. Necesidades de rescate de analgésicos en el hogar



La SpO₂ no disminuyó por debajo del 95% en sala de recuperación y en ningún niño se observó bradicardia. Todos los pacientes estuvieron completamente despiertos aproximadamente 30-40 minutos después de la cirugía y ninguno tuvo bloqueo motor después de la primera hora del postoperatorio. Los pacientes fueron dados de alta de la sala de recuperación en cuatro horas, siendo todos capaces de ponerse de pie y caminar sin ayuda (según edad). Un paciente cursó con prurito nasal leve durante las primeras dos horas en sala de recuperación. Cedió con difenhidramina a dosis de 2 mg/kg.

No se registró ningún episodio de retención urinaria, depresión respiratoria, náusea y/o vómito.

Discusión:

El bloqueo caudal es una técnica extraordinariamente versátil frecuentemente utilizada para proveer anestesia neuroaxial y disminución de los requerimientos anestésicos en el transoperatorio, durante la anestesia general en cirugía subdiafragmática, así como para el control del dolor postoperatorio en el paciente pediátrico. Es una técnica relativamente fácil y segura. Una variedad amplia de coadyuvantes se han estudiado en las últimas dos décadas, con el único objetivo de prolongar la duración de la analgesia junto con el

anestésico local utilizado.

La tasa de complicaciones graves se reporta de 1: 40,000 y la tasa global de complicaciones es de 1.5:1000. Las complicaciones más frecuentes (debido a la técnica) son la perforación de un vaso 1.6%-10.6% y la infiltración subcutánea 0.5%-19%.¹⁴. Las complicaciones más graves son: la punción dural con una incidencia de 1:250, la formación de un hematoma epidural 1: 210,000 y daño neurológico permanente 1:10,000¹⁵. Tal como demuestran las cifras anteriores en manos expertas es una técnica muy segura para su uso en el paciente pediátrico y sobretodo en el ámbito ambulatorio. Diversos trabajos han mostrado las ventajas de la analgesia postoperatoria que provee el bloqueo epiduralcaudal por sobre otras técnicas de bloqueo neuroaxial en el niño¹⁶. El uso de la ropivacaína se ha popularizado por poseer las ventajas de un mayor bloqueo sensitivo que motor y ser menos cardiopélica y neurotóxica. Pudiendo ser factible la utilización de la bupivacaína por su efecto analgésico de 4-6 horas similar a la ropivacaína¹⁷. La duración del bloqueo se puede extender por fármacos adyuvantes, los más preferidos son morfina, fentanilo, ketamina, y clonidina^{18,19}. Varios estudios han demostrado que la adición de morfina en el bloqueo caudal aumenta la calidad y la duración de la analgesia, aunque otros consideran su uso controversial debido a sus potenciales efectos adversos^{11,12,20,21}.

Sertoz, y colaboradores han usado 20 µg/kg de morfina en asociación con levobupivacaína y han reportado una o dos horas más de analgesia postoperatoria con mínimos efectos adversos que con ropivacaína¹¹. Otros han estudiado dosis de 7.5, 10 y 15 µg/kg; logrando prolongar el efecto analgésico en los tres grupos de morfina con diferencia de dos horas entre cada uno y recalcan que la dosis de 7.5 µg/kg disminuyó significativamente la incidencia de náusea y vómito (PO) incluyendo la depresión respiratoria, pero se requirió de mayor número de dosis de rescates analgésicos y consumo de AINES. En este estudio se encontró que el bloqueo caudal con ropivacaína y morfina proporcionó analgesia postoperatoria de hasta 8 horas en combinación con paracetamol, es decir del doble que en el grupo control. Otros estudios muestran resultados similares al nuestro en cuanto a una analgesia postoperatoria prolongada, con mínimos efectos adversos, sin embargo no sugieren morfina para su uso en cirugía ambulatoria¹¹.



Algunas investigaciones anteriores han demostrado que la administración vía caudal de la morfina supera a la vía intravenosa en calidad y duración¹¹. El uso de la analgesia intravenosa en el paciente ambulatorio está limitado al tiempo que el paciente permanezca hospitalizado y la elección del mismo debe de ser con base en aquellos fármacos de corta duración y mínima sedación, lo cual limita las opciones a los AINES, con un efecto analgésico de aproximadamente cuatro horas y con la necesidad de continuar con farmacoterapia vía oral¹³. Por ende el uso de la analgesia caudal con un opioide como morfina representa una interesante y atractiva alternativa para el manejo ambulatorio del dolor.

Las NVPO es un problema inquietante en los pacientes pediátricos que pueden llevar a una estadía intrahospitalaria prolongada y en el caso de la cirugía ambulatoria puede evitar el alta o incluso a la re-hospitalización. La incidencia de NVPO va desde 20-35% en niños y adultos respectivamente²²⁻²⁴. Está bien demostrado que los efectos secundarios han restringido el uso de morfina pero éstos han demostrado ser dosis dependientes²⁵. Con el fin de minimizar las NVPO se podría pensar en emplear opioides de corta duración como el fentanilo pero no otorgan analgesia postoperatoria prolongada²⁶ y el dolor también puede ser la causa misma de las NVPO²⁷.

En otros estudios relacionados con la minimización de la dosis de morfina caudal a 11.2 µg/kg obtuvieron analgesia hasta de 12 horas, aunque la técnica de aplicación del bloqueo caudal fue al final del acto quirúrgico, mostraron una incidencia de hasta 45% de NVPO, situación que fue atribuida a las largas horas de ayuno preoperatorio y al uso de ventilación con mascarilla facial durante el intraoperatorio¹⁰. *Singh* y colaboradores²⁸, utilizaron morfina a dosis de 30 µg/kg y obtuvieron no sólo una tasa elevada de NVPO sino también resistencia al tratamiento con ondansetron. En nuestro estudio cuidamos el cumplimiento estricto del ayuno preoperatorio, minimizamos la dosis de morfina caudal y administramos una dosis profiláctica de metoclopramida. Asumimos que la suma de los factores anteriores dio como resultado incidencia nula de NVPO en nuestra población.

La morfina se transfiere rápidamente del espacio

epidural-caudal hacia el plasma y alcanza concentraciones máximas en diez minutos posteriores a la aplicación del bloqueo caudal. Una vez en el plasma su vida media de eliminación es de seis, siete horas en neonatos, tres, cuatro horas en el lactante y dos horas en el paciente adulto. La analgesia de morfina por vía caudal también se explica en parte por ser un tipo de analgesia muy similar a la sistémica, aunque con dosis mucho más bajas. La depresión respiratoria temprana puede ser debida a este factor. Se conoce que después de la administración de 50 µg/kg se alcanzan concentraciones plasmáticas de 10-15 ng/mL y la depresión respiratoria se observa a concentraciones mayores a 20 ng/mL.^{29,15,30,31}

Cesury colaboradores³² demostraron que el uso de diferentes dosis de morfina 10, 15 y 30 µg/kg disminuye el consumo de AINES y dosis de analgésicos de rescate requeridos, a mayor dosis utilizada no se prolonga el efecto analgésico pero aumentan los efectos adversos observados. Nuestros resultados muestran no sólo la disminución de dosis de rescate y consumo de AINES sino también la prolongación del efecto analgésico hasta de tres horas más que el grupo control. En el trabajo de *Vetter* y colaboradores³³ los niños de menor edad tuvieron menor duración analgésica. Descartamos esta relación entre edad/peso y duración analgésica mediante regresión lineal. No hubo diferencia en la duración analgésica debido a edad o a peso.

Existió un grado mayor de sedación al despertar en pacientes del grupo E predominando los grados II y III de la escala de *Ramsay* mismos resultados encontrados en estudio reciente de *Shamaa* y colaboradores⁹. Todos los niños estuvieron completamente despiertos a los 30-40 minutos y el efecto sedo-analgésico fue favorable al tener niños más tranquilos y dormidos en el postoperatorio inmediato contrario a los del grupo C que despertaban más irritables. Probablemente por una analgesia más completa y de mejor calidad. Un paciente presento prurito nasal leve de corta duración, probablemente por la acción del opioide sobre receptores específicos de morfina³⁴ cedió con la administración de antihistamínicos.

Una de las limitaciones del estudio es que el dolor fue evaluado por diversos grupos de personal de la salud,



como médicos, enfermeras y padres de familia, el estudio pudo haberse fortalecido obteniendo las variabilidades inter e intra individuales de los observadores. Otra limitación fue la utilización de dos escalas analgésicas en las distintas edades pediátricas; hubiera sido de interés evaluar previamente la correcta utilización de las dos escalas por los individuos no familiarizados con ellas. A pesar de lo anterior no observamos inconsistencias entre los valores reportados tanto por enfermería como por los padres de familia y los datos conductuales fisiológicos observados en la UCPA o comentados por los padres vía telefónica.

En conclusión, en niños sometidos a cirugía ambulatoria por debajo de T6 el uso de bloqueo caudal con ropivacaína y morfina en asociación con paracetamol y metoclopramidason una opción analgésica factible que demostró prolongar la duración analgésica, disminuir requerimientos de dosis de rescate sin incidencia de efectos adversos indeseables.

Referencias:

1. Jensen PJ, Jorgensen P, Nielsen TB, Wichmond H, Wintheiser E. Epidural morphine by the caudal route for postoperative pain relief. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982; 26:511-513.
2. Rosen KR, Rosen DA. Caudal epidural morphine for control of pain following open heart surgery in children. *Anesthesiology* 1989;70:418-421.
3. Krane EJ, Tyler DC, Jacobson LE. The dose-response of caudal morphine in children. *Anesthesiology* 1989;71:48-52.
4. Jamali S, Monin S, Begon C. Clonidine in pediatric caudal anesthesia. *Anesth Analg* 1994;78:663-666.
5. Naguib M, Sharif AM, Seraj M. Ketamine for caudal analgesia in children: comparison with caudal bupivacaine. *Br J Anaesth* 1991;67:559-564.
6. Marhofer P, Krenn CG, Plochl W. S+ Ketamine for caudal block in pediatric anesthesia. *Br J Anaesth* 2000;84:341-345.
7. Khan FA, Menon GA, Kamal RS. Effect of route of buprenorphine on recovery and postoperative analgesic requirements in pediatric patients. *Ped Anaesth* 2002;12:786-790.
8. El-Hennawy AM, Abd-Elwahab AM, Abd-Elmaksoud AM, El-Ozairy HS, Boulis SR. Addition of clonidine or dexmedetomidine to bupivacaine prolongs caudal analgesia in children. *Br J Anaesth* 2009;103: 268-274.
9. Shamaa H, Ibrahim M. A comparative study of the effect of caudal dexmedetomidine versus morphine added to bupivacaine in pediatric infraumbilical surgery. *Saudi J Anaesth* 2014;8:155-160.
10. Castillo-Zamora C, Castillo-Peralta LA, Nava-Ocampo A. Dose minimization study of single dose epidural morphine in patients undergoing hip surgery under regional anesthesia with bupivacaine. *Ped Anaesth* 2005;15:29-36.
11. Sertoz M, Cagiran E, Ayanoglu HO. The effect of caudal levobupivacaine and morphine combination in pediatric lower extremity orthopedic surgery. *Ege Journal of Medicine* 2012;51:151-155.
12. Dostbil A, Gursac M, Aksoy M, Ahiskalioglu A, Celik EC et al. The effects of different doses of caudal morphine with levobupivacaine on postoperative vomiting and quality of analgesia after circumcision. *Anesth Intensive Care* 2014;42:234-238.
13. Finley GA, McGrath PJ, Forward SP, McNeil P, McNeil C et al. Parent's management of children's pain following minor surgery. *Pain* 1996;64:83-87.
14. Uguralp S, Mutus M, Koroglu A, Gorbuz N, Koltuksuz U et al. Regional anesthesia is a good alternative to general anesthesia in pediatric surgery: experience in 1,554 children. *J Pediatr Surg* 2002;37:610-613.
15. Lees D, Frawley G, Taghavi K, Ali S. A Review of surface and internal anatomy of the Caudal Canal. *Ped Anaesth* 2014;24:799-805.
16. De Nigri T, Ivani G, Tinvi T, Favullo L, Nardelli A. New drugs, new techniques, new indications in pediatric regional anesthesia. *Minerva Anesthesiol* 2002;68: 420-427.
17. Manjushree R, Mondal S, Biswas A. Caudal analgesia in pediatric patients: a comparison between bupivacaine and ropivacaine. *Indian J Anaesth* 2003; 47:275-278.
18. Congedo E, Sgreccia M, D Cosmo G. New drugs for epidural analgesia. *Curr Drug Targets* 2009; 10:696-706.
19. Forster J, Rosenberg P. Clinically useful adjuvants in regional anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2003;16:477-486.
20. Tsui B, Berde C. Caudal analgesia and anesthesia techniques in children. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005;18:283-288.
21. Lonngqvist P. Regional anaesthesia and analgesia in neonates and infants. *Best Practice and Research Clin Anaesth* 2010; 24: 309-321.
22. Chandrakantan A, Glass PS. Multimodal therapies for postoperative nausea, vomiting and pain. *Br J Anaesth* 2011;107:27-40.
23. Eberhart LH, Geldner G, Kranke P, Marin AM, Schauffelen A, et al. The development and validation of a risk score to predict the probability of postoperative vomiting on pediatric patients. *Anesth Analg* 2004;99:1630-1637.
24. Willis RJ. Caudal epidural blockade. In: Cousin MJ, Bridenbaugh PO (eds). *Neural blockade*, 3rd ed. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott-Raven 1998; p.332-344.
25. Fernández ML, Pires KC, Tiburcio MA, Gómez RS. Caudal bupivacaine supplemented with morphine or clonidine or supplemented with morphine plus clonidine in children undergoing infra umbilical urological and genital procedures: a prospective, randomized and double blinded study. *J Anaesth* 2012;26:213-218.
26. Teyin E, Derben A, Balcioglu T, Cokmez B. Efficacy of caudal morphine or bupivacaine combined with general anesthesia on postoperative pain and neuroendocrine response in children. *Ped Anaesth* 2006;16:290-296.
27. Kotienieminen LH, Ryhanen PT, Valanne J, Jokela R, Mustonen A et al. Postoperative symptoms at home following day case surgery in children: a multicentre survey of 551 children. *Anesthesia* 1997; 52:963-969.
28. Singh R, Kumar N, Singh P. Randomized controlled trial comparing morphine or clonidine with bupivacaine for caudal analgesia in children undergoing upper abdominal surgery. *BJA* 2011;106: 96-100.
29. Penson RT, Joel SP, Bakhshi K. Randomized controlled trial of the activity of morphine glucuronides. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68:667-676.
30. Vidal MA, Aragon MC, Torres LM. Opioides como coadyuvantes de la analgesia epidural en pediatría. *Rev Soc Esp Dolor* 2006; 2:114-123.
31. Kart T, Christrujo L, Rasmussen M. Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review: part 2 clinical use. *Ped Anaesth* 1997;7:93-101.
32. Cesur M, Alici HA, Erdem AF, Yapanaglu T, Silbir F. Effects of reduction of the caudal morphine dose in pediatric circumcision on quality of postoperative analgesia and morphine related side effects. *Anesth Intensive Care* 2007;35:743-747.
33. Vetter T, Carvallo D, Johnson J, Mazurek M, Presson R. A comparison of single dose caudal clonidine, morphine, or hydromorphone combined with ropivacaine in pediatric patients undergoing ureteral reimplantation. *Anesth Analg* 2007;104:1356-63.
34. Kumar K, Singh SI. Neuraxial opioid induced pruritus: an update. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2013;29:303-307.