

**PREMIO MARTINEZ CURBELO 2000**

**NEOSTIGMINA INTRATECAL EN LA ANALGESIA  
PREVENTIVA DE LA ARTROSCOPIA  
TERAPEUTICA DE RODILLA. ENSAYO CLINICO**

**Lucas Cordoví de Armas, Néstor Sánchez Nogueira, Mayuri de la C.  
Machado Alvarez, Angela Gutiérrez Rojas**

**Hospital Clínico Quirúrgico “HERMANOS AMEIJERAS”**

## RESUMEN

Las algias postoperatorias constituyen un problema que carece de solución definitiva. Investigaciones contemporáneas demuestran una acción analgésica preventiva de la neostigmina administrada intratecalmente (NEOIT). Tal práctica se encuentra en plena etapa investigativa y se necesita incrementar la experiencia clínica con su utilización.

**OBJETIVOS:** Identificar el grado de analgesia postoperatoria alcanzado con la NEOIT, impacto en los requerimientos analgésicos postoperatorios y ocurrencia de efectos adversos.

**METODO:** Cuatro grupos de pacientes recibieron aleatoriamente NEOIT, 100, 50, 25  $\mu$ g o un placebo (NaCl 0,9%) al practicarse una anestesia subaracnoidea para artroscopia de rodilla. Variables de respuesta: intensidad del dolor según escala visual-análoga 0-10 (EVA) con intervalos de cuatro horas hasta cumplidas 24, requerimientos suplementarios de dipirona y efectos adversos. Pruebas de Kruskal-Wallis, *t* de student y Chi-cuadrado se aplicaron para identificar las posibles diferencias entre los grupos ( $p < 0,05$  significativo).

**RESULTADOS:** Valores promedio de EVA fueron significativamente menores entre todos los grupos (en todos los momentos) tratados con NEOIT con un comportamiento dosis dependiente. Análogamente los requerimientos de dipirona fueron significativamente menores. ( $p < 0,05$ ). Náuseas y vómitos alcanzaron proporciones que obligaron a detener el ensayo. Los porcentajes respectivos para estos dos síntomas fueron: Grupo I, 69-58%, Grupo II, 47-41%, Grupo III, 32-24%, Grupo IV, 12-12% ( $p < 0,05$ ). **CONCLUSIONES:** NEOIT por sus resultados analgésicos constituiría una alternativa atractiva para el tratamiento del dolor postoperatorio de las artroscopias pero la incidencia de náuseas y vómitos con dosis de 50  $\mu$ g o más hacen desestimar su empleo. 25 $\mu$ g no eliminan totalmente el dolor.

**Palabras clave:** neostigmina intratecal, analgesia postoperatoria, artroscopia, náuseas y vómitos.

## INTRODUCCION

El carácter iatrógeno del dolor postoperatorio (DPOP) obliga al anestesiólogo a prestarle una atención especial. Aunque este fenómeno se conoce progresivamente mejor <sup>(1-3)</sup> tal realidad, solo incrementa nuestra responsabilidad ética frente al enfermo.

Ninguno de los regímenes terapéuticos publicados<sup>(4)</sup> constituye una alternativa absolutamente eficaz y en los pacientes operados en servicios ambulatorios, esta problemática nos conduce a una situación dilemática entre un dolor insuficientemente tratado y un método terapéutico con efectos potencialmente peligrosos. En ambos casos, cuando el enfermo ya está fuera de nuestra vigilancia. Esta situación no ha detenido el desarrollo cualicuantitativo del tratamiento quirúrgico sin hospitalización por cuanto predominan las ventajas para enfermos e instituciones. En Cuba esta modalidad de atención ha mostrado un desarrollo sostenido en los últimos 15 años y en nuestra institución, entre un cuarto y un tercio de sus intervenciones electivas mayores se han realizado ambulatoriamente.

Una considerable proporción de las entidades quirúrgicas tratadas con este régimen, presentan una localización extracelómica; en la pared abdominal anterior, el perineo y las extremidades inferiores por lo que el DPOP tiene en su origen y mecanismos, los atributos del dolor somático. La mayor parte de esta población puede, por tanto, beneficiarse de una anestesia regional subaracnoidea. Por su volumen asistencial y la intensidad que el DPOP suele alcanzar, se destacan las artroscopias de rodilla.

La evolución cognoscitiva en algología ha creado las bases del concepto de analgesia preventiva <sup>(5-10)</sup>.

Hay experiencias en animales de laboratorio que demostraron una participación colinérgica en los mecanismos fisiológicos para el control espinal de la nocicepción <sup>(11-14)</sup> y desde 1995 algunos ensayos clínicos desencadenaron un creciente interés en el uso de la neostigmina intratecal (NEOIT) como droga de control preventivo del DPOP <sup>(15-24)</sup>.

La farmacodinamia analgésica de la NEOIT no se conoce con precisión. A partir de un modelo animal, Hartvig y colaboradores postulan la existencia de una interneurona muscarínica a partir de la cual podrían establecerse interacciones con otros ligandos como los agonistas alfa<sub>2</sub> y algunos opioides sin llegar a desarrollarse tolerancia cruzada con éstos

(25). Una explicación mejor comprendida es la de Bouaziz que después de ensayos en ovejas argumenta que la vía bulboespinal descendente (inhibitoria) activada fisiológicamente por el propio dolor, puede verse favorecida por algún tipo de receptor muscarínico sobrestimulado después de la administración intratecal de neostigmina <sup>(26,27)</sup>. Smith y colaboradores demostraron con un experimento bien diseñado, una significativa reducción de la liberación de sustancia P en ratas sometidas a estímulos dolorosos que se habían inyectado intratecalmente con carbacol, un reconocido agonista muscarínico <sup>(28)</sup>.

Como la droga tiene por esta vía y para estos propósitos un período de latencia relativamente largo, debe suministrarse conjuntamente con anestesia general o subaracnoidea y según Hood y colaboradores, en su ensayo de fase I, en dosis de 25 a 100µg, tiene escasos efectos adversos <sup>(29)</sup>.

Lauretti, en uno de sus trabajos, destaca la relativa selectividad que la NEOIT tiene en el control del DPOP de origen somático <sup>(15)</sup>. Estos antecedentes teóricos por una parte (incluyendo la ausencia de efectos peligrosos para la vida) y la alta proporción de pacientes que se admiten en cirugía ambulatoria para realizarse artroscopias, por otra, constituyeron la base para el planteamiento de una hipótesis en la que se postuló que la mayoría de tales enfermos podría beneficiarse de esta modalidad de tratamiento preventivo del DPOP al disminuir la intensidad del síntoma y por consecuencia, las necesidades de otras drogas analgésicas.

Un indicador para decidir correctamente el alta en cirugía ambulatoria, es un control satisfactorio del dolor. Este síntoma, conjuntamente con las náuseas y los vómitos constituyen las causas más frecuentes de ingreso y son además motivo de insatisfacción e incremento de los costos <sup>(30)</sup>.

La NEOIT en algología postoperatoria se encuentra en plena etapa de investigaciones clínicas. Paralelamente al entusiasmo desencadenado por su respuesta analgésica, las náuseas y los vómitos representan las principales complicaciones del método pero los informes revisados sólo ofrecen estos resultados en forma dicotómica, es decir, si ocurrió o no, sin precisar más detalles del cuadro como serían, duración e intensidad, sólo náuseas o sólo vómitos, o ambos y qué impacto pudieron tener en materia de satisfacción entre otros.

El único antecedente cubano con el empleo NEOIT <sup>(31)</sup> responde a los mismos objetivos del presente ensayo (salvo la población seleccionada) y se realizó conjunta y paralelamente por este mismo grupo de investigadores. Por tanto se consideró oportuno evaluar desde una nueva perspectiva, la efectividad del empleo intratecal de neostigmina como droga analgésica preventiva en la cirugía de mínimo acceso de la rodilla con una consideración especial hacia sus efectos adversos, en particular las náuseas y los vómitos, a la vez que se contrastaron los requerimientos analgésicos postoperatorios después de tres dosis diferentes de NEOIT.

## METODO

Previo consentimiento informado, se realizó un ensayo clínico prospectivo aleatorio a doble ciegas en 198 pacientes con estado físico I o II de la ASA (32), programados para artroscopias de rodillas. Excluyéndose aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los medicamentos que se administrarían durante la ejecución del proyecto. Alteración mental o limitación sensorial que impidiera la correcta comprensión de las instrucciones del modelo Encuesta de Evolución Postoperatoria (EEPO). Consumo de droga(s) que pudiera(n) modificar por su farmacodinamia algunas de las variables de respuesta previstas. Contraindicación para la realización de anestesia espinal subaracnoidea y peso corporal mayor del 20 % del peso ideal.

**PROCEDIMIENTO.** Todos los pacientes que ingresaron en el estudio recibieron anestesia espinal subaracnoidea consistente en: Posición. - Decúbito lateral (derecho o izquierdo) con máxima flexión ventral del raquis. Trócar. - Calibre 25G con punta de Quincke. Bisel en posición sagital. Nivel. - L 4 - L5. Vía. - Sagital. Drogas. Lidocaina al 5% en solución de dextrosa al 7,5%. Volumen. - 2 ml equivalente a 100 mg

De forma aleatoria cada paciente ingresó en uno de cuatro posibles grupos. Tres de ellos recibieron NEOIT (100, 50 ó 25 µg) y el otro un placebo. La neostigmina y el placebo (cloruro de sodio al 0,9%) se administraron siempre en un volumen de 0,2 ml en una jeringa capilar con escala decimal, inmediatamente antes de la inyección del anestésico local. La denominación por grupos y sus correspondientes dosis de neostigmina fueron: GRUPO I (100 µg), GRUPO II (50 µg), GRUPO III (25 µg) y GRUPO IV (placebo).

**Preparación de la bandeja de anestesia espinal:** El anestesiólogo que efectuó la anestesia regional permaneció fuera del quirófano hasta tanto uno de los coordinadores del estudio no hubiere concluido la preparación del instrumental que consistió en una bandeja para anestesia espinal que no difiere de las empleadas comúnmente salvo en la presencia de una jeringa capilar de 1 ml con un volumen de 0,2 ml independientemente de la dosis de neostigmina que le correspondió a cada paciente según su asignación aleatoria o NaCl al 0,9% para el grupo IV.

**Manipulación de la neostigmina y el placebo:** La neostigmina comercializada nacionalmente por IMEFA (Industria Médico-Farmacéutica de Cuba) se presenta en

ampollas que contienen una solución con características organolépticas indistinguibles a simple vista del NaCl al 0,9%. La neostigmina tiene una concentración de 0,05%, (500 µg en 1 ml). En el caso del grupo I la jeringa capilar contenía 0,2 ml de la solución industrial, en el grupo II, se tomaron 0,2 ml de la solución industrial más 0,2 ml de NaCl al 0,9% y del total de 0,4 ml se desechó la mitad, en el grupo III, se tomaron 0,2 ml de la solución industrial más 0,6 ml de Na Cl al 0,9 % y se desecharon 0,6ml, en el grupo IV, se tomaron 0,2 ml de NaCl al 0,9%. De tal forma la bandeja quedó lista para el tratamiento a ciegas por parte del anestesiólogo.

**Variables de respuesta registradas por el anestesiólogo (intraoperatorias):** Hipotensión arterial: Hipertensión arterial: Bradicardia: Taquicardia : Estas variables cardiovasculares se midieron cada 10 minutos a partir del instante de concluida la inyección de las drogas intratecales y hasta 90 minutos después. La persona responsabilizada con estos registros (un enfermero especializado en anestesiología, siempre el mismo) desconocía las drogas utilizadas en cada caso.

**Registradas por el propio enfermo (postoperatorias):** Al efectuarse la consulta preoperatoria se identificaron los criterios de inclusión y exclusión en el estudio y una vez obtenido el consentimiento informado, cada paciente recibió una información detallada acerca del modelo donde además de la evolución del dolor el paciente pudo referir los siguientes síntomas:

- Intensidad del DPOP según escala visual análoga 0 a 10 (EVA) (33), medida en las horas 1, 4, 8, 12, 16, 20 y 24 a partir de concluida la artroscopia.
- Náuseas y Vómitos.

Además de las manifestaciones subjetivas, cada paciente debió registrar en dicho modelo los requerimientos de analgésicos necesarios para sentirse cómodo. Se les dejó en libertad de consumir hasta un total de tres comprimidos de 300 mg de dipirona cada 4 horas. En caso de presentar vómitos en un número de dos o más veces en la última hora, esta droga se administraría por vía intramuscular a razón de 1,2 g con intervalos no menores de cuatro horas.

De forma también dicotómica el paciente pudo referir la presencia de: Cefalea, retención urinaria, temblores y debilidad muscular

El modelo de EEPO permitió en cada caso, el registro de cualquier otro síntoma que el paciente deseara referir.

**Valoración cualitativa:** La EEPO mostraba al final, tres cuadrículas donde el paciente pudiera expresar en orden decreciente los tres síntomas que más le hicieron sufrir. Pudo además, seleccionar dentro de 5 posibles categorías (**indiferente, ligeramente desagradable, moderadamente desagradable, muy desagradable y traumatizante**) para calificar su experiencia vivida en relación con la operación y los métodos anestésicos empleados. Estas categorías no se operacionalizaron (lo que podría resultar algo complicado para algunos enfermos) para dejarles en libertad de dar una valoración subjetiva de su experiencia y obtener con ello, un acercamiento al nivel de satisfacción alcanzado. A cada categoría se le adjudicó arbitrariamente un valor factorial: cero punto para la de indiferente, 1 punto para ligeramente desagradable, 2 puntos para moderadamente desagradable, 3 puntos para muy desagradable y 4 puntos para traumatizante. Como quiera que este valor factorial (**f**) crece en la medida que la experiencia se torna más negativa se multiplicó por el porcentaje alcanzado en cada categoría y la sumatoria en cada grupo podría alcanzar en su extremo más deseable un valor de 0 y en el peor resultado un valor de 400. De este modo pudieron obtenerse 4 valores globales y contrastables, una por cada grupo.

Cada paciente permaneció todo el tiempo en desconocimiento absoluto de cuáles drogas y qué dosis se utilizaron en su caso.

**PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO DE LA INFORMACIÓN.** El experimento, se realizó mediante un estudio en bloques constituido por cuatro grupos de diferentes tratamientos, a los que se asignaron aleatoriamente de 48 a 51 pacientes. Para el análisis de la información, los resultados se llevaron a una base de datos computadorizada y se procesó con el paquete estadístico SPSS/PC. Las variables analizadas se distribuyeron según su frecuencia y se emplearon medidas de estadística descriptiva. Las cualitativas se resumieron en números absolutos y relativos y las cuantitativas en promedios ( $\bar{x}$ ) y desviaciones estándar (DS). Para las variables, náuseas, vómitos y otros efectos adversos se empleó la prueba Chi cuadrado, se evaluó la asociación de la presencia de estos efectos entre los diferentes grupos así como la presencia en los diversos momentos seleccionados.

Se empleó la prueba estadística no paramétrica de Kruskal Wallis para comparar los cuatro grupos estudiados. Se consideró a la variable de respuesta medida por la EVA como una variable ordinal. La variable cuantitativa dosis de dipirona se comparó en cada grupo con el placebo por medio de la prueba *t* de student. Para considerar si las diferencias encontradas entre los grupos fueron significativas, nos basamos en las probabilidades asociadas a dichas pruebas asumiendo que existían diferencias significativas cuando **p** fuera menor de 0,05. Los resultados se presentan en forma de cuadros y gráficos estadísticos.

**SEGURIDAD Y ÉTICA:** El ensayo se aprobó por la Comisión Científica de la Institución y por las respectivas jefaturas de los Servicios de Anestesiología -Reanimación y de Cirugía Ambulatoria que incluyen en sus sistemáticos análisis los aspectos éticos de toda investigación clínica.

## RESULTADOS

En el protocolo se previó un número de 100 pacientes en cada grupo pero en virtud de las exigencias éticas plasmadas en dicho documento y del tamaño alcanzado por la muestra, se decidió, a causa de la incidencia relativamente alta de náuseas y vómitos y sobre todo por la calidad mostrada en algunos casos, detener la progresión del ensayo.

En el estudio fueron incluidos 198 pacientes. Los grupos quedaron constituidos de la siguiente manera: Grupo I con 48 pacientes, Grupo II con 51, Grupo III con 50 y 49 enfermos en el grupo IV.

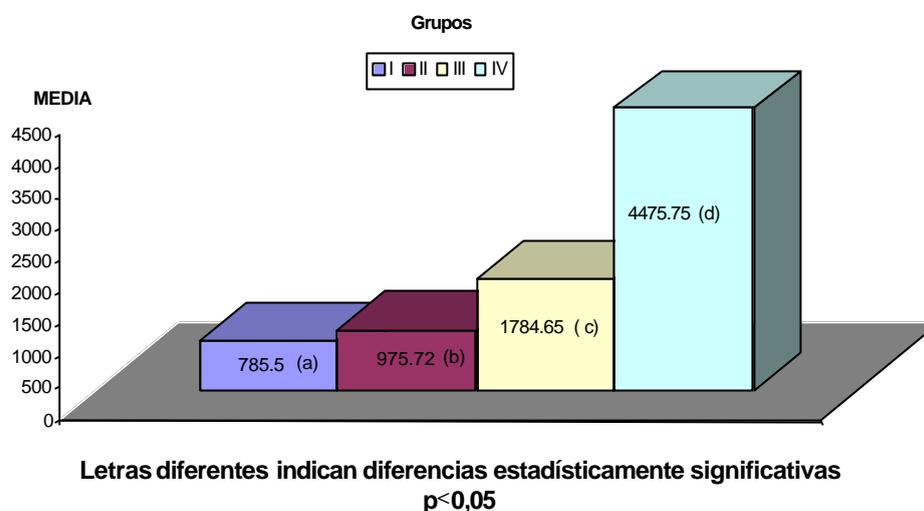
**Dolor postoperatorio:** El comportamiento del dolor según EVA en cada grupo se muestra en la tabla 1. Existe una diferencia estadísticamente significativa entre los cuatro grupos independientemente del momento de la evolución que se tenga en cuenta ( $p < 0,05$ ). Tales resultados evidencian que el nivel de analgesia alcanzado con la NEOIT exhibió un comportamiento dosis dependiente. Llama la atención que el grupo control a pesar de las dosis analgésicas alcanzadas (ver figura 1) mantuvo valores promedio en la EVA superiores a 4 durante las 24 horas pesquisadas. En los grupos I y II no alcanzó el valor de 2 aún después de transcurridas 24 horas. Las dosis promedio de dipirona consumidas al término del experimento, fueron significativamente mayores en el grupo control que en cualquiera de los tres grupos tratados con NEOIT ( $p < 0,05$ ).

TABLA 1. Evolución de la intensidad del dolor postoperatorio según EVA en los cuatro grupos

| TIEMPO | Grupo I |      | Grupo II |      | Grupo III |      | Grupo IV |      | VALOR DE p |
|--------|---------|------|----------|------|-----------|------|----------|------|------------|
|        | X       | DS   | X        | DS   | X         | DS   | X        | DS   |            |
| 1 h    | 0,31    | 1,06 | 1,33     | 1,97 | 2,59      | 1,01 | 7,44     | 1,11 | 0,000 **   |
| 4 h    | 0,34    | 0,97 | 1,46     | 1,00 | 2,99      | 0,89 | 8,01     | 0,99 | 0,000 **   |
| 8 h    | 1,46    | 1,02 | 2,05     | 1,21 | 3,23      | 0,93 | 6,72     | 0,77 | 0,000 **   |
| 12 h   | 0,97    | 0,98 | 1,88     | 1,06 | 2,99      | 0,77 | 4,79     | 1,65 | 0,000 **   |
| 16 h   | 0,32    | 0,91 | 1,02     | 1,18 | 3,36      | 0,78 | 5,19     | 0,67 | 0,000 **   |
| 20 h   | 0,70    | 0,99 | 1,97     | 0,87 | 4,01      | 0,55 | 4,88     | 1,01 | 0,000 **   |
| 24 h   | 0,69    | 0,67 | 1,13     | 0,53 | 2,05      | 0,79 | 4,28     | 1,24 | 0,000 **   |

**\*\* Muy significativo.**

Figura 1. Requerimientos postoperatorios de dipirona (mg/24 horas)



**EFFECTOS ADVERSOS: NAUSEAS Y VOMITOS** La prueba Chi-Cuadrado demuestra diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre cualesquiera de dichos grupos.

Náuseas y vómitos mostraron una tendencia dosis dependiente con diferencias muy significativas entre los cuatro grupos hasta la octava hora en el caso de las náuseas y hasta la duodécima en el caso de los vómitos, en que se produjo una reducción paulatina de su ocurrencia en cualesquiera de los 3 grupos tratados con NEOIT.

**CEFALEA:** Este síntoma, también tuvo diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro grupos con una tendencia inversa a la dosis de NEOIT administrada.

**ALTERACIONES CARDIOVASCULARES:** Bradicardia e hipotensión arterial fueron eventos prácticamente ausentes en los grupos I y II en tanto que los grupos de 25  $\mu\text{g}$  y control exhibieron una proporción significativamente mayor de estas manifestaciones ( $p < 0,05$ ).

**TEMBLORES:** Aún cuando esta manifestación mostró una proporción estadísticamente superior ( $p < 0,05$ ) en el grupo tratado con 100  $\mu\text{g}$  de NEOIT, de manera absoluta, solo 3 casos del grupo I y 2 casos del grupo II, padecieron este síntoma.

**RETENCION URINARIA:** Este síntoma mostró una incidencia relativamente baja con una tendencia dosis dependiente sin significación estadística.

**DOLOR DE ESPALDA y DEBILIDAD MUSCULAR.** Cuando el dolor secundario a la punción lumbar no mostró diferencias significativas, este síntoma se presentó en una proporción relativamente alta en los cuatro grupos con independencia de las drogas y dosis empleadas. La debilidad muscular tuvo una proporción significativamente elevada en los grupos I y II con 15 y 12 % respectivamente ( $p < 0,05$ )

**OTROS RESULTADOS: APLICACIÓN DE LA ENCUESTA DE EVOLUCION POSTOPERATORIA.** En la tabla 6 se muestran los resultados obtenidos ante la pregunta a cada paciente de cuáles fueron los tres síntomas, en caso de existir, que más le molestaron durante las primeras 24 horas del postoperatorio. Se evidencia que las náuseas, los vómitos, el dolor de espalda y la cefalea en ese orden, resultaron los efectos adversos más detectados durante el experimento. Los primeros dos síntomas se concentraron de manera significativa en los grupos I y II en tanto que la cefalea fue proporcionalmente más frecuente en los grupos III y IV sin mostrar la importancia de los primeros. El dolor de espalda no mostró tendencias a predominar en ninguno de los grupos.

Los resultados obtenidos de la última pregunta incluida en modelo de EEPO en relación con la experiencia subjetiva acerca del tratamiento recibido. En los cuatro grupos la mayor concentración de respuestas se localizó entre las categorías de **muy desagradable** y **ligeramente desagradable**, predominando esta última que alcanzó el 68% en el grupo III, pero en el grupo I las de **muy desagradable** y **moderadamente desagradable** alcanzaron juntas un 82%. El grupo I se muestra como el de peores resultados (222 puntos) en materia de valoración subjetiva, en tanto que el grupo III muestra la puntuación más baja (124 puntos) y por consiguiente la mejor. Entre los grupos II y IV no se constataron diferencias.

## DISCUSIÓN:

ANALGESIA. Los estudios realizados en el laboratorio con especies como ratas, gatos y ovejas <sup>(11-14)</sup> seguidas por pruebas en voluntarios <sup>(29)</sup> y posteriormente los ensayos realizados en clínica humana <sup>(15, 19, 21, 34.)</sup> no dejan lugar a dudas que la administración intratecal de agonistas muscarínicos o de agentes anticolinesterásicos, producen evidentes efectos analgésicos, por lo tanto, los resultados de este estudio al respecto, no resultan sorprendentes. La relación directa del nivel de analgesia alcanzado según quedó evidenciado por los respectivos valores de EVA con las dosis de NEOIT suministradas, constituyeron también un hallazgo reiterado que tuvo por supuesto, un esperado impacto en las necesidades postquirúrgicas de dipirona. Hasta el momento de concluir este ensayo, el mecanismo íntimo mediante el cual esta droga produce efectos analgésicos se conoce sólo en parte, sin embargo, una serie de investigaciones efectuadas durante la década de los `80 <sup>(35-37)</sup> permiten afirmar que la presencia de una gran densidad de receptores muscarínicos localizados en el cuerno dorsal de la médula espinal así como altas concentraciones de acetilcolinesterasa en estas interneuronas <sup>(38)</sup>, están vinculadas con los efectos fisiológicos que en relación con la nocicepción se constatan en los animales sometidos a inyecciones intratecales de agonistas muscarínicos o inhibidores de la acetilcolinesterasa <sup>(39,40)</sup>.

Otra evidencia fisiológica que emerge con relevancia de estas investigaciones, es la interrelación que otros agonistas y receptores tienen con el sistema espinal colinérgico de antinocicepción como es el caso de los agonistas alfa2 y los opioides <sup>(40,41)</sup>. Ambos grupos de agentes se han investigado ampliamente en clínica humana <sup>(42,43)</sup> y la experiencia acumulada durante casi dos décadas permiten asegurar que estos agentes han resultado de indudable valor en el tratamiento del DPOP y otras entidades dolorosas pero en ningún caso se ha podido contar con una absoluta ausencia de peligros o efectos adversos quedando abierto el camino para la búsqueda de nuevas y más seguras opciones.

**NAUSEAS Y VOMITOS:** Aún cuando estas manifestaciones no suelen poner en peligro la vida del paciente, razón por la que la analgesia lograda con la NEOIT puede despertar cierto entusiasmo, si tomamos en consideración el sufrimiento e insatisfacción que estos síntomas ocasionan en el paciente postoperado<sup>(44)</sup>, esta alternativa de analgesia postoperatoria podría perder una buena parte de su atractivo.

La fisiopatología de este cuadro ha sido reiteradamente analizada por diversos autores <sup>(45-47)</sup> pero en el caso de la administración intratecal de neostigmina, los mecanismos para las náuseas y los vómitos, resultan más complejos. Lauretti y colaboradores sugieren que los pacientes toleran menos la NEOIT que los voluntarios como reflejo de un tono colinérgico espinal activado por el estímulo quirúrgico y declara que cualquier consideración que contemple el uso de dosis superiores a 100 µg para incrementar los niveles de analgesia deben desestimarse como consecuencia de la alta incidencia de náuseas y vómitos (34). La asociación de 25µg de fentanilo a 25µg de NEOIT, es una alternativa propuesta por esta autora para lograr adecuados niveles de analgesia con menor incidencia de efectos adversos <sup>(21)</sup>. En nuestra opinión, esta variante nos expone nuevamente a los potenciales peligros de la administración neuroaxial de narcóticos que alcanza su mayor relevancia en el enfermo que regresa a su hogar sin vigilancia profesional <sup>(48-50)</sup>.

Algunos estudios dedicados a evaluar especialmente las náuseas y los vómitos en el postoperatorio han utilizado para su medición, una escala visual - análoga <sup>(51)</sup> que guarda estrecha relación con las escalas de 0 - 10 para medir dolor. Nosotros hemos preferido utilizar el método antes descrito a fin de evitar confusiones durante la interpretación y llenado del modelo EEPO, toda vez que este documento registraba además de la incidencia horaria de náuseas y vómitos, la intensidad del dolor con una escala 0-10.

Si se admite como cierta la explicación dada por Lauretti que el estímulo quirúrgico descende el umbral para las náuseas y los vómitos, no habría explicación para una incidencia tan alta de estos síntomas en los grupos I y II que durante las primeras dos horas al menos, debieron permanecer bajo los efectos residuales de la anestesia subaracnoidea, en la que ocurre un bloqueo total de la conducción.

De hecho, la inmensa mayoría de estos pacientes comenzaron con repetidas náuseas y vómitos cuando aún se encontraban en pleno bloqueo sensitivo.

El uso de drogas antieméticas no se previó durante la concepción del proyecto, en ese momento se desconocía cual sería la magnitud de estos síntomas y esta fue el motivo principal que detuvo, por razones éticas, la continuación del ensayo.

En futuras investigaciones podría resultar de interés identificar las modificaciones que sobre estos efectos adversos puedan causar el tipo de anestesia, las drogas empleadas y los diversos agentes antieméticos suministrados aunque todo parece indicar que las vías

colinérgicas son las principales responsables. Esta noción fármacodinámica resulta compatible con un ensayo publicado por Lauretti y colaboradores en 1997 <sup>(52)</sup> quienes llegaron a conclusiones que podrían considerarse históricas en la evolución del conocimiento acerca de la terapia analgésica profiláctica con NEOIT: 100 µg de la droga demandaron cantidades inaceptables de agentes antieméticos y ninguno de los más comúnmente utilizados (propofol, metoclopramida y droperidol) fueron efectivos.

Del propofol se desconocen sus mecanismos de acción antiemética aunque hay autores que proponen un efecto directo <sup>(53)</sup>. La metoclopramida tiene efectos periféricos en el sistema digestivo y sobre la zona quimiorreceptora que desencadena el vómito a nivel del bulbo, ejerce, del mismo modo que el droperidol, su acción antiemética mediante un bloqueo competitivo de los receptores dopaminérgicos <sup>(45-47)</sup>.

Con estos argumentos farmacodinámicos no resulta difícil comprender por qué ninguna de estas tres drogas, carentes de acciones anticolinérgicas, resultó efectiva en el ensayo de Lauretti <sup>(52)</sup>. Si tenemos en cuenta que en la compleja fisiopatología de las náuseas y los vómitos en el período postoperatorio, además de otros factores, pueden estar implicadas vías serotoninérgicas, dopaminérgicas histaminérgicas y colinérgicas, puede comprenderse al menos en parte, la alta incidencia de estas manifestaciones después de la administración neuroaxial de un inhibidor de la colinesterasa.

El uso de un agente con acción antimuscarínica podría resultar tentador en aras de atenuar estos efectos pero hay dos razones que nos llevaron a no emplearlos, primero, farmacodinámicamente resulta un contrasentido por cuanto podrían abolirse los efectos analgésicos causados por el agonismo colinérgico y segundo, farmacocinéticamente, la atropina, el antimuscarínico disponible en nuestro medio, apenas cruza la barrera hematoencefálica <sup>(54)</sup>

**CEFALEA.** Esta manifestación mostró una incidencia similar a la informada por la mayoría de los trabajos contemporáneos después de la introducción y uso sistemático de agujas espinales de calibres más finos y de la colocación cuidadosa del bisel en posición paralela al plano sagital del paciente <sup>(55-59)</sup>. En cambio, en los grupos tratados con NEOIT, especialmente el grupo que recibió 100 microgramos, la incidencia de este síntoma mostró porcentajes significativamente menores. Este hallazgo no lo hemos encontrado en la literatura revisada y nos preguntamos si el diapason de analgesia provocado por la NEOIT

es suficiente para impedir la presentación del síntoma o es que la droga es capaz de generar cambios en la dinámica y la cinética del líquido cefalorraquídeo al punto de disminuir el desbalance de presiones que generalmente se acepta como patogenia de la cefalea postpunción dural <sup>(60)</sup>. Son necesarias nuevas investigaciones a fin de dar respuesta a estas interrogantes.

### **EFFECTOS NEUROVEGETATIVOS: CIRCULACION, EYACULACION, DEFECACION INVOLUNTARIA Y RETENCION URINARIA.**

Podría parecer paradójico que la neostigmina, droga que suele provocar descensos de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial después de su administración intravenosa, pueda incrementar estas variables como resultado de su inyección intratecal. La depresión cardiocirculatoria que sigue a la circulación sistémica de neostigmina, resulta de la amplificación de las acciones de la acetilcolina liberada por vía vagal <sup>(61)</sup> en tanto que la estimulación cardiovascular que sigue a su inyección intratecal, es resultado de un incremento de dicho neurotransmisor en las neuronas preganglionares donde dicho éster de la colina muestra una acción excitatoria.<sup>(62-64)</sup> Tales efectos sobre las funciones neurovegetativas permiten dar explicación al comportamiento de la presión arterial, de la frecuencia cardíaca y de las funciones eyaculatoria y de defecación en los grupos tratados con NEOIT.

Aun cuando en voluntarios y ovejas las alteraciones cardiovasculares no se han mostrado de un modo patente <sup>(29,65)</sup> hay informes que demuestran que la hipotensión causada por la clonidina administrada por vía neuroaxial puede atenuarse significativamente con la inyección concomitante de NEOIT<sup>(66)</sup>. La conocida tendencia a la hipotensión arterial que muestran los enfermos tratados con anestesia subaracnoidea fue significativamente menor en los grupos tratados con NEOIT con un comportamiento dosis dependiente. Este hallazgo se ha informado previamente <sup>(18)</sup>.

La acción proeyaculatoria de la NEOIT se conoce fuera del ámbito anestesiológico <sup>(66)</sup>. En el ensayo paralelo de Sánchez y colaboradores <sup>(31)</sup> donde predominó el sexo masculino, este evento también tuvo lugar en un caso. En el presente estudio este fenómeno no ocurrió. Si se tienen en cuenta los efectos neurovegetativos inherentes a la farmacodinamia de la NEOIT podría esperarse una mayor incidencia, sin embargo, no constituye un hallazgo reiterado en la mayor parte de los informes consultados.

La defecación espontánea se ha informado por otros autores (68) pero en nuestro ensayo este efecto adverso no se presentó. La hipertonia del esfínter vesical y por consiguiente una tendencia a la retención urinaria, es también una consecuencia farmacológica de la inyección de NEOIT. El incremento del tono colinérgico preganglionar de fibras adrenérgicas cuyos cuerpos neuronales se localizan en el asta intermediolateral de aquellos segmentos medulares que dan inervación autonómica a los esfínteres del sistema excretor, (69) constituyen sin dudas la explicación más plausible para este fenómeno que en nuestro ensayo mostró un comportamiento dosis dependiente aunque sin significación estadística. Debe agregarse además, que la retención urinaria es una complicación conocida de la anestesia espinal aun sin utilizarse NEOIT (70).

**OTROS EFECTOS ADVERSOS.** El dolor en la región lumbosacra es una queja relativamente frecuente en los pacientes que se encuentran en el período postoperatorio de una intervención quirúrgica realizada con anestesia espinal, sea esta subaracnoidea o peridural y su ocurrencia puede no estar relacionada con el diseño o el calibre de la aguja espinal (71).

Nosotros concluimos que la cirugía con acceso mínimo de las articulaciones y particularmente de la rodilla, ha devenido una nueva especialidad que demanda sostenidos progresos en el control del dolor perioperatorio. El impacto que la calidad de la analgesia tiene incluso en la factibilidad de la rehabilitación, ha sido estudiado en nuestro medio mediante un ensayo que evaluó entre otras modalidades terapéuticas, la administración intratecal de morfina (72). Recientemente se han publicado ensayos con la administración de neostigmina por esta vía (73,74) y paralelamente, en otra naturaleza de problemas algológicos, se han obtenido resultados alentadores con su administración peridural (75-77).

La incidencia tan elevada de náuseas y vómitos con dosis de 50 µg o más hacen desestimar sus resultados analgésicos. La dosis de 25 µg resulta tentadora pero en nuestra opinión debe asumirse como una opción más y no como la solución definitiva al problema del dolor postoperatorio en las operaciones con mínimo acceso de la rodilla. Futuras investigaciones para evaluar la droga por vía peridural y combinaciones intraarticulares de fármacos constituyen el posible campo de acción más interesante en los tiempos futuros.

## REFERENCIAS

1. Kehlet H. The endocrine-metabolic response to postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1982; 74:173-5.
2. Kehlet H. The stress response to surgery: release mechanisms and the modifying effect of pain relief. *Acta Chir Scand Suppl* 1989;550:22-8.
3. Kehlet H. Pain relief and clinical outcome: from opioids to balanced analgesia. *Acta Anaesthesiol Belg* 1996;47(3):111-4.
4. Joshi GP. Postoperative pain management. *Int Anesthesiol Clin* 1994;32(3):113-26.
5. Davis JE. The major ambulatory surgical center and how it is developed. *Surg Clin North Am* 1987;67(4):671-92.
6. Davis JE. Ambulatory surgery ... how far can we go?. *Med Clin North Am* 1993;77(2):365-75.
7. Hitchcock M, Ogg TW. Anaesthesia for day-case surgery. *Br J Hosp Med* 1995;54(5):202-6.
8. Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN, Nierenberg H, Boylan JF, Friedlander M, et al. Preemptive analgesia. Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology* 1992 ;77(3):439-46.
9. Katz J, Clairoux M, Kavanagh BP, Roger S, Nierenberg H, Redahan C, et al . Pre-emptive lumbar epidural anaesthesia reduces postoperative pain and patient-controlled morphine consumption after lower abdominal surgery. *Pain* 1994 ;59(3):395-403.
10. Richards JT, Read JR, Chambers WA. Epidural anaesthesia as a method of pre-emptive analgesia for abdominal hysterectomy. Epidural anaesthesia as a method of pre-emptive analgesia for abdominal hysterectomy. *Anaesthesia* 1998;53(3):296-8.
11. Wamsley JK, Lewis MS, Young WS 3d, Kuhar MJ. Autoradiographic localization of muscarinic cholinergic receptors in rat brainstem. *J Neurosci* 1981 ;1(2):176-91.
12. Pleuvry BJ, Tobias MA. Comparison of the antinociceptive activities of physostigmine, oxotremorine and morphine in the mouse. *Br J Pharmacol* 1971;43(4):706-14.
13. Bouaziz H, Tong C, Eisenach JC. Postoperative analgesia from intrathecal neostigmine in sheep. *Anesth Analg* 1995;80(6):1140-4.
14. Yaksh TL, Dirksen R, Harty GJ. Antinociceptive effects of intrathecally injected cholinomimetic drugs in the rat and cat. *Eur J Pharmacol* 1985 29;117(1):81-8.
15. Lauretti GR, Lima IC. The effects of intrathecal neostigmine on somatic and visceral pain: improvement by association with a peripheral anticholinergic. *Anesth Analg* 1996 ;82(3):617-20.
16. Lauretti GR, Reis MP, Prado WA, Klamt JG. Dose-response study of intrathecal morphine versus intrathecal neostigmine, their combination, or placebo for postoperative analgesia in patients undergoing anterior and posterior vaginoplasty. *Anesth Analg* 1996 ;82(6):1182-7.
17. Krukowski JA, Hood DD, Eisenach JC, Mallak KA, Parker RL. Intrathecal neostigmine for post-cesarean section analgesia: dose response. *Anesth Analg* 1997 ;84(6):1269-75.

18. Klamt JG, Slullitel A, Gracia IV, Prado WA. Postoperative analgesic effect of intrathecal neostigmine and its influence on spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 1997;52(6):547-51
19. Lauretti GR, Mattos AL, Reis MP, Prado WA. Intrathecal neostigmine for postoperative analgesia after orthopedic surgery. *J Clin Anesth* 1997 ;9(6):473-7.
20. Pan PM, Huang CT, Wei TT, Mok MS. Enhancement of analgesic effect of intrathecal neostigmine and clonidine on bupivacaine spinal anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 1998 ;23(1):49-56.
21. Lauretti GR, Mattos AL, Reis MP, Pereira NL. Combined intrathecal fentanyl and neostigmine: therapy for postoperative abdominal hysterectomy pain relief. *J Clin Anesth* 1998;10(4):291-6.
22. Chung CJ, Kim JS, Park HS, Chin YJ. The efficacy of intrathecal neostigmine, intrathecal morphine, and their combination for post-cesarean section analgesia. *Anesth Analg* 1998 ;87(2):341-6.
23. Lauretti GR, Hood DD, Eisenach JC, Pfeifer BL. A multi-center study of intrathecal neostigmine for analgesia following vaginal hysterectomy. *Anesthesiology* 1998;89(4):913-8 .
24. Lauretti GR, de Oliveira R, Reis MP, Juliao MC, Pereira NL: Study of three different doses of epidural neostigmine coadministered with lidocaine for postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1999;90(6):1534-8.
25. Hartvig P, Gillberg PG, Gordh T Jr, Post C. Cholinergic mechanisms in pain and analgesia. *Trends Pharmacol Sci* 1989 ;Suppl:75-9.
26. Bouaziz H, Tong C, Yoon Y, Hood DD, Eisenach JC: Intravenous opioids stimulate norepinephrine and acetylcholine release in spinal cord dorsal horn. Systematic studies in sheep and an observation in a human. *Anesthesiology* 1996;84(1):143-54.
27. Bouaziz H, Tong C, Eisenach JC. Postoperative analgesia from intrathecal neostigmine in sheep. *Anesth Analg* 1995 ;80(6):1140-4.
28. Smith MD, Yang XH, Nha JY, Buccafusco JJ. Antinociceptive effect of spinal cholinergic stimulation: interaction with substance P. *Life Sci* 1989;45(14):1255-61.
29. Hood DD, Eisenach JC, Tuttle R: Phase I safety assessment of intrathecal neostigmine methylsulfate in humans. *Anesthesiology* 1995 ;82(2):331-43
30. Gold BS, Kitz DS, Lecky JH, Heuhaus JM: Unanticipated admission to hospital following ambulatory surgery. *Journal the American Medical Association* 1989; 262:3008-10.
31. Sánchez Nogueira N, Cordoví de Armas L, Machado Alvarez MC, Gutiérrez Rojas A: Analgesia Postoperatoria con Neostigmina Intratecal en Cirugía Ambulatoria. Trabajo de Terminación de Residencia. Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” Ciudad de la Habana. 1999.
32. Dripps RD, Lamont A, Eckenhoff JE. The role of anesthesia in surgical mortality. *Jama* 1961,176-261.
33. Katz J, Melzack R. Measurement of pain. *Surg Clin North Am* 1999 ;79(2):231-52
34. Lauretti RG. The clinical use of intrathecal neostigmine in regional anesthesia. *Newsletter* 1996;4(2):5-6.
35. Taylor JE, Yaksh TL, Richelson E. Agonist regulation of muscarinic acetylcholine receptors in rat spinal cord. *J Neurochem* 1982 ;39(2):521-4.
36. Scatton B, Dubois A, Javoy-Agid F, Camus A. Autoradiographic localization of muscarinic cholinergic receptors at various segmental levels of the human spinal cord. *Neurosci Lett* 1984 31;49(3):239-45.

37. Perry EK, Smith CJ, Perry RH, Whitford C, Johnson M, Birdsall NJ. Regional distribution of muscarinic and nicotinic cholinergic receptor binding activities in the human brain. *J Chem Neuroanat* 1989;2(4):189-99.
38. Sherriff FE, Henderson Z, Morrison JF. Further evidence for the absence of a descending cholinergic projection from the brainstem to the spinal cord in the rat. *Neurosci Lett* 1991; 8;128(1):52-6.
39. Naguib M, Yaksh TL. Characterization of muscarinic receptor subtypes that mediate antinociception in the rat spinal cord. *Anesth Analg* 1997;85(4):847-53
40. Naguib M, Yaksh TL. Antinociceptive effects of spinal cholinesterase inhibition and isobolographic analysis of the interaction with mu and alpha 2 receptor systems. *Anesthesiology* 1994;80(6):1338-48.
41. Detweiler DJ, Eisenach JC, Tong C, Jackson C. A cholinergic interaction in alpha 2 adrenoceptor-mediated antinociception in sheep. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;265(2):536-42.
42. Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W. alpha(2)-adrenergic agonists for regional anesthesia. A clinical review of clonidine (1984-1995). *Anesthesiology* 1996 ;85(3):655-74.
43. Rawal N. Epidural and spinal agents for postoperative analgesia. *Surg Clin North Am* 1999;79(2):313-44.
44. Kapur PA. The big "little problem". *Anesth Analg* 1991; 73:243-5.
45. Muriel C. Prevención de las nauseas y los vomitos en el periodo postoperatorio. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1996 ;43(10):343-4.
46. Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology* 1992 ;77(1):162-84.
47. Lacroix G, Lessard MR, Trepanier C. Treatment of postoperative nausea and vomiting: comparison of propofol, droperidol and metoclopramide. *Can J Anaesth* 1996 ;43(2):115-20.
48. Gjessing J, Tomlin PJ. Postoperative pain control with intrathecal morphine. *Anaesthesia* 1981 ;36(3):268-76
49. Sinatra RS. Current methods of controlling post-operative pain. *Yale J Biol Med* 1991;64(4):351-74.
50. Blackman RG, Reynolds J, Shively J. Intrathecal morphine: dosage and efficacy in younger patients for control of postoperative pain following spinal fusion. *Orthopedics* 1991 ;14(5):555-7.
51. Korttila K, Clergue F, Leeser J, Feiss P, Olthoff D, Payeur-Michel C, et al. Intravenous dolasetron and ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41(7):914-22.
52. Lauretti GR, Mattos AL, Gomes JM, Pereira NL. Postoperative analgesia and antiemetic efficacy after intrathecal neostigmine in patients undergoing abdominal hysterectomy during spinal anesthesia. *Reg Anesth* 1997;22(6):527-33.
53. McCollum JS, Milligan KR, Dundee JW. The antiemetic action of propofol. *Anaesthesia* 1988;43(3):239-40.
54. Blanc VF. Atropine and succinylcholine: beliefs and controversies in paediatric anaesthesia. *Can J Anaesth* 1995 ;42(1):1-7.
55. Eriksson AL, Hallen B, Lagerkranser M, Persson E, Skoldefors E. Whitacre or Quincke needles--does it really matter. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1998;113:17-20.

56. Holst D, Mollmann M, Ebel C, Hasman R, Wendt M. In vitro investigation of cerebrospinal fluid leakage after dural puncture with various spinal needles. *Anesth Analg* 1998 ; 87(6):1331-5.
57. Flaatten H, Thorsen T, Askeland B, Finne M, Rosland J, Hansen T, et al. Puncture technique and postural postdural puncture headache. A randomised, double-blind study comparing transverse and parallel puncture. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998 ;42(10):1209-14.
58. Jeanjean P, Montpellier D, Carnec J, Crasquin O, Koral E, Line B, et al. Headaches after spinal anesthesia: prospective multicenter study of a young adult population. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1997;16(4):350-3
59. Halpern S, Preston R. Postdural puncture headache and spinal needle design. Metaanalyses. *Anesthesiology*. 1994 ;81(6):1376-83.
60. P.A.C. Durant, A. Van Steenberge, Anesthésie Peridurale, Caudale et Rachidienne en : Kamram Samii-ed- Anesthésie Réanimation Chirurgicale 1<sup>a</sup>. Ed. Paris ;1990:319-73.
61. Taylor P. Anticolinesterasas. En: Hardman JG, Limbird LE, Mollinoff PB, Ruddon RW, Gooman-Gilman A (eds): Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 9na. Ed. México; editorial McGraw-Hill Interamericana, 1996: 171-87.
62. Takahashi H, Buccafusco JJ. Excitatory modulation by a spinal cholinergic system of a descending sympathoexcitatory pathway in rats. *Neuropharmacology* 1992;31(3):259-69.
63. Takahashi H, Buccafusco JJ. Spinal cholinergic modulation of cardiovascular tone and a somatosympathetic reflex response. *Brain Res Bull* 1991;27(1):47-51.
64. Takahashi H, Buccafusco JJ. The sympathoexcitatory response following selective activation of a spinal cholinergic system in anesthetized rats. *J Auton Nerv Syst* 1991 1;34(1):59-67.
65. Hood DD Eisenach JC, Tong C, Tommasi E, Yaksh TL. Cardiorespiratory and spinal cord blood flow effects of intrathecal neostigmine methylsulfate, clonidine, and their combination in sheep. *Anesthesiology*. 1995;82(2):428-35.
66. Williams JS, Tong C, Eisenach JC. Neostigmine counteracts spinal clonidine-induced hypotension in sheep. *Anesthesiology* 1993;78(2):301-7.
67. Nagai S, Kasai T, Ogawa K, Mizuno K, Ohta S, Hoshi K. Successful treatment of infertility due to anejaculation with in vitro fertilization and embryo transfer: a report of two cases *Tohoku J Exp Med* 1998 ;184(3):241-6.
68. Klamt JG, Garcia LV, Prado WA. Analgesic and adverse effects of a low dose of intrathecally administered hyperbaric neostigmine alone or combined with morphine in patients submitted to spinal anaesthesia: pilot studies. *Anaesthesia* 1999;54(1):27-31.
69. Lefkowitz RJ, Hofman BB, Taylor P. Neurotransmisión. Sistemas Nervioso Autónomo y Motor Somático En: Hardman JG, Limbird LE, Mollinoff PB, Ruddon RW, Gooman-Gilman A (eds): Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9na. Ed. México; editorial McGraw-Hill Interamericana, 1996: 113-48.
70. Standl T, Eckert S, Schulte Esch J. Postoperative complaints after spinal and thiopentone-isoflurane anaesthesia in patients undergoing orthopaedic surgery. Spinal versus general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40(2):222-6.

71. Halpern S, Preston R: Postdural puncture headache and spinal needle design. Metaanalyses. *Anesthesiology* 1994;81(6):1376-83.
72. Machado Alvarez MC, Hernández Albornas JM, Jiménez Paneque RE: Analgesia transoperatoria y postoperatoria para artroscopía de rodilla: ensayo clínico. Trabajo de Terminación de Residencia. Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" Ciudad de la Habana. 1998.
73. Buerkle H, Bosch M, Marcus MA, Brodner G, Wusten R, Van Aken H: Central and peripheral analgesia mediated by the acetylcholinesterase-inhibitor neostigmine in the rat inflamed knee joint model. *Anesth Analg* 1998 May;86(5):1027-32
74. Yang LC, Chen LM, Wang CJ, Buerkle H: Postoperative analgesia by intra-articular neostigmine in patients undergoing knee arthroscopy. *Anesthesiology* 1998 Feb;88(2):334-9
75. Lauretti GR, Gomes JM, Reis MP, Pereira NL: Low doses of epidural ketamine or neostigmine, but not midazolam, improve morphine analgesia in epidural terminal cancer pain therapy. *J Clin Anesth* 1999 Dec;11(8):663-8
76. Lauretti GR, de Oliveira R, Reis MP, Juliao MC, Pereira NL: Study of three different doses of epidural neostigmine coadministered with lidocaine for postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1999 Jun;90(6):1534-8
77. Mercier FJ, Benhamou D: Promising non-narcotic analgesic techniques for labour. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998 Sep;12(3):397-407