



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Hosp. General Dr. Manuel Gea González

SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA

**“EFICACIA Y SEGURIDAD EN EL USO DE FENTANILO, NEOSTIGMINA SOLOS
Y LA COMBINACIÓN DE FENTANILO- NEOSTIGMINA ADMINISTRADO POR VÍA
ESPINAL EN 98 PACIENTES AMBULATORIOS SOMETIDOS A
HERNIOPLASTIA INGUINAL.”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE:
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA**

PRESENTA:

DRA. ROSALBA OLVERA MARTÍNEZ

ASESOR:

DR. GUSTAVO LUGO GOYTIA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIONES.

Dr. Alonso Galván Montaña

Director de Investigación.

Dr. Octavio Sierra Martínez

Director de Enseñanza.

Dr. Gustavo Lugo Goytia

Asesor de Tesis

Dr. Gustavo Lugo Goytia

Jefe del Servicio de Anestesiología

DEDICATORIA

A Emiliano porque por el entendí el milagro de la vida y cuanto se puede amar.

A mis padres por el apoyo brindado pero en especial a mi madre por enseñarme lo que se, a quien debo lo que soy y por ser una mujer excepcional.

A mis hermanos por todos esos momentos de felicidad que he vivido a su lado.

A Dios por darme la oportunidad de estar aquí.

A Esmirna por enseñarme el significado de la amistad.

A el Dr. Gustavo Lugo por toda la enseñanza transmitida.

A todos los que de alguna u otra forma contribuyeron en mi formación medica.

TESIS

EFICACIA Y SEGURIDAD EN EL USO DE FENTANILO, NEOSTIGMINA SOLOS Y LA COMBINACIÓN DE FENTANILO- NEOSTIGMINA ADMINISTRADO POR VÍA ESPINAL EN 98 PACIENTES AMBULATORIOS SOMETIDOS A HERNIOPLASTIA INGUINAL.

Tipo de investigación
Farmacológica__XX__

INVESTIGADORES:

Investigador Responsable: **Dr. Gustavo Lugo Goytia**
Jefe del servicio de Anestesiología

firma_____

Investigador Principal. **Dra. Esmirna Vázquez Ramírez**
Médico Adscrito al servicio de Anestesiología

firma _____

Investigador asociado: **Dra. Rosalba Olvera Martínez.**
Residente del Servicio de Anestesiología

firma _____

ÍNDICE

- 1.-Antecedentes
- 2.-Marco de referencia
- 3.-Planteamiento del problema
- 4.-Justificación
- 5.-Objetivo
- 6.-Hipótesis
- 7.-Diseño
- 8.-Materiales y métodos
- 9.-Universo del estudio
- 10.-Tamaño de la muestra
- 11.-Cegamiento
- 12.-Criterios de selección.
- 13.-Definición de variables
- 14.-Descripción del procedimiento
- 15.-Recursos
- 16.-Validación de datos
- 17.-Descripción de la población
- 18.-Presentación de resultados
- 19.-Consideraciones éticas
- 20.-Discusión
- 21.-Conclusión
- 22.-Anexos
- 23.-Bibliografía.

.- ANTECEDENTES.

La transmisión del dolor de los tejidos periféricos al cerebro es modulado en las astas posteriores de la médula espinal. Los impulsos que ingresan pueden ser aumentados o atenuados por varios neurotransmisores derivados de las fibras aferentes primarias A delta y C, de ínter neuronas o fibras descendentes bulbo-espinales. (1)

Después de que sucede un estímulo nociceptivo neurotransmisores excitadores son liberados a partir de las fibras aferentes. Al mismo tiempo también son liberados neurotransmisores inhibidores que incluyen entre otros a la norepinefrina y la acetilcolina.(1) Así, la interrelación entre estos neurotransmisores determinará el mensaje que llegue a los centros superiores del cerebro. (1)

El dolor y los opiodes desencadenan la liberación de norepinefrina por parte de las neuronas descendentes bulbo-espinales, lo que estimula receptores alfa2 postsinápticos en la médula espinal produciendo analgesia.(1)

La activación de los receptores alfa2 espinales involucra vías y neurotransmisores colinérgicos para producir analgesia (1). La neostigmina administrada por vía espinal causa analgesia al prevenir la degradación de la acetilcolina, la cual actúa sobre los receptores muscarínicos y nicotínicos de la médula espinal. (2).

La neostigmina es una amina cuaternaria incapaz de atravesar la barrera hematoencefálica y por lo tanto tiene que ser administrada por vía espinal para alcanzar su sitio de acción en los receptores medulares.(3)

Cuando se administra por vía espinal en humanos produce una analgesia dosis dependiente, sin embargo se ha asociado con una alta incidencia de náusea y vómito.

(3). Por otro lado, se ha demostrado que la neostigmina potencia la analgesia producida por morfina (4,5) reduciendo así sus efectos colaterales como somnolencia y depresión respiratoria.

Los estudios con neostigmina hasta el momento han utilizado dosis altas entre 30 y 700 microgramos. Sin embargo, hasta el momento no existen estudios que hayan determinado su eficacia analgésica a dosis más bajas (y por lo tanto asociadas con menor probabilidad efectos adversos) ni tampoco su combinación con un opiode de corta acción como fentanilo mejora su efecto analgésico.(4).

El dolor posquirúrgico es consecuencia de la acción terapéutica del cirujano. Tanto su naturaleza iatrogénica como su carácter intenso y discapacitante, imponen al personal sanitario encargado un compromiso ineludible que se expresa en la búsqueda de nuevas formas para mejorar dicho dolor (5). La necesidad de controlar este dolor se ha incrementado con el desarrollo de la cirugía de corta estancia. Cualquier método preventivo de alivio del dolor aplicado a pacientes intervenidos en servicios ambulatorios, debe compartir la máxima potencia analgésica con los mínimos efectos adversos para garantizar el mayor bienestar con ausencia de peligro, sobre todo cuando el sujeto esta lejos de la vigilancia perioperatoria protocolizada para los quirófanos y las salas de recuperación (6). En términos de eficacia analgésica los agonista particularmente administrados por vía neuroaxial, ofrecen los mejores

resultados, sin embargo sus efectos colaterales y sobre todo la depresión respiratoria tardía, imponen al terapeuta la necesidad de buscar alternativas equianalgésicas exentas de este peligro, cuyas consecuencias serían devastadoras en el ámbito de la asistencia ambulatoria (6,7). La existencia de vías colinérgicas para el control fisiológico de la nocicepción en animales de laboratorio, se conoce desde hace más de dos décadas (7). Estos antecedentes dieron paso a la investigación en humanos con resultados provisionales debido a los significativos efectos antinociceptivos que un agente anticolinesterasa como la neostigmina administrada intratecalmente (IT) causó involuntarios sanos, sin que se observaran efectos peligrosos para la vida (7,8). Los primeros ensayos en clínica confirmaron una significativa analgesia postoperatoria secundaria a la administración intratecal de neostigmina, pero los efectos adversos como náusea y vómito postoperatorios (NVPO) que suelen presentarse no se han evaluado suficientemente (8).

No obstante la vía neuroaxial de administración de neostigmina parece permanecer dentro de las actuales posibilidades terapéuticas en etapa de investigación en dos líneas fundamentales: el uso IT de dosis suficientemente bajas que reduzcan en algún grado la intensidad del dolor postoperatorio (DPO) y mínimas de NVPO coadministrada con reducidas dosis de otras drogas de probados efectos analgésicos pero con otros efectos colaterales también inaceptables o mediante administración peridural sola o en combinación (9). En la mayor parte de los ensayos clínicos que se han publicado con la administración neuroaxial de neostigmina el problema de las NVPO no es evaluado con suficiente rigor por cuanto solo en los más recientes se aplican las escalas de medición de estos síntomas. Otra situación que no se ha tomado en cuenta es un método de estimación cualicuantitativa de satisfacción de los enfermos (10).

El carácter iatrógeno del DPO obliga al anestesiólogo a prestarle una atención especial. Ninguno de los regímenes terapéuticos publicados 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.(10,11) 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 DPO tiene en su origen y mecanismos, los atributos del dolor somático. (12) La mayor parte de esta población puede, por tanto, beneficiarse de una anestesia regional subaracnoidea. Por su volumen asistencial y la intensidad que el DPO suele alcanzar, se destacan las cirugías de abdomen. Hay experiencias en animales de laboratorio que demostraron una participación colinérgica en los mecanismos fisiológicos para el control espinal de la nocicepción y desde 1995 algunos ensayos clínicos desencadenaron un creciente interés en el uso de la neostigmina intratecal (NEOIT) como droga de control preventivo del DPO (13) 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 alfa2 y algunos opioides sin llegar a desarrollarse tolerancia cruzada con éstos.(13,14)

Una explicación mejor comprendida es la de Bouazi (14) que después de ensayos en abejas argumenta que la vía bulbo espinal descendente (inhibitoria) activada fisiológicamente por el propio dolor puede verse favorecida por algún tipo de receptor muscarínico sobre estimulado después de la administración intratecal de neostigmina.

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 (14, 15).

Como la droga tiene por esta vía y para estos propósitos un periodo de latencia relativamente largo, debe suministrarse conjuntamente con anestesia general o subaracnoidea y según Hood y colaboradores, en su ensayo de fase 1 en dosis de 12 a 100 mcg, tiene escasos efectos adversos (16). Lauretti, en uno de sus trabajos destaca la relativa selectividad que la neostigmina intratecal tiene en el control del DPO de origen somático (19).

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 cirugía abdominal constituyeron la base para el planteamiento de una hipótesis en la que se postuló que la mayoría de estos enfermos podrían beneficiarse de esta modalidad de tratamiento preventivo del DPO al disminuir la intensidad de los síntomas y por consecuencia se disminuye la necesidad de otras drogas analgésicas (16, 17). Un indicador para decidir correctamente el alta en cirugía ambulatoria es un control satisfactorio del dolor. Este síntoma, conjuntamente con las náuseas y el vómito constituyen las causas más frecuentes de molestia postoperatoria y son además motivo de insatisfacción e incremento de los costos (18).

La NEOIT en algología postoperatoria se encuentra en plena etapa de investigación clínica. Paralelamente al entusiasmo encadenado por su respuesta analgésica las náuseas y los vómitos representan las principales complicaciones de su utilización 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, intensidad, sólo náuseas o sólo vómito, o ambos y qué impacto pudieron tener en materia de satisfacción entre otros (17, 18).

Por tanto se consideró oportuno evaluar desde una nueva perspectiva, la efectividad del empleo IT de neostigmina como droga analgésica preventiva en la cirugía ambulatoria.

Colinérgicos neuraxiales

La actividad de las vías bulbo-espinales por dolor, opioides parenterales o agentes alfa2 adrenérgicos estimula, a través de una interneurona colinérgica, la liberación de acetilcolina espinal, la cual produciría efecto analgésico directo o a través de la liberación de óxido nítrico. Por lo tanto, el uso neuraxial de colinérgicos de acción directa (carbamilcolina) o indirecta (neostigmina, edrofonio) tiene un efecto analgésico.(15,16)

NEOIT actúa inhibiendo la hidrólisis de la acetilcolina espinal. Se ha demostrado experimentalmente que tiene una potencia analgésica igual a 1 de morfina IT y 112 veces superior a la evocada por clonidina, carbacol y edrofonio respectivamente.(17,18)

La NEOIT interactúa sinérgicamente con la clonidina neuraxial en la inducción de analgesia en animales de experimentación e inhibe la reducción en la presión arterial producida por la clonidina. Esta antagonización del efecto hipotensor de la clonidina involucra estimulación de receptores muscarínicos M2 colinérgicos y la síntesis de óxido nítrico.(17,18)

En voluntarios humanos sometidos a estímulo doloroso, la asociación de NEOIT y clonidina epidural produce un aumento del umbral del dolor, que es de carácter aditivo.

Las propiedades analgésicas de la neostigmina han sido demostradas en una serie de trabajos clínicos realizados por Eisenach y colaboradores, en voluntarios y pacientes quirúrgicos. En la misma línea de trabajo, existe una amplia experiencia clínica en Brasil, generada por la Dra. G. Lauretti, quien ha estudiado distintas dosis y asociaciones de NEOIT y epidural en analgesia post-operatoria.(18)

Desde el punto de vista experimental existen importantes diferencias en dosis de neostigmina para alivio de dolor en voluntarios quirúrgicos.

Clínicamente, este hallazgo es de la mayor relevancia pues el principal efecto adverso de la NEOIT, náuseas y vómitos, es dosis dependiente y, por lo tanto, interesa determinar con certeza la dosis mínima efectiva (19).

Como hemos comentado antes, se ha demostrado experimentalmente un efecto analgésico sinérgico con anestésico local IT y clínicamente sinérgico con opioides y aditivo con alfa2 agonistas. La potencial asociación de estos agentes puede reducir la dosis IT de neostigmina, factor esencial en la presentación de efectos adversos.

Como agente analgésico para administración en trabajo de parto, la neostigmina se halla en evaluación en Fase 1 de investigación clínica. Existe al menos dos protocolos

en curso; en uno de ellos se ha demostrado, en forma preliminar, un discreto efecto analgésico en la primera fase del trabajo de parto para la NEOIT en dosis de 20 mcgs administrada sin drogas asociadas. La incidencia global de náusea y vómito se presenta con menor frecuencia y severidad con dosis menores (50 mcgs). Este trabajo refuerza el concepto del uso de la NEOIT en dosis menores como un aditivo a la analgesia inducida por opioides, alfa2 adrenérgicos y/o AL por vía neuraxial (20)

Por lo tanto en este estudio nosotros tratamos de determinar si la combinación de neostigmina y fentanilo a dosis bajas es superior a su administración en forma individual en pacientes sometidos a hernioplastía inguinal.

2.-MARCO DE REFERENCIA.

El uso de neostigmina intratecal fue introducida desde hace 2 décadas atrás en donde se encontró que producía un efecto analgésico, lo cual indica que la estimulación de receptores colinérgicos espinales que se encuentran presentes en las astas dorsales de los cordones espinales producen analgesia (19).

Existen estudios previos en los que se ha observado que la neostigmina administrada en forma intratecal produce efectos analgésicos esto a través de los mediadores de la acetilcolinesterasa (20).

Los estudios sugieren que la activación colinérgica espinal produce analgesia ya que existe una densa unión de ligandos colinérgica en el asta dorsal superficial y la microinyección de agonistas colinérgicos en esta área inhibe la excitación de las neuronas del asta dorsal y de la estimulación eléctrica (21). La inyección intratecal de agonistas colinérgicos produce analgesia en los animales, un efecto de bloqueo muscarínico, pero no nicotínico. La utilidad clínica de los agonistas colinérgicos administrado intratecalmente puede estar limitada por la debilidad motora causada por la estimulación directa en la médula espinal ventral del cuerno (20,21)

La inyección intratecal de los inhibidores de la colinesterasa representa otro método para explotar los mecanismos colinérgicos de la analgesia espinal. La administración de neostigmina intratecal produce analgesia. En una evaluación de seguridad de la fase 1 en humanos, neostigmina intratecal demostró que causaba analgesia

dependiente de la dosis, así como efectos secundarios (náusea, vómito, debilidad y sedación) (21).

Si bien el uso de la combinación espinal-epidural de fármacos para producir analgesia ha aumentado constantemente durante la última década, un número relativamente reducido de estudios de dosis-respuesta se han realizado para orientar la terapia. Uno de los métodos para aumentar la duración y reducir los efectos secundarios es la administración de combinaciones de dosis más bajas de fármacos como en el caso de los opioides, alfa2 adrenérgicos y colinesterasicos (neostigmina), con otra clase de anestésicos. Una de esas clases es colinérgica, ya que la acetilcolina produce analgesia por un mecanismo espinal. Después de estudios pre-clínicos de toxicidad, ensayos humanos de la inyección intratecal de neostigmina que es un inhibidor de la colinesterasa se iniciaron hace 5 años. Dando por resultado que la neostigmina intratecal produce analgesia aunque su administración sola se acompaña de náuseas y vómitos. Por estas razón, neostigmina es más comúnmente utilizada en combinación con otros agentes (22).

Cuando se asocia neostigmina con opioides se ha observado que se prolonga e forma discreta la analgesia postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía abdominal, sin embargo produciendo algunos efectos adversos como son náusea y vómito, lo cual será dependiente de la dosis.(22)

Hasta ahora, los anestésicos locales han sido utilizados como piedra angular para inducir y mantener bloqueos neuroaxiales de analgesia durante la cirugía. Los ensayos clínicos realizados durante los últimos años han tratado de minimizar la consecuencia más evidente de los efectos secundarios inherentes a su administración, es decir, alteraciones motoras y simpáticas del bloqueo.(23) Sin

embargo, la administración de un anestésico local solo incluso en dosis bajas , no brinda los efectos deseados de prolongación y mejoramiento de la analgesia postoperatoria por lo que los estudios recientes se han encargado de evidenciar la asociación de estos, con otros fármacos que si brindan una mejor analgesia como lo son los opioides, la clonidina, que es un agonista de los receptores adrenérgicos alfa2, y mas recientemente la neostigmina esta con buenos resultados analgésicos pero sin embargo con efectos colaterales como nausea y vomito, por lo tanto es un fármaco que aun se encuentra en estudio para tratar de encontrar la dosis adecuada sin efectos colaterales intensos (23,24).

Es por eso que desde hace unos años, la neostigmina, un inhibidor de la colinesterasa, se evaluó como un analgésico espinal de dolor agudo en diversas condiciones, entre ellas circuyas como las plastias inguinales. Para tratar de disminuir dichos efectos adversos de nausea y vomito, en los últimos estudios sea tratado de realizar una asociación entre la neostigmina y otros fármacos intratecales tales como los opioides esto ha proporcionado una analgesia eficaz cuando es coadministrada con sufentanil. Otra asociación interesante que se ha visto es la de la clonidina y neostigmina ya que poseen mecanismos comunes de acción mediada a través de la medula espinal por liberación de la acetilcolina, de las interacciones beneficiosas se ha informado de bloqueos neuroaxiales después de la administración simultánea: con aumento de la analgesia, pero sin aumento de efectos secundarios en humanos y de la reducción del efecto simpático lítico de la clonidina. (25,26)

La neostigmina intratecal (IT) como lo mencionamos anteriormente produce analgesia en animales y seres humanos y aumenta la analgesia del opioide administrado. Para

examinar la seguridad de la tecnología de la neostigmina, para su posible utilización en cirugía, se han realizado diversos estudios en los que se destaca la utilización de la misma y su asociación a otros fármacos como los opioides esto con la finalidad de mejorar la calidad de la analgesia y para tratar de disminuir los efectos adversos descritos el cual sería uno de los inconvenientes que se ha encontrado para su utilización, pero estos solo son efectos desagradables para el confort del paciente (náusea y vómito), pero ninguno que ponga en riesgo la integridad de los pacientes.(27)

Las vías de administración intratecal (IT) y epidural de opioides se utilizan comúnmente para tratar el dolor postoperatorio. Bloqueos neuroaxiales de los opioides y neostigmina, ofrecen los beneficios de analgesia selectiva sin bloqueo sensorial o motor. Sin embargo Los efectos secundarios de los opiáceos, tales como depresión respiratoria, han impulsado aún más la investigación para desarrollar analgésicos con menos efectos secundarios preocupantes. (28) A través de estos esfuerzos, la acetilcolina (AC) y más de 25 neurotransmisores que participan en la médula espinal y la modulación del dolor han sido identificados, entre los que recientemente destaca la neostigmina. La cual inhibe el metabolismo de la medula y AC liberada por lo tanto produciendo analgesia en animales y seres humanos , pero sin los peligrosos efectos secundarios molestos o comunes a los opioides espinales.(28)

Fue sólo después de estudios en animales que la neostigmina demostró eficacia analgésica en la Fase I de estudios clínicos de seguridad en voluntarios sanos.

Los efectos de la tecnología de la neostigmina en los seres humanos fueron consistentes con los encontrados en los estudios en animales, ya que no había aparición de efectos colaterales inesperados o peligrosos. Los primeros ensayos clínicos del nuevo fármaco siguen en un diseño de Fase I en la que el fármaco se administra en estudios abiertos, con dosis que se escala de tal manera, que se concentra en la evaluación de la seguridad (28,29)

Aun existen pocos datos de dosis-respuesta para neostigmina intratecal en relación a la analgesia postoperatoria. Tales el caso de un estudio donde neostigmina intratecal, a una dosis de 50mcg, no produjo analgesia postoperatoria en comparación con placebo en mujeres que se sometieron a vaginoplastia en un estudio, mientras que 100mcg fueron más eficaces que el placebo en otro estudio. (29)

A pesar de los avances en el tratamiento del dolor postoperatorio, todavía muchos pacientes sufren de dolor después de la cirugía, probablemente debido a las dificultades para equilibrar un efectivo régimen de tratamiento del dolor postoperatorio con aceptables efectos secundarios. (27, 28,29) A pesar de su eficacia, una aplicación más generalizada espinal y epidural de opioides se ha visto limitado por los efectos secundarios. Uno de los enfoques para reducir la incidencia o gravedad de los efectos secundarios de la terapia analgésica es combinar diferentes clases de fármacos, con lo que se disminuye la dosis de cada componente. Las investigaciones recientes se han concentrado en receptores que inhiben la transmisión de las señales de dolor. La administración intratecal de neostigmina, y los agonistas muscarínicos han demostrado proporcionar analgesia en varias especies, incluidos los seres

humanos. Por lo que los estudios toxicológicos han determinado la seguridad de la administración de neostigmina espinal en el hombre. (27, 28,29)

|

.

3.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿La administración intratecal de la combinación fentanilo-neostigmina mejora la analgesia postoperatoria en comparación a su administración en forma individual en pacientes ambulatorios sometidos a hernioplastía inguinal?

4. JUSTIFICACIÓN.

La hernioplastia inguinal es uno de los procedimientos quirúrgicos que se realiza con bastante frecuencia en la mayoría de los hospitales a nivel mundial. En nuestro hospital no es la excepción y en los últimos tiempos debido al incremento en la demanda de servicios, este procedimiento se viene realizando en forma ambulatoria con buenos resultados. Sin embargo un problema y además uno de los retos es que se ha observado que estos pacientes presentan dolor importante en el postoperatorio lo que impedía su movilización y recuperación en forma temprana, así como poder egresarlos en las mejores condiciones a su domicilio. Requiriendo además un aumento en el uso de analgésicos entre ellos AINES con todos y sus problemas potenciales. De esta forma encontrar un tratamiento que además de su efecto anestésico, prolongue la analgesia y permita controlar el dolor con dosis bajas de un analgésico convencional y de bajo costo como lo es el paracetamol, por lo que nos

parece que puede ser relevante desde el punto de vista práctico y económico, además desde el punto de vista científico se podría establecer un efecto aditivo o sinérgico entre opiáceo y neostigmina, lo que podría hablar en forma indirecta de una participación del sistema colinérgico sobre la analgesia inducida por opiáceos.

5. OBJETIVO.

Determinar si la combinación Neostigmina- Fentanil administrados por vía intratecal mejora la analgesia postoperatoria en comparación a la administración de fentanilo y neostigmina en forma individual, en pacientes sometidos a hernioplastia inguinal.

Objetivos específicos.

- 1.- Comparar el efecto sobre la duración de la analgesia.
- 2.- Comparar el efecto sobre el consumo de analgésico en las primeras 4 horas y 24 horas de postoperatorio
- 3.- Comparar el efecto sobre la instalación y duración del bloqueo sensitivo y motor.
- 4.- Comparar el efecto sobre la satisfacción del paciente.
- 5.- Comparar la incidencia de efectos adversos.

6. HIPÓTESIS.

Si la asociación de fentanil y neostigmina son eficaces entonces el tiempo de la analgesia postoperatoria se incrementara.

7.-DISEÑO.

Comparativo, doble ciego, experimental, prospectivo y longitudinal.

. 8.-MATERIALES Y MÉTODO.

9.-Universo de estudio.

*Pacientes ambulatorios sometidos a hernioplastía inguinal del Hospital Manuel Gea González , en el periodo comprendido de Septiembre del 2006 a Noviembre del 2007.

10. Tamaño de la muestra.

Para calcular el tamaño de la muestra se tomaron en consideración los siguientes factores:

- a. una probabilidad de error tipo I de 5%
- b. una probabilidad de error tipo II de 20%
- c. una diferencia en la variable de interés primario (consumo de analgésico) de 30% con respecto al grupo control
- d. una desviación estándar en la variable de interés primario de 40%
- e. de acuerdo a la siguiente fórmula: $n=2[(Z_{\alpha}-Z_{\beta})\sigma/\mu_1-\mu_2]^2$ se estimo un tamaño de muestra de aproximadamente 14 pacientes por grupo, decidimos estudiar 20 pacientes por grupo.

Forma de asignación de los casos a los grupos de estudio:

a) Aleatoria

11.-CEGAMIENTO:

Los medicamentos fueron preparados por un investigador que no tomo parte en el manejo y la evaluación del paciente. El grupo I recibió 5 mg de Bupivacaina al 0.5 % (1ml) más 1 ml de solución salina, el grupo II recibió 5 mg de Bupivacaina al 0.5 % (1ml) más 10 mcg de Fentanilo diluido en 1 ml de solución salina, el grupo III recibió 5 mg de Bupivacaina al 0.5% (1 ml) más 10 mcg de Neostigmina diluido en 1 ml de solución salina, y el grupo IV recibió 5 Mg. de Bupivacaina al 0.5% (1ml) más 10 mcg de Fentanil y 10 mcg de Neostigmina diluidos en 1 ml de solución salina. Los medicamentos fueron preparados en jeringas idénticas y con volumen de 2 ml, los medicamentos son transparentes por lo que no es posible identificarlos. El investigador que segó el estudio podía abrir los códigos en el caso, muy poco probable, que el paciente presentara algún efecto adverso grave.

12.-Criterios de selección:

Criterios de Inclusión.

- Pacientes ASA I y II
- Edad de 20 a 80 años

Criterios de exclusión.

- Pacientes con enfermedad sistémica grave.
- Pacientes con enfermedad cardiopulmonar.
- Pacientes con enfermedad hepática.
- Pacientes con enfermedad renal.
- Pacientes con obesidad mórbida o IMC mayor de 30.
- Pacientes con deformación o alteración de la columna vertebral.
- Uso crónico de analgésicos o uso de aspirina en los 7 días previos a la cirugía.
- Alteraciones de la coagulación.

Criterios de eliminación.

- * Pacientes que no deseen participar en el estudio.
- *Pacientes con imposibilidad de realizar la técnica anestésica.
- *Pacientes con sangrado importante.

13. Definición de variables

Independientes. (CAUSA)		Dependientes. (EFECTO)	
Variable	Escala	Variable	Escala
Fentanil	Intervalo	Consumo de analgésico	Intervalo
Bupivacaina	Intervalo	durante las primeras 4 hrs.	
Neostigmina.	Intervalo	y 24 hrs. del	
		postoperatorio.	
		Total de tabletas	Intervalo
		consumidas en 24 hrs.	
		Tiempo de duración de	Intervalo
		bloqueo sensitivo y motor.	
		Satisfacción del paciente.	Ordinal
		Efectos adversos	Nominal
		Edad	Intervalo
		Sexo	Intervalo
		Peso	Intervalo
		Talla	Intervalo

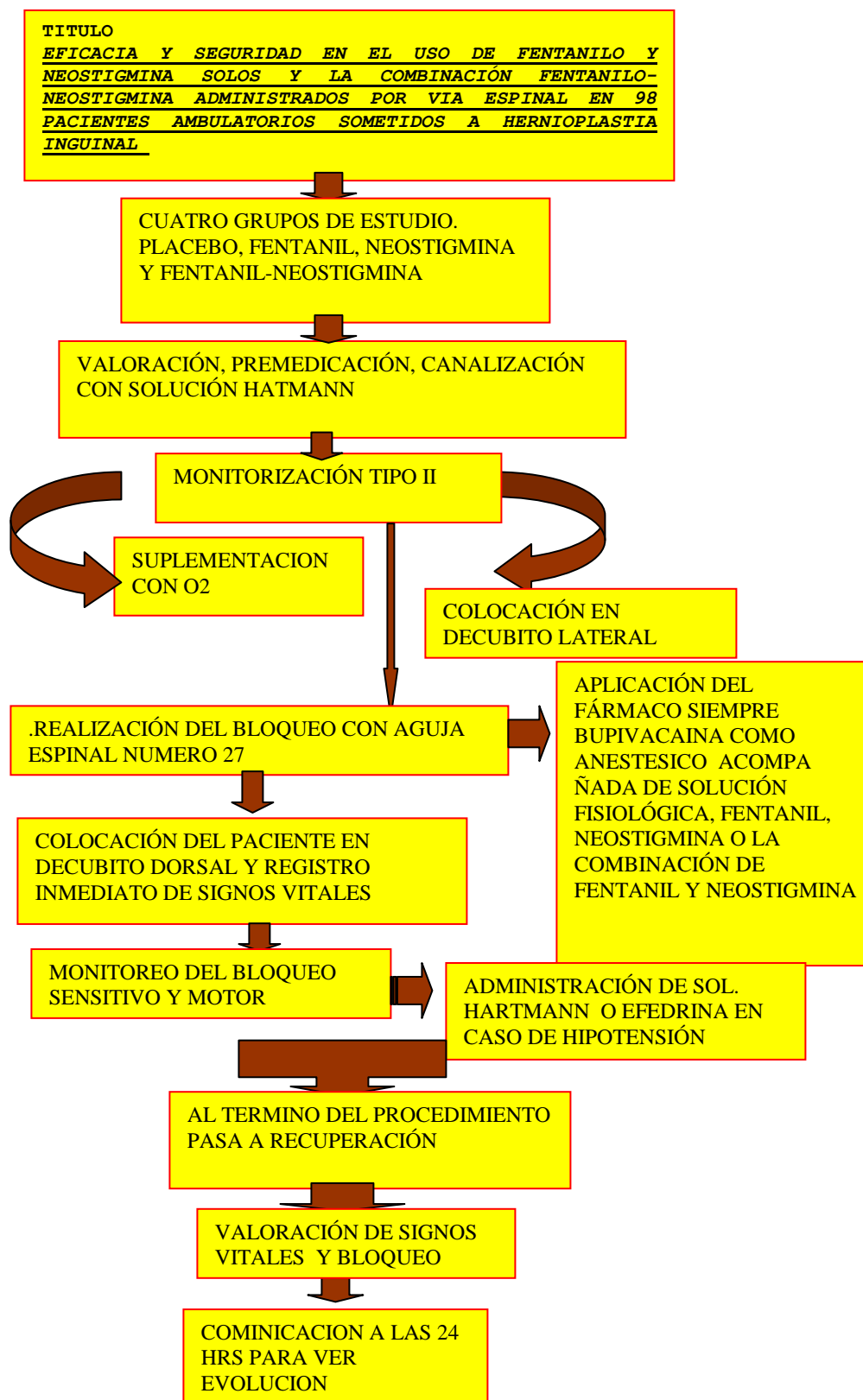
14.-DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTO:

Los pacientes fueron premedicados con Ranitidina 50 mg y Dexametasona 4 mg intravenosos 30 minutos antes del procedimiento.

Al llegar a quirófano se canalizaron una vena periférica y se administro 8 ml/Kg. de peso de solución Hartmann. Los pacientes fueron monitoreados con presión arterial no invasiva por oclometría, oximetría de pulso, frecuencia cardiaca y electrocardiograma. Se administro oxígeno por puntas nasales a 3 litros-minuto antes del bloqueo. Los pacientes fueron colocados en posición de decúbito lateral y posterior a asepsia de la región se infiltro la piel con lidocaina simple al 2 %, posteriormente se introdujo una aguja espinal del numero 27, una vez obtenido líquido cefalorraquídeo claro se administro bupivacaina y el medicamento que le haya tocado al paciente en un periodo de 20 segundos. Inmediatamente después del bloqueo se coloco al paciente en posición de decúbito dorsal y se registraron los signos vitales, así como la evolución del bloqueo motor y sensitivo a intervalos de cada 5 minutos. En caso de hipotensión se administro una carga de solución Hartmann de 5 ml por Kg. y en los casos de no obtener respuesta se administro bolos de efedrina de 5 Mg hasta mantener una presión sistólica igual o mayor de 100 mmHg .En caso de bradicardia sintomática se administro atropina a dosis de 20 mcg por Kg. Al terminar el procedimiento el paciente paso a la unidad de recuperación donde permaneció durante 4 hrs., registrándose a intervalos de cada 30 minutos sus signos vitales, la evolución del bloqueo motor y sensitivo así como la presencia de dolor, nausea, vomito, prurito ó cualquier otro efecto adverso. Cuando el

Paciente refirió dolor moderado o mayor se administro fentanil a dosis de 0.5 mcg por Kg. a intervalos de cada 15 minutos hasta controlar el dolor. En caso de nausea o vomito se administro metoclopramida a dosis de 10 mg intravenosa. En caso de prurito intenso se administro ondasetron a dosis de 4 mg intravenoso, .Se registró el tiempo en que el paciente fue capaz de orinar, de tomar líquidos y de iniciar la deambulación sin ayuda. A las 24 hrs. uno de los investigadores se comunico con el paciente para preguntarle el numero de tabletas de paracetamol que tomó para sentirse confortable en cuanto a dolor, la intensidad del máximo dolor que presentó desde el momento en que fue dado de alta, si presento nausea o vomito, su nivel de actividad y su grado de satisfacción en cuanto al manejo del dolor postoperatorio.

Descripción de procedimientos.



15. Recursos.

Recursos Humanos.

Nombre del investigador principal : Dra. Esmirna Vázquez Ramírez

Actividad asignada. Colaboración para cuidar a los pacientes, recabación de datos.

Número de horas por semana: 3hrs

Nombre del investigador responsable : Dr. Gustavo Lugo Goytia.

Actividad asignada Realizó el cegamiento de los medicamentos a administrar, así como la revisión y análisis de la información recolectada para la investigación y supervisó la realización del procedimiento anestésico.

.Número de horas por semana: 10 hrs.

Nombre del investigador asociado: Dra. Rosalba Olvera Martínez.

Actividad asignada. Realizo valoración preoperatoria de los pacientes antes de la cirugía, así como de la información acerca del procedimiento a realizar, valoración posterior a su recuperación, del control postoperatorio en la sala de recuperación, de comunicarse vía telefónica a las 24 horas y valorar el bienestar de los pacientes así como el grado de satisfacción. Ayuda para realizar el análisis estadístico.

Número de horas por semana: 15 hrs.

Recursos materiales.

Los recursos que se requiere adquirir son:

Se contó con lo necesario para realizar el proyecto de investigación.

Medicamentos:

- Neostigmina
- Fentanil
- Bupivacaina
- Ranitidina
- Dexametasona
- Midazolam
- Efedrina.
-

Material:

- Aguja de Anthony # 25 y 27
- Solución Hartmann.

Los recursos se obtuvieron del departamento de Anestesiología.

.

Recursos financieros.**Los recursos se obtendrán de:**

Los recursos se obtuvieron del departamento de Anestesiología.

.

16. VALIDACIÓN DE DATOS.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS para Windows versión 12.0, mediante estadística descriptiva, se expresaron los resultados como promedio \pm desviación estándar para variables continuas con distribución normal, se utilizó mediana con máximo y mínimo para variables continuas con distribución no normal.

Las variables continuas que se ajusten a una distribución normal se expresarán como la media y su desviación estándar, aquellas que no lo hagan se expresarán como la mediana y su rango. Las variables nominales se expresarán como porcentajes. Las diferencias entre los grupos para las variables continuas normales se analizarán por medio de la prueba de ANOVA de un factor, el análisis post hoc se realizará por medio de la prueba de Student Newman Kelus. Las variables que no se ajusten a una distribución normal se analizarán por medio de la prueba de Kruskal Wallis, el análisis post hoc se realizará por medio de la prueba de Dunn. Un valor de probabilidad menor de 0.05 será considerado como estadísticamente significativo.

17.DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN.

De nuestra muestra que comprendió un total de 98 pacientes obtuvimos que para el grupo placebo se encontraron 17 Hombres y 3 Mujeres para un total de 20 pacientes. Para el grupo de fentanil encontramos un total de 23 pacientes de los cuales 14 fueron hombres y 9 mujeres. Para el grupo de neostigmina resultaron 18 hombres y 9 mujeres, y por ultimo al grupo de fentanil-neostigmina encontramos 19 Hombres y 9 Mujeres.

18. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.

Fueron analizados un total de 98 pacientes de los cuales se obtuvo lo siguiente.

Como se muestra en la tabla 1, los cuatro grupos fueron analizados en cuanto a edad, peso, talla y estado físico de acuerdo a los criterios de la Sociedad americana de anestesiología (ASA).

TABLA 1
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

Variable	Placebo	Fentanil 10 mcg	Neostigmina 10 mcg	Neostigmina/ Fentanil 10mcg
Edad (años)	70 ± 14	82 ± 24	81 ± 15	81 ± 15
Peso (Kg.)	87 ± 57	86 ± 48	85 ± 52	85 ± 52
Talla (mts)	1.80 ± 1,52	1.82 ± 1,46	1,82 ± 1,45	1,82 ± 1,5
ASA EI (%)	40	43,4	70,4	67,9
ASA EII (%)	60	56,5	29,6	32,1

En la tabla-1 .Se observan las características similares entre los 4 grupos en las que se incluye, edad, talla y ASA.

La tabla 2 muestra el comportamiento del bloqueo sensitivo y motor en los 4 grupos del estudio. Se encontró que el tiempo de inicio del bloqueo sensitivo y motor, así como su duración del bloqueo en los 4 grupos es similar, también en lo que respecta a la altura máxima del bloqueo, los resultados fueron similares en todos los grupos.

TABLA 2				
COMPORTAMIENTO DEL BLOQUEO				
Variable	Placebo	Fentanil 10 mcg	Neostigmina 10mcg	Neostigmina/ Fentanil 10mcg
Tiempo de inicio de bloqueo sensitivo (min)	1±0,11	1±0,22	0,75±0,09	1±0,12
Tiempo de duración del bloqueo sensitivo (min)	167,25±12,98	164,75±9,6	132,75±7,6	120,75±8,1
Tiempo de inicio de bloqueo motor (min)	1,5±0,16	2±0,24	2±0,17	2±0,15
Tiempo de duración de bloqueo motor (min)	187,75±18	194±10,7	156,5±9,1	136,8±7,22
Altura máxima del bloqueo sensitivo (metámeras)	9±1	8±1	7±1	7±1

Tabla 3. Comportamiento del bloqueo, el cual resulto similar en todos los grupos

La tabla 3, muestra los cambios hemodinámicos que ocurrieron en relación a la frecuencia cardiaca y presión arterial media (TAM). En los 4 grupos se mantuvieron condiciones hemodinámicas aceptables y muy similares no existiendo diferencias importantes entre los mismos.

TABLA 3				
EFFECTOS HEMODINÁMICOS				
Variables	Placebo	Fentanil	Neostigmina(10mcg)	Neostigmina/ Fentanil (10mcg)
FC mas baja	56±1,50	51,±1	53±0,55	48±0,38
FC mas alta	86±1,57	87±2,34	88,5±0,61	87,5±0,73
TAM mas alta	106±10,4	106±3,1	101±8,97	95,±8,35
TAM mas baja	69±6,31	69±6,23	69±5,92	70±6,12

Tabla. 4. Cambios hemodinámicos. Observamos los efectos hemodinámicos, que se presentan durante la anestesia.

La tabla 4, nos muestra la relación de los efectos adversos que se presentaron en los pacientes como son nausea, vómito y cefalea los cuales para estos fueron muy similares en todos los grupos, se observó una ligera tendencia de hipertensión en el grupo de fentanil y en cuanto a retención urinaria en el grupo de neostigmina fue

donde más número de casos se presentaron y en menor porcentaje en los grupos de fentanil y fentanil-neostigmina.

El prurito se presentó en mayor porcentaje en el grupo de fentanil, seguido del de neostigmina-fentanil.

TABLA 4				
TABLA DE EFECTOS ADVERSOS TRANSQUIRURGICOS				
VARIABLES	GRUPO PLACEBO	GRUPO FENTANIL 10mcg	GRUPO NEOSTIGMINA 10 mcg	GRUPO NEOSTIGMINA /FENTANIL10 mcg
Nausea (%)	0	1	2	1
Vómito (%)	0	2	1	1
Prurito (%)	0	5	3	4
Hipertensión (%)	0	10	0	0
Tiempo para caminar (mn)	55	50	50	50
Retención urinaria (%)	0	6	15	6
Cefalea (%)	0	0	0	0

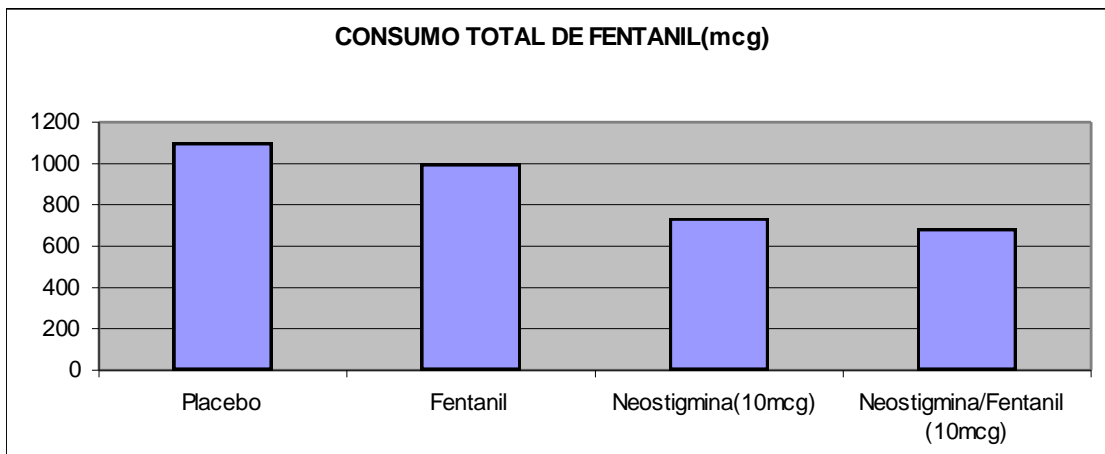
Tab. 5. Presencia de efectos adversos en los 4 grupos de estudio.

En cuanto al consumo de fentanil dentro de las primeras 4 horas del postoperatorio se muestra una disminución discreta en el grupo que recibió fentanil en comparación al grupo placebo.

El grupo que recibió neostigmina y así como el grupo de neostigmina / fentanil muestran una reducción en los requerimientos de fentanil, pero sin embargo la

diferencia que se presento no alcanzo significancia estadística. Con una $p= 0.05$ (Tab. 5, Graf. 1).

TABLA 5				
FENTANIL (mcg)				
Variables	Placebo	Fentanil	Neostigmina(10mcg)	Neostigmina/Fentanil (10mcg)
	1100	1000	735	685



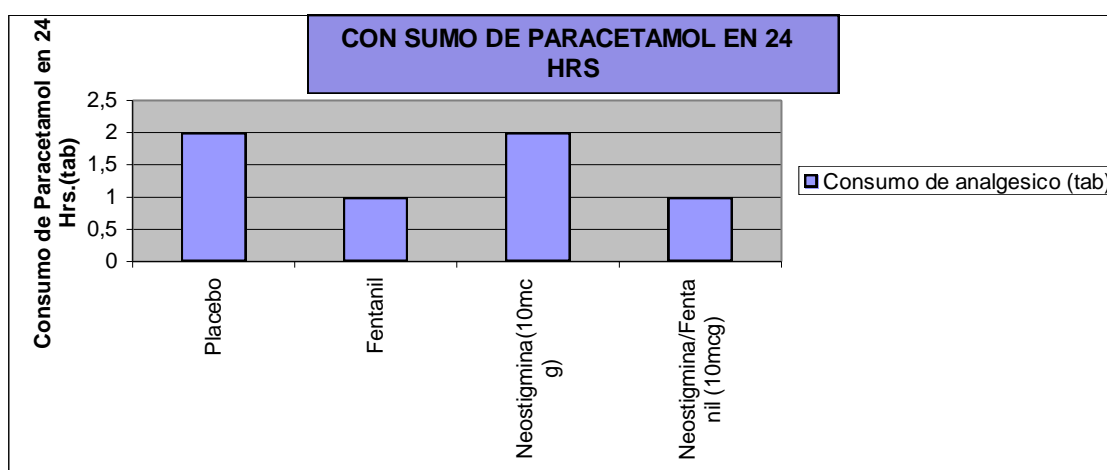
Graf

. 1 Comportamiento del consumo de fentanil en los 4 grupos

El consumo promedio del analgésico que en este caso fue el paracetamol en las primeras 24 horas, del postoperatorio no muestra una diferencia significativa entre los cuatro grupos del estudio, aunque si se observa una tendencia de menor consumo en los requerimientos del fármaco en el grupo que recibió fentanil y fentanil-neostigmina. Alcanzando un valor de $p=0.06$ (Tab.6 y Graf.2).

TABLA 6				
PROMEDIO DE CONSUMO DE PARACETAMOL EN 24HRS				
Variables	Placebo	Fentanil	Neostigmina (10mcg)	Neostigmina/Fentanil (10mcg)
Consumo de Analgésico (tab.)	2	1	2	1

Tab.7. Consumo de analgésico

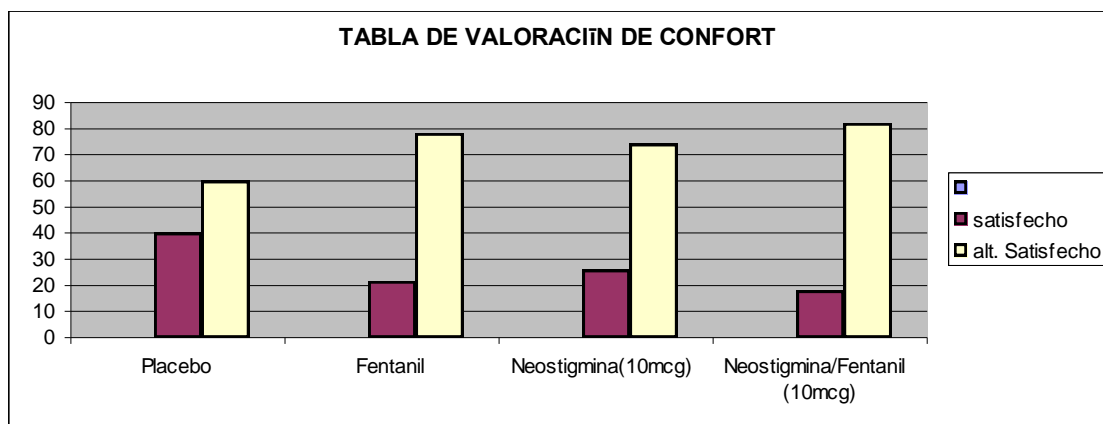


Graf. 2. Consumo de analgésico en los 4 grupos.

La mayoría de los pacientes en los cuatro grupos que se estudiaron mostraron un alto grado de satisfacción tanto para el procedimiento como para la técnica anestésica utilizada, así como del control del dolor y recuperación de estos en el postoperatorio. (Tab.7 y Graf. 3).

TABLA 7				
VALORACIÓN DEL CONFORT				
Variables	Placebo	Fentanil	Neostigmina (10mcg)	Neostigmina/ Fentanil (10mcg)
Satisfecho	40	21,7	25,9	17,9
Altamente Satisfecho	60	78,3	74,1	82,1

Tab. 8. Evaluación del confort en los 4 grupos.



Graf. 3. Evaluación del confort en los grupos de estudio.

19. DISCUSIÓN.

Observamos que la asociación de neostigmina y fentanil a dosis bajas presenta un efecto analgésico que no resulto significativo estadísticamente hablando en comparación con la administración de Bupivacaina sola. Sin embargo nosotros creemos que esto se debió precisamente ala administración de dosis muy bajas del fármaco ya que en la literatura revisada como donde la administración mas baja fue de 20 mcgs administrada por vía espinal y sin drogas asociadas se vio un efecto significativo de analgesia postoperatoria sin embargo la incidencia global de náusea y vómito se presenta de manera importante (20), Por tal motivo nosotros consideramos que si administráramos menor dosis pero con un coadyuvante como fentanil obtendríamos mejor manejo del dolor postoperatorio y con menor frecuencia y severidad de efectos adversos. Aunque no alcanzamos una significancia estadística pese a que incrementamos el número de pacientes ya que en la tesis previa no fue alcanzado el tamaño de la muestra, nosotros creemos que los resultados arrojados en este trabajo refuerzan el concepto del uso de la NEOIT en dosis menores como un aditivo a la analgesia inducida por opioides, alfa2 adrenérgicos y/o AL por vía neuraxial (20)

Después de estudios pre-clínicos de toxicidad y de ensayos humanos han dado por resultado que la neostigmina intratecal produce analgesia aunque su administración sola se acompaña de náuseas y vómitos. Por estas razón, neostigmina es más comúnmente utilizada en combinación con otros agentes. (22)

Cuando se asocia neostigmina con opioides se ha observado que se prolonga en forma discreta la analgesia postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía

abdominal, sin embargo produciendo algunos efectos adversos como son náusea y vómito, lo cual será dependiente de la dosis.(22)

Por lo tanto en este estudio nosotros tratamos de determinar si la combinación de neostigmina y fentanilo a dosis bajas es superior a su administración en forma individual en pacientes sometidos a hernioplastia inguinal un efecto sinérgico a dosis mayores de las que nosotros utilizamos, pero con efectos adversos muy marcados, por eso nosotros quisimos ver si la asociación de neostigmina y opioide a dosis más bajas de las reportadas nos darían un grado de analgesia buena para los pacientes, aunque como mencionamos anteriormente no alcanzó valor estadístico nosotros notamos que clínicamente los pacientes no tuvieron demasiados efectos colaterales y el grado de analgesia fue bastante bueno, así como la satisfacción del paciente por el procedimiento empleado.

Nosotros tras realizar este estudio creemos que si se logra mejor efecto tras agregar un coadyuvante, por lo que tal vez si realizáramos un estudio con ajuste de dosis es decir probar con otra dosis tal vez alcancemos la significancia estadística, ya que por lo que respecta al manejo y satisfacción de los pacientes este fue evidente para estos grupos. Así que creemos este pueda ser un protocolo de interés y continúe probando nuevas dosis hasta que se encuentre la que realmente sea satisfactoria para el grado de analgesia y con pocos efectos colaterales.

20. CONCLUSIÓN.

Nosotros tras la realización de este estudio llegamos a la conclusión de que la administración de neostigmina cuando es asociada a un opioide en este caso fentanil, y utilizados ambos en micro dosis por debajo de 10mcg siendo administrados por vía intratecal, disminuyen los requerimientos analgésicos en el postoperatorio así como además de acompañarse de pocos efectos adversos indeseables.

21. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

"Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección II, investigación con riesgo mínimo, se anexa hoja de consentimiento informado

- I. Que los resultados no sean utilizados en perjuicio de los participantes**
Título tercero Capítulo
- II. De la investigación farmacológica, Artículos 65-71**
Consentimiento para participar en protocolo de investigación.

22.- Anexos

Hoja de captura de datos.

ESTUDIO NEOSTIGMINA POR VÍA ESPINAL

Nombre: _____ Registro: _____ Teléfono: _____	#de paciente
Sexo _____ Edad: _____ Peso(Kg) _____ Talla(Cm) _____ Asa: _____	
Diagnostico: _____ Cirugía: _____	
Efedrina: _____ mg Calidad de la analgesia: Perfecta: _____ Adecuada _____ Inadecuada: _____ Inaceptable: _____	

Tiempo	TA	FC	FR	SaO2--Co2	Nivel sens	B. motor
Basal						
0						
5						
10						
15						
30						
45						
60						
90						
120						
150						
180						
210						
240						

Postoperatorio

Tiempo	TAM/FC	FR/SaO2	Sedación	Nausea / vomito	Prurito	EVERA-Fentanilo
0						
30						
60						
90						
120						
150						
180						
210						
240						

Tiempo para caminar: _____ Tiempo para orinar: _____

24 Horas

Consumo de analgésico _____ tabletas. Nauseas _____ Vomito _____ Lumbalgia _____ Cefalea _____
 Parestesias _____ Disestesias _____ Disminución de la fuerza _____ Control del dolor: Altamente
 satisfecho _____ Satisfecho _____ Insatisfecho _____

Consentimiento

Si estoy de acuerdo en participar en este estudio se me realizara lo siguiente:

1. Me realizaran algunas preguntas sobre mi estado físico y de salud así como de algunos antecedentes personales importantes lo cual llevara 10 minutos.
2. Se me realizará un examen físico, así como de tomar signos vitales para detectar alguna anomalía.
3. Se canalizara una vena para administrar soluciones y medicamentos.
4. Se registran en forma continua la actividad del corazón por medio de un aparato especial, así como la saturación de oxígeno y presión arterial, esto no causa molestias y tiene como finalidad la de brindar una mayor seguridad durante el procedimiento quirúrgico.
5. Seré colocado para un “piquete” en la espalda para la administración de un anestésico y así poder realizar posteriormente el procedimiento quirúrgico.
6. El medicamento a administrar se llama Bupivacaina, el cual se aplica a todos los grupos y se agrega alguno otro fármaco como podría ser neostigmina, fentanil los cuales se usan en forma rutinaria durante muchos años.
7. La probabilidad de que se presente una complicación es muy escasa, en caso de que suceda estos pueden ser náusea, vómito, hipotensión, bradicardia, cefalea o parestesia.

La información proporcionada únicamente será conocida por los médicos investigadores siendo considerada como confidencial y utilizada únicamente con propósito de investigación.

El investigador _____ ha platicado la información conmigo y se ha ofrecido a responder todas las preguntas en caso de que surgieran dudas puedo consultarlo en cualquier momento

Mi participación en el estudio es totalmente voluntaria y soy libre de rehusarme a tomar parte en el estudio sin afectar la atención médica que se me brinde.

Estoy de acuerdo en participar en el estudio se me ha dado una copia de este documento y he tenido tiempo de leerla.

Nombre del paciente _____.

Nombre de investigador _____

23.REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. – Robert. M Greg, David. Dean G. Peter Kinneth. E. Nelson.

Physiology central nervous system

Anesth-Analg 2001, 92: 1460-8.

2 .- Sahar M .Siddk Sayyid, Marie T. Aovad, Maya I.Jalbouth, Mirna I Zalaket, Carina E. Berzina.

Intrathecal neostigmine for supplementation of subarachnoid block during cesarean delivery.

Anesth-Analg 2002, 95: 209-13

3. Ping-Heng Tan, Kang Liu, Chih-Hsien Peng, Ling-Cheng Yang, Chung-Ren Lin.

The effect of dexamethasone on post operative pain and emesis after intrathecal neostigmine.

Anesth-Analg 2001,92:228-32

4.- Shafer, Steven L. MD; Eisenach, James C. MD; Hood, David D. MD; Tong, Chuanyao MD.

Cerebrospinal Fluid Pharmacokinetics and of Intrathecal Neostigmine Methylsulfate in Humans.

Anesthesiology. 89(5):1074-1088, November 1998

5.- H.Buerkle, M.Boschin, E. Marcus, G.Bradner, R. Wasten.

Central and peripheral analgesia mediated by the acetylcholinesterase-inhibitor neostigmine in the rat inflamed knee joint model.

Anesth- Analg.1998, 86:1027-32.

6.-Klamt J.G; Garcia Lu, 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 1999,54:27-31

7. - Jai-Hyon Hwang, Kyu-Sam Hwang, Jong-uk kim, In-Chealchai.

The interaction between intrathecal neostigmine and GABA receptor agonist in rats with nerve ligation injury.

Anesth –Analg 2001, 93: 1297-1303.

8.- Owen, Medge D. M.D.*; D'Angelo, Robert M.D.; Eisenach, James C. M.D.

Neostigmine as the Fourth Spinal Component for Labor Analgesia?

Anesthesiology. 93(6):1553, December 2000.

9.- Krukowski JA, Hood DD, Eisenach JC, Mallak KA, Parker RL:

Intrathecal neostigmine for post-cesarean section analgesia: Dose response.

Anesth Analg 1997; 84:1269-75

10.- Lauretti GR, Hood DD, Eisenach JC, Pfeifer BC

A multi-center study of intrathecal neostigmine for analgesia following vaginal hysterectomy.

ANESTHESIOLOGY 1998; 89:913-8

11. - 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; 82:1182-7

12.- - Fabienne Roelants , Patricia M. Lavand.

Epidural Neotigmine combined with Sufentanil provides balanced and selective analgesia in early labor.

Anesthesiology 2004, 101.

13.- - Raquel.A Almeida, Gabriela R: Lauretti, Anita L. Mattos.

Antinociceptive effect of low-dose intrathecal Neostigmine combined with Intrathecal Morphine following Gynecologic surgery.

Anesthesiology. 2003;98.

14.- - F.Nur Kaya, Sukron Sahin, Medge D: Owen, James C. Eisenach.

Epidural Neostigmine produces analgesia but also sedation in women after cesarea delivery.

***Anesthesiology.* 2004;100.119-127.**

15. - - Eiji Masaki, Hirokazu Saito, Kazuhiro Shaji, Masato Mat Sushimao.

Postoperative analgesic effect of epidural Neostigmine and plasma cortisol and IL-6 responses.

Journal of clinical Anesthesia. 2004 16; 488-492.

16. - Masayasu Nakayama, Hiromichi Ichinose, Ken-ichi Nakabayashi, Osamu Satoh, Shuji Yamamoto.

Analgesic effect of epidural neostigmine after abdominal hysterectomy.

Journal of Clinical anesthesia. 2001;13, 1128-1131.

17.- Raquel A. Almeida, Gariela R. Lauretti, Anita I.Mattos.

Antinociceptive effect of low-dose intrathecal neostigmine combined with itrathecal Morphine followig gynecologic surgery.

Anesthesiology 2003;98,1224-1230

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

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. - 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 .

23. Bouaziz H, Tong C, Eisenach JC.

Postoperative analgesia from intrathecal neostigmine in sheep

Anesth Analg 1995 ;80(6):1140-4.

24.- . Hood DD, Eisenach JC, Tuttle R:

Phase I safety assessment of intrathecal neostigmine methylsulfate in humans.

Anesthesiology 1995 ;82(2):331-43 30.

25.- Sánchez Nogueira N, Cordoví de Armas L, Machado Alvarez MC, Gutiérrez Rojas

A :

Analgesia Postoperatoria con Neostigmina Intratecal en Cirugía Ambulatoria.

Jama 1961,176-261.

26.- Nelson, Kenneth E. M.D. *; D'Angelo, Robert M.D. *; Foss, Michael L. M.D. +;

Meister, Greg C. M.D. ++; Hood, David D. M.D. [S]; Eisenach, **Intrathecal**

Neostigmine and Sufentanil for Early Labor Analgesia.

Anesthesiology. 91(5):1293, November 1999.

27. Roelants, Fabienne M.D. *; Lavand'homme, Patricia M. M.D., Ph.D. +; Mercier-

Fuzier, Valerie M.D. ++

Epidural Administration of Neostigmine and Clonidine to Induce Labor

Analgesia: Evaluation of Efficacy and Local Anesthetic-sparing Effect.

Anesthesiology. 102(6):1205-1210, June 2005

28.-D'Angelo R, Dean L, Meister G, Nelson K, Eisenach J:

Labor analgesia from spinal neostigmine combined with spinal sufentanil, bupivacaine, and clonidine

Anesthesiology 1999; 90 (SOAP suppl):A17

29.-. Owen MD, Özşaraç O, alSahin S, Uçkunkaya N, Kaplan N, Mağ unaci **I: Low-dose clonidine and neostigmine prolong the duration of intrathecal bupivacainn fentanyl for labor analgesia.** *Anesthesiology* 2000; 92: 361