



Agentes adyuvantes en los bloqueos neuroaxiales

Adjuvants agents in neuroaxial blocks

Héctor Donaldto Andrade Guel,* Anel García Gutiérrez,*
Oscar Abdiel Gómez Contreras†

Citar como: Andrade GHD, García GA, Gómez COA. Agentes adyuvantes en los bloqueos neuroaxiales. Acta Med GA. 2024; 22 (2): 116-120. <https://dx.doi.org/10.35366/115284>

Resumen

Los bloqueos neuroaxiales son técnicas anestésicas que, en los últimos años, han visto aumentada su popularidad debido a su aceptación y la adopción de técnicas guiadas por ultrasonido, mejorando sus tasas de éxito y reduciendo la incidencia de complicaciones. Se necesita una comprensión amplia sobre la anatomía, cambios fisiológicos después de administrar el anestésico local y farmacología de éste. Los anestésicos locales tienen una impresionante historia de eficacia y seguridad, su uso es rutinario debido a que los efectos adversos son infrecuentes. Los coadyuvantes intratecales se combinan con anestésicos locales para potenciar el bloqueo y prolongar la analgesia, además de reducir la dosis del anestésico local, permitiendo una pronta recuperación motora y un alta más rápida. De ellos, pueden usarse opioides, alfa agonistas, entre otros, con diferentes efectos, mismos que son el objeto de esta revisión.

Palabras clave: dolor, adyuvante, bloqueo neuroaxial.

Abstract

Neuraxial blocks are anesthetic techniques that have increased in popularity in recent years due to their acceptance and the adoption of ultrasound-guided techniques, improving their success rates and reducing the incidence of complications. A broad understanding of the anatomy and physiologic changes after administration of the local anesthetic and the pharmacology of the local anesthetic are needed. Local anesthetics have an impressive history of efficacy and safety; their use is routine because adverse effects are rare. Intrathecal adjuvants are combined with local anesthetics to potentiate the block and prolong analgesia, in addition to reducing the local anesthetic dose, allowing rapid motor recovery and quicker discharge. Within which opioids, alpha agonists, among others with different effects, can be used. Which is the subject of this review.

Keywords: pain, adjuvant, neuraxial block.

INTRODUCCIÓN

A pesar del beneficio en el tratamiento del dolor agudo y crónico, el uso de anestésicos locales está limitado por la duración de su acción y los efectos adversos dependientes de la dosis sobre el sistema nervioso central y cardíaco. Los adyuvantes se utilizan a menudo con los anestésicos locales por su efecto sinérgico al prolongar la duración del bloqueo sensitivo-motor y limitar el requerimiento de dosis acumulada de anestésicos locales. El arsenal de adyuvantes de anestésicos locales ha evolucionado con

el tiempo, desde los opioides clásicos hasta una amplia gama de fármacos que abarcan varios grupos y diferentes mecanismos de acción.¹

ADYUVANTES INTRATECALES

La anestesia subaracnoidea es una popular técnica relativamente fácil de utilizar con bajas dosis de anestésico local. Sin embargo, no se puede potenciar o extender su duración si es necesario. Los adyuvantes intratecales se combinan con anestésicos locales para potenciar el blo-

* Residente de Anestesiología.

† Profesor titular del Curso de Anestesiología. ORCID: 0000-0003-1179-7222

Hospital General de Zona No. 11, IMSS. Nuevo Laredo, Tamaulipas.

Correspondencia:

Dr. Oscar Abdiel Gómez Contreras
Correo electrónico: abdiel_gomezc@hotmail.com

Aceptado: 25-05-2023.



queo y prolongar la analgesia, además de reducir la dosis del anestésico local, permitiendo una pronta recuperación motora y un alta más rápida.²

Opioides. La ventaja de los opioides es la inhibición selectiva de vías dolorosas sin afectar vías simpáticas o motoras, manteniendo estabilidad cardiovascular y ambulación segura. Su mecanismo de acción es pre y postsináptico. En la membrana presináptico inhiben la salida de neurotransmisores excratorios, mientras en la membrana postsináptica evitan el flujo de canales de K, causando hiperpolarización.³

Fentanilo. El fentanilo es un opioide lipofílico que tiene un inicio rápido y 10-20 veces más potente cuando es administrado de manera intratecal que por vía intravenosa. Las dosis intratecales de fentanilo que prolongan la analgesia van desde 10-50 µg,⁴ e incrementa el bloqueo sensitivo superior en pacientes voluntarios, pero no en parturientas.⁵ También mejora la calidad del bloqueo espinal en el transoperatorio sin retrasar la resolución del bloqueo motor.⁴ Estas propiedades hacen al fentanilo apropiado para casos donde se requiera una rápida movilización en el postoperatorio, pero no es probablemente ideal cuando se necesite prolongar la analgesia, debido a su modesta duración de acción.⁶ Dosis de 6.25 a 15 µg prolongan la analgesia hasta dos horas después de una cesárea sin beneficio de dosis mayores.⁴ La corta duración de la analgesia del fentanilo está indicada adicionalmente por la falta de reducción de la intensidad del dolor postoperatorio y el requerimiento analgésico después de 4-6 horas.⁷

Sufentanilo. Acelera el inicio, mejora la calidad y prolonga la duración del bloqueo sensitivo inducido por bupivacaína, pero no con la mepivacaína. Acelera el establecimiento del bloqueo motor, pero no afecta su resolución. Potencia la analgesia durante el transoperatorio y prolonga la analgesia postoperatoria de 4-5 horas.⁸ Para anestesia quirúrgica en cesáreas la dosis va de 1.5 a 7.5 µg, aunque se han utilizado dosis mayores (mayor a 10 µg) como analgesia en labor. Tiene un efecto ahorrador en el anestésico local independiente de la dosis, además de la duración de la analgesia y el requerimiento de dosis suplementarias.⁹⁻¹³

Morfina. La morfina intratecal provee una adecuada y prolongada analgesia, sin afectar el nivel o duración de los bloqueos sensitivo y motor. En parturientas sometidas a cesárea, se utiliza morfina 0.1-0.2 mg que mejora la calidad, prolonga la duración de la analgesia postoperatoria hasta 25 horas,¹⁴ reduce el consumo de morfina por 24 horas e incrementa la satisfacción de la paciente.¹⁵ En sujetos sometidos a artroplastias de cadera, dosis de morfina a 0.05 mg no provee adecuada analgesia postoperatoria, mientras que dosis de 0.1 a 0.3 mg exhiben similar eficacia

en reducir el consumo postoperatorio de opioides. Además, la analgesia es prolongada a una extensión similar por 0.1 o 0.2 mg. Sin embargo, náusea/vómito y prurito son más frecuentes con dosis grandes. De este modo, a pesar de que la dosis óptima es desconocida, dosis que van de 0.1 a 0.2 mg probablemente representan el mejor balance entre seguridad y eficacia.^{16,17}

Clonidina. Mejora la calidad y prolonga la anestesia espinal y la analgesia. Se ha combinado con varios anestésicos locales; en dosis de 15-150 µg acelera el inicio y prolonga el bloqueo sensitivo y motor. En ausencia de opioides, la clonidina tiene limitados efectos en la analgesia postoperatoria tanto en la población obstétrica como en la adulta quirúrgica. Incluso dosis altas (75-150 µg) prolongan la analgesia por lo menos por 2.5 horas, sin reducir las necesidades de analgésico en las primeras 24 horas.¹⁸ Por el contrario, la adición de bupivacaína/morfina disminuye significativamente los requerimientos de morfina las 24 horas después de una cirugía ortopédica.¹⁹ La dosis óptima de clonidina intratecal es desconocida.²⁰ Una dosis de 150 µg puede usarse para prolongar la anestesia espinal en procedimientos largos, con un bloqueo motor aceptable.¹⁸ En procedimientos ambulatorios, dosis bajas (15-30 µg) son preferidas para mejorar la calidad de la anestesia espinal y analgesia. Sin embargo, incluso dosis bajas también prolongan el bloqueo motor y retrasan la deambulación.²¹

Dexmedetomidina. La combinación de dexmedetomidina 3-10 µg con bupivacaína o ropivacaína acelera significativamente el tiempo de inicio y prolonga, dosis-dependiente, el bloqueo motor y sensitivo.²² Incluso una dosis baja (3 µg) retrasa la regresión del bloqueo motor al menos 1.5 horas, haciendo que la droga sea inadecuada para cirugía ambulatoria. Sobre otros aspectos del bloqueo, el bloqueo sensitivo no se ve afectado. Aunque los datos son escasos, la dexmedetomidina tiene un potente efecto analgésico incluso a dosis bajas de 5 µg, prolongando la analgesia hasta por cuatro horas, reduciendo significativamente la intensidad del dolor postoperatorio y el consumo de opioides las primeras 24 horas.²³ Respecto a su seguridad, dosis mayores a 10 µg no se han asociado a efectos adversos como náusea/vómito, prurito, sedación, depresión respiratoria o bradicardia e hipotensión significativa.²³

Midazolam. Suprime la excitación de neuronas espinales motoras y sensitivas,²⁴ aumentando la actividad del ácido gamma aminobutírico (GABA) en el sistema nervioso central (SNC). Cuando se añade a un anestésico local intratecal, prolonga la duración del bloqueo sensitivo sin efecto en la regresión del bloqueo motor; además, mejora la calidad y alarga la analgesia postoperatoria.²⁵ A pesar de que la dosis óptima no ha sido claramente determinada, midazolam menor a 1 mg probablemente no tiene efectos en el bloqueo sensitivo o la analgesia; mientras que las

dosis comúnmente usadas (1-2 mg) resultan en moderada prolongación de la analgesia por 0.5-2.3 horas, después de una cesárea o cirugía.²⁶ Midazolam también ha sido usado en combinación con otros adyuvantes; a dosis de 2 mg junto con el fentanilo a 10 µg potencia y prolonga la analgesia en pacientes en labor, sin efectos adversos en madres y neonatos.²⁷ Además, en pacientes adultos, la adición de midazolam a bupivacaína/ketamina,²⁸ pero no en bupivacaína/clonidina,²⁹ prolonga significativamente la analgesia (seis horas),²⁸ posiblemente por la sinergia entre el midazolam y la ketamina.

A pesar de que el midazolam parece seguro, no es popular en la práctica diaria, en parte por un efecto adverso neurotóxico. Sin embargo, no hay evidencia clínica de riesgo de toxicidad en humanos con dosis menores o iguales a 2 mg.²⁴ A excepción de una moderada tranquilidad, el midazolam no se ha asociado con efectos adversos respiratorios/cardiovasculares, sedación significativa o retención urinaria.

Magnesio. El magnesio es un antagonista no competitivo del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) y tiene propiedades intratecales antinociceptivas que son relacionados a voltaje dependiente del bloqueo espinal en receptores NMDA. En humanos, en la mayoría de casos se agrega el magnesio intratecal a la combinación de anestésico local/opioide. Dosis que van desde 50-100 mg no afectan el nivel del bloqueo sensitivo, pero retrasan significativamente el inicio y regresión de los bloqueos tanto sensitivo como motor.³⁰ Una significativa prolongación del tiempo para la deambulación, reportado en artroscopias de rodilla, probablemente hace al magnesio inadecuado para cirugías ambulatorias.³¹ La calidad de la anestesia y la analgesia intra y postoperatoria tuvo una mejoría, además de la reducción del requerimiento de analgesia, en 50% o más en las primeras 36 horas del consumo de morfina después de una cirugía mayor.³² Los efectos del magnesio de anestesia/analgesia intratecal son menos pronunciados cuando son solamente combinados con anestésicos locales. Los datos encontrados son contradictorios: sin efecto o retraso del inicio y regresión del bloqueo sensitivo han sido reportados para las dosis 50-100 mg.³³ Magnesio parece seguro como adyuvante, ya que no tiene efectos secundarios, complicaciones neurológicas o neurotoxicidad reportada.

Ketamina. Está involucrada en la nocicepción espinal, actuando como un antagonista no competitivo en los receptores NMDA del asta dorsal. Usada como agente único intratecal, produce bloqueo sensitivo y motor a dosis mayores o iguales de 0.7 mg/kg.³⁴ Sin embargo, la corta duración de la anestesia, además de alta incidencia de anestesia inadecuada (50%) y efecto psicomiméticos hacen inadecuada a la ketamina como agente único en la anestesia espinal. Aun así, representa ser un atractivo ad-

yuvante debido a su estabilidad cardiaca y efecto ahorrado de anestésico local.³⁵ La adición de 0.05-0.1 mg/kg a la bupivacaína intratecal acelera el inicio del bloqueo motor y sensitivo, y el establecimiento de un bloqueo sensitivo alto. Por otro lado, reduce la intensidad y duración del bloqueo motor, mientras que la duración de la analgesia y el consumo de opioide postoperatorio no están afectados.³⁶ En la mayoría de los estudios clínicos se han estudiado ketamina menor o igual a 0.1 mg/kg, debido a que dosis grandes (mayor o igual a 25 mg) resultan en efectos secundarios significativos sin aumento en la eficacia. Efectos adversos fetales incluyen sedación, mareo, nistagmo, náusea/vómito y síntomas psicomiméticos.³⁴ Existen preocupaciones debido a un posible efecto neurotóxico especialmente en dosis repetidas o administración continua. Conservadores como el clorobutanol son neurotóxicos, debido a eso debe usarse ketamina sin conservador intratecalmente.

Neostigmina. Los efectos antinociceptivos son asociados con inhibición del metabolismo y subsecuente acumulación de acetilcolina espinal, el óxido nítrico endógeno puede estar implicado. Usado como único agente intratecal a dosis de 10-100 µg no produce bloqueo sensitivo ni motor. Además, dosis de 5-100 µg, añadida a un anestésico local no afecta niveles altos ni el inicio o regresión del bloqueo sensitivo. Los hallazgos acerca del bloqueo motor no son concluyentes; sin efecto en el inicio y regresión o prolongación importante en el bloqueo motor, se han reportado en cesárea, cirugías ginecológicas o cirugía general. Disminución de los reflejos tendinosos se ha observado con dosis mayores de 100 µg.³⁷ Dosis de 25-100 µg mejoran la calidad de la analgesia intra y postoperatoria como adyuvante. La mayoría de los estudios en obstetricia y población de cirugía general muestran prolongación de la analgesia (mayor a cuatro horas), menor dolor postoperatorio y reducción del consumo de analgésicos. Acerca de otros efectos, es posible que contraataque la hipotensión inducida por el anestésico inhalado por medio del aumento de la acetilcolina espinal y el tono simpático. Los cambios hemodinámicos son dosis dependientes: no efecto se observa con dosis menores a 25 µg, hay menor hipotensión inducida por anestésico local con 100 µg de neostigmina, mientras aumentan la presión arterial y la frecuencia cardiaca con dosis mayores a 200 µg. Varios efectos adversos son dosis dependiente, como náusea/vómito severos, retención urinaria, mareo, sudoración/angustia, incluso alucinaciones. Dosis menores o iguales a 25 µg deben ser preferidas debido a su buena tolerancia y efectividad.³⁸

Ketorolaco y otros AINE. Respecto a la seguridad de AINE intratecales, los datos disponibles son limitados. En ratas, ketorolaco trometamina no ha sido asociado con neurotoxicidad, cambios en el comportamiento o histopatológico, incluso después de múltiples inyecciones intratecales

a dosis altas, tales como 0.4 mg.³⁹ En humanos, ketorolaco no ha sido relacionado con neurotoxicidad u otros efectos adversos graves;⁴⁰ sin embargo, se requieren más estudios para confirmar la seguridad de los AINE intratecales.

Dexametasona. Puede actuar sobre los canales de potasio de fibras nociceptivas tipo C a través de receptores de corticosteroides, afectando la actividad de la fibra. Los corticosteroides comúnmente se administran a nivel neuroaxial para el dolor crónico. Sin embargo, hay datos limitados sobre su impacto en bloqueos espinales. En pacientes sometidos a cirugías ortopédicas, la adición de 8 mg de dexametasona a bupivacaína mostró que prolonga la duración del bloqueo sensitivo sin afectar el inicio o su nivel máximo. Dexametasona parece prolongar significativamente la analgesia postoperatoria (más de tres horas), sin efectos adversos reportados.⁴¹ Es interesante que la administración perineural disminuye la frecuencia de náusea y vómito postoperatorios.⁴²

REFERENCIAS

- Swain A, Nag DS, Sahu S, Samaddar DP. Adjuvants to local anesthetics: current understanding and future trends. *World J Clin Cases*. 2017; 5 (4): 307-323.
- Becker DE, DDS and Reed KL. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth Prog*. 2012; 59: 90-102.
- Babst CR, Gilling BN. Bupivacaine: a review. *Anesth Prog*. 1978; 25 (3): 87-91.
- Ala-Kokko TI, Alahuhta S, Jouppila P, Korpi K, Westerling P, Vahakangas K. Feto-maternal distribution of ropivacaine and bupivacaine after epidural administration for cesarean section. *Int J Obstet Anesth*. 1997; 6: 147-152.
- Kuthiala G, Chaudhary G. Ropivacaine: a review of its pharmacology and clinical use. *Indian J Anaesth*. 2011; 55 (2): 104-110.
- Staikou C, Parasekeva A. The effects of intrathecal and systemic adjuvants on subarachnoid block. *Minerva Anesthesiol*. 2014; 80: 96-112.
- Cousins MJ, Mather LE. Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology*. 1984; 61: 276-310.
- Hunt CO, Naulty JS, Bader AM, Hauch MA, Vartikar JV, Darta S et al. Perioperative analgesia with subarachnoid fentanyl-bupivacaine for cesarean delivery. *Anesthesiology*. 1989; 71: 535-540.
- Meininger D, Byhahn C, Kessler P, Nordmeyer J, Alparslan Y, Hall BA et al. Intrathecal fentanyl, sufentanil, or placebo combined with hyperbaric mepivacaine 2% for parturients undergoing elective cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2003; 96 (3): 852-858.
- Ummerhofer WC, Arends RH, Shen DD, Bernards CM. Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanil y sufentanil. *Anesthesiology*. 2000; 92: 739-753.
- Cooper DW, Lindsay SL, Ryall DM, Kokri MS, Eldabe SS, Lear GA. Does intrathecal fentanyl produce acute cross-tolerance to i.v. morphine? *Br J Anaesth*. 1997; 78: 311-313.
- Motiani P, Chaudhary S, Bahl N, Sethi AK. Intrathecal sufentanil versus fentanyl for lower limb surgeries – a randomized controlled trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2011; 27 (1): 67-73.
- Demiraran Y, Ozdemir I, Kocaman B, Yucel O. Intrathecal sufentanil (1.5 microg) added to hyperbaric bupivacaine (0.5%) for elective cesarean section provides adequate analgesia without need for pruritus therapy. *J Anesth*. 2006; 20 (4): 274-278.
- Abouleish E, Rawal N, Fallon K, Hernandez D. Combined intrathecal morphine and bupivacaine for cesarean section. *Anesth Analg*. 1988; 67 (4): 370-374.
- Swart M, Sewell J, Thomas D. Intrathecal morphine for caesarean section: an assessment of pain relief, satisfaction and side-effects. *Anesthesia*. 1997; 52: 373-377.
- Rathmell JP, Pino CA, Taylor R, Patrin T, Viani BA. Intrathecal morphine for postoperative analgesia: A randomized, controlled, dose-ranging study after hip and knee arthroplasty. *Anesth Analg*. 2003; 97 (5): 1452-1457.
- Murphy PM, Stack D, Kinirons B, Laffey JG. Optimizing the dose of intrathecal morphine in older patients undergoing hip arthroplasty. *Anesth Analg*. 2003; 97 (6): 1709-1715.
- Strebel S, Gurzeler JA, Schneider MC, Aeschbach A, Kindler CH. Small-dose intrathecal clonidine and isobaric bupivacaine for orthopedic surgery: a dose-response study. *Anesth Analg*. 2004; 99 (4): 1231-1238.
- Sites BD, Beach M, Biggs R, Rohan C, Wiley C, Rassias A et al. Intrathecal clonidine added to a bupivacaine-morphine spinal anesthetic improves postoperative analgesia for total knee arthroplasty. *Anesth Analg*. 2003; 96 (4): 1083-1088.
- Elia N, Culebras X, Mazza C, Schiffer E, Tramer MR. Clonidine as an adjuvant to intrathecal local anesthetics for surgery: systematic review of randomized trials. *Reg Anesth Pain Med*. 2008; 33 (2): 159-167.
- Davis BR, Kopacz DJ. Spinal 2-chloroprocaine: the effect of added clonidine. *Anesth Analg*. 2005; 100 (2): 559-565.
- Al-Mustafa MM, Abu-Halaweh SA, Aloweidi AS, Murshidi MM, Ammari BA, Awwad ZM et al. Effect of dexmedetomidine added to spinal bupivacaine for urological procedures. *Saudi Med J*. 2009; 30 (3): 365-370.
- Gupta R, Bogra J, Verma R, Kohli M, Kushwaha JK, Kumar S. Dexmedetomidine as an intrathecal adjuvant for postoperative analgesia. *Indian J Anaesth*. 2011; 55 (4): 347-351.
- Yaksh TL, Allen JW. The use of intrathecal midazolam in humans: a case study of process. *Anesth Analg*. 2004; 98 (6): 1536-1545.
- Batra YK, Jain K, Chari P, Dhillon MS, Shaheen B, Reddy GM. Addition of intrathecal midazolam to bupivacaine produces better post-operative analgesia. Without prolonging recovery. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1999; 37: 519-523.
- Prakash S, Joshi N, Gogia AR, Prakash S, Singh R. Analgesic efficacy of two doses of intrathecal midazolam with bupivacaine in patients undergoing cesarean delivery. *Reg Anesth Pain Med*. 2006; 31: 221-226.
- Tucker AP, Mezzatesta J, Nadeson R, Goodchild CS. Intrathecal midazolam II: combination with intrathecal fentanyl for labor pain. *Anesth Analg*. 2004; 98: 1521-1527.
- Murali Krishna T, Panda NB, Batra YK, Rajeev S. Combination of low doses of intrathecal ketamine and midazolam with bupivacaine improves postoperative analgesia in orthopaedic surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2008; 25 (4): 299-306.
- Bousofara M, Carles M, Raucoules-Aimé M, Sellam MR, Horn JL. Effects of intrathecal midazolam on postoperative analgesia when added to a bupivacaine-clonidine mixture. *Reg Anesth Pain Med*. 2006; 31 (6): 501-505.
- Malleeswaran S, Panda N, Mathew P, Bagga R. A randomised study of magnesium sulphate as an adjuvant to intrathecal bupivacaine in patients with mild preeclampsia undergoing cesarean section. *Int J Obstet Anesth*. 2010; 19 (2): 161-166.
- Dayioglu H, Baykara ZN, Salbes A, Solak M, Tokar K. Effects of adding magnesium to bupivacaine and fentanyl for spinal anesthesia in knee arthroscopy. *J Anesth*. 2009; 23 (1): 19-25.
- Unlugenc H, Ozalevli M, Gunduz M, Gunasti S, Urunsak IF, Guler T et al. Comparison of intrathecal magnesium, fentanyl, or placebo combined with bupivacaine 0.5% for parturients undergoing elective cesarean delivery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009; 53 (3): 346-353.

33. Khalili G, Janghorbani M, Sajedi P, Ahmadi G. Effects of adjunct intrathecal magnesium sulfate to bupivacaine for spinal anesthesia: a randomized, double-blind trial in patients undergoing lower extremity surgery. *J Anesth*. 2011; 25(6): 892-897.
34. Hawksworth C, Serpell M. Intrathecal anesthesia with ketamine. *Reg Anesth Pain Med*. 1998; 23 (3): 283-288.
35. Kathirvel S, Sadhasivam S, Saxena A, Kannan TR, Ganjoo P. Effects of intrathecal ketamine added to bupivacaine for spinal anaesthesia. *Anaesthesia*. 2000; 55 (9): 899-904.
36. Unlugenc H, Ozalevli M, Gunes Y, Olguner S, Evrücke C, Ozcengiz D et al. A double-blind comparison of intrathecal S(+) ketamine and fentanyl combined with bupivacaine 0.5% for Caesarean delivery. *Eur J Anaesthesiol*. 2006; 23 (12): 1018-1024.
37. Chung CJ, Kim JS, Park HS, Chin YJ. The efficacy of intrathecal neostigmine, intrathecal morphine, and their combination for post-caesarean section analgesia. *Anesth Analg*. 1998; 87 (2): 341-346.
38. Hood DD, Eisenach JC, Tuttle R. Phase I safety assessment of intrathecal neostigmine methylsulfate in humans. *Anesthesiology*. 1995; 82 (2): 331-343.
39. Bani-Hashem N, Hassan-Nasab B, Pour EA, Maleh PA, Nabavi A, Jabbari A. Addition of intrathecal Dexamethasone to Bupivacaine for spinal anesthesia in orthopedic surgery. *Saudi J Anaesth*. 2011; 5 (4): 382-386.
40. Zhang D, Zhou C, Wei D, Ge L, Li Q. Dexamethasone added to local anesthetics in ultrasound-guided transversus abdominis plain (TAP) block for analgesia after abdominal surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2019; 14 (1): e0209646.
41. Korkmaz HA, Maltepe F, Erbayraktar S, Yilmaz O, Güray M, Canda MS et al. Antinociceptive and neurotoxicologic screening of chronic intrathecal administration of ketorolac tromethamine in the rat. *Anesth Analg*. 2004; 98 (1): 148-152.
42. Eisenach JC, Curry R, Rauck R, Pan P, Yaksh TL. Role of spinal cyclooxygenase in human postoperative and chronic pain. *Anesthesiology*. 2010; 112 (5): 1225-1233.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Consideraciones éticas: este artículo no contiene ningún estudio con sujetos humanos o animales realizado por ninguno de los autores.