

029249

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI



FACULTAD DE MEDICINA

**HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

De Septiembre del 2008 a Enero del 2009

REGISTRO DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

DATOS GENERALES

TÍTULO DEL PROYECTO

**MAGNESIO POR VIA ESPINAL PARA ANALGESIA
POSTOPERATORIA**

ÁREA DE INVESTIGACIÓN

ANESTESIOLOGÍA

SUBÁREA DE INVESTIGACIÓN

ANESTESIOLOGÍA

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

ANALGESIA POST-OPERATORIA

FECHA DE INICIO

FECHA DE TERMINACIÓN

Septiembre del 2008

Enero del 2009

INVESTIGADOR PRINCIPAL

NOMBRE: APELLIDO PATERNO. **Sánchez**

MATERNO. Ruiz

NOMBRE. **Barbara Jackeline**

ADSCRIPCIÓN: **Anestesiología**

CARGO: **Residente de Anestesiología de 3er. Año**

NIVEL MAXIMO DE ESTUDIOS: **Licenciatura (actualmente cursando
Posgrado en Anestesiología)**

PERTENECE AL H.C. **SI** A LA U.A.S.L.P. **SI**

AUTORIZACIÓN:

DEPARTAMENTO. **Anestesiología**

DIVISIÓN. **Anestesiología**

CO-INVESTIGADORES ASOCIADOS

NOMBRE: APELLIDO PATERNO. **Romo**

MATERNO. **Salas**

NOMBRE. **Francisco**

ADSCRIPCIÓN: **Anestesiología**

CARGO: **Médico Adscrito del Departamento de Anestesiología**

NIVEL MAXIMO DE ESTUDIOS: **Especialidad en Anestesiología**

PERTENECE AL H.C. **SI** A LA U.A.S.L.P. **SI**

NOMBRE: APELLIDO PATERNO. **Gordillo**

MATERNO. **Moscoso**

NOMBRE. **Antonio Augusto**

ADSCRIPCIÓN: **U.A.S.L.P**

CARGO: **Jefe del departamento de Epidemiología Clínica**

NIVEL MAXIMO DE ESTUDIOS: **Especialidad en Medicina Interna, Subespecialidad en Cardiología, Maestro en Ciencias en Investigación Clínica y Doctor en Farmacología.**

PERTENECE AL H.C. ___ A LA U.A.S.L.P. **SI**

NOMBRE: APELLIDO PATERNO. **Mandeville**

MATERNO. **Dikerman**

NOMBRE. **Peter B.**

ADSCRIPCIÓN: **U.A.S.L.P.**

CARGO: **Jefe del Laboratorio de Informatica.**

NIVEL MAXIMO DE ESTUDIOS: **Licenciado en Economía, Maestro en Artes y Maestro en Planeaciones y Sistemas.**

PERTENECE AL H.C. A LA U.A.S.L.P. **SI**

DEPARTAMENTOS PARTICIPANTES.

DEPARTAMENTO. **Anestesiología**

JEFE DEL DEPARTAMENTO O SERVICIO

Dr. Octavio Alfredo Castillero González

Firma _____

DEPARTAMENTO. **Traumatología y Ortopedia**

JEFE DEL DEPARTAMENTO

Dr. Jorge Luis Cruz González

Firma _____

INSTITUCIONES PARTICIPANTES

Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

INTENCIÓN DIDÁCTICA.

TIPO DE TESIS: Licenciatura ____ Especialidad XXX Subespecialidad ____
Maestría ____ Doctorado ____

AUTORIZACIÓN:

SUBDIRECCIÓN GENERAL DE ENSEÑANZA

CENTRO
EDUCATIVO _____

ÍNDICE

❖ Marco teórico.....	1
❖ Planteamiento del problema.....	12
❖ Justificación.....	13
❖ Hipótesis.....	14
❖ Objetivos.....	14
❖ Materiales y métodos.....	15
• Diseño del estudio.....	15
• Criterios de inclusión.....	16
• Criterios de exclusión.....	16
• Criterios de eliminación.....	16
• Variables.....	17
❖ Procedimiento.....	19
❖ Análisis estadístico.....	20
❖ Aspectos éticos.....	20
❖ Plan de trabajo.....	21
❖ Cronograma.....	21
❖ Resultados.....	23
❖ Discusión.....	42
❖ Conclusiones.....	43
❖ Anexos.....	44
• Escala de valoración visual análoga.....	44
• Escala de Aldrete modificada.....	45
• Escala de Bromage.....	46
• Escala de disconfort de Hannallah.....	47
• Aleatorización.....	48
• Hoja de recolección de datos.....	49
• Consentimiento informado.....	50
❖ Bibliografía.....	51

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios en primer lugar por permitirme vivir la vida de manera plena y de disfrutar todos los momentos, permitiéndome alcanzar las metas que me he propuesto.

A mi esposo el cual ha sido la inspiración para lograr mis objetivos, para ser cada día mejor, y dar siempre lo mejor de mí. Sinceramente mil gracias por ese amor que me mantiene siempre viva y por tolerar mis ausencias.

A mi hijo, que me ha enseñado el significado del “amor incondicional” y que me ha hecho emprender una nueva faceta en mi vida. Gracias mi amor pequeño.

A mis padres por haberme dado la vida, haber sabido darme las bases para poder triunfar en la vida, por su apoyo incondicional, por ser para mí el claro ejemplo a seguir.

A mis hermanos, por ser más que mis hermanos, verdaderos amigos con los que he contado siempre y con los que he compartido tanto.

A todos los médicos adjuntos del servicio de Anestesiología, que han sido mis maestros, de los que he aprendido todo lo que soy como especialista, y fueron mi guía durante mi formación. Mi más sincero agradecimiento a todos ellos.

A todos los residentes de Anestesiología por su compañerismo y los buenos momentos que compartidos.

Barbara Jackeline Sánchez Ruiz

MARCO TEÓRICO

BLOQUEO ESPINAL Y EPIDURAL

HISTORIA

El bloqueo espinal y epidural se usaron por primera vez para procedimientos quirúrgicos a principios del siglo XX. K. August Bier tiene el crédito de la primer anestesia raquídea en 1898; usó 3 mL de cocaína a 0.5% vía intratecal¹. Durante éstos primeros años se produjeron más avances en la anestesia raquídea que en la epidural, por tres razones: 1) El único anestésico local disponible, hasta 1904, era la cocaína, que se ajustaba mejor a la anestesia espinal que a la epidural, debido a los efectos secundarios sistémicos que producía; 2) El equipo disponible para los bloqueos neuroaxiales estaba a favor de la anestesia raquídea, pues el criterio de valoración principal, que era la salida de LCR, se hallaba mejor definido y no exigía de jeringas de cristal y agujas sofisticadas necesarias para la anestesia epidural, y; 3) En la práctica no se habían introducido los relajantes musculares, y la anestesia raquídea conseguía una relajación musculo esquelética excelente. Estas ventajas despertaron históricamente un gran entusiasmo entre los médicos. Morton promovió la anestesia espinal alta para procedimientos quirúrgicos de cabeza y cuello, mientras Koster utilizó el bloqueo raquídeo total para intervenciones torácicas e intracraneales². La anestesia epidural caudal fué introducida en 1901 por Ferdinand Cathelin y Jean Sicard. La anestesia epidural lumbar fué descrita por primera vez en 1921 por Fidel Pages y de nuevo en 1931 por Achille Dogliotti¹.

A los bloqueos espinal y epidural también se les conoce como anestesia neuroaxial. Causan bloqueo simpático, analgesia sensitiva y bloqueo motor (según la dosis, concentración o volumen del anestésico local). A pesar de estas similitudes, existen diferencias fisiológicas y farmacológicas significativas. La anestesia raquídea requiere una masa de fármaco pequeña, para producir una analgesia sensitiva, profunda y reproducible. Por el contrario, en la anestesia epidural hay que emplear una masa de anestésico local grande².

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

El bloqueo neuroaxial se usa para procedimientos quirúrgicos o de diagnóstico que involucran el abdomen, el periné, y las extremidades inferiores; cuando el procedimiento quirúrgico puede realizarse con un grado de anestesia sensitiva que no provoca resultados adversos en el paciente.

Existen pocas contraindicaciones absolutas para el bloqueo neuroaxial: la negativa del paciente; su incapacidad para mantenerse quieto durante la punción y la hipertensión intracraneal (puede predisponer a la herniación del tronco encefálico). Las contraindicaciones relativas que se deben sopesar frente a los beneficios potenciales son: las coagulopatías intrínsecas e ideopáticas, las infecciones cutáneas o de partes blandas en el lugar propuesto para la punción, hipovolemia grave, la falta de experiencia del anesestesiólogo, y la existencia previa de enfermedades neurológicas².

ANATOMÍA

La médula espinal está rodeada en el conducto vertebral por tres membranas (de dentro a fuera): piamadre, aracnoides y duramadre. La piamadre es una membrana muy vascularizada que reviste íntimamente la médula espinal y el cerebro. La aracnoides es una membrana avascular, íntimamente asociada a la capa, la duramadre; así mismo actúa como barrera para la entrada y salida de fármacos del líquido cefalorraquídeo (LCR), ya que el LCR reside en el espacio espinal. En el espacio espinal están el LCR, los nervios raquídeos, un entramado de trabéculas entre ambas membranas y vasos sanguíneos, que irrigan la médula espinal y extensiones laterales de la piamadre y los ligamentos dentados. En los adultos, la médula espinal finaliza en el borde inferior de L1 pero el espacio espinal continúa hasta S2.

La tercera de las membranas en el canal medular es una membrana fibroelástica organizada al azar que se denomina duramadre (o teca); es la extensión directa de la duramadre craneal y se extiende desde el agujero magno hasta S2. Existe un espacio virtual

entre la duramadre y la aracnoides, es espacio subdural, que solo contiene pequeñas cantidades de líquido seroso, las cuales permiten que ambas membranas se muevan la una sobre la otra. La duramadre está rodeada por otro espacio usado a menudo por los anestesiólogos, el espacio epidural. Dicho espacio se extiende desde el agujero magno hasta el hiato sacro, y rodea a la duramadre por delante, por los lados y por detrás; se encuentra delimitado por delante por los ligamentos longitudinales posteriores, a los lados por los pedículos y los agujeros intervertebrales, y por detrás por el ligamento amarillo. Su contenido comprende raíces nerviosas, así como grasa, tejido areolar, vasos linfáticos y vasos sanguíneos, entre los que se encuentra el plexo venoso de Batson.

Por detrás del espacio epidural se encuentra el ligamento amarillo, que también se extiende desde el agujero magno hasta el hiato sacro; justo por detrás del ligamento amarillo se encuentran las láminas de las apófisis espinosas de los cuerpos vertebrales o los ligamentos interespinosos. Por detrás de dichas estructuras está el ligamento supraespinoso, que se extiende desde la protuberancia occipital externa hasta el cóccix, y que une las apófisis espinosas².

FÁRMACOS ADYUVANTES

En la anestesia neuroaxial es común el uso de fármacos adyuvantes con el fin de prolongar la duración de la anestesia, mejorar la calidad del bloqueo o acelerar su inicio de acción.

Epinefrina

Fue el adyuvante que más se utilizó antes de la llegada de los opioides neuroaxiales. Tiene un efecto vasoconstrictor, aumenta la duración de la anestesia útil con todos los fármacos, si bien el efecto proporcional es mayor con lidocaína, mepivacaína y 2-cloroprocaína; es menor con bupivacaína, levobupivacaína y etidocaína; y es limitado con ropivacaína. Su efecto ha sido puesto en duda por vía intratecal ya que su potencia es suficiente para poner en riesgo la irrigación de la médula espinal².

Opioides

Constituyen la piedra angular para el tratamiento de dolor agudo post-operatorio, especialmente para aquellos pacientes que cursan con dolor moderado a severo ³.

El mecanismo de acción que explica éste resultado analgésico se debe a dos hechos distintos: *presináptico*: inhibe la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y suprime canales de calcio; y, *posináptico*: inhibe la adenilciclasa, activa internamente los canales de K y produce hiperpolarización neuronal ⁴.

Alfa(α)2 agonistas

Las drogas agonistas de los receptores alfa2 ocupan un lugar muy interesante en anestesia neuroaxial ya que estas tienen un mecanismo de acción no mediado por el sistema opioide.

La *clonidina* es un alfa2 agonista cuyo efecto analgésico está relacionado con la estimulación de los adrenorreceptores alfa2 presentes en el asta dorsal medular, modulando de esta manera el mensaje nociceptivo; además produce liberación de neuromoduladores tales como la noradrenalina y la acetilcolina, ejerciendo un efecto de inhibición de la transmisión nociceptiva en el asta dorsal medular (antinocicepción) ⁵. Cuando se utiliza en la vía neuroaxial prolonga el bloqueo motor y sensitivo, a la vez que incrementa la sedación y puede potenciar la hipotensión arterial secundaria al bloqueo simpático propio de la anestesia neuroaxial ².

La *dexmedetomidina* es un agonista alfa2 adrenérgico con propiedades ansiolíticas, sedantes y analgésicas. También disminuye la respuesta simpatoadrenal. Ha sido utilizada en la anestesia y cuidados intensivos por la vía endovenosa y en la actualidad se han realizado algunos trabajos como adyuvante en anestesia y analgesia regional. Como agonista alfa2 adrenérgico utilizado por vía espinal o epidural causa analgesia por liberación espinal de la acetilcolina y óxido nítrico ⁵.

Neostigmina

Éste inhibidor de la acetilcolinesterasa inhibe la degradación de la acetilcolina que induce analgesia. También prolonga e intensifica la analgesia a través de la liberación de óxido nítrico en la médula espinal. Produce náusea y prolongación del bloqueo motor cuando se combina con anestésicos locales ².

Benzodiazepinas

El *midazolam* es la benzodiazepina que ha sido recientemente utilizada, en asociación a los anestésicos locales o sola, como único analgésico en los bloqueos neuroaxiales. El mecanismo de acción analgésico es mediante la estimulación de receptores Acido-Gamma-Amino-Butírico (GABA), los cuales están presentes a nivel del asta dorsal medular ⁵.

MAGNESIO

El magnesio (Mg) es el cuarto mineral más común en el organismo humano, después del fósforo (P), calcio (Ca) y potasio (K) ^{7,8,9}; y el segundo, entre los cationes intracelulares después del K, y el cuarto catión en el plasma después del sodio (Na), K y Ca ¹⁰. Tiene efectos antagonistas con el Ca, y participa en la regulación de diferentes canales iónicos y reacciones de fosforilación; y sirve como cofactor en múltiples reacciones enzimáticas ⁶.

FISIOLOGÍA

El Mg es un ion bivalente, como el Ca, con un peso atómico de 24.312. El cuerpo humano contiene 1 mol (24 g of Mg) ^{7,8,9}.

Se encuentra concentrado en hueso (60%), músculo (20%) y tejidos blandos (20%). Solo una cuarta parte del Mg contenido en hueso y músculo es intercambiable ⁸. El Mg extracelular representa únicamente el 1% del Mg total. El Mg sérico se encuentra dividido en tres fracciones: ionizado (forma activa), unido a proteínas y aquel contenido en complejos

con aniones (fosfatos y citratos). Estas tres fracciones comprenden respectivamente el 65, 27 y 8% del contenido sérico. Tres cuartas partes del magnesio son ultrafiltrables ^{8,10}.

El requerimiento diario de Mg recomendado es 250 a 350 mg (10.4-14.6 mmol) en adultos ^{10,11} y 100 a 150 mg adicionales en niños y embarazadas. Del 30 al 50% del Mg es absorbido en cantidad decreciente desde el intestino delgado hasta el colon ⁸.

Alrededor del 75% del Mg plasmático es filtrado a nivel glomerular. Solo el 5% del Mg filtrado es excretado, con reabsorción de un 15 a 25% en el tubo contorneado proximal y en un 50 hasta 60% en la rama ascendente del asa de Henle ^{9,11}.

El Mg es predominantemente intracelular, existiendo en un 90% unido en forma de moléculas de ATP del citoesqueleto (núcleo, mitocondrias y retículo), en nucleótidos, o complejos enzimáticos. Una proporción pequeña del Mg intracelular (5-14%) se encuentra en forma ionizada. El músculo cardíaco contiene elevadas concentraciones del Mg total (11-17 mmol/L del agua intracelular) ^{8,12}.

Muchas hormonas se encuentran implicadas en la regulación del metabolismo del Mg: Hormona paratiroidea (PTH), calcitonina, vitamina D, insulina, glucagón, epinefrina, hormona antidiurética, aldosterona y hormonas sexuales. La PTH y la vitamina D incrementan la absorción intestinal del Mg, la PTH favorece la reabsorción renal de Mg y facilita su recaptura ósea; la insulina incrementa la entrada a la célula del Mg; y el glucagón es propicio para su absorción renal ^{13,14}.

Propiedades fisiológicas celulares del Mg

Acción en membranas y bombas de membrana

El Mg interviene en la activación de la Ca ATPasa y Na-K ATPasa, involucradas en el intercambio iónico transmembranal durante las fases de despolarización y repolarización. La deficiencia de Mg afecta la acción de las bombas ATPasa y produce una reducción del ATP intracelular; así como, un incremento en las concentraciones de Na y Ca, y una

reducción en las concentraciones de K. Así, de esta manera, parece actuar como un estabilizador de la membrana celular y de las organelas intracitoplásmicas ¹⁵.

Acción sobre los canales iónicos

El Mg actúa como regulador de diferentes canales iónicos. Una concentración baja de Mg permite que el K abandone la célula, alterando la conducción y el metabolismo celular ^{11,15}. El Mg también ejerce sus efectos en los canales tipo L potencial-dependientes del Ca en la membrana y retículo sarcoplásmico; una acción antagonista competitiva directa en contra la afluencia de Ca. El Mg limita la salida de Ca del retículo sarcoplásmico, el principal sitio de almacenamiento intracelular de Ca ¹⁵. El Mg es un bloqueador de los canales de Ca y un modulador de la actividad del canal de Ca; lo cual significa que un incremento en el Ca intracelular ocurre durante la hipomagnesemia ^{8,11}.

Activación enzimática

El Mg libre intracelular se encuentra involucrado en reacciones de energía y fosforilación; y es necesario para la activación de cientos de reacciones enzimáticas que involucran ATP ¹⁵. Los fosfatos inorgánicos y ATP celular disminuyen el Mg libre; mientras que, la conversión de ATP a ADP lo incrementa ⁹. La deficiencia intracelular de Mg está relacionada con el daño de muchas enzimas que utilizan enlaces de fosfato de alta energía, como en el caso del metabolismo de la glucosa ⁸.

EFFECTOS CLÍNICOS DEL Mg

Efectos cardiovasculares

El Mg tiene un efecto indirecto en las células del músculo cardíaco inhibiendo el incremento de Ca en la troponina C de los monocitos, y por eso, influenciando la contractilidad miocárdica. El Mg, debido a sus propiedades antiCa, causa un efecto inotrópico negativo dosis-dependiente ¹⁶. En estudios *in vitro*, en aorta aislada, la ausencia de Mg potencia el efecto vasoconstrictor de la angiotensina y acetilcolina; y la

hipermagnesemia induce relajación del músculo liso ¹⁷. El papel del Mg en los movimientos transmembranales del Ca y la activación de la adenilciclasa, involucrada en la síntesis del adenosin monofosfato cíclico (AMP), que es un vasoconstrictor, podría explicar en parte éste efecto. La hipomagnesemia induce un incremento del tono vascular y está asociado con una reducción en el AMP cíclico ¹⁸.

La deficiencia de Mg juega un papel importante en la patogénesis de una variante de angina o vasoespasmo coronario, una infusión de Mg puede producir dilatación coronaria, lo que suprime en parte, éste vasoespasmo coronario, el cual, está dado por la inducción de acetilcolina en aquellos pacientes con angina de pecho producida por vasoespasmo coronario ¹⁹.

En estudios en perros anestesiados, se ha observado una disminución de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial dosis dependiente después de la infusión de Mg ²⁰. Los estudios hemodinámicos humanos han mostrado un efecto vasodilatador periférico (predominantemente arteriolar) ^{21,22}; después de una infusión rápida de 3 a 4 gr de Sulfato de Mg, se presentó una disminución de presión arterial sistólica, en relación con una disminución de las resistencias vasculares sistémicas. Los efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos compensan lo anterior mediante el incremento del índice cardíaco, mientras que las resistencias vasculares pulmonares permanecen sin cambios ²¹.

Las alteraciones en el movimiento intracelular iónico producido por dismagnesemia pueden afectar la excitabilidad de las células cardíacas del tejido nodal, responsable de trastornos del ritmo ¹⁵.

Músculo y transmisión neuromuscular

El Ca y el Mg tienen un efecto opuesto en el músculo. La hipomagnesemia estimula la contracción, mientras que la hipocalcemia induce relajación ²³. La transmisión neuromuscular se ve alterada por el efecto preponderante presináptico, así como el efecto posináptico. El Mg actúa competitivamente bloqueando la entrada de Ca en las

terminaciones presinápticas. La liberación presináptica de la acetilcolina disminuye por altas concentraciones de Mg, alterando la transmisión neuromuscular ^{10,23}. El Mg disminuye el efecto de la acetilcolina en los receptores posinápticos musculares y se ha observado que incrementa el umbral de excitación neuronal. La hipomagnesemia induce hiperexcitabilidad neuromuscular ⁹, mientras que la hipermagnesemia causa debilidad; así como una reducción o una abolición de los reflejos tendinosos profundos. El exceso en las concentraciones séricas de Mg produce una inhibición progresiva de la liberación de catecolaminas de las terminaciones nerviosas adrenérgicas, médula adrenal y fibras simpaticomiméticas adrenérgicas posoperatorio-ganglionares ^{23,24}.

Sistema nervioso central

El antagonismo de los receptores de N-Metil-D-Aspartato (NMDA) previene la sensibilización central inducida por la estimulación nociceptiva, y neutraliza la hipersensibilización una vez que esta se ha establecido mediante el bloqueo de la activación del receptor de NMDA del asta dorsal inducido por transmisores como Glutamato y Aspartato ²⁵.

La propiedad del Mg como antagonista no competitivo de los receptores de NMDA es la base de los estudios de su efecto como adyuvante en la analgesia perioperatoria. Su efecto inhibitorio de Ca a nivel central causa vasodilatación central y actúa contra el vasoespasmo. La inhibición de los receptores NMDA y el incremento en la producción de prostaglandinas inhibitorias inducidas por el Mg, podrían ser la causa de su efecto anticonvulsivante ⁶.

Otros efectos clínicos

El Mg tiene un efecto broncodilatador, los mecanismos de acción por lo que se cree que actúa son: acción inhibitoria de la contracción músculo liso, la liberación de histamina de los mastocitos y la liberación de la acetilcolina de las terminaciones nerviosas colinérgicas

^{10,26}.

ADMINISTRACIÓN DEL Mg

El Mg puede ser administrado por vía oral, intravenosa, y actualmente se han comenzado a utilizar la vía de administración peridural e intratecal. También puede realizarse la administración intramuscular de Mg, sin embargo resulta dolorosa.

Existen disponibles dos formas de Mg inyectable: clorhidrato de Mg y sulfato de Mg.

Diez mililitros de una solución al 10% de clorhidrato de Mg proporcionan 1 gr de sales de Mg (= 118 mg= 9 mEq= 4.5 mmol), y diez mililitros de una solución al 10% de sulfato de Mg proporcionan 1 gr de sales de Mg (= 98 mg= 8.12 mEq= 4.06 mmol) ^{11,27}.

INDICACIONES TERAPEUTICAS DEL Mg EN ANESTESIOLOGÍA

Inducción anestésica

El estrés de la intubación endotraqueal se asocia con la liberación de catecolaminas. El Mg reduce esta liberación de la médula y terminaciones nerviosas. En un estudio comparativo, los pacientes recibieron tiopental y succinilcolina con o sin sulfato de Mg durante la inducción; los pacientes que recibieron Mg mostraron un menor incremento de la frecuencia cardiaca y la presión arterial después de la intubación. Las concentraciones plasmáticas de epinefrina y norepinefrina fueron notablemente menores en el grupo Mg ²⁸.

Analgesia perioperatoria

El uso del Mg en el contexto de analgesia perioperatoria es nuevo. Esta aplicación se ha basado en sus propiedades antagonicas del receptor de NMDA y sus propiedades inhibitorias de los canales de Ca. Los bloqueadores de los canales de Ca han mostrado efectos antinociceptivos en animales y potenciación del efecto de la morfina en pacientes con dolor crónico. El antagonismo de los receptores NMDA puede prevenir la inducción de sensibilización central y neutralizar la hipersensibilidad ²⁹.

El estudio de Tramer *et al.* demuestra claramente el valor del Mg como adyuvante en la analgesia posoperatorio. Los pacientes que recibieron Mg requirieron menos morfina, tuvieron menor disconfort y durmieron mejor durante las primeras 48 hrs que aquellos que recibieron solo morfina ²⁹. Koining *et al.* reportó resultados similares con la disminución del uso de analgésicos transoperatorios y posoperatorios en el grupo que recibió Mg preoperatorios y transoperatorios ³⁰. En ambos estudios, las concentraciones plasmáticas posoperatorias de Mg se encontraban muy disminuidas en el grupo control (valores cercanos a la hipomagnesemia), pero se incrementaron considerablemente en el grupo con Mg ^{6,29,30}.

Parece claro que el Mg reduce el uso de medicamentos morfínicos, así como sus efectos secundarios, cuando es administrado en el preoperatorio y transoperatorio en asociación con éstos medicamentos durante la operación. A pesar, de que estas observaciones clínicas podrían argumentar a favor de la eficacia antinociceptiva del sulfato de Mg intravenoso, la administración intravenosa del Mg no parece estar asociada con un incremento correspondiente en las concentraciones de éste ion en el líquido cefalorraquídeo (LCR) ³¹, a pesar de que éste sea probablemente su verdadero sitio de acción ³². Persiste incierto, el mecanismo por el cual el Mg atraviesa la barrera hematoencefálica ³³. Observaciones recientes han mostrado que el organismo humano mantiene concentraciones normales de Mg en LCR, aún en presencia de cambios en la barrera hematoencefálica y en hipermagnesemia sistémica inducida ³⁴.

Un estudio reciente sugiere que la administración intratecal del sulfato de Mg como adyuvante podría ser útil en la analgesia intratecal con morfina ³⁵. Para obtener una concentración clínicamente efectiva de Mg en los receptores NMDA de la médula espinal, algunos han sugerido la inyección de sulfato de Mg directamente en el espacio espinal. La administración directa intratecal del sulfato de Mg prolonga la acción de la anestesia espinal en experimentos animales ^{32,35,36} y humanos ^{25,37,38}. Esta ruta de administración ha demostrado ser clínicamente segura en humanos ^{37,38}, y su perfil de seguridad ha sido evaluado en múltiples ensayos experimentales, incluyendo análisis histopatológicos ^{39,40}.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El dolor es producido por un aumento exacerbado de las vías nociceptivas con gran liberación de neuropéptidos, neurotransmisores y prostaglandinas, capaces de mantener la estimulación de nociceptores periféricos y centrales, así como de crear contracturas reflejas, círculos viciosos y alteraciones vasomotoras simpáticas.

El dolor posoperatorio es una variante del dolor agudo, es de los que peor se tratan, tiene una duración de horas o incluso días, produce ansiedad y angustia, y puede condicionar un comportamiento adverso ante una nueva intervención quirúrgica, debido a que, tradicionalmente su tratamiento ha sido limitado, con carencias y en muchas ocasiones se le ha considerado "normal".

La deficiencia o ausencia de analgesia en el periodo post-operatorio produce efectos deletéreos en el paciente, a nivel respiratorio, cardiovascular y neuroendócrino.

La respuesta del paciente al dolor post-operatorio se acompaña de una cascada neuroendócrina, incrementa la secreción de cortisol, catecolaminas y otras hormonas del estrés, se manifiesta con taquicardia, hipertensión, disminución del flujo sanguíneo regional, alteraciones de la respuesta inmune, hiperglucemia, lipólisis y balance nitrogenado negativo.

El dolor post-operatorio, sus manifestaciones neuroendócrinas y clínicas, juegan un papel importante para que se aumente la morbilidad y predisponga a la mortalidad en el periodo posoperatorio.

JUSTIFICACIÓN

El tratamiento multimodal del dolor no es más que una combinación de dos o más fármacos y/o métodos analgésicos, con el fin de potenciar la analgesia y disminuir los efectos colaterales de los analgésicos administrados. Se han utilizado opiáceos, benzodiazepinas, agentes anticolinesterasa, alfa 2 agonistas, betabloqueadores y anestésicos locales por vías epidural e intratecal. en fechas recientes se ha usado Sulfato de Magnesio ($MgSO_2$), con el propósito de incrementar la calidad de analgesia trans-operatoria y post-operatoria. se ha asociado con un bloqueo o inhibición de los receptores NMDA.

Los bloqueadores del receptor NMDA previenen la sensibilización central. inducida por la estimulación nociceptiva periférica, y la neutraliza una vez que se establece mediante el bloqueo de la activación del receptor NMDA del asta dorsal por transmisores aminoácidos excitatorios como el Glutamato y el Aspartato.

El $MgSO_2$ es un antagonista no competitivo de receptor NMDA, pese a que numerosos estudios argumentan a favor de su eficacia antinociceptiva por vía intravenosa. no parece que haya asociación con un incremento de éste ion en LCR, que es el lugar probable. de su verdadero sitio de acción. La administración directa peridural e intratecal de $MgSO_2$ prolonga la acción de la anestesia regional y disminuye los requerimientos de opiáceos durante el posoperatorio. hay múltiples ensayos clínicos. en lo que se ha usado éste fármaco por vía epidural e intratecal. por lo cual. su uso en humanos es seguro.

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

Hipótesis

El $MgSO_4$ administrado por vía intratecal y peridural es útil para reducir la EVA, el consumo de analgésicos en el periodo post-operatorio, y proveer una mejor respuesta hemodinámica que el grupo control.

Objetivo principal

Evaluar la calidad analgésica del $MgSO_4$ intratecal y peridural, a través de la medición del dolor con la EVA y el consumo de analgésicos en el periodo post-operatorio inmediato, a las 6, 12, 24 y 36 hrs.

Objetivos secundarios

1. Evaluar las variables fisiológicas de los pacientes: presión arterial sistólica y diastólica, presión arterial media, frecuencia cardiaca.
2. Cuantificar el tipo, cantidad y vía de administración de analgésicos en el periodo post-operatorio.
3. Evaluar el confort, mediante la escala de discomfort de Hannallah, de los pacientes en el periodo posoperatorio inmediato, a las 6, 12, 24 y 36 hrs.
4. Evaluar el tiempo en el que se presenta el dolor en los pacientes post-operados.
5. Evaluar el estado de alerta y condiciones físicas al salir del quirófano con la escala de Aldrete.
6. Cuantificar en el laboratorio la concentración de Mg sérico a las 24 hrs del post-operatorio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Ensayo clínico controlado aleatorizado.

Lugar y duración

Se llevará a cabo del 1º de Septiembre del 2008 hasta completar el tamaño de la muestra, en los servicios de Traumatología y Ortopedia y Anestesiología del Hospital “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

Universo

Todos los pacientes mayores de 18 años, ASA I-II, sometidos a cirugía de traumatología de miembros inferiores, que se lleven a cabo en éste hospital.

Tamaño de la muestra

El cálculo del tamaño de la muestra de forma ideal, debe ser estimado a partir de un estudio piloto, en el que se obtenga la diferencia de las medias de los tratamientos, la varianza de la población de donde se obtenga el piloto, y dicho sea de paso, el número mínimo para un estudio piloto es de 20 pacientes por tratamiento de acuerdo con Cohen. La potencia del estudio, al 95% de nivel de confianza, a dos colas y con una alfa de 0.05. Hay una forma empírica (hasta cierto punto) que fué descrito en estudios en los que hay múltiples variables explicativas como lo es aquí (fenómenos biológicos), se estima por tanto 20 pacientes por cada variable independiente, lo cual suma un total de 60 pacientes de acuerdo a Peduzzi, Concato, Fainstein y colaboradores^{41,42,43}.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años. ASA I-II, sometidos a cirugía de traumatología de miembros inferiores.
- Que acepten participar en éste estudio y firmen el consentimiento informado.
- Que cuenten con exámenes pre-operatorios, incluyendo electrolitos séricos completos (Na, K, Ca, Mg y Cl).

Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años.
- Clasificación de ASA mayor de II.
- Disfunción orgánica mayor.
- Bloqueo auriculoventricular.
- Alergias al fármaco conocidas previamente.
- Que hayan recibido bloqueadores de los canales de calcio.
- Niveles de Mg pre-operatorios fuera del rango normal (1.2-2.5 mg/dl).
- Contraindicaciones absolutas y relativas para anestesia espinal.

Criterios de eliminación

- Falla en la colocación del bloqueo EPI-SA y utilización de otra técnica anestésica.
- Complicaciones trans-operatorias que impidan al paciente continuar con el protocolo, que no pueda colaborar con las valoraciones post-operatorias.
- Abandono del paciente del protocolo por decisión propia.

VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLES DEPENDIENTES

Principal

1. Dolor post-operatorio. Variable que evalúa la presencia de dolor durante el post-operatorio, se evaluará por medio de la EVA de 100 puntos, medida en escala continua.

Secundarias

1. Estado hemodinámico. Grupo de variables que evalúa las condiciones trans-operatorio y post-operatorio de los pacientes a que se les aplican las variables explicativas (experimental y control), se evaluarán, la presión arterial sistólica y presión arterial media en mmHg y la frecuencia cardíaca en latidos por minuto, como escalas continuas.
2. Requerimiento de analgésicos. Variable que evalúa el tipo, cantidad y vía de administración de analgésicos opiáceos y analgésicos no esteroideos en el periodo post-operatorio inmediato, a las 6, 12, 24, 36 hrs. Se medirá como variable categórica.
3. Condiciones de Confort. Variable que evalúa si las pacientes están ansiosas, quejumbrosas, verborreicas, a través del requerimiento de sedantes. Variable dicotómica, que se expresa, se presentó o no se presentó, en el periodo post-operatorio inmediato, a las 6, 12, 24, 36 hrs.
4. Inicio del dolor. Es la estimación del momento en el tiempo, en el que aparece el dolor, se medirá como escala continua en minutos.
5. Condiciones de salida del paciente. Variable que evalúa la situación que enlaza los signos vitales, respiración, coloración, conciencia y movilidad de las extremidades, se medirá con la escala de Aldrete como escala continua.

6. Mg sérico. Variable que explora la concentración de Mg en la sangre de los todos los pacientes (los tres grupos), se evaluará como escala continua.

Variables independientes

1. **Control.** Bloqueo mixto: Bloqueo espinal bupivacaina + fentanil, y bloqueo peridural agua inyectable.
2. **Experimental 1.** Bloqueo mixto: Bloqueo espinal bupivacaina + fentanil + MgSO₄, y bloqueo peridural agua inyectable.
3. **Experimental 2.** Bloqueo mixto: Bloqueo espinal bupivacaina + fentanil y bloqueo peridural MgSO₄.

Variables potencialmente confusoras

1. Edad. Aleatorización y análisis
2. Peso. Aleatorización y análisis
3. Tipo de cirugía. Aleatorización y análisis
4. Trauma quirúrgico. Aleatorización y análisis
5. Medicación analgésica previa a la cirugía. Aleatorización y análisis
6. Comorbilidad (HAS, DM2, Obesidad). Aleatorización y análisis

METODOLOGÍA

Se realiza visita preanestésica al paciente y se explica acerca de los objetivos y protocolo, obteniéndose el consentimiento informado, y se le enseña como utilizar la escala visual análoga (EVA) de 100 puntos.

Los pacientes se asignan en forma aleatoria a alguno de los tres grupos para recibir $MgSO_4$ como adyuvante para la anestesia espinal ($MgSO_4$ BSA), $MgSO_4$ como adyuvante para la anestesia peridural ($MgSO_4$ BPD) o bloqueo mixto solo, sin $MgSO_4$ (control).

Procedimiento

1. Se administra premedicación a los pacientes con ranitidina 50 mgs, metoclopramida 10 mgs y ketoprofeno 100 mgs, la precarga es con solución de cloruro de sodio al 0.9% 10 ml/kg peso, previo a la aplicación del bloqueo.
2. Se seguirá la secuencia de números aleatorios una vez que sean captados e ingresados los sujetos al estudio y serán asignados a tres grupos de tratamiento.
3. A los tres grupos se les realiza tanto bloqueo epidural como subaracnoideo (Bloqueo mixto).
4. Se introduce una aguja 17 Touhy en el espacio vertebral L2-L3 o L3-4, por vía media, se utiliza la técnica de pérdida de la resistencia, y se coloca el catéter peridural con dirección cefálica y se retira la aguja de Touhy.
5. Posteriormente, en el mismo espacio de la punción anterior, se introduce una aguja espinal 26 Quincke, hasta obtener retorno del Líquido Céfalo Raquídeo (LCR). Todos los grupos, recibirán por vía intratecal 12.5 mgs de bupivacaina hiperbárica (2.5 ml) más 20 mcgs de fentanil (0.4 ml). En el grupo de $MgSO_4$ intratecal se administrará además 50 mgs de solución al 10% de $MgSO_4$ (0.5 ml); y en el grupo peridural y control 0.5 ml de solución cloruro de sodio al 0.9%, para igualar el volumen de administración por vía intratecal.

6. En el grupo que recibirá $MgSO_4$ epidural se administra 150 mgs (1.5 ml) de solución al 10% de $MgSO_4$ aforados en 5 ml de solución cloruro de sodio al 0.9% vía epidural; y en el grupo espinal y control se administran 5 ml de solución cloruro de sodio al 0.9%.
7. El control del dolor post-operatorio se realiza con la administración de ketoprofeno 50 mgs IV c/8 hrs, más tramadol 50 mgs IV c/8 hrs. Se indica dosis de rescate con 50 o 100 mgs IV de tramadol en caso de dolor.
8. Se efectuará una evaluación por un observador independiente de: regresión del bloqueo motor y sensitivo; inicio del dolor; de la FC, TA, EVA y Escala de Confort de Hannallah; así como, el consumo de analgésicos (AINEs y opioides) en el periodo post-operatorio inmediato, a las 6, 12, 24 y 36 hrs.

ANALISIS ESTADÍSTICO

1. Análisis exploratorio de los datos.
2. Pruebas de normalidad de los residuos de los datos.
3. Análisis de homogeneidad de las varianzas.
4. Análisis efectuado con R versión 2.8.1 al 95% nivel de confianza. Análisis de medidas repetidas con modelos mixtos implementado en el paquete nlme. Análisis de varianza (ANOVA). Análisis Post-Hoc.

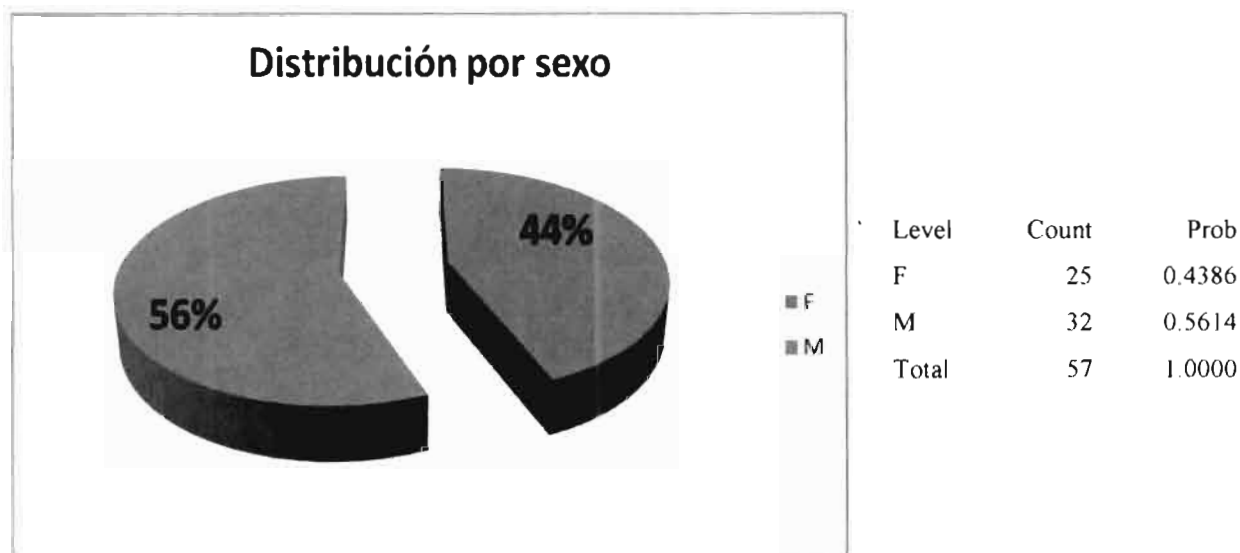
ASPECTOS ÉTICOS

Hay estudios previos, en los que se ha usado el $MgSO_4$ y no hay riesgos adicionales para su uso en humanos, diferentes a los riesgos de los anestésicos locales en sitios como el espacio epidural y espacio espinal.

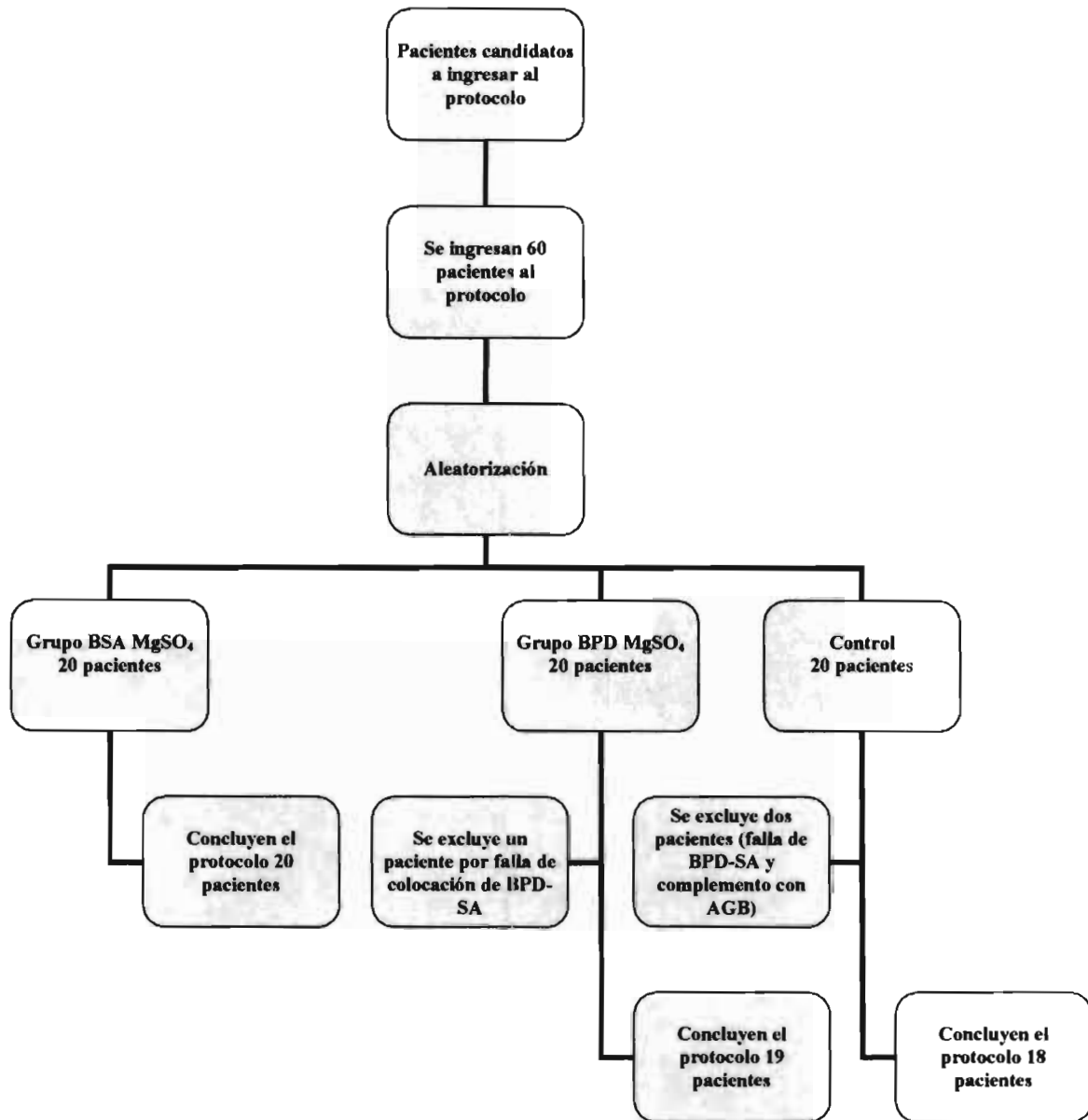
RESULTADOS

Se llevó a cabo un estudio controlado, prospectivo y aleatorizado, en el Hospital Central “Ignacio Morones Prieto” de septiembre del 2008 a enero del 2009.

Se incluyeron 60 pacientes, de los cuales, 25 (43.9%) correspondieron al género femenino y 32 (56.1%) al género masculino. El promedio de edad fue de 46.85 años (18 a 86 años).



De los 60 pacientes 57 finalizaron el estudio (20 BSA MgSO₄, 19 BPD MgSO₄, 18 control). De los tres pacientes excluidos, uno pertenecía al grupo BPD MgSO₄ (falla en la colocación del bloqueo mixto) y dos al grupo control (uno por falla en la colocación del bloqueo mixto y uno por complementación con AGB).



Organigrama de los pacientes ingresados en el protocolo.

No se observaron diferencias en las variables demográficas, variables cardio-vasculares, ASA, y niveles de Mg entre los tres grupos del estudio.

	BSA MgSO₄	BPD MgSO₄	Control	P
Pacientes (%)	33.33	35.09	31.58	
Mujeres <i>n</i>	8	9	8	0.981
Hombres <i>n</i>	11	11	10	0.981
Edad (años)	44.25±19.68	45.16±22.5	54.11±22.35	0.31
TAS inicial (mmHg)	124.7±16.699	132±12.841	121.7±9.852	0.065
TAD inicial (mmHg)	75.75±4.983	77±6.316	75±5.145	0.54
FC inicial (l/min)	76.5±6.436	76±8.11	73.28±6.134	0.32
ASA I	10	10	7	0.675
ASA II	9	10	11	0.675
Mg Pre-Qx (mg/dL)	1.585±0.2135	1.575±0.2089	1.561±0.2403	0.95
Mg Post-Qx (mg/dL)	1.611±0.2054	1.647±0.1790	1.616±0.1683	0.8

Todo el análisis fue efectuado con R versión 2.8.1^{50,51} al 95% nivel de confianza. El análisis efectuado fue de medidas repetidas con modelos mixtos⁵² que esta implementado en el paquete nlme⁵³.

Hubo cinco modelos analizados con las variables de respuesta TAS, TAD, FC, EVA y Hannallah. En cada modelo las variables explicativas en el modelo máximo fueron: grupo, sexo, edad, ASA, cirugía, TAS inicial, TAD inicial, FC inicial, Mg pre-Qx, Mg post-Qx, Aldrete, efectos secundarios, dosis cateter, termino bloqueo sensitivo, termino bloqueo motor, inicio de dolor, Med. tiempo, tiempo al cuadrado y la interacción entre tiempo y grupo. Dos versiones de cada modelo fue efectuado: el primero con los valores basales como covariable y el segundo con los valores basales como medidas repetidas.

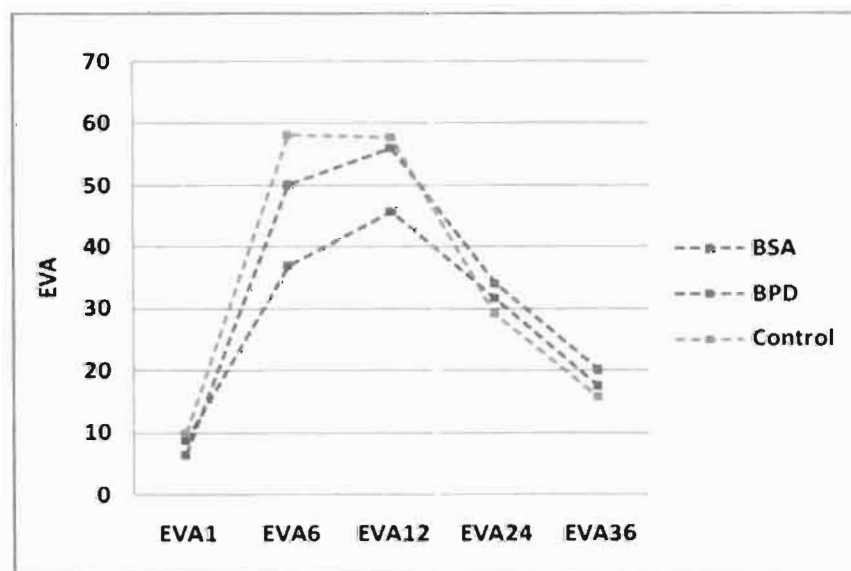
El “mejor” modelo fue determinado serialmente al eliminar la variable con la mayor probabilidad no significativa del modelo hasta que todas las variables que quedaron fueron significativas ⁵⁴.

El mejor modelo en cada caso fue el modelo con el mayor R cuadrado multiple

EVA

No hubo evidencia de heterogeneidad de las matrices de varianzas y covarianzas. No hubo evidencia de un efecto Markov y una transformación necesaria para lograr independencia. El tiempo tiene una relación cuadrática. No hubo evidencia que el grupo fue significativo. No hubo evidencia de interacción entre grupo y tiempo.

Grafica 1.- Variación de EVA por grupo.



Grafica 2.- Variación de EVA por grupo.

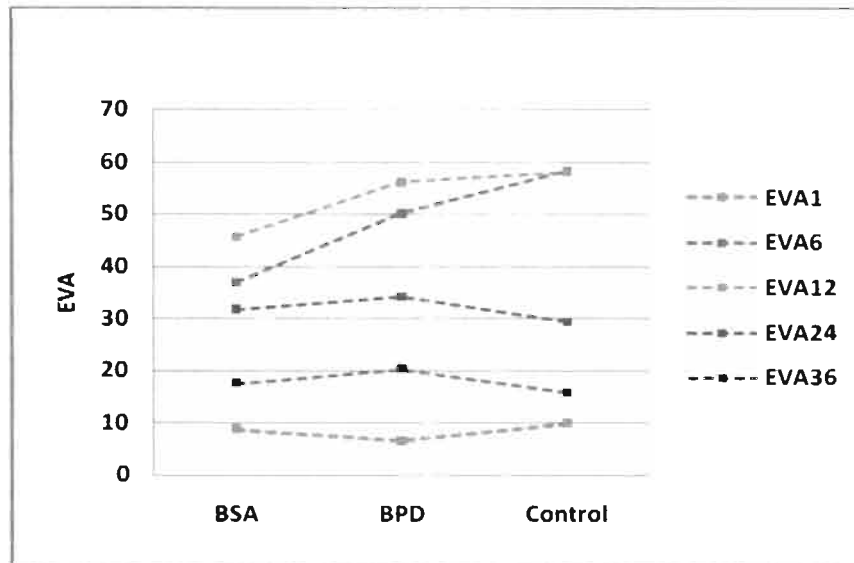


Tabla 1.- Variación de EVA por grupo.

	EVA1	EVA6	EVA12	EVA24	EVA36
BSA	8.75	36.9	45.65	31.65	17.45
BPD	6.526	50.1	56	34.11	20.21
Control	9.889	58.2	57.89	29.22	15.72

Tabla 2.- Comparación de EVA entre grupos.

	Estimate STd	Error z	Value	P
BSA-BPD	-1.1326	3.5783	-0.317	0.946
Control-BPD	0.9474	3.7864	0.250	0.966
Control-BSA	2.0800	3.6837	0.565	0.839

Hannallah

Existe interacción entre Grupo y tiempo por lo cual es necesario analizar cada punto en tiempo por separado.

Tiempo 1

No existe evidencia que el grupo es significativo. R^2 múltiple = 0.328

Tiempo 6

El grupo es significativo. Las medias de Hannallah con BSA y BPD son diferentes. Las medias de Hannallah con Control y BPD son diferentes. No existe evidencia que las medias de Hannallah con Control y BSA sean diferentes. TAS inicial, termino de bloqueo motor, y son significativos. R^2 múltiple = 0.835

Tiempo12

No existe evidencia que el grupo es significativo. R^2 múltiple = 0.739

Tiempo24

El grupo es significativo. Las medias de Hannallah con BSA y BPD son diferentes. No existe evidencia que las medias de Hannallah con Control y BPD sean diferentes. No existe evidencia que las medias de Hannallah con Control y BSA son diferentes. R2 múltiple = 0.699

Tiempo36

No existe evidencia que el grupo es significativo. R2 múltiple = 0.771

Grafica 3.- Variación de Confort por grupo.

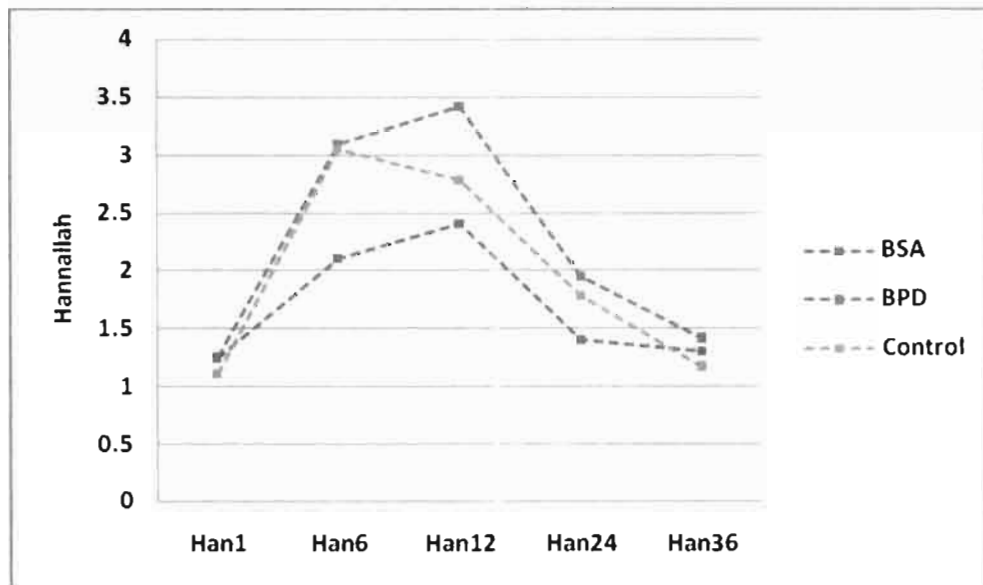


Tabla 3.- Variación de Confort por grupo.

	Han1	Han6	Han12	Han24	Han36
BSA	1.25	2.1	2.4	1.4	1.3
BPD	1.26	3.1	3.42	1.95	1.42
Control	1.11	3.05	2.78	1.78	1.17

TAS

Hubo heterogeneidad de las matrices de varianzas y covarianzas y una transformación necesaria para lograr normalidad. Hubo un efecto Markov y una transformación necesaria para lograr independencia. Hubo una relación de tiempo cuadrática. No existe evidencia que las medias de TAS son significativas para los diferentes grupos. No existe evidencia de interacción entre grupo y tiempo.

Grafico 4.- Variación de TAS por grupo

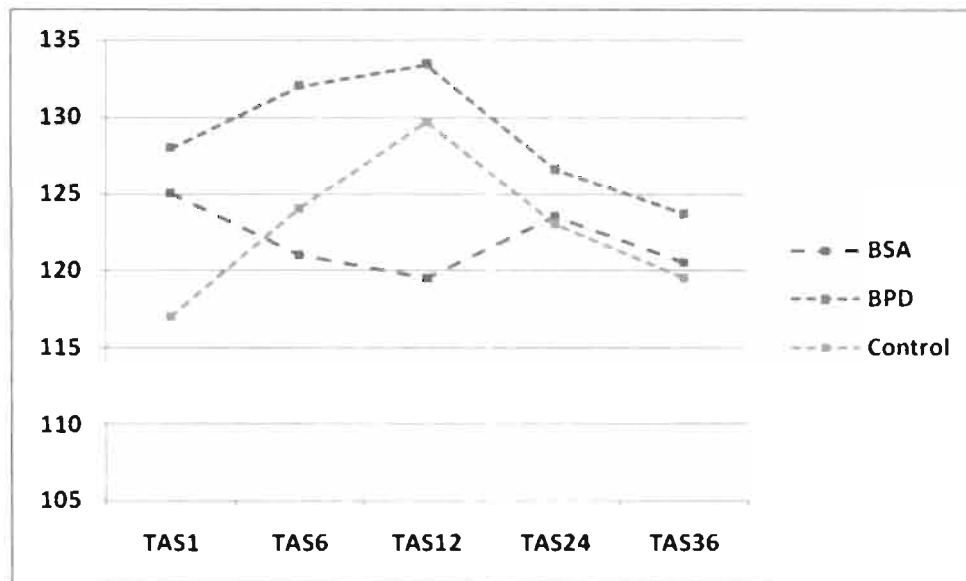


Tabla 4.- Variación de TAS por grupo

	TAS1	TAS6	TAS12	TAS24	TAS36
BSA	125	121	119.5	123.5	120.5
BPD	128	132	133.4	126.6	123.7
Control	117	124	129.7	123.1	119.5

TAD

No hubo heterogeneidad de las matrices de varianzas y covarianzas. Hubo un efecto Markov y una transformación necesaria para lograr independencia. Hubo una relación de tiempo cuadrática. El grupo fue significativo, las medias de TAD con BSA y BPD son diferentes, no existe evidencia que las medias de TAD con Control y BPD sean diferentes, no existe evidencia que las medias de TAD con Control y BSA sean diferentes. No existe evidencia de interacción entre grupo y tiempo.

Grafica 5.- Variación de la TAD por grupo.

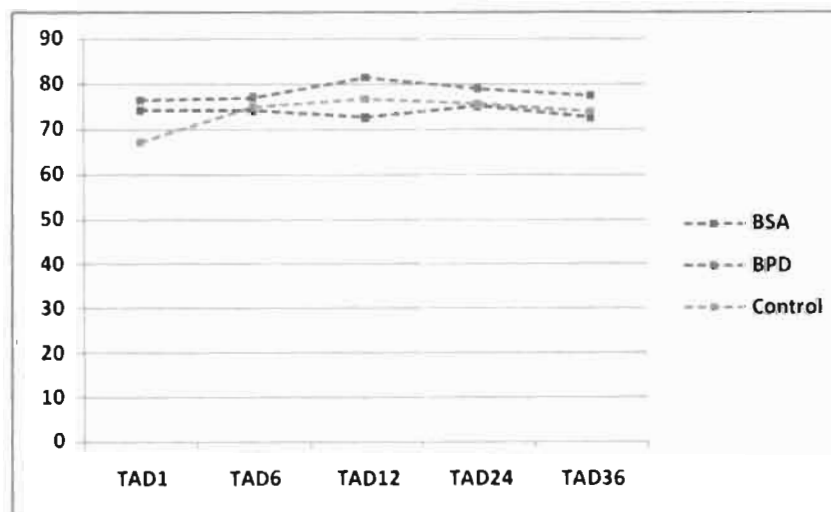


Tabla 5.- Variación de la TAD por grupo.

	TAD1	TAD6	TAD12	TAD24	TAD36
BSA	74.1	74	72.5	75	72.5
BPD	76.5	77.1	81.32	78.95	77.37
Control	67.08	74.96	76.67	75.56	73.94

Grafica 6.- Variación de la TAM por grupo.

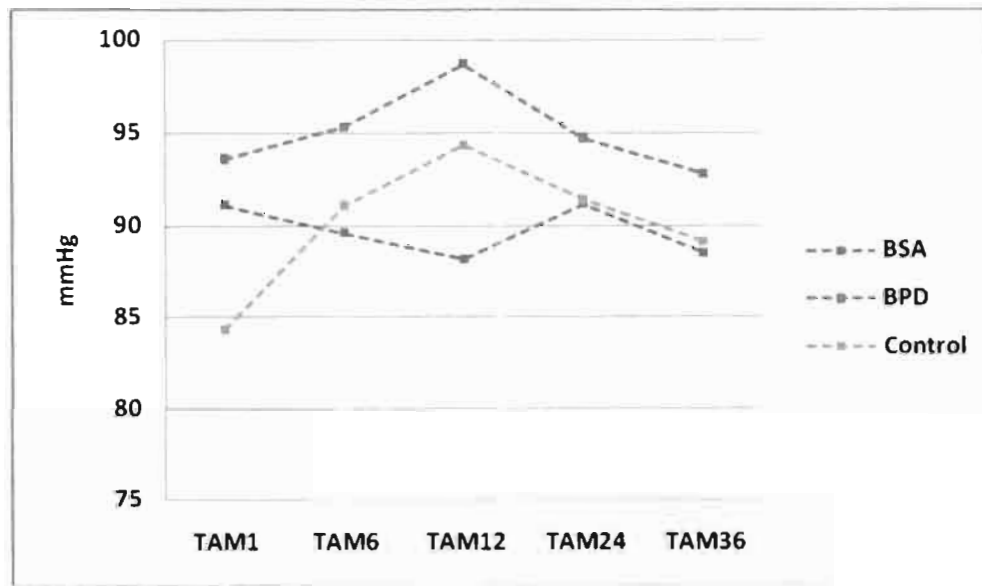


Tabla 6.- Variación de TAM por grupo.

	TAM1	TAM6	TAM12	TAM24	TAM36
BSA	91.1	89.6	88.17	91.17	88.5
BPD	93.6	95.3	98.68	94.7	92.81
Control	84.3	91.1	94.35	91.39	89.13

FC

Hubo heterogeneidad de las matrices de varianzas y covarianzas y una transformación necesaria para lograr normalidad. Hubo un efecto Markov y una transformación necesaria para lograr independencia. No existe evidencia de una relación de tiempo cuadrática. El grupo no fue significativo. No existe evidencia de interacción entre Grupo y tiempo.

Grafica 7.- Variación de la FC por grupo.

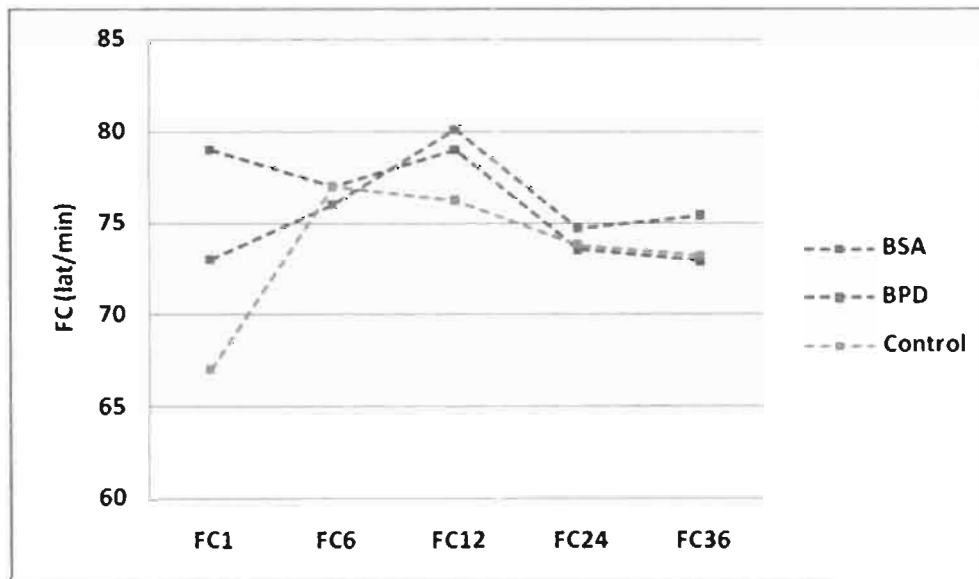


Tabla 7.- Variación de la FC por grupo.

	FC1	FC6	FC12	FC24	FC36
BSA	79	77	79	73.5	72.9
BPD	73	76	80.1	74.7	75.4
Control	67	77	76.2	73.8	73.2

INICIO DE DOLOR

Se observa diferencias significativas entre los grupos respecto al inicio del dolor. El grupo BSA MgSO₄ presenta el inicio de dolor mas tardío (media 313.8'), seguido del grupo BPD MgSO₄ (media 300.5') y finalmente el grupo control (media 216.8'). Siendo esta diferencia significativa estadísticamente entre grupo control-BSA ($p = 0.0004$) y entre grupo control-BPD ($p = 0.0029$), no habiendo significancia entre grupo BSA-BPD ($p = 0.8399$).

Grafica 8.- Inicio de dolor por grupo.

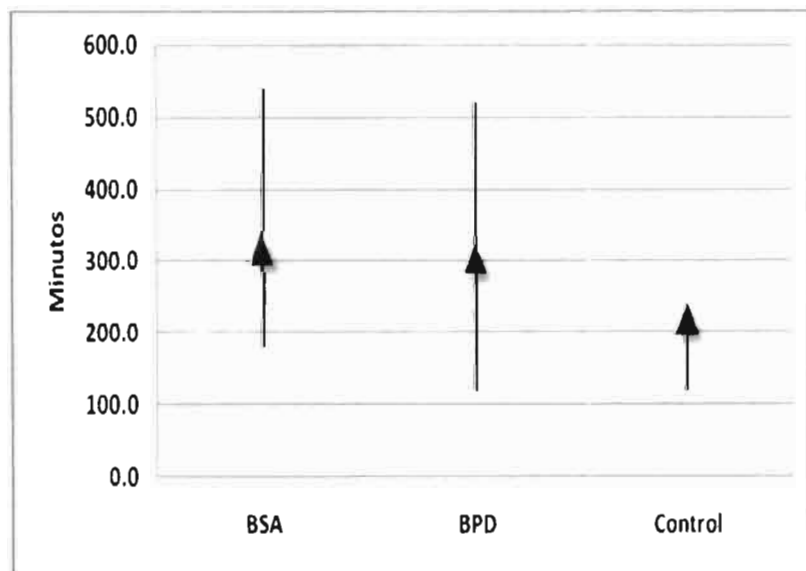


Tabla 8.- Inicio de dolor

	Media
BSA	313.8
BPD	300.5
Control	216.8

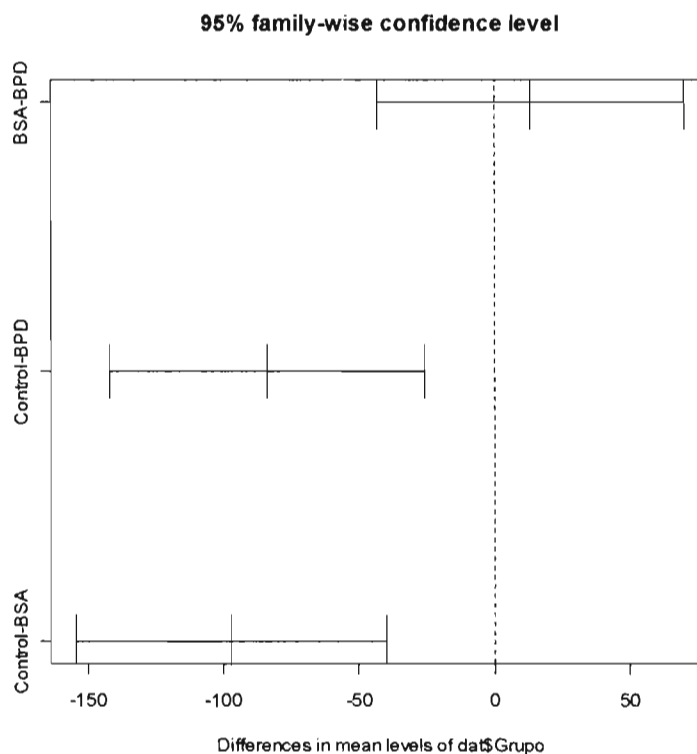
Tabla 9.- Variación de inicio de dolor.

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	P
Dat group	2	102516	51258	9.25	0.00028
Residuals	54	289687	5365		

Tabla 10.- Comparación entre grupos inicio de dolor.

	Dif	Lwr	Upr	P
BSA-BPD	13.22	-43.32	69.77	0.8399
Control-BPD	-83.69	-141.75	-25.63	0.0029
Control-BSA	-96.92	-154.27	-39.57	0.0004

Gráfico 9.- Comparación entre grupos inicio de dolor.



CONSUMO DE ANALGÉSICOS

Se observan diferencias significativas en el consumo total de tramadol entre los diferentes grupos. Presentando el menor consumo del mismo el grupo BSA MgSO₄ (media 190 mgs), seguido del grupo BPD MgSO₄ (media 250 mgs), y finalmente el de mayor consumo el grupo control (252.8 mgs). Siendo significativa estadísticamente la diferencia entre grupo BSA-control ($p = 0.0289$) y entre grupo BSA-BPD ($p = 0.0466$).

No se observan diferencias significativas entre los tres grupos respecto al consumo de AINEs.

Grafica 10.- Consumo total de analgésicos por grupo.

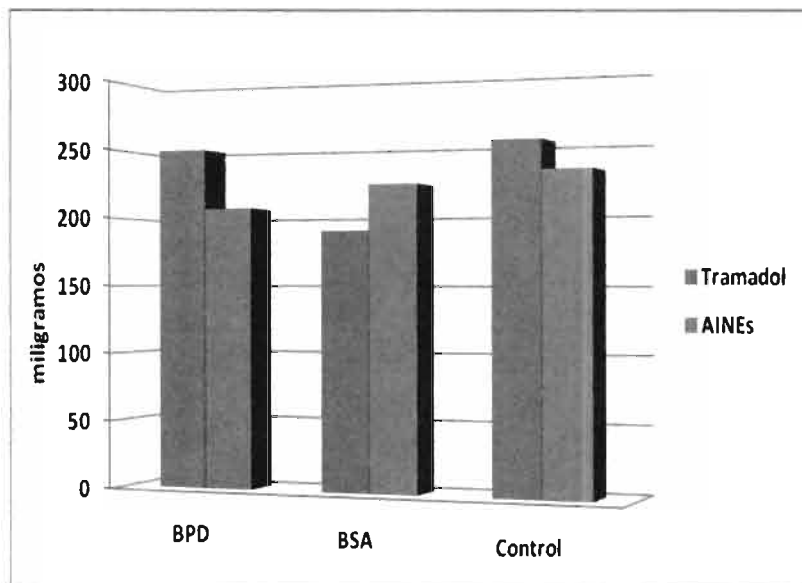


Tabla 11.- Consumo analg.

	Tramadol	AINEs
BPD	250	206.8
BSA	190	223.0
Control	252.8	231.7

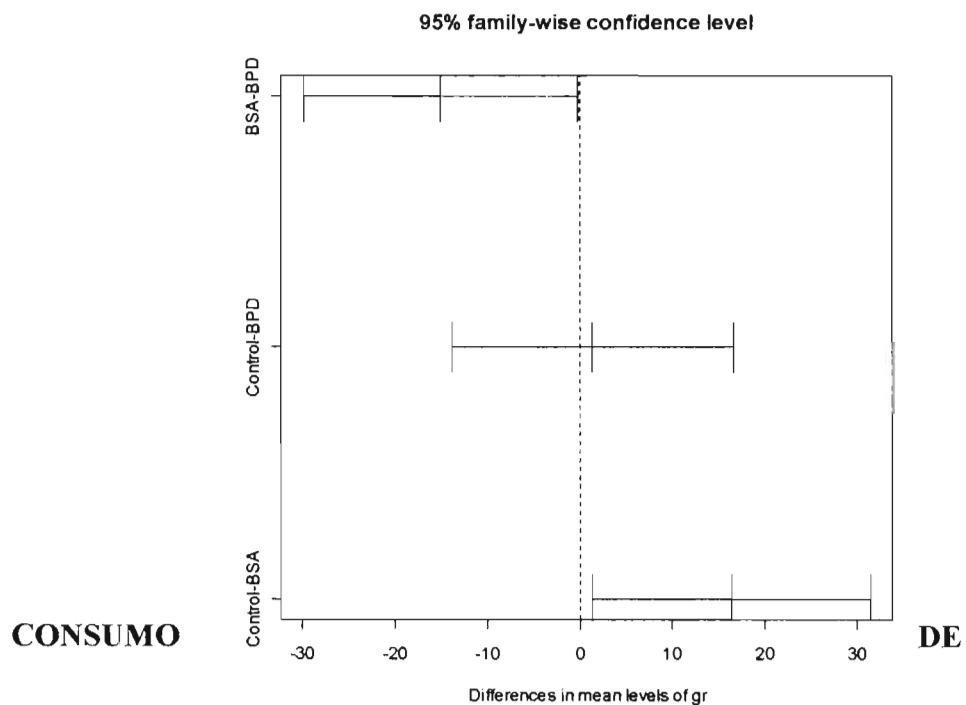
Tabla 12.- Consumo total tramadol por grupo.

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	P
Group	2	12832	6416	4.17	0.017
Residuals	225	346236	1539		

Tabla 13.- Comparación entre grupos consumo total tramadol.

	Diff	Lwr	Upr	P
BSA-BPD	-15.000	-29.825	-0.1750	0.0466
Control-BPD	1.389	-13.832	16.6098	0.9748
Control-BSA	16.389	1.354	31.3246	0.0289

Grafico 11.- Comparación entre grupos consumo total tramadol.



TRAMADOL

Se evaluó el consumo de tramadol por horario en los tres diferentes grupos, encontrando diferencias significativas estadísticamente a las 6 hrs ($p = 0.019$) entre los grupos control-BPD ($p = 0.0453$) y control-BSA ($p = 0.0289$), siendo menor el consumo en los grupos BSA $MgSO_4$ y BPD $MgSO_4$ respecto al control. También se encontraron diferencias significativas estadísticamente a las 24 hrs ($p = 0.059$) en el grupo control-BSA ($p = 0.0468$) siendo menor en el grupo BSA $MgSO_4$.

Grafica 12.- Consumo de tramadol por grupo.

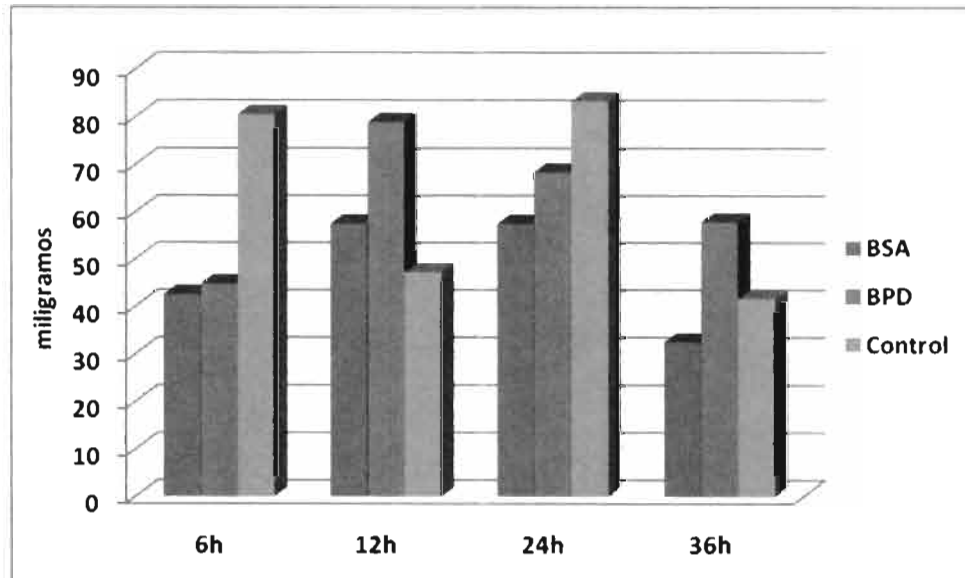


Tabla 14.- Consumo de tramadol por grupo.

	6h	12h	24h	36h
BSA	42.5	57.5	57.5	32.5
BPD	44.73	78.9	68.42	57.89
Control	80.55	47.22	83.33	41.67

Tabla 15.- Consumo tramadol a las 6 hrs.

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	P
Group	2	16878	8439	4.28	0.019
Residuals	54	106543	1973		

Tabla 16.- Diferencia entre grupos consumo tramadol a las 6 hrs.

	Diff	Lwr	Upr	P
BSA-BPD	-2.237	-36.5310	32.06	0.9865
Control-BPD	35.819	0.6086	71.03	0.0453
Control-BSA	38.056	3.2763	72.83	0.0289

Grafica 13.- Diferencia entre grupos consumo tramadol a las 6 hrs.

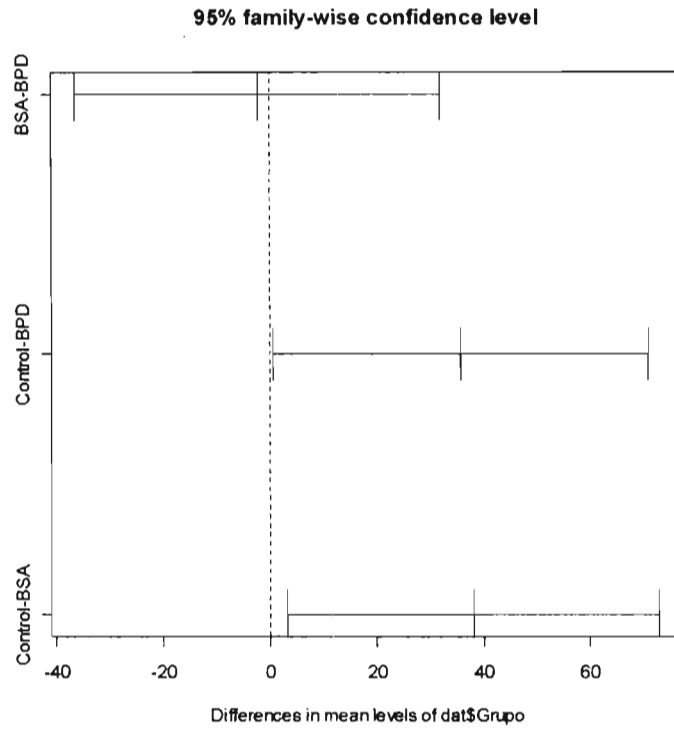


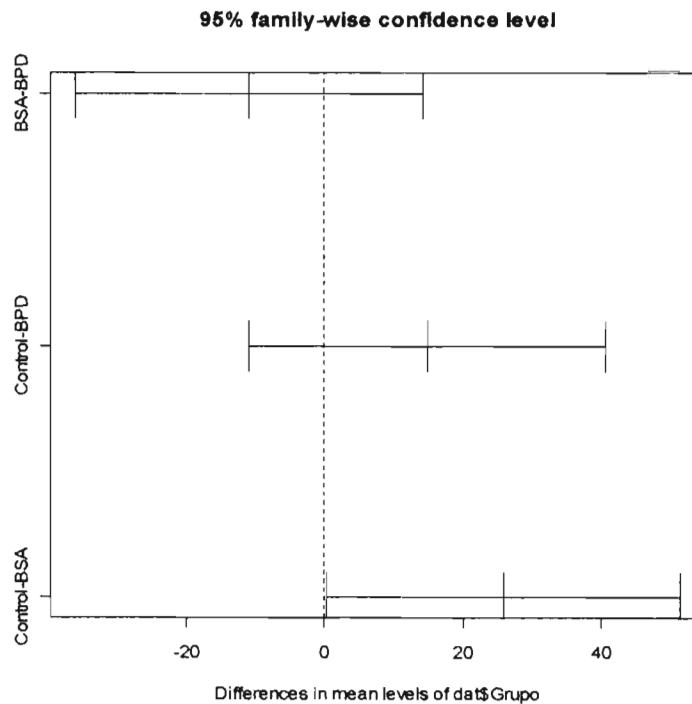
Tabla 17.- Consumo tramadol a las 24 hrs.

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	P
Group	2	6344	3172	2.98	0.059
Residuals	54	57428	1063		

Tabla 18.- Diferencia entre grupos consumo tramadol a las 24 hrs.

	Diff	Lwr	Upr	P
BSA-BPD	-10.92	-36.0989	14.26	0.5518
Control-BPD	14.91	-10.9380	40.76	0.3531
Control-BSA	25.83	0.2994	51.37	0.0468

Grafico 14.- Diferencia entre grupos consumo tramadol a las 24 hrs.



EFFECTOS ADVERSOS

Durante este estudio se presentaron efectos adversos leves, hipotensión en dos pacientes del grupo control y un paciente del grupo BSA Mg SO₄; y bradicardia en un paciente del grupo control y un paciente del grupo BSA Mg SO₄. Ninguno de ambos atribuibles a la administración del Mg SO₄.

No se presentaron otros efectos adversos durante la realización de este protocolo.

Por lo que nosotros consideramos a la vía neuroaxial (intratecal y peridural), una vía de administración segura del Mg SO₄ para los pacientes.

DISCUSIÓN

Los antagonistas del receptor NMDA previenen la sensibilización central inducida por la estimulación periférica nociceptiva y neutraliza la hipersensibilización una vez que esta se establece.

El ion Mg bloquea el receptor NMDA asociado a los canales dependientes de voltaje. Los canales del receptor NMDA son canales iónicos ligando-portal que generan una corriente excitatoria lenta post-sináptica en las sinapsis glutamérgicas. Alguna evidencia sugiere que la activación sostenida del receptor NMDA promueve la señalización intracelular que culmina en una plasticidad sináptica a largo plazo, fenómeno de envolvimiento y sensibilización central.

Numerosos estudios que han investigado los efectos de la administración intravenosa del $MgSO_4$ en la percepción intra y post-operatoria del dolor, han mostrado que el $MgSO_4$ reduce el consumo intra-operatorio de hipnóticos y analgésicos, prolonga el bloqueo neuromuscular y reduce los requerimientos analgésicos en el post-operatorio. Sin embargo, la administración intravenosa no se asocia a un incremento correspondiente de este ion en LCR por lo que para obtener una acción clínica efectiva en los receptores NMDA de la médula espinal se ha administrado en la anestesia neuroaxial.

Este estudio prospectivo, controlado y aleatorizado, que realizamos en el Hospital Central "Ignacio Morones Prieto", proporciona evidencia de que la administración de $MgSO_4$ intratecal (50 mgs) en el bloqueo mixto en pacientes que van a ser sometidos a cirugía ortopédica de miembros inferiores, proporciona un mejor confort al paciente durante el periodo post-anestésico, prolonga la aparición del inicio de dolor y disminuye el consumo total de tramadol en el post-operatorio, principalmente observándose a las 6 y las 24 horas del periodo post-quirúrgico, comparado con el grupo control: sin producir reacciones adversas de importancia en los pacientes durante el periodo trans y post-operatorio.

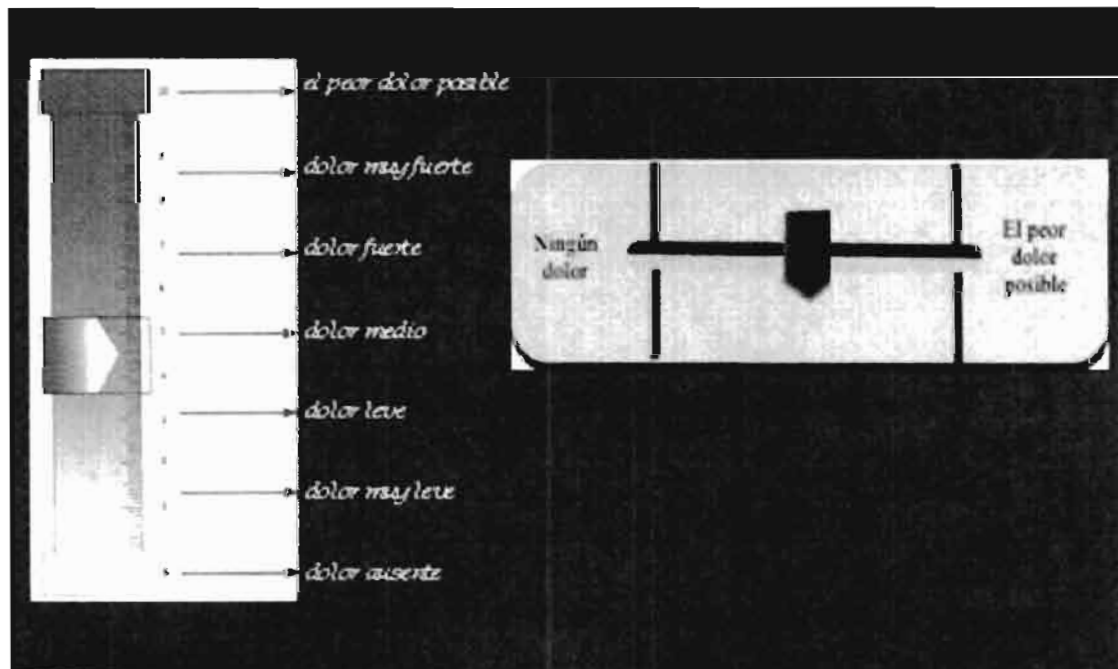
CONCLUSIONES

- La administración de $MgSO_4$ vía intratecal o peridural no producen disminución significativa estadísticamente del EVA en el periodo post-quirúrgico. BSA-BPD $p=0.946$, control-BPD $p=0.966$ y control-BSA 0.839 .
- El $MgSO_4$ administrado por vía intratecal mejora el confort en los pacientes durante el periodo post-quirúrgico.
- El $MgSO_4$ administrado por vía intratecal ($p=0.0004$) y peridural ($p=0.0029$) prolonga el inicio de la aparición del dolor de los pacientes en el periodo post-quirúrgico.
- El $MgSO_4$ administrado por vía intratecal reduce el consumo total de tramadol en el periodo post-quirúrgico ($p=0.017$) a las 6 y las 24 hrs.
- La administración de $MgSO_4$ por vía intratecal o peridural no reduce el consumo de AINEs en el periodo post-quirúrgico.
- La administración de $MgSO_4$ vía intratecal o peridural no produce efectos adversos graves en el paciente durante el periodo trans y post-quirúrgico. Por lo que consideramos la vía neuroaxial una vía segura para su administración

Anexo I

ESCALA DE VALORACIÓN VISUAL ANÁLOGA

La Escala Analógica Visual (EVA) es un abordaje válido para medir el dolor y conceptualmente es muy similar a la escala numérica. La EVA más conocida consiste en una línea de 10 cm. con un extremo marcado con “no dolor” y otro extremo que indica “el peor dolor imaginable”. El paciente marca en la línea el punto que mejor describe la intensidad de su dolor. La longitud de la línea del paciente es la medida y se registra en milímetros. La ventaja de la EVA es que no se limita a describir 10 unidades de intensidad, permitiendo un mayor detalle en la calificación del dolor.



Anexo 2

ESCALA DE ALDRETE MODIFICADA

Características		Puntos
Actividad	Mueve 4 extremidades voluntariamente o ante órdenes	2
	Mueve 2 extremidades voluntariamente o ante órdenes	1
	Incapaz de mover extremidades	0
Respiración	Capaz de respirar profundamente y toser libremente	2
	Disnea o limitación a la respiración	1
	Apnea	0
Circulación	Presión arterial < 20% del nivel preanestésico	2
	Presión arterial 20 -49% del nivel preanestésico	1
	Presión arterial > 50% del nivel preanestésico	0
Conciencia	Completamente despierto	2
	Responde a la llamada	1
	No responde	0
Saturación arterial de oxígeno (SaO ₂)	Mantiene SaO ₂ > 92% con aire ambiente	2
	Necesita O ₂ para mantener SaO ₂ > 90%	1
	SaO ₂ < 90% con O ₂ suplementario	0

Anexo 3

ESCALA DE BROMAGE DE 4 PUNTOS

- 1 Bloqueo completo. no mueve la cadera.
- 2 No mueve la rodilla.
- 3 No mueve el tobillo.
- 4 Ausencia de bloqueo motor.

F. López-Soriano, B. Lajarin, F. Rivas, J.M. Verdú, J. López-Robles. *Ropivacaína hiperbárica subaracnoidea en cirugía ambulatoria: estudio comparativo con bupivacaína hiperbárica*. Rev. Esp. Anestesiol. Reanim. 2002; 49: 71-75.

Anexo 4

ESCALA DE DISCONFORT DE HANNALLAH

✓ Frecuencia cardíaca	± 10% del valor preoperatorio	0
	>10 hasta un 20% del valor preoperatorio	1
	>30% del valor preoperatorio	2
✓ Llanto	No hay	0
	Llora, pero se calma al platicar	1
	Llora, no se calma al platicar	2
✓ Movimiento	No hay	0
	Inquieto	1
	Agitado	2
✓ Agitación	Dormido o quieto	0
	Tranquilo	1
	Histérico	2
✓ Valoración verbal o del lenguaje corporal	El paciente está dormido o presumiblemente no tiene dolor	0
	Dolo leve (no localizado)	1
	Dolo moderado (localizable), indicado	2
	Verbalmente o con señas	2

Anexo 5

ALEATORIZACION

Simple (60), 3 grupos de tratamiento:

Control.

1, 50, 25, 21, 11, 33, 58, 23, 7, 17, 37, 42, 24, 56, 22, 19, 13, 6, 5, 14

Experimental 1.

60, 38, 16, 51, 49, 30, 26, 40, 39, 57, 46, 32, 20, 4, 43, 12, 15, 59, 18, 45

Experimental 2.

52, 9, 28, 27, 55, 10, 41, 48, 2, 53, 8, 44, 29, 54, 35, 31, 47, 34, 3, 36

Anexo 6

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre:	Edad:	ASA:
Registro:	Grupo:	
Cirugía:		
TA inicial:	FC inicial:	Mg sérico:

Periodo post-anestésico:

Aldrete:
 TA:
 FC:
 EVA:
 Hannallah:
 Término de bloqueo sensitivo:
 Término de bloqueo motor:
 Inicio del dolor:

6 horas:

24 horas:

TA:
 FC:
 EVA:
 Hannallah:
 Consumo analgésicos:

TA:
 FC:
 EVA:
 Hannallah:
 Consumo analgésicos:

12 horas:

36 horas:

TA:
 FC:
 EVA:
 Hannallah:
 Consumo analgésicos:

TA:
 FC:
 EVA:
 Hannallah:
 Consumo analgésicos:

NO DOLOR _____ MAX.

DOLOR

Anexo 7

CONSENTIMIENTO INFORMADO

San Luis Potosí, SLP a ___ del mes ___ de 200__

Yo _____, declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio: **"USO DE SULFATO DE MAGNESIO INTRATECAL Y PERIDURAL PARA REDUCIR LOS REQUERIMIENTOS ANALGESICOS EN EL POSOPERATORIO-OPERATORIO"**, que se realiza en el Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", cuyo objetivo principal es valorar la administración de sulfato de Mg intratecal y peridural, y su impacto en la analgesia posoperatorio-operatoria, así como el consumo de analgésicos opioides durante el mismo periodo.

Entiendo y se me explicó que se trata de administrarme un fármaco durante la técnica de anestesia regional necesaria para mi cirugía. Asimismo se me explicó que no corro ningún riesgo al realizarse la administración de dicho fármaco y que no existe ningún costo por su administración.

Estoy enterado que los investigadores principales son la Dra. Bárbara Jackeline Sánchez Ruiz y el Dr. Francisco Romo Salas, éste último es anestesiólogo adscrito al Servicio de Anestesiología del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" y que puedo consultarle en cualquier momento, cualquier duda en relación al estudio. Se me informó que en cualquier momento puedo dejar de participar en el estudio.

Nombre _____ Firma _____

Dirección _____ Fecha _____

Testigo 1

Nombre: _____ Firma _____

Dirección: _____ Teléfono _____

Testigo 2

Nombre _____ Firma _____

Dirección _____ Teléfono _____

Nombre y Firma de quién obtuvo el consentimiento _____

REFERENCIA BIBLIOGRAFICAS:

1. *Anestesia regional y manejo del dolor*. Anestesiología clínica. G. Edwar Morgan Jr. Tercera edición. Manual Moderno; pags. 269-373.
2. *Anestesia raquídea, epidural y caudal*. Ronald D. Miller. Miller Anestesia. Sexta edición. Vol 2; capítulo 43; pags. 1653-1683.
3. Mugabure B. *Fisiología y farmacología clínica de los opioides epidurales e intratecales*
4. Cohen S. *Intrathecal analgesia*. Med Clin N Am 2007; 91.
5. González de Mejía N. *Analgesia multimodal posoperatoria*. Revista de la Sociedad Española del Dolor 12 (2005); 2: 112-118.
6. Laurent Dubé MD. *The therapeutic use of magnesium in anesthesiology, intensive care and emergency medicine: a review*. Canadian Jour Anesth 2003; 50:7: 732-746.
7. Delhumeau A. *Therapeutic use of magnesium in anaesthesia and intensive care*. Ann Fr Anesth Réanim 1995; 14: 406-416.
8. Sanders GT. *Magnesium in disease: a review with special emphasis on the serum ionized magnesium*. Clin Chem Lab Med 1999; 37: 1011-1033.
9. Saris NE. *Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects*. Clinica Chimica Acta 2000; 294: 1-26.
10. Fawcett WJ. *Magnesium: physiology and pharmacology*. Br J Anaesth 1999; 83: 302-320.
11. Dacey MJ. *Hypomagnesemic disorders*. Crit Care Clin 2001; 17: 155-173.
12. Kelepouris E. *Hypomagnesemia: renal magnesium handling*. Semin Nephrol 1998; 18: 58-73.
13. Quamme GA. *Renal magnesium handling: new insights in understanding old problems*. Kidney Int 1997; 52: 1180-1195.

14. De Rouffignan C. *Renal magnesium handling and its hormonal control*. *Physiol Rev* 1994; 74: 305-322.
15. Reinbart RA. *Clinical correlates of the molecular and cellular actions of magnesium on the cardiovascular system*. *Am Heart J* 1991; 121: 1513-1521.
16. Kafiluddi R. *Effects of buffer magnesium on positive inotropic agents in guinea pig cardiac muscle*. *Eur J Pharmacol* 1989; 165: 181-189.
17. Altura BM. *Influence of magnesium on drug-induced contractions and ion content of rabbit aorta*. *Am J Physiol* 1971; 220: 938-944.
18. Altura BM. *Withdrawal of magnesium enhances coronary arterial spasms produced by vasoactive agents*. *Br J Pharmacol* 1982; 77: 649-659.
19. Teragawa H. *Preventive effect of magnesium on coronary spasm in patients with vasospastic angina*. *Chest* 2000; 118: 1690-1695.
20. Akazawa S. *Effects of magnesium sulphate on atrioventricular conduction times and surface electrocardiogram in dogs anaesthetized with sevoflurane*. *Br J Anaesth* 1997; 78: 75-80.
21. Vigorito C. *Hemodynamic effects of magnesium sulfate on the normal human heart*. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1435-1437.
22. Dellhumeau A. *Comparative vascular effects of magnesium sulphate and nicardipine during cardiopulmonary bypass*. *Ann Fr Anesth Réanim* 1995; 14: 149-153.
23. Kreudel DA. *Hypermagnesemia and neuromuscular transoperatoriomission*. *Semin Neurol* 1990; 10: 42-5.
24. Mordes JP. *Excess magnesium*. *Pharmacol rev* 1977; 29: 273-300.
25. R. Arcioni. *Combined intrathecal and epidural magnesium sulfate supplementation of spinal anesthesia to reduce posoperatorio-operative analgesic requirements: a prospective, randomized, double-blind, controlled trial in patients undergoing major orthopedic surgery*. *Acta Anesthesiol Scan* 2007; 482-489.
26. Frakes MA. *Magnesium sulfate therapy in certain emergency conditions*. *Am J Emerg Med* 1997; 15: 182-187.

27. Zaloga GP. *Divalent ions: calcium, magnesium and phosphorus*. In Chernow B (Ed). *The Pharmacologic Approach to the Critically Ill Patient*. 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins Inc.; 1994; 777-804.
28. James MFM. *Intravenous magnesium sulfate inhibits catecholamine release associated with tracheal intubation*. *Anesth Analg* 1989; 68: 772-776.
29. Tramer MR. *Role of magnesium sulfate in posoperative analgesia*. *Anesthesiology* 1996; 84: 340-347.
30. Koining H. *Magnesium sulfate reduces intra- and posoperative analgesic requirements*. *Anesth Analg*. 1998; 87: 206-210.
31. Ko SH. *Magnesium sulfate does not reduce posoperative analgesic requirements*. *Anesthesiology* 2001; 95: 640-646.
32. Xiao WH. *Magnesium suppresses neuropathic pain response in rats via spinal site of action*. *Brain Res* 1994; 666: 168-172.
33. Fachs-Buder T. *Cerebrospinal Fluid passage of intravenous magnesium sulfate in neurosurgical patients*. *J Neurosurg Anesthesiol* 19097; 9: 324-8.
34. McKee JA. *Analysis of the brain bioavailability of peripherally administered magnesium sulfate: a study in humans with acute brain injury undergoing prolonged induced hypermagnesemia*. *Crit Care Med* 2005; 33: 661-666.
35. Kroin JS. *Magnesium sulfate potentiates morphine antinociception at the spinal level*. *Anesth Analg* 2000; 90: 913-917.
36. McCarthy RJ. *Antinociceptive potentiation and attenuation of tolerance by intrathecal co-infusion of magnesium sulfate and morphine in rats*. *Anesth Analg* 2000; 90: 913-917.
37. Buvanendran A. *Intrathecal magnesium prolongs fentanyl analgesia: a prospective, randomized, controlled trial*. *Anesth Analg* 2002; 95: 661-666.
38. Ozalevli M. *The effect of adding intrathecal magnesium sulphate to bupivacaine-fentanyl spinal anaesthesia*. *Acta Aneaesthesiol Scand* 2005; 49: 1514-1519.

39. Simpson JI. *Intrathecal magnesium sulfate protects the spinal cord from ischemic injury during thoracic aortic cross-clamping*. *Anesthesiology* 1994; 81: 1493-1499.
40. Chanimov M. *Neurotoxicity after spinal anaesthesia induced by serial intrathecal injections of magnesium sulphate. An experimental study in a rat model*. *Anaesthesia* 1997; 52: 223-228.
41. Jacob Cohen, Patricia Cohen, Stephen G. West, and Leona S. Aiken. *Applied Multiple Regression Correlation Analysis for the Behavioral Sciences* 2003. Third Edition. Lawrence Erlbaum Associates, Publishers Mahwah, NY, USA.
42. Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR. *Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates*. *J Clin Epidemiol*. Dec 1995;48(12):1503-1510.
43. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. *A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis*. *J Clin Epidemiol*. Dec 1996;49(12):1373-1379.
44. Bilbeny N. *Medición del dolor en clínica*. En Paeile C, Saavedra A (Eds). *El Dolor. Aspectos Básicos y Clínicos*. Santiago: Mediterráneo, 1990: 87-101.
45. F. López-Soriano, B. Lajarín, F. Rivas, J.M. Verdú, J. López-Robles. *Ropivacaína hiperbárica subaracnoidea en cirugía ambulatoria: estudio comparativo con bupivacaína hiperbárica*. *Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación*. 2002; 49: 71-75.
46. La Cátedra de Anestesiología, *Evaluación del dolor: Escala de Hannallah (Modificado)*, acceso electrónico en: www.anestesia.kinta-dimension.com/areas/monografias/monografia1.shtml, 18 de enero de 2007, p.2.
47. R : Copyright 2006, The R Foundation for Statistical Computing Version 2.3.1 (2006-06-01) ISBN 3-900051-07-0.
48. Aldrete JA, Kroulik D. *A Postanesthetic recovery score*. *Anesth Analg* 1970; 49: 924-934.

49. Aldrete JA. The *Post – Anesthesia Recovery Score revisited*. *J Clin Anesth* 1995; 7: 89-9.
50. R Development Core Team 2008. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0. URL <http://www.R-project.org>.
51. R. Ihaka and R. Gentleman. 1996. R: A language for data analysis and graphics. *Journal of Computational and Graphical Statistics*, volume 5. pages 299-314.
52. Jose C. Pinheiro and Douglas M. Bates. 2000. *Mixed-Effects Models in S and S-PLUS*. Statistics and Computing. Springer-Verlag New York, Inc., New York, NY, USA.
53. Jose Pinheiro, Douglas Bates, Saikat DebRoy, Deepayan Sarkar and the R Core team. 2008. nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models. R package version 3.1-90.
54. Frank E. Harrell, Jr. 2001. *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis*. Springer Series in Statistics. Springer-Verlag New York, Inc., New York, NY, USA.

