

# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES

PARA TRABAJADORES DEL ESTADO

**“LA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA DE SULFATO DE MAGNESIO  
DURANTE EL PERÍODO PERIOPERATORIO REDUCE EL DOLOR  
POSTOPERATORIO Y LOS REQUERIMIENTOS DE ANALGÉSICOS”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:

DRA. CECILIA OLIVIA GALVAN GONZALEZ

PARA OBTENER DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGIA

MÉXICO, D.F. A FEBRERO DEL AÑO 2002



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

---

Dr. Francisco Javier García Palomino  
Coordinación de Capacitación  
Desarrollo e Investigación

---

Dr. Eduardo Martín Rojas Pérez  
Profesor Titular del Curso

---

Dra.Elizabeth Gachuz Ortega  
Asesor de Tesis

---

Dr. José Guadalupe Sevilla Flores  
Vocal de Investigación

---

Dr. Luis Alcazar Álvarez  
Jefe de Investigación

---

Dr. Julio Cesar Díaz Becerra  
Coordinador de Enseñanza

## AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermanos...  
Por su apoyo y educación.  
Y permitirme llegar a este sitio

A mis hijos, motivo de superación  
Por haberme permitido robarme parte de su tiempo

A Andrés, mi esposo, por su apoyo y dedicación  
En toda esta trayectoria

A mis maestros y profesores  
Por su apoyo incondicional, su apoyo como médicos, maestros y amigos

## INDICE

Resumen.....	1
Summary.....	2
Introducción.....	3
Material y Metodos.....	4
Resultados.....	11
Discusión.....	12
Conclusiones.....	14
Anexos.....	15
Bibliografía.....	19

## RESUMEN

Los antagonistas de los receptores N-metil-D-Aspartato juegan un papel importante en la prevención del dolor. Uno de estos antagonistas es el sulfato de Mg que tiene como característica actuar a nivel de los canales de iones, por lo que su uso en el perioperatorio influye positivamente en la reducción de los requerimientos de analgésicos en el postoperatorio.

Posterior a cubrir los criterios de inclusión del estudio se obtiene una muestra de 26 pacientes distribuidos en forma aleatoria en dos grupos de pacientes, 14 en el grupo problema y 12 en el grupo control, teniendo un 78.6% género femenino en el grupo 1 y 75% en el grupo 2, con una edad promedio de 41.3 +- 7.2 en el grupo 1 y 52.2 +- 13.5 y un ASA IE correspondiente a 64.3% en el grupo 1 y 66.7% en el grupo 2.

Se intenta determinar si la administración intravenosa continua de MgSO<sub>4</sub> durante el periodo postoperatorio disminuye la intensidad del dolor, así como los requerimientos de analgésicos y evaluando el tiempo que persiste la analgesia con la aplicación del MgSO<sub>4</sub> como coadyuvante analgésico.

Con vigilancia del nivel de sedación en ambos grupos no obteniendo una diferencia estadística significativa en los resultados en ambos grupos considerando las variables de tiempo utilizadas, mientras que el nivel de analgesia evaluado por la EVA se muestra una notable diferencia ( $P < 0.005$ ) en todas las determinantes del dolor, encontrando un alivio al dolor y con durabilidad en el grupo 1, además de mostrarse menores requerimientos de analgésicos en el postoperatorio.



## SUMMARY

The antagonists of the receiving N-metil-D-Aspartato play an important paper in the prevention of the pain. One of these antagonists is the sulfate of Magnesium (Mg) that has a characteristic to act level of the channels of ions, for what its use in the perioperative influences positively in the reduction of the requirements of analgesic in the postoperative one.

Later to cover the approaches of inclusión of the study a simple of 26 Patients it is obtained distributed in random form in two groups of patient, 14 in the group problem and 12 in the group control, having 78.6% generates feminine in the group 1 and 75% in the group 2 with an age average of  $41.3 \pm 7.2$  in the group 1 and  $52.2 \pm 13.5$  and a qualification according tos cale of the American Society of Anesthesiology (ASA) of I E and corresponding to 64.3% in the group 1 and 66.7% in the group 2.

It is traed to determine yes the continuous intravenous administration of Sulfate of magnesium ( $MgSO_4$ ), time the postoperative period diminishes the Intensity of the pain, as well as the requeriments of analgesic and evaluating the Time that the analgesia persists with the application of the  $MgSO_4$  like helping analgesic. with surveillance of the sedation level in both groups not obtaining a significant statistical difference in the results in both groups considering the used variables of time, while the analgesia level evaluated by the EVA a notable is shown he/she differs ( $P 0.005$ ) in all the decisive of the pain, finding a relief to the pain and with durability in the group 1, besides being shown smaller requeriments of analgesic in the postoperative one.

## INTRODUCCIÓN

El dolor es definido como una experiencia emocional y sensorial no placentera asociada con daño tisular real o potencial.

Se consideran dos tipos de sensibilización al dolor, la periférica provocada por la liberación de agentes alogénicos en las fibras C, y la central provocada por la liberación de péptidos de las fibras C que evocan potenciales sinápticos rápidos sobre receptores no NMDA y potenciales sinápticos lentos producidos por la despolarización continua sobre receptores NMDA permitiendo la entrada de iones de calcio lo que provoca la activación de fosfolipasa C y producirá cambios en membranas neuronales dando la sensibilización central<sup>1</sup>.

El principal neurotransmisor excitatorio en el sistema nervioso central (SNC) es el glutamato. Algunas fibras sensoriales, incluyendo las fibras C, contienen glutamato y otros neuropéptidos como la sustancia P. Hay 3 tipos de receptores neuronales: a) Receptor AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-propianato de isoxazol) que tiene un nivel basal de nocicepción y transmite la intensidad y duración de los estímulos periféricos si la estimulación es sostenida e intensa, liberando una cantidad suficiente de péptidos y glutamato, que activa los receptores de NMDA; b) Receptor metabotrópico, y, c) Receptor N-Metil-D-aspartato (NMDA). Una vez activados los iones, principalmente el calcio, éstos fluyen a través de los canales hacia los receptores causando una despolarización neuronal e incrementando la excitabilidad, creando mecanismos de hipersensibilidad central<sup>1,2</sup>.

Se han descrito medicamentos como el dextrometorfan, la ketamina, la memantina y el MgSO<sub>4</sub>, que actúan como antagonistas competitivos de los

receptores de NMDA<sup>3,4,6,7</sup>

En 1987, Foster y Fogg descubrieron los receptores de NMDA, su relación con el proceso de la transmisión nociceptiva del dolor y su papel como disparador de la vía espinoneural. Posteriormente, se encontró que hay medicamentos como la ketamina que actúan bloqueando no competitivamente estos receptores, inhibiendo la excitabilidad central del cuerno dorsal neural. Otros como la memantina, un agente neuroprotector que obstruye el paso de iones de forma competitiva, provoca una respuesta a los cambios de voltaje que responden a la activación por apertura y cierre del paso de iones<sup>4,6</sup>.

El magnesio (Mg) es un bloqueador fisiológico natural de los canales de calcio, mostrando efectos antinociceptivos en animales, el Mg es antagonista de los receptores NMDA, asociándose con los canales de iones puede prevenir la inducción de sensibilización central aboliendo la hipersensibilidad. Se sugiere que la sustancia bloquea los efectos del canal de calcio y antagoniza el NMDA jugando un papel en la prevención. Se sugiere que in vitro el Mg extracelular protege las neuronas cerebrales de la toxicidad del NMDA. Se ha visto que en la mujer cuando cursa con síndrome premenstrual el tratamiento con MgSO<sub>4</sub> muestra efectos de disminución del dolor siendo, placebo en la depresión, durante el período intraoperatorio el Mg se puede asociar con disminución del requerimiento de analgésicos postoperatorios<sup>5,6</sup>.

En estudios previos se ha registrado que el uso de MgSO<sub>4</sub> disminuye los requerimientos de narcóticos como en fentanil, durante el transoperatorio<sup>8,9</sup>.

El Mg es el segundo catión en abundancia en los líquidos intracelulares, es

esencial para las actividades de las enzimas, la transmisión neuroquímica y excitabilidad muscular. El adulto promedio tiene 2.0 mEq/L, 50% se encuentra en hueso, 45% como catión intracelular y 5% como extracelular, la concentración plasmática es de 0.75 a 1.1 mmol con dos tercios de catión libre y un tercio fijado a proteína plasmática. Es excretado principalmente por riñón, un 5% es excretado en orina y pequeñas cantidades por leche y saliva<sup>10</sup>.

### **EFFECTOS DEL AUMENTO DE LOS NIVELES PLASMATICOS DE MAGNESIO<sup>11</sup>**

<b>MAGNESIO PLASMÁTICO (mEq/L)</b>	<b>EFFECTOS</b>
1.5 – 2.0	Nivel plasmático normal
4.0 – 8.0	Márgenes terapéuticos
5.0 – 10.0	Cambios ECG
10.0	Pérdida de reflejos tendinosos profundos
15.0	Bloqueo sinoauricular y auriculoventricular Parálisis respiratoria
20.0	Paro cardíaco

Un gramo de MgSO<sub>4</sub> corresponde a 4.06 mmol y 8-12 mEq de Mg. El ampolla de MgSO<sub>4</sub> se presenta en concentraciones de 10% y 50%. La dosis de 3 g. es igual a un 75% de la dosis recomendada para pacientes con preeclampsia<sup>7</sup>.

El dolor postoperatorio agudo tiene una enorme importancia en la recuperación integral del paciente, ya que mediante los mecanismos responsables de su producción se establecen otras alteraciones que conllevan un compromiso para la recuperación del paciente, yendo desde el tiempo de inicio de la deambulaci3n, tolerancia de la v3a oral, tr3nsito gaseoso intestinal hasta las complicaciones propias de lo ya mencionado que puede ir desde distensi3n abdominal hasta trombosis de miembros inferiores y la posibilidad de otras reintervenciones quir3rgicas.

Considerando las investigaciones que se cuentan sobre el MgSO<sub>4</sub> donde se cataloga como antagonista de los receptores de NMDA modificando mediante los mecanismos ya expuestos la sensibilidad al dolor en el postoperatorio en conveniente su uso, constatando su eficacia y caracter3sticas espec3ficas que se encaminan al control del dolor postoperatorio as3 como combinaciones con otros analg3sicos y comparaci3n con otros protocolos de estudios de medicamentos con el mismo mecanismos de acci3n para el control del dolor.

## MATERIAL Y METODOS

Se buscarán sujetos que reúnan los criterios de inclusión (vide infra), y posterior a la obtención del consentimiento informado, se distribuirán en forma aleatoria a dos grupos de 13 pacientes cada uno, el grupo 1 (administración de MgSO<sub>4</sub>) y el grupo 2 (administración de placebo).

La vigilancia ventilatoria y hemodinámica no invasiva consistirá de: Presión arterial no invasiva (esfigmomanómetro automático) a intervalos de 5 minutos, frecuencia cardíaca (auscultación precordial con estetoscopio), electrocardiograma continuo (electrocardioscopio en la derivación DII), saturación arterial de oxígeno no invasiva (pulso-oximetría) y presión exhalada de bióxido de carbono (capnografía).

Se estandarizará a ambos grupos con el manejo anestésico premedicando con midazolam (30 g./Kg.) una hora previa a la cirugía, como inducción se usará tiopental sódico (5 mg./Kg.) y fentanil (3 g./Kg.). Después de la inducción, los pacientes recibirán 15 mL intravenosos de una solución de MgSO<sub>4</sub> al 10% (grupo 1) y 15 mL intravenosos de solución salina al 0.9% (grupo 2). Posterior a la aplicación del bolo de impregnación se administrará una infusión intravenosa de 2.5 mL/h. de MgSO<sub>4</sub> (grupo 1) y 2.5 mL/h. de solución salina al 0.9% (grupo 2) durante 20 horas, recibiendo una dosis total de 6.5 g. de MgSO<sub>4</sub>. Se administrará vecuronio (0.1 mg./Kg.) para la relajación. Se mantendrán con fracción inspirada de oxígeno al 100%, enflurano a volumen de 0.5-1.5%, fentanil (1.5 g./Kg.) cinco minutos antes de iniciar la cirugía, repitiendo bolos de 1 g./Kg. cada 45 minutos, de requerir relajación se administrará vecuronio en bolos, la emersión se

realizara por lisis, de ser necesario se revertirá con atropina (0.01 mg./Kg.) y prostigmina (0.02 mg./Kg.) intravenosos.

En la recuperación quirúrgica, un médico cegado a la administración de MgSO<sub>4</sub> ó solución salina al 0.9% determinó la calificación de la escala EVA y los requerimientos de analgesia adicional, la cual consistió en nalbufina (5 mg.) intramuscular, realizando vigilancia que incluirá los signos vitales y la saturación arterial de oxígeno por pulso-oximetría, así como valoración de la analgesia mediante la escala visual análoga (EVA) y valoración de sedación, realizándose registros a las 6, 12, 24 y 48 horas posteriores a la cirugía, una semana.

#### **TIPO DE INVESTIGACIÓN.**

Diseño longitudinal, experimental, prolectivo, comparativo, homodémico y de maniobra (Ensayo clínico controlado con doble ciego).

#### **GRUPO DE ESTUDIO.**

GRUPO PROBLEMA. Mayores de 18 años, con clasificación de riesgo anestésico-quirúrgico ASA I-II, programados para cirugía mayor de abdomen alto, manejados con un bolo inicial de 15 mL de MgSO<sub>4</sub> al 10% y posterior al inicio de la inducción una infusión de MgSO<sub>4</sub> a 2.5 mL/h durante 20 horas.

GRUPO CONTROL. Mayores de 18 años, con clasificación ASA I-II, programados para cirugía mayor de abdomen alto, manejados con solución salina al 0.9%.

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

26 pacientes distribuidos de forma aleatoria en dos grupos de 13 pacientes cada uno.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

Consentimiento informado por parte del paciente.

Edad mayor de 18 años.

Clasificación de riesgo anestésico-quirúrgico ASA I-II.

Cirugía mayor de abdomen alto.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

Falta de consentimiento informado.

Edad de 18 año ó menor.

Clasificación de riesgo anestésico-quirúrgico ASA III-IV.

Tratamiento previo con bloqueadores de los canales de calcio.

Disfunción de aparatos o sistemas mayores.

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.**

Pacientes que presenten alguna complicación transoperatoria que obligue a

Suspender la administración del MgSO<sub>4</sub>.

Reacciones alérgicas.

Requerimiento de ventilación mecánica invasiva en recuperación.



## **ANÁLISIS DE LOS DATOS.**

Consistirá de estadística descriptiva (media aritmética, desviación estándar y proporciones) y estadística inferencial (prueba t de Student para muestras independientes a una cola para las variables dimensionales y prueba de  $\chi^2$  para muestras independientes y prueba exacta de Fisher para las variables categóricas). Se considerará significancia a un valor de  $p < 0.05$ . La captura de la información se realizará en el programa Microsoft® Excel v. 7 (Microsoft Corp., Redmond, WA), y el análisis estadístico con el paquete SPSS v. 10® (SPSS, Chicago, Ill).

## RESULTADOS.

Ingresaron al estudio 26 pacientes, 14 en el grupo 1 y 12 en el grupo 2. Las características demográficas se muestran en la Tabla 1. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de género femenino ni de riesgo anestésico-quirúrgico evaluado por la escala ASA, sin embargo, llama la atención que la edad promedio del grupo 2 fue mayor ( $p < 0.05$ ). Ocurrió emersión espontánea en todos los enfermos. No ocurrieron eventos adversos durante la administración del  $MgSO_4$  ni en el período de recuperación.

En la Tabla 2 se muestran las evaluaciones de la recuperación de la sedación donde no existió diferencia estadística. En la Tabla 3 se demuestra una notable diferencia ( $p < 0.005$ ) en todas las determinaciones de dolor según la escala análoga visual, encontrando un alivio al dolor más franco y durable en el grupo 1 ( $MgSO_4$ ), documentándose el valor sinérgico del magnesio a la analgesia convencional. Asimismo, en la Tabla 4 se demuestran menores requerimientos analgésicos de rescate en el grupo 1 ( $p < 0.005$ ), lo que corrobora los hallazgos de la Tabla 3.

Sin embargo, se sabe que a edad más avanzada otros componentes emocionales interfieren con la sensación del dolor y su interpretación, y el grupo 2, quien tuvo una edad mayor que el grupo 1 ( $p < 0.05$ ), requirió más dosis de analgesia de rescate y obtuvo mayores calificaciones en la escala análoga visual, pero no es posible descartar que la diferencia estadísticamente significativa en la analgesia sea puramente secundaria al magnesio dada la naturaleza del estudio.

## DISCUSIÓN

El uso de MgSO<sub>4</sub> es como una llave que permite un control del dolor de forma adecuada y con un tiempo considerable de analgesia, sin llegar a presentar alteraciones por dosis altas del medicamento, pudiendo considerar que el uso del MgSO<sub>4</sub> tiene este efecto esperado no solo por su mecanismo de acción a nivel de los receptores de N-Metil-D-Aspartato (NMDA) sino por las concentraciones alcanzadas dentro del organismo, considerándose un concepto no solo de cualitatividad sino cuantitatividad.

Al usar MgSO<sub>4</sub> en infusión continua durante el perioperatorio permite observar una disminución del dolor y aun considerando cierta diferencia estadísticamente significativa en el rubro de la edad entre ambos grupos del estudio, clínicamente no puede decirse que existan diferencias tan marcadas entre los grupos, ya que una diferencia de 11 años en un rango de edad como el que presentan los pacientes no implican cambios tan drásticos que resten valor al medicamento utilizado, considerando la diferencia estadísticamente significativa de la analgesia con el uso del MgSO<sub>4</sub>.

Se debe recordar que el MgSO<sub>4</sub> se asocia con los canales de iones para prevenir la inducción de sensibilización central aboliendo la hipersensibilidad, motivo por el cual se consideran como antagonistas competitivos de los receptores de NMDA, pese a los efectos adversos que se deben considerar con su uso y en relación a las concentraciones que pueden alcanzar en el organismo.

debe considerar este medicamento como una alternativa a futuro; en el presente estudio no se encuentran dichas complicaciones, recordando que la dosis que utilizamos es relativamente baja a comparacion de otros estudios similares en los cuales sea utilizado dosis mayores sin reportan alteraciones o complicaciones esperadas a dosis altas de MgSO<sub>4</sub>.

## **CONCLUSIONES**

Se concluye que la administración intravenosa continua de MgSO<sub>4</sub>, permite durante el periodo postoperatorio una disminución de la intensidad del dolor.

Así mismo la administración intravenosa continua del MgSO<sub>4</sub> disminuye los requerimientos de analgésicos durante el periodo postoperatorio.

Presentando al menos por 7 días la persistencia de analgesia con la aplicación de MgSO<sub>4</sub>, constatando su eficacia y las características específicas que se encaminan al control del dolor postoperatorio así como combinaciones con otros analgésicos y pudiendo dar la pauta para la comparación con otros protocolos de estudio de medicamentos con el mismo mecanismo de acción para el control del dolor.

**Tabla 1. Características demográficas de los grupos.**

<b>VARIABLE</b>	<b>GRUPO 1</b>	<b>GRUPO 2</b>	<b>p</b>
Género femenino	11 (78.6%)	9 (75.0%)	NS
<b>Edad</b>	41.3 ± 7.2	52.2 ± 13.5	<0.05
<b>ASA IE</b>	9 (64.3%)	8 (66.7%)	NS

**Tabla 2. Nivel de sedación de los grupos.**

<b>VARIABLE</b>	<b>GRUPO 1</b>	<b>GRUPO 2</b>	<b>p</b>
Basal	2.8 ± 0.9	2.8 ± 0.6	NS
6 horas	2.4 ± 0.5	2.0 ± 0.6	NS
12 horas	1.8 ± 0.7	1.3 ± 0.6	NS
<b>24 horas</b>	1.1 ± 0.3	1.2 ± 0.4	NS
<b>48 horas</b>	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0	NS

**Tabla 3. Nivel de analgesia evaluado por la escala análoga visual de los grupos.**

<b>VARIABLE</b>	<b>GRUPO 1</b>	<b>GRUPO 2</b>	<b>p</b>
Basal	7.4 ± 1.1	9.3 ± 0.5	<0.001
6 horas	6.5 ± 1.3	8.5 ± 0.5	<0.001
12 horas	5.8 ± 1.6	8.3 ± 0.6	<0.001
<b>24 horas</b>	4.9 ± 1.5	7.8 ± 0.6	<0.001
<b>48 horas</b>	4.1 ± 1.6	7.1 ± 0.8	<0.001
<b>7 días</b>	3.3 ± 1.5	6.3 ± 1.2	<0.005



**Tabla 4. Requerimientos de analgesia adicional de los grupos.**

<b>VARIABLE</b>	<b>GRUPO 1</b>	<b>GRUPO 2</b>	<b>p</b>
Dosis de analgesia	4.4 ± 1.2	5.8 ± 1.0	<0.005

## BIBLIOGRAFÍA.

Ramírez AG. Mecanismos fisiopatológicos del dolor agudo. Rev Anest Méx. 1995;VII:172.

Tramer MR. Role of magnesium sulfate in postoperative analgesia. Anesthesiology 1996;84:440.

Kohrs R. Ketamine. Teaching an old drug new risks. Anesthesia and analg 1998;87:1186.

Chaplan SR, Malmberg AB. Efficacy of espinal NMDA receptor antagonism in formalin hyperalgesia and nerve injury evoked. Allodinya.

Christensen D. Combined systemic administration of the glycine NMDA receptors antagonist, +HA966 and morphine attenuates pain related behavior in a rat model of trigeminal neuropathic pain. Pain 1999;83:433.

Arendtielsen L, et al. The effect of N Methyl D Aspartate antagonist on single and repeat nociceptive stimuli. A placebo controlled experimental human study. Anest and analg 1995;76:63.

La Cross EG. The effects of the clinically tested NMDA receptor antagonist memamntine is antinoceptive on spinal neurones. Neuroreport 1993;4:1259.

Borgeat A. Fentanyl or magnesium analgesic supplementation of anesthesia, effect on postoperative sensory thresholds. Anesthesiology 1992;77:189.

Smith W. Fentanyl or magnesium analgesic supplementation of anesthesia, effect on postoperative analgesia requirement. Anesthesiology 1992;77:

Goodman, Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Octava edición.  
Ed. Panamericana. México DF. 1991 PP 668.

Stoeting R. Pharmacology and physiology in anesthetic practice. Third edition.  
Lippincott Raven. 1999, p. 302.

Pain, clinical updates. 2001;IX.