



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADOS
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA

IMPACTO DE LA INFUSIÓN PERIOPERATORIA DE SULFATO DE MAGNESIO CON KETAMINA SOBRE LA CAM, EL CONSUMO DE ANESTÉSICOS Y MEJORA DEL DOLOR POSTOPERATORIO EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA ABDOMINAL.

TESIS
QUE PRESENTA
DRA. ANABEL JIMÉNEZ JIMÉNEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN
ANESTESIOLOGIA

ASESOR:
DR. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES

MEXICO, D.F.

FEBRERO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Doctora
DIANA G. MENEZ DIAZ
Jefe de la División de Educación en Salud

Maestro en Ciencias Medicas
ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES
Profesor titular del Curso de Especialización en Anestesiología
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

Doctora
ISIDORA VAZQUEZ MARQUEZ
Médico no Familiar Anestesiólogo
Médico adscrito al Servicio de Anestesiología
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES Y HERMANOS:

Porque nunca han perdido la fe en mi y me han apoyado desde que elegí esta carrera, porque su amor y compañía han hecho que mi vida sea simplemente feliz.

A MIS AMIGAS:

Ana, Diana, Eva y Keta porque me hicieron sentir como en casa a pesar de estar lejos de mi hogar y mi tierra, porque disfrutaron mis éxitos, compartieron mis alegrías y me dieron su apoyo incondicional en esos momentos difíciles, porque de amigas pasaron a ser mis hermanas y ahora son parte de mi conciencia y gran parte de mi corazón.

A MIS COMPAÑEROS RESIDENTES:

Por compartir día a día esta experiencia y con su compañía hacer una estancia llevadera, porque aprendimos unos de otros y siempre estuvimos dispuestos ayudarnos como una gran familia.

A MIS MAESTROS:

Porque sin su confianza y enseñanza todo esto no sería posible.

INDICE

	Paginas
RESUMEN	5
DATOS GENERALES	6
INTRODUCCION	7
JUSTIFICACION	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
HIPOTESIS	13
OBJETIVOS	14
MATERIAL, PACIENTES Y METODOS	14
RESULTADOS	17
DISCUSION	22
CONCLUSIONES	24
BIBLIOGRAFIA	25
ANEXOS	29

RESUMEN

Marco teórico: Los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) intervienen en la señalización y regulación de la expresión génica neuronal, y por lo tanto desempeñan un papel crítico en el funcionamiento del SNC; así mismo, participan en el procesamiento del dolor debido a que generan sensibilización central posterior a estímulos nociceptivos, determinado en parte la duración e intensidad del dolor postoperatorio y el dolor crónico. Existen dos antagonistas no selectivos de los receptores de NMDA, ketamina y sulfato de magnesio (MgSO₄) que los bloquean de forma significativa, al inhibir las respuestas de forma recombinante en los receptores de glutamato NR1/NR2A y NR1/NR2B, afectando con esto la señalización de estos receptores dando como resultado acciones de neuroprotección y mejora en el efecto de la analgesia. **Objetivo:** Demostrar que en los pacientes sometidos a cirugía tanto el CAM como el consumo transoperatorio de anestésicos y la intensidad del dolor postoperatorio es menor con la administración perioperatoria de MgSO₄+ketamina que con la aplicación de MgSO₄. **Material y métodos:** Se realizó un ensayo clínico controlado, aleatorizado doble ciego que incluyó un total de 30 pacientes de entre 18-85 años de edad, de ambos sexos, con estado físico ASA II y III que fueron sometidos a cirugía abdominal de forma electiva bajo AGB. Los pacientes incluidos en el estudio se dividieron equitativamente en dos grupos (grupo A y grupo B) de los cuales el grupo A recibió la infusión de MgSO₄ con ketamina durante el transoperatorio a razón 30mg.kg para MgSO₄/ 0.15mg.kg de ketamina y el grupo B recibió solamente la infusión de MgSO₄, ambas infusiones se iniciaron previo a la inducción y mantuvieron durante el transoperatorio a razón de 2mcg/kg/min. El mantenimiento del plano anestésico se realizó con sevoflorane o desflorane, una FiO₂ al 100% e infusión de fentanyl con dosis que variaron desde 0.026 a 0.1mcg/kg/min. El registro de las constantes vitales y consumo de halogenado se realizó al ingreso, 30 minutos, 1h, 2h, 3h, final de la cirugía, a su ingreso y egreso a UCPA y a las 24 horas, evaluando en estas tres últimas el EVA. **Resultados:** Se recolectaron un total de 30 pacientes, los cuales se asignaron a los dos grupos, 16 para el grupo de MgSO₄/Ketamina y 14 para el grupo de MgSO₄. La conformación de ambos grupos con respecto a la edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), estado físico del ASA y el magnesio inicial fue de forma homogénea. ($p>0.05$). El consumo de halogenado en ambos grupos al final de la cirugía no mostró diferencias($p>0.05$). En cuanto a la calificación de EVA al ingreso a (UCPA), el grupo de MgSO₄/Ketamina obtuvo un menor puntaje comparado con el grupo de MgSO₄ ($p<0.05$) Ver figura 2. Ambos grupos manejaron una FC a su egreso de UCPA y a las 24 horas de evaluación estadísticamente significativa, lo que se puede traducir como una respuesta neurovegetativa adecuada tras la administración de la infusión ($p<0.05$). Por otra parte el resto de constantes vitales evaluadas: tensión arterial, frecuencia respiratoria, BIS y SpO₂ no difirió significativamente en ambos grupos **Conclusiones:** El uso de la infusión de MgSO₄/ketamina durante el transoperatorio no modifica sustancialmente el consumo de anestésicos ya sea de halogenados y/ opiodes, sin embargo la puntuación de EVA, el mejor manejo de dolor postoperatorio y el confort de los pacientes si se ve favorecido con su administración, sin observar efectos adversos por su uso.

Palabras claves: *Sulfato de magnesio/ketamina, CAM, halogenado, consumo de opiodes, BIS, EVA*

DATOS GENERALES

AUTOR:

JIMENEZ
JIMENEZ
ANABEL
UNIVERSIDAD AUTONOMA NACIONAL DE MEXICO
FACULTA DE MEDICINA
ANESTESIOLOGIA
510220260

ASESOR:

CASTELLANOS
OLIVARES
ANTONIO

TESIS:

IMPACTO DE LA INFUSIÓN PERIOPERATORIA DE SULFATO DE MAGNESIO CON KETAMINA
SOBRE LA CAM, EL CONSUMO DE ANESTÉSICOS Y MEJORA DEL DOLOR POSTOPERATORIO EN
PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA ABDOMINAL.

32 p.

2012

INTRODUCCION

En la última década se ha despertado un interés creciente por el glutamato y sus receptores debido a las funciones que desempeñan tanto en la fisiología como fisiopatología del sistema nervioso central.

Como se sabe los receptores de glutamato responden de forma selectiva a N-metil-D-aspartato (NMDA). Los receptores de NMDA son receptores inotrópicos activados por ligando a canales iónicos y para su activación requieren de la unión de glutamato con glicina como un coagonista obligatorio (1).

Los receptores NMDA intervienen en la señalización neuronal y regulan la expresión génica neuronal, y por lo tanto realizan un papel crítico en el funcionamiento del sistema nervioso central; así mismo, participan en el procesamiento del dolor debido a que generan sensibilización central posterior a estímulos nociceptivos, determinado en parte la duración e intensidad del dolor postoperatorio y el dolor crónico.

Por lo tanto, el bloqueo de estos procesos mediante la inhibición de la señalización de los receptores NMDA, ha cobrado gran importancia en anestesiología ya que se ha documentado en diferentes ensayos clínicos controlados que la inhibición de estos receptores previenen el desarrollo de los estados de dolor crónico.

Los antagonistas del receptor de NMDA pueden prevenir la inducción de la sensibilización central atribuido al estímulo nociceptivo periférico y la abolición de la hipersensibilidad una vez establecido el estímulo, dando como resultado reducción de las manifestaciones de dolor neuropático y dolor espontáneo.

Desafortunadamente no existen antagonistas selectivos de los receptores NMDA que estén disponibles para uso clínico; sin embargo existen dos compuestos no

selectivos los cuales son ketamina y sulfato de magnesio que bloquean de forma significativa los receptores de NMDA al inhibir las respuestas de forma recombinante en los receptores de glutamato NR1/NR2A y NR1/NR2B, afectando con esto la señalización de estos receptores dando como resultado acciones de neuroprotección y mejora en el efecto de la analgesia (2).

De acuerdo a diferentes líneas de evidencia se ha demostrado que los anestésicos volátiles también interactúan con los receptores de NMDA NR1/NR2A y NR1/NR2B, inhibiendo el funcionamiento de los mismos de forma reversible y proporcional a la concentración alveolar mínima (CAM) con la que se utilicen y se ha observado que estos efectos se potencian significativamente con la aplicación de sulfato de magnesio y ketamina en anestesia general (3, 4).

Con respecto a la ketamina, está es un agente anestésico del grupo de las fenilciclidinas, con un efecto estimulante sobre el sistema cardiovascular y con una acción analgésica. Además de antagonizar al receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), la ketamina tiene interacciones también con opioides, tanto monoaminérgica, no-NMDA glutamato y los receptores colinérgicos nicotínicos y muscarínicos (5). El uso de la ketamina es a menudo limitada por sus efectos adversos: como lo son sueños vívidos, alucinaciones desagradables, náuseas y vómitos. Sin embargo, durante los últimos años, el uso de dosis bajas de ketamina se ha ganado un creciente interés en anestesiología (6).

La administración de dosis subanestésicas de ketamina se ha considerado un analgésico coadyuvante seguro a los opioides, a los anestésicos locales u otros agentes analgésicos (7). Existen estudios clínicos controlados y revisiones sistemáticas que han demostrado que la combinación de morfina y ketamina

ocasiona un incremento dosis dependiente en intensidad y duración de la antinocicepción con morfina, reduce el consumo de morfina en 24 horas en la analgesia controlada por el paciente (PCA) y disminuye o ausenta los efectos adversos secundarios a la administración de opioides, y esta potenciación también se ha informado clínicamente. (8, 9, 10). Por otra parte se ha demostrado también su utilidad para disminuir la hiperalgesia ocasionada por opioides y la tolerancia de estos en el tratamiento de dolor crónico, ya que al interactuar estereoselectivamente con la feniclidina en el sitio PCP con afinidad K_i inhibe el receptor de NMDA a través de la unión con el sitio PCP, inhibiendo con esto la internalización del receptor opioide, además su metabolito norketamina también se ha demostrado se encuentra implicado en este efecto (11, 12).

Las dosis bajas de ketamina también se han dado en combinación con, por ejemplo, midazolam, proporcionando sedación intraoperatoria y amnesia, para atenuar los movimientos posterior a la administración de rocuronio (24) ; y como coadyuvante durante la anestesia con propofol para atenuar la hipoventilación inducida por el mismo, para proporcionar estabilidad hemodinámica (13), así como una recuperación cognitiva más rápida (14, 15), disminuir la hipotermia central en pacientes sometidos a anestesia general (24) y además disminuir de forma importante el dolor tras la inyección debido a sus efectos anestésicos locales (16) .

Finalmente es importante comentar con respecto a la ketamina que esta también cuenta con efectos antiinflamatorios e inmunoinhibitorios, existen reportes de diversos estudios con modelos animales en donde se ha demostrado que inhibe el factor de transcripción activador de proteína y factor nuclear κB (NF- κB), los cuales intervienen en la producción de mediadores proinflamatorios (17, 18),

además que su uso en pacientes sometidos a cirugía cardíaca disminuye la mortalidad debido a que ocasiona disminución en la producción de factores de necrosis tumoral y de interleucina 6 (IL-6) (19, 20, 21, 22).

Ahora bien, en lo que respecta al sulfato de magnesio su interés y uso en medicina ha avanzado considerablemente en la última década. En la actualidad se acepta que el magnesio es un nutriente esencial para la síntesis de ácidos nucleicos y se sabe que juega un papel fundamental como receptor de hormona, regulando los canales de calcio, el flujo de iones de transmembrana y de adenilciclase, en la contracción muscular, en la actividad neuronal y cardíaca y del tono vasomotor (25). Así mismo, media la activación de la bomba Ca-ATPasa y Na-k – ATPasa durante la despolarización y las fases de repolarización de la membrana, y su deficiencia entorpece seriamente las bombas de acción ATPasa, conduciendo a una reducción del ATP intracelular, así como a un aumento de las concentraciones de sodio y calcio y una disminución de las concentraciones de potasio en la célula, lo que provoca una desestabilización de la membrana celular y de los orgánulos citoplasmáticos (26, 27).

El magnesio a su vez, tiene también efectos antinociceptivos, mediante el antagonismo no competitivo de los receptores de N-metil-D-aspartato evitando con esto, la entrada de calcio dentro de la célula, dando como resultado la prevención de la sensibilización central causada por la estimulación nociceptiva periférica (28).

Durante más de 100 años, las sales de magnesio se han utilizado I.V. en anestesia general, al principio por sus efectos depresores a nivel del sistema nervioso central, ya que estudios neurofisiológicos respaldaban su utilidad debido

a que demostró bloqueaba los receptores de NMDA en el tejido neuronal, de ahí la importancia de su uso en pacientes eclámpticas; o bien como tratamiento durante el transanestésico en pacientes que sufrían infarto al miocardio (29). Posteriormente gracias a los avances científicos, se logró demostrar que su uso como coadyuvante en anestesia potenciaba el efecto de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes (30), disminuía los requerimientos de opioides en el transoperatorio y que utilizado durante la inducción de la anestesia general, disminuía la liberación de catecolaminas durante la intubación provocando una estabilidad hemodinámica al igual que la ketamina (31).

Por otra parte el rol de los receptores de NMDA en la percepción del dolor ha logrado que el uso de sulfato de magnesio se haya incrementado en los últimos años para el manejo de dolor agudo y crónico. Se ha observado en diferentes estudios clínicos controlados, que su uso durante el postoperatorio, además de prolongar el efecto de los opioides, disminuir los requerimientos de analgésicos, minimiza o ausenta los efectos secundarios ocasionados por la administración de opioides como son la náusea y vómito, y mejora el confort y la calidad de sueño en los pacientes postoperados (32-34).

A nivel cardiovascular, los efectos que produce el magnesio, como ya se menciono en líneas previas son el de mediar la acción de la bomba NA-K-ATPasa y Ca-ATPasa, actúa también en los canales de calcio dependientes "L-type" a nivel de la membrana y el retículo sarcoplásmico antagonizando de forma competitiva la entrada de calcio; además de que produce un efecto indirecto a nivel del músculo cardíaco por inhibición de la absorción de calcio en la troponina C de los miocitos, influyendo así, en la contracción cardíaca (37-39).

Otra variedad de efectos atribuidos al magnesio incluyen efecto broncodilatador, por efecto aditivo a los beta-2-agonistas y esto secundario a la acción a nivel de la entrada de calcio y la inhibición de la contracción muscular bronquial, como tratamiento durante la cirugía de pacientes con feocromocitoma, debido a que inhibe la acción de catecolaminas y la producción adrenérgica a nivel medular, dando como resultado una reducción en la sensibilidad de los receptores alfa adrenérgicos en el contexto de vasodilatación periférica y decremento de los efectos antiarritmicos (35, 36).

De acuerdo a lo anterior estos antagonistas no selectivos han demostrado ser en combinación significativamente eficaces como coadyuvantes en anestesia general, debido a que mantienen una estabilidad hemodinámica, mejoran el dolor postoperatorio, disminuyen los requerimientos anestésicos y además de disminuir la morbimortalidad, a diferencia si la administración se utiliza sólo con uno.

JUSTIFICACIÓN

Con el presente estudio, se pretende demostrar que el uso de infusión de sulfato de magnesio con ketamina durante el transoperatorio en pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor disminuye considerablemente los requerimientos de anestésicos durante el transoperatorio, mejora la estabilidad hemodinámica y al mismo tiempo disminuye el dolor postoperatorio mejorando con esto el confort de los pacientes y por ende la morbilidad perioperatoria.

Es un factor de accesible aplicación en tiempo y costo que al ser utilizado durante el transoperatorio disminuye el consumo de halogenado, relajantes musculares y opioides. Debido a sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinamias de los

fármacos, podemos predecir que la infusión de sulfato de magnesio con ketamina, nos permitirá obtener las dosis efectivas 50 de los pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor así como predecir la duración de la infusión de sulfato de magnesio y ketamina necesaria para disminuir los requerimientos de anestésicos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿La intensidad del dolor postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía será menor con la administración perioperatoria de MgSO₄ + ketamina que con la aplicación de MgSO₄?

¿El consumo transoperatorio de anestésicos en pacientes sometidos a cirugía será menor con la administración perioperatoria de MgSO₄ + ketamina que con la aplicación de MgSO₄?

¿La concentración alveolar mínima en pacientes sometidos a cirugía será menor con la administración perioperatoria de MgSO₄ + ketamina que con la aplicación de MgSO₄?

HIPÓTESIS

En los pacientes sometidos a cirugía la intensidad del dolor postoperatorio es menor con la administración perioperatoria de MgSO₄ + ketamina que con la aplicación de MgSO₄.

En los pacientes sometidos a cirugía el consumo transoperatorio de anestésicos es menor con la administración perioperatoria de MgSO₄ + ketamina que con la aplicación de MgSO₄.

En los pacientes sometidos a cirugía la concentración alveolar mínima es menor con la administración perioperatoria de MgSO₄ + ketamina que con la aplicación de MgSO₄.

OBJETIVOS

Demostrar que en los pacientes sometidos a cirugía la intensidad del dolor postoperatorio es menor con la administración perioperatoria de MgSO₄ + ketamina que con la aplicación de MgSO₄.

Demostrar que en los pacientes sometidos a cirugía el consumo transoperatorio de anestésicos es menor con la administración perioperatoria de MgSO₄ + ketamina que con la aplicación de MgSO₄.

Demostrar que en los pacientes sometidos a cirugía la concentración alveolar mínima es menor con la administración perioperatoria de MgSO₄ + ketamina que con la aplicación de MgSO₄.

MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS.

Previa autorización por el paciente así con el consentimiento del comité de epidemiología y subcomité local de ética de la U.M.A.E. y de acuerdo a la Ley General de Salud, la Declaración de Helsinki y el Código de Nuremberg, se realizó un ensayo clínico controlado, doble ciego, aleatorizado que incluyó a 30 pacientes de entre 18 a 85 años de edad, de ambos géneros, con estado físico ASA II-III, programados de manera electiva para cirugía abdominal mayor bajo anestesia general balanceada, en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepulveda G”

Centro Medico Nacional Siglo XXI, se recabaron los expedientes clínicos de los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, luego de reunir los expedientes se les realizó una historia clínica completa que incluía ficha de identificación, antecedentes heredofamiliares, personales no patológicos, personales patológicos y exploración física completa. Se realizó la valoración preanestésica incluyendo la clasificación de ASA, Goldman, Glasgow, Detsky según ameritaba, Clasificación John Hopkins, Riesgo tromboembólico, valoración de la vía aérea con clasificación de Mallampati, Bellhouse-Doré, Patil-Aldrete, distancia interinsicivos y protrusión mandibular.

También se interpretaron los resultados de exámenes de laboratorio incluidos en el perfil pre quirúrgico: Citometría Hemática, Química sanguínea de 6 elementos, Tiempos de coagulación que incluían TP, TPT, INR y electrolitos séricos (Na, K, Mg, Ca, Cl).

Los pacientes incluidos en el estudio se dividieron equitativamente en dos grupos (grupo A y grupo B) de los cuales el grupo A recibió la infusión de sulfato de magnesio con ketamina durante el transoperatorio a razón 30mg.kg para sulfato de magnesio/ 0.15mg.kg para ketamina y el grupo B recibió solamente la infusión de sulfato de magnesio, ambas infusiones se iniciaron previo a la inducción y mantuvieron durante el transoperatorio a razón de 2mcg/kg/min. A todos los pacientes se les administró una carga de solución cristaloides a 10m/kg para prevenir hipotensión por el efecto vasodilatador del sulfato de magnesio. La inducción de la anestesia general balanceada se realizó con fentanyl a razón de 5mcg/kg, el relajante neuromuscular se eligió de acuerdo al tipo de cirugía y las

dosis fueron calculadas de 0.1mg/kg para vecuronio, 0.6mg/kg para rocuronio y 0.15mg/kg para cisatracurio, el inductor utilizado fue propofol a dosis de 1mg/kg. El mantenimiento del plano anestésico se realizó con sevoflorane o desflorane, una FiO₂ al 100% e infusión de fentanyl con dosis que variaron desde 0.026 a 0.1mcg/kg/min.

Durante el periodo transanestésico se monitorizó al paciente por métodos no invasivos PANI, oxímetro de pulso, ECG continua en DII, capnografía, BIS, TNM y en aquellos pacientes que ameritaban monitoreo invasivo se realizó con línea arterial, sonda Foley y SNG.

El incremento del volumen porcentual (vol%) del halogenado utilizado con el fin de incrementar la concentración alveolar mínima (CAM) o bien de la infusión de fentanyl se basó cuando se incrementó en un 30% la FC y la TA con respecto a la lectura basal o bien cuando la lectura que arrojó el BIS fue mayor de 70 y se mantuvo por un lapso mayor de 5 minutos, lo que nos traducía como dolor o bien superficialización del plano anestésico.

En los casos en que existió hipotensión, definida como una disminución de las cifras tensionales en persistencia se manejó con efedrina 5 mg en bolo por vía intravenosa. Los casos de bradicardia considerada como disminución de la frecuencia cardíaca basal $\geq 20\%$, fueron tratada con atropina por vía intravenosa a dosis de 10 μ /kg

El grado de analgesia transoperatoria se valoró mediante las constantes vitales y en el postoperatorio por medio de la escala visual análoga (EVA), la cual se aplicó

una vez que los pacientes ingresaron a la UCPA, con una escala de sedación Ramsay de 2 y posteriormente a las 2 y 24hr del procedimiento anestésico quirúrgico.

RESULTADOS

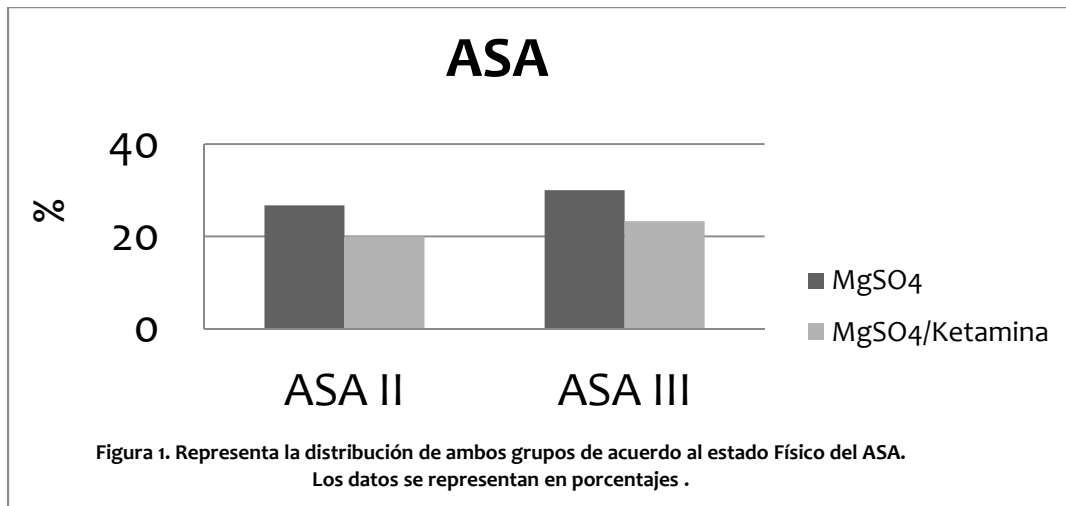
Se recolectaron un total de 30 pacientes, los cuales se asignaron a los dos grupos, 16 para el grupo de sulfato de magnesio con ketamina y 14 para el grupo de sulfato de magnesio, presentándose una pérdida en el grupo de sulfato de magnesio debido a defunción secundario a coagulopatía intravascular diseminada. Las especialidades quirúrgicas que participaron fueron: gastrocirugía y cirugía de colón y recto. En ninguno de los grupos se presentaron efectos adversos y solo un paciente del grupo de sulfato de magnesio con ketamina presento bradicardia que ameritó la administración de atropina. La conformación de ambos grupos con respecto a la edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), estado físico del ASA y el magnesio inicial fue de forma homogénea. Ver tabla 1. La duración de la anestesia tuvo un promedio de 3 horas 79 minutos y 3 horas 72 minutos respectivamente. No se presentaron diferencias significativas entre los grupos, al igual que no las hubo respecto al ASA y el género (ver figura 1).

La conformación de la población en lo que respecta al sexo estuvo de la siguiente manera, el grupo de sulfato de magnesio se integró en un 23.3% por el sexo femenino y 23.3% por el sexo masculino, mientras tanto el grupo de sulfato de magnesio con ketamina se conformó en un 40% por el sexo femenino y 13.3% por el sexo masculino. ($p > 0.05$)

Tabla 1. Distribución de las características generales por grupo

	MgSO4 (14)	MgSO4/Ketamina (16)
Edad	52.71 ±17.085	51.13±17.021
Peso	74.60 ±14.09	60.43 ±12.69
Talla	1.60 ±.109	1.56 ±.071
IMC	29.13 ±5.34	24.64±5.15
Mg inicial	1.83 ±.19	1.8 ±.15
Tiempo anestesia	3.72 ±2.37	3.79 ±1.83

*Los valores son reportados como medias ± SD y como porcentajes. p< 0.05.



El consumo de halogenado en ambos grupos al final de la cirugía no mostro diferencias, el calculo de consumo se realizó con la siguiente fórmula: cc halogenado/hora= %del vaporizador x FGF(l/min)x ktte del halogenado.(Kttes:

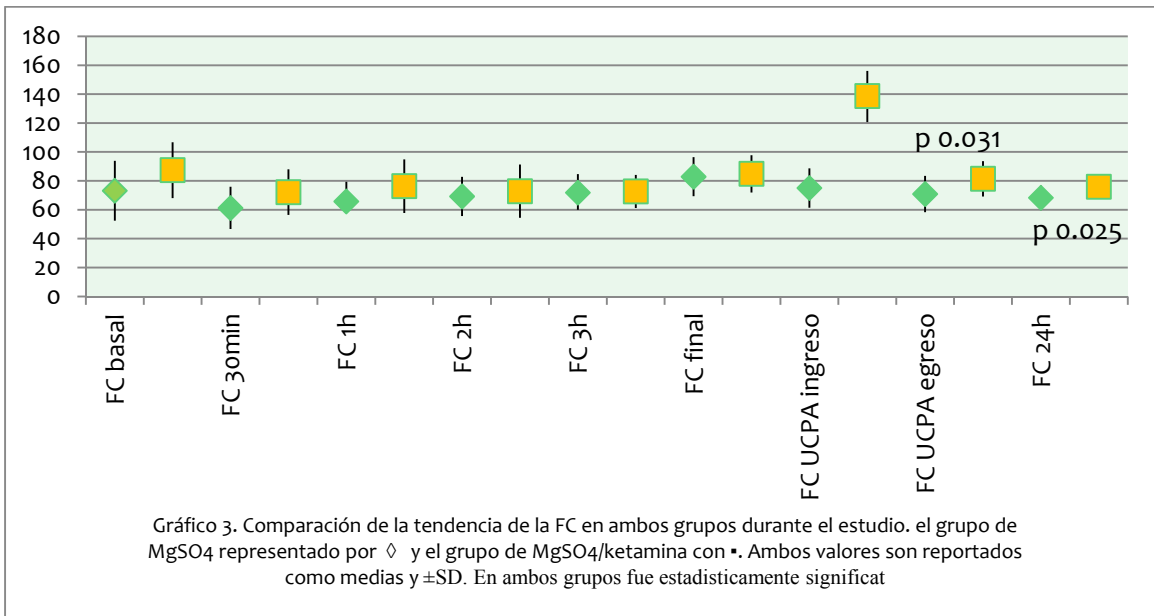
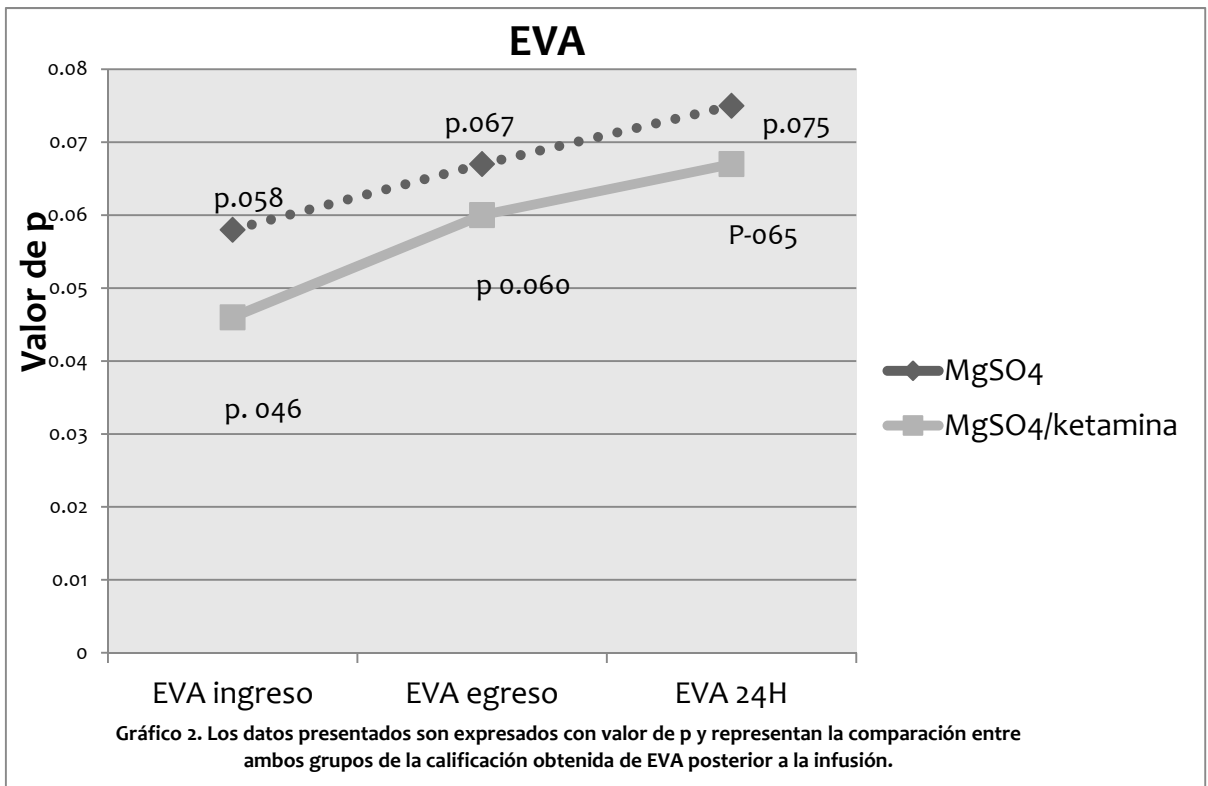
sevoflurane 3.3; desflurane 2.85), sin embargo en ninguno de los grupos el consumo total de la cirugía fue menor. ($p>0.05$)

Tabla 2. Consumo de halogenado en ambos grupos

	<i>Inicial</i>	<i>30 min</i>	<i>1 h</i>	<i>2h</i>	<i>3h</i>	<i>Total</i>	<i>Valor de p</i>
MgSO4	15.50 ± 8.17	16 ± 8.49	8 ± 10	5.9 ± 10.45	4.77 ± 10.75	76.943 ± 57.80	.521
MgSO4/Ketamina	18.48 ± 7.59	18.68 ± 8.21	14.49 ± 10.01	7.21 ± 11.76	3.50 ± 5.45	91.19 ± 61.70	.519

*Los valores son reportados como medias ± SD ($p<0.05$). Representa el consumo de halogenado durante la cirugía en ambos grupos, se ajusto el consumo de halogenado de acuerdo al kkte.

En cuanto a la calificación de EVA al ingreso a la Unidad de Cuidados Postanestésicos (UCPA), el grupo de sulfato de magnesio con ketamina obtuvo un menor puntaje comparado con el grupo de sulfato de magnesio ($p<0.05$) Ver figura 2. Ambos grupos manejaron una FC a su egreso de UCPA y a las 24 horas de evaluación estadísticamente significativa, lo que se puede traducir como una respuesta neurovegetativa adecuada tras la administración de la infusión ($p<0.05$) Ver figura 3. Por otra parte el resto de constantes vitales evaluadas: tensión arterial, frecuencia respiratoria, BIS y SpO2 no difirió significativamente en ambos grupos.



El consumo de fentanyl al final de la cirugía no presentó variación en ambos grupos ($p > 0.05$), sin embargo clínicamente el grupo de MgSO₄/ketamina consumió en 44% menos cantidad de opioides. (Ver gráfico 4). La incidencia de efectos adversos relacionados con la administración perioperatoria de ambas infusiones así como el grado de satisfacción del paciente no demostró diferencias significativas.

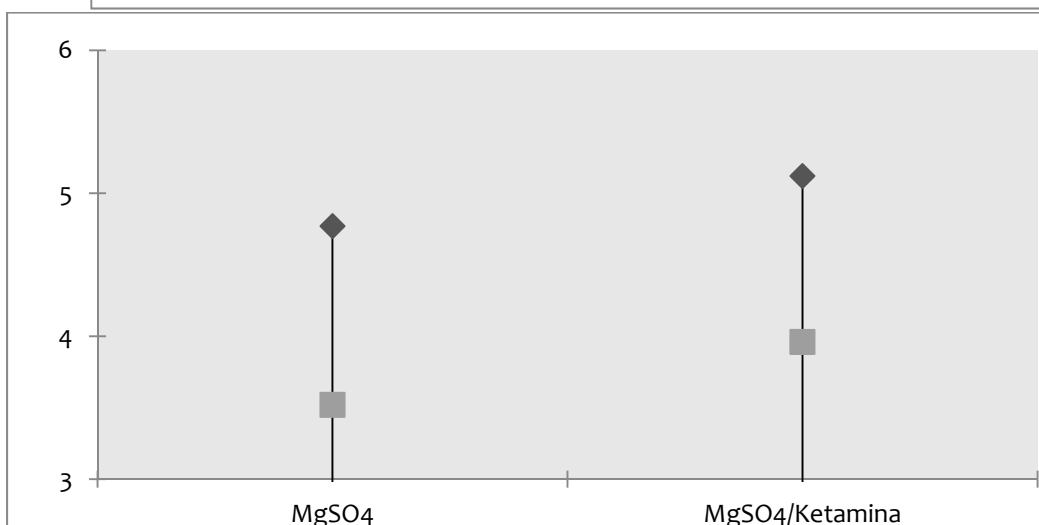
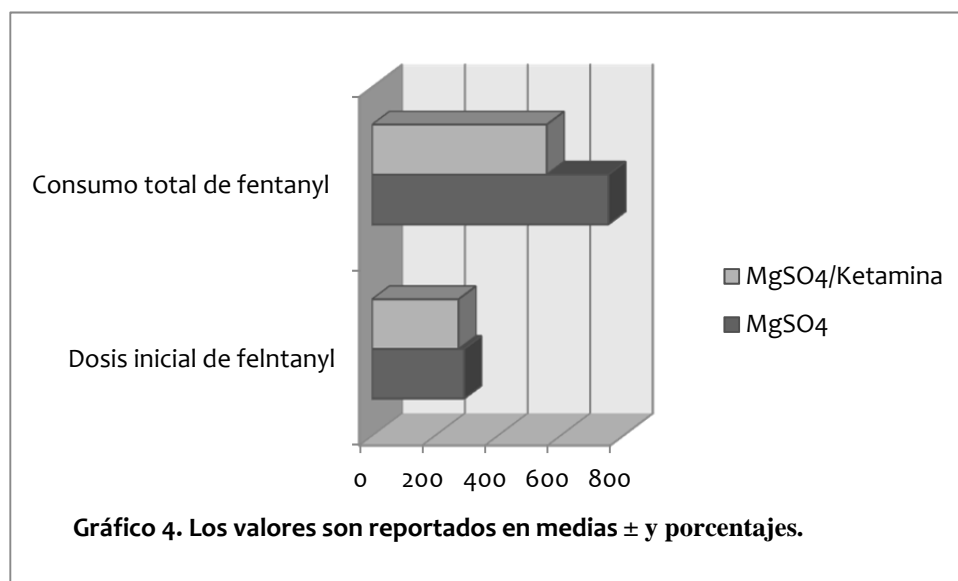


Gráfico 5. Los valores son representados como medias \pm SD. Representa la tasa de fentanyl al final de la cirugía con una $p > 0.05$

DISCUSION

En nuestro estudio se evaluó el impacto de la infusión de sulfato de magnesio con ketamina para disminuir el consumo de halogenado y por ende la CAM, el consumo de anestésicos perioperatorios y mejorar el dolor postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor bajo anestesia general balanceada, teniendo en cuenta que su acción de ambos a nivel de los receptores de glutamato NR1/NR2A y NR1/NR2B genera disminución de los requerimientos anestésicos y atenuación de la respuesta hiperalgésica posterior al estímulo nociceptivo, la combinación de ambos medicamentos puede generar superadición de sus efectos y obtener un mejor resultado; Lou y cols evaluaron la inhibición de la señalización de los receptores de NMDA en ovocitos de *Xenopus* asociando que la administración de estos fármacos en el entorno clínico es dosis dependiente y la administración combinada de estos compuestos genera un efecto super aditivo favoreciendo la presencia de mayores efectos clínicos, sin embargo los resultados obtenidos en nuestro estudio difieren con los obtenidos con estos autores, ya que no se demostró la eficacia de la infusión para disminuir los requerimientos anestésicos especialmente de halogenado y fentanilo tras mantener ésta en el perioperatorio comparado con el grupo placebo, estos resultados concuerdan mas con los de Hollmann y cols. quienes demostraron que el antagonismo no competitivo de la señalización de los receptores de glutamato y glicina de los halogenados se potencia con la coaplicación de cualquiera de estos medicamentos, de ahí que no documentáramos una diferencia estadísticamente significativa debido a que ambos usados solos o en combinación nos van a

disminuir el consumo de halogenado; pero quizá existe un factor importante en la obtención de nuestros resultados que puede ser un factor determinante para no observar una diferencia entre ambos grupos, el tamaño de muestra del estudio fue menor comparado con ensayos clínicos controlados previos, por lo que se dan pautas para realizar estudios subsiguientes.

Es importante destacar que se utilizó una medida objetiva y cuantitativa del estado de conciencia con el BIS durante la infusión de sulfato de magnesio con ketamina para guiar los requerimientos anestésicos tanto de halogenado como de fentanyl, en ambos grupos no se documentó una diferencia estadísticamente significativa con respecto al incremento en la lectura del BIS, esto apoya la observación que realizó Faraoni y cols. en un ensayo clínico controlado, tras evaluar la interacción que tuvo la administración de ketamina perioperatoria con las modificaciones en el índice biespectral concluyendo que la administración de ketamina no incrementa la lectura del mismo.

En lo que respecta a los efectos analgésicos de la infusión de ketamina y sulfato de magnesio se sabe que estos son potenciados con la presencia de anestésicos volátiles, ya que juntos previenen la sensibilización central causada por el estímulo nociceptivo, especialmente con la infusión, nuestros hallazgos apoyan por completo esta conclusión, debido a que los resultados obtenidos en el grupo de estudio reportaron una calificación menor de EVA en la unidad de cuidados postanestésicos a su egreso relacionándose a su vez con una respuesta neurovegetativa adecuada. Por lo que respecta al consumo de fentanyl en el transoperatorio no observamos variaciones en ambos grupos, no se documentó

una disminución en la dosis total de fentanyl como se esperaba y estos datos concuerdan con los reportados por Aubrun y cols quien observó que la combinación de ketamina con morfina y ketoprofeno no redujo el consumo de morfina ni modificó la presencia de efectos adversos de esta.

Clínicamente nosotros observamos una mayor satisfacción y grado de confort en los pacientes que recibieron la infusión, Levaux y cols concluyeron que la administración de sulfato de magnesio durante el transoperatorio mejora el confort global del paciente y la primera noche de sueño.

CONCLUSIONES

El uso de la infusión de sulfato de magnesio y ketamina durante el transoperatorio no modifica sustancialmente el consumo de anestésicos ya sea de halogenados y/ opioides, sin embargo la puntuación de EVA, el mejor manejo de dolor postoperatorio y el confort de los pacientes si se ve favorecido con su administración, sin observar efectos adversos por su uso, por lo que es recomendable utilizarla en pacientes que son sometidos a cirugías donde el estímulo nociceptivo posterior al evento quirúrgico se espera importante.

Referencias bibliográficas

1. **Johnson JW, Ascher P.** Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons. *Nature* 1987;325:529–31.
2. **Hong-Tao Liu, MD†, Markus W. Hollmann, MD†.** Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium: Part I. *Anesth Analg* 2001;92:1173–81
3. **Markus W. Hollmann, MD†§, Hong-Tao Liu, MD†.** Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium. Part II: Interactions with volatile anesthetics. *Anesth Analg* 2001;92:1182–91
4. **Franks NP, Lieb WR.** Selective actions of volatile general anaesthetics at molecular and cellular levels. *Br J Anaesth* 1993;71: 65–76.
5. **Hirota K, Lambert DG.** Ketamine: new uses for an old drug?. *Br J Anaesth* 2011;107 (2): 123–6
6. **Galinski M, Dolveck F, et al.** Management of severe acute pain in emergency settings: ketamine reduces morphine consumption. *Am J Emerg Med* 2007; 25: 385–90.
7. **JENNINGS P. A., CAMERON P. and BERNARD S.** . Ketamine as an analgesic in the pre-hospital setting: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 638–643
8. **Guignard Bruno MD*, Coste Carole MD*.** Supplementing Desflurane-Remifentanil Anesthesia with Small-Dose Ketamine Reduces Perioperative Opioid Analgesic Requirements. *Anesth Analg* 2002;95:103–8
9. **Zakine Jérôme MD*, Samarcq David, MD*.** Postoperative Ketamine Administration Decreases Morphine Consumption in Major Abdominal Surgery: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *Anesth Analg* 2008;106:1856 –61
10. **JENSEN L. L.*, HANDBERG G.** No morphine sparing effect of ketamine added to morphine for patient-controlled intravenous analgesia after uterine artery embolization. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 479–486
11. **Laulin JP, Maurette P, Corcuff JB, et al.** The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. *Anesth Analg* 2002; 94: 1263–9

12. **Holtman JR Jr, Crooks PA, Johnson-Hardy J, Wala EP.** Interaction between morphine and norketamine enantiomers in rodent models. *Pharmacol Biochem Behav.* 2008 Oct;90(4):769-77
13. **M. T. AOUAD, A. R. MOUSSA.** Addition of ketamine to propofol for initiation of procedural anesthesia in children reduces propofol consumption and preserves hemodynamic stability. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 561–565
14. **TSUDA N., HAYASHI K., HAGIHIRA S.** Ketamine, an NMDA-antagonist, increases the oscillatory frequencies of α -peaks on the electroencephalographic power spectrum. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 472–481
15. **Faraoni D.*, Salengros J.-C.** Ketamine has no effect on bispectral index during stable propofol–remifentanyl anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2009; 102 (3): 336–9
16. **Seung-Woo Koo, Sun-Jun Cho.** Small-Dose Ketamine Reduces the Pain of Propofol Injection. *International Anesthesia Research Society* 2006 (103): 6
17. **Welters ID, Hafer G, Menzebach A, et al.** Ketamine inhibits transcription factors activator protein 1 and nuclear factor-kappaB, interleukin-8 production, as well as CD11b and CD16 expression: studies in human leukocytes and leukocytic cell lines. *Anesth Analg* 2010; 110: 934–41
18. **Mazar J, Rogachev B, Shaked G, et al.** Involvement of adenosine in the anti-inflammatory action of ketamine. *Anesthesiology* 2005; 102: 1174–81
19. **Roytblat L, Talmor D, Rachinsky M, et al.** Ketamine attenuates the interleukin-6 response after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1998; 87: 266–71
20. **Zilberstein G, Levy R, Rachinsky M, et al.** Ketamine attenuates neutrophil activation after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2002; 95: 531–6
21. **Bartoc C, Frumento RJ, Jalbout M, et al.** A randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing the anti-inflammatory effects of ketamine in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 20: 217–2

22. **Penttilä J., Mäenpää M.** Subanaesthetic doses of ketamine impair cardiac parasympathetic regulation. *European Journal of Anaesthesiology* (2005), 22:10:808-10
23. **Takehiko Ikeda, Tomiei Kazama.** Induction of Anesthesia with Ketamine Reduces the Magnitude of Redistribution Hypothermia. *Anesth Analg* 2001;93:934–8
24. **Jiin-Tarnng Liou, Jee-Ching Hsu.** Pretreatment with Small-Dose Ketamine Reduces Withdrawal Movements Associated with Injection of Rocuronium in Pediatric Patients. *Anesth Analg* 2003;97:1294 –7
25. **Susanne Herroeder,* Marianne E. Schoñherr.** Magnesium—Essentials for Anesthesiologists. *Anesthesiology*, V 114 • No 4
26. **Soave P.M., Conti G.** Magnesium and Anaesthesia. *Current Drug Targets*, 2009:10 (8)
27. **Lin C.Y., Tsai P. S.** L-type calcium channels are involved in mediating the anti-inflammatory effects of magnesium sulphate. *British Journal of Anaesthesia* 2010: 104 (1): 44–51
28. **Kara H., Sahin N.** Magnesium infusion reduces pain. *European Journal of Anaesthesiology* 2002:19: 52-59
29. **Gupta K., Vohra V.** The role of magnesium as an adjuvant during general Anaesthesia. *Anaesthesia*, 2006;61:1058–63
30. **Na H.S., Lee J. H.** Effects of magnesium sulphate on intraoperative neuromuscular blocking agent requirements and postoperative analgesia in children with cerebral palsy. *British Journal of Anaesthesia* 2010: 104 (3): 344–50
31. **Jee D., Lee D.*, Yun S.** Magnesium sulphate attenuates arterial pressure increase during laparoscopic cholecystectomy. *British Journal of Anaesthesia* 2009:103 (4): 484–
32. **Apan A., Buyukkocak U.** Postoperative magnesium sulphate infusion reduces analgesic requirements in spinal anaesthesia. *European Journal of Anaesthesiology* 2004; 21: 766-69
33. **Tauzin-Fin, Sesay M.** Intravenous magnesium sulphate decreases postoperative tramadol requirement after radical prostatectomy*. *European Journal of Anaesthesiology* 2006; 23: 1055-59

34. **Lee D. H.***, **Kwon I. C.** Magnesium sulphate has beneficial effects as an adjuvant during general anaesthesia for Caesarean section. *British Journal of Anaesthesia* 2009;103 (6): 861–6
35. **Minami T**, **Adachi T**, **Fukuda K.** An effective use of magnesium sulfate for intraoperative management of laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma in a pediatric patient. *Anesth Analg* 2002; 95:1243– 4
36. **James MF**, **Cronje L.** Pheochromocytoma crisis: The use of magnesium sulfate. *Anesth Analg* 2004; 99:680 – 6
37. **Eichhorn EJ**, **Tandon PK**, **DiBianco R**, **Timmis GC**, **Fenster PE**, **Shannon J**, **Packer M.** Clinical and prognostic significance of serum magnesium concentration in patients with severe chronic congestive heart failure: The PROMISE Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:634 – 40
38. **Moran JL**, **Gallagher J**, **Peake SL**, **Cunningham DN**, **Salagaras M**, **Leppard P.** Parenteral magnesium sulfate versus amiodarone in the therapy of atrial tachyarrhythmias: A prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1995; 23:1816 –24
39. **Coleman CI**, **Sood N**, **Chawla D**, **Talati R**, **Ghatak A**, **Kluger J.** Intravenous magnesium sulfate enhances the ability of dofetilide to successfully cardiovert atrial fibrillation or flutter: results of the Dofetilide and intravenous magnesium evaluation. *Europace* 2009; 11:892–5

Anexos

Anexo 1

Protocolo de impacto de la infusión perioperatoria de sulfato de magnesio con ketamina sobre la CAM, el consumo de anestésicos y mejora del dolor postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor.									
Hoja de recolección de datos									
Numero de paciente									
Nombre			Peso		Talla		IMC		Edad
			ASA		No. Registro				
Diagnóstico									
Cirugía									
Recibió analgésicos en los últimos 7 días			Si	No	Cual:			Mg:	
Variables	Transanestésico						UCPA	Postanestésica	
	Inicial	30min	1h	2h	3h	Final		2h	24h
TA									
FC									
FR									
SpO2									
BIS									
CAM	%vol inicial	30min	1h	2h	3h	Final	Flujo de O2 (L/min)		
Fentanyl	Dosis induccion	Dosis total		Tasa (mcg/kg/h)					
Analgésicos utilizados durante el transoperatorio							Dosis		
EVA	UCPA ingreso		2h postoperatorio			24h postoperatorio			
Nausea	Si					No			
Vómito	Si					No			
Satisfacción del paciente	(0-10)								
Efectos adversos:									
Tiempo de anestesia									

Anexo 2



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Lugar y Fecha:

México Distrito Federal a _____ de _____ del 2012, Centro Médico Nacional Siglo XXI "Hospital de Especialidades" Bernardo Sepulveda G."

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado:

IMPACTO DE LA INFUSIÓN PERIOPERATORIA DE SULFATO DE MAGNESIO Y KETAMINA SOBRE LA CAM, EL CONSUMO DE ANESTÉSICOS Y MEJORA DEL DOLOR POSTOPERATORIO EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA ABDOMINAL MAYOR

Registrado ante el Comité Local de Investigación o la CNIC con el número:

El objetivo del estudio es:

Demostrar que en los pacientes sometidos a cirugía abdominal la concentración alveolar mínima, el consumo transoperatorio de anestésicos y la intensidad del dolor postoperatorio es menor con la administración perioperatoria de MgSO₄ + ketamina que con la aplicación de MgSO₄.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en:

DE MANERA PASIVA SE ADMINISTRARÁN FARMACOS QUE SOLO EL INVESTIGADOR TENDRÁ CONOCIMIENTO DEL MISMO SIEMPRE CUIDANDO MI INTEGRIDAD FÍSICA Y ESTADO DE SALUD, ABSTENIÉNDOSE DE PONER EN RIESGO ANTE CUALQUIER COMPLICACIÓN QUE SE PUDIERA PRESENTAR DURANTE EL DESARROLLO DEL ESTUDIO

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:

El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente

Testigo del paciente

Nombre, firma y matricula del
investigador responsable

Testigo del paciente

Números telefónicos a los cuales puede comunicarse en caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas con el estudio:

TEL CELULAR: (045) 221760381

ANEXO 3

Escala Visual Análoga (EVA)

