

112025



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA

DICLOFENACO MAS SULFATO DE MAGNESIO
COMO ADYUVANTE EN ANALGESIA
POSTOPERATORIA INMEDIATA

T E S I S D E P O S T G R A D O
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA
P R E S E N T A :
DRA. GODELEVA ALARCÓN CHILLOPA

ASESOR DE TESIS: DRA. NORA LIDIA AGUILAR GOMEZ



MÉXICO, D.F.

FEBRERO DE 2000

2000/01



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.

**DICLOFENACO MÁS SULFATO DE MAGNESIO COMO ADYUVANTE EN
ANALGESIA POSTOPERATORIA INMEDIATA.**


DR. ARTURO ROBLES PARAMO

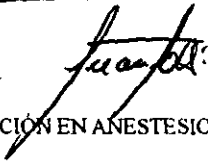
JEFE DE DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN MÉDICA, especialidades



**DIVISIÓN DE EDUCACIÓN
E INVESTIGACIÓN MÉDICA**

DR. JUAN JOSE DOSTA HERRERA

TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA



DRA. NORA LIDIA AGUILAR GOMEZ

ASESOR DE TESIS



DRA. GODELEVA ALARCÓN CHILLOPA

ALUMNO DE TERCER AÑO DE LA ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA

NUMERO DEFINITIVO DE PROTOCOLO: 996900111

DICLOFENACO MÁS SULFATO DE MAGNESIO COMO ADYUVANTE EN ANALGESIA POSTOPERATORIA INMEDIATA.

RESUMEN:

OBJETIVO: Determinar la eficacia del sulfato de magnesio en la reducción de la intensidad del dolor postoperatorio.

MATERIAL Y METODOS: Se estudiaron 30 pacientes programados para colecistectomía abierta electiva con edades de 18 a 60 años, ASA I-II sin enfermedades agregadas, divididos en forma aleatoria en 2 grupos de 15 pacientes cada uno: al grupo 1 se le administró sulfato de magnesio más diclofenaco, al grupo 2 diclofenaco más solución fisiológica. Durante la cirugía todos los pacientes fueron manejados de la misma manera con narcosis basal fentanyl 3 mcg/kg, relajación neuromuscular con vecuronio 80-100 mcg/kg, inducción con propofol 2 mg/kg, mantenimiento anestésico con isoflurano. En la sala de recuperación se evaluó la intensidad del dolor según la Escala Visual Análoga (EVA), primera determinación tiempo 0, en este momento se administraron los fármacos y se evaluó la calidad analgésica a los 10, 15, 30, 60 minutos y posteriormente cada hora hasta completar 6 hrs.

RESULTADOS: En ambos grupos 14 fueron del sexo femenino y 1 masculino. La edad promedio en el grupo 1: 36.93 +/- 6.72, grupo 2: 41.20 +/- 6.10. Peso promedio grupo 1: 58.20 +/- 6.59, grupo 2: 62.67 +/- 6.56. No hubo diferencia estadísticamente significativa con $P < 0.05$. Promedio de EVA al tiempo 0 para el grupo 1: 3.13, grupo 2: 3.8. El efecto analgésico máximo en el grupo 1 se obtuvo a la hora, con disminución del 47% (EVA de 2) y en el grupo control a los 30 minutos con disminución de 29.7% (EVA de 2.2). A diferencia del grupo 1, en el 2 fue necesario aplicar analgésico de rescate a las 5 horas.

CONCLUSIÓN: La combinación de sulfato de magnesio más diclofenaco favorece el efecto analgésico, potencializando y prolongando el mismo en pacientes sometidos a colecistectomía abierta electiva.

PALABRAS CLAVE: Diclofenaco, sulfato de magnesio, escala visual análoga, analgesia postoperatoria.

DICLOFENAC PLUS MAGNESIUM SULFATE AS ADJUVANT IN IMMEDIATE POSTOPERATIVE ANALGESIA

SUMMARY:

OBJECTIVE: To determine magnesium sulfate efficiency in decrease the postoperative intensity of pain.

MATERIAL AND METHODS: We studied 30 patients scheduled to open elective cholecystectomy, age from 18 to 60 years, ASA I-II without other diseases, randomized in two groups of 15 patients each one: group 1: magnesium sulfate plus diclofenac; group 2: diclofenac plus saline solution. During surgery all patients were managed likely with basal fentanyl 3 mcg/kg narcosis, vecuronio 80-100 mcg neuromuscular relaxation, propofol 2 mg/kg induction, isoflurane anesthetic maintenance. At recuperation room we evaluated pain intensity with Visual Analog Scale (VAS), first determination time 0, time of drugs administration. Analgesic quality was evaluated at 10,15,30,60 minutes and after each hour to 6 hours.

RESULTS: In both groups 14 were female and 1 male. Mean age : group 1: 36.93 +/- 6.72 yr. Group 2: 41.20 +/- 6.10 yr. Mean weight: group 1: 58.20 +/- 6.59 kg; group 2: 62.67 +/- 6.56 kg. There was not a meaningful statistical difference with $P < 0.05$. Mean VAS at time 0: group 1: 3.13; group 2: 3.8. The analgesic maximum effect was at one hour, with decrease of 29.7% (VAS 2.2). Alike of group one, in the two group was needed to give rescue analgesic drug at 5 hours.

CONCLUSIONS: Magnesium sulfate plus diclofenac aid the analgesic effect, potencing and lengthening it, on open elective cholecystectomy patients.

KEY WORDS: Diclofenac, magnesium sulfate, Visual Analog Scale, posoperative analgesia.

INTRODUCCIÓN :

El dolor es un síntoma complejo descrito por la IASP (Asociación Internacional para el estudio del Dolor) como: "una desagradable experiencia sensorial y emocional asociada a daño tisular o potencial, descrita en términos de ese daño". Continúa siendo una preocupación de los médicos, especialmente Anestesiólogos evitar, controlar o aliviar éste sintoma, además el emplear recursos en forma racional, por lo que para lograr este objetivo será indispensable conocer el tipo, intensidad y características del mismo, con la finalidad de elegir el analgésico adecuado y vía de administración, la cuál variará el tiempo de latencia y duración de los analgésicos elegidos; de no tomarse esto en cuenta, solo se logrará aliviar el dolor en forma parcial (1).

A fines del siglo XX, en que contamos con diferentes medicamentos y técnicas analgésicas, no es raro que los pacientes sufran de dolor en forma innecesaria durante el postoperatorio por un dolor mal controlado. Existen básicamente 3 tipos de fármacos para el manejo del dolor postoperatorio: 1) Antiinflamatorios no esteroideos (AINES), su mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas por bloqueo de la ciclooxigenasa. Esta disminuye la sensibilización de los nociceptores periféricos que ocurren en presencia de otras sustancias algogénicas, como la histamina, serotonina y la sustancia P. La inhibición de la síntesis de las prostaglandinas a nivel del SNC, también parece influir en su efecto analgésico. El diclofenaco es el primero de una serie de derivados del ácido fenilacético con actividad analgésica y antiinflamatoria, su absorción parenteral es casi completa, alcanzando niveles plasmáticos máximos a las 12 hrs. y con vida media de 1 a 2 hrs., se une 99% a proteínas plasmáticas, se metaboliza en hígado a 4-hidroxiclofenaco, principal metabolito y otras formas

hidroxiladas. Los metabolitos se excretan por orina (65%) y en bilis (35%), produce efectos colaterales en alrededor del 20%, particularmente a nivel gastrointestinal. 2) Opioides: de acuerdo a su actividad intrínseca, se clasifican en agonistas puros, agonistas parciales, agonistas-antagonistas y antagonistas. 3) Anestésicos locales: el que ofrece mayores ventajas por su duración de acción es la bupivacaína (2).

El magnesio parenteral ha sido usado por muchos años sobre bases empíricas, como un antiarrítmico para profilaxis contra convulsiones en preeclampsia, debido a sus numerosas actividades fisiológicas es llamado bloqueador natural de los canales del calcio. Es también un antagonista de los receptores N-Metil-D-Aspartato, y puede prevenir la inducción de sensibilización central debido a estimulación nociceptiva periférica y abolir la hipersensibilidad una vez que está establecida (3,6).

El mecanismo del efecto analgésico del magnesio no es claro, pero la interferencia con los canales del calcio y receptores NMDA juegan un papel importante. La primera posibilidad está basada en la observación de que los bloqueadores de los canales del calcio tienen una acción antinociceptiva en los test algosimétricos en ratas bajo condiciones de dolor agudo. En humanos los bloqueadores de los canales del calcio pueden aumentar la analgesia opiácea en pacientes con cáncer tratados crónicamente con morfina. La acción analgésica puede estar mediada por un incremento del umbral nociceptivo resultando de la interferencia con el flujo de calcio, debido a que éste último es importante para la liberación de neurotransmisores y otras sustancias implicadas en nocicepción e inflamación. La segunda posible explicación, es su antagonismo de los receptores NMDA. El receptor NMDA, un receptor aminoácido responsable de la transmisión en la excitación sináptica, éste receptor es acoplado a un ión permeable para potasio y calcio. El magnesio bloquea la corriente inducida por

NMDA de una manera voltaje-dependiente, bloqueando los efectos de los canales receptores.

El magnesio fue identificado en 1908 por Humphrey Davy. Es el cuarto catión más importante del organismo y el segundo intracelular después del potasio. Entre el 50-60% está en los huesos y un 20% en el músculo esquelético, siguiendo en importancia en hígado y corazón (4,5). Los valores normales del magnesio en plasma oscilan entre 0.7 y 1.05 mmol/lit. El balance de magnesio depende fundamentalmente de la absorción que tiene lugar predominantemente en el intestino delgado y de la eliminación a cargo del riñón. La aldosterona, los glucocorticoides y la hormona antidiurética, aumentan la excreción renal y la PTH la reduce a la vez que aumenta la absorción intestinal. La eliminación renal de cualquier exceso de magnesio es extremadamente rápida, la excreción es completa en 4-8 hrs. Tiene un volumen de distribución moderadamente grande que se aproxima al volumen del espacio extracelular y esto acompañado con la rápida eliminación renal hace que sean necesarias dosis iniciales de 40-60 mg/kg o infusión continua a dosis de 15-30 mg/kg/hr para mantener niveles séricos en rangos terapéuticos aceptados de 2-4 mmol/lit (9,10).

MATERIAL Y METODOS:

Previa autorización por el Comité Local de Investigación del Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza" y obteniendo el consentimiento informado y por escrito de los pacientes se realizó un estudio clínico controlado, prospectivo, longitudinal y comparativo en el cual se estudiaron 30 pacientes que reunían los criterios de inclusión divididos en forma aleatoria en 2 grupos de 15 pacientes cada uno: al grupo 1 se administró sulfato de magnesio (50 mg/kg) IV más diclofenaco (1 mg/kg) IM; grupo 2: diclofenaco (1 mg/kg) IM más solución fisiológica (cantidad en mililitros que correspondía al sulfato de magnesio) IV. A todos los pacientes se les realizó visita preanestésica 24 hrs antes de la cirugía en donde se les explicó en detalle lo que se les iba a realizar, así como se les explicó la forma de medir la intensidad del dolor según la escala visual análoga (EVA) y se les solicitó su consentimiento para participar en el estudio por escrito. A su llegada a Quirófano todos los pacientes se les realizó monitoreo no invasivo: TA, EKG, FC y oximetría de pulso. Los 2 grupos recibieron narcosis basal con fentanyl 3 mg/kg, relajación con vecuronio 80-100 mcg/kg, inducción con propofol 2 mg/kg, mantenimiento con isoflurano a concentraciones requeridas y oxígeno al 100%. En la sala de recuperación se evaluó la intensidad del dolor según la EVA, la primera determinación se consideró tiempo 0 y en ese momento se administró la combinación de sulfato de magnesio más diclofenaco o diclofenaco más solución fisiológica, se evaluó la calidad analgésica mediante la EVA a los 10,15,30 y 60 minutos, posteriormente cada hora por un tiempo de 6 horas en el postoperatorio inmediato. Así mismo se monitorizó la TA y FC.

RESULTADOS:

El estudio se llevó a cabo en 30 pacientes divididos en forma aleatoria en 2 grupos de 15 pacientes cada uno, en los cuales 14 fueron del sexo femenino y 1 sexo masculino (Tabla 1).

El promedio de edad en el grupo 1 (sulfato de Mg + Diclofenaco) fue 36.93 +/- 6.72 y del grupo 2 (Diclofenaco + Placebo) 41.20 +/- 6.10. Peso promedio en el grupo 1: 58.20 +/- 6.59, grupo 2: 62.67 +/- 6.56. No hubo diferencia estadísticamente significativa con $P < 0.05$. (Tabla 2).

La EVA al tiempo 0 fue de 3.8 para el grupo de sulfato de magnesio + diclofenaco y de 3.13 para el de diclofenaco + placebo, en el grupo 1 a los 10 minutos de 3 con disminución del 21%, a los 15 minutos de 2.6 (disminución del 31%), a los 30 minutos de 2.2 (disminución del 42%), a los 60 minutos de 2 (disminución del 47%), a las 2 horas de 2.06 (disminución del 45%), a las 3 horas 2.2 (disminución del 42%), a las 4 horas 2.86 (disminución del 24%) y a las 5 horas 3.4 (disminución del 10%) en relación al basal. En el grupo 2 a los 10 minutos de 3.1 (igual al basal), a los 15 minutos de 2.8 (disminución del 10.5%), a los 30 minutos de 2.2 (disminución del 29.7%), a los 60 minutos de 2.5 (disminución del 20%), a las 2 horas el promedio de EVA fue superior al basal (3.73 vs. 3.13), a las 3 horas continuó incrementándose el dolor con promedio de 4.5, a las 4 horas de 4.7 y a la quinta hora fue necesario aplicar analgésico de rescate con EVA superior a 6 (Tabla 3), (Grafica 1).

DISCUSIÓN:

En los últimos años ha crecido el interés por mejorar las técnicas analgésicas postoperatorias evitando el uso de analgésicos narcóticos, ya que la administración por cualquier vía puede ocasionar efectos secundarios indeseables como sedación, depresión respiratoria, náuseas o vómito. Se han utilizado diferentes tipos de fármacos entre éstos los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) como el diclofenaco.

El hallazgo principal de esta investigación fue que la combinación de sulfato de magnesio + diclofenaco favorece el efecto analgésico, potencializando y prolongando el mismo. Koining y colaboradores encontraron que la administración preoperatoria de sulfato de magnesio reduce los requerimientos analgésicos no solo en el postoperatorio, sino también en el transoperatorio. El mecanismo del efecto analgésico del magnesio no es claro, se ha sugerido que las sustancias con efecto de bloqueo de los canales de calcio y antagonistas NMDA pueden jugar un papel importante en la prevención del dolor y tratamiento del dolor establecido. Los bloqueadores de los canales de calcio han mostrado efectos antinociceptivos y potencialización de la morfina en pacientes con dolor crónico (3,6)

Resultados de estudios in vitro indican que la activación de los receptores NMDA incrementan la concentración de calcio citoplásmico en neuronas de la médula espinal cultivadas. Los cambios en la concentración intracelular de calcio pueden llevar a cambios persistentes en la excitabilidad de las células de las astas dorsales y de esta forma tienen un papel importante para la percepción del dolor (3).

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

La cirugía mayor es seguida por una disminución significativa de magnesio sérico, por ésta razón, la prevención de hipomagnesemia durante y después de la cirugía pueden ser importantes para prevenir neuroplasticidad (5). Los resultados del estudio sugieren que el magnesio puede en verdad ejercer un efecto específico antinociceptivo clínicamente significativo por bloqueo del complejo de receptores NMDA o un efecto inespecífico por prevención de hipomagnesemia (5,10).

Tramer y cols mostraron que las mujeres que sufren cirugía abdominal baja requieren significativamente menos morfina postoperatoria después de la administración de sulfato de magnesio (3). En otro estudio Koining observó que la administración de sulfato de magnesio intraoperatoriamente también reduce los requerimientos analgésicos transoperatorios. En contraste en nuestro estudio, no se disminuyeron los requerimientos analgésicos, ya que se administró en el postoperatorio, sin embargo determinamos que la combinación de sulfato de magnesio + diclofenaco potencializa y prolonga el efecto analgésico. En el grupo sulfato de magnesio se obtuvo mejor efecto analgésico observable desde los 15 minutos donde la escala visual análoga (EVA) fue de 2.6 para el grupo de estudio y de 2.8 para el control con disminución de 31% y 10.5 en relación a la evaluación basal. El efecto analgésico máximo en el grupo de estudio se obtuvo a los 60 minutos con disminución de 47% con relación al basal (EVA de 2), mientras que en el grupo control a los 30 minutos con 29%, sin embargo en el grupo de estudio a los 30 minutos la disminución del dolor fue del 42%, o sea, superior al efecto analgésico del grupo control. El promedio de EVA en el grupo control a las 2 horas fue superior a la basal (3.73 vs 3.13), sin embargo no se aplicó analgésico de rescate, debido a que aún no alcanzaba o era superior a 5. A las 3 horas, continuó incrementándose el dolor, con promedio de 4.5 y a las 4 horas 4.7 y en la quinta hora

fue necesario aplicar analgésico de rescate, con EVA superior a 6. Mientras que en el grupo sulfato de magnesio + diclofenaco solo hasta la sexta hora se alcanzó EVA superior a la basal (4.2 vs 3.8), sin embargo aún no superior a 5. Cualquier procedimiento quirúrgico genera una sensación dolorosa con diferentes grados de intensidad que pueden ser desde mínimos hasta incapacitantes y ocasionar complicaciones; por lo tanto es importante una buena analgesia postoperatoria, mejorando la cooperación y movilidad de los pacientes, disminuyendo su estancia intrahospitalaria.

Los problemas que pueden ocurrir perioperatoriamente después del incremento de los niveles séricos de magnesio podrían ser una acción intensificada de los relajantes musculares no despolarizantes, vasodilatación por interacción directa con iones de calcio en membranas vasculares o desordenes de conductividad cardíaca (10), pero ello no ocurrió en nuestro estudio.

Antes de trasladar el resultado de éste estudio dentro de la práctica anestésica clínica deben ser considerados los posibles efectos colaterales, particularmente en pacientes con función renal dañada o alteración de la conducción AV.

CONCLUSIONES:

La combinación de sulfato de magnesio más diclofenaco favorece el efecto analgésico, potencializando y prolongando el mismo.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Guevara U. Rutas alternas para la administracion de analgesicos en el alivio del dolor. *Anestesia en Mexico*. Vol VIII Suplemento 1996.
- 2.- Ramirez GA. Manejo del dolor en el postoperatorio. *Anestesia en México*. Vol VIII Suplemento 1996.
- 3.-Tramer MR, Schnider J, Marti RA, Rifat K. Role of magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1996; 84:340-47.
- 4.-Villalonga MA. Fisiología del calcio, fósforo y magnesio aplicada a la anestesia en fisiología aplicada a la Anestesiología. Madrid 1996:295-306.
- 5.-Sanchez-Capuchino A, McConachie I. Perioperative effect of major gastrointestinal surgery on serum magnesium. *Anaesthesia* 1994; 49:912-14.
- 6.-Koining H, Wallner T, Marhofer P, Andel H, Horauf K, Mayer N. Magnesium sulfate reduces intra and postoperative analgesic requirements. *Anesth Analg* 1998; 87:206-10.
- 7.-James MFM. Clinical use of magnesium infusions in anesthesia. *Anest Analg* 1992;74:129-36.
- 8.-James MFM, Huddle KR. Use of magnesium sulphate in the anaesthetic management of phaeochromocytoma in pregnancy. *Can J Anaesth* 1988; 35:178-82.
- 9.-Iseri LT, French JH. Magnesium: nature's physiologic calcium blocker. *Am Heart J* 1984;108:188-93.
- 10.-Gambling RD, Birminham LC, Jenkins CL. Magnesium and the anaesthetist. *Can J Anaesth* 1998; 35:644-54.

DATOS DEMOGRAFICOS

SEXO

GRUPOS	FEMENINO	MASCULINO
<i>SULFATO DE MAGNESIO</i>		
<i>MAS DICLOFENACO</i>	14	01
<i>DICLOFENACO</i>		
<i>MAS PLACEBO</i>	14	01

TABLA 1

DATOS DEMOGRAFICOS
PROMEDIO DE EDAD Y PESO

GRUPOS	EDAD	PESO
<i>SULFATO DE MAGNESIO MAS DICLOFENACO</i>	36.93 +/- 6.72	58.20 +/- 6.59
<i>DICLOFENACO MAS PLACEBO</i>	41.20 +/- 6.10	62.67 +/- 6.56

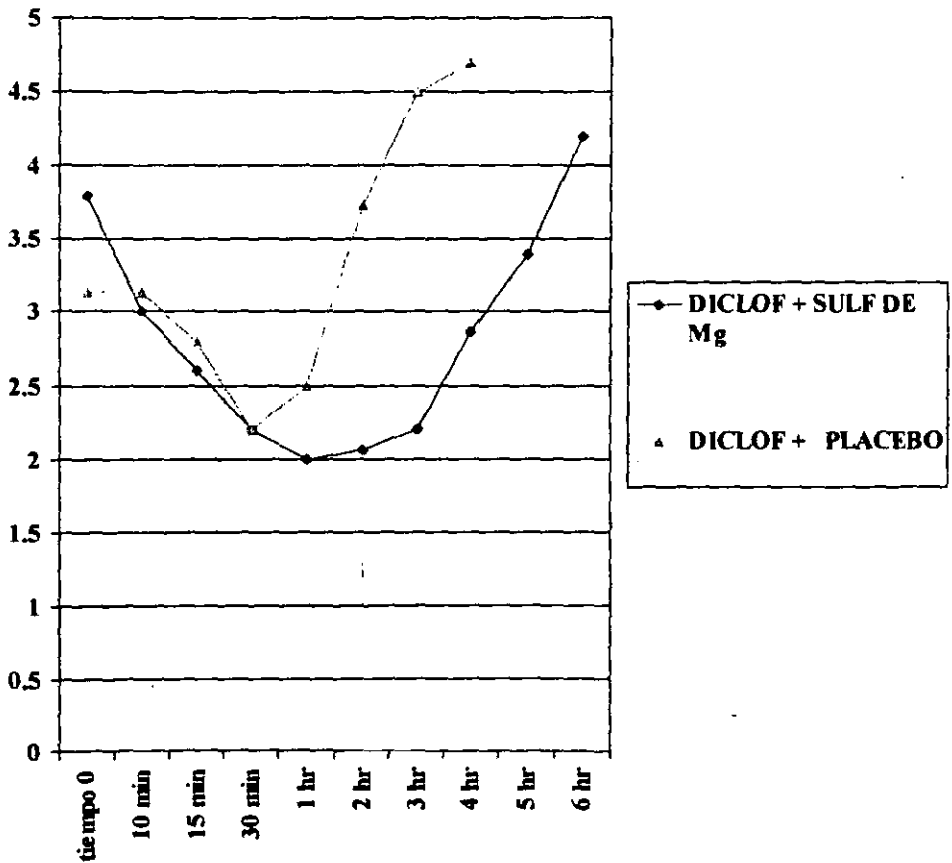
TABLA 2

PROMEDIO DE ESCALA VISUAL ANÁLOGA
PORCENTAJE DE DISMINUCIÓN DEL DOLOR

GRUPOS	0	10 min	15 min	30 min	60 min	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr	6 hr
SULF. DE Mg	3.8	3	2.6	2.2	2	2.06	2.2	2.86	3.4	4.2
+ DICLOFENACO		21%	31%	42%	47%	45%	42%	24%	10%	
DICLOFENACO	3.13	3.13	2.8	2.2	2.5	3.73	4.5	4.7		
+ PLACEBO		0%	10.5%	29.7%	20%					

TABLA 3

PROMEDIO DE ESCALA VISUAL ANALOGA



GRAFICA 1