



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL DR. MANUEL GEA GONZALEZ

EFICACIA ANALGESICA POSOPERATORIA Y SEGURIDAD DEL BLOQUEO
NEUROAXIAL CON EL USO DE ROPIVACAINA + SUFENTANIL + SULFATO
DE MAGNESIO COMPARADO CON LA ROPIVACAINA + SUFENTANIL EN
PACIENTES SOMETIDOS A ARTROPLASTIA TOTAL DE RODILLA.
ESTUDIO PILOTO

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:
LORAN RIOS JENNIFER NATHALIE

ASESOR:
DR. HILARIO GUTIÉRREZ ACAR

MEXICO, CIUDAD DE MÉXICO A 28 DE SEPTIEMBRE DEL 2016



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).

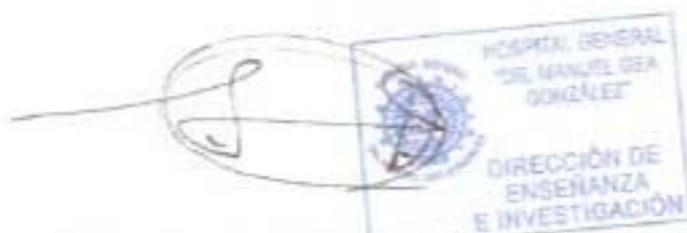
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

INDICE

AUTORIZACIONES.....	3
PRESENTACION.....	4
RESUMEN.....	5
SUMMARY.....	6
INTRODUCCION.....	7
MATERIALES Y METODOS.....	8
RESULTADOS.....	9
DISCUSION.....	11
CONCLUSION.....	16
AGRADECIMIENTO.....	17
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	18

HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZALEZ

AUTORIZACIONES

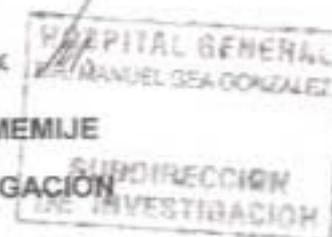


DR. OCTAVIO SIERRA MARTINEZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MARIA ELISA VEGA MEMIJE

SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN



DR. LUIS ALFONSO JAUREGUI FLORES

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA

DR. HILARIO GUTIERREZ ACAR

ASESOR

Este trabajo de tesis con No. 02-49-2016, presentado por el alumno Jennifer Nathalie Loran Rios se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la tesis Dr. Hilario Gutiérrez Acar con fecha 9 de septiembre del 2016.

RESUMEN

El control del dolor postoperatorio en pacientes sometidos a artroplastia de rodilla es un punto importante en la recuperación de las pacientes, debido a esto se ha tratado de implementar diversos fármacos que ocasionen mínimos efectos secundarios pero que provea de una buena calidad y duración de la misma, para tener un rápido alivio del dolor, buena recuperación y disminución de los costos de hospitalización.

Objetivo: Determinar eficacia analgesica posoperatoria y seguridad del bloqueo neuroaxial con el uso de ropivacaina + sufentanil + sulfato de magnesio comparado con la ropivacaina + sufentanil en pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla.

Materiales y métodos: Se realizó un Ensayo Clínico Aleatorizado Controlado Triple Ciego en 20 pacientes con diagnóstico de artrosis de rodilla o gonartrosis, programados para artroplastia total de rodilla en el servicio de ortopedia del Hospital General Dr. Manuel Gea González. mediante la evaluación analgesia residual que presentan las pacientes sometidos a artroplastia de rodilla con bloqueo mixto tras la administración de dosis única subaracnoidea comparando dos grupos Grupo A al cual se administró la combinación farmacológica (Ropivacaina 150mcg/kg + Sufentanil 5 mcg + Sulfato de magnesio 50mg) y grupo B (Ropivacaina 150 mcg/kg + sufentanil 5mcg). Midiendo la analgesia postoperatoria posterior al evento quirúrgico mediante la escala visual análoga (EVA).

Resultados: Incremento en el tiempo de analgesia residual de hasta 360 min en pacientes del grupo A (ropivacaina, sufentanil y sulfato de magnesio), presentando mayor diferencia a los 120 minutos con una p de 0.006 y con menor número de pacientes que requirió rescates durante su estancia en UCPA, presentando una p de 0.003.

Conclusión: La adición de sulfato de magnesio a la ropivacaina y sufentanil prolonga y potencializa la analgesia residual en pacientes sometidos a artroplastia de rodilla.

Palabras clave: artroplastia de rodilla, analgesia posoperatoria, ropivacaína. Sufentanil, sulfato de magnesio.

SUMMARY

Controlling postoperative pain in patients undergoing knee arthroplasty is an important step in the recovery of patients point, because this has been tried to implement various drugs that cause minimal side effects but provide a good quality and duration of the same , for quick pain relief, good recovery and reduced hospitalization costs.

Objective: To determine postoperative analgesic efficacy and safety of neuraxial blockade with the use of ropivacaine + sufentanil + magnesium sulfate compared with ropivacaine + sufentanil in patients undergoing total knee arthroplasty.

Materials and Methods: A randomized controlled trial was conducted in Ciego Triple 20 patients diagnosed with osteoarthritis of the knee or knee osteoarthritis, scheduled for total knee arthroplasty in orthopedic Service General Hospital Dr. Manuel Gea González. by residual analgesia assessment presented by patients undergoing knee replacement joint block after single dose administration subarachnoid comparing two groups Group A to which the drug combination (Ropivacaine 150mcg / kg + Sufentanil 5 mcg + Magnesium sulfate was administered 50mg) and group B (Ropivacaine 150 mcg / kg + sufentanil 5mcg). Measuring more after surgery by visual analog scale (VAS) postoperative analgesia.

Results: Increased time residual analgesia up to 360 min in patients in group A (ropivacaine, sufentanil and magnesium sulfate), presenting major difference to 120 minutes with a p 0.006 and fewer patients requiring bailouts during stay at UCPA, presenting a p 0.003 .

Conclusion: The addition of magnesium sulfate to ropivacaine and sufentanil prolongs and potentiates the residual analgesia in patients undergoing knee arthroplasty.

Keywords: knee replacement, postoperative analgesia, ropivacaine. Fentanyl magnesium sulfate.

INTRODUCCIÓN

La osteoartrosis como una enfermedad crónica esta caracterizada por dolor y discapacidad física, siendo la rodilla la articulación más afectada. Según la Guía de Práctica clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Osteoartrosis de Rodilla del Consejo de Salubridad General, en México, en una muestra de 2500 individuos se encontró una prevalencia de artrosis de 2.3% (IC 95% 1,7 a 2.9) en población adulta².

En los pacientes con osteoartrosis severa de la rodilla en quienes el manejo conservador ha fallado (medicación, ejercicios, y pérdida de peso), la artroplastia total de rodilla es una opción quirúrgica que sugiere el reemplazo de la articulación de la rodilla con componentes artificiales, y que ha demostrado una alta efectividad en el tratamiento con una alta probabilidad de mejorar las condiciones físicas del paciente.³

Queda a cargo de cada anesthesiólogo decidir qué tipo de medicamentos usará en este tipo de procedimiento anestésico, el cuál evaluará a los pacientes y escogerá el o los medicamentos que sean más convenientes o menos deletéreos para éstos. Dentro de los medicamentos para anestesia regional se usan:

La ropivacaína es un anestésico local (AL) de clase amino amida, recientemente introducido con estructura y farmacodinamia de similitud con bupivacaína, posee una larga duración de acción.⁸ Con una unión a proteínas del 94%, un volumen de distribución de 42 L, aclaramiento plasmático de 0.5 L/h y una vida media de 1.85 horas, posee un bajo potencial de acumulación en el compartimento graso. Su metabolismo es predominantemente hepático (citocromo P450), y solo el 1% se excreta inalterada por vía urinaria.⁹

El Sufentanil, un narcótico de nueva generación, es un analgésico opiáceo altamente potente (5 a 10 veces más potente que el Fentanilo), puede ser más eficaz para bloquear la actividad simpática durante la estimulación quirúrgica. La vida media de eliminación es de 164 minutos, el aclaramiento plasmático es de 935 minutos y el volumen de distribución es de 2.86 l/kg por lo cual su eliminación es rápida. El volumen de distribución es dependiente de la unión a proteínas, la cual es de aproximadamente 92.5% y su alta solubilidad permite su paso por la barrera hematoencefálica¹². Su principal vía de administración es endovenosa pero ya ha pasado más de un siglo desde la primera administración de un opioide intratecal, en la década de los setenta se identificaron los receptores opioides específicos localizados en el cerebro y en la medula espinal. De los opioides más estudiados y utilizados en la práctica anestesiológica en la última década son el Fentanilo y el Sufentanil, teniendo el sufentanil una alta proporción de seguridad (DL50/DE 50 para el nivel más bajo de analgesia), sin ocasionar hipotensión arterial, además evitar modificaciones en el trabajo cardiaco después de una anestesia espinal, algún grado de sedación y mejorar la calidad de anestesia y/o analgesia intra y posoperatoria, así como también disminuir el tiempo de estancia en la unidad de cuidados pos anestésicos, usándose a dosis por vía intratecal en un rango de 5 – 25 mcg.

El Sulfato de Magnesio, es el principal catión intracelular, forma un complejo crucial con el ATP(adenosin trifosfato) y es un cofactor importante de algunas enzimas, transportador de ácidos nucleicos necesarios para la replicación y el metabolismo energético. La fisiopatología del efecto analgésico del sulfato de magnesio a nivel intratecal es por estimulación de los nociceptores periféricos que inducen la liberación de neuropéptidos en el asta dorsal de la médula espinal, conduciendo a la unión de sustancia P y glutamato a sus receptores, el glutamato es el principal neurotransmisor excitador en el sistema nervioso autónomo, los receptores de glutamato se clasifican en 2 tipos: los receptores NMDA(N-Metil de Aspartato) y los receptores no –NMDA. Los receptores NMDA están regulados por concentraciones de iones de Magnesio. Cuando aparece un estímulo nociceptivo conduce a la activación de glutamato a través de sus receptores pos sinápticos, esto da lugar al flujo de entrada de iones, particularmente de Calcio en el espacio intracelular, produciendo un estado de hiperexcitabilidad de la neurona. El magnesio inhibe la entrada de calcio en la célula produciendo el bloqueo no competitivo de los receptores NMDA, logrando así la inhibición de la sensibilización de las vías del asta dorsal de la médula espinal.^{15,16} Encontramos como efectos adversos del sulfato de magnesio: rubor, náuseas, hipotensión, temblor posoperatorio^{17,18} y se ha descrito que a dosis mayores de 500 mg intratecal produce disminución de la fuerza pero con recuperación completa de ésta al cabo de un promedio de 5 horas, sin alterar la sensibilidad de miembros inferiores y sin dejar secuelas, con dosis inferiores a los no se han reportado daños neurovegetativos.¹⁹ Además se ha encontrado que reduce los requerimientos anestésicos, atenuando los efectos cardiovasculares de la laringoscopia e intubación, cuando se requiere adicionalmente de anestesia general. Varios estudios en animales y humanos reportan sus efectos antinociceptivos cuando se administra ya sea por vía intravenosa o intratecal a una dosis de 50 a 100 mg inclusive logrando excelente control de la analgesia por la segunda vía.

El control del dolor postoperatorio en pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla es una preocupación importante ya que después de la ATR el dolor es grave en el 60% de los pacientes y moderada en el 30%. Cuando se trata de forma inadecuada, se intensifican las respuestas reflejas, que pueden causar complicaciones graves, como problemas pulmonares o urinarios, tromboembolismo, circulación hiperdinámica, y el aumento del consumo de oxígeno. Además dificulta la fisioterapia temprana que es el factor más influyente para la buena rehabilitación de la rodilla postoperatoria, por lo que idealmente el paciente debe contar con una adecuada analgesia que le permita una pronta movilización.

El uso de esta combinación por tanto se convertiría en una opción anestésica para este tipo de procedimientos, ya que se disminuiría el uso de analgésicos intravenosos postoperatorios entre ellos opioides y AINES los cuales podrían resultar deletéreos sobre todo en la función renal, ocasionando aparición de efectos adversos no deseados, aumento en la estancia intrahospitalaria e indirectamente aumento en los costos hospitalarios.

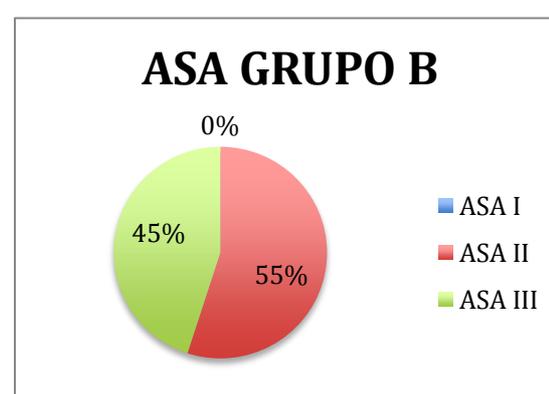
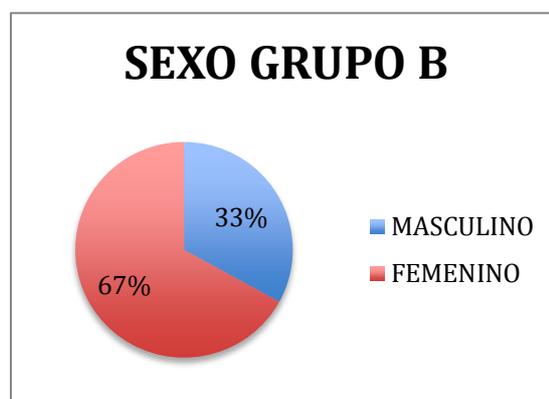
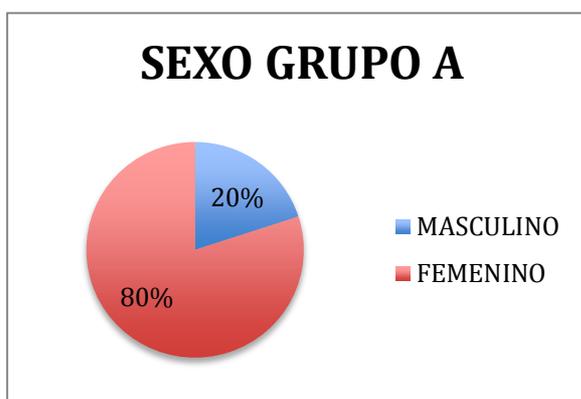
MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudiaron 20 pacientes con diagnóstico de artrosis de rodilla o gonartrosis, programados para artroplastia total de rodilla en el servicio de ortopedia del Hospital General Dr. Manuel Gea González, los cuales se asignaron de forma aleatorizada a dos grupos, el GRUPO A ropivacaína 150 mcg /kg asociado a sufentanil 5 mcg y sulfato de magnesio 50 mg. GRUPO B ropivacaína 150 mcg /kg más sufentanil 5 mcg más 0.5 ml de solución salina administrados por vía subaracnoidea. Se evaluó la intensidad del dolor con la escala EVA durante la estancia del paciente en la Unidad de Cuidados Post Anestésicos (UCPA) a los 0, 20, 60, 120, y 360 minutos, en caso de ser una escala superior a ≥ 4 de acuerdo a lo establecido en las variables se administrará rescate a base Tramadol a dosis de 1mg/Kg, y así terminará el tiempo de analgesia residual.

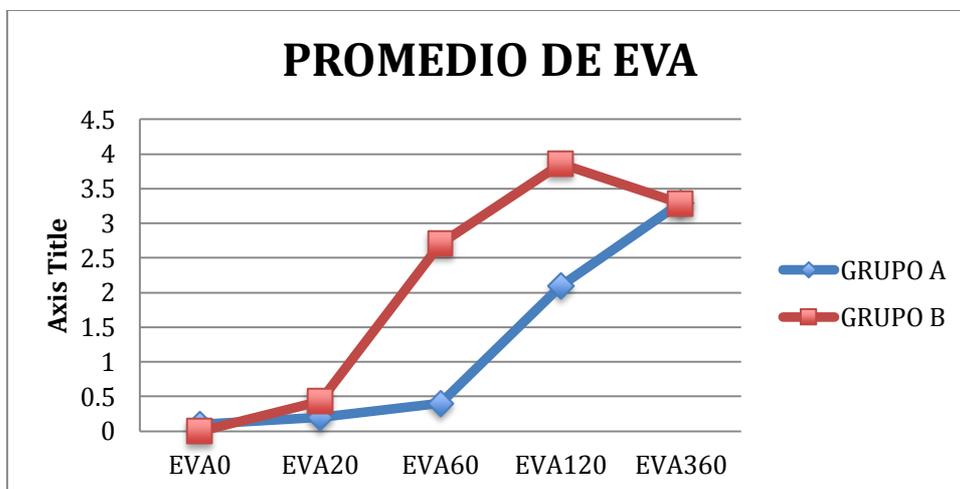
RESULTADOS

Se analizaron dos grupos, el grupo A (ropivacaína+sufentanil+sulfato de magnesio) con 10 pacientes y el grupo B (ropivacaína + sufentanil) con 7 pacientes, uno se eliminó debido a que no se llevó a cabo la cirugía por falta de material y 2 en los que debido a la duración de la cirugía ameritaron administración subsecuente de dosis peridural, por lo tanto no fue valorable el efecto de los fármacos estudiados.

El promedio de edad de los pacientes fue de A 68.6 vs B 67.3; con un tiempo promedio de anestesia de A 133.5 vs B 177.1



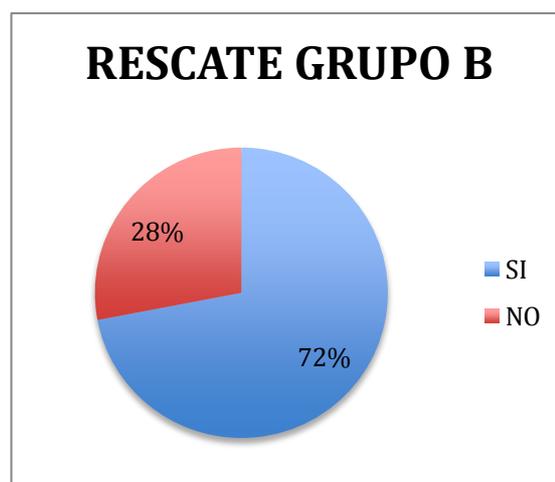
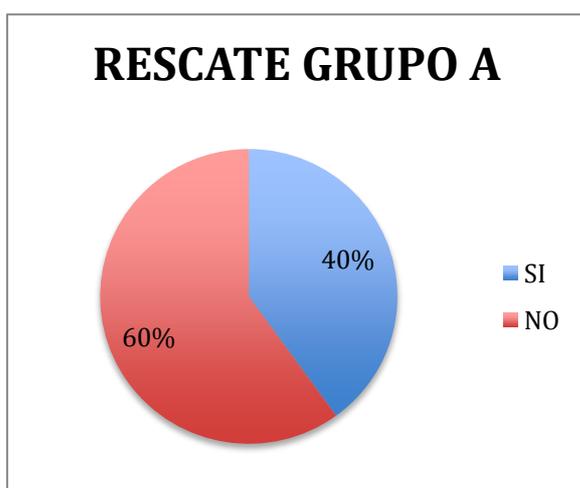
El tiempo de analgesia residual se evaluó con la escala visual análoga (EVA) a los 0, 20, 60, 120 y 360 minutos durante su estancia en la unidad de cuidados postanestésicos; resultando un EVA promedio mayor en el grupo B que en el A a los 60 y 120 minutos .



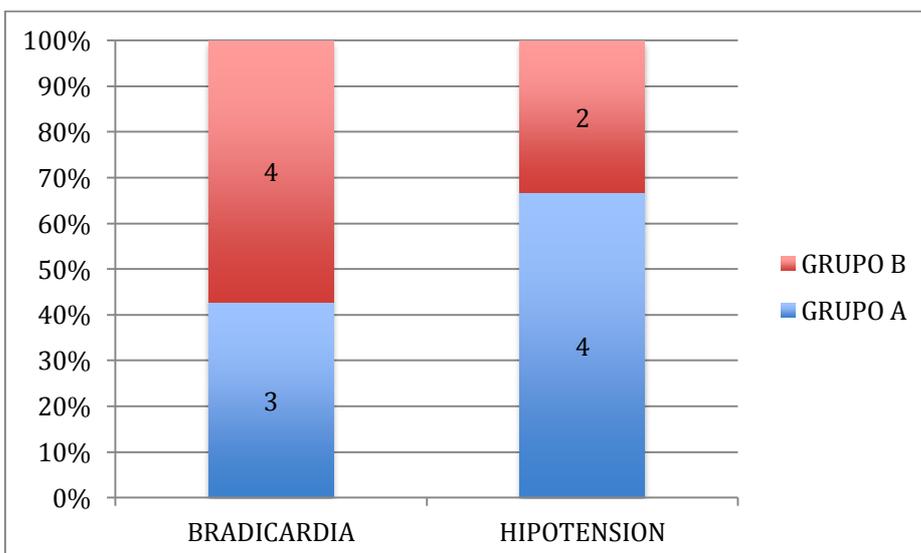
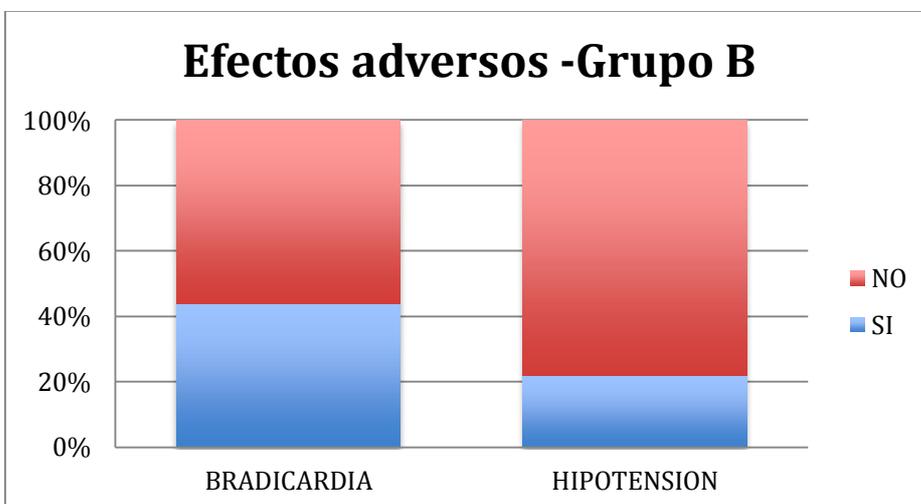
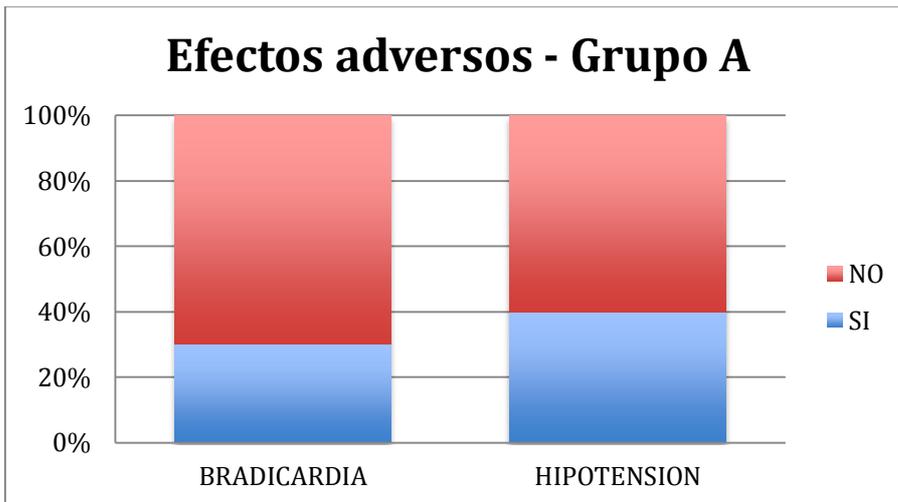
	EVA0	EVA20	EVA60	EVA120	EVA360
GRUPO A	0.1	0.2	0.4	2.1	3.3
GRUPO B	0	0.43	2.71	3.86	3.29

La escala visual análoga (EVA) se valoró con los siguientes parámetros: leve, pacientes con EVA de 1-3, moderado de 4-7 y severo de 8-10, para estandarizar la respuesta fines estadísticos se estandarizó el tiempo

Con respecto a la necesidad de rescates se evaluó durante la estancia en UCPA, con un EVA >4 se administró tramadol 1mg/kg y si el EVA persistía tras el rescate >7 se administró rescate vía peridural, sólo se presentó esta situación en un caso del grupo B.



Con respecto a los efectos adversos el grupo B presentó más casos de bradicardia y el grupo B más hipotensión; ninguno refractario a tratamiento.

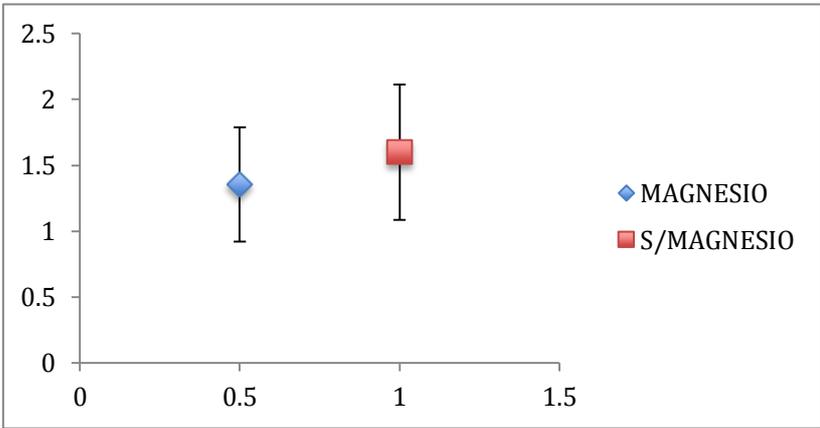


DISCUSIÓN

Se compararon las características demográficas de los grupos a tratar, mostrando homogeneidad en ambos grupos.

Al comparar el tiempo de analgesia residual mediante la escala visual análoga (EVA) promedio en todos los individuos de cada grupo desde el minuto 0 al 360 mediante la prueba T de Student no se encontró diferencia estadísticamente significativa

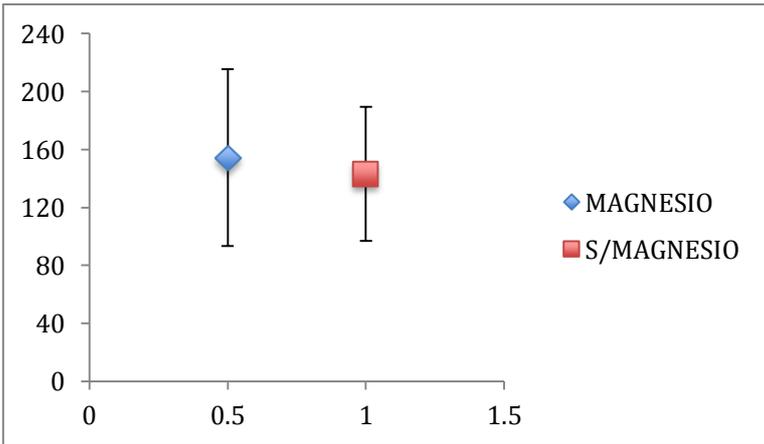
EVA PROMEDIO



	T			
	F	P	T	DF
GRUPO	1.549	0.229	-0.337	18

Se realizó las misma prueba para evaluar la diferencia en los minutos del posoperatorio en el que se administro el rescate analgésico de ambos grupos; donde tampoco de encontró diferencia estadísticamente significativa.

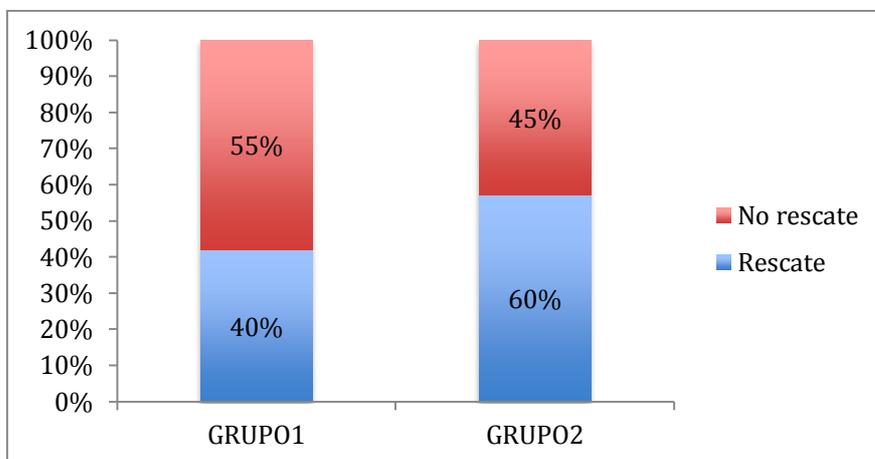
MINUTO EN QUE SE ADMINISTRO RESCATE



	T				
	F	P	T	DF	DF
GRUPO	2.089	0.166	0.133	18	t(1,18)

Sin embargo al analizar mediante X2 la en un modelo binomial la necesidad de rescate analgésico si hubo diferencia estadísticamente significativa con un $p < .05$.

RESCATE



Modelo lineal generalizado con distribución binomial y función de enlace Log

Error tipolll

X2

8.737

P

0.003

DF

1

Al comparar el tiempo de analgesia residual mediante la escala visual análoga (EVA) a minuto 0 y 20 del posoperatorio todos los pacientes presentaron EVA leve (0-3); sin embargo, al minuto 60, 120, la diferencia fue estadísticamente significativa con una $p > 0.05$; al minuto 360 debido a la administración de rescates secundaria a EVA ≥ 4 , por lo cual el nivel de dolor se volvió homogéneo.

EVA60

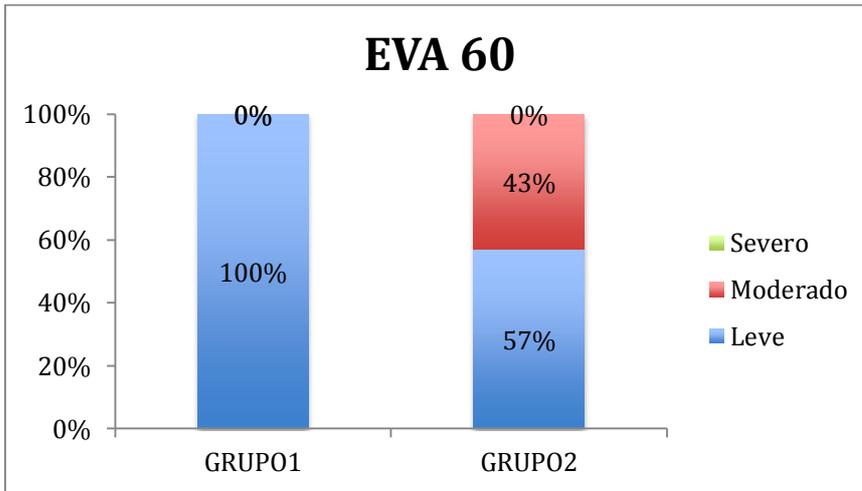
Leve		Moderado		Severo	
GRUPO1	GRUPO2	GRUPO1	GRUPO2	GRUPO1	GRUPO2
10	4	0	3	0	0
100%	57%	0%	43%	0%	0%

EVA120

Leve		Moderado		Severo	
GRUPO1	GRUPO2	GRUPO1	GRUPO2	GRUPO1	GRUPO2
8	3	1	3	1	1
80%	43%	10%	43%	10%	14%

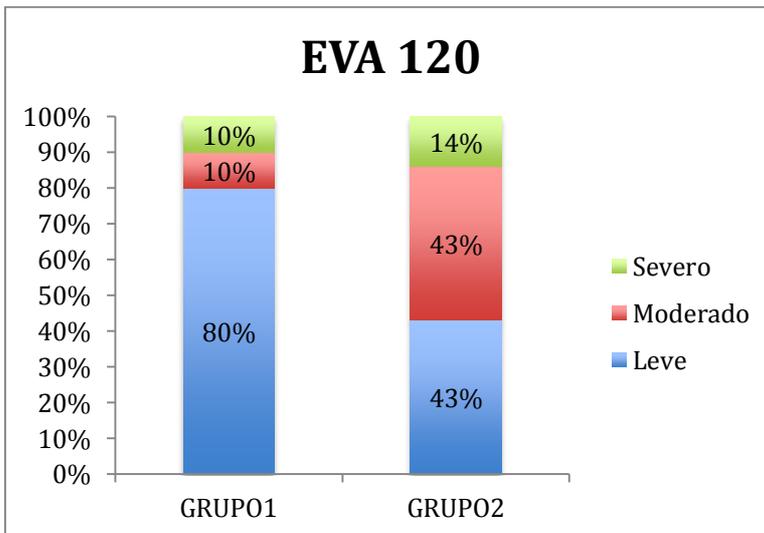
EVA360

Leve		Moderado		Severo	
GRUPO1	GRUPO2	GRUPO1	GRUPO2	GRUPO1	GRUPO2
7	4	3	3	0	0
70%	57%	30%	43%	0%	0%



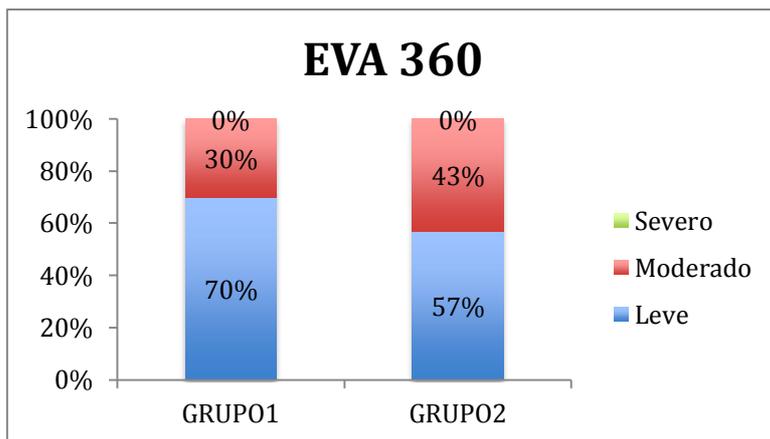
Modelo lineal generalizado con distribución multinomial y función de enlace Cumulative Logit

Error tipolll		
Wald X2	DF	P
6.476	1	0.011



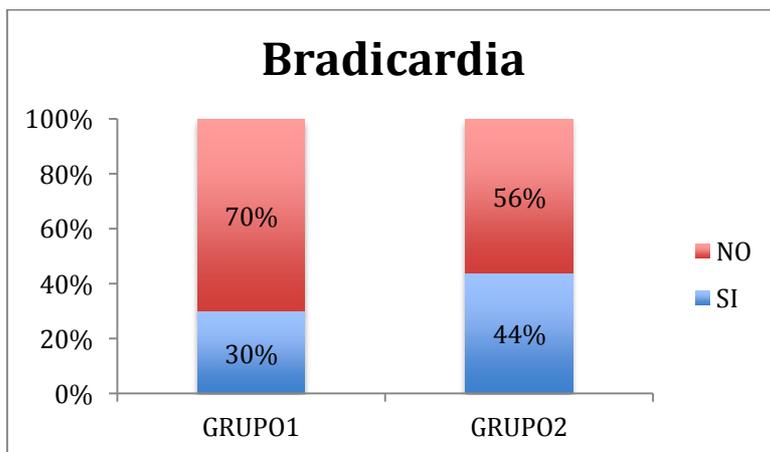
Modelo lineal generalizado con distribución multinomial y función de enlace Cumulative Logit

Error tipolll		
Wald X2	DF	P
4.883	1	0.027
7.687	1	0.006

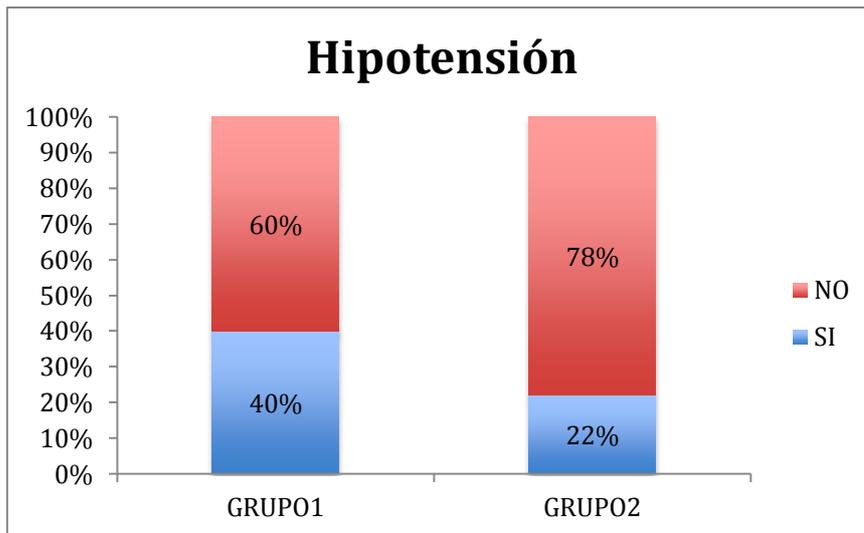


Modelo lineal generalizado con distribución multinomial y función de enlace Cumulative Logit		
Error tipolll		
Wald X2	DF	P
3.397	1	0.069

Con respecto a los efectos adversos se registraron diferencias significativas tanto para bradicardia que resultó mas frecuente en el grupo B como para hipotensión que se presento en más pacientes del grupo A.



PRUEBA BINOMIAL CON FUNCIÓN DE UNION LOG		
BRADICARDIA		
X2	DF	P
6.893	1	0.009



PRUEBA BINOMIAL CON FUNCIÓN DE UNION LOG		
HIPOTENSION		
X2	DF	P
5.937	1	0.015

CONCLUSIÓN

En este estudio se pudo corroborar la seguridad y eficacia del uso de sulfato de magnesio vía subaracnoidea

Se confirmó la hipótesis, ya que se demostró que el sulfato de magnesio al ser inhibidor competitivo de los receptores NMDA, así como antagonista fisiológico de los canales de calcio; prolonga y potencializa la analgesia del opioide y por lo tanto la combinación (ropivacaína, sufentanil y sulfato de magnesio) mostró un mayor tiempo de analgesia residual en los pacientes sometidos a artroplastía de rodilla, comparado con ropivacaína y sufentanil.

Sabemos que el dejar analgesia residual se convierte en una prioridad en este tipo de pacientes, con la finalidad de mejorar y acortar el tiempo de inicio de la rehabilitación y la estancia intrahospitalaria. El uso de esta combinación por tanto se convertiría en una opción anestésica para este tipo de procedimientos, ya que se disminuiría el uso de analgésicos intravenosos postoperatorios entre ellos opioides y AINES los cuales podrían resultar deletéreos sobre todo en la función renal, ocasionando aparición de efectos adversos no deseados, aumento en la estancia intrahospitalaria e indirectamente aumento en los costos hospitalarios.

Con respecto a la seguridad, el magnesio demostró ser seguro debido a que los efectos adversos no se presentaron en general en mayor proporción que los pacientes en los que sólo se utilizó ropivacaína y sufentanil.

Se requiere ampliar la muestra para encontrar diferencias mayores.

AGRADECIMIENTO

No tengo palabras para agradecer a todas las personas que han sido parte de este camino y por fin poder alcanzar una meta más; en especial a mis padres, Rosalía y Jesus, por su apoyo y consejos, y toda una vida de estar allí para mí así como brindarme la herencia más valiosa que existe que es la educación; igual de importante es el agradecimiento a mi abu Elena por ser el más grande apoyo y la mano que siempre estuvo allí cuando lo necesite. A mis hermanos Adrian y Alfonso, que me han dado muchos motivos más para superarme y hacer bien cada cosa en la que me desempeño.

A todos mis amigos de toda la vida que han ido en el camino conmigo, Nadia Ricardo y CItlali.

A mis compañeros residentes, con quienes compartí todos estos años y en especial a Majo, Sandy y Dany que se convirtieron en una pequeña familia a lo largo de este tiempo las quiero mucho. Así como a mis residentes de primer grado Adri, Angie, Dany, Gaby, Tavo, Mike y Paul, que se convirtieron en amistades para toda la vida. Gracias por todo.

Gracias al Dr. Hilario Gutierrez Acar, sin su asesoría esto no hubiera sido posible la realización de esta tesis.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Xie Feng., Lo N-N., Pullenayegum EM., Tarride J-E., O'Reilly DJ., Goeree R., Lee H-P. Evaluation of health outcomes in osteoarthritis patients after total knee replacement: a two-year follow-up. *Health and Quality of Life Outcomes* 2010, 8:87: 1-6
2. Michael JW-P, Schlüter-Brust KU., Eysel P. The Epidemiology, Etiology, Diagnosis, and Treatment of Osteoarthritis of the Knee. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(9): 152–62
3. Centeno Palma JA. Incidencia de cefalea en bloqueo subaracnoideo en cesárea electiva experiencia de 100 casos. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas*. 2005;10:39-44.
4. Bonica J. Postoperative pain. In Bonica J, ed. *The management of pain*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990:461-80.
5. Kehlet H. Surgical stress: the role of pain and analgesia. *Br J Anaesth* 1989;63:189-95.
6. Shoji H, Solomonow M, Yoshino S, et al. Factors affecting post-operative flexion in total knee arthroplasty. *Orthopedics* 1990; 13:643-9.
7. Ryu J, Saito S, Yamamoto K, Sano S. Factors influencing the postoperative range of motion in total knee arthroplasty. *Bull Hosp Joint Dis* 1993;53:35-40.
8. Kim S. Spinal Ropivacaine for Cesarean Section. *Anesthesiology* 2001; 95:1346–50.
9. Malinovsky JM, Charles F, Kick O, Lepage JY, Malinge M, Cozian A, Bouchot O, Pinaud M. Intrathecal anesthesia: ropivacaine versus bupivacaine. *Anesth Analg* 2000;91:1457-1460.
10. Wahedi W, Nolte H. Ropivacaine for spinal anesthesia. *Reg Anesth* 1993;18: 2- 62.
11. Van JW, Veering B, Burm AG. Spinal anesthesia with ropivacaine: double-blind study on the efficacy and safety of 0.5% and 0.75% solutions in patients undergoing minor lower limb surgery. *Anesth Analg* 1994; 78: 1125-1130.
12. Philbin, M. et.al, Fentanyl and Sufentanil Anesthesia Revisited, How Much Enough? *Anesthesiology* 1990;73:5-11.
13. Celleno D, Spinal Sufentanil, *Anaesthesia* 1998;53:1-80.
14. Contreras P. La administración de sufentanil intratecal pero no la sistémica reduce el consumo de propofol para sedación guiada mediante índice bispectral. *J Anaesth* 2010;2:23-56.

15. Mebaza. M.S, Ouerghi S, Frikha N, Moner K, Mestiri. Is magnesium sulfate by the intrathecal route efficient and safe? *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2011;30:47–50.
16. Herroeder S, Marianne E. Schoenherr, S. G. De Hert, W. Hollmann M. Magnesium – Essentials for Anesthesiologists. *Anesthesiology* 2011;114: 971-993.
17. Lejuste MJ. Inadvertant intrathecal administer of Mg⁺⁺ .*S.Afr Med J*.1985;68:367-8.
18. Hocking G and Wildsmith W.A. Intrathecal drugs spread. *British J Anaesth* 2004;4: 568 – 78.
19. Dube L, Granry J.C. The therapeutic use of Mg⁺⁺ in anaesthesiology, intensive care and emergency medicine. *Can J Anaesth*.2003;50:732-46.
20. Kararmaz A, Kaya S, Turhanoglu S and Ozyilmaz A, Low-dose bupivacaine-fentanyl spinal anaesthesia for transurethral prostatectomy. *Anaesthesia* 2003;58:526- 530.
21. Kurtz S., Ong K., Lau E., Mowat F., Halpern M., Projections of Primary and Revision Hip and Knee Arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am*. 2007; 89:780-785. doi:10.2106/JBJS.F.00222
22. Manjula R, Dr. Indumathi, nDr. Sangeetha C, Dr. Vasundhara Vadaguru Mallikarjuna. Effects of adding Magnesium Sulphate to Ropivacaine and Fentanyl for spinal anaesthesia. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*. Volume 13, Issue 8 Ver. II (Aug. 2014)
23. Albrecht E, Kirkham KR, Liu SS, Brull R. The Analgesic efficacy and safety of neuroaxial magnesium sulphate: a quantitative review. *Anesthesiology* 2013;68: 190- 202.
24. Marzieh-Beigom Khezri , Siamak Yaghoobi, Mahsa Hajikhani, Saeid Asefzadeh. Comparison of postoperative analgesic effect of intrathecal magnesium and fentanyl added to bupivacaine in patients undergoing lower limb orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica* xxx (2012) 1e6
25. Nitika V. et al. Comparative Study of Intrathecal Sufentanil Bupivacaine versus Intrathecal Bupivacaine in Patients Undergoing Elective Cesarean Section *J Anaesth Clin Pharmacol* 2010; 26(4): 488-492.
26. Arcioni R., Palmisani S., Tigano S., Santorsola C., Saul V., Romano` S. Combined Intrathecal And Epidural Magnesium Sulfate Supplementation Of Spinal Anesthesia To Reduce Post-Operative Analgesic Requirements: A Prospective, Randomized, Double-Blind, controlled trial in patients undergoing major orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 482–489

27. Quin XW, Chen XZ, Li DB. Low-dose ropivacaina-sufentanil spinal anaesthesia for caesarean delivery: a randomised trial. *International Journal Obstetrics Anesthesiology* 2008;4:309-314.
28. Downie WW, Leatham PA, Rhind VW, Wright V, Branco JA, Anderson JA. Studies with pain rating scales. *Ann Rheum Dis.* 1978; 37:378–81.
29. Scott J, Huskisson EC. Vertical or horizontal visual analogue scales. *Ann Rheum Dis.* 1979; 38:560.
30. McCormack HM, Horne DJL, Sheather S. Clinical applications of visual analogue scales: a critical review. *Psychol Med.* 1988; 18:1007–19.
31. Gaston-Johansson F. Measurement of pain: the psychometric properties of the Pain-O-Meter, a simple, inexpensive pain assessment tool that could change health care practices. *J Pain Symptom Manage.* 1996; 12:172–8