

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN.
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.
DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA

“EFICACIA DEL SULFATO DE MAGNESIO EN LA ANALGESIA
MULTIMODAL DURANTE CIRUGÍA ABDOMINAL”

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:

DR. ROBERTO ROMERO LÓPEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:
DR. MARCO ANTONIO CHÁVEZ RAMÍREZ

PROFESOR ADJUNTO:
DR. HORACIO OLIVARES MENDOZA

ASESOR:
DRA. ADRIANA JIMÉNEZ RAMOS



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



“EFICACIA DEL SULFATO DE MAGNESIO EN LA ANALGESIA
MULTIMODAL DURANTE CIRUGÍA ABDOMINAL”

Dirigida por:

Dra. Adriana Jiménez Ramos

Profesor Titular de Curso de Anestesiología

Dr. Marco Antonio Chávez Ramírez

Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación

Dr. Aquiles Rafael Ayala Ruiz

AUTORIZACIONES

Dr. Aquiles Rafael Ayala Ruiz

Jefe de la División de Enseñanza e Investigación Centro Médico ABC

División de Estudios de Postgrado

Facultad de Medicina U.N.A.M.

Dr. Marco Antonio Chávez Ramírez

Jefe Corporativo del Departamento de Anestesiología

Profesor Titular del Curso de Especialización en Anestesiología

División de Estudios de Postgrado

Facultad de Medicina U.N.A.M.

Dr. Horacio Olivares Mendoza

Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Anestesiología División de Estudios de Postgrado

Facultad de Medicina U.N.A.M.

Dra. Adriana Jiménez Ramos

Médico Adscrito del Servicio de Anestesiología

Asesor de Tesis

AGRADECIMIENTOS

¡GRACIAS POR SER INSPIRACION PARA “SER” ESTO!

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	7
MARCO TEÓRICO	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	32
OBJETIVOS	33
HIPÓTESIS	34
MATERIAL Y MÉTODOS	35
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	43
RESULTADOS	45
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	51
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
APÉNDICES	61

RESUMEN

Título: Eficacia del sulfato de magnesio en la analgesia multimodal durante cirugía abdominal

Resumen: El sulfato de magnesio es parte de la analgesia multimodal, por su potencial analgésico inhibiendo principalmente los receptores NMDA (N-metil-D aspartato), para la reducción del dolor agudo postoperatorio, con variabilidad en los resultados reportados en la literatura.

Objetivo: Determinar si es eficaz el sulfato de magnesio para disminuir el dolor posoperatorio mediante la aplicación de la ENA (Escala Numérica Análoga) de los pacientes sometidos a cirugía abdominal (colecistectomía por laparoscopia) del 01 mayo del 2017 al 31 de Julio del 2017 en el CM ABC.

Tipo de estudio: Ensayo clínico, aleatorizado, controlado, simple ciego.

Material y métodos: Se incluyeron 66 pacientes programados para colecistectomía por laparoscopia, ASA I y II. Se dividieron en dos grupos: Control n=35 y Magnesio n=31 a quienes se les administró una perfusión de sulfato de magnesio de 15mg/kg/h (peso ideal) desde la inducción anestésica hasta el término de la cirugía. A ambos grupos se les administró fentanilo 2-3 mcg/Kg en la inducción y un bolo de 1 mcg/kg cuando la variabilidad de la FC y la TAM supera la basal más del 15%, Paracetamol 1 gr y un AINE o un COX 2 (Clonixinato de lisina o Parecoxib). Se recabaron constantes vitales e intensidad del dolor mediante la ENA previo a la cirugía, a su ingreso a la UCPA (Unidad de Cuidados Postanestésicos) y a los 60 minutos, eventos adversos, y tiempo libre de analgésicos de rescate.

Análisis estadístico: Realizamos estadística descriptiva, cálculo de medias, desviación estándar (DE) y rangos intercuantiles (RIQ), Estadística inferencial con prueba de t de Student para muestras relacionadas, prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. El análisis de sobrevida se realizará con regresión de riesgos proporcionales de Cox y construcción de curvas de sobrevida y la magnitud expresada como Hazard ratio (HR) e intervalos de confianza del 95%. El error alfa ajustado menor de 5%. La paquetería estadística STATA SE versión 11.1.

Resultados: El grupo de magnesio tuvo puntajes menores de dolor el ingreso a UCPA y a los 60 minutos. Comparándose entre sí, reveló una diferencia estadísticamente significativa en el grupo de tratamiento con magnesio en diferencia de dolor basal - UCPA y dolor UCPA – 60 minutos ($p= 0.05$ y $p= 0.03$) por lo que se infiere que ingresan y egresan de UCPA con menos dolor. Con el uso de sulfato de magnesio no hubo aumento estadísticamente significativo del riesgo de presentar cualquier evento adverso, aunque no estadísticamente significativo para establecer su efecto protector. El análisis de sobrevida de tiempo libre de analgésicos de rescate con una mayor probabilidad de no requerir rescates $HR = 0.5$ (IC 95% 0.26 - 1.2) con un total de tiempo de exposición de 2960 minutos en la totalidad y una mediana de 41 vs 48 minutos a favor del grupo de sulfato de magnesio, pero sin significancia estadística.

Conclusiones: La literatura actual, de los efectos analgésicos del sulfato de magnesio es poca y en algunos casos limitada o contradictoria, y se requieren grandes ensayos clínicos adicionales con los regímenes, dosis y metodologías de medición del dolor bien definidas y estandarizadas en poblaciones de estudio más amplias a las hasta ahora reportadas, para conseguir datos claros y fidedignos sobre los efectos antinociceptivos reportados por múltiples autores. Por lo que el uso del sulfato de magnesio aun no forma parte en las guías para el manejo del dolor postoperatorio.

Palabras clave: dolor postoperatorio, analgesia multimodal, sulfato de magnesio, colecistectomía por laparoscopia.

I. INTRODUCCIÓN

Más de 300 millones de cirugías se realizan anualmente en todo el mundo. Estas pueden variar desde procedimientos menores a complejas intervenciones. El dolor postquirúrgico solía verse como algo inevitable incluso Covarrubias et al., reportan en el 2017, una frecuencia del dolor agudo postoperatorio en México del 96% donde se reporta una prevalencia del 62% de dolor moderado a severo, en comparación con otras fuentes internacionales que reportan dolor severo en el 20 al 40% de los pacientes hospitalizados tras una cirugía. ^(1, 2, 3, 46, 61)

La reciente demanda de pacientes para obtener un mayor alivio del dolor postquirúrgico junto con el mayor interés clínico en promover estancias postoperatorias más cortas y libres de comorbilidades ha transformado el manejo del control analgésico postquirúrgico.

Actualmente hay cirugías mínimamente invasivas así como nuevos métodos de manejo más efectivos del dolor postoperatorio y con menos efectos secundarios, que permiten un mayor número de procedimientos ambulatorios o con estancias hospitalarias cortas mejorando la satisfacción de los pacientes. ⁽⁴⁾

La mayoría de los pacientes pueden y deben ser tratados desde la preparación prequirúrgica hasta su recuperación, combinando diferentes técnicas y medicamentos; teniendo en cuenta las diferencias entre ellos, permitiendo adoptar un enfoque multimodal en el tratamiento de dolor así como optimizar la función física y emocional del paciente lo antes posible. Se debe continuar la evaluación de la intensidad del dolor en reposo y en actividad moderada para guiar la terapia analgésica oportuna y la necesidad de rehabilitación del paciente, teniendo como objetivo una intensidad de dolor leve a moderada. Debiendo identificar a aquellos pacientes que pueden requerir una atención de personal subespecializado como aquellos con trastornos psiquiátricos, tratamiento crónico con opioides, antecedentes de abuso de sustancias entre otros. ⁽⁵⁾

Actualmente, un adecuado tratamiento del dolor postoperatorio permite reducir, efectos adversos y mejorar la autonomía del paciente, mejorando la calidad de vida del paciente durante su recuperación tras la cirugía.

Los efectos fisiológicos negativos del dolor incluyen: hipertensión, taquicardia, consumo elevado de oxígeno, alteraciones respiratorias, disminución del flujo sanguíneo regional, alteraciones de la respuesta inmune, hiperglicemia, alteraciones de la motilidad intestinal, manejo inadecuado de secreciones, enfermedad tromboembólica venosa, alteraciones emocionales e insomnio, entre otras. A la larga, el dolor agudo mal controlado puede convertirse en dolor crónico, el cual en algunas ocasiones es difícil de controlar. ^(6, 7, 8, 9, 10, 11)

Entre los factores que potencialmente contribuyen a la variabilidad del dolor postoperatorio se incluyen las diferencias genéticas o de raza incluyendo el género, la edad del paciente, peso, estado físico, comorbilidades médicas, medicación concomitante, presencia de dolor, tratamientos analgésicos crónicos preoperatorios, factores psicosociales, el efecto placebo, ansiedad, depresión, catastrofismo, la percepción individual y el procedimiento quirúrgico. ^(12, 13)

El dolor puede ocasionar un aumento en la estancia hospitalaria y en los costos de atención postquirúrgicos. El buen control analgésico no solo minimiza el sufrimiento del paciente, facilita la rápida recuperación postquirúrgica y reduce morbilidades que pudieran resultar de no tratarlo o de hacerlo de forma insuficiente o excesiva. ^(6, 7, 9, 11, 14, 22)

Es importante mantener presente que independientemente de la importancia del control analgésico desde el punto de vista fisiológico o económico, los pacientes tienen el derecho humano fundamental de recibir el mejor tratamiento analgésico disponible.

II. MARCO TEÓRICO

La cirugía abdominal es uno de los procedimientos quirúrgicos más comunes en México y el mundo, en México se realizan anualmente más de 1.4 millones de cirugías, en donde en el periodo 1995-2004 se realizaron un total de 494,059 colecistectomías abiertas y 65,757 colecistectomías laparoscópicas. ⁽⁶⁾

La evidencia sugiere que solo cerca de la mitad de los pacientes sometidos a cirugía reportan alivio del dolor postoperatorio. El control inadecuado del dolor afecta negativamente la calidad de vida, función y recuperación del paciente, así como en el riesgo de complicaciones postquirúrgicas y de dolor posquirúrgico persistente. ^(1,2)

Entre los procedimientos quirúrgicos más dolorosos se encuentran las cirugías ortopédicas (ENA (escala numérica análoga) 6.4 ± 3.1), la cirugía de tórax (ENA 6.2 ± 2.1), cirugía ginecológica (ENA 5.6 ± 3.0) y la cirugía laparoscópica (ENA 5.5 ± 3.1) similar a lo que reporta Garduño López et al. ^(3,15)

¿Qué es el dolor?

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor IASP en 1979 definió el dolor como: *“una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial, descrita en términos de tales daños”*. ⁽²³⁾

Melzack agrega que “el dolor es una experiencia individual y subjetiva siendo imposible para nosotros conocer con precisión el dolor que padece otra persona”. Y tan importante es el tratamiento del dolor que se considera a este como “el quinto signo vital” término acuñado por la Sociedad Americana del Dolor. Incluso la Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations introdujo los estándares para el manejo de dolor en el ámbito clínico. ^(11, 60)

Las Guías de Manejo de Dolor Postoperatorio de la Sociedad Americana de Dolor definen el dolor agudo como: “El dolor presentado en un paciente quirúrgico después del procedimiento”. Dicho dolor puede ser resultado del trauma quirúrgico o de sus complicaciones. (2)

La apreciación del dolor o proceso nociceptivo se puede dividir para su estudio en distintas fases:

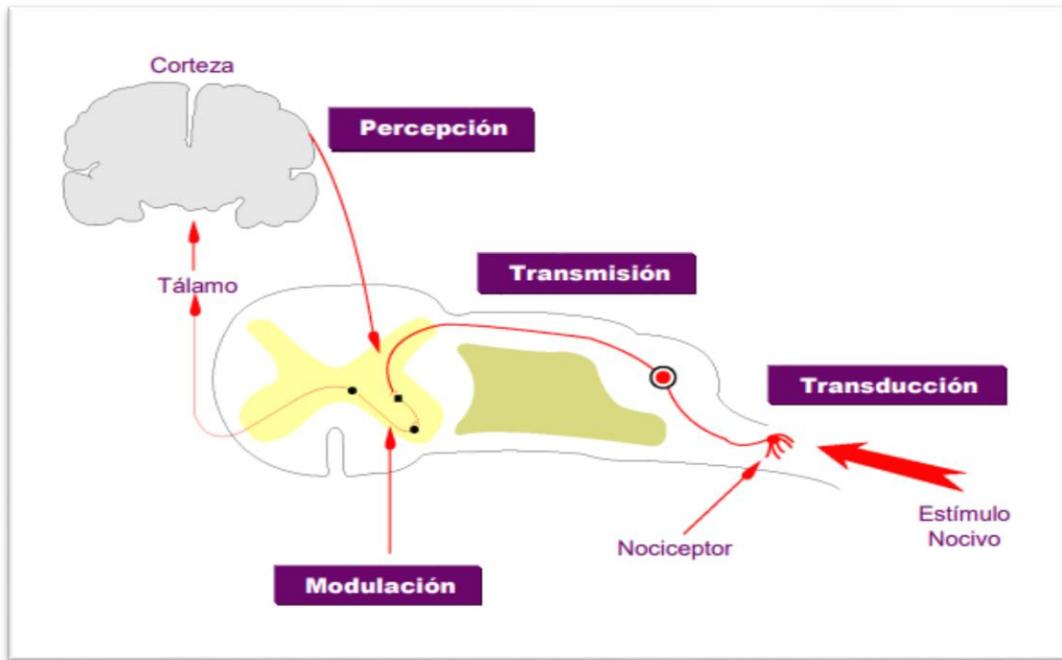


Figura 1: Fases del dolor

- Transducción: es el proceso por el cual el estímulo nocivo periférico se transforma en un estímulo eléctrico por la activación de un nociceptor el cual se puede facilitar su activación por la presencia de varias sustancias. (Figura 2)

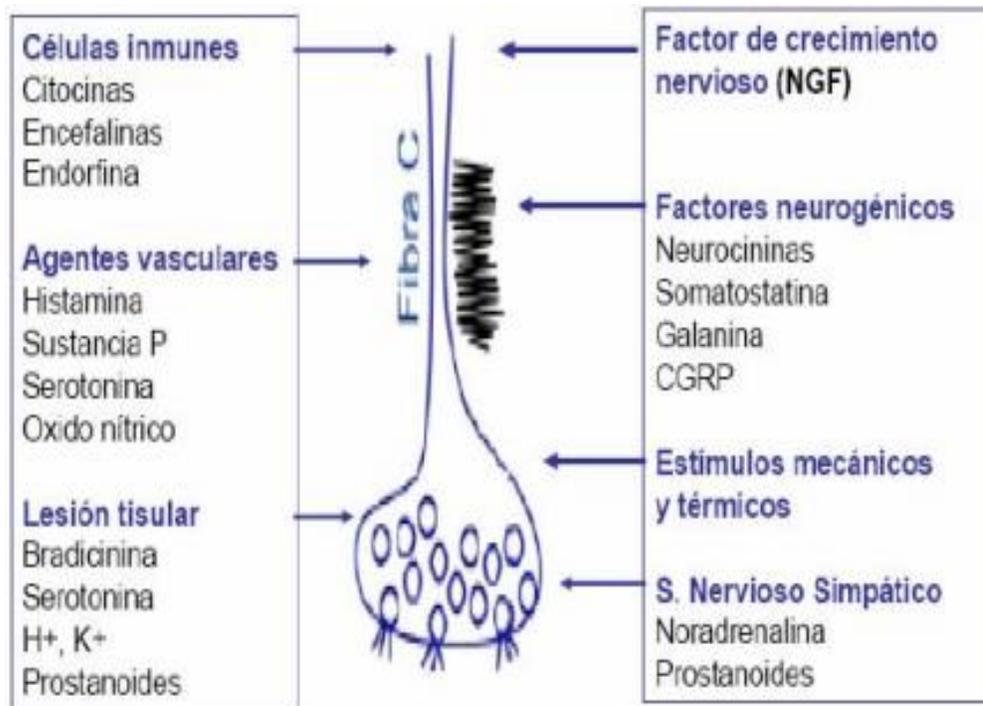


Figura 2: Mediadores implicados en la activación de los nociceptores de las fibras nerviosas periféricas C.

- **Transmisión:** hace referencia a la conducción del estímulo doloroso de la periferia a la médula espinal principalmente por fibras Ad y C las cuales hacen relevo principalmente en las láminas 1, 2, y 5 de Rexed a nivel del hasta posterior de la medula espinal.
- **Modulación:** siendo ascendente cuando se modifican características del estímulo en su recorrido hacia la corteza cerebral y descendente cuando son modificadas desde el cerebro hacia la médula espinal.
- **Percepción:** es el cómo se aprecia el estímulo doloroso a nivel de la corteza somato sensorial cerebral primaria y secundaria principalmente (Cisura de Silvio zonas S1 en área 3, 1 y 2 de Brodmann y S2 área 40 de Brodmann). La experiencia del dolor sólo puede ser definida en términos de conciencia humana y como toda experiencia sensorial no hay forma de cuantificarla. Dolor no es igual que nocicepción, pues esto es la respuesta a la estimulación de los nociceptores,

si bien la nocicepción puede darnos una experiencia dolorosa, la nocicepción también puede ocurrir en ausencia de dolor y el dolor puede estar presente en ausencia de nocicepción. Esto explica la existencia de términos como dolor no nociceptivo (dolor neuropático y psicógeno) y el dolor nociceptivo (dolor inflamatorio).⁽¹¹⁾

Es habitual que los pacientes presenten más de un tipo de dolor en un determinado tiempo pudiendo este ser:^(6,26)

- Somático: es el que se origina en la piel, músculos, articulaciones o huesos; puede ser superficial, quemante o punzante. Habitualmente es bien localizado y el paciente no tiene dificultad en describirlo.⁽²⁷⁾
- Visceral: es aquel que proviene de los órganos torácicos o abdominales y puede ser tipo cólico o sordo con dificultad para ser localizado y puede referirse a un área cutánea que tiene misma inervación.^(27, 28)
- Neuropático: es el dolor causado por un daño del sistema nervioso central o periférico, que puede persistir aún en ausencia del estímulo nocivo evidente. Es de naturaleza urente, eléctrica, punzante, lancinante, puede ser agudo e intenso o continuo con exacerbaciones. Usualmente tiene componentes de disestesia con hiperalgesia o alodinia por la hipersensibilidad alterada.^(11, 27)
- Psicógeno: es el que se refiere cuando el daño tisular está descrito en términos de ansiedad o depresión por parte del paciente. Aun cuando el daño pueda o no existir, el inconveniente central es la probable amplificación y/o distorsión de los impulsos periféricos influenciado por el estado psicológico del paciente.^(7, 11, 28)

El dolor es una experiencia puramente subjetiva, que involucra factores sociales, psicológicos, culturales y emocionales para su concepción donde la función del dolor agudo es alertar al paciente de un posible daño, limitando la actividad y de esa manera prevenir un daño mayor. Tiene una duración de tres a doce semanas y es mediado por componentes neuroendocrinos.^(1, 24)

El dolor postquirúrgico se caracteriza por ser agudo, predecible y autolimitado en el tiempo. Existen otros factores que influyen la presencia y magnitud del dolor postoperatorio como lo son: tipo de anestesia, tipo de cirugía, tiempo quirúrgico y la conducta ante el dolor de cada paciente. Por lo que el manejo en el perioperatorio, se referirá a las acciones antes durante y después del procedimiento en el cual se intenta eliminar o reducir la intensidad del dolor antes de que se instaure. (1, 2, 6, 14, 16, 21, 24, 25)

Fisiopatología del dolor agudo postoperatorio

El dolor agudo postoperatorio tiene una fisiopatología que refleja la aparición de sensibilización periférica y central, así como la contribución al dolor de determinados factores psicológicos y endocrinos tanto en reposo como en movimiento. (29)

Activación nociceptiva, sensibilización, e hiperalgesia.

La lesión tisular quirúrgica produce la activación y la sensibilización local de los nociceptores. Como resultado, los pacientes pueden padecer dolor mantenido en el tiempo y una exacerbada respuesta a estímulos en el lugar de lesión (hiperalgesia primaria). (29)

Diferentes procedimientos quirúrgicos involucran tanto a los órganos afectados como a los diferentes tejidos que se encuentran dentro o adyacentes a ellos, apareciendo así una variedad de patrones de sensibilización nociceptiva que hacen diferenciar el dolor postoperatorio en su patrón cronológico, cualidades, intensidad, localización e irradiación. (29)

La liberación local y sistémica de mediadores químicos durante y después de la cirugía, contribuyen a la sensibilización nociceptiva e incluyen a las prostaglandinas, interleucinas, citocinas y neurotrofinas por

ejemplo el factor de crecimiento neuronal (NGF), factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF), neurotrofinas-3 o neurotrofina-5, factor neurotrópico cerebral (BDNF). ⁽²⁹⁾

La disminución de la oxigenación y pH tisular, así como el aumento de la concentración de lactato que permanece en el área quirúrgica por varios días contribuyen a la aparición y mantenimiento de la sensibilización periférica y de comportamientos espontáneos de dolor tras la incisión quirúrgica. Los canales iónicos ácido sensibles (ej. ASIC3) transducirán estas señales isquémicas en señales nociceptivas.

⁽²⁹⁾

Los granulocitos neutrofilicos periféricos (NGs) contribuye a la sensibilización periférica y al dolor tras la incisión quirúrgica. Las respuestas de los monocitos endógenos CD14+ (ej., vía cascada de señal TLR4 (Toll like Receptor)) están asociadas con diferencias en el curso temporal del dolor post operatorio. ⁽²⁹⁾

Algunos nervios pueden ser dañados durante la cirugía por compresión, sección, irritación, tracción y elongación ya sea por la manipulación o colocación de separadores, pudiendo generar descargas espontáneas. Estos, a su vez, generan potenciales de acción que pueden ser origen de determinadas características cualitativas presentes en dolor neuropático que pueden presentarse en la primera etapa postoperatoria, pudiendo evolucionar hacia dolor neuropático crónico. ⁽²⁹⁾

Sensibilización central durante el periodo agudo postoperatorio.

Las entradas nociceptivas durante y posteriores a la cirugía pueden aumentar la respuesta neuronal nociceptiva en el SNC (sensibilización central) y en consecuencia amplificar la intensidad del dolor. ⁽²⁹⁾

Los cambios en el receptor de ácido α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionico (AMPA) contribuyen en buena medida a la aparición de sensibilización central e hiperalgesia postquirúrgica a nivel central. ⁽⁹⁾

Los mecanismos de inhibición espinal pueden ser capaces de prevenir la sensibilización central postoperatoria, a través de la vía espinal de adrenoceptores-alfa, de receptores gamma-aminobutírico (GABA), o por aumento del transporte de glutamato, entre otros mecanismos de acción. ⁽⁹⁾

La modulación de la sensibilización central por opioides es compleja. Algunos estudios in-vitro indican que los opioides pueden inhibir la sensibilización de las vías nociceptivas del dolor. Sin embargo otros estudios clínicos sugieren que los opioides también pueden amplificar la transmisión del dolor. ⁽⁹⁾

Escalas para la medición del dolor

El dolor postoperatorio es un síntoma difícil de cuantificar, por lo que se usan distintas escalas y su correlación con los signos vitales para identificar esta condición tan subjetiva en el paciente. El auto-reporte del paciente es la evidencia más exacta y confiable de la existencia del dolor y su intensidad. ^(16,17)

Escala numérica análoga (ENA)

La escala numérica análoga (ENA) implica pedirle al paciente que califique su dolor de 0 a 10 (o 0 a 5, 0 a 20), donde 0 representa sin dolor y 10 (o 5, 20) la máxima intensidad de dolor imaginable. En general esta escala tiene una buena facilidad de implementación y una buena relación o equivalencia con otras escalas empleadas. La disminución de dos puntos, aproximadamente un 30%, representa una diferencia clínica significativa, por lo cual puede ser utilizada para medición de tratamiento. ⁽¹¹⁾ (Figura 3)

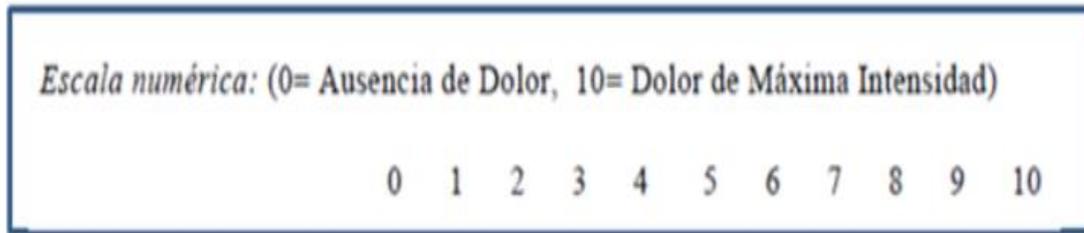


Figura 3: Escala numérica análoga del dolor (ENA)

Escala verbal análoga (EVERA)

La escala verbal análoga (EVERA) consiste en una serie de frases que representan diferentes niveles de intensidad del dolor ("Dolor leve", "dolor moderado", "dolor severo"). Ha demostrado buena fiabilidad y validez cuando se utiliza con adultos mayores, porque requiere que los pacientes interpreten y expresen su dolor en términos verbales. Algunos pacientes requerirán variantes que contengan variaciones del vocabulario más simples. El termómetro de dolor (PT) es una variación vertical del EVERA, pero también ilustra un continuo de adjetivo describiendo el dolor. ⁽¹⁾ (Figura 4)

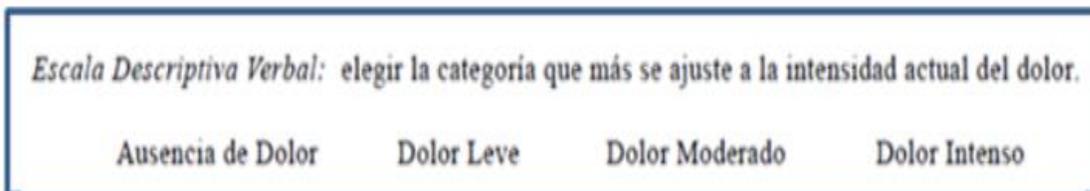


Figura 4: Escala verbal análoga del dolor EVERA

Escala visual análoga (EVA)

La escala visual análoga (EVA) emplea una línea de 10 cm, con el lado izquierdo marcado como "sin dolor" y el lado derecho marcado como "el dolor más intenso imaginable". Aunque tiene propiedades

psicomotoras aceptables con adultos mayores, tiene una tasa de fracaso más alta que otras herramientas menos abstractas. (Figura 5)

Aunque el EVA es relativamente fácil de usar, si requiere pensamiento abstracto y sensorial, motor y habilidades perceptivas necesarias para usar un lápiz y marcar en la línea la intensidad de dolor que experimenta. ^(11, 17, 18)

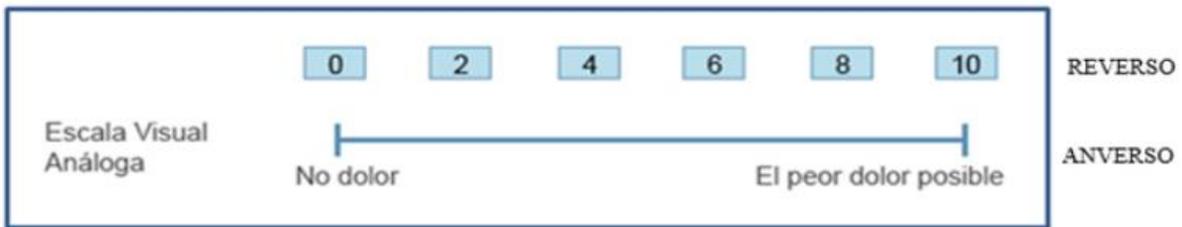


Figura 5: Escala visual análoga EVA

Consideraciones en la analgesia y anestesia con el Dolor Crónico Postoperatorio

Las cirugías abdominales pueden clasificarse como diagnósticas o terapéuticas, electivas o de urgencia siendo estas últimas asociados a mayor dolor postoperatorio; además, pueden ser abiertas o laparoscópicas donde la técnica quirúrgica empleada y la longitud de las incisiones son otros factores de riesgo para el dolor postoperatorio. ^(19,25)

La técnica anestésica más empleada para cirugía abdominal incluido nuestro hospital, es la anestesia general con la finalidad de proveer analgesia, sedación, relajación muscular, amnesia y protección neurovegetativa durante la cirugía. Aunque en los caso de cirugías de abdomen inferior la anestesia neuroaxial puede ser una opción. ⁽²¹⁾

Es fundamental brindar al paciente la analgesia apropiada del dolor agudo postoperatorio (DAPO) durante el periodo post-operatorio. Entre los esquemas de manejo analgésico, la analgesia multimodal ha ganado popularidad alrededor del mundo, tanto en el ámbito general como en el ambulatorio porque facilita un adecuado control analgésico y una recuperación más rápida ayudando a la prevención del dolor crónico postoperatorio (DCPO) una prioridad sanitaria en nuestros días y que se define como “El dolor persistente al menos tres meses posterior a la cirugía” (varios autores proponen umbrales de duración de dos a seis meses) el cual afecta entre el 10% y 20% de los pacientes, y es considerado intolerable tras una de cada cien intervenciones. Estimaciones de su incidencia y prevalencia varían de acuerdo con los métodos utilizados para su identificación, la naturaleza de la intervención, y la población encuestada. ^(30, 22)

La transición de dolor post operatorio agudo a DCPO es compleja y refleja diversos factores biológicos, psicológicos y socio-ambientales. Las vías sensoriales transmiten la información desde el tejido dañado hacia el sistema nervioso central, donde los factores psicológicos modulan la experiencia nociceptiva y se genera la respuesta dolorosa. ⁽³⁰⁾

Entre los factores psicológicos que predicen el DCPO se incluyen la depresión, ansiedad, catastrofización, estrés post traumático, miedo a la cirugía, kinesofobia precoz postquirúrgica. Estos factores pueden coexistir y sinergizar para producir un mayor efecto doloroso. En edades más jóvenes y en el género femenino pueden aumentar su impacto. Estos factores pueden variar de acuerdo al tipo de cirugía. Factores sociales podrían mediar o moderar las influencias psicológicas. ⁽²⁰⁾

Los procedimientos laparoscópicos y otras técnicas mínimamente invasivas han sido asociadas a una incidencia ligeramente inferiores de DCPO (por ejemplo colecistectomía 7%, histerectomía 32%) que otras técnicas invasivas más agresivas (colecistectomía abierta hasta 26% -56%, histerectomía 17% - 32%). ^(30, 61)

La predicción de la aparición de DCPO nos permitirá, en teoría, focalizar nuestra atención y recursos sobre aquellos pacientes en los que se identifique un mayor riesgo, siendo el dolor postoperatorio agudo uno de sus principales factores de riesgo y desencadenantes por lo que es importante prevenirlo. ⁽³⁰⁾

El dolor postoperatorio agudo es un importante factor determinante para la aparición de DCPO, particularmente la duración del dolor severo tras la intervención, considerando los episodios de dolor severo no resuelto como el principal factor.

Selección del tratamiento adecuado

PROSPECT es un grupo de cirujanos y anestesiólogos que se formó en 2002. Su objetivo era desarrollar un servicio de apoyo a la decisión clínica, diseñado para mejorar el manejo del dolor postoperatorio en base a procedimientos específicos. Utilizando metodología de investigación basada en la evidencia para desarrollar las mejores recomendaciones de consenso disponibles en un formato clínicamente útil. ⁽⁴²⁾

El alivio del dolor tras la cirugía es importante para el bienestar y confort del paciente, además de contribuir a una mejor y más rápida recuperación. El previo sustento del manejo de este dolor en la morfina, u otros opioides similares ha evolucionado hacia un manejo multimodal que incluye fármacos no opioides incluido el sulfato de magnesio y el uso de técnicas anestésicas locoregionales en determinadas ocasiones, para alcanzar una mayor efectividad y reducir efectos adversos atribuibles a estos. ^(31 - 42)

La evidencia científica recabada actualmente por distintos grupos de estudio como PROSPECT es capaz de llevarnos hacia la selección de tratamientos farmacológicos y estrategias apropiadas de acuerdo con las necesidades de cada paciente e intervención. Esta evidencia se apoya en tres componentes estratégicos esenciales que son la analgesia multimodal, la analgesia específica para el procedimiento y la rehabilitación precoz postquirúrgica. ⁽⁴²⁾

Analgesia multimodal

Históricamente, el dolor postquirúrgico ha sido manejado principalmente con opioides como la morfina. A pesar de que los opioides permanecen como un componente importante en el manejo del dolor postoperatorio severo, su uso como única arma terapéutica causa problemas muy significativos como la depresión respiratoria, sedación, náusea, vómito, e íleo. ^(16,33)

La analgesia multimodal fue introducida por primera vez en 1993 por Kehlet y Dahl con el objetivo primordial de disminuir la dependencia a opioides y minimizar sus efectos colaterales, con la adición de agentes que complementen la analgesia en diferentes niveles. ^(7,9)

Una definición de analgesia multimodal se puede encontrar en las Guías de Práctica para el Manejo del Dolor Postoperatorio del 2012 como: “Aquellas técnicas para el manejo y control del dolor que incluyen la administración de al menos dos o más fármacos que actúan por diferentes mecanismos para proporcionar analgesia”. Estos medicamentos pueden también ser administrados por diferentes vías de administración. ^(24, 16, 33)

La evidencia actual destaca el uso, cuando sea posible, de anestésicos locales en técnicas de analgesia regional, neuroaxial o periférica como importantes técnicas dentro del abordaje multimodal. Algunos de los analgésicos sistémicos de eficacia comprobada para el abordaje multimodal de utilidad son el Paracetamol (acetaminofén), los AINEs selectivos de COX-2 y no selectivos, los moduladores alpha-2-delta (gabapentinoides), los antagonistas de receptores de NMDA (ketamina, Sulfato de Magnesio), los agonistas alfa-2 adrenérgicos (clonidina, dexmedetomidina), los anestésicos locales (uso local o sistémico) y los corticoesteroides. ^(2, 24, 42)

Los avances en la analgesia multimodal tanto en medicamentos, como en técnicas analgésicas empleadas, han permitido un mejor control analgésico, la reducción de los requerimientos opioides y compuestos analgésicos, la reducción en la incidencia de los efectos adversos no solo de los opioides y un menor tiempo de hospitalización, con mejor funcionamiento postoperatorio. ⁽²⁸⁾

Analgesia específica para el procedimiento

Actualmente, la mayoría de las bases de datos de las revisiones sistemáticas sobre manejo del dolor postoperatorio son llevadas a cabo en poblaciones de estudio muy heterogéneas. Sin embargo los tratamientos utilizados no son tan diferentes entre sí, siendo los efectos específicos de determinados analgésicos y las técnicas utilizadas para un único tipo de intervención o en una única subpoblación quirúrgica específica muy similares. ⁽⁴²⁾

Claramente, diferentes intervenciones quirúrgicas causan variaciones en el dolor, el cual dependiendo de la cirugía realizada, tendrá distintas vías de activación y se verá reflejado como hemos mencionado antes en la diferencia de intensidad, patrón cronológico, cualidades, localización e irradiación así como en variabilidad en sus consecuencias psicológicas y funcionales como la limitación de los arcos de movimiento inclusive los ventilatorios, enlentecimiento del tránsito intestinal. ⁽³³⁾

Los protocolos de tratamiento pretenden enfatizan la reducción de las respuestas de estrés quirúrgico y el riesgo de disfunción orgánica, la optimización del control perioperatorio de la fluidoterapia y de la temperatura, la reducción del uso de drenajes innecesarios, sondas nasogástrica, catéteres, ingesta enteral y la movilización precoz etc. permitiendo la implementación de protocolos quirúrgicos “fast track” o de alta hospitalaria temprana. ^(33, 48 54)

Tratamiento

En cuanto al manejo en general del dolor postoperatorio, es necesario realizar un enfoque individualizado, adaptado al paciente y al contexto (p. ej. la intensidad de la monitorización disponible) debiendo reflejar metas realistas según lo determinado a través de la toma de decisiones compartida con el paciente y con la familia según corresponda, como lo propone el proyecto PAIN OUT, cuyo objetivo es la mejora en el cuidado clínico de los pacientes con dolor postoperatorio, teniendo como sustento la información obtenida con metodologías y cuestionarios validados en una red de hospitales principalmente en Europa desde el año 2009. y emplear modalidades farmacológicas y no farmacológicas que sean necesarias cuando sea posible. ^(46, 47)

Las modalidades no farmacológicas incluyen la educación acerca de lo que el paciente debería esperar en cada fase de la recuperación, el asesoramiento, comunicación y para el apoyo, las técnicas psicosociales, incluyendo terapias de cognitivo-conductuales, la aplicación de terapia tópica de frío o calor, terapia musical, la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS), la aplicación de masaje terapéutico y fisioterapia. ⁽⁴⁸⁾

La titulación de un medicamento debe ser paulatina considerando patologías y tratamientos que recibe el paciente mientras se planifica el tratamiento incluyendo alteraciones en el estado mental debido a la privación de sueño, el entorno desconocido y alteraciones electrolíticas.

Se debe evitar la administración vía intramuscular y emplear preferiblemente la vía intravenosa y considerar el cambio de administración de los analgésicos de parenteral a oral cuando el paciente sea capaz de ingerirlos de forma segura (y sin vomitarlo posteriormente) siempre vigilando al paciente estrechamente evitando una posible sobredosificación y de los efectos adversos al tratamiento empleado.

⁽⁴⁸⁾

Es también importante evaluar las funciones hepática y renal, particularmente la última, ya que es frecuente que la pérdida sanguínea y la hipovolemia perioperatorias desemboquen en una insuficiencia renal subclínica, más común con el uso de AINES.

El emplear analgésicos no opioides para dolor de intensidad baja-moderada y considerar el uso de opioides para el dolor moderado-intenso, siempre que no haya contraindicaciones para ninguno de ellos, considerar la analgesia preventiva y comenzar el uso de analgésicos antes del final de la cirugía ayudaran a un mejor control del dolor. ⁽⁴⁸⁾

El Sulfato de Magnesio en analgesia multimodal

El propósito del presente proyecto es abordar parte del manejo del dolor tanto de manera preventiva definida por Woolf como un tratamiento antinociceptivo que previene el establecimiento de procesos centrales alterados de señales aferentes proveniente de lesiones; como el de tipo agudo, específicamente el dolor postoperatorio. ⁽⁴⁰⁾

Uno de los coadyuvantes intravenosos (IV) que ha demostrado potencial en la analgesia preventiva es el sulfato de magnesio que puede ser administrado por varias vías (oral, IV, infiltración) o métodos como bolo de baja dosis, infusión continua o ambas.

El sulfato de magnesio ha sido utilizado por muchos años en anestesia y cardiología como anticonvulsivante o anti arrítmico. El mecanismo del efecto analgésico del sulfato de magnesio no está claro, es antagonista de los canales de calcio y de los receptores de NMDA. Parece ser que los mecanismos analgésicos de los antagonistas NMDA es previniendo la sensibilización nociceptiva central.

Otro mecanismo sugerido es su rol en la reducción de liberación de catecolaminas con estimulación simpática, de este modo disminuye la nocicepción periférica o la respuesta de estrés a la cirugía. ⁽³⁷⁾

El magnesio es un catión importante que juega un rol esencial en muchas funciones fisiológicas como: procesos metabólicos que requieren energía; síntesis de proteínas; mantenimiento de la integridad de membranas celulares y subcelulares, excitabilidad neuromuscular y contracción muscular. El sulfato de magnesio, se utiliza en el tratamiento de diversas patologías como la preeclampsia y migraña, mientras que en el post-operatorio reduce el dolor, el requerimiento de opioides y pudiera producir sedación, relajación muscular o la prolongación del efecto de los relajantes neuromusculares. ^(49, 50)

El sulfato de magnesio es un antagonista de los receptores NMDA, atenúa la tolerancia a la morfina y suprime el dolor neuropático. Además, la deficiencia de magnesio que se ha relacionado con algunas condiciones médicas/ quirúrgicas agudas en las que hay dolor o estrés, pudiéndose producir hiperalgesia, donde los antagonistas de NMDA pueden resultar benéficos entre los que se encuentra el sulfato de magnesio. ^(51, 52)

El sulfato de magnesio inhibe la entrada de calcio en la célula mediante un bloqueo no competitivo del receptor N-metil-d aspartato (NMDA). El magnesio y el receptor NMDA se cree que están implicados en la modulación del dolor. El magnesio es también un antagonista fisiológico del calcio en diferentes canales voltaje dependiente (N, S), que pueden ser importantes en los mecanismos de antinocicepción. Incluso en un modelo de rata, el sulfato de magnesio intratecal indujo anestesia espinal. En ensayos clínicos, en el tratamiento con magnesio mejoró los síntomas de padecimientos como la dismenorrea primaria, migraña. ⁽³³⁾

Los pacientes sometidos a cirugía mayor sin suplementos de magnesio están en riesgo de desarrollar hipomagnesemia en las primeras 24 horas del postoperatorio. Esta disminución es probablemente a la

gran pérdida de fluidos y al movimiento de líquidos entre compartimientos del cuerpo. Así, la suplementación del magnesio perioperatorio puede prevenir la hipomagnesemia postoperatoria y tener un efecto beneficioso en el dolor postoperatorio. ⁽³³⁾

El sulfato de magnesio se ha estudiado y utilizado para mejorar la analgesia postoperatoria en ensayos clínicos y se han descrito no solo sus efectos sobre la analgesia postoperatoria sino incluso efectos en la vasodilatación, bronco dilatación neuro y cardio protección, relajación muscular y uterina así también como anti arrítmico y anticonvulsivante. ^(37,38)

El magnesio es el segundo ion intracelular más frecuente mismo que cuenta con un rol importante en el mantenimiento de la homeostasis del organismo. El magnesio es un elemento crucial para la función enzimática, neurotransmisión y señalización celular. A nivel cardiovascular el papel del magnesio sobre los canales de calcio le permite causar una efectiva vasodilatación arteriolar con mínimos efectos venodilatadores resultando en un adecuado mantenimiento de la precarga y mejorando el gasto cardiaco. Por otro lado cuando hay un aumento en los niveles séricos de catecolaminas (por ejemplo feocromocitoma) el magnesio mantiene sus efectos beta agonistas a la vez que provee de un excelente efecto antagonista sobre los receptores alfa. Además revierte la disfunción diastólica en presencia de catecolaminas y disminuye la presencia de arritmias. Una de las arritmias clásicamente relacionadas con el magnesio es la torsades de pointes situación para la cual es recomendado la infusión profiláctica de sulfato de magnesio a dosis de 30mg/kg. ⁽⁴¹⁾

El efecto que produce el magnesio a nivel de la placa neuromuscular debido a su inhibición competitiva de los canales de calcio en la región pre sináptica, deriva en una disminución en la liberación de la acetilcolina el principal neurotransmisor de la unión neuromuscular. Sin embargo se ha demostrado que este efecto no prolonga la emersión de la anestesia general si el bloqueo neuromuscular es adecuadamente monitorizado con un neuroestimulador. El magnesio causa efecto inotrópico negativo dosis dependiente,

y en estudios realizados en humanos a nivel hemodinámico se ha demostrado efecto vasodilatador periférico, preferentemente arteriolar. ⁽⁴¹⁾

Ha habido numerosos reportes recientes de la mejora en el control del dolor con la adición de magnesio epidural o espinal durante la cirugía. El sulfato de magnesio no es un analgésico en sí pero tiene un gran valor como adyuvante aumentando el efecto de otros fármacos con propiedades analgésicas ampliamente establecidas. Diversos reportes han corroborado la eficacia del magnesio en infusión IV a dosis moderadas tanto durante la cirugía como en el periodo posoperatorio para disminuir los requerimientos postoperatorios del uso de morfina. En cuanto a los efectos adversos menores producidos por hipermagnesemia pueden incluir náusea, cefalea y rubicundez son esperados cuando las concentraciones se encuentran alrededor de 2mmol/L y los efectos potencialmente letales que involucran principalmente al sistema cardiovascular y musculo esquelético ocurren cuando las concentraciones séricas de magnesio exceden los 5mmol/L. Por otro lado los valores séricos de magnesio suelen estar disminuidos frecuentemente en el periodo postoperatorio. ⁽⁴⁹⁾

En el estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego de Hwang y cols. "I.V. infusion of magnesium sulphate during spinal anaesthesia improves postoperative analgesia" (Infusión IV de sulfato de magnesio durante la anestesia espinal, mejora la analgesia postoperatoria) publicado en el British Journal of Anaesthesia de 2009 se evaluó su efecto en la analgesia postoperatoria y sobre los requerimientos de analgésicos en dicho periodo. En este estudio fueron incluidos 40 pacientes sometidos a reemplazo total de cadera bajo bloqueo subaracnoideo. Los resultados revelaron que en el grupo al que se les aplicó sulfato de magnesio tuvieron valores significativamente más bajos en la escala del dolor a las 24 y 48 horas, también se observó disminución en los requerimientos analgésicos administrados por medio de dispositivos PCA (patient control analgesia) y no reportan efectos asociados a hipermagnesemia. ⁽³⁶⁾

Recientemente se ha publicado un metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados de Oliveira et. al. respecto, cuyo objetivo trata de evaluar el efecto del magnesio sistémico en el dolor postoperatorio. Donde finalmente, incluyeron 20 ensayos clínicos y un total de 1.257 pacientes en los resultados que se alcanzó mejoría del dolor en el grupo de magnesio sistémico en la fase de dolor precoz en reposo, y en el dolor tardío, tanto en reposo como en movimiento; Así mismo, fue estadísticamente significativa la reducción del consumo de opiáceos postoperatorios, y una reducción de la incidencia de shivering cuando se administraba magnesio. La heterogeneidad dentro de los estudios analizados se vio reflejada principalmente por el tiempo de aplicación de la perfusión de sulfato de magnesio, ya fuera al pre, trans o postanestésico. En ningún estudio fueron reportados datos de toxicidad relacionados con valores séricos de magnesio obtenidos con dicha perfusión. ⁽³³⁾

El reto en demostrar el impacto en la reducción del dolor postoperatorio con sulfato de magnesio como coadyuvante es que la magnitud de su efecto demostrado es pequeño hasta ahora (menos de 1 punto de media de reducción en la EVA entre los ensayos), que puede explicar el por qué en algunos estudios y revisiones previas como la de Lysakowski et al., no detectaron un beneficio estadísticamente significativo en el uso del sulfato de magnesio sistémico en el dolor postoperatorio, pudiendo estas diferencias estar influenciadas por el pequeño número de ensayos y de pacientes incluidos, la inclusión de pacientes sometidos a diferentes técnicas anestésicas y pacientes menores de 18 años. ⁽³³⁾

No se detectaron efectos cardiovasculares como bradicardia e hipotensión arterial estadísticamente significativos en ninguno de los artículos revisados para el presente proyecto de investigación (<60 mg/Kg), en ningún ensayo se presentó casos de toxicidad clínica asociada a niveles séricos elevados de magnesio.

Escasos estudios mencionan los niveles de magnesio séricos, por lo que no se puede evaluar la relación entre éstos y los resultados obtenidos. Sin olvidar que los niveles de magnesio sérico poseen una baja

especificidad en cuanto a la cantidad de magnesio de reserva de los pacientes debido a que menos del 1 % se encuentra disuelto en el plasma siendo mayormente intracelular y presente principalmente en el sistema óseo. Aun así, es importante señalar que de los estudios que sí lo midieron gran parte de los valores son niveles de magnesio por encima del rango normal (1,5-2,5mg/dl) pero menores de 7.5 mg/dl.

(37)

Las causas más frecuentes de hipomagnesemia perioperatorias son las preparaciones intestinales y las pérdidas electrolíticas, y estos factores pueden influir en las dosis de magnesio necesarias para observar su efecto analgésico beneficioso.

Rezae y cols., evaluaron la eficacia analgésica de una dosis preoperatoria de sulfato de magnesio (50 mg/kg) en infusión en pacientes sometidas a cesárea electiva, comparando los puntajes de dolor post-operatorio entre controles y el grupo experimenta. Los pacientes que recibieron sulfato de magnesio tuvieron menor puntaje en la escala visual análoga (EVA) del dolor y menor incidencia de shivering. La presión arterial media fue también menor tras la extubación. Por lo que, concluyeron que la infusión de sulfato de magnesio preoperatorio disminuía el dolor post-operatorio en pacientes sometidos a cesárea. (56)

Zarauza y cols. por su parte evaluaron si el nifedipino 60 mg por vía oral y el sulfato de magnesio 30 mg/Kg en bolo y posteriormente 10 mg/Kg en infusión continua durante 24 horas disminuían los requerimientos de morfina y el dolor postoperatorio en 92 pacientes sometidos a cirugía colorrectal electiva mediante un estudio aleatorizado doble ciego. No encontraron reducción en el consumo de morfina postoperatorio a las 12 y 24 h con ninguno de los esquemas. Sin embargo, los pacientes que recibieron sulfato de magnesio tuvieron menor intensidad de dolor a las 16 y 24 horas post-operatorios. Demostrando así la eficacia del sulfato de magnesio para la reducción de la intensidad del dolor post-operatorio en pacientes sometidos a cirugía colorrectal electiva. (57)

La administración del sulfato de magnesio no se limita únicamente a la vía intravenosa como lo demuestra Kundra y cols., que evaluaron la eficacia del sulfato de magnesio (750 mg) como adyuvante a la ropivacaína (0.75%) infiltrada localmente para el manejo del dolor post-operatorio posterior a una cesárea anterior baja. No encontraron diferencias en el tiempo para el requerimiento de la primera dosis de rescate analgésica. Sin embargo, el requerimiento de una 2ª y 3er dosis se retrasó en quienes recibieron magnesio, y el número de pacientes que requirieron más de una dosis se redujo. La incidencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos. Por lo que, demostraron que la infiltración de magnesio junto a la anestesia local, prolonga la eficacia analgésica del anestésico local sin incrementar los efectos adversos.

(32)

Por su parte, Albrechet y cols. realizaron un meta-análisis para evaluar si el sulfato de magnesio intravenoso mejora el dolor postoperatorio. Para ello identificaron 25 ensayos que compararon magnesio con placebo. Independientemente del modo de administración (bolo o infusión continua), el magnesio perioperatorio redujo el consumo acumulativo de morfina intravenosa en un 24.4% (IC95% 9.5 a 5.8 mg; $p < 0,00001$) a las 24 h del postoperatorio. Las puntuaciones de dolor en reposo y en movimiento a las 24 h postoperatorias se redujeron en 4.2% ($p < 0.0001$) y 9.2% ($p = 0.009$), respectivamente. Por lo que, concluyeron que el magnesio intravenoso perioperatorio reduce el consumo de opioides y, en menor medida, la intensidad del dolor en las primeras 24 horas postoperatorias, sin efectos adversos graves.⁽⁵⁸⁾

Guo y cols. realizaron una revisión sistemática sobre los efectos del magnesio en la analgesia postoperatoria. Tras la búsqueda de información seleccionaron 27 ensayos clínicos aleatorizados que incluyeron 1,504 pacientes. Encontraron que en general el magnesio redujo significativamente el puntaje de dolor en reposo y el consumo de analgésicos en pacientes sometidos a cirugía urogenital, ortopédica y cardiovascular pero los resultados fueron inconclusos para pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal. No hubo evidencia de la reducción del dolor en movimiento a las 24 horas post-cirugía. In embargo, hubo

efectos benéficos en los parámetros hemodinámicos intraoperatorios y redujo el tiempo para la extubación en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular. ⁽⁵⁹⁾

Lysakowski y cols. realizaron un metanálisis de todos los estudios que administraron de forma aleatorizada sulfato de magnesio o placebo para el manejo de dolor post-operatorio. Se identificaron 14 ensayos que incluyeron 778 pacientes, de los cuales 404 recibieron magnesio. En cuatro ensayos (29%) el uso de magnesio redujo el dolor, no hubo diferencias en siete ensayos (57%) y en uno (7%) el dolor aumentó. Los requerimientos de analgésicos post-operatorios se redujeron en ocho estudios (57%), no fueron diferentes al placebo en cinco estudios (36%) y en uno se incrementó (estudio en niños). Además, el magnesio redujo los escalofríos o shivering. Por lo que, concluyeron que no existe evidencia convincente de que el magnesio perioperatorio tiene efectos favorables sobre la intensidad del dolor post-operatorio y el requerimiento de analgésicos. ⁽³³⁾

Las dosis empleadas en los diversos estudios son distintas por lo cual no se cuenta con una dosis estandarizada para la administración del sulfato de magnesio con la cual se reduzca la intensidad del dolor postoperatorio y se minimicen los posibles efectos secundarios tras su administración como lo son la bradicardia, hipotensión, sedación, relajación neuromuscular prolongada o residual.

En el estudio de Seyhan y cols. se comparan dos esquemas de infusión transanestésica (10 vs 20 mg/kg/h.) posterior a una dosis inicial de 40 mg/kg de sulfato de magnesio en donde se concluye la reducción del consumo de morfina, atracurio, propofol y menos efectos secundarios hemodinámicos tras la infusión de 10 mg /kg/h, cabe destacar que en este y otros estudios las dosis bajas de sulfato de magnesio (<60 mg/Kg) no afectan de forma estadísticamente significativa e tiempo de relajación muscular, ni la incidencia ni intensidad de hipotensión y bradicardia. ⁽⁵⁹⁾

En otro estudio Taheri y cols. Realizaron un estudio publicado en el 2015 en donde se administró 15 minutos previo a la inducción anestésica 50 mg/Kg de sulfato de mg en 100 ml de solución salina al 0.9% a 20 pacientes programadas para histerectomía total abdominal, y 100 ml de solución salina al 0.9% a otras 20 pacientes que formarían el grupo control. Obteniendo resultados prometedores como disminución del dolor postoperatorio a las 6, 12 y 24 horas ($P < 0.05$) y reducción del consumo opiode a las 24 horas del postoperatorio ($P = 0.0001$).⁽³⁷⁾

No está claro si el magnesio tiene un efecto clínico relevante en el dolor postoperatorio y requerimientos de analgesia, y cuál es el régimen óptimo por lo que el presente estudio se empleara una de las metodologías y dosis bajas reportadas en la literatura (incluso 5, 7.5, 8 mg/ kg reportado por Kocman y Dabbagh en colecistectomías y cirugía ortopédica respectivamente) con un efecto benéfico en el dolor postoperatorio para seguridad del paciente evitando dosis que puedan llevar a efectos secundarios por hipermagnesemia (< 2.5 meq/L aunque en algunos estudios tomaron como valor < 7 meq/L) como la náusea y vomito postoperatorio, hipotensión, bradicardia, sedación (al tener cierto efecto depresor sobre el SNC), prolongación del bloqueo neuromuscular (no estadísticamente significativo a las dosis empleadas en los estudios referidos, por lo que el efecto es dosis dependiente, al inhibir la liberación de vesículas con acetil colina) etc.^(37, 38, 39)

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

El anestesiólogo debe tener conocimiento y ampliar sus opciones en el manejo adecuado del dolor postoperatorio, siendo este uno de las principales necesidades en el área de recuperación post Anestésica (UCPA) en más del 80% de los casos ya que el dolor repercute en la satisfacción del paciente, su calidad de vida, en el pronóstico o evolución de su padecimiento. (2)

Existen diferentes alternativas siendo el sulfato de magnesio una posible alternativa en nuestro país por su bajo costo y su accesibilidad, por lo que el presente estudio pretende responder a si: ¿Es eficaz el uso de sulfato de magnesio para disminuir el dolor postoperatorio en pacientes sometidos a colecistectomía por laparoscopia?

La presencia de dolor representa el gasto de recursos materiales, en infraestructura, tiempo del personal, así como la prolongación del tiempo en el que el paciente debe de permanecer en el área de recuperación situación emocionalmente estresante para los pacientes. (24)

Este estudio encuentra su factibilidad en el bajo costo de sulfato de magnesio y la relativa facilidad de aplicar la escala numérica análoga ENA para calcular el dolor en UCPA, su fácil administración, el bajo riesgo de eventos adversos o efectos secundarios y su potencial efecto analgésico por una vía diferente a otros medicamentos que pudieran estar contraindicados en alguna situación. (17, 18, 34)

IV. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar si es eficaz el sulfato de magnesio para disminuir el dolor posoperatorio mediante la evaluación mediante la ENA de los pacientes sometidos a cirugía abdominal (colecistectomía por laparoscopia).

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Prolongar del tiempo en el que el paciente refiere estar libre de dolor.

Evaluar el tiempo en el que el paciente solicita un analgésico de rescate.

Comparar el consumo de ambos grupos de estudio, de opioides en el periodo trans y en el post operatorio.

Determinar la incidencia de bradicardia e hipotensión postoperatoria.

Comparar la incidencia de náusea y vómito postoperatorio en ambos grupos de estudio.

V. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN:

El sulfato de magnesio preoperatorio disminuye la percepción de dolor postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía abdominal.

HIPÓTESIS NULA:

El sulfato de magnesio preoperatorio no disminuye la percepción de dolor postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía abdominal.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

Se obtendrá el consentimiento para para participar en el presente estudio de los pacientes programados para colecistectomía por laparoscopia en el CM ABC, informándole de los beneficios riesgos y alternativas a este para el manejo y control del dolor, firmando el respectivo consentimiento informado avalado por el comité de ética del CM ABC donde se registraran nombre y firma del paciente y un familiar de este como testigo del deseo voluntario del paciente a participar en este protocolo.

La formación de los grupos de estudio se realizara mediante la selección de los casos subsecuentes con muestreo aleatorio simple secuencial.

Se registraran los signos vitales de los pacientes (tensión arterial y frecuencia cardiaca) y se evaluará la intensidad del dolor por un residente de anestesiología, debido a la factibilidad de la recolección de los datos en la habitación del paciente, el área de UCPA o durante las primeras horas de su postoperatorio en piso, con base a la evaluación del paciente con la escala de numérica análoga (ENA) antes de la cirugía a la emersión anestésica o en cuanto pueda contestar y previa al alta del paciente de UCPA.

Todo paciente que será sometido a cirugía abdominal en el CM ABC bajo anestesia general balanceada se monitorizara con presión arterial no invasiva (PANI), electrocardiografía (EKG), SPO2, ETCO2, Espirometría, AA, CAM, Clínica, TOF. La inducción será con fentanilo de 2 - 3 mcg/kg, posteriormente con propofol a 1.5 - 2 mg/kg, y cuando el paciente pierda la conciencia y se verifique la posibilidad de ventilar al paciente se administrara rocuronio 0.5 – 0.6 mg/kg o cisatracurio de 0.1 – 0.15 mg/Kg, al mismo tiempo se iniciará o no la infusión de 15 mg/Kg de peso ideal de sulfato de magnesio dependiendo su pertenencia al grupo de estudio asignado, (hasta el término de sutura de la piel del paciente).

Posteriormente a una latencia de por lo menos 3 minutos desde la administración del relajante neuromuscular o la obtención de una cuneta de TOF de 25% o menos, se intubara al paciente mediante laringoscopia directa o video laringoscopia. Una vez intubado el paciente se administrará sevoflurano de 1.8 a 2.5 vol% o desflurane 6-7 vol%, manteniendo un CAM de 1.0 a 1.2. La dosificación de fentanilo quirúrgico se titulara para administrar de 1 mcg/kg/hr además de bolos a demanda de 1mcg/kg para mantener la estabilidad hemodinámica del paciente administrándose al registrarse variaciones de más de 15 lpm o 15 % de la TAM basal y suspendiéndose 40 minutos aproximadamente previos al fin de la cirugía en caso de valorarse una duración quirúrgica de menos de este tiempo únicamente se administrara la dosis de inducción y las dosis de bolos de rescate necesarias.

Todos los pacientes recibirán el mismo esquema analgésico: Infiltración de los puertos de trabajo quirúrgico con ropivacaína al .75% para su colocación, clonixinato de lisina 0.3 mg por kilogramo de peso. (Máximo 200 mg) o su equivalente con otro AINE, lento y diluido posterior a la inducción anestésica, Paracetamol 15 mg por kilogramo de peso iv (máximo 1 gr) previo a la primer injuria quirúrgica, y se procurara terminar la cirugía con una tasa de fentanilo entre 2.5 – 3.5 mcg/Kg/Hr o una concentración plasmática entre 3.2 – 4.4 ng/ml aunque variaciones más allá de estos valores, se analizaran con respecto al tiempo quirúrgico evidenciando los requerimientos de fentanilo para una estabilidad hemodinámica. El resto de medicación incluirá un protector gástrico a elección del médico tratante previo a la cirugía o en el transanestésico, dexametasona 8 mg posterior a la inducción anestésica y medicación antiemética con 4 mg de ondansetrón 4 mg 20 minutos previo a la emersión anestésica.

Al terminar la cirugía se consideraran los siguientes criterios de extubación: respiración espontánea, volumen corriente > 6 cc/Kg, presión inspiratoria negativa >20 cm H₂O, capacidad vital > 10 ml/Kg, estabilidad hemodinámica, SPO₂ > 94%, frecuencia respiratoria >8 y < 28 con TOF mayor a 0.9 o 90% debido al riesgo de prolongación del efecto de los relajantes neuromusculares en este caso del rocuronio o cisatracurio, se usara sugammadex administrado a dosis guiadas por el TOF en caso de usar rocuronio o

neostigmina en caso de utilizar cisatracurio si es necesario, se registrará al final de la cirugía la tasa final de fentanilo, la duración de la cirugía en minutos desde la inducción (administración del relajante neuromuscular) hasta la extubación del paciente y la dosis total de sulfato de magnesio administrado.

Para el cotejo de la información se utilizará, la hoja de recolección de datos donde los diferentes ítems serán registrados a lo largo de su estancia en el área de recuperación principalmente a su llegada al área y previo a su alta de UCPA por el residente de anestesiología asignado al área de UCPA o personal de la salud capacitado (anestesiólogo, enfermera de UCPA o cualquier otro residente de anestesiología presente en el área) pudiendo recabarse la información por más de un entrevistador debido a que todos se deberán guiar por la hoja de recolección de datos.

En UCPA se cuantificarán los minutos en los que el paciente demora en pedir un analgésico de rescate en caso de solicitarlo, debiendo tratar adecuadamente el dolor postoperatorio del paciente según la escalera analgésica de la OMS, para obtener un ENA menor de 4 y poder dar de alta al paciente de UCPA, registrando el tratamiento administrado (medicamento, dosis y vía de administración) así como los signos vitales de ingreso y a los 60 minutos de su estancia en UCPA.

El procesamiento de los datos se realizará mediante el investigador o un analista independiente al proceso de intervención, evaluación y recolección de los datos obteniendo los datos del formato de recolección de datos elaborado para el presente protocolo, en donde se agruparán según se les haya medicado o no con sulfato de magnesio.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Pacientes programados para cirugía abdominal en el Centro Médico ABC

Pacientes ASA 1, 2, y 3

Pacientes mayores de 18 años

Pacientes sin alteraciones del estado de conciencia ni enfermedades mentales que le incapaciten la toma de decisiones

Pacientes sin limitaciones en la comunicación con el personal de salud

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Pacientes con inestabilidad hemodinámica

Pacientes con farmacodependencia, o bajo tratamientos analgésicos con opioides

Pacientes con alteración de colinesterasas plasmáticas o alteraciones neuromusculares

Pacientes con dolor crónico o cualquier alteración sensitiva (parestesia) por causas metabólicas, traumáticas o quirúrgicas

Pacientes con insuficiencia renal o hepática que contraindique la administración del esquema analgésico preoperatorio

Pacientes con diagnóstico previo oncológico

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que no pasen por el área de recuperación

Pacientes que hayan interrumpido la infusión de sulfato de magnesio entre el periodo establecido

Hipotensión menor a 60 mm de Hg refractario a tratamiento con fluido terapia o fármacos vaso activos

Pacientes que se les mantenga intubados o sean trasladados a terapia intensiva

Pacientes que no sean evaluados al menos con la ENA previo a su alta de recuperación (1hr PO)

Pacientes que durante cualquier periodo del estudio decida ya no participar en el protocolo

Pacientes que a la emersión presenten síntomas clínicos de desorientación compatibles con probable delirium postoperatorio

Pacientes a los cuales se les haya administrado nalbufina o naloxona

Pacientes a los cuales se les realice otro procedimiento distinto a colecistectomía por laparoscopia con o sin colangiografía

TIPO DE ESTUDIO

Ensayo clínico, aleatorizado, controlado, simple ciego.

INTERVENCIÓN

Está compuesta de dos ramas en la que el grupo de estudio se le administra sulfato de magnesio a dosis ya especificadas, el grupo control recibirá el equivalente en volumen de solución salina. Todos los pacientes reciben tratamiento estándar analgésico (AINES, paracetamol, opioides, infiltración local de anestésico).

DESENLACES

Primario:

- 1) EVA igual o menor a 3 durante toda su estancia en recuperación.

Secundarios:

- 2) Reducción de por lo menos el 10% en la escala de dolor.
- 3) Presencia de efectos adversos (hipotensión, bradicardia, arritmias)
- 4) Mayor tiempo libre de analgésicos de rescate.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Todos los casos subsecuentes de pacientes programados para colecistectomía por laparoscopia en el CM ABC campus observatorio y campus Santa Fe desde mayo a agosto de 2017.

DEFINICIÓN DE GRUPO CONTROL

Pacientes que acepten participar en el presente protocolo de investigación que serán sometidos a cirugía abdominal en el Centro Médico ABC que mediante la aplicación celular de selección aleatoria no se les administre sulfato de magnesio o solución salina en volumen equivalente.

Variable	Conceptual	Operacional	Tipo	Med /Escala	Unidad
Grupo de estudio	Población a la cual se aplica la intervención en estudio	A (Pacientes a los que se les administro sulfato de magnesio trans anestésico) B (Pacientes a los que no se les administro sulfato de magnesio trans anestésico)	Cualitativa	Nominal dicotómica	A –b
Dolor	Experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial, descrita en términos de tales daños	Valores referidos por el paciente dentro de la escala de calificación numérica del cero al diez, siendo cero la ausencia de dolor y diez el peor dolor imaginable.	Cuantitativa	Continua	0 a 10
Género	Es la condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Condición orgánica y social de los pacientes	Cualitativa	Nominal dicotómica	Hombre – mujer
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un paciente hasta su participación en el estudio	Cuantitativa	Continua	Años
ASA	Sistema de clasificación que utiliza la American Society of Anesthesiologists para estimar el riesgo que plantea la anestesia para los distintos estados del paciente.	ASA I: Paciente sano sometido a cirugía electiva. ASA II: Paciente con enfermedad sistémica leve.	Cualitativa	Ordinal	ASA 1 a 5

Tiempo en solicitar analgésico de rescate	Periodo determinado durante el que se realiza una acción o se desarrolla un acontecimiento	Periodo comprendido desde el ingreso del paciente al área de UCPA hasta que el paciente refiere dolor y solicita un analgésico	Cuantitativa	Continua	Minutos
Tensión arterial	La cantidad de presión que se ejerce en las paredes de las arterias al desplazarse la sangre por ellas	Medición obtenida por un baumanómetro	Cuantitativa	Continua	Mm de mercurio
Frecuencia cardiaca	Numero de contracciones del corazón por unidad de tiempo	Cuantificación del número de latidos del corazón por minuto obtenida por EKG o pulsioxímetro	Cuantitativa	Razón	Latidos por minuto
Índice de masa corporal	Asociación entre la masa y la talla de un individuo	Peso en kilogramos dividido entre la talla al cuadrado del paciente	Cuantitativa	Razón	Kg/m ²
Consumo de opioides transanestésico (tasa)	Asociación entre la cantidad total de opioides empleados durante la anestesia- cirugía	Microgramos de fentanilo divididos entre el peso del paciente, entre el número de horas transcurridas	Cuantitativa	Razón	Mcg/Kg/hr.

Tabla 1: definición y características de variables.

CRONOGRAMA

El proyecto de investigación se realizará del mes de Mayo a Julio del año 2017, dividiendo las actividades en 13 semanas y dedicando de 9 a 11 horas al día, cinco días a la semana como se expone en las tablas que a continuación se exponen.

Domingo	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado
8-10 h.						
10-12 h.						
12-14 h.						
14-16 h.						
16-18 h.						
18-20 h.						
20-22 h.						
Semana 1- 4	INVESTIGACION Y RECOLECCION DE DATOS					
4- 5	ENTREGA DE PROTOCOLO FINALIZADO Y AVANCE DE RESULTADOS					
5-13	RECOLECCION DE DATOS					
14	ANALISIS DE RESULTADOS, ANALISIS ESTADISTICO Y ASESORIA CON EXPERTO METODOLOGICO COMCLUSIONES Y REVISIONES CON ASESORES Y DIRECTORES DE TESIS					
15	PREPARACION DE MATERIAL IMPRESO					

Tabla 2: Cronograma de trabajo de tesis

INSTRUMENTOS Y BASES DE DATOS

Registro de pacientes en el área de recuperación, Entrevista y hoja de recolección de datos implementada en el área de recuperación, Escala ENA, (ver anexo 1 y 2).

VII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Realizamos estadística descriptiva que incluye medidas de tendencia central y de dispersión, las variables categóricas expresadas como medidas de frecuencia absoluta y relativa y las variables lineales como media y desviación estándar (DE) o mediana y rangos intercuartilares (RIQ) según corresponda a la distribución de frecuencias.

La estadística inferencial incluye el uso de pruebas de hipótesis para evaluar variables lineales (paramétricas) con la prueba de t de Student para muestras relacionadas. Las variables categóricas (no paramétricas) serán analizadas con prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. Las medidas de fuerza de asociación incluidas serán las de un ensayo clínico prospectivo, además la magnitud del riesgo en el grupo de magnesio de desarrollar los desenlaces de interés será calculada mediante la estimación de razones de riesgo (RR) con intervalos de confianza del 95%, reducción del riesgo absoluto (RRA), reducción del riesgo relativo (RRR) y número necesario a tratar (NNT) con las siguientes fórmulas:

$$\text{NNT} = 100/\text{RRA}$$

Donde:

- Para la fórmula de NNT se calcula primero la RRA (reducción del riesgo absoluto) y la fórmula para esta es:
- $\text{RRA} = \text{Incidencia de los no expuestos (control)} - \text{Incidencia de expuestos (magnesio)}$
- $\text{RRA} = [c/(c+d) - a/(a+b)]$
- Al aplicar la fórmula de NNT se debe tomará el numerador expresado como porcentaje (%)

Adicionalmente las variables lineales se estudiarán mediante el cálculo de diferencia estandarizada de medias (DME) y cálculo del tamaño del efecto mediante la prueba de d de Cohen con los siguientes puntos de corte para estimación del tamaño del efecto donde se considera que valores iguales o inferiores a 0.2 indican un efecto de pequeño tamaño, 0.5 de magnitud media y 0.8 indica un efecto de alta magnitud y su equivalente en NNT. El análisis de sobrevida se realizará con regresión de riesgos

proporcionales de Cox y construcción de curvas de supervivencia y la magnitud expresada como Hazard ratio (HR) e intervalos de confianza del 95%. El error alfa ajustado menor de 5% a dos colas será considerado significativo. La paquetería estadística STATA SE versión 11.1.

CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA

Selección de casos subsecuentes con muestreo aleatorio simple secuencial, el cálculo de tamaño de muestra para diferencia de proporciones con expectativa de mejoría entre grupos de 10% al 20%, para un poder estimado de 90%, con un error de 10% en una población de 392 pacientes y una distribución del 50%. Resultando una N= 29 por grupo para 50%. Con base a las siguientes formulas: (Figura 6)

$$n = \frac{N\sigma^2Z^2}{(N-1)e^2 + \sigma^2Z^2}$$

Donde:

n = el tamaño de la muestra.

N = tamaño de la población.

σ = Desviación estándar de la población

Z = Valor obtenido mediante niveles de confianza

e = Límite aceptable de error muestral

Figura 6: Fórmula para cálculo del tamaño de muestra necesario.

VIII. RESULTADOS

Incluimos los datos de 31 pacientes en el grupo de tratamiento con magnesio y 35 controles. La edad promedio de 49.3 (DE \pm 18.5) años, sexo femenino en 68.18% y masculino en el 31.82%. Las características demográficas y antropométricas al ingreso fueron similares, únicamente mayor proporción de hipertensión arterial sistémica en el grupo de control, 34.3 vs. 12.4% (p=0.043).

Tabla 3. Características basales en ambos grupos*

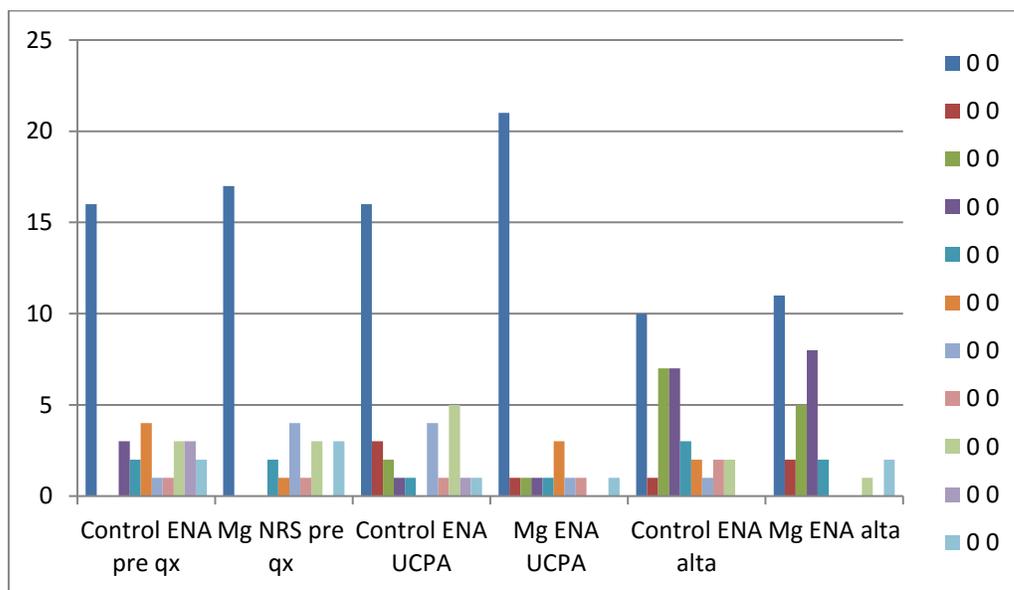
	Control (n=35)		Magnesio (n=31)		p
Demográficas y antropométricas					
Femenino	23	(65.7)	22	(71.0)	0.64
Masculino	12	(34.3)	9	(29.0)	
Edad, media (DE)	53.5	(18.9)	44.7	(17.3)	0.055
Comorbilidades	28	(80.0)	23	(74.2)	0.57
Tabaquismo	3	(8.6)	8	(25.8)	0.06
Diabetes	2	(5.7)	1	(3.2)	0.62
Hipertensión	12	(34.3)	4	(12.9)	0.043
Obesidad	10	(28.6)	6	(19.4)	0.38
IMC kg/m ² , media (DE)	26.84	(4.83)	26.66	(3.93)	0.86
TAS mm Hg, media (DE)	122.5	(18.3)	118.7	(9.8)	0.306
TAD mm Hg, media (DE)	72.5	(11.7)	71.6	(11.7)	0.76
FC, media (DE)	71.9	(12.8)	72.4	(11.1)	0.85
ASA 1	9	(25.7)	10	(32.3)	
ASA 2	25	(71.4)	20	(64.5)	0.83
ASA 3	1	(2.9)	1	(3.2)	
NRP basal, media (DE)	3.55	(3.68)	3.16	(3.79)	0.67
Variables del transoperatorio					
Dosis fentanil mcg, media (DE)	351.7	(181.9)	352.8	(151.7)	0.97
Tasa fentanil mcg/min/kg, media (DE)	0.047	(0.025)	0.044	(0.019)	0.66
Duración min, media (DE)	114.26	(45.93)	116.98	(52.83)	0.82

*Los datos se presentan como n (%) a menos que se especifique lo contrario.

Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistémica, TAD: tensión arterial diastólica; FC: frecuencia cardíaca, NRP: Numeric Rating Scale.

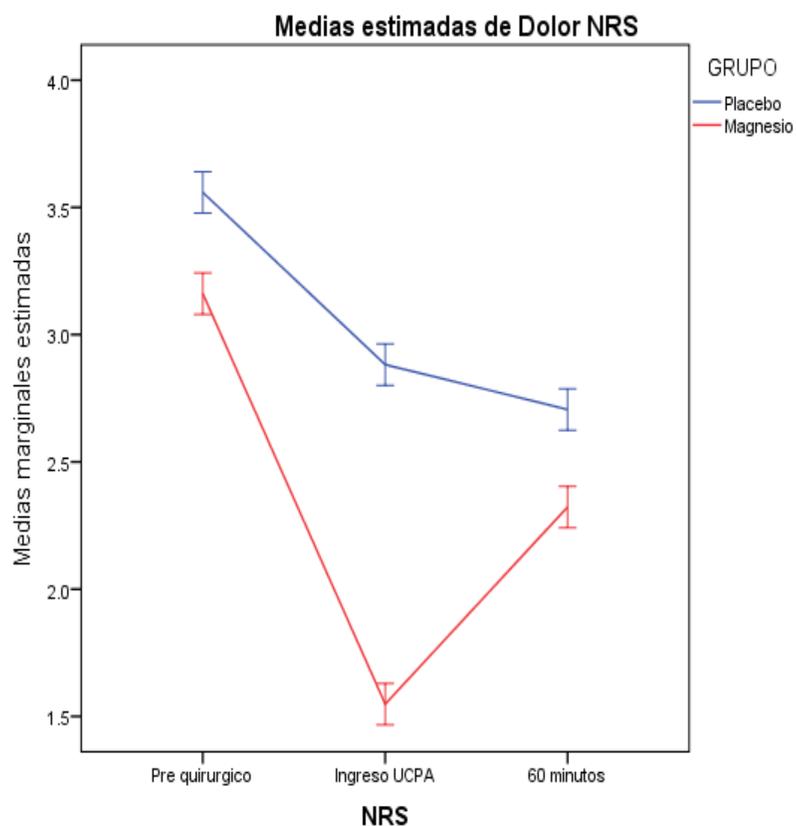
ENA	Control ENA de px pre qx	Mg ENA de px pre qx	Control ENA de px en UCPA	Mg ENA de px en UCPA	Control ENA de px al alta	Mg ENA de px al alta
0	16	17	16	21	10	11
1	0	0	3	1	1	2
2	0	0	2	1	7	5
3	3	0	1	1	7	8
4	2	2	1	1	3	2
5	4	1	0	3	2	0
6	1	4	4	1	1	0
7	1	1	1	1	2	0
8	3	3	5	0	2	1
9	3	0	1	0	0	0
10	2	3	1	1	0	2
MODA ENA	0	0	0	0	0	0
MEDIANA ENA	3	0	1	0	1	2

Tabla 4: Moda y Mediana por momento de medición ENA.



Gráfica 1: Número de pacientes por ENA y por momento de medición.

Descripción de los puntajes con medias y DE de ENA.



	Control (n=35)		Magnesio (n=31)		p
	Media	DE	Media	DE	
ENA Pre quirúrgico	3.6	3.7	3.2	3.8	0.67
ENA UCPA	3.0	3.5	1.5	2.7	0.76
ENA 60 minutos	2.7	2.4	2.3	2.7	0.57

Gráfica 2: Medias de valores de ENA por momento de medición.

Tabla 5. Desenlaces de dolor, probabilidad de buenos desenlaces

	Control		Magnesio		RR (IC95%)	RRA	RRR	NNT
	(n=35)		(n=31)					
Mejoría dolor basal – UCPA	13	37.1	13	41.9	1.2 (0.62-2.05)	4.8%	12.9%	22
Mejoría dolor Basal – 60 minutos	14	40.0	13	41.9	1.048 (0.5-1.8)	1.9%	4.8	51
Mejor dolor UCPA – 60 minutos	13	37.1	5	16.1	0.32(0.17 -1.08)	21%	56.6%	5*

Abreviaturas: RR: riesgo relativo, RRA: reducción del riesgo absoluto, RRR: reducción del riesgo relativo, NNT: número necesario a tratar.

*representan números necesarios a dañar con aumento de riesgo absoluto y relativo.

Tabla 6. Desenlaces de dolor, probabilidad de peores desenlaces.

	Control		Magnesio		RR (IC95%)	RRA	RRR	NNT
	(n=35)		(n=31)					
Más dolor pre quirúrgico – UCPA	5	14.3	1	3.2	0.22 (0.02-1.8)	11.1%	77.4%	10
Igual o peor dolor pre quirúrgico – UCPA	7	20.0	1	3.2	0.16 (0.02 – 1.15)	16.8	83.9	6
Más dolor Basal – 60 minutos	4	11.4	1	3.2	0.28 (0.03-2.3)	8.2%	71.8%	13
Igual o peor dolor Basal – 60 minutos	6	17.1	1	3.2	0.18 (0.02 – 1.4)	13.9%	82.1%	8
Más dolor UCPA – 60 minutos	11	31.4	13	41.9	1.3 (0.7-2.5)	10.5	33.4	9*
Peor o igual dolor UCPA – 60min	17	48.6	17	54.8	1.12 (0.7-1.8)	6.3%	12.9%	17*
Dolor al egreso UCPA	25	71.4	20	64.5	0.8(0.5-1.09)	15.5%	19.4%	7
Rescate de analgésico en UCPA	18	51.4	11	35.4	0.69 (0.38 – 1.22)	15.9%	31%	7

Abreviaturas: RR: riesgo relativo, RRA: reducción del riesgo absoluto, RRR: reducción del riesgo relativo, NNT: número necesario a tratar.

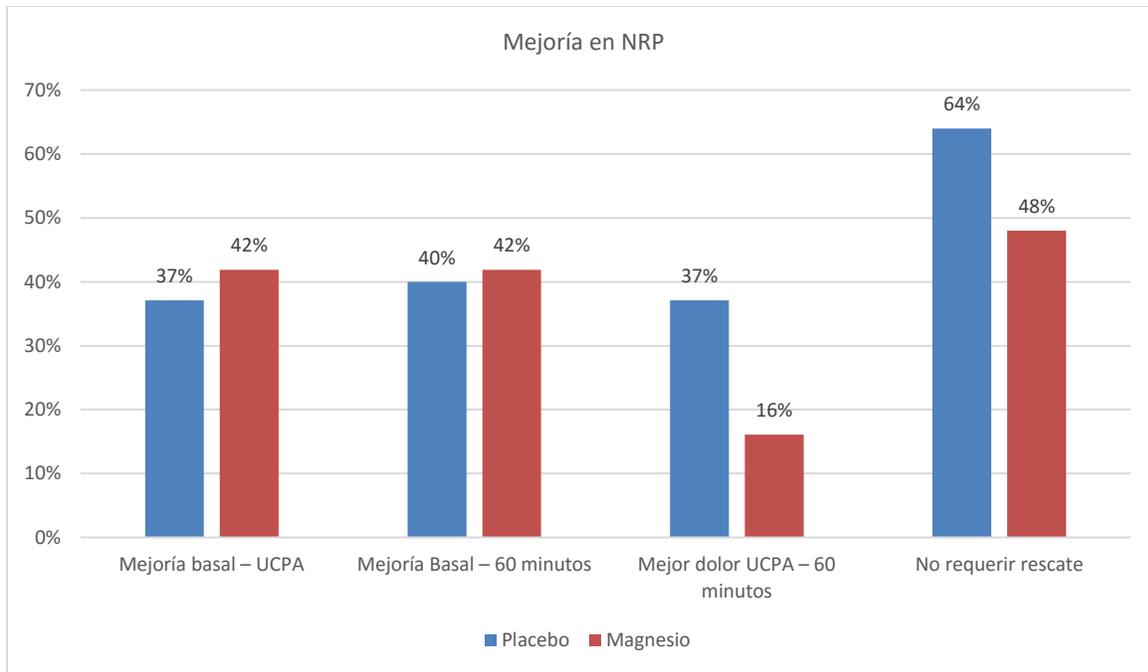
*representan números necesarios a dañar con aumento de riesgo absoluto y relativo.

Tabla 7. Desenlaces lineales de escalas de dolor para diferencias de medias.

Medición	Control (n=35)			Magnesio (n=31)			d	NNT
	Media	DE	p	Media	DE	p		
Diferencia dolor basal – UCPA	0.65	4.75	0.41	1.61	4.40	0.05	0.21	8.4
Diferencia dolor Basal – 60 minutos	0.94	4.27	0.20	0.83	4.48	0.30	0.02	88.6
Diferencia dolor UCPA – 60 minutos	0.28	3.22	0.60	-0.77	1.99	0.03	0.39	4.6

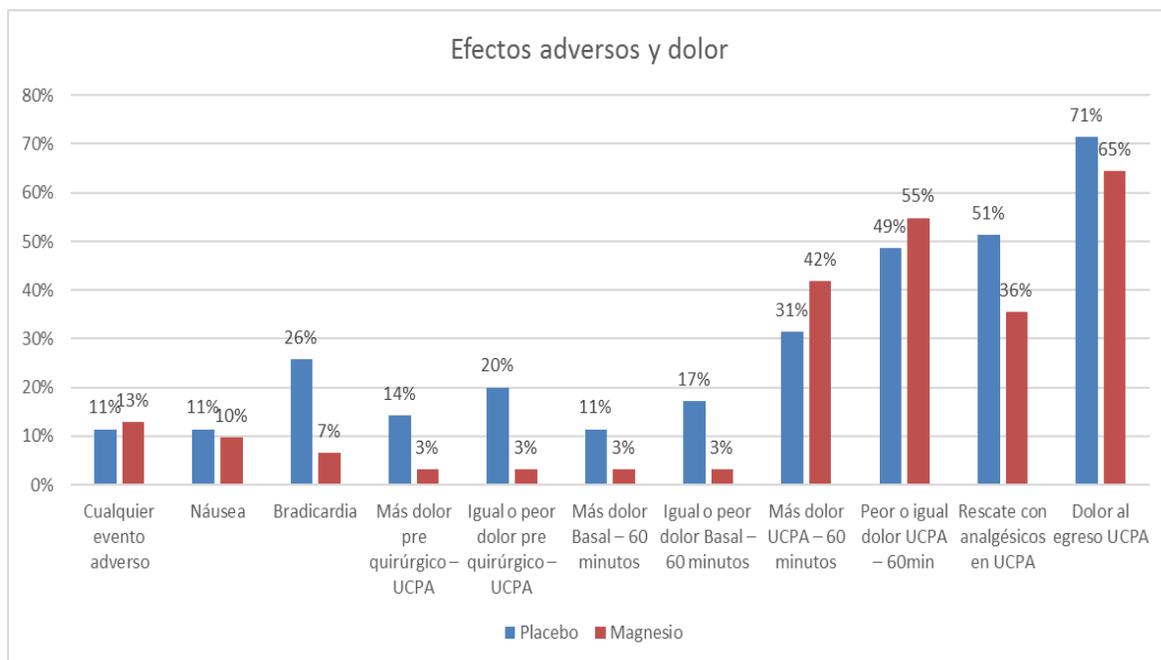
Abreviaturas: DE: desviación estándar NNT: número necesario a tratar.

*representan números necesarios a dañar con aumento de riesgo absoluto y relativo.



Gráfica 3. Gráfica de barras de mejores desenlaces en proporciones.

Los eventos adversos observados fueron náusea, bradicardia, hipotensión, todos con mayor frecuencia en el grupo control. Únicamente un evento de delirio en el grupo de tratamiento con magnesio. El resto de los detalles en la tabla 8 y grafica 4.



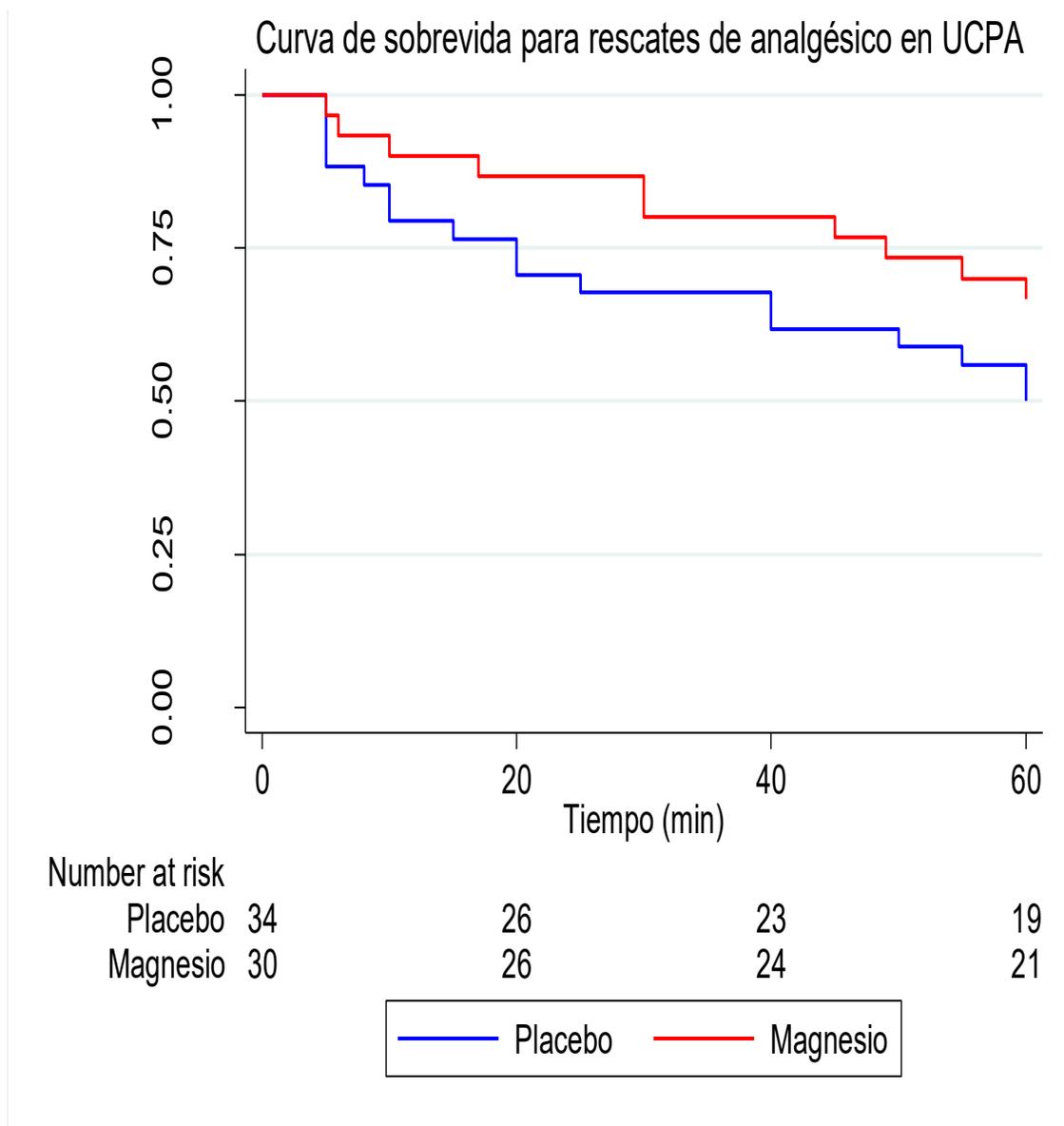
Gráfica 4. Gráfica de barras de peores desenlaces en proporciones y eventos adversos.

Tabla 8. Eventos adversos.

	Control (n=35)		Magnesio (n=31)		RR (IC95%)	RRA	RRR	NNT
Cualquier evento adverso	13	37	6	19	0.46 (0.13-1.25)	1.5%	12.9%	67
Náusea	4	11.4	3	9.7	0.84(0.2-3.4)	1.8%	15.3%	58
Bradicardia	9	25.7	2	6.5	0.2(0.05-1.04)	19.3%	74.9%	6

Abreviaturas: RR: riesgo relativo, RRA: reducción del riesgo absoluto, RRR: reducción del riesgo relativo, NNT: número necesario a tratar.

Análisis de sobrevida



Gráfica 5: Análisis de tiempo libre de analgésicos de rescate

IX. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Análisis de los resultados

Las características demográficas de los grupos son similares favoreciendo una población de estudio homogénea, donde la diferencia entre sus características refleja valores de P desde 0.06 a 0.85. Únicamente en la prevalencia de pacientes hipertensos en el grupo control fue mayor con un 34.3% en comparación con el 12.9% del grupo magnesio (P= 0.043).

Las variables transoperatorias, con medias de duración de la cirugía (114.26 y 116.98 min), dosis total de fentanilo (351.7 y 352.8 mcg) y tasa de fentanilo (0.047 y 0.044 mcg/Kg/min) reflejando poca variabilidad entre los grupos, manteniendo una P de 0.66 a 0.97 por lo que podemos inferir que el tratamiento transoperatorio y el procedimiento quirúrgico fueron similares entre sí.

La moda para todos los momentos de medición y grupos de estudio correspondieron a un ENA de 0 y la mediana encontrándose los extremos en el grupo control en el prequirúrgico con un ENA de 3 y en el grupo magnesio en el prequirúrgico y su ingreso a UCPA con un ENA de 0.

En cuanto a la comparación de medias de ENA entre los grupos control y magnesio, prequirúrgico de 3.6 y 3.2 con una DE de 3.7 y 3.8 (p=0.67), al ingreso a UCPA de 3.0 y 1.5 con una DE de 3.5 y 2.7 (p=0.76), y a los 60 minutos DE 2.7 Y 2.7 con una DE de 2.4 y 2.7 (p=0.57) respectivamente; por lo que estadísticamente no son diferentes aunque gráficamente se vea una disminución de la intensidad del dolor al ingreso a UCPA de los pacientes en el grupo magnesio.

Desenlaces de dolor y efectos adversos.

El grupo de magnesio tuvo puntajes menores de dolor el ingreso a UCPA y a los 60 minutos. Además, una proporción mayor de sujetos del grupo de magnesio con mejores desenlaces relacionados con la escala de dolor (disminución del ENA >1 o al menos no aumentar).

Todos los peores desenlaces analizados a excepción de la presencia de más dolor en el periodo UCPA vs. 60 minutos y probabilidad de presentar peor o igual dolor UCPA vs. 60min en el grupo de magnesio fueron mejores. Ninguna de las comparaciones de proporciones fue estadísticamente significativa, sin embargo, los NNT con valores que oscilan entre 6-51 con resultados que favorecen al grupo de tratamiento. Tablas 5 y 6.

El análisis de las variables lineales comparándose entre sí, reveló una diferencia estadísticamente significativa en el grupo de tratamiento con magnesio en diferencia de dolor basal - UCPA y dolor UCPA - 60 minutos ($p= 0.05$ y $p= 0.03$) por lo que se infiere que los pacientes a del grupo magnesio ingresan y egresan de UCPA con menos dolor, incluso cuando a los 60 min el dolor del grupo magnesio se eleva pero sin llegar a niveles comparables con el grupo control, el resto de las comparaciones no fueron estadísticamente significativas, sin embargo, todas las mediciones con ventaja para el grupo de tratamiento con NNT de 8.4 y 4.6, respectivamente. Tabla 7

La dosis de magnesio tuvo una correlación negativa contra el ENA en UCPA y a los 60 minutos. $Rho=-0.1$ ($p=0.4$) y $rho=-0.15$ ($p=0.42$), no significativo.

Con el uso de sulfato de magnesio no hubo aumento estadísticamente significativo del riesgo de presentar cualquier evento adverso incluso náusea, hipotensión o bradicardia aunque no estadísticamente significativo para establecer su efecto protector. Tabla 8

Análisis de sobrevida

El análisis de sobrevida de tiempo libre de analgésicos de rescate con una mayor probabilidad de no requerir rescates HR = 0.5 (IC 95% 0.26 - 1.2) con un total de tiempo de exposición de 2960 minutos en la totalidad y una mediana de 41 vs 48 minutos a favor del grupo de sulfato de magnesio, pero sin significancia estadística. Grafica 5.

Conclusiones

Debido a la poca información y a los resultados controversiales o limitados en estudios realizados con dosificaciones en bolos o infusiones de sulfato de magnesio, grupos como PROSPECT en sus conclusiones aun no recomienda su utilización como un coadyuvante analgésico ni en la reducción del consumo de opioides en colecistectomías por laparoscopia.

La literatura actual de los efectos analgésicos de magnesio es poca y en algunos casos limitada o contradictoria, y se requieren grandes ensayos clínicos adicionales con los regímenes, dosis y metodologías de medición del dolor bien definidas y estandarizadas en poblaciones de estudio más amplias a las hasta ahora reportadas, para conseguir datos claros y fidedignos sobre los efectos antinociceptivos reportados por múltiples autores, algunos de ellos mencionados en este trabajo de investigación. Por lo que el uso del sulfato de magnesio aun no forma parte en las guías para el manejo del dolor post-operatorio.

Limitantes

La población estudiada fue sometida a un procedimiento laparoscópico el cual en comparación con cirugías abiertas, presentan intensidades de dolor postoperatorio más bajas, sobre el cual el impacto analgésico del sulfato de magnesio puede percibirse como menor. Otra limitante del presente estudio fue que siendo los participantes, pacientes de diferentes cirujanos con técnicas quirúrgicas que pudieran variar en alguna medida al compararse con sus pares. El número de pacientes del estudio no permitió que al analizar los resultados, estos fueran estadísticamente significativos por lo que sería deseable estudios posteriores sobre una población más amplia.

La dosis de sulfato de magnesio empleada (15 mg /Kg/hora) es la segunda más baja reportada en la literatura consultada para este proyecto de investigación, pudiendo aumentar la dosis en protocolos posteriores intentando evidenciar aún más el efecto analgésico del mismo.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GlobalSurg Collaborative. Mortality of emergency abdominal surgery in high-, middle- and low-income countries. *Br J Surg*. 2016; 103(8):971-88.
2. Chou, Roger et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *The Journal of Pain* , Volume 17 , Issue 2 , 131 - 157
- 3 Hans J. Gerbershagen et al. Pain Intensity on the First Day after Surgery: A Prospective Cohort Study Comparing 179 Surgical Procedures. *Pain Medicine*. 2013; 118 (4): 934-944.
4. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, Gawande AA. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet*. 2008; 372: 139–44.
5. Daniel B. Carr, Bart Morlion. What the Public Should Know About Pain After Surgery
: Global Year Against Pain Fact Sheets on Pain After Surgery . 2017; 1-3.
6. División Técnica de Información Estadística en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social. El IMSS en cifras. Las intervenciones quirúrgicas. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2005; 43 (6): 511-520.
7. Kehlet H, Dahl JB. The value of“ multimodal” or“ balanced analgesia” in postoperative pain treatment. *Anesth Analg*. 1993;77(5):1048–56.
8. Gilron I. Gabapentin and pregabalin for chronic neuropathic and early postsurgical pain: current evidence and future directions. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2007;20(5):456–72.
9. Halawi MJ, Grant SA, Bolognesi MP. Multimodal Analgesia for Total Joint Arthroplasty. *Orthopedics*. 2015 Jul 10;e616–25.

10. Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009;22(5):588–93.
11. Serrano-Atero MS, Caballero J, Cañas A, García-Saura PL, Serrano-Álvarez C, Prieto J. Valoración del dolor (I). *Rev. la Soc Española del Dolor.* 2002;9(I):94–108.
12. Claudia M Campbell, Edwards Robert R. Ethnic differences in pain and pain management. *Pain Management.* 2012; 2 (3): 219-230.
13. Green, Carmen R.; Anderson, Karen O.; Baker, Tamara A.; Campbell, Lisa C.; Decker, Sheila; Fillingim, Roger B.; Kaloukalani, Donna A.; Lasch, Kathryn E.; Myers, Cynthia; Tait, Raymond C.; Todd, Knox H.; Vallerand, April H. (2003). "The Unequal Burden of Pain: Confronting Racial and Ethnic Disparities in Pain." *Pain Medicine* 4(3): 277-294. <<http://hdl.handle.net/2027.42/7382>
14. Aréchiga-Ornelas G, Mille-Loera JE, Ramírez-Guerrero A. Abordaje multimodal para el manejo del dolor agudo. 2010
15. Garduño López Ana Lilia et al. Dolor postoperatorio: optimización del manejo en el contexto perioperatorio. *Revista Mexicana de Anestesiología.* 2016; 39 (2): 16-19 supl 1.
16. Faris K, Syed F. Anesthesia for intraabdominal surgery. En: Vacanti CA, et al. *Essential Clinical Anesthesia.* Cambridge. New York: 2011. pp. 631-650.
17. Herr Keela A, Garand Linda. Assessment and measurement of pain in older adults. *Clinics in Geriatric Medicine.* 2001; 17 (3): 475-vi.
18. Williamson Amelia, Hoggart Barbara. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *Journal of Clinical Nursing.* 2004; 14: 798-804.
19. Brunnicardi FC. *Schwartz'S Principles Of Surgery.* McGraw-Hill. 10th Edition. New York: 2015.

20. Darnall Beth, Cohen Robert I. Factores de riesgo de comportamiento e intervenciones incluyendo hipnosis, para el dolor post operatorio agudo y crónico [en línea]. España International Association for the Study of Pain. 2017 [fecha de acceso 21 Abril de 2017] URL disponible en: [http:// www.iasp-pain.org/global_year](http://www.iasp-pain.org/global_year)
21. Coventry BJ, Waxman B. General Abdominal Surgery. En: Coventry BJ. Upper Abdominal Surgery. Springer-Verlag. London: 2014. pp.3-12.
22. Jin J, Chung F. Multimodal analgesia for postoperative pain control. *J Clin Anesth* 13: 524-539.
- 23 International for the Study of Pain: Pain Definition. Bonica JJ. The need of a taxonomy. *Pain* 1979;6(3):247-8.
24. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology*. 2012;116(2):248–73.
25. Dec Marta, Andruszkiewicz Pawel. Anesthesia for minimally invasive surgery. *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques*. 2015; 10 (4): 509-514.
26. Engelhardt T, Zaarour C, Naser B, Pehora C, de Ruiter J, Howard A, et al. Intraoperative low-dose ketamine does not prevent a remifentanil-induced increase in morphine requirement after pediatric scoliosis surgery. *Anesth Analg.*;107(4):1170–5.
27. Farmery AD, Wilson-MacDonald J. The analgesic effect of epidural clonidine after spinal surgery: a randomized placebo-controlled trial. *Anesth Analg*. 2009;108(2):631–4.
28. Buvanendran A, Kroin JS, Tuman KJ, Lubenow TR, Elmofty D, Moric M, et al. Effects of perioperative administration of a selective cyclooxygenase 2 inhibitor on pain management and recovery of function after knee replacement: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 12;290(18):2411–8.

29. Brennan Timothy J, Patofisiología del dolor agudo postoperatorio. Fact sheets on pain after Surgery IASP. 2017; 3: 1-6
30. Lavand'homme Patricia, Pogatzki-Zahn Esther. Dolor Crónico Postquirúrgico: Definición, Impacto, y Prevención [en línea]. España: International Association for the Study of Pain. 2017 [fecha de acceso 21 Abril de 2017] URL disponible en: [http:// www.iasp-pain.org/globalyear](http://www.iasp-pain.org/globalyear).
31. Huarachi Arias J, Gonzáles Portugal N, Caballero Montesinos R. Efectos del sulfato de magnesio en el mantenimiento y postoperatorio inmediato de anestesia general inhalatoria para cirugía abdominal. Actas Peru Anesthesiol. 2011; 19(2): 56-61.
32. Kundra S, Singh RM, Singh G, Singh T, Jarewal V, Katyal S. Efficacy of Magnesium Sulphate as an Adjunct to Ropivacaine in Local Infiltration for Postoperative Pain Following Lower Segment Caesarean Section. J Clin Diagn Res. 2016; 10(4):UC18-22.
33. Lisakowski Christopher et al. Magnesium as an Adjuvant to Postoperative Analgesia: A Systematic Review of Randomized Trials. International Anesthesia Research Society. 2007; 104 (6): 1532-1539.
34. De Oliveira Gildasio S et al. Perioperative Systemic Magnesium to Minimize Postoperative Pain. Pain Medicine. 2013; 119 (1): 178-190.
35. Naidu R, Flood P. Magnesium : Is there a signal in the noise?. Anesthesiology. 2013; 119: 13-5
36. Hwang Y et al. I.V. infusion of magnesium sulphate during spinal anaesthesia improves postoperative analgesia. British Journal of Anaesthesia. 2010; 104 (1): 89-93.
37. Taheri Arman et al. Anesthesiology Research and Practice. 2015; (1): 1-6.
38. Guo BL, Lin Y, Hu W, Zhen CX, Bao-Cheng Z, Wu HH, Kaye AD, Duan JH, Qu Y. Effects of Systemic Magnesium on Post-operative Analgesia: Is the Current Evidence Strong Enough? Pain Physician. 2015; 18(5):405-18.

- 39 BacaK Kocman Ivan et al. The effect of preemptive intravenous low-dose magnesium sulfate on early postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Clinica Croatica*. 2013; 52 (3): 289-294.
40. Kiran Shashi et al. Evaluation of a single-dose of intravenous magnesium sulphate for prevention of postoperative pain after inguinal surgery. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2011; 55 (1): 31-35.
41. Castillo Álvarez Edna del Carmen. Sulfato de magnesio como adyuvante para el manejo del dolor postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía general [tesis de postgrado en anestesiología]. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, Universidad Veracruzana; 2014.
42. Kehlet Henrik et al. PROSPECT: evidence-based, procedure-specific postoperative pain management. *Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology*. 2007; 21 (1): 149-159.
43. Ayoglu et al. IV magnesium infusion did not significantly reduce VAS or VRS pain scores compared with placebo at any time during 0–20 h. Prospect procedure specific postoperative pain management (PROSPECT), Laparoscopic cholecystectomy-specific evidence [en línea]. 2005 [fecha de acceso 21 de Abril de 2017]. URL disponible en: http://www.postoppain.org/sections/?root_id=39373§ion=7
44. Abdulla Aza, Adams Nicola, Bone Margaret et al. Guidance on the management of pain in older people. *Age ans Ageiing*. 2013; 42: 1-57.
45. Ghai Babita. Manejo del dolor postoperatorio en pacientes ancianos [en línea]. India: International Association for the Study of Pain 2017 [fecha de acceso 21 Abril de 2017] URL disponible en: <http://www.iasp-pain.org/globalyear>.
46. Final Report Summary – PAIN-Out (Improvement in postoperative pain outcome). PAIN-OUT Report Summary European Comission [en línea]. 2013 [fecha de acceso 20 de Abril de 2017] URL disponible en: <http://www.pain-out.eu>
47. Informacion al Paciente y Consentimiento de Conformidad. PAIN-OUT, Hospital del Mar [en línea] 2017[fecha de acceso 20 de Abril de 2017] URL disponible en: <http://www.pain-out.eu>

48. Schug Stephan A et al. Manejo del dolor postoperatorio en adultos [en línea]. Australia: International Association for the Study of Pain 2017 [fecha de acceso 21 Abril de 2017] URL disponible en: <http://www.iasp-pain.org/globalyear>
49. Cilia A, Piñero S, Teresa P, Proverbio F, Marín R. Sulfato de magnesio: ¿una panacea?. INCI. 2005; 30 (9): 36-50.
50. Jabbour HJ, Naccache NM, Jawish RJ, Abou Zeid HA, Jabbour KB, Rabbaa-Khabbaz LG, Ghanem IB, Yazbeck PH. Ketamine and magnesium association reduces morphine consumption after scoliosis surgery: prospective randomised double-blind study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014; 58(5):572-9.
51. Mayer ML, Westbrook GL, Guthrie PB. Voltage-dependent block by Mg²⁺ of NMDA responses in spinal cord neurones. *Nature* 1984;309:261–3.
52. Dubray C, Alloui A, Bardin L, et al. Magnesium deficiency induces an hyperalgesia reversed by the NMDA receptor antagonist MK801. *Neuroreport* 1997;8:1383– 6.
53. Barratt SM, Smith RC, Kee AJ, Mather LE, Cousins MJ. Multimodal analgesia and intravenous nutrition preserves total body protein following major upper gastrointestinal surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 2002;27(1):15–22.
54. Schumann R, Shikora S, Weiss JM, Wurm H, Strassels S, Carr DB. A Comparison of Multimodal Perioperative Analgesia to Epidural Pain Management After Gastric Bypass Surgery: *Anesth Analg*. 2003;96(2):469–74.
55. Elia N, Lysakowski C, Tramer MR. Does Multimodal Analgesia with Acetaminophen, Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, or Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Patient-controlled Analgesia Morphine Offer Advantages over Morphine Alone? Meta-analyses of Randomized Trials. *J Am Soc Anesthesiol*. 2005 1;103(6):1296–304.

56. Rezae M, Khosrou N, Taefnia AM. Effect of pre-emptive magnesium sulfate infusion on the post-operative pain relief after elective cesarean section. *Adv Biomed Res* 2014;3:164-168.
57. Zarauza R, Sáez-Fernández AN, Iribarren MJ, Carrascosa F, Adame M, Fidalgo I, Monedero P. A comparative study with oral nifedipine, intravenous nimodipine, and magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesth Analg*. 2000; 91(4):938-43.
58. Albrecht E, Kirkham KR, Liu SS, Brull R. Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: a meta-analysis. *Anaesthesia*. 2013; 68(1):79-90.
59. Seyhan T.O et al. Effects of three different dose regimens of magnesium on propofol requirements, haemodynamic variables and postoperative pain relief in gynecological surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2006; 96 (2): 247-52.
60. National Pharmaceutical Council IJC on A og HO. Assessment of Pain: Current Understanding of Assessment, Management, and Treatments. National Pharmaceutical Council, Incorporated: 2001. 20-9.
61. Covarrubias Gómez Alfredo et al. ECO-AADAP: dolor crónico postoperatorio. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2017; 40 (supl. 1): 325-329.

XI. APÉNDICES

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

CLÍNICA:

Ciudad de México a _____ de _____ del _____.

Yo _____, doy mi consentimiento para participar en el protocolo de investigación clínica, Eficacia del sulfato de magnesio en la analgesia multimodal durante cirugía abdominal, Se me ha explicado que el protocolo consiste en la administración de 15 mg de sulfato de magnesio por kilo de peso ideal vía IV, desde la inducción anestésica hasta el término de la cirugía, registrar la disminución de la intensidad de dolor antes de la cirugía, al ingresar a la Unidad de Cuidados Postanestésicos (UCPA) y a los 60 minutos del postoperatorio. Dicho registro no pone en peligro el resultado de mi atención. Entiendo los beneficios esperados que son la disminución del dolor postoperatorio, reconozco el riesgo de alergia, interacción farmacológica o biológica y las alternativas para el manejo del dolor postoperatorio con analgésicos distintos a esta pre medicación.

Asimismo, se me ha explicado que no se me retribuirá económicamente ni se incrementarán los costos de la atención médica. Mi participación en este estudio es de carácter estrictamente libre y confidencial. Bajo ninguna circunstancia se hará del conocimiento de otras personas que no sean los médicos involucrados en la investigación. Entiendo que reservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo por parte del Centro Médico ABC. Cualquier efecto adverso derivado de esta investigación será tratado por los médicos responsables del estudio que estarán disponibles en todo momento para resolver mis dudas surgidas durante la realización del mismo. Declaro que he leído el contenido de este consentimiento y todo su contenido me fue explicado a mi entera satisfacción y que no he sido obligado de forma alguna para participar. Finalmente me han comentado que el presente protocolo de investigación clínica ha sido revisado por médicos ajenos a la investigación y se ha autorizado y registrado en el Comité de Ética del Centro Médico ABC con el número TABC-18-06

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA DE UN FAMILIAR

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

PREQUIRÚRGICO

FOLIO _____

GRUPO: MAGNESIO _____, CONTROL _____

REGISTRO: _____

GENERO: M _____, F _____

EDAD: _____

ASA: _____

COMORBILIDADES: _____

TALLA: _____

PESO: _____

TA BASAL: _____

FC BASAL: _____

ENA PREQUIRÚRGICO: _____

NUMERO DE CIRUGIAS PREVIAS: _____

CIRUGIA

TASA DE FENTANIL: _____

DOSIS TOTAL DE SULFATO DE MAGNESIO: _____

DURACION EN MINUTOS DE LA CIRUGIA: _____

UCPA

ENA AL INGRESO A UCPA: _____

TA AL INGRESO A UCPA: _____

FC AL INGRESO A UCPA: _____

DIA Y HORA DE INGRESO A UCPA: _____

DIA Y HORA EN LA QUE SOLICITA ANALGESICO DE RESCATE: _____

MEDICAMENTO, DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION DE

ANALGESICO DE RESCATE PARA ALCANZAR UN ENA MENOR DE 4: _____

EVENTOS ADVERSOS: _____

ENA A LOS 60 MINUTOS EN UCPA: _____

TA A LOS 60 MINUTOS EN UCPA: _____

FC A LOS 60 MINUTOS EN UCPA: _____

