

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ADMINISTRACION INTRAVENOSA DE SULFATO DE MAGNESIO COMO  
COADYUVANTE PARA ANESTESIA Y ANALGESIA PERIOPERATORIA

Trabajo final de graduación sometido a la consideración del comité de la  
Especialidad en Anestesiología y Recuperación para optar por el grado y título  
de Especialista en Anestesiología y Recuperación.

ANA GABRIEL QUIROS CASTRO

2019

## Dedicatoria

A.A.C sin lugar a duda has sido mi compañero en todos los aspectos de la vida, incluyendo el profesional. Cumplir esta meta no hubiera sido posible sin tu incondicional ayuda, apoyo, paciencia, comprensión y cariño; presentes en todos los momentos de este proceso, especialmente los más turbulentos. Gracias infinitas por caminar a mi lado con el amor incondicional con el que lo has hecho hoy y siempre.

A mi abuelo R.Q.G que me inculcó siempre la búsqueda por la excelencia y lo moral; que se preocupó porque me convirtiera en una persona culta, educada, capaz y feliz. Gracias por tanta paciencia, cariños, chineos y risas. Guardaré por siempre, cerca de mi corazón, el recuerdo de todos esos momentos especiales que compartimos. Nos volveremos a ver.

## Agradecimientos

A mis estimados profesores de posgrado que con paciencia, cariño y dedicación me han compartido su sabiduría acerca de esta noble especialidad y me han enseñado a ser mejor profesional y persona. A todos ustedes, mi más sincera gratitud y aprecio.

“Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Comité de la Especialidad en Anestesiología y Recuperación del Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Anestesiología y Recuperación.”



Dra. Patricia Eugenia Cordero Ulloa, Médico Especialista en Anestesiología y Recuperación

**Profesor Tutor**




Dra. Ana Eugenia Herrera Mora, Médico Especialista en Anestesiología y Recuperación

**Lector**



Dr. Marcelo Chaves Sandí, Médico Especialista en Anestesiología y Recuperación

**Coordinador del programa de posgrado en Anestesiología y Recuperación**



Dra. Ana Gabriel Quirós Castro

**Sustentante**

San José, 15 de julio de 2019.

Señora

Dra. Flory Morera González

Decana de Sistema de Estudios de Posgrado

Universidad de Costa Rica

Estimada señora,

Por medio de la presente declaro que leí y corregí el Trabajo Final de Graduación de la señora Ana Gabriel Quirós Castro **“ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA DE SULFATO DE MAGNESIO COMO COADYUVANTE PARA ANESTESIA Y ANALGESIA PERIOPERATORIA”**.

Revisé el trabajo en aspectos, tales como: construcción de párrafos, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico como formato de citas, índice y bibliografía. Desde ese punto de vista considero que está listo para ser presentado como Proyecto Final de Graduación; en este sentido, el documento cumple con los requerimientos de presentación, pero la edición final del texto, que incluirá o excluirá las correcciones filológicas, queda bajo la completa responsabilidad del autor.

Suscribe cordialmente,

*Ma. Fernanda Masís D.*

María Fernanda Masís Díaz

304320913

Carné ACFIL 094

Filóloga

## Tabla de Contenidos

Dedicatoria y Agradecimientos.....	II
Tabla de Contenidos .....	IV
Lista de Cuadros.....	V
Lista de Figuras .....	VI
Lista de Abreviaturas .....	VII
Justificación.....	9
Hipótesis.....	11
Objetivo General.....	11
Objetivos Específicos .....	11
Metodología .....	11
Introducción.....	12
CAPÍTULO 1. Fisiología y farmacología del magnesio.....	14
1.1 Generalidades, propiedades fisiológicas y homeostasia.....	14
1.2 Farmacología del magnesio .....	19
1.2.1 Farmacocinética.....	19
1.2.2 Farmacodinamia .....	23
CAPÍTULO 2. Relevancia clínica de los trastornos relacionados al magnesio.....	28
2.1 Hipomagnesemia .....	28
2.1.1 Manifestaciones clínicas .....	30
2.1.2 Hipomagnesemia en el paciente críticamente enfermo .....	32
2.1.3 Tratamiento .....	33
2.1.4 Consideraciones anestésicas .....	34
2.2 Hipermagnesemia.....	34
2.2.1 Manifestaciones clínicas .....	35
2.2.2 Tratamiento .....	36
2.2.3 Consideraciones anestésicas .....	36
2.3 Terapéutica y efectos adversos del sulfato de magnesio.....	37
CAPÍTULO 3: Utilidades del sulfato de magnesio en la clínica. ....	39
3.1 Obstetricia.....	39
3.2 Infarto agudo del miocardio .....	46
3.3 Arritmias.....	50
3.4 Asma y EPOC.....	52
3.5 Neuroprotección.....	58
CAPÍTULO 4: Utilidades de la coadyuvancia del sulfato de magnesio IV en el periodo perioperatorio.....	63
4.1 Disminución de requerimientos anestésicos y analgésicos perioperatorios .....	63
4.2 Potenciación de la relajación neuromuscular .....	92
4.3 Atenuación de la respuesta hemodinámica ante la laringoscopia y otras situaciones de riesgo hipertensivo .....	97
4.4 Manejo del temblor postanestésico y otros efectos misceláneos .....	99
Conclusiones .....	104
Ficha Técnica.....	106
Bibliografía .....	107

## Lista de Cuadros

Cuadro 1. Funciones del Mg en el organismo. ....	16
Cuadro 2. Técnicas disponibles para la valoración del estado del Mg. ....	17
Cuadro 3. Posibles causas de hipomagnesemia. ....	29
Cuadro 4. Manifestaciones clínicas y de laboratorio de hipomagnesemia.....	31
Cuadro 5. Posibles causas de hipermagnesemia. ....	35
Cuadro 6. Niveles séricos de Mg y sus efectos adversos relacionados. ....	36
Cuadro 7. Posibles interacciones medicamentosas del sulfato de Mg. ....	38
Cuadro 8. Definición de preeclampsia leve y severa. ....	41
Cuadro 9. Criterios para la profilaxis con sulfato de Mg.....	42
Cuadro 10. Dosificación del sulfato de Mg IV en adultos. ....	62

## Lista de Figuras

Figura 1. Rol esencial del Mg en la fisiología humana.....	15
Figura 2. Balance corporal del Mg. ....	20
Figura 3. Representación esquemática del metabolismo renal del Mg.....	22
Figura 4. Sitios y mecanismos de acción del Mg.....	24
Figura 5. Efectos del Mg en la neurona. ....	25
Figura 6. Regímenes para la administración de sulfato de Mg en el manejo de preeclampsia y eclampsia. ....	43
Figura 7. Escalera analgésica de la OMS. ....	65
Figura 8. Representación gráfica de un receptor NMDA. ....	69
Figura 9. Funcionamiento normal de receptores NMDA y AMPA. ....	71

## Lista de Abreviaturas

**Ach:** Acetilcolina  
**ACV:** Accidente cerebrovascular  
**ADH:** Hormona antidiurética  
**ADN:** Ácido desoxirribonucleico  
**AHA:** Asociación Americana del Corazón.  
**AINES:** Antiinflamatorios no esteroideos.  
**AMPA:**  $\alpha$ -amino- 3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolepropionato, receptor.  
**ARN:** Ácido ribonucleico  
**APACHE:** Escala de clasificación fisiológica de enfermedades agudas y crónicas.  
**ASA:** Clasificación del estado físico de la sociedad americana de anestesiología.  
**ATP:** Adenosín trifosfato  
**BIS:** Índice biespectral, monitoreo  
**Ca<sup>+</sup>:** Calcio  
**CAM:** Concentración alveolar mínima  
**CCSS:** Caja costarricense del seguro social  
**CO<sub>2</sub>:** Dióxido de carbono  
**D:** Día  
**Da:** Daltons  
**DM:** Diabetes mellitus  
**EKG:** Electrocardiograma  
**EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica  
**EVA:** Escala visual análoga de dolor.  
**ERAS:** Recuperación acelerada después de cirugía, protocolo.  
**FNT- $\alpha$ :** Factor de necrosis tumoral alfa.  
**GABA:** Acido  $\gamma$ - aminobutírico, receptor.  
**GINA:** Iniciativa global para asma.  
**g:** Gramo  
**H:** Hora  
**HTA:** Hipertensión arterial  
**IAM:** Infarto agudo al miocardio  
**IL-1:** Interleucina 1  
**IP<sub>3</sub>:** Inositol trifosfato  
**IV:** Vía intravenosa  
**K<sup>+</sup>:** Potasio  
**Kg:** Kilogramo  
**LCE:** Líquido cerebro espinal  
**LEC:** Líquido extracelular



**LIC:** Líquido intracelular

**L:** Litro

**lpm:** Latidos por minuto

**Mg:** Magnesio

**mg:** Miligramo

**ml:** Mililitro

**mV:** Milivoltios

**Na<sup>+</sup>:** Sodio

**NMDA:** N-Metil de aspartato, Receptores de.

**NVPO:** Náuseas y vómitos postoperatorios.

**OMS:** Organización mundial de la salud.

**P<sup>+</sup>:** Fósforo

**PTH:** Paratohormona

**rpm:** Respiraciones por minuto

**RTR:** Reemplazo total de rodilla

**SNC:** Sistema nervioso central

**SP:** Sustancia P

**TIVA:** Anestesia total intravenosa

**TOF:** Tren de cuatro, monitorización de bloqueo neuromuscular.

**TRPM6:** Receptores de potencial transitorio de melastatina

**VO:** Vía oral

**vs:** Versus. Preposición derivada del latín para indicar oposición entre dos ideas u opciones.

## Justificación

El Mg es el segundo catión intracelular más importante después del K<sup>+</sup> y tiene un papel fundamental en cientos de procesos fisiológicos. Está distribuido principalmente en el hueso, músculo, tejidos blandos y menos de un 1% se encuentra en los glóbulos rojos y el plasma. Este ion activa múltiples sistemas enzimáticos, principalmente aquellos involucrados en el metabolismo energético, pues juega un papel primordial en la producción de ATP. Otros procesos dependientes de Mg son la síntesis de ADN, ARN, proteínas y es además un regulador esencial del flujo de iones y de las acciones intracelulares del Ca. (Parikh & Webb, 2012)

La hipomagnesemia es común en pacientes con deterioro del estado nutricional y aquellos críticamente enfermos. También se ha descrito que es frecuente antes, durante y hasta 2-3 días después de una intervención quirúrgica, especialmente en aquellas de tipo abdominal, ortopédica y cardíaca. Además, se ha reportado una clara relación inversa entre la severidad del dolor posoperatorio y la concentración sérica de Mg. (Do, 2013)

Desde mediados de los años 80 surgió un creciente interés en el estudio de los efectos clínicos del Mg en la anestesiología. Desde entonces, ha sido ampliamente descrito que el Mg posee efectos deseables en la anestesia y la analgesia, relacionados a mecanismos como el antagonismo de los receptores NMDA en el SNC, la disminución de la liberación de catecolaminas durante respuestas a situaciones de estrés y la inhibición de la liberación de Ach en las terminales nerviosas motoras. Un antagonismo competitivo de los canales de Ca presinápticos que regulan la liberación de neurotransmisores en el hipocampo también ha sido sugerido. (Olgun et al, 2012)

A nivel mundial múltiples autores han reportado la efectividad del uso de Mg IV en el tratamiento del dolor perioperatorio ya que atenúa reflejos somáticos, autonómicos y endocrinos desencadenados por estímulos nocivos y, aunque está claro que no es un analgésico primario por sí mismo, ha sido constatado que potencia las acciones analgésicas de otras drogas, funcionando

como un agente adyuvante útil. Se ha descrito además que su uso perioperatorio resulta en una disminución de los requerimientos de agentes anestésicos (tanto IV como inhalados), bloqueadores neuromusculares y en el consumo total de opioides. También se ha resaltado su utilidad durante la intubación endotraqueal, pues aminora la respuesta cardiovascular de este procedimiento, y para la prevención de la hipercalemia y las fasciculaciones musculares provocadas por el uso de succinilcolina. (Do, 2013)

Las utilidades del Mg IV en la práctica diaria de la anestesiología han sido estudiadas y descritas ampliamente por la comunidad científica. Se ha demostrado que este agente contribuye a que los pacientes experimenten una recuperación posoperatoria más confortable, un pronto egreso hospitalario y una rehabilitación temprana, favoreciendo así el éxito quirúrgico y la satisfacción del usuario. Sin embargo, en el contexto hospitalario el Mg continua siendo una droga muy subutilizada; probablemente debido al escaso conocimiento acerca de sus utilidades, beneficios, posibles efectos adversos, dosificación adecuada, rutas y protocolos de administración. Además, cabe destacar que es un medicamento de fácil acceso en sala de operaciones, con un alto índice terapéutico y que ha demostrado una buena relación entre su costo y su efectividad. (George, Condrey & Wilson, 2018)

Un refrescamiento, por medio de una revisión de la bibliografía reciente, acerca de las utilidades y la administración idónea de esta droga, resultaría beneficiosa tanto para el paciente como para el especialista en anestesiología, de manera que se actualice el conocimiento acerca de los usos y propiedades de una herramienta de trabajo versátil que puede ofrecer alternativas terapéuticas, que es de fácil acceso en el arsenal de medicamentos disponibles en la práctica clínica diaria y que además cuenta con la ventaja de ser de bajo costo económico para el servicio.

**Hipótesis:** “El sulfato de magnesio IV administrado en bolo o infusión, durante el preoperatorio inmediato o la inducción anestésica, actúa como un coadyuvante anestésico y analgésico útil comparado a placebo, al utilizarse en pacientes ASA I y II sometidos a cirugía electiva.”

## Objetivo General

Estudiar los efectos y las utilidades clínicas descritas del uso de magnesio intravenoso en la anestesia y analgesia perioperatoria mediante la realización de una revisión bibliográfica.

## Objetivos Específicos

1. Revisar las propiedades fisiológicas y la farmacología del magnesio.
2. Describir los trastornos relacionados con el magnesio (hipo e hipermagnesemia), su relevancia clínica y su tratamiento actual.
3. Determinar las utilidades del magnesio en la reanimación y el manejo de patologías médicas específicas que son frecuentes en el paciente quirúrgico.
4. Investigar acerca de las múltiples utilidades anestésicas y analgésicas que se le han atribuido al magnesio de uso intravenoso en el periodo perioperatorio.

## Metodología

Revisión bibliográfica, preferiblemente de literatura de no más de 10 años de antigüedad desde su publicación, en español o inglés, por medio de buscadores académicos tales como Sibdi UCR, Google Scholar, Uptodate, Cochrane Library, Pubmed y similares, por medio de búsqueda de palabras clave.

## Introducción

La importancia del Mg y su relación con el origen de la vida puede rastrearse hasta la composición de la corteza terrestre y el océano primitivo, ya que ambos son ricos en este mineral alcalino. La fuente más abundante de Mg es la hidrosfera, debido a que las sales de Mg se disuelven fácilmente en agua, siendo inclusive mucho más solubles que las sales de  $\text{Ca}^+$ ; es por este motivo que han estado disponibles en abundancia para los organismos animales y vegetales. (Jahnen-Dechent & Ketteler , 2012)

En las plantas el Mg es el ion central de la clorofila y está involucrado en el proceso de la fotosíntesis (actúa como cofactor de múltiples enzimas en las reacciones de transfosforilación). En los vertebrados es un catión abundante, principalmente de forma intracelular, y tiene funciones fisiológicas numerosas. En el organismo humano el Mg cumple un rol fundamental como cofactor en cientos de reacciones enzimáticas, principalmente aquellas relacionadas con el metabolismo de la energía; sirve también como un regulador del paso de iones a través de la membrana celular y como un importante modulador de los canales de  $\text{Ca}^+$ , tanto en la membrana como en sitios intracelulares específicos. (Elin, 2010)

En general, el Mg se ha descrito como un  $\text{Ca}^+$  antagonista competitivo fisiológico, ya que regula el acceso de  $\text{Ca}^+$  a la célula. También ha sido bien descrita su capacidad para inhibir la liberación de catecolaminas y de actuar como un antagonista no competitivo sobre los receptores NMDA. (Pérez, Rodríguez & Coto, 2009)

A pesar de su importancia, el Mg pocas veces es tomado en cuenta por el médico y debido a esto la incidencia de sus trastornos clínicos, principalmente de la hipomagnesemia, es elevada. Se dice que un 7-11% de los pacientes hospitalizados tienen depleción de Mg y que en las unidades de cuidados críticos esta cifra puede alcanzar hasta el 65%. (Herroeder, Schonherr, De Hert & Hollmann, 2011)

El Mg es un catión con numerosas aplicaciones clínicas; cuenta con un alto índice terapéutico y sus beneficios en diversas patologías, como la prevención de eclampsia o como tratamiento antiarrítmico, por ejemplo, ya han sido bien estudiados. Sin embargo, existen también otras utilidades interesantes para el campo de la anestesiología que son poco conocidas, incluso para los especialistas en esta área. (Alday, Uña, Redondo & Criado, 2005)

La utilidad de Mg en anestesia fue examinada por primera vez a principios del siglo XX y se estudió como un potencial agente inductor. No obstante, su uso no tuvo éxito debido a su pobre biodisponibilidad y a su capacidad limitada para atravesar la barrera hemato-encefálica. Sin embargo, durante la década de los 80 y principalmente durante los 90, resurgió un creciente interés en el uso de Mg IV como coadyuvante anestésico, principalmente debido a su propiedad de antagonismo de los receptores NDMA, lo que le confiere la capacidad de prevenir y aminorar el dolor postoperatorio, potenciar la analgesia y disminuir el uso de opioides. (George, Condrey & Wilson, 2018)

Aunque las potenciales propiedades anestésicas y analgésicas del Mg se pasaron por alto durante mucho tiempo debido al advenimiento de nuevas y más sofisticadas drogas, el interés por éstas ha resurgido en una era de búsqueda de alternativas para alcanzar sendas mejoradas de recuperación y la práctica de anestesia y analgesia multimodal. Esta es la razón por la que una revisión detallada de las utilidades perioperatorias del uso IV de este catión resulta de gran interés para el anestesiólogo de la actualidad. (George, Condrey & Wilson, 2018)

## CAPÍTULO 1. Fisiología y farmacología del magnesio.

### 1.1 Generalidades, propiedades fisiológicas y homeostasia

El Mg es el cuarto ion esencial más abundante en el cuerpo humano (después del  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Ca}^+$ ) y el segundo catión intracelular más importante después del  $\text{K}^+$ . Es un catión divalente y un elemento alcalino, con un peso molecular de 24 Da, dentro de la tabla periódica. (Mulier, 2017)

El químico Sir Humphrey Davy aisló por primera vez el Mg en 1808 mediante el uso de electrolisis en la mezcla de magnesia y óxido de mercurio (Dean & Douglas, 2013). Este catión tiene un papel fundamental en múltiples funciones celulares por lo que el interés de la medicina clínica en sus facultades ha crecido exponencialmente a lo largo del último siglo y sobre todo en los últimos años, aunque ya tradicionalmente se han utilizado las sales de Mg en la práctica médica como antiácidos y laxantes en la forma de hidróxido, cloruro, citrato o sulfato de Mg. (Telci L., Esen, Akcora, Erden, Canbolat & Akpir, 2002)

Este ion está involucrado como cofactor en más de 300 reacciones enzimáticas implicadas en la síntesis de proteínas, ácidos nucleicos y en el metabolismo, almacenaje y utilización de la energía. Tiene múltiples funciones fisiológicas tales como: ligando de receptores hormonales, inhibidor competitivo de canales de  $\text{Ca}^+$ , regulador del flujo de iones (principalmente corrientes de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ ) y modulador de la adenilato ciclasa, por lo que influye en los potenciales transmembrana. Además, es un componente intrínseco del ATP y está involucrado en cada paso relacionado con la replicación y transcripción del ADN y la traducción del ARN. El Mg también actúa como un regulador endógeno de electrolitos y se ha descrito también que tiene un efecto depresor sobre el SNC. Ver Tabla 1. (Herroeder, Schonherr, De Hert & Hollmann, 2011) Por lo anterior, es lógico que se encuentre involucrado en múltiples procesos fisiológicos tales como la contracción muscular, la apropiada actividad neuronal, el control del tono vasomotor, la liberación de catecolaminas, la excitabilidad cardíaca, entre otros. (Fawcett, Haxby & Male, 1999)

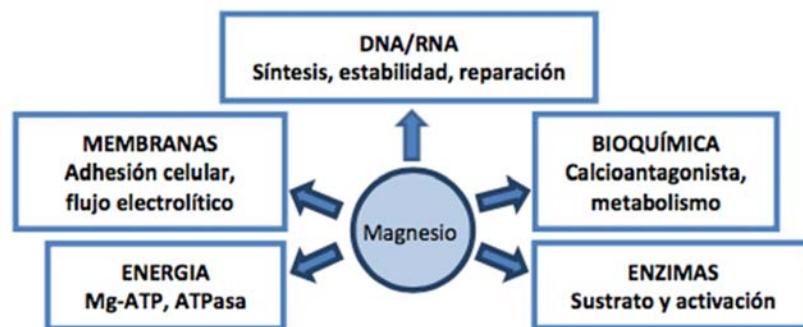


Figura 1. Rol esencial del Mg en la fisiología humana. Fuente 21.

Las unidades en las que se suele expresar el Mg son mEq, mg y mmol; un gramo de sulfato de Mg es equivalente a 4 mmol, 8mEq o 98 mg de Mg elemental. (Parikh & Webb, 2012) En general, la homeostasia del Mg en el cuerpo humano depende de un estricto equilibrio entre su absorción intestinal y su excreción renal. Aunque todos los mecanismos por los cuales esto sucede aún no están completamente dilucidados, se postula que están cercanamente relacionados con los niveles de PTH. (Dean & Douglas, 2013)

La concentración sérica de Mg se mantiene entre un estricto rango de 1.7-2.2 mg/dl (0.75-0.95 mmol/L, 1.5-1.9 mEq/L). El 99% de Mg corporal total se encuentra en el compartimento intracelular de hueso y tejidos blandos, dejando solo un 1% en el compartimento extracelular, es decir, en glóbulos rojos y plasma (0,3%). Es por esto que las mediciones de Mg sérico pueden no ser representativas de su estado en otros compartimientos corporales. (Fauci et al, 2012)

La valoración de los niveles y el estado corporal total del Mg en el humano pueden representar un verdadero reto para el laboratorio clínico. En la actualidad, existen tres principales acercamientos disponibles para la examinación clínica del Mg, estos son: la medición de la concentración sérica de Mg, la excreción urinaria de Mg en 24 horas y el test de retención de Mg. Existen otros métodos de valoración descritos que se mencionarán pero no se discutirán en este texto. Ver Tabla 2. (Jahnen-Dechent & Ketteler, 2012)



Cuadro 1. Funciones del Mg en el organismo.

<p><b>El Magnesio tiene múltiples funciones en el organismo, por ejemplo, sirve como co-factor enzimático para algunas reacciones<sup>a</sup>.</b></p> <hr/> <p><i>Función enzimática</i></p> <p>Sustrato enzimático (ATP-Mg, GTP-Mg)</p> <p>Quinasa B</p> <p>Hexoquinasa</p> <p>Creatinin Quinasa</p> <p>Protein Quinasa</p> <p>ATPasa o GTPasa</p> <p>Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa</p> <p>Ca<sup>2+</sup> ATPasa</p> <p>Ciclasas</p> <p>Adenilato ciclasa</p> <p>Guanilato ciclasa</p> <p>Activación enzimática directa</p> <p>Fosfofructoquinasa</p> <p>Creatinin quinasa</p> <p>5-fosforibosil-pirofosfato sintetasa</p> <p>Adenilato ciclasa</p> <p>Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa</p> <p><i>Función de membrana</i></p> <p>Adherencia celular</p> <p>Flujo de electrolitos transmembrana</p> <p><i>Antagonista de calcio</i></p> <p>Contracción-relajación muscular</p> <p>Liberación de neurotransmisores</p> <p>Conducción de potenciales de acción en tejido nodal</p> <p><i>Función estructural</i></p> <p>Proteínas</p> <p>Polirribosomas</p> <p>Ácidos nucleicos</p> <p>Complejos múltiples enzimáticos</p> <p>Mitocondria</p> <hr/> <p><sup>a</sup> El magnesio es también necesario en función estructural de proteínas, ácidos nucleicos o mitocondria. Adicionalmente, es un antagonista natural del calcio. ATP, adenosina, trifosfato; GTP, guanosina trifosfato; K, potasio; Mg, magnesio; Na, sodio; Ca, calcio</p>
---

Fuente 38.

El estudio de laboratorio más utilizado en la clínica es la medición del Mg sérico, esto debido a su accesibilidad, practicidad y costo. No obstante, se sabe que el Mg sérico no se correlaciona adecuadamente con las reservas de Mg en otros tejidos y además se critica que las mediciones pueden verse afectadas por factores como el Mg dentro de los eritrocitos (tres veces mayor que la concentración de Mg sérico) de ocurrir hemólisis en la muestra. Sin

embargo, esta prueba tiene su lugar en la valoración clínica aguda y en la monitorización de los niveles de Mg en la terapéutica con el mismo; siempre teniendo en cuenta que en ocasiones pueden coexistir cifras plasmáticas normales con niveles intracelulares bajos y viceversa. Las concentraciones de Mg en los hematíes y en células musculares también han sido estudiadas pero su correlación con el Mg corporal total aún no está dilucidada. (Fawcett, Haxby & Male, 1999)

Cuadro 2. Técnicas disponibles para la valoración del estado del Mg.

**Exámenes de laboratorio clínico**

- Concentración total de magnesio sérico
- Concentración de magnesio ionizado
- Excreción de magnesio en orina de 24 horas

**Exámenes de investigación**

- Examen de retención de magnesio
- Concentración total y libre de magnesio
- Magnesio muscular, óseo, etc.
- Sonda de electrones para magnesio total en tejidos
- Resonancia nuclear magnética para magnesio libre en tejidos
- Estudios con isótopos

Fuente 28.

El análisis de la excreción de Mg en la orina de 24 horas es particularmente valioso para detectar la excreción renal aberrante de Mg que puede deberse a estados fisiopatológicos o incluso al consumo de ciertos medicamentos. Este estudio provee información etiológica, ya que una excreción urinaria aumentada indica un "lavado" renal de Mg y un valor disminuido sugiere una ingesta o una reabsorción inadecuada. Otra prueba aún más refinada es la prueba de retención de Mg, la cual identifica deficiencias de Mg de carácter hipomagnesémicas o normomagnesémicas. La prueba consiste primero en recolectar una muestra de orina de 24 horas como un basal; posteriormente se administra una dosis carga de 7,5 g de sulfato de Mg IV a pasar en 8 horas y posteriormente se mide la excreción urinaria de Mg en 24 horas. El Mg que quede retenido lo va a hacer en el hueso, por lo que, a menor contenido de Mg en el tejido óseo, mayor será la retención de Mg en la prueba. Aunque no está aún estandarizado, una excreción urinaria mayor al 60-70% de

la dosis carga de Mg sugiere que una depleción de Mg es poco probable. Si además de su excreción basal de Mg, el paciente excreta <50% de la carga de Mg, se debe considerar la presencia de una deficiencia corporal de Mg. (Pérez, Rodríguez & Coto, 2009)

El contenido de Mg en la dieta promedio se encuentra dentro del rango de 240-370 mg/d. Los requerimientos diarios estimados de Mg elemental son de 4.5mg/kg/d (0.15-0,20 mmol/kg); aproximadamente 350mg/d para hombres y 280 mg para mujeres, debiendo aumentar la ingesta a 355mg/d durante el embarazo y la lactancia. Aunque el consumo de agua aporta el 10% de la ingesta diaria de Mg, la principal fuente de este elemento son los vegetales verdes (ricos en clorofila), nueces, semillas y cereales. Fuentes intermedias de este elemento son las frutas, legumbres, carne y pescado; los productos lácteos son fuentes con un bajo aporte de Mg. (Jahnen-Dechent & Ketteler , 2012)

Se calcula que actualmente la ingesta de Mg ha disminuido a menos de la mitad debido al alto procesamiento de los alimentos (dejando 3-28% del contenido original de Mg), la desmineralización del agua, la explotación de suelos por la agricultura intensiva y a cambios climáticos como la lluvia ácida, que causa un intercambio entre el Mg y el aluminio de los suelos. (Fawcett, Haxby & Male, 1999) En la dieta, el Mg se puede encontrar en forma de sales como sulfato, hidróxido, cloruro, óxido, oxalato, gluconato y citrato de Mg; cada una posee solubilidad y biodisponibilidad diferente, pero todas comparten una pobre absorción gastrointestinal. El sulfato de Mg es la única preparación de uso parenteral existente y se puede administrar por vía IM o IV. (Rodríguez & Beltrán, 2016)

## 1.2 Farmacología del magnesio

### 1.2.1 Farmacocinética

#### **Absorción**

El Mg alcanza el organismo por medio de la absorción llevada a cabo principalmente en la parte distal del intestino delgado y, en mucha menor proporción, en el colon. Del Mg total consumido en la dieta solo un 30 - 40% se absorbe en los intestinos y el resto se elimina a través de las heces. (Jahnen-Dechent & Ketteler , 2012)

Cabe destacar que la absorción intestinal del Mg no es directamente proporcional a su ingesta sino que depende principalmente del estado corporal total del ion, por lo que a menores niveles de Mg o ante una disminución de la ingesta del mismo, mayor será la absorción intestinal y viceversa. La eficiencia de la absorción intestinal puede ser estimulada por la Vitamina D y ante escenarios de privación de este ion, la absorción puede aumentar hasta un 70%. La PTH también es conocida por aumentar la absorción intestinal de Mg. (George, Condrey & Wilson, 2018)

La absorción de Mg se lleva a cabo mediante dos posibles procesos: la mayoría lo hace mediante un proceso pasivo y no saturable, a través de la ruta paracelular y dirigido por gradientes electroquímicos y arrastre de solventes. Otra parte, minoritaria pero importante, se absorbe por medio de un proceso activo y saturable, a través de los canales para transporte de Mg TRPM 6 y 7 que están localizados en el borde en cepillo de las células del duodeno. Se ha reportado que pacientes con mutaciones en el gen del TRPM6 experimentan hipomagnesemias severas con hipocalcemias secundarias. (Herroeder, Schonherr , De Hert & Hollmann, 2011)

En el ámbito hospitalario la vía parenteral es la más utilizada para la administración de Mg. El sulfato de Mg IV, ante una adecuada función renal, alcanza su efecto máximo a los 10 min y desaparece a los 30 min. La vía IM es de absorción más errática, retrasando su efecto máximo a una hora pero con un efecto que puede perdurar hasta por cuatro horas. Otra vía de administración

descrita es la nebulizada que ha resultado interesante en el estudio del tratamiento del asma severo y aunque su papel no está aún dilucidado por completo, pareciera que resulta efectivo como coadyuvante de otros agentes inhalados, permitiendo el uso de dosis más bajas de estos y por lo tanto una menor incidencia de sus efectos adversos. De forma más reciente aún, también se ha descrito la administración de Mg por vía intratecal y epidural ya que se ha visto que prolonga el efecto de los anestésicos locales (su uso aislado no ha mostrado efectos significativos), sin ocasionar efectos adversos de relevancia. (Olgun et al, 2012)

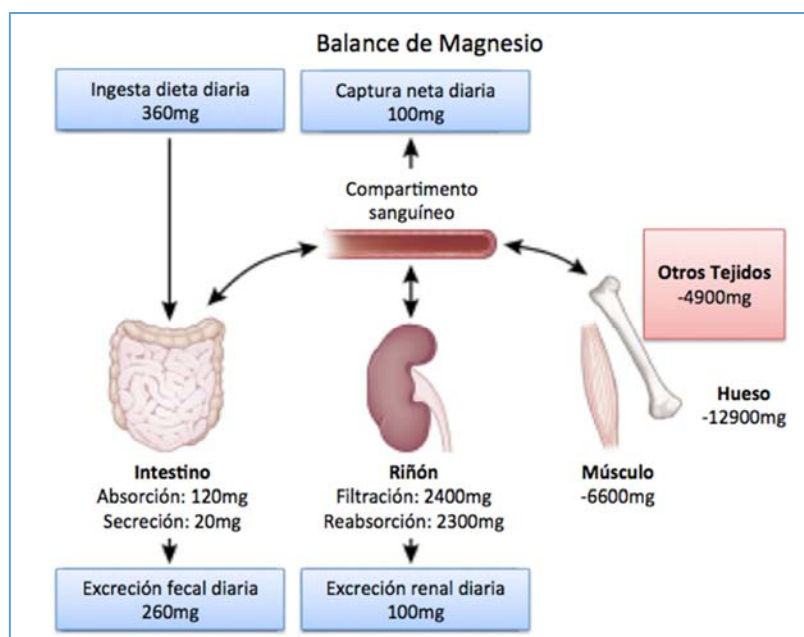


Figura 2. Balance corporal del Mg. Fuente 38.

### Distribución

El cuerpo humano adulto contiene en promedio 24 gramos (1mol) de Mg, del cual un 60% se encuentra en el tejido óseo y el restante en los compartimentos intracelulares de músculo (20%) y tejidos blandos (20%). El 90% de Mg intracelular se encuentra unido principalmente a matrices orgánicas y quelantes, como el ATP y el ADN. Únicamente entre un 1-2% del Mg corporal total se encuentra en el compartimento extracelular y solo alrededor de 0.3% del Mg corporal total se puede encontrar en el plasma. El Mg plasmático puede

encontrarse en tres posibles estados: ionizado (62%), unido a proteínas, principalmente a la albumina (33%) y en forma de complejos junto con sales de fosfato, citrato, oxalato y otros aniones (5%). De las anteriores, el Mg ionizado es el que presenta mayor actividad biológica. (Herroeder, Schonherr, De Hert & Hollmann, 2011)

Cabe resaltar que el equilibrio entre los depósitos tisulares se alcanza lentamente, con una vida media para la mayoría del Mg radio-marcado que varía entre 41-181 días. Es decir, el cuerpo humano no puede movilizar rápidamente las reservas de Mg a la circulación para mantener niveles plasmáticos dentro de rangos de normalidad. (Elin, 2010)

### **Eliminación**

La excreción urinaria es la principal vía de eliminación del Mg. Esta sigue un ritmo circadiano que alcanza su pico máximo durante la noche y está principalmente regulado por la concentración plasmática del ion. El 80% (2400mg) del Mg plasmático va a ser filtrado por el glomérulo. De este filtrado, un 95% (2300mg) es reabsorbido a lo largo de toda la nefrona y solo un 3-5% (100mg) se excreta en la orina. A diferencia de otros iones, la absorción tubular de Mg ocurre sobre todo en la porción gruesa del Asa de Henle, en donde se reabsorbe un 60-70% del total filtrado. El túbulo proximal absorbe un 15-25% del Mg filtrado y el túbulo distal absorbe solo un 5-10%. (Herroeder, Schonherr, De Hert & Hollmann, 2011)

En la porción gruesa del Asa de Henle el Mg se reabsorbe junto con el  $\text{Ca}^+$  de manera pasiva a través de la vía paracelular, que está formada por uniones intercelulares estrechas. La fuerza que impulsa esta reabsorción es el gradiente eléctrico generado por la reabsorción de  $\text{Na}^+$  a través del cotransportador  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ . (Pérez, Rodríguez & Coto, 2009) La claudina-16 ha sido identificada como la proteína constituyente de estas uniones intercelulares estrechas. Se ha visto que mutaciones en su gen codificador Paracelina-1 causa un síndrome hereditario lavador de Mg. (Herroeder, Schonherr, De Hert & Hollmann, 2011)

En el túbulo distal, el Mg es reabsorbido a través de un mecanismo activo que implica también el ya mencionado canal de Mg TRPM6. El mecanismo de transporte del Mg en la membrana basolateral de las células de la porción gruesa del Asa de Henle y del túbulo distal aún se desconoce. El transporte de Mg en esta membrana debiera ser en contra de un gradiente electroquímico por lo que la mayoría de los estudios apuntan hacia un mecanismo de intercambio dependiente del Na, que se vería favorecido ante bajas concentraciones intracelulares de este, generadas por la bomba de Na/K ATPasa. (Pérez, Rodríguez & Coto, 2009)



Figura 3. Representación esquemática del metabolismo renal del Mg. Fuente 37.

Ante una función renal adecuada la excreción renal de Mg es en promedio de 6-12mEq/d. La excreción puede llegar a ser mucho menor (hasta 0.5%) ante eventos de privación de Mg causados por pérdidas extra renales o puede ser mucho mayor ante eventos de hipermagnesemia. Por lo anterior, es lógico que individuos con deterioro de la función renal sean vulnerables a sufrir hipermagnesemia. (Herroeder, Schonherr, De Hert & Hollmann, 2011)

Algunos factores conocidos que aumentan la reabsorción renal de Mg son: hipomagnesemia, hipocalcemia, PTH, deficiencia de LEC y la alcalosis

metabólica. Entre los factores que aumentan la excreción renal de Mg se encuentran: hipermagnesemia, expansión aguda de volumen, hiperaldosteronismo, hormonas tiroideas, hipercalcemia, estados de cetoacidosis, diuréticos, insulina, deficiencia de fosfato y la ingesta de alcohol. (Butterworth, Mackey & Wasnick, 2014)

### 1.2.2 Farmacodinamia

Dentro de las principales funciones del Mg se encuentra participar en el metabolismo energético en donde actúa como cofactor de cientos de enzimas del metabolismo glucídico y en la síntesis y degradación de ácidos nucleicos, proteínas y ácidos grasos. Además, interviene en la oxidación mitocondrial y se encuentra unido al ATP, el cual es solo totalmente funcional si se encuentra quelado con Mg. (Alday, Uña, Redondo & Criado, 2005)

El Mg se considera principalmente un antagonista natural del  $\text{Ca}^+$  al modular sus canales tipo  $\text{Ca}^+$  - ATPasa y voltaje dependiente tipo L, tanto en la membrana celular, como en sitios intracelulares específicos como la membrana mitocondrial. De esta acción, tanto en el músculo esquelético como en el liso y a nivel de los sistemas de conducción, es de donde derivan la mayoría de implicaciones clínicas descritas para este ion. (Jiménez, 2013)

El  $\text{Ca}^+$  antagonismo del Mg se puede llevar a cabo de diversas maneras: puede actuar extracelularmente por modificación de la polaridad en la membrana celular, aumentando el umbral de activación de los canales de  $\text{Ca}^+$  dependientes de voltaje o puede operar además por bloqueo mecánico del poro del canal o por modulación alostérica de sus compuertas. También, a nivel intracelular el Mg puede bloquear canales iónicos y las vías de señalización celular que involucran al  $\text{Ca}^+$ , estimulando la degradación del  $\text{IP}_3$  e inhibiendo la liberación de  $\text{Ca}^+$  inducida por el  $\text{IP}_3$  desde el retículo sarcoplásmico, manteniendo así niveles bajos de  $\text{Ca}^+$  intracelular libre. (Bansal, 2015) Además, el Mg compite con el  $\text{Ca}^+$  intracelular por los sitios de unión citoplasmáticos y reticulares y parece comportarse como un estabilizador de membrana al regular la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa, a la que estimula a bajas concentraciones e inhibe a altas



concentraciones. Una baja concentración intracelular de Mg permite la salida de  $K^+$ , alterando la conductancia de la membrana y el metabolismo celular. (Alday, Uña, Redondo & Criado, 2005)

A nivel de la unión neuromuscular el Mg disminuye la liberación presináptica de ACh, lo cual inhibe la transmisión de impulsos nerviosos e induce relajación muscular y debilidad, por lo cual se sabe que el Mg potencia los efectos de los relajantes musculares no despolarizantes. (Mitra, Carlyle, Kodumudi, Kodumudi & Vadivelu, 2018)

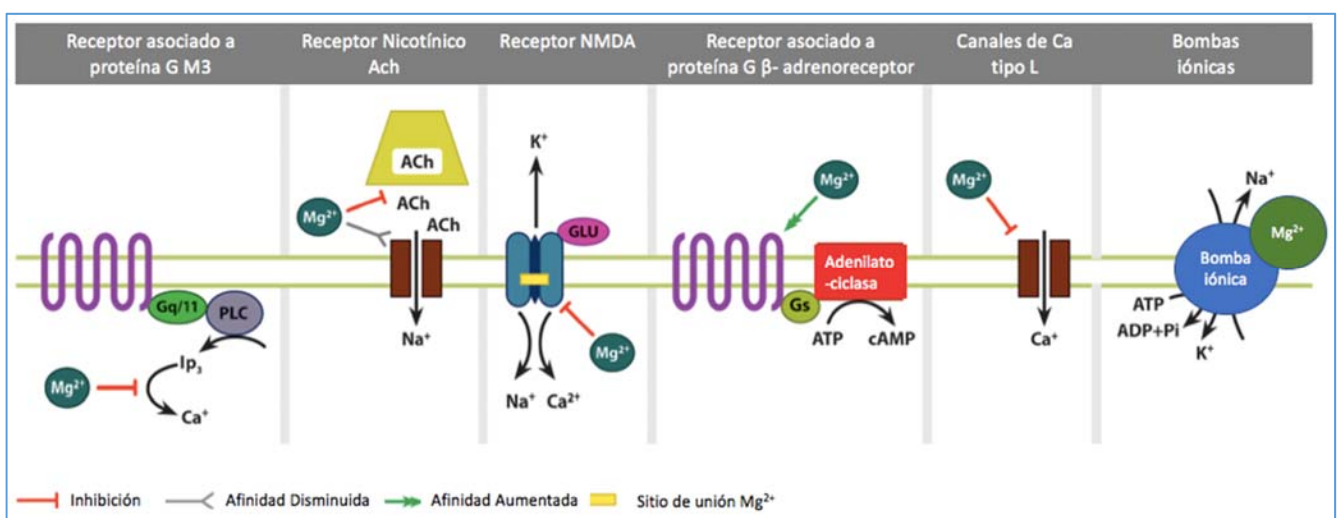


Figura 4. Sitios y mecanismos de acción del Mg. Fuente 37.

En el SNC el glutamato y el aspartato son aminoácidos excitatorios ampliamente distribuidos. Ambos cumplen una función excitatoria en la neurona postsináptica, ya que se unen al receptor NMDA y al receptor AMPA. El Mg causa un bloqueo voltaje dependiente y no competitivo en los receptores NMDA, provocando que solo los receptores AMPA se activen y disminuya así la respuesta excitatoria. Este proceso va a ser amplificado por la acción de los receptores GABA, cuya función es también regulada por el Mg. Los receptores GABA<sub>A</sub> son canales inotrópicos que se abren por unión con el neurotransmisor GABA, permitiendo el ingreso de cloro a la neurona. El Mg extracelular estimula estos receptores, resultando en una hiperpolarización neuronal que se traduce en un efecto inhibitorio. Sumado a esto, el Mg inhibe la liberación de glutamato en la neurona presináptica por inhibición de los canales de Ca<sup>+</sup> dependientes de

voltaje; ya que para que exista liberación de este neurotransmisor después de un potencial de acción, debe generarse un flujo de  $\text{Ca}^{2+}$  al interior de la neurona. (Rodríguez & Beltrán, 2016)

También, se ha sugerido que los antagonistas del receptor NMDA potencian el efecto analgésico de los opioides y retardan el desarrollo de tolerancia a estas drogas. El mecanismo exacto de interacción entre en receptor NMDA y los opioides aun no ha sido dilucidado por completo. (Rodríguez-Rubio, Nava, Solís & Jordan, 2017)

El Mg contribuye además con la liberación de neuropéptidos como el Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina, el cual tiene un efecto vasodilatador. También, disminuye la liberación de Sustancia P por lo que genera un efecto negativo en la secreción de mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y la interleucina-1. (Rodríguez & Beltrán, 2016)

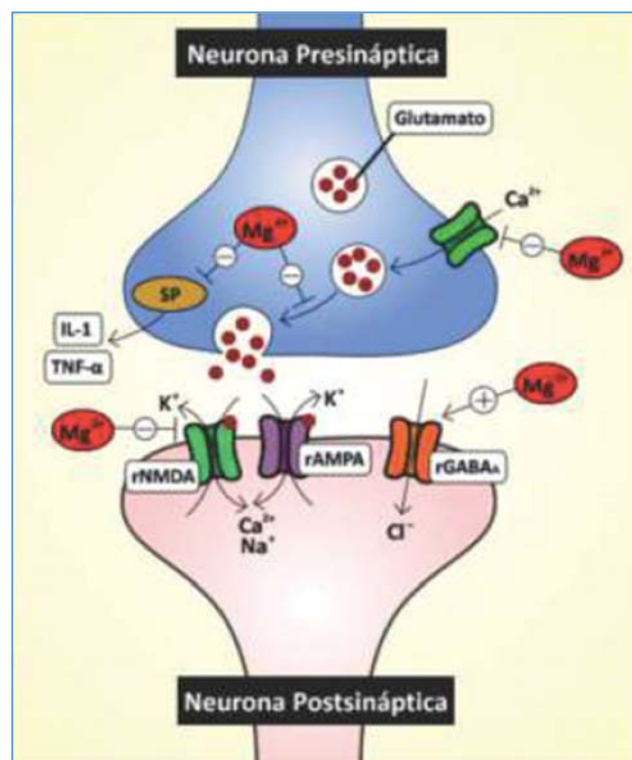


Figura 5. Efectos del Mg en la neurona. Fuente 57.

Se ha sugerido un papel para el Mg casi en todos los sistemas biológicos; a continuación, se resumen algunas de las acciones del Mg en diferentes áreas fisiológicas de interés anestésico: (Surana, 2016)

A. Sistema cardiovascular.

- a) Causa depresión directa sobre músculo liso miocárdico y la musculatura vascular por su efecto  $\text{Ca}^+$  antagonista.
- b) Inhibe la liberación de catecolaminas de la médula adrenal y de terminales adrenérgicas periféricas. También se ha descrito que bloquea directamente los receptores de catecolaminas; produciendo vasodilatación coronaria. Como resultado, reduce el gasto cardíaco y el tono vascular, generando hipotensión y disminuyendo las resistencias vasculares pulmonares.
- c) Causa un efecto inotrópico negativo al enlentecer la frecuencia de la formación de impulsos en el nodo SA y prolongar su conducción. También prolonga el intervalo PR y el periodo refractario del nodo AV.
- d) Funciona como antiarrítmico en patologías específicas como la taquicardia helicoidal, la taquicardia atrial paroxística y arritmias inducidas por digitálicos.

B. Sistema nervioso.

- a) Disminuye la liberación de Ach en la placa neuromuscular al antagonizar el Ca en la membrana presináptica.
- b) Disminuye la excitabilidad nerviosa.
- c) Posee propiedades anticonvulsivantes al bloquear canales de  $\text{Ca}^+$  y los receptores NMDA, disminuyendo así la excitabilidad celular.
- d) Causa vasodilatación arteriolar por medio de su  $\text{Ca}^+$  antagonismo por lo que se ha descrito que puede ser útil en el tratamiento del vasoespasma cerebral.

C. Sistema músculo esquelético.

- a) Disminuye liberación de Ach en la placa motora.
- b) Finaliza la contracción e inicia la relajación del músculo esquelético, por lo que potencia los relajantes neuromusculares no despolarizantes de duración intermedia.

- c) Niveles plasmáticos elevados de Mg pueden causar debilidad muscular.
- D. Sistema respiratorio.
  - a) Broncodilatador efectivo que no afecta el impulso respiratorio, por lo que es útil en el status asmático refractario.
- E. Sistema genito-urinario.
  - a) Potente tocolítico ya que disminuye el tono y la contractilidad uterina.
  - b) Propiedades diuréticas leves.
- F. Sistema hematológico.
  - a) Disminuye la actividad plaquetaria, por lo que a dosis elevadas presenta un efecto antiagregante y favorece la destrucción de trombos. La hipomagnesemia se asocia a hiperreactividad plaquetaria, importante ante IAM, preeclampsia y eclampsia.

## CAPÍTULO 2. Relevancia clínica de los trastornos relacionados al magnesio.

### 2.1 Hipomagnesemia

La hipomagnesemia es la deficiencia electrolítica menos diagnosticada en la práctica médica actual. Es un problema frecuente que a menudo pasa inadvertido, sobre todo en pacientes críticos. Muchas veces se relaciona con deficiencias de otros componentes intracelulares, principalmente  $K^+$  y  $P^+$  y en menor medida  $Na^+$  y  $Ca^+$ . (Butterworth, Mackey & Wasnick, 2014) Este trastorno se presenta cuando la concentración del Mg plasmático es menor a 1.6 mg/dl (0.7mmol o 1.4 mEq/L) y también se podría definir como una depleción substancial de las reservas corporales de Mg (0.5-1mmol/kg). Generalmente, este trastorno se atribuye a pérdidas renales o gastrointestinales de Mg ya que una deficiencia dietaria de Mg es poco probable excepto en el escenario del alcoholismo. (Fauci et al, 2012)

La deficiencia clínicamente significativa del Mg está comúnmente asociada a vómitos, diarrea, drenajes o fístulas intestinales (pueden contener más de 5mmol/L de Mg), defectos en la reabsorción tubular renal de Mg o cambios bruscos de Mg del LEC a compartimentos como el: LIC (recuperación de cetoacidosis diabética, inanición, o acidosis respiratoria), hueso (formación ósea rápida tras paratiroidectomía o tiroidectomía o ante tratamiento de Vitamina D por deficiencia) o incluso a terceros espacios. También, entre otras causas puede presentarse por el abuso de laxantes o el uso de medicamentos específicos, por ejemplo diuréticos como la furosemida. (Fauci et al, 2012)

Cabe destacar que la DM está asociada fuertemente con la hipomagnesemia, esto posiblemente por experimentar pérdidas renales aumentadas; además la hipomagnesemia agrava la resistencia a la insulina y predispone al paciente diabético a padecer enfermedad cardiovascular. (Herroeder, Schonherr, De Hert & Hollmann, 2011) Se ha visto que la suplementación con Mg en el paciente diabético disminuye los requerimientos de insulina. También se ha relacionado la hipomagnesemia con un aumento en

la liberación de endotelina y citoquinas proinflamatorias que predisponen a sepsis. (Bansal, 2015)

Cuadro 3. Posibles causas de hipomagnesemia.

<b>Causas de Hipomagnesemia</b>	
I.	Afección de Absorción Intestinal de Mg
	A. Hipomagnesemia primaria infantil
	B. Síndrome de Mal Absorción
	C. Deficiencia de Vitamina D
II.	Pérdida Intestinales Aumentadas
	A. Vómitos/Diarrea prolongada
	B. Drenajes o Fístulas Intestinales
III.	Afección de reabsorción tubular renal
	A. Síndromes genéticos "lavadores" de Mg
	1. Síndrome de Gitelman
	2. Síndrome de Bartter
	3. Mutaciones de Paracelina – 1
	4. Mutaciones en subunidad g de la Na/K/ATPasa
	5. Autosómicos dominante con baja masa ósea
	B. Enfermedad Renal Adquirida
	1. Enfermedades Tubulointersticiales
	2. Necrosis Tubular Aguda postobstrucción
	3. Transplante Renal
	C. Drogas y Toxinas
	1. Etanol
	2. Diuréticos (De asa, tiazídicos, osmóticos)
	3. Cisplatino
	4. Pentamidina
	5. Ciclosporinas
	6. Aminoglucósidos, Anfotericina B
	D. Otros
IV.	Expansión del volumen del LEC
	A. Hiperaldosteronismo
	B. Síndrome de secreción inadecuada de ADH
	C. Diabetes Mellitus
	D. Hipercalcemia
	E. Depleción de fosfatos
	F. Acidosis metabólica
	G. Hipertiroidismo
V.	Cambios rápidos desde el LEC
	A. Redistribución intracelular.
	1. Recuperación tras cetoacidosis diabética
	2. Síndrome de realimentación
	3. Corrección de acidosis respiratoria
	4. Catecolaminas
	B. Formación ósea acelerada
	1. Post Paratiroidectomía
	2. Tratamiento para la deficiencia de Vitamina D.
	3. Metástasis osteoblásticas
	C. Otras
	1. Pancreatitis, quemaduras, sudoración excesiva
	2. Embarazo (tercer trimestre) y lactancia

Fuente 29.

La depleción de Mg se puede encontrar en 7-11% de los pacientes hospitalizados y en hasta 50-65% de los pacientes ingresados en unidades de cuidados críticos. (Surana, 2016) La hipomagnesemia también se presenta de forma frecuente en el paciente quirúrgico, principalmente los sometidos a cirugía cardiotorácica, de tiroides, abdominal mayor y ortopédica, aunque también puede ocurrir ante cirugía menor. (Bansal, 2015)

Se ha descrito que los pacientes sin suplementación de Mg que son sometidos a cirugía mayor presentan riesgo de desarrollar hipomagnesia en las primeras 24 horas posoperatorias, esto probablemente debido a: pérdidas importantes de fluidos corporales, movimiento de líquido entre los compartimentos corporales durante el perioperatorio (la expansión del LEC disminuye el transporte pasivo de Mg), preparaciones intestinales, transfusión de productos sanguíneos ricos en citrato (quela el Mg), entre otros. Varios estudios refieren que los pacientes hipomagnesémicos presentan una mayor mortalidad en comparación con aquellos normomagnesémicos, además de asociarse a mayor número de complicaciones durante la estancia hospitalaria. Asimismo, la existencia de una relación inversa entre los niveles séricos de Mg y el dolor posoperatorio en pacientes ha sido bien descrita. (Bansal, 2015) y (Herroeder, Schonherr, De Hert & Hollmann, 2011)

### 2.1.1 Manifestaciones clínicas

La mayoría de pacientes con hipomagnesemia son asintomáticos. Los síntomas no suelen aparecer hasta que la concentración de magnesio plasmática desciende hasta valores por debajo de 1,2 mg/dl o 0,5 mmol/L. Además, como la hipomagnesemia se presenta acompañada por otras alteraciones electrolíticas, como hipopotasemia (por pérdida renal de  $K^+$ ) e hipocalcemia (por secreción alterada de PTH), se hace difícil distinguir las manifestaciones clínicas relacionadas solamente a la deficiencia de Mg, ya que la sintomatología se solapa entre sí. (Fauci et al, 2012)

Considerando sus propiedades fisiológicas el déficit de Mg típicamente se va a manifestar como desordenes neuromusculares y/o cardíacos. Los síntomas clínicos pueden incluir pérdida de apetito, fatiga, náuseas, vómitos,

apatía, confusión, debilidad y fasciculaciones musculares, tremor, parestesias, ataxia y convulsiones. En el corazón, la hipomagnesemia puede causar arritmias supraventriculares, ventriculares y helicoidales y puede además aumentar la sensibilidad a la intoxicación con digitálicos e incluso puede ocasionar angina por espasmos coronarios (Surana, 2016). Las alteraciones electrocardiográficas no aparecen con cifras superiores a 1,4 mg/dl y suelen ser las mismas que las de los déficits de  $K^+$  y  $Ca^{+2}$ : descenso del ST, onda T aplanada, y prolongación del intervalo PR y QT. (Alday, Uña, Redondo & Criado, 2005)

La hipocalcemia está presente en el 50% de los pacientes hipomagnesémicos y es relativamente refractaria al tratamiento con  $K^+$  hasta que la deficiencia de Mg sea corregida. Esto se debe a una actividad defectuosa de la ATPasa en la membrana celular y también a que las pérdidas renales de  $K^+$  se incrementan ante el déficit de Mg. (Alday, Uña, Redondo & Criado, 2005)

Por su parte, la hipocalcemia aparece en un tercio de los pacientes hipomagnesémicos, suele verse con niveles de Mg inferiores a 1,2 mg/dl y es también refractaria al tratamiento con  $Ca^{+2}$ . Esta se debe a un defecto en la síntesis y liberación de la PTH, así como a una resistencia de los órganos blancos a ésta. Adicionalmente, la deficiencia de Mg puede actuar directamente sobre el tejido óseo y disminuir la liberación de  $Ca^{+2}$  independientemente de la PTH. (Pérez, Rodríguez & Coto, 2009)

Cuadro 4. Manifestaciones clínicas y de laboratorio de hipomagnesemia.

<b>Manifestaciones clínicas y de laboratorio de hipomagnesemia</b>			
<b>Neuromuscular</b>	<b>Cardiaca</b>	<b>Sistema Nervioso Central</b>	<b>Metabólico</b>
Debilidad	Arritmias	Depresión	Hipocalcemia
Tremor	Cambios en EKG	Agitación	Hipocalcemia
Fasciculaciones Musculares		Psicosis	
Signo Chvostek positivo		Nistagmus	
Disfagia		Convulsiones	

Fuente 38.



### 2.1.2 Hipomagnesemia en el paciente críticamente enfermo

La deficiencia de Mg se ha descrito en hasta 65% de los adultos y hasta 30% de los neonatos de las unidades de cuidado intensivo. Muchos factores contribuyen a que los pacientes críticamente enfermos presenten este tipo de trastorno electrolítico, por ejemplo: hipoalbuminemia, absorción intestinal defectuosa, succión nasogástrica constante, formulas enterales o nutriciones parenterales con pobre contenido magnésico y la administración de drogas que aumentan las pérdidas renales de Mg como diuréticos, amino glucósidos y anfotericina B. (Bansal, 2015)

Limaye et al observó que la mortalidad en un grupo de pacientes críticos hipomagnesémicos fue hasta de un 57% en comparación con un 31% para el grupo de pacientes críticos normomagnesémicos. Este aumento en la mortalidad pudo explicarse por una mayor incidencia de: anomalías electrolíticas (en especial hipocalcemia), arritmias, sepsis, shock séptico, así como a una necesidad y duración significativamente mayor de soporte ventilatorio. (Herroeder, Schonherr, De Hert & Hollmann, 2011)

En otro estudio, Rubeiz et al reportó una mortalidad intrahospitalaria significativamente mayor en pacientes hipomagnesémicos ( $Mg > 1.5$  mg/dl) de la unidad médica de cuidados intensivos, en comparación con sus contrapartes, a pesar de escalas APACHE II similares al ingreso. Resultados equivalentes fueron demostrados para pacientes con hipomagnesemias severas en unidades de cuidados intensivos quirúrgicas y pediátricas. (Herroeder, Schonherr, De Hert & Hollmann, 2011)

Se ha descrito también, que los pacientes con trauma craneal severo están en mayor riesgo de presentar déficit de Mg, esto debido a la poliuria que induce el daño cerebral. Además, se ha sugerido que niveles iniciales bajos de Mg sérico se correlacionan con un peor pronóstico en este grupo de pacientes. (Herroeder, Schonherr, De Hert & Hollmann, 2011)

### 2.1.3 Tratamiento

En general, los pacientes con hipomagnesemia deben procurar seguir una dieta rica en Mg y la causa de hipomagnesemia debe ser identificada y tratada. Si el paciente es asintomático o si la hipomagnesemia no es grave (Mg plasmático >1 mg/dl), la vía oral es la ruta de elección preferiblemente con preparaciones de liberación prolongada, como el cloruro o el lactato de Mg. Al utilizar la VO también se recomienda administrar dosis fraccionadas hasta completar 20-30 mmol/d (40-60 mEq/d), ya que dosis mayores pueden ocasionar episodios de diarrea. (Fauci et al, 2012)

En casos sintomáticos o cuando la concentración de Mg es <1 mg/dl, la ruta IV es la preferida. La preparación de elección es el cloruro de Mg o el sulfato de Mg, administrado en infusión, a completar 50 mmol/d (100mEq/d). Ante manifestaciones graves como convulsiones, se deben administrar 1- 2 g IV (8-16 mEq o 4-8 mmol) a pasar despacio durante 15-60 min. El uso de sulfato de Mg IM no se recomienda ya que su biodisponibilidad es mala y las inyecciones de este compuesto son sumamente dolorosas. (Pérez, Rodríguez & Coto, 2009) Se deben monitorizar los valores de Mg plasmático cada 12-24 horas y vigilar por signos de toxicidad como oliguria, depresión de conciencia y arreflexia. Los pacientes con insuficiencia renal deben recibir el 50%-75% de la dosis de Mg si la creatinina sérica es mayor de 2. En casos de toxicidad, el antídoto es cloruro de  $\text{Ca}^+$  o gluconato de  $\text{Ca}^+$  IV. El tratamiento suele requerir de varios días debido a la alta eliminación renal del Mg (solo 50-70% de la dosis de sulfato de Mg es retenida) y a la retardada repleción intracelular de los déficits. (Fauci et al, 2012)

Los pacientes con hipomagnesemia inducida por diuréticos que por alguna razón no puedan interrumpirlos, pueden beneficiarse del uso de amilorida, que disminuye la excreción de Mg en el túbulo distal. Al parecer, la amilorida causa hiperpolarización de la membrana celular, lo cual favorece la producción del potencial transmembrana necesario para la reabsorción de Mg. (Pérez, Rodríguez & Coto, 2009) Es importante recordar que en este trastorno hay que considerar también la suplementación de  $\text{Ca}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{P}^+$ . La deficiencia

de vitamina D también frecuentemente coexiste con este desequilibrio electrolítico por lo que se debe reponer ya sea por VO o IV. (Fauci et al, 2012)

#### 2.1.4 Consideraciones anestésicas

Aunque no se han descrito interacciones anestésicas específicas es importante tomar en cuenta los trastornos electrolíticos mencionados que acompañan a la hipomagnesemia y corregirlos previo a la intervención quirúrgica programada. La hipomagnesemia aislada debe corregirse antes de procedimientos electivos debido a su potencial arritmogénico. (Butterworth, Mackey & Wasnick, 2014)

## 2.2 Hipermagnesemia

La hipermagnesemia consiste en concentraciones plasmáticas de Mg mayores a 2,6 mg/dl. Este trastorno es poco común y ocurre principalmente en pacientes con insuficiencia renal (TFG < 30ml/min) en donde fallan los mecanismos renales compensatorios. Además, puede presentarse por ingestión excesiva de medicamentos que contengan Mg (laxantes y antiácidos), esto principalmente en poblaciones susceptibles como los adultos mayores. Sin embargo, lo más frecuente es que este trastorno sea de origen iatrogénico, como cuando se suministra sulfato de Mg en infusión para profilaxis o tratamiento de convulsiones en la eclampsia o cuando se suplementa en dosis altas de forma errónea. (Jiménez, 2013)

La prevalencia de hipermagnesemia varía en pacientes hospitalizados, se reportan cifras entre 5.7, 7.9 y 9.3%, esto principalmente por ser una entidad poco diagnosticada; en unidades de cuidados críticos se reportan prevalencias entre 13.5 y 23.6%. (Alday, Uña, Redondo & Criado, 2005)

Cuadro 5. Posibles causas de hipermagnesemia.

<b>Causas de Hipermagnesemia</b>
Deterioro en la excreción renal
Fallo renal
Hipocalciuria Hipercalcemia Familiar
Ingesta excesiva de Mg
Laxantes
Administración parenteral de Mg
Irritantes urológicos ricos en Mg
Rápida movilización de Mg desde tejidos blandos
Trauma
Quemaduras extensas
Shock
Sepsis
Estado post paro cardiaco
Otros desórdenes
Insuficiencia Adrenal
Hipotiroidismo
Hipotermia

Fuente 29.

### 2.2.1 Manifestaciones clínicas

La sintomatología de la hipermagnesemia aumenta en frecuencia y severidad conforme aumentan los niveles séricos de Mg y suele tener manifestaciones neurológicas, neuromusculares y cardíacas. La presentación clínica inicial suele incluir sedación, cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, hipotonía y debilidad muscular. Puede ocurrir un bloqueo neuromuscular significativo que cause debilidad de los músculos respiratorios, arreflexia y ultimadamente depresión respiratoria. A niveles plasmáticos elevados de Mg se puede presentar vasodilatación, bradicardia y depresión miocárdica que llevan a hipotensión. Los posibles hallazgos electrocardiográficos de este trastorno no son diagnósticos ni específicos, dentro de estos se encuentran la prolongación del intervalo PR y QT, ensanchamiento del complejo QRS, bloqueo AV completo, fibrilación atrial y asistolia. Es importante resaltar que este es un trastorno electrolítico que puede causar paro respiratorio y cardíaco. (James, 2009)

Cuadro 6. Niveles séricos de Mg y sus efectos adversos relacionados.

Niveles de magnesio y toxicidad	
Nivel Sérico de Magnesio (mmol/L)	Efecto
1	Nivel plasmático normal
2-3	Nivel terapéutico
5	Pérdida de reflejos tendinosos profundos (utilizado como signo clínico de administración adecuada), parestesias faciales, somnolencia, náuseas
6-8	Debilidad muscular severa, depresión respiratoria, depresión SNC
7	Anormalidades de conducción cardíaca (incluye bradicardia, ensanchamiento de QRS, bloqueo cardíaco completo)
>12	Paro cardíaco

Fuente 21.

### 2.2.2 Tratamiento

En la hipermagnesemia leve basta con suspender la fuente de Mg para que este se restaure a niveles séricos normales. Cuando la concentración sérica de Mg es elevada y sobre todo en presencia de manifestaciones clínicas de toxicidad del Mg, el gluconato de  $\text{Ca}^{+}$  IV 1.5 – 3 g a pasar en 2-5 min es el tratamiento de elección junto con la terapia de soporte que se amerite según sea el caso. Los diuréticos de asa junto con la fluidoterapia intensifican la excreción urinaria de Mg en pacientes con un funcionamiento renal adecuado; cuando se recurre a esta terapéutica es preciso colocar una sonda urinaria para cuantificar la diuresis y hacer mediciones repetidas de  $\text{Ca}^{+}$  y Mg sérico. En casos de hipermagnesemias severas con efectos tóxicos importantes puede que se amerite apoyo ventilatorio y circulatorio. En pacientes con daño renal grave es posible tener que recurrir a diálisis. (Dean & Douglas, 2013)

### 2.2.3 Consideraciones anestésicas

La hipermagnesemia requiere de vigilancia estrecha de EKG, presión arterial y función neuromuscular. Debe de anticiparse la potenciación de las propiedades vasodilatadoras e inotrópicas negativas de los anestésicos y disminuir las dosis de los relajantes musculares de ser necesario. (Butterworth, Mackey & Wasnick, 2014)

### **2.3 Terapéutica y efectos adversos del sulfato de magnesio.**

Como cualquier medicamento, el Mg no está exento de presentar efectos adversos en los pacientes y estos por lo general suelen ser: ausencia del reflejo patelar (1.6%), depresión respiratoria (1.3%), oliguria (2.5%), alteración de la conducción cardíaca y paro cardiorrespiratorio. La preocupación sobre estos efectos adversos puede llevar a que los profesionales médicos sientan temor de usarlo, sin embargo, estos efectos son dependientes de los niveles séricos de Mg y si se realiza un monitoreo adecuado se pueden evitar. De presentarse, el aplazar la siguiente dosis de Mg parece ser suficiente para revertir dichos efectos; casos más graves pueden ser tratados con su antídoto, el gluconato de  $\text{Ca}^+$ . Por lo general, los efectos adversos son leves y aparecen hasta alcanzar concentraciones plasmáticas mayores de 10 mEq/L, soliendo ser la ausencia del reflejo patelar la primera manifestación clínica. (Rodríguez & Beltrán, 2016)

La formulación disponible de Mg para tanto IV como IM existe solo como sulfato de Mg. Esta droga tiene un peso molecular de 246.47 Da, un pH de 5.5-7.0, es una solución que no contiene agentes preservantes o bacteriostáticos y está disponible en el mercado en diferentes presentaciones. Sin embargo, en este medio, específicamente en la CCSS, se cuenta con ampollas de Mg al 20% que contienen 2 gramos en 10 ml de volumen (200mg/ml). (Bansal, 2015)

El uso VO del sulfato de Mg debe ser la primera opción de tratamiento siempre que sea posible ya que esta es bastante segura debido a que sus dosis tóxicas no se alcanzan hasta la ingestión de al menos 30 gramos. En el ámbito hospitalario la vía de administración más utilizada es la parenteral; el Mg IV tiene efecto inmediato, alcanza su efecto máximo a los diez minutos y este desaparece a los 30 minutos. El uso IV de este agente puede provocar sensación quemante o dolor en el sitio de inyección. La vía IM es más errática, retrasa su inicio de acción aproximadamente una hora pero persiste hasta por cuatro horas. (Olgun et al, 2012)

Otra posible vía de administración del Mg es la nebulizada, esta ha sido de interés en las investigaciones para el tratamiento del asma ya que se ha visto que esta vía permite el uso de dosis más bajas de beta-2-agonistas

inhalados y por lo tanto una menor incidencia de sus efectos secundarios. Más reciente aún es la utilización de Mg por vía intratecal; aunque su uso aislado no demostró efectos analgésicos significativos, sí evidenció ser un coadyuvante analgésico útil al utilizarse en dosis bajas. (Alday, Uña, Redondo & Criado, 2005)

Tras la administración de Mg, indiferentemente de la vía, los pacientes pueden aquejar cefalea, mareos, sensación de debilidad y experimentar hipotensión o bradicardia. Se reporta que un 25% de las mujeres tratadas con Mg como tratamiento para prevención de eclampsia experimentaron efectos adversos leves, siendo el más frecuente el rubor facial. Debido a que el Mg cruza la barrera placentaria, se ha descrito en neonatos de madres a las que se les han administrado infusiones prolongadas de Mg (por más de 48 horas), efectos adversos como letargia, hipotensión y con menos frecuencia, depresión respiratoria. (Olgun et al, 2012)

Cuadro 7. Posibles interacciones medicamentosas del sulfato de Mg.

<b>Interacciones medicamentosas</b>	
<b>Medicamento</b>	<b>Efecto</b>
Calcitrol	Puede incrementar concentraciones séricas de magnesio
Bloqueadores de canales de calcio	Magnesio puede potenciar efecto hipotensivo
Antibióticos	Magnesio puede disminuir absorción de quinolonas y tetraciclinas, así como nitrofurantoína; aminoglucósidos pueden disminuir concentraciones séricas de magnesio
Digoxina	Puede incrementar excreción renal de magnesio; magnesio puede disminuir efecto de digoxina
Bloqueadores Neuromusculares	Magnesio potencia bloqueo neuromuscular
Antidiabéticos	Magnesio puede incrementar absorción de glipizida y glibenclamida
Prednisona	Puede disminuir concentraciones séricas de magnesio
Diuréticos	Diuréticos de asa y tiazidas pueden disminuir niveles séricos de magnesio

Fuente 37.

## CAPÍTULO 3: Utilidades del sulfato de magnesio en la clínica.

### 3.1 Obstetricia

#### 3.1.1 Preeclampsia y Eclampsia

La preeclampsia es un desorden multisistémico de origen aún desconocido que suele complicar 3-10% de los embarazos. Es la tercera causa más frecuente de morbilidad materna (luego de la hemorragia y el tromboembolismo) y se le atribuyen el 15% de muertes maternas en Estados Unidos y el Reino Unido. (Barbosa, Barbosa, Jucá & da Cunha, 2010)

En la clínica, esta entidad se presenta con elevación en las cifras de presión arterial y proteinuria después de la vigésima semana de gestación y puede perdurar hasta varias semanas después de parto. Puede estar asociada con otros signos y síntomas como: edema, alteraciones visuales, cefalea, vómitos y dolor epigástrico. En mujeres con preeclampsia, una vez que surgen convulsiones y/o coma, que no sean atribuibles a otras posibles causas, la patología se denomina eclampsia. Ambas enfermedades son más frecuentes en países en vías de desarrollo y no existe aún un tratamiento preventivo efectivo. (Rodríguez & Beltrán, 2016)

Los mecanismos fisiopatológicos que intentan explicar esta patología son una respuesta vascular anormal a la placentación con una elevación en las resistencias vasculares sistémicas, esto junto con trastornos en la coagulación, una agregación plaquetaria elevada y una significativa estimulación de mecanismos de inflamación y disfunción endotelial. (Herroeder, Schonherr, De Hert & Hollmann, 2011)

El sulfato de Mg ha sido utilizado en obstetricia desde 1906 y actualmente constituye la primera línea de elección para el manejo de los síntomas clínicos de preeclampsia y la prevención de la eclampsia. Debido a sus propiedades  $\text{Ca}^+$  antagonistas, el Mg disminuye la liberación de  $\text{Ca}^+$  por el retículo sarcoplásmico e inhibe la activación de la cadena ligera de la miosina, por lo que disminuye la contracción de músculo liso. Además, cuenta con la ventaja de disminuir las resistencias vasculares periféricas sin alterar el flujo



sanguíneo uterino ni comprometer la oxigenación fetal. Tiene también propiedades anticonvulsivantes ya que, al bloquear los receptores NMDA, aumenta el umbral de las convulsiones por eclampsia. Asimismo, estudios en flujometría doppler han demostrado vasodilatación cerebral y una reversión del vasoespasmo posterior al tratamiento con sulfato de Mg en pacientes grávidas. (Barbosa, Barbosa, Jucá & da Cunha, 2010)

En adición a tener un efecto directo sobre la vasculatura a nivel sistémico, cerebral y uterino, el Mg ha demostrado aumentar las concentraciones de dos potentes vasodilatadores endógenos: el factor relajante derivado del endotelio y el péptido relacionado al gen de la calcitonina; al mismo tiempo que disminuye las concentraciones circulantes de la endotelina-1, que es un potente vasoconstrictor endógeno, y de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), produciendo así una menor activación endotelial, una menor producción de vasopresina y un subsecuente efecto anti-hipertensivo. (Dean & Douglas, 2013) Además, datos experimentales señalan que por inhibición de la síntesis de tromboxano y por el antagonismo a los canales de  $Ca^{+}$ , el Mg atenúa la vasoconstricción inducida por peróxidos en cotiledones placentarios humanos. (Herroeder, Schonherr, De Hert & Hollmann, 2011)

Diversos estudios clínicos y meta-análisis han demostrado la efectividad del Mg en el manejo de la preeclampsia y la prevención de la eclampsia, así como su beneficio en comparación con otros tratamientos, como el coctel lítico (clorpromacina, prometazina y meperidina), diazepam, fenitoína, entre otros. En un inicio los resultados de los estudios comparando el uso de sulfato de Mg frente a otras drogas, como las mencionadas previamente, arrojaban resultados no significativos, esto debido a diferencias en los diseños de las investigaciones y a tamaños de muestra deficientes. Sin embargo, estudios recientes de estructura respetable y grupos muestras de miles, como el de Alexander et al han concluido que a las parturientas con preeclampsia leve se les debe administrar sulfato de Mg ante datos de progresión de la enfermedad (hiperreflexia, cefalea frontal, visión borrosa o dolor epigástrico) e incluso de manera profiláctica. (Dean & Douglas, 2013)

La preeclampsia severa se define como elevaciones sostenidas de la presión sistólica de al menos 160 mmHg y/o presiones diastólicas de al menos 110 mmHg, por un mínimo 6 horas y en asociación con proteinuria anormal. También se considera preeclampsia severa aquella en la que hay HTA en presencia de proteinuria severa (al menos 5g/24h) o alguna implicación de daño multiorgánico como: edema pulmonar, oliguria (<500 ml/24h), trombocitopenia (recuento plaquetario <100,000mm<sup>3</sup>), enzimas hepáticas alteradas asociadas a dolor persistente en epigastrio o síntomas persistentes severos del SNC como, alteración del estado mental, cefalea, visión borrosa o incluso ceguera. (Maulik, Chaudhuri, Mallick, Ghosh, Saha & Bisui, 2015)

Cuadro 8. Definición de preeclampsia leve y severa.

	Preeclampsia leve	Preeclampsia severa*
Presión arterial		
Sistólica	>140 mmHg	>160 mmHg
Diastólica	>90 mmHg	>110 mmHg
Proteinuria	>300 mg/24h	>5 g/24h
Neurológico	No	Alteración visual, cefalea, hipereflexia
Gastrointestinal	No	Dolor epigastrio/cuadrante sup der
Respiratorio	No	Edema pulmonar, cianosis
Hematológico	No	Trombocitopenia <100x10 <sup>9</sup> /L
Feto	No	Restricción de crecimiento fetal
Hepático	No	Disfunción hepática
*Uno o más de los siguientes debe estar presente.		

Fuente 21.

En el caso de la preeclampsia severa han sido cuatro los grandes estudios clínicos que evaluaron los efectos de Mg IV en la prevención de convulsiones por eclampsia, siendo probablemente el más importante de ellos el estudio MAGPIE (Magnesium sulphate for prevention of eclampsia trial); este estudio multicéntrico, internacional y randomizado, se llevó a cabo en 175 hospitales e involucró más de 10.000 mujeres con PA> 140/90 y proteinuria> 30mg/dl que recibieron sulfato de Mg IV vs placebo. El estudio demostró una disminución de un 58% del riesgo de convulsiones en las mujeres que recibieron Mg en comparación con aquellas que recibieron placebo, sin repercusiones adversas sobre la morbilidad materna o fetal. Revisiones posteriores, como la de Sibai et al y Cochrane apoyan los hallazgos del

MAGPIE, al igual que meta-análisis posteriores de estos estudios confirmaron que, aunque el uso de Mg rutinario en formas leves de preeclampsia es controversial, sí existe evidencia clara y contundente que su uso provee profilaxis significativa para convulsiones en casos de preeclampsia severa o eclampsia. (Dean & Douglas, 2013)

Cuadro 9. Criterios para la profilaxis con sulfato de Mg.

Criterios para profilaxis con sulfato de magnesio
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presión arterial mayor o igual a 140/90 mmHg luego de 20 semanas de gestación en una mujer no conocida como hipertensa crónica</li> <li>• Proteinuria de 2+ o más medida con varilla graduada en muestra de orina cateterizada</li> <li>• Creatinina sérica mayor a 1.2mg/dl</li> <li>• Plaquetas menores a <math>100 \times 10^9/L</math></li> <li>• Aspartato Transaminasa elevada dos veces por encima del límite superior del rango normal</li> <li>• Cefalea persistente o escotoma</li> <li>• Dolor medio epigástrico o dolor abdominal de cuadrante superior derecho persistente</li> </ul>

Fuente 21.

Existen dos regímenes bien conocidos y utilizados en la administración de sulfato de Mg en obstetricia que parecen tener eficacias comparables: el Zuspan de uso IV y el Pritchard de uso IM. El régimen IV es el más recomendado por la literatura. La duración del tratamiento no debe exceder las 24 horas y si la ruta de elección para la terapia de mantenimiento es la IV, la dosis normalmente no debe exceder la de 1g/h. (Maulik, Chaudhuri, Mallick, Ghosh, Saha & Bisui, 2015)

Ambos esquemas logran mantener los niveles séricos de Mg necesarios para la prevención y tratamiento de convulsiones en la paciente grávida con preeclampsia; estos deben mantenerse dentro del rango de 4.2-8.4 mg/dl, niveles séricos mayores pueden asociarse a efectos adversos por lo que es necesario siempre monitorizar varios parámetros clínicos para garantizar la seguridad en el uso de esta droga, como lo son: diuresis >25ml/h, reflejo patelar positivo, frecuencia respiratoria >12rpm y estabilidad en signos vitales (PA, FC, y estado de conciencia). (Barbosa, Barbosa, Jucá & da Cunha, 2010)

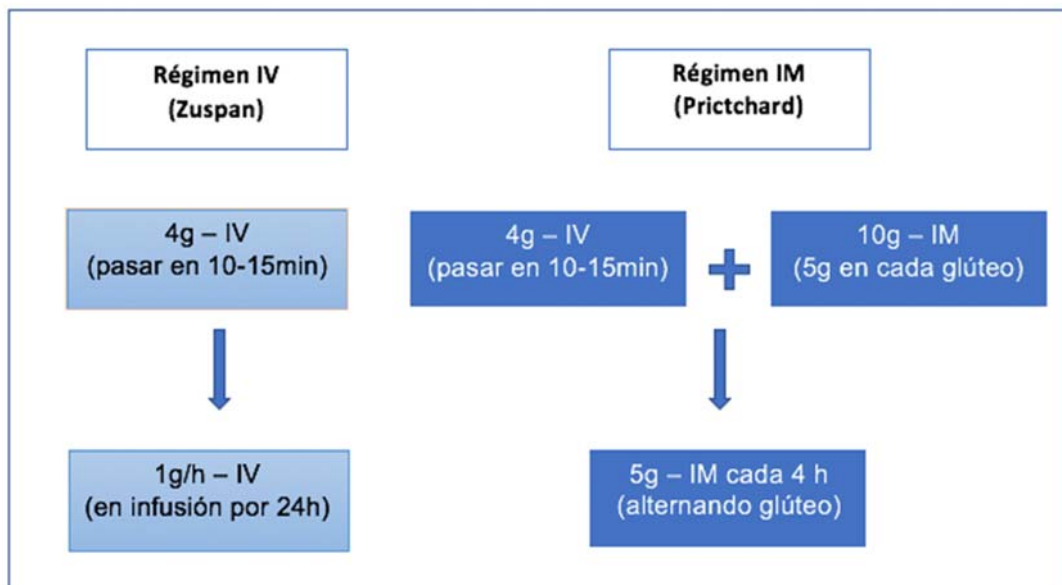


Figura 6. Regímenes para la administración de sulfato de Mg en el manejo de preeclampsia y eclampsia. Fuente 57.

La incidencia de efectos adversos en los esquemas de tratamiento con sulfato de Mg en obstetricia varía según el estudio; en el MAGPIE un 25% de las mujeres en el grupo que recibió Mg aquejó efectos adversos en comparación con un reporte de 5% en el grupo que recibió placebo. Se presentaron más efectos adversos en el esquema de administración IM que en el IV y el efecto adverso más frecuentemente reportado fue el rubor facial. Aunque el efecto adverso más temido del Mg en la profilaxis de pacientes con preeclampsia severa es la depresión respiratoria, su aparición es rara bajo un régimen con dosificaciones adecuadas, no obstante, si es significativamente mayor que en la población tratada con placebo. También se ha descrito que durante infusiones prolongadas de Mg (mayores a 48 horas) puede existir un aumento en el riesgo de hemorragia postparto y se ha relacionado en menor frecuencia con riesgo de hipotensión, letargia y menos comúnmente depresión respiratoria neonatal, ya que esta droga cruza la barrera placentaria. (Herroeder, Schonherr, De Hert & Hollmann, 2011)

### 3.1.2 Parto Pretérmino y Neuroprotección fetal

El parto pretérmino se define como aquel que sucede antes de las 37 semanas de gestación. Afecta el 5-18% de los embarazos y está asociado con un significativo riesgo de morbilidad neurológica y un aumento en la mortalidad neonatal temprana. (Rodríguez & Beltrán, 2016) La fisiopatología del parto pretérmino no ha sido completamente dilucidada, se sabe que existen factores tanto maternos como fetales tales como las infecciones (principalmente las intraamnióticas), alteraciones vasculares, sobre-distensión uterina, disminución en la actividad de la progesterona, alteraciones cervicales, estrés, activación endocrina fetal, entre otras. (Herroeder, Schonherr, De Hert & Hollmann, 2011)

La importancia del retraso del trabajo de parto, por al menos 48 horas, radica en que este es un periodo crítico para administrar esteroides antenatales y/o remitir a un centro especializado. El Mg se ha utilizado a nivel mundial como un agente tocolítico estándar; la dosis carga para esta finalidad es de 4-6 gramos IV a pasar en 15-30 min, seguido por una dosis de mantenimiento de 2-6g/h IV. (Barbosa, Barbosa, Jucá & da Cunha, 2010) El mecanismo subyacente a esta acción del Mg se atribuye a su papel de  $\text{Ca}^+$  antagonista natural ya que provoca una disminución del  $\text{Ca}^+$  intracelular, por lo que inhibe la actividad de la cadena ligera de la miosina y propicia la relajación de la musculatura lisa uterina; lo anterior se ha podido comprobar tanto in vivo como in vitro. No obstante, los resultados de estudios clínicos no han sido convincentes; se ha fallado en demostrar el beneficio del Mg en comparación con el uso de Nifedipino o placebo en el retraso del parto. Además, un meta-análisis de nueve estudios sobre los beneficios del Mg en la prevención del parto pretérmino concluyó que no hubo ventaja en comparación al control. (Herroeder, Schonherr, De Hert & Hollmann, 2011)

La parálisis cerebral se define como un grupo de trastornos permanentes del desarrollo del movimiento y la postura, que causan limitación de la actividad, atribuidos a trastornos no progresivos que ocurren durante el desarrollo cerebral fetal o infantil. Los trastornos motores de la parálisis cerebral pueden estar acompañados por alteraciones de sensación, percepción, cognición,

comunicación y comportamiento, así como epilepsia y problemas músculo esqueléticos secundarios. Esta enfermedad constituye la causa más frecuente de discapacidad motora infantil y tiene una prevalencia de dos por cada 1000 nacidos vivos. Los recién nacidos a término (mayor de 37 semanas de gestación) representan más de la mitad de los casos de parálisis cerebral ya que la tasa de nacimientos en este grupo es mayor, sin embargo, el principal factor de riesgo es la prematuridad extrema (menos de 32 semanas de gestación); la incidencia de parálisis cerebral aumentará conforme menor sea el peso al nacer o la edad gestacional. (Rodríguez & Beltrán, 2016)

En 1995 se documentó por primera vez la relación entre la exposición fetal al sulfato de Mg y la reducción en la incidencia de parálisis cerebral. Desde entonces se han realizado una variedad de ensayos clínicos intentando demostrar esta asociación. El estudio multicéntrico, controlado y a doble ciego BEAM (Beneficial effects of antenatal magnesium sulphate) demostró que no existe efecto beneficioso del uso de sulfato de Mg antenatal ante el riesgo combinado de parálisis cerebral moderada, severa o muerte, al administrársele a mujeres con riesgo inminente de parto entre las 24-31 semanas de gestación. Sin embargo, el sulfato de Mg sí disminuyó significativamente el riesgo de parálisis cerebral moderada o severa en los recién nacidos sobrevivientes (1.9% vs 3.5%) Este hallazgo fue confirmado por una revisión de bases de datos de Cochrane en la que se evaluaron cinco estudios clínicos y un total de 6,145 neonatos y se concluyó que el Mg antenatal administrado a mujeres en riesgo de parto pretérmino disminuye substancialmente el riesgo de parálisis cerebral. Hubo también una reducción significativa en la disfunción de la motora gruesa, sin embargo, la mortalidad y otros impedimentos neurológicos no se vieron modificados de forma estadísticamente significativa. Cabe mencionar que se desconoce todavía si el Mg podría tener el mismo efecto neuroprotector en recién nacidos a término; además hacen falta estudios que aclaren cuál es el régimen, tiempo de administración y condiciones óptimas en las que debe utilizarse este medicamento con fines de neuroprotección fetal. (Herroeder, Schonherr, De Hert & Hollmann, 2011)

El mecanismo por el cual el sulfato de Mg ejerce su acción neuroprotectora no está claro aún. Una hipótesis es que aumenta el flujo sanguíneo cerebral y sistémico por mecanismos ya mencionados anteriormente. Sin embargo, algunos estudios de imagen han puesto en duda esta hipótesis. Otra teoría es que aumenta la producción del factor neurotrófico derivado del cerebro, el cual tiene un efecto inhibitorio sobre los receptores NMDA y esto previene el daño neuronal. (Rodríguez & Beltrán, 2016)

Aunque no existe suficiente evidencia que apoye el uso de Mg como tocolítico en mujeres en riesgo de parto pretérmino, la administración antenatal de este medicamento debería ser considerada ya que existe evidencia de grado A que demuestra sus efectos neuroprotectores en neonatos de pretérmino. (Herroeder, Schonherr, De Hert & Hollmann, 2011)

### **3.2 Infarto agudo del miocardio**

Durante años se ha estudiado la relación entre el Mg y sus posibles beneficios en el IAM. El motivo de esto radica en las posibilidades teóricas de muchas de las acciones de este catión: induce vasodilatación coronaria y sistémica, mejora el metabolismo de los cardiomiocitos, limita el tamaño de la zona de isquemia y atenúa la lesión por daño oxidativo y reperfusión en el tejido miocárdico. Muchos de estos efectos protectores se le han adscrito al  $\text{Ca}^+$  antagonismo del Mg ya que la sobrecarga de  $\text{Ca}^+$  es la principal causa de muerte celular en el miocardio. (Bansal, 2015)

Las enzimas  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa y la  $\text{Ca}^+$  ATPasa son importantes reguladoras de la estabilidad de la membrana miocárdica y el Mg es un cofactor de ambas, por lo que tiene un papel importante en la regulación del flujo de iones a través de los canales voltaje-dependientes en las células miocárdicas. Se describe que el flujo de salida del  $\text{Na}^+$  por estos canales es altamente dependiente del Mg intracelular y se bloquea ante concentraciones elevadas de este. También concentraciones elevadas de Mg intra o extracelular tienen un efecto inhibitorio sobre los canales de  $\text{Ca}^+$  tipo T y L. (Baker, 2017)

Además del bloqueo de canales de  $\text{Ca}^+$  y  $\text{Na}^+$ , concentraciones crecientes de Mg disminuyen la actividad del componente rápido de entrada de los canales lentos rectificadores de  $\text{K}^+$ , impidiendo la entrada de  $\text{K}^+$  al interior de la célula. Asimismo, el Mg prolonga el periodo refractario absoluto y acorta el periodo refractario relativo, disminuyendo por lo tanto la incidencia de infartos relacionados a arritmias (Baker, 2017). También, el Mg inhibe la secreción de catecolaminas en las glándulas suprarrenales, disminuye las resistencias periféricas y puede funcionar como un agente antiagregante plaquetario y posiblemente trombolítico. (Alday, Uña, Redondo & Criado, 2005)

Se han realizado numerosos estudios clínicos acerca de este tema; entre los más destacados por el tamaño muestral, se encuentran el LIMIT 2 de 1992 (Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial) y el ISIS 4 (International Study of Infact Survival) de 1995. El LIMIT 2 contó con 2,316 pacientes con IAM en el que un grupo recibió 8 mmol de sulfato de Mg IV en 5 min, antes o durante la terapia trombolítica, seguido por una infusión de 65 mmol a pasar en las 24 horas posteriores y el otro grupo recibió placebo. El estudio evidenció una disminución de 24% en la mortalidad a los 28 días en el grupo tratado con Mg, además de una incidencia 25% menor de fallo cardíaca izquierda. (Fawcett, Haxby & Male, 1999)

El estudio ISIS 4 contó con una población de 58,500 pacientes con sospecha de IAM que fueron randomizados para recibir tratamiento con sulfato de Mg IV, 8 mmol en 15 min, seguidos por una infusión de 72 mmol a lo largo de 24 horas, o tratamiento estándar. Ambos grupos recibieron posteriormente terapia trombolítica según indicación. A los 35 días tras el ingreso hospitalario, hubo un aumento significativo de muerte por bradicardia, falla cardíaca y shock cardiogénico en el grupo que recibió Mg. (Fawcett, Haxby & Male, 1999)

Las diferencias entre ambos estudios han sido objeto de debate y parece que la más significativa en el diseño de ambos fue el momento de la administración del fármaco con respecto a la terapia trombolítica (previo a la reperfusión farmacológica en el primero y después de la trombolisis en el segundo) y la dosis del medicamento (en otros ensayos clínicos se ha



observado que el uso de dosis menores a 75 mmol tiene una reducción significativa en la mortalidad temprana de los pacientes). Además, en estudios previos se observó que el beneficio de la terapia con Mg en IAM se correlaciona mucho con el riesgo de mortalidad de los grupos. Se ha sugerido que en el ISIS 4 la mayoría de pacientes tenían bajo riesgo de mortalidad y por lo tanto era poco probable que se beneficiaran del tratamiento con Mg. (Alday, Uña, Redondo & Criado, 2005)

En los primeros minutos de la reperfusión, el  $\text{Ca}^+$  se acumula en el miocardio (particularmente en la mitocondria), hay depleción de fosfatos de alta energía y disfunción contráctil. Para que la protección miocárdica del Mg ocurra, las concentraciones del catión deben encontrarse elevadas antes de que ocurra la reperfusión, ya sea de forma espontánea o por medio de trombolisis, por lo que el momento de administración del Mg si resulta un factor crítico. Se ha demostrado que los efectos benéficos del Mg disminuyen cuando este se administra 1 hora luego de que ocurra la reperfusión y son máximos en los primeros minutos de esta. (Alday, Uña, Redondo & Criado, 2005)

Shechter et al realizó un estudio en 1995 valorando la terapia con Mg vs placebo en 194 pacientes con IAM de alto riesgo, que no eran candidatos a trombolisis. En él se evidenció un 17% de mortalidad en el grupo que recibió placebo comparado con 4% de mortalidad en el grupo que recibió Mg. Además, en el grupo que recibió Mg la mejoría en la fracción de eyección a las 72 horas fue mayor que en el grupo que recibió placebo. (Fawcett, Haxby & Male, 1999)

En 1996, una revisión realizada por Antman et al de los estudios controlados randomizados disponibles acerca del uso de sulfato de Mg en IAM concluyó que los pacientes con bajo riesgo de mortalidad en IAM y que se benefician de terapia trombolítica y aspirina probablemente tenga escaso beneficio de la terapia con Mg. Sin embargo, en pacientes con alto riesgo de mortalidad en IAM, que no sean candidatos para terapia trombolítica, la terapia con Mg puede ser de beneficio. Aunado a esto, en un editorial del Lancet, Cassells establece que los pacientes con IAM que tengan niveles disminuidos de Mg sérico deben recibir de forma estandarizada 10 mmol IV de sulfato de Mg

en bolo tras la administración VO de aspirina dentro de las 6 horas posteriores al evento agudo; exceptuando aquellos pacientes con hipotensión, bradicardia o bloqueo AV completo. (Fawcett, Haxby & Male, 1999)

Debido a la gran controversia entre los resultados de los estudios clínicos disponibles hasta el momento, en el 2002 se diseñó un ensayo clínico randomizado, multicéntrico, a doble ciego y placebo controlado con el propósito de aclarar la polémica de la utilidad de Mg en el IAM. El estudio llamado MAGIC (Magnesium in Coronaries) evaluó la administración IV de sulfato de Mg en pacientes con alto riesgo de mortalidad y mayores a 65 años o en aquellos que no eran candidatos para recibir terapia de reperfusión. En total se analizaron 6,213 pacientes que recibieron placebo o sulfato de Mg 2 gramos IV en 15 min, seguido por una infusión de 68 mmol (17 gramos) a lo largo de 24 horas. La terapia se administraba dentro de las primeras 6 horas del inicio de síntomas clínicos (tiempo promedio 3.8 horas) y antes de la angioplastia o fibrinólisis. Todos los pacientes recibieron además tratamiento estandarizado. El estudio concluyó que el tratamiento con Mg no tiene efectos beneficiosos en la mortalidad a 30 días ni en la incidencia de falla cardíaca. (Herroeder, Schonherr, De Hert & Hollmann, 2011)

Según una reciente revisión de bases de datos de Cochrane en la que se analizaron 26 ensayos clínicos que estudiaron el efecto del Mg IV en el IAM, no parece que este reduzca la mortalidad ya sea después de tratamiento temprano o tardío, después de recibir trombolisis o al utilizarse a altas dosis (más de 75mmol). Si puede reducir la incidencia de fibrilación ventricular, taquicardia ventricular o arritmias severas, pero puede también aumentar la hipotensión severa y la bradicardia. (Herroeder, Schonherr, De Hert & Hollmann, 2011)

Al examinar la información disponible que existe con respecto al tema, no hay evidencia que respalde el uso rutinario de Mg en pacientes con IAM en ningún nivel de riesgo, lo anterior cuenta con grado A de evidencia. (Herroeder, Schonherr, De Hert & Hollmann, 2011) Las guías de la AHA recomiendan únicamente utilizar sulfato de Mg ante hipomagnesemia documentada, sobretodo si existiera tratamiento diurético o ante un episodio de arritmia de

puntas torcidas asociado a QT largo (bolos de 1-2 gramos IV en 5 minutos). (Fauci et al, 2012)

### 3.3 Arritmias

Extensivas investigaciones, tanto en el laboratorio como en la clínica, han sido realizadas para definir el rol del Mg en la génesis y el tratamiento de las arritmias. Aunque las arritmias atriales y las ventriculares han sido asociadas con la hipomagnesemia, esta relación se torna complicada debido a la pobre correlación que existe entre la concentración sérica de Mg y la concentración de Mg en los miocitos y a la cercana interacción del Mg con el metabolismo del  $K^+$ ; las causas de depleción de Mg y  $K^+$  son similares, además la hipomagnesemia provoca lavado renal de  $K^+$ . No pareciera haber evidencia que la hipomagnesemia por si sola sea proarritmogénica o que la depleción miocárdica de Mg precipite arritmias; sin embargo, sí se conoce que la hipomagnesemia puede exacerbar arritmias mediadas por trastornos de  $K^+$  mediante interacciones complejas que modifican los potenciales de acción. (Baker, 2017)

Siendo un  $Ca^+$  antagonista, probablemente el mecanismo por el cual el Mg actúa como antiarrítmico sea bloqueando la corriente de entrada lenta del  $Ca^+$  a la célula, lo cual enlentece la actividad eléctrica de nodo sinoatrial, prolongando así la conductancia atrioventricular y finalmente incrementa el periodo refractario del nodo atrioventricular. (Herroeder, Schonherr, De Hert & Hollmann, 2011)

Actualmente los usos clínicos del Mg como antiarrítmico están limitados a la taquicardia ventricular polimórfica asociada a Qt largo (Puntas torcidas), arritmia por toxicidad digitálica y en arritmias refractarias a otros tratamientos, sobretodo si se asocian factores de riesgo para hipomagnesemia como hipocalcemia, uso de diuréticos y IAM. (Alday, Uña, Redondo & Criado, 2005)

Cabe destacar que estudios prospectivos pequeños, como el realizado por Moran et al reportó que el sulfato de Mg resultó superior que la amiodarona para cardiovertir taquiarritmias atriales agudas en pacientes críticamente enfermos. Además, otro estudio retrospectivo por Coleman et al que evaluó

pacientes normomagnesémicos, demostró una habilidad mejorada de la dofetilida para revertir exitosamente la fibrilación atrial y el flutter a ritmo sinusal al administrarse junto con 2 gramos de sulfato de Mg IV. Sin embargo, la mayoría de estos estudios son de calidad moderada y tuvieron grupos pequeños de pacientes, además aún falta por dilucidar la dosis óptima de Mg a utilizar, la mejor vía de administración (VO vs IV) y la duración ideal del tratamiento; por lo anterior, existe poca evidencia que apoye el uso rutinario de Mg en la cardioversión de la fibrilación atrial. De igual manera, aunque dos pequeños estudios demostraron una reducción e incluso supresión de episodios no sostenidos de taquicardia ventricular monomórfica tras la administración de Mg, aún no existe evidencia clínica sólida que recomiende el Mg en el tratamiento o la profilaxis de esta arritmia. (Baker, 2017)

Como se mencionó, la taquicardia de puntas torcidas se beneficia del tratamiento con sulfato de Mg. El mal funcionamiento de canales de  $K^+$  resulta en el retraso de la repolarización ventricular y en la inactivación de canales de  $Ca^+$ ; el influjo tardío de  $Ca^+$ , combinado con una repolarización prolongada, causan una posdespolarización temprana que conduce a la taquicardia de puntas torcidas asociando intervalos QT largos; el Mg atenúa estos cambios patológicos al inhibir la corrientes de  $Ca^+$ . (Baker,2017) Como medida urgente se debe administrar 2 gramos de sulfato de Mg (en niños 25-50mg/kg) como primera línea de tratamiento, seguido por una estabilización de electrolitos y esfuerzos para acelerar la frecuencia cardiaca basal. (James, 2009)

El uso de Mg también se encuentra bien establecido en el manejo de las taquiarritmias inducidas por digoxina. Los anticuerpos de digoxina son el tratamiento de primera línea para esta condición; sin embargo, en pacientes hipomagnesémicos, especialmente en aquellos susceptibles a este tipo de arritmia, la administración IV de Mg debe formar parte del tratamiento estándar inmediato hasta contar con la disponibilidad de los anticuerpos. (Herroeder, Schonherr, De Hert & Hollmann, 2011)

### 3.4 Asma y EPOC

#### 3.4.1 Asma

El asma se ha definido a través del tiempo como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias la cual se caracteriza por un aumento de la respuesta del árbol traqueo-bronquial a múltiples estímulos. Clínicamente el asma se manifiesta por el desarrollo de paroxismos de disnea, tos y sibilancias y en circunstancias poco frecuentes, los episodios agudos pueden tener un desenlace fatal. (Romero-Bonilla, 2014) Este es un desorden común que afecta a más de 12 millones de personas en Estados Unidos y es responsable por 1.8 millones de visitas a los servicios de emergencia cada año. Debido a esto, es acertado establecer que las exacerbaciones de asma son una causa importante de morbilidad, ausentismo escolar y ausentismo laboral. (Herroeder, Schonherr, De Hert & Hollmann, 2011)

El tratamiento de primera línea del asma se basa en la broncodilatación con agonistas de los receptores  $\beta_2$  adrenérgicos, bromuro de ipratropio y la acción antiinflamatoria de los corticoides sistémicos. Estos fármacos son recomendados con nivel de evidencia A en las guías de práctica clínica como GINA. En aquellos pacientes en los cuales la crisis asmática se cataloga como severa se continúan evaluando opciones terapéuticas para mejorar los resultados. (Catenaccio, Xavier, Artagaveytia, Speranza, Telechea & Giachetto, 2015)

Como ya mencionado anteriormente, el Mg produce relajación a nivel de músculo liso; fue Trendelenburg el primero que observó su efecto broncodilatador en vacas en 1912 y fue hasta 1936 que este fue valorado en humanos por Rosello y Pla. (Catenaccio, Xavier, Artagaveytia, Speranza, Telechea & Giachetto, 2015) Una variedad de datos experimentales sugieren que la broncodilatación inducida por Mg puede ser mediada por diferentes vías: atenuación de las contracciones musculares inducidas por  $Ca^{+}$ , inhibición de la transmisión neuromuscular colinérgica, efectos antiinflamatorios por la estabilización de células T, inhibición de la liberación de histamina por medio de la degranulación de mastocitos, potenciación de los  $\beta$ -agonistas al modular la

adenilato ciclasa y reversión de la depleción de Mg tras tratamiento  $\beta$ -adrenérgico. También existe evidencia que sugiere que la relajación del músculo liso vascular mediada por prostaglandinas puede ser dependiente de Mg; además las propiedades de sedación ligera que tiene el Mg resultan valiosas en el tratamiento de la ansiólisis durante la broncoconstricción aguda. (Herroeder, Schonherr, De Hert & Hollmann, 2011)

Reportes anecdóticos y una serie de estudios recientes han revivido el interés del uso del Mg como un adyuvante en el tratamiento broncodilatador estándar del asma. Su amplia disponibilidad, bajo costo y efectos adversos mínimos hace al Mg un potencial agente terapéutico atractivo para esta patología. Sin embargo, la disparidad entre pacientes, status clínico, protocolos terapéuticos y métodos de evaluación en los diferentes ensayos clínicos, aunado a muestras poblaciones pequeñas, han hecho difícil obtener conclusiones firmes acerca del lugar del Mg en el manejo de asma. (Alday, Uña, Redondo & Criado, 2005)

Cochrane realizó una revisión sistemática en el año 2009 que incluyó siete estudios clínicos controlados (cinco realizados en adultos y dos en niños), contando con una población total de 665 pacientes, en el cual se comparó la eficacia del sulfato de Mg IV vs placebo como coadyuvantes en la terapia estándar de crisis de asma moderadas o severas ( $\beta$ -agonistas y corticoesteroides sistémicos). En la mayoría de los estudios se definió la severidad de las crisis de acuerdo con criterios espirométricos. Al analizarse los resultados, no hubo diferencias significativas en la variable primaria (admisión hospitalaria) entre los pacientes que recibieron sulfato de Mg y los que recibieron placebo. Al realizarse el análisis de los resultados en función de la severidad, el subgrupo de asma grave tratado con una sola dosis de sulfato de Mg (2 gramos IV en adultos y 25-100mg/kg IV en niños, a pasar en 20-35 min) sí presentó menor riesgo de hospitalización; no se observaron beneficios sobre la hospitalización en el grupo de asma moderado. En cuanto a las variables secundarias: pico espiratorio forzado (PEF) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $VEF_1$ ), en el análisis global no se encontraron diferencias

significativas entre los grupos de Mg y placebo, sin embargo, en el análisis según severidad, el grupo con exacerbación severa presentó una mejoría del 9,8% en el VEF<sub>1</sub> y de 52,3L/min en el PEF. Los autores concluyeron que no hay evidencia para el uso rutinario de Mg IV en todos los pacientes asmáticos, sin embargo parece haber beneficio al administrársele a pacientes con crisis severas y agudas de asma. Además, no se encontraron diferencias entre las poblaciones de adultos y niños en los efectos del uso de sulfato de Mg IV. (Catenaccio, Xavier, Artagaveytia, Speranza, Telechea & Giachetto, 2015)

En 2014 se publicó el 3Mg Trial, un estudio clínico randomizado y controlado realizado en el Reino Unido que evaluó el uso de sulfato de Mg, tanto IV como nebulizado, en crisis de asma severa en adultos en comparación a placebo. El ensayo incluyó 1.109 pacientes, mayores de 16 años y divididos en tres grupos que recibirían: Mg IV, Mg nebulizado y placebo; todos los grupos también recibieron terapia estándar. En los resultados, no se encontraron diferencias significativas entre las tasas de admisión hospitalaria ni en la sensación de dificultad respiratoria en los pacientes tratados con Mg IV o nebulizado vs placebo; además los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo tratado con Mg IV en comparación con el grupo tratado con Mg nebulizado. En conclusión, los autores fueron incapaces de demostrar un beneficio clínico significativo del uso de sulfato de Mg IV en crisis agudas severas de asma, asimismo el Mg nebulizado falló en demostrar ser más efectivo que el placebo. (Catenaccio, Xavier, Artagaveytia, Speranza, Telechea & Giachetto, 2015)

Otra revisión de Cochrane que incluyó seis ensayos clínicos (tres adultos, dos pediátricos y un mixto) con un total de 296 pacientes estudiados, falló en proveer evidencia convincente que la adición de sulfato de Mg nebulizado (95-385mg) a la terapia inhalatoria convencional con  $\beta$ -agonistas mejore el desenlace de los pacientes en crisis agudas de asma. En comparación con el tratamiento  $\beta$ -agonista por sí solo, hubo mejoría de la función pulmonar en aquellos pacientes con asma severa que recibieron sulfato de Mg inhalado como coadyuvante, sin embargo la heterogeneidad entre los

estudios analizados fue muy considerable, esto en cuanto a la dosis total de Mg nebulizado aplicada (ya que esta dependía del número de nebulizaciones administradas) y a las cointervenciones realizadas, como la adición de corticoesteroides a la terapia. En resumen, el sulfato de Mg inhalado como terapia única no arrojó beneficios en la función pulmonar en comparación con la terapia con  $\beta$ -agonistas, ni tampoco modificó la tasa de admisiones hospitalarias; además, el uso de sulfato de Mg nebulizado en combinación con  $\beta$ -agonistas, tampoco resultó en diferencias significativas en parámetros espirométricos ni en la necesidad de hospitalización. (Herroeder, Schonherr, De Hert & Hollmann, 2011)

Un meta-análisis que valoró cinco estudios randomizados y controlados en población pediátrica con asma aguda moderada – severa, para un total de 182 niños estudiados, sí pudo asociar el uso de sulfato de Mg IV con una disminución en el riesgo absoluto de hospitalización, una disminución del riesgo de broncoconstricción persistente y una mejoría significativa en la escala de sintomatología. Cabe destacar que debido a que diferentes dosis fueron administradas (25-40-75mg/kg) y a que la relación dosis/respuesta fue distinta entre los estudios, futuras investigaciones se deberían enfocar en definir el régimen de dosis óptimo para niños. (Herroeder, Schonherr, De Hert & Hollmann, 2011)

Aunque el Mg no pareciera tener efectos benéficos en el asma crónica estable, sí existe evidencia que el Mg IV puede ser ventajoso en la hiperreactividad bronquial y se ha descrito que las infusiones continuas de este fármaco puede facilitar la extubación temprana en pacientes que no responden a la terapia broncodilatadora convencional. Aunque la guía de práctica clínica GINA no recomienda rutinariamente el uso de sulfato de Mg IV, lo consideran una alternativa como coadyuvante de la terapia habitual con broncodilatadores en las crisis asmáticas severas que amenacen la vida o cuando la crisis permanezca categorizándose como severa después de una hora de recibida la terapia convencional, esto como recomendación clase II, nivel de evidencia A. Se sugiere además administrar el salbutamol nebulizado con sulfato de Mg



isotónico ya que aporta mayor beneficio que al administrarse en solución salina. (Catenaccio, Xavier, Artagaveytia, Speranza, Telechea & Giachetto, 2015)

### 3.4.2 EPOC

La enfermedad pulmonar obstructiva es una entidad clínica caracterizada por una obstrucción bronquial, en su mayoría irreversible, secundaria a factores como: un proceso inflamatorio subyacente, contracción anómala de la fibra muscular lisa bronquial y presencia excesiva de moco notablemente viscoso y difícil de movilizar, ya sea mediante la tos o el movimiento ciliar del epitelio bronquial. (Abreu, Hernández, Abreu, Martín & Jiménez, 2006) Lo anterior resulta en la pérdida del retroceso elástico del parénquima pulmonar llevando a una hiperinsuflación pulmonar. La inflamación que ocurre en esta patología es consecuencia de una respuesta protectora contra toxinas inhaladas que resulta amplificada y que conduce tanto a inflamación persistente, como a un daño estructural que permanecen aún tras el cese de la exposición al agente agresor, llevando así a una obstrucción crónica de la vía aérea. (Shivanthan & Rajapakse, 2014)

Durante las exacerbaciones del EPOC se produce un empeoramiento de la obstrucción bronquial, con la consiguiente alteración del proceso de hematosis y la posibilidad de que se origine insuficiencia respiratoria. Las exacerbaciones suelen ocurrir después de infecciones, irritación y cambios en la temperatura del ambiente; frecuentemente se asocian con un aumento de neutrófilos o infiltración de eosinófilos, dependiendo de la severidad. En exacerbaciones leves hay un incremento mínimo de la limitación al flujo de aire mientras que en exacerbaciones severas se afecta el intercambio gaseoso pulmonar, esto debido a un desajuste en la ventilación perfusión y la fatiga de los músculos respiratorios. La inflamación de la vía aérea, aunado a edema, hipersecreción mucosa y a la broncoconstricción, son las características más distintivas de una exacerbación de EPOC y, en combinación, resultan en una vasoconstricción pulmonar arteriolar que impide la perfusión. (Shivanthan & Rajapakse, 2014)

El tratamiento del EPOC agudizado debe dirigirse a la patogénesis y a revertir los potenciales factores precipitantes, especialmente las infecciones. Clásicamente se han utilizado los broncodilatadores inhalados beta agonistas de acción corta a dosis elevadas como piedra angular del tratamiento, además del uso de esteroides sistémicos, antibióticos, oxígeno y en caso de acidosis respiratoria grave la ventilación mecánica asistida, ya sea invasiva o no invasiva, puede llegar a ser necesaria (Shivanthan & Rajapakse, 2014). Dentro de los broncodilatadores más utilizados están los beta simpaticomiméticos, como el salbutamol y la terbutalina en asociación o no a un anticolinérgico, como el bromuro de ipratropio. Si bien los broncodilatadores tienen un efecto mucho más limitado que en el asma, su administración en EPOC se acompaña de una mejoría de la disnea y de las alteraciones gasométricas que estos pacientes presentan, sobretodo en las agudizaciones. Dicha mejoría se debe no sólo a su efecto relajante sobre la fibra muscular lisa bronquial, sino también a la capacidad de reducir la hiperinsuflación pulmonar mediante la disminución de la capacidad residual funcional y, por lo tanto, de la compresión dinámica de la vía aérea. (Abreu, Hernández, Abreu, Martín & Jiménez, 2006)

Debido al efecto broncodilatador discreto del sulfato de Mg IV, descrito principalmente en asma agudizada refractaria al tratamiento convencional, ha surgido interés en estudiar las posibles utilidades de esta droga (por vía intravenosa o inhalada) en el tratamiento del EPOC, sin embargo, los estudios han sido escasos y poco concluyentes. Abreu et al, por ejemplo, concluyó que el Mg IV no tiene efecto sobre el FEV<sub>1</sub> a los 15-30-45 min, aunque si observó que este potenció los efectos broncodilatadores de los β<sub>2</sub> agonistas inhalados. (Shivanthan & Rajapakse, 2014)

Skorodin et al sostuvo un estudio randomizado, controlado, a doble ciego en el que demostró que el uso de sulfato de Mg IV después de la administración de β<sub>2</sub> agonistas nebulizados es seguro y de eficacia modesta; se evidenció una mejoría del 24% en el flujo espiratorio máximo inicial en el grupo que recibió Mg comparado a placebo, así como una reducción en la hiperinsuflación pulmonar y una mejoría en la fuerza muscular. Sin embargo, no hubo diferencias

significativas en las escalas de disnea, tasas de admisión hospitalaria o readmisiones a servicios de emergencia entre los dos grupos. (Herroeder, Schonherr, De Hert & Hollmann, 2011)

Con respecto al uso inhalado de sulfato de Mg en EPOC, los ensayos existentes del tema han fallado en demostrar algún beneficio. Como un broncodilatador nebulizado el bromuro de ipratropio ha sido claramente más efectivo y superior que el Mg, por lo que actualmente no existe evidencia para apoyar su uso. (Shivanthan & Rajapakse, 2014)

El lugar del sulfato de Mg IV en el tratamiento de las exacerbaciones agudas del EPOC permanece incierto y actualmente su uso no está recomendado por las guías de manejo; sin embargo persiste siendo utilizado en la práctica clínica en pacientes refractarios al tratamiento estándar. Aun así, al día de hoy, los ensayos clínicos con respecto al tema son muy escasos y las muestras de estudio en ellos han sido muy pequeñas. A pesar de que existe alguna evidencia de mejoría en la dinámica de los flujos con la administración IV de Mg al compararle con placebo, el ipratropio inhalado siempre demuestra ser superior a este en parámetros objetivos como gases arteriales. Sin embargo, el sulfato de Mg si puede potencialmente jugar un rol en aumentar el efecto broncodilatador de los  $\beta_2$  agonistas, lo cual amerita mayor evaluación en estudios futuros ya que es una droga con un perfil de seguridad bastante satisfactorio. (Shivanthan & Rajapakse, 2014)

### **3.5 Neuroprotección**

El Mg es capaz de cruzar la barrera hemato-encefálica en animales y humanos y aunque sus niveles séricos no pueden ser correlacionados con confianza con aquellos en el LCE, se ha sugerido que el Mg podría tener efectos benéficos en varios desórdenes neurológicos en personas; esto debido a los diversos roles descritos de este catión en la función celular y a la extensa información recolectada mediante experimentación en modelos in vivo en donde ha sido demostrado que tiene un papel en la modulación de la respuesta neuroinflamatoria. (Davies , 2018)

Al Mg se le atribuyen propiedades neuroprotectoras tales como la relajación de arterias y arteriolas cerebrales de forma dosis dependiente. Además, en modelos animales se ha visto que ofrece protección neuronal a través de una depresión directa del metabolismo de la glucosa, el bloqueo de la liberación de neurotransmisores excitatorios como el glutamato y la inhibición de enzimas  $\text{Ca}^+$  dependientes, logrando así propiedades anti-excitotóxicas y previniendo la apoptosis celular. También, se describe que al antagonizar los receptores NMDA, el Mg inhibe potenciales postsinápticos y pareciera suprimir la formación de radicales libres tras la injuria tisular. En conjunto, estos efectos son considerados protectores del tejido cerebral dañado al prevenir que ocurra citotoxicidad post-isquémica. (Sommer, Weidinger, Wolf, Buchfelder & Schmitt, 2017)

Con respecto a los ACV, un estudio clínico multicéntrico llamado IMAGES (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke) evaluó el beneficio del tratamiento con Mg IV en pacientes con ACV agudos. Se contó con un total de 2,589 pacientes que recibieron Mg IV (16 mmol en 15 min y luego 65 mmol en 24 horas) vs placebo; en promedio la administración del Mg se realizó 12 horas tras el inicio de los síntomas. Los resultados revelaron que no hubo diferencia en mortalidad o discapacidad permanente a los 90 días entre ambos grupos. Ya que en este momento existía poca evidencia con respecto al periodo ventana que proporcionara la eficacia máxima de neuroprotección en los ACV, se asumió que el periodo más prometedor para la administración de Mg se encontraba dentro de las primeras 3 horas de iniciados los síntomas de isquemia. (Sommer, Weidinger, Wolf, Buchfelder & Schmitt, 2017)

Para esclarecer lo anterior, se llevó acabo el estudio FAST-MAG (Field Administration of stroke therapy – Magnesium) en donde se incluyeron 1700 pacientes a los que de igual manera se les administró de forma randomizada Mg IV vs placebo. Sin embargo, en este estudio se inició una dosis carga de Mg IV administrada por personal prehospitalario (paramédicos), en promedio 2 horas después de iniciados los síntomas de isquemia cerebral y se continuó con una infusión de Mg durante 24 horas una vez realizada la admisión hospitalaria.

Aunque la aplicación del Mg se dio en el periodo ventana óptimo, los resultados de este ensayo tampoco pudieron demostrar una mejoría estadísticamente significativa en cuanto a discapacidad o mortalidad a los 90 días en los pacientes que recibieron Mg IV con respecto a los que recibieron placebo. Dentro de las explicaciones para los resultados mencionados se postula que es bien sabido que un aumento de la PA mejora la recuperación tras un ACV, y la administración de Mg puede inducir hipotensión leve a moderada, por lo que este aún persiste siendo un tema de debate, ya que se dice que los efectos netos observados en estos estudios podrían ser una combinación entre la neuroprotección brindada por el Mg y la injuria también causada por este al provocar una disminución de la perfusión al tejido isquémico. En la actualidad el uso de Mg como neuroprotector no se encuentra recomendado en el manejo agudo de los ACV isquémicos (nivel del evidencia A, clase III AHA). (Saver, Starkman, Eckstein, Stratton & Pratt, 2015)

Un área de gran interés para las propiedades neuroprotectoras del Mg han sido las hemorragias subaracnoideas tras la ruptura de aneurismas. Esta patología se asocia con una alta morbimortalidad, resultando en discapacidad permanente en al menos 30% de los casos, principalmente por infartos cerebrales. Uno de los factores más importantes asociado a un desenlace clínico desfavorable es el vasoespasmo agudo o el tardío. El vasoespasmo se comporta como un proceso bifásico, con una fase aguda en entre los 10 min y las 4 horas del sangrado inicial y una fase más retardada y crónica con síntomas isquémicos que sucede desde el día 3 al 14. (Sommer, Weidinger, Wolf, Buchfelder & Schmitt, 2017)

Se ha desarrollado una variedad de tratamientos con el objetivo de lograr una relajación del músculo liso de las arterias cerebrales para así prevenir el vasoespasmo y evitar infartos. Dentro de estas drogas se encuentran los  $\text{Ca}^+$  antagonistas como el nimodipino, las estatinas y los antagonistas de los receptores de endotelinas. Debido a que los resultados de dichos tratamientos son controversiales no se ha desarrollado una terapia estandarizada para la prevención y el tratamiento del vasoespasmo cerebral; el Mg al ser un

importante  $\text{Ca}^+$  antagonista fisiológico ha sido sugerido como agente terapéutico para dicha finalidad. El estudio placebo controlado MASH (Magnesium Sulphate in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Trial), describió que el uso IV de Mg como coadyuvante del nimodipino puede disminuir la mortalidad y el riesgo de isquemia retardada hasta en un 34%; en este ensayo clínico se administró sulfato de Mg 64mmol/d IV dentro de los primeros cuatro días del sangrado y hasta dos semanas después de la oclusión del aneurisma. Sin embargo, grandes ensayos clínicos posteriores como el IMASH (incluyendo 327 pacientes) y el MASH II (incluyendo 1204 pacientes) fallaron en reproducir estos efectos beneficiosos bajo las mismas condiciones clínicas. A lo anterior se le han atribuido factores como falta de homogeneidad en los grupos de pacientes y en la metodología: el tiempo de inicio del tratamiento desde el sangrado inicial, dosis de Mg IV administradas, duración de la terapia y concentraciones insuficientes de Mg en el LCE para alcanzar efectos neuroprotectores. Es por lo anterior que en la actualidad las guías de manejo para hemorragia subaracnoidea aneurismática persisten describiendo como incierto el valor de otros  $\text{Ca}^+$  antagonistas diferentes al nimodipino. (Sommer, Weidinger, Wolf, Buchfelder & Schmitt, 2017)

Las lesiones cerebrales traumáticas son una de las principales causas de mortalidad y morbilidad alrededor de mundo. El trauma cerebral tiene una fisiopatología compleja en donde un evento primario se caracteriza por muerte neuronal, isquemia y edema cerebral. Este evento primario va a ser seguido por insultos secundarios de naturaleza multifactorial que exacerban el daño neurológico. (Davies, 2018)

A pesar de que la evidencia experimental en modelos preclínicos en cuanto a los efectos neuroprotectores de Mg en el trauma cerebral es muy importante y señala hacia efectos favorables, los resultados de varios ensayos clínicos han arrojado información controversial. Mientras que varios estudios con poblaciones pequeñas, como el realizado por Dhandapani et al, han descrito resultados beneficiosos, ensayos clínicos más grandes, como el de Temkin et al han fallado en demostrar que la terapia con sulfato de Mg IV tenga

beneficios en cuanto a mortalidad, convulsiones, funcionalidad, o desempeño neuropsicológico seis meses después de la injuria. Actualmente sigue existiendo la necesidad de realizar nuevos ensayos clínicos con poblaciones de estudio más numerosas para poder evaluar con mayor certeza el papel del Mg IV en el tratamiento del trauma cerebral y espinal. (Davies, 2018)

Cuadro 10. Dosificación del sulfato de Mg IV en adultos.

<b>Dosificación de Sulfato de Magnesio en Adultos</b>	
Preeclampsia o eclampsia	4-6g IV dosis carga a pasar en 15-20 min (5min en casos severos), seguidos de 1-2g IV infusión continua o 4-5g IM en cada glúteo cada 4 horas
Arritmia puntas torcidas	Sin pulso: 1-2g IV a pasar en 5-20 min Con pulso: 1-2g IV a pasar en 5-60 min
Asma	Exacerbación severa o que pone en riesgo la vida (uso fuera de ficha técnica): 2g IV a pasar en 30-60 min
Deficiencia severa de Mg	1-2g/h IV por 3-6 horas, seguidos de 0.5-1g/h IV como requerido
Se prefiere administración lenta de sulfato de magnesio IV en pacientes estables. Insuficiencia renal requiere monitoreo cercano de signos de hipermagnesemia	

Fuente 37.

## CAPÍTULO 4: Utilidades de la coadyuvancia del sulfato de magnesio IV en el periodo perioperatorio.

### **4.1 Disminución de requerimientos anestésicos y analgésicos perioperatorios**

El dolor postoperatorio es un aspecto fundamental cuando se busca alcanzar un desenlace posoperatorio armonioso, tranquilo y cómodo para el paciente. A pesar de los avances de la medicina moderna, minimizar la experiencia física y psicológica del dolor aún resulta un reto para el anestesiólogo. (Matute & Montero, 2017)

El dolor tras un procedimiento quirúrgico es causado por la inflamación de los tejidos dañados y/o por la injuria directa a células nerviosas. Diferentes factores se asocian al dolor postoperatorio y se pueden clasificar en dos grupos: los relacionados al paciente y los relacionados a la cirugía. Los factores relacionados al paciente incluyen experiencias de dolor previas y factores sociales, étnicos, psicológicos, genéticos y de género. Los factores relacionados a la cirugía incluyen el tipo de técnica, tanto anestésica como quirúrgica. (Haryalchi, Abendizade, Khanaki, Mansou & Zadeh, 2017)

Aunque la estimulación de las fibras del dolor y la transmisión de señales nerviosas al cerebro sea la misma en todos los humanos, la percepción y el control del dolor puede variar entre poblaciones. Esto se debe a que la percepción, expresión y control del dolor son comportamientos aprendidos y resultan específicos para cada cultura; algunas etnias toleran el dolor mejor que otras e inclusive en varias el dolor es concebido como una experiencia aceptable y hasta placentera. Es así como la percepción del dolor dependerá de una combinación de componentes emocionales, cognitivos y sensoriales. Es importante destacar también que la expresión de distrés del paciente es el indicador más importante de intensidad y percepción del dolor, y esta también puede diferir entre diferentes grupos culturales. (Ghaffaripour, Mahmoudi & Rahimi, 2016)



El principal objetivo del manejo del dolor postoperatorio es disminuir los requerimientos de drogas analgésicas para poder reducir la incidencia de sus efectos adversos, mientras se logra brindar un alivio adecuado al paciente. Cabe recalcar que el alivio del dolor postoperatorio se traduce en movilización temprana, estancias hospitalarias más cortas, disminución de costos hospitalarios y en una mayor satisfacción del paciente. (Taheri, Haryalchi, Ghanaie & Arejan, 2015) Estudios reportan que hasta 66% de los pacientes hospitalizados para cirugía, ya sea de tipo ortopédica, general, ginecológica o neurocirugía, experimentan dolor moderado a severo hasta el momento del egreso y que la misma intensidad de dolor puede persistir hasta dos semanas tras el alta hospitalaria. Asimismo, otro estudio estadounidense realizado en 2010 evidenció que 25-65% (dependiendo del tipo de cirugía realizada) de los pacientes que se sometieron a cirugía ambulatoria experimentaron dolor de intensidad moderada a severa al egreso, lo cual llevó a los pacientes a describir su experiencia perioperatoria como poco satisfactoria. (Mitra, Carlyle, Kodumudi, Kodumudi & Vadivelu, 2018)

Es importante resaltar también que el dolor posoperatorio tiene consecuencias físicas y psicológicas, como por ejemplo el aumento de la actividad del sistema nervioso simpático y estados de miedo y ansiedad. Estos factores pueden complicar y retrasar el proceso de recuperación. Una analgesia posoperatoria inadecuada impacta negativamente el nivel de satisfacción del paciente y se ha visto que contribuye al incremento de readmisiones hospitalarias, resultando en un aumento de costos. Es por esto que agencias reguladoras han identificado el alivio del dolor como uno de los principales indicadores de calidad dentro de los sistemas de salud, por lo que es primordial, tanto para el anestesiólogo como para otros profesionales en salud, aprender a brindar un manejo analgésico efectivo y eficiente. (Castro & Cooney, 2017)

El manejo del dolor continúa siendo un problema no resuelto de forma satisfactoria en la medicina y requiere de la selección de agentes y técnicas (tanto farmacológicas como no farmacológicas) que sean efectivas y seguras. El algoritmo del tratamiento del dolor está basado en la premisa de que entre

más intenso sea el dolor, la potencia del analgésico brindado debe ser mayor, a esto se le conoce como la escalera analgésica. El primer escalón de esta escalera está ocupado por el acetaminofén y los AINES, el segundo por opioides débiles y el tercero por opioides potentes. (Bujalska, Tatarkiewicz, Kulik, Filip & Naruszewicz, 2017)

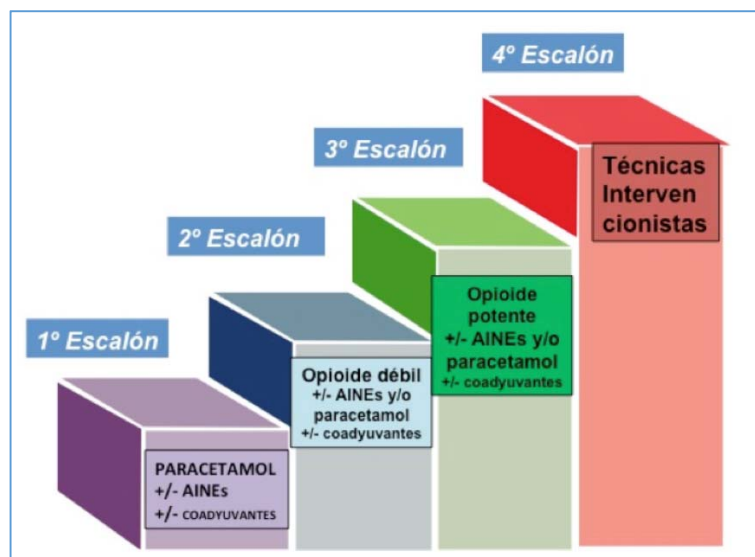


Figura 7. Escalera analgésica de la OMS. Fuente 12.

Los opioides se introdujeron en la década de los 60 y actualmente siguen siendo los analgésicos de mayor potencia; en humanos producen alivio del dolor al reducir la intensidad de las señales dolorosas al actuar principalmente sobre los receptores de opioide  $\mu$  acoplados a proteínas G que se localizan tanto en SNC como en el periférico. (Bujalska, Tatarkiewicz, Kulik, Filip & Naruszewicz, 2017)

Además de proveer analgesia, los opioides aportan estabilidad hemodinámica durante la cirugía al suprimir el sistema simpático por lo que se han vuelto parte esencial de la anestesia balanceada junto con la hipnosis y la inmovilidad. Desafortunadamente, aunque la analgesia brindada por los opioides es altamente efectiva también cuenta con desventajas importantes que limitan su efectividad, por ejemplo, su uso repetitivo a largo plazo causa tolerancia por desensibilización y adicción vinculable con fuertes síntomas de abstinencia, tanto somáticos como afectivos. Además, estas drogas no son de

utilidad en el manejo del dolor neuropático y su uso también puede ocasionar hiperalgesia, la cual puede evolucionar a síndromes de dolor crónico. Otros efectos adversos mejor conocidos de los opioides son: depresión respiratoria, prurito, náuseas, vómitos, retención urinaria, constipación, reducción del gasto cardiaco, mareos, somnolencia y rigidez de corta duración en músculos centrales. Un efecto adverso poco conocido es que su uso puede ocasionar debilidad de los músculos faríngeos lo que contribuye a la presencia de patrones ventilatorios obstructivos, principalmente en pacientes obesos. (Mulier, 2017)

En la actualidad, el creciente número de pacientes quirúrgicos tolerantes a los opioides debido a un uso abusivo de estos (tanto ilícito como bajo prescripción médica) es alarmante y complica la tarea del anestesiólogo de asegurar un manejo adecuado del dolor agudo posoperatorio. A raíz de esto, la comunidad médica internacional ha volcado su atención en reducir el uso inadecuado y el abuso de opioides al buscar alternativas analgésicas que favorezcan un control del dolor óptimo en el que no se dependa primariamente de estas drogas. (Mitra, Carlyle, Kodumudi, Kodumudi & Vadivelu, 2018)

Proveer un alivio adecuado del dolor agudo posoperatorio, sin causar detrimento de la ventilación y la movilización temprana, representa un gran reto y aunque los opioides juegan un papel primordial en tratamiento del dolor moderado a severo, los analgésicos no opioides, los coadyuvantes analgésicos y las técnicas de anestesia regional son también componentes integrales de una analgesia efectiva. Es por esto que cada vez se enfatiza más en la práctica de la analgesia multimodal para brindar alivio, minimizar los requerimientos medicamentosos y prevenir los efectos indeseables de los opioides. El manejo multimodal del dolor involucra el uso de dos o más agentes farmacológicos o técnicas analgésicas, que tengan como objetivo diferentes receptores en las vías del dolor. (Castro & Cooney, 2017)

La analgesia multimodal es una parte muy importante del enfoque de la analgesia preventiva. La analgesia preventiva se utiliza a lo largo de todo el periodo perioperatorio (incluso antes de la inducción anestésica) y tiene como

objetivo reducir las consecuencias fisiológicas de la activación de nociceptores ante estímulos dolorosos, de manera que se prevenga el establecimiento de procesamientos alterados a nivel del SNC. Con el crecimiento y fortalecimiento de los programas de cirugía ambulatoria se ha intensificado la necesidad de explorar otras opciones analgésicas efectivas para que, mediante el abordaje multimodal del dolor, permitan reducir las necesidades de opioides y alcanzar recuperaciones postanestésicas seguras y tiempo efectivas. (Castro & Cooney, 2017)

Los coadyuvantes anestésicos son un grupo heterogéneo de drogas que son administradas concomitantemente con los anestésicos y analgésicos para aumentar su efectividad. Diferentes compuestos como la clonidina, la dexmedetomidina, la ketamina y el sulfato de Mg han sido propuestos como coadyuvantes anestésicos debido a sus efectos perioperatorios favorables, ya sea sobre las dosis intraoperatorias necesarias de anestésicos, la estabilidad hemodinámica que aportan en el intraoperatorio o por sus efectos analgésicos sinérgicos durante el intra y el postoperatorio. (Rodríguez-Rubio, Nava, Solís & Jordan, 2017)

Durante los inicios del siglo XX, el sulfato de Mg fue propuesto como anestésico general debido a sus propiedades depresoras del SNC. Sin embargo, no fue posible demostrar esta hipótesis con certeza ya que era fuertemente cuestionado que el Mg IV penetrara la BHE en cantidades suficientes para ejercer un efecto central. Posteriormente, evidencia publicada en la década de los 60 estableció que, aunque altas dosis de Mg IV podían en efecto ocasionar depresión central, esto podía explicarse por causas distintas a un potencial efecto anestésico, como por ejemplo a parálisis periférica, narcosis por ventilación inadecuada, hipoxia, hipercapnia, o falla circulatoria. (Rodríguez-Rubio, Nava, Solís & Jordan, 2017)

Finalmente, a final de la década de los 80, Thompson et al llevó a cabo un experimento en donde se anestesiaron ratas con halotano y concomitantemente se les administró Mg; el estudio demostró que era posible lograr una reducción de hasta un 60% de la CAM del halotano en las ratas y

que dicha disminución en los requerimientos de halotano no podía atribuírsele a otras causas como depresión cardiovascular, respiratoria o neuromuscular. Por lo tanto, este experimento demostró que los efectos anestésicos del Mg se debían, en efecto, a una acción de origen central. (Rodríguez-Rubio, Nava, Solís & Jordan, 2017)

Fue hasta 1996 que Tramer et al investigó por primera vez acerca del uso de Mg IV como coadyuvante anestésico y analgésico en pacientes quirúrgicos. Desde entonces numerosos estudios clínicos y meta-análisis han sido llevados a cabo para investigar sus diferentes utilidades en anestesiología, con resultados controversiales hasta la actualidad. (Tramer, Schneider, Marti & Rifat, 1996)

El Mg tiene numerosas propiedades que lo vuelven sumamente relevante en la práctica diaria de la anestesiología; en primer lugar, es un ion esencial en múltiples reacciones bioquímicas, por lo que su deficiencia puede causar alteraciones clínicas importantes, tanto en el perioperatorio como en unidades de cuidado crítico, que es vital que el anestesiólogo sepa reconocer y tratar. Es primordial también recalcar que el extensivo uso del sulfato de Mg en la práctica de la obstetricia obliga al especialista en anestesia a familiarizarse con la farmacología de esta droga y con sus posibles interacciones con agentes anestésicos en la paciente embarazada; por lo que resulta de gran provecho ampliar los conocimientos en cuanto a las diferentes utilidades que puede tener el Mg en el escenario quirúrgico. (Do, 2013)

Aunque el Mg no posee actividad analgésica primaria, este tiene gran utilidad como un analgésico secundario al potenciar las acciones de otros analgésicos bien establecidos. Aunque estos efectos analgésicos no cuenten con mecanismos de acción aún dilucidados por completo, numerosos estudios en animales y ensayos clínicos sugieren que estos se encuentran directamente relacionados con un antagonismo competitivo y no competitivo de los receptores NMDA y con un antagonismo competitivo de canales de  $Ca^{+}$  presinápticos que regulan la liberación de neurotransmisores en el hipocampo. (George, Condrey & Wilson, 2018)

Los estímulos dolorosos provocan la liberación de neurotransmisores como glutamato y aspartato, estos se unen a diferentes subclases de receptores, dentro de los cuales se incluyen los receptores NMDA que son receptores glutaminérgicos ampliamente distribuidos en el SNC (especialmente en el asta posterior de la médula espinal) y se activan con sustancias como el glutamato, que media la mayoría de los potenciales excitatorios postsinápticos en el cerebro. (Shah & Dhengle, 2016) Estos receptores se encargan de mediar la reacción generada por la descarga polisináptica de fibras aferentes nociceptivas primarias, posiblemente fibras A delta y C y es por esto que está descrita su intervención en el inicio y el mantenimiento de la sensibilización central asociada a daño o inflamación de tejidos periféricos. (Bujalska, Tatarkiewicz, Kulik, Filip & Naruszewicz, 2017)

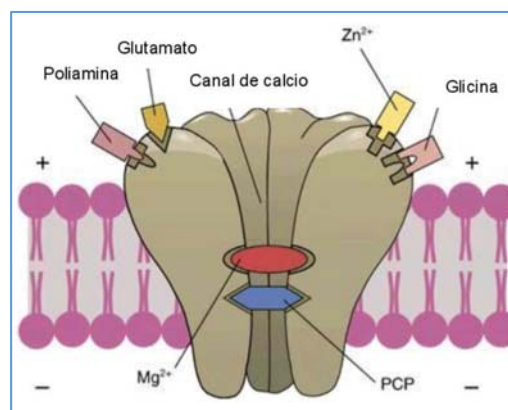


Figura 8. Representación gráfica de un receptor NMDA. Fuente 45.

El receptor NMDA consiste en dos subunidades NR1 ligadas a glicina y dos unidades NR2 ligadas a glutamato. También contiene un canal no específico de cationes que al activarse permite la entrada de Na<sup>+</sup> y la salida de K<sup>+</sup>, provocando despolarización y excitación de la célula. Sin embargo, este canal es principalmente caracterizado por ser altamente permeable al Ca<sup>+</sup> ya que al activarse permite la entrada masiva de este ión a la célula, por lo que puede influir significativamente en las cantidades intracelulares de este. Como se sabe, la elevación del Ca<sup>+</sup> intracelular puede disparar toda una cascada de segundos mensajeros ya que este es capaz de activar múltiples enzimas, regular la apertura de una gran variedad de canales y hasta afectar la expresión

de genes; el exceso intracelular de  $\text{Ca}^+$  puede inclusive precipitar la muerte celular. (Boron & Boulpaep, 2009)

La apertura y cierre del canal de los receptores NMDA es inusual; ante voltajes de reposo (aproximadamente a  $-70$  mV) la presencia de un ión de Mg bloquea el canal e impide el paso de iones hacia la célula. Es hasta que se presente una importante despolarización de la membrana (por arriba de  $-60$  mV) que el Mg es desplazado y se desbloquea el canal. Es así como el receptor NMDA es tanto ligando como voltaje dependiente, ya que es necesaria la presencia de glutamato y de potenciales de membrana relativamente positivos para que se de la apertura de su canal. (Boron & Boulpaep, 2009)

Los receptores NMDA coexisten con los receptores AMPA en numerosas sinapsis cerebrales. Cuando la célula postsináptica está en reposo, con un potencial de membrana relativamente negativo, la liberación de glutamato desde las terminales sinápticas provoca la apertura de los canales AMPA (que son independientes de voltaje) pero no logran causar la apertura de los canales NMDA. Sin embargo, cuando la célula postsináptica se encuentra despolarizada a mayor grado debido a la acción de otras sinapsis, si se logra la activación de los canales NMDA al liberarles del bloqueo por Mg. Es decir, en condiciones naturales los canales NMDA (de alta conductancia y cinética lenta) sólo logran su apertura después de que la membrana postsináptica ya haya sido lo suficientemente despolarizada por la activación simultánea de los receptores AMPA (de baja conductancia y cinética rápida) en múltiples sinapsis. (Boron & Boulpaep, 2009)

Durante la transmisión del dolor, el glutamato se une a los receptores NMDA y al activarlos permite el influjo de  $\text{Ca}^+$  dentro de la célula causando su despolarización. Estos impulsos nociceptivos son transmitidos desde el asta dorsal de la médula espinal, por medio de vías ascendentes, hasta el cerebro donde se perciben como dolor. Los iones de Mg son antagonistas fisiológicos de los receptores NMDA y producen un bloqueo voltaje dependiente del canal que impide que este se active. Se ha visto en modelos animales que este bloqueo de los receptores NMDA es efectivo para reducir el dolor agudo y

neuropático. La ketamina es otro antagonista de los receptores NMDA que funciona de una manera similar y que ha demostrado ser de gran beneficio en el tratamiento del dolor postoperatorio en pacientes tanto sensibles como tolerantes a los opioides. (Castro & Cooney, 2017)

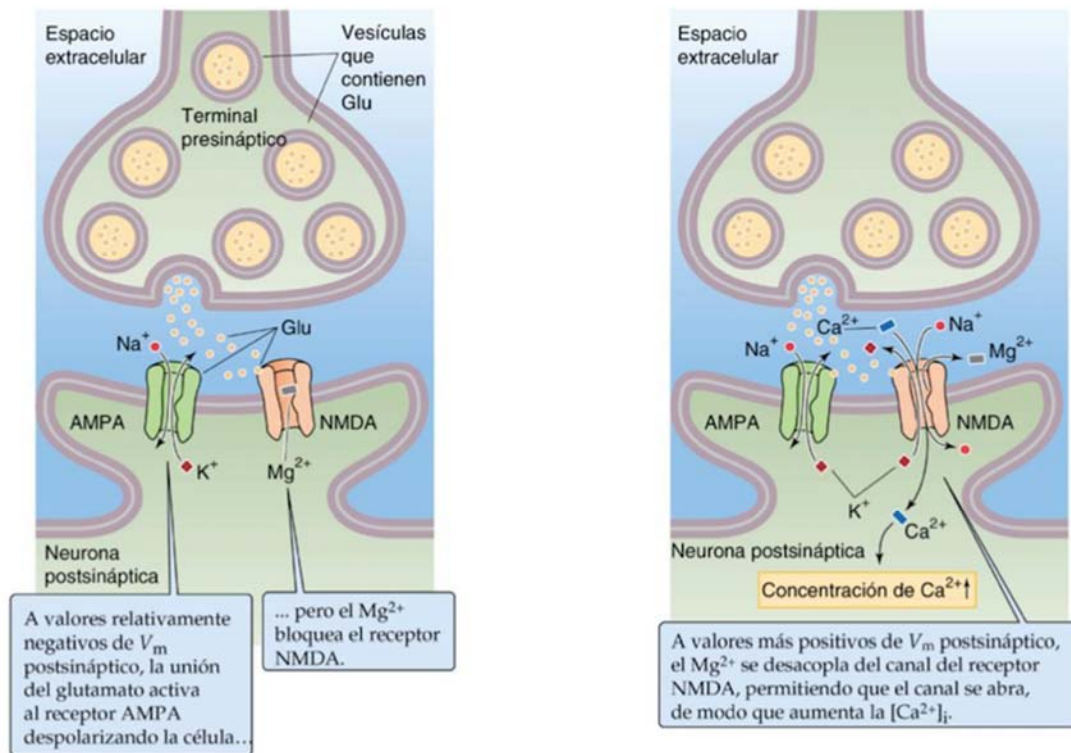


Figura 9. Funcionamiento normal de los receptores NMDA y AMPA. Fuente 13.

Diversos estudios enfatizan que existe además un efecto periférico antinociceptivo al antagonizar los receptores NMDA. Se ha demostrado que al inhibir las corrientes postsinápticas excitatorias lentas en las terminales de entrada de las fibras tipo C se afecta y se limita el procesamiento y la sensibilización central del dolor; por lo que se cree que la acción antinociceptiva del Mg es alcanzada a través de mecanismos tanto centrales como periféricos. (Matute & Montero, 2017)

Varias investigaciones han evidenciado que, independientemente de la vía de administración (IV, intratecal o epidural), el sitio de acción real del Mg es en los receptores NMDA del asta dorsal de la médula espinal. Lo anterior se ha confirmado a través de una gran variedad de ensayos clínicos; un estudio



realizado en 120 pacientes por Sayed y Hassan por ejemplo, comparó diferentes rutas de administración del Mg en artroscopias de rodilla, concluyendo que la administración de Mg IV y la intratecal son comparables en cuanto a la cantidad de analgesia requerida a las 24 horas del posoperatorio y en el tiempo transcurrido hasta necesitar la primera dosis de analgesia de rescate. (El Sayed & Hassan, 2017) Se ha propuesto también que el aumento de las concentraciones extracelulares de Mg inhibe la respuesta inflamatoria al disminuir la producción de sus mediadores (serotonina, histamina y citoquinas), contribuyendo así a la modulación del dolor. (Castro & Cooney, 2017)

El Mg además tiene la capacidad de modular la respuesta hemodinámica causada por el estrés que produce la injuria quirúrgica, esto como consecuencia de la combinación de varias de sus propiedades. Por ejemplo, el Mg cuenta con efectos vasodilatadores al antagonizar los canales de  $Ca^{+}$  en las células de músculo liso; además posee un efecto inhibitorio sobre la liberación de catecolaminas endógenas (desde terminaciones nerviosas adrenérgicas y desde la médula adrenal) y sobre la liberación de Ach en las terminales motoras de los nervios, lo que facilita y prolonga la acción de los bloqueadores neuromusculares. (Rodríguez-Rubio, Nava, Solís & Jordan, 2017)

El rol de los receptores de NMDA en la percepción del dolor es más que evidente para la comunidad científica, además ya ha sido bien documentado también la frecuente presencia de hipomagnesemia en pacientes postoperados (tanto de cirugía mayor, como de procedimientos menores) y la clara existencia de una relación inversa entre los niveles séricos de Mg y la severidad del dolor posoperatorio; por lo tanto resulta comprensible que el interés del uso del Mg como coadyuvante en el tratamiento del dolor agudo y crónico haya ido en creciente aumento durante los últimos años. (George, Condrey, & Wilson, 2018)

Existen numerosos ensayos clínicos en los que se ha investigado acerca de la coadyuvancia del sulfato de Mg IV en los protocolos anestésicos de una gran variedad de procedimientos quirúrgicos electivos en pacientes ASA I-II. La mayoría de estudios clínicos randomizados controlados se han realizado en pacientes sometidos a cirugía abdominal (48%), ortopédica (24%) y

ginecológicas (24%), principalmente histerectomías. En general, los regímenes consisten en un bolo inicial de sulfato de Mg IV de 30-50mg/kg, minutos previos al inicio de la anestesia general o espinal, seguido por una infusión continua de entre 6-25mg/kg/h, hasta finalizar la cirugía. (Chávez & Nava, 2015) Inclusive, el uso de únicamente un bolo inicial, sin una infusión de mantenimiento, también ha evidenciado disminuir los requerimientos analgésicos en el postoperatorio. Sin embargo, se ha reportado que el uso de un solo bolo de 50mg/kg de sulfato de Mg durante la inducción anestésica tendrá un efecto de aproximadamente 2 horas, por lo que se recomienda utilizar posterior al bolo inicial, la infusión de mantenimiento de sulfato de Mg para tiempos quirúrgicos más prolongados. (Bansal, 2015).

Telci et al se propuso evaluar la potenciación de hipnóticos, relajantes musculares y analgésicos al interactuar con sulfato de Mg IV y realizó un estudio prospectivo, randomizado y a doble ciego en donde 81 pacientes se sometieron a cirugía espinal electiva mediante la técnica anestésica de TIVA con propofol, remifentanil y vecuronio, bajo monitorización con BIS y TOF. El grupo de Mg recibió un bolo IV de 30mg/kg de sulfato de Mg previo a la inducción anestésica, seguido por una infusión continua de 10mg/kg/h hasta finalizar la cirugía. El grupo control recibió el mismo volumen IV de solución salina. Los requerimientos registrados para el propofol, el remifentanil y el vecuronio fueron significativamente menores para el grupo de Mg en todos los periodos de medición durante la investigación. (Telci, Esen, Akcora, Erden, Canbolat & Akpir, 2002)

Gupta et al también valoró el efecto del Mg en 50 pacientes ASA I y II sometidos a cirugía espinal con TIVA. Los pacientes fueron divididos en un grupo control y en un segundo grupo que recibió sulfato de Mg al 20% a 30mg/kg en bolo IV antes de la inducción anestésica, seguido por una infusión continua a 10mg/kg/h hasta finalizar la cirugía. En general, el estudio reportó que el grupo que recibió Mg tuvo requerimientos significativamente menores de propofol, fentanilo y rocuronio en comparación al control. Al hacer el análisis horario, se destacó que fue durante las dos primeras horas de cirugía en las

que se presentó la mayor disminución de requerimientos anestésicos y analgésicos entre ambos grupos. Se documentó además, que los niveles preoperatorios séricos de Mg de todos los pacientes fueron en promedio 1.99 mg/dl y que, en el grupo tratado con Mg durante la cirugía, estos aumentaron a 2.17mg/dl, mientras que los del grupo control se mantuvieron estables en 2,02 mg/dl; adicionalmente cabe destacar que no se registraron efectos adversos en los pacientes tratados con Mg IV. (Gupta, Vohra & Sood, 2006)

Koinig y colegas estudiaron a pacientes sometidos a niveles idénticos de estimulación quirúrgica y evaluaron el efecto del Mg IV en los requerimientos perioperatorios de analgesia. Sus datos demostraron que el Mg al ser utilizado como coadyuvante, disminuyó los requerimientos de analgesia perioperatoria con fentanilo. Schulz-Stubner también investigó el uso de Mg como coadyuvante en la anestesia general balanceada al aplicar un bolo único de Mg IV a 50/mg/kg durante la inducción anestésica. El estudio evidenció una disminución significativa de los requerimientos de remifentanilo y mivacurio durante la anestesia general, así como menores puntajes en la escala de dolor posoperatorio y menos requerimientos de analgesia de rescate en las primeras 24 horas posteriores a la cirugía. (Gupta, Vohra & Sood, 2006)

Kiran et al evaluó el dolor posoperatorio en 100 pacientes ASA I-II sometidos a hernioplastía inguinal bajo anestesia general con mascarilla laríngea. A un grupo se le administró un único bolo de sulfato de Mg IV a 50mg/kg en 250ml de solución salina isotónica 30 minutos previo al inicio de la cirugía y al grupo control se le administró el mismo volumen de solución salina únicamente. En todos los intervalos estudiados el grupo tratado con Mg IV presentó menos puntaje de dolor de acuerdo con la EVA en comparación al grupo control. Además, los requerimientos de analgesia de rescate con diclofenaco a las 4 - 8 y 16 horas del posoperatorio también fueron menores en el grupo de Mg IV. (Kiran, Gupta, & Verma, 2011)

Seyhan et al en su investigación comparó los efectos de distintos esquemas de dosificación del sulfato de Mg IV sobre el consumo transoperatorio de propofol y atracurio y el consumo posoperatorio de morfina

en 80 pacientes sometidas a cirugía ginecológica. El grupo control recibió solución salina IV, un segundo grupo recibió 40mg/kg de Mg IV previo a la inducción, seguido por una infusión de Mg a 10mg/kg/h y un tercer grupo recibió el mismo bolo de Mg IV a 40mg/kg previo a la inducción pero seguido de una infusión a 20mg/kg/h. Los resultados evidenciaron que los grupos tratados con Mg IV tuvieron requerimientos significativamente menores de propofol y de atracurio en comparación al grupo control, al igual que requerimientos disminuidos de morfina en el primer día del posoperatorio. Además, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos tratados con Mg IV por lo que concluyeron que un bolo de Mg de 40 mg/kg IV, seguido por una infusión a 10mg/kg/h satisface adecuadamente las expectativas clínicas al disminuir significativamente los requerimientos anestésicos y analgésicos, mientras que dosis superiores de Mg no ofrecieron ninguna ventaja intraoperatoria y aumentaron el riesgo de alteraciones hemodinámicas (principalmente bradicardia que respondió adecuadamente a tratamiento). (Seyhan et al, 2006)

Ryu et al realizó otro ensayo clínico en 50 pacientes sometidas cirugía ginecológica a las que se les administraron 50mg/kg de sulfato de Mg IV en bolo previo a la inducción anestésica, seguido por una infusión continua a 15mg/kg/h. El grupo que recibió Mg IV en comparación con el grupo control (que recibió solución salina IV) evidenció requerimientos similares de propofol y remifentanil pero requerimientos significativamente menores de rocuronio. Además, las pacientes tratadas con Mg presentaron menor puntaje de dolor postoperatorio, menores requerimientos totales de analgesia postoperatoria y una menor incidencia de náuseas, vómitos y escalofríos postoperatorios. (Ryu, Kang, Park & Do, 2008)

Lee y Kwon realizaron una investigación en 72 pacientes ASA I sometidas a cesárea electiva bajo anestesia general. Las pacientes fueron divididas de forma randomizada en tres grupos. El primer grupo (Mg 30) recibió sulfato de Mg IV a 30mg/kg en bolo, seguido por una infusión a 10mg/kg/h; el segundo grupo (Mg 45) recibió 45mg/kg de sulfato de Mg IV en bolo, seguido

por una infusión de 15mg/kg/h y el tercer grupo fue el control que recibió un volumen IV similar, en bolo y en infusión continua, de solución salina. La inducción anestésica se realizó con tiopental sódico a 4mg/kg, seguido por el bolo IV de Mg correspondiente de acuerdo con el grupo, a pasar en 15-20 segundos. Para la relajación neuromuscular se utilizó succinilcolina a 1-1.5mg/kg y posteriormente atracurio a 0.25mg/kg. Para el mantenimiento anestésico se utilizó sevoflurane y óxido nítrico. Tras el nacimiento, midazolam y fentanilo fueron administrados según la necesidad de acuerdo con los niveles de BIS (teniendo como meta un BIS entre 40-60) para alcanzar una adecuada sedación y analgesia. En los resultados se evidenció que el consumo de midazolam, fentanilo y atracurio fue significativamente menor en los grupos Mg 30 y Mg 45 en comparación con el grupo control. No hubo diferencias observadas en cuanto a requerimientos entre los grupos Mg 30 y Mg 45. La emergencia y la recuperación materna no fue significativamente diferente entre los tres grupos, probablemente esto se deba a que se utilizó TOF para el monitoreo de la transmisión neuromuscular. Tampoco se registraron aumentos en las pérdidas sanguíneas, atonía uterina o efectos adversos neonatales en los grupos tratados con Mg en comparación al control. Se concluyó que el sulfato de Mg IV se recomienda como coadyuvante para la anestesia general en pacientes sometidas a cesárea como una medida efectiva para evitar la consciencia perioperatoria y las respuestas hipertensivas debido a una inadecuada anestesia y analgesia. (Lee & Kwon, 2009)

Taheri et al también investigó acerca de la coadyuvancia del Mg IV en 40 mujeres sometidas a histerectomía abdominal total bajo anestesia general balanceada. Las pacientes que recibieron un único bolo de sulfato de Mg IV a 50mg/kg 15 min previo a la inducción anestésica presentaron una disminución significativa en la EVA de dolor y en los requerimientos de meperidina en las primeras 24 horas del postoperatorio. (Taheri, Haryalchi, Ghanaie & Arejan, 2015) Asadollah y colaboradores obtuvieron resultados similares en su estudio que evaluó a 30 mujeres sometidas también a cirugías ginecológicas. Las pacientes tratadas con una dosis de sulfato de Mg IV a 50mg/kg 10 min previo a la inducción anestésica, seguido por una infusión de 8mg/kg/h hasta finalizar la

cirugía, presentaron puntajes de dolor significativamente menores en las primeras 12 horas del posoperatorio y menores requerimientos de opioides en comparación al grupo control. (Asadollah, Vahdat, Yazdkhastl & Nikravan, 2015)

La literatura reporta también que el uso del sulfato de Mg IV como coadyuvante anestésico puede disminuir la CAM de los anestésicos volátiles. Olgun et al analizó los efectos del sulfato de Mg IV en los requerimientos de desflurane en 60 pacientes ASA I-II sometidos a colecistectomía laparoscópica. Se administró un bolo de 40mg/kg de sulfato de Mg IV 15 minutos previo a la inducción anestésica, seguido por una infusión a 10mg/kg/h hasta finalizar la cirugía. Los resultados evidenciaron que los niveles de BIS previo a la inducción anestésica fueron significativamente menores en el grupo de Mg, al igual que los requerimientos de propofol para la inducción (18% menor) y de desflurane (22% menor) para el mantenimiento anestésico. Los requerimientos de atropina y efedrina intraoperatoria entre los grupos fue similar y tampoco hubo diferencias en el tiempo requerido para: alcanzar un BIS de 70 al cesar el aporte de anestésicos, alcanzar la respiración espontánea y la apertura ocular y lograr una extubación exitosa; sin embargo los puntajes de la escala de Aldrete si fueron menores en el grupo tratado con Mg al salir de sala de operaciones en comparación al control. En el posoperatorio los signos vitales entre ambos grupos fueron similares, sin embargo, los pacientes tratados con Mg presentaron puntajes de dolor en la EVA y un consumo total de morfina significativamente menores (21%) que el grupo control. En cuanto a las concentraciones séricas de Mg en los pacientes tratados con este, estas aumentaron 1.5 – 2 veces su basal en el posoperatorio, sin alcanzar niveles cercanos a los tóxicos. (Olgun et al, 2015)

Se ha reportado también que el uso de sulfato de Mg IV, al disminuir los requerimientos anestésicos, presenta un efecto ahorrador de sevoflurane y logra alcanzar niveles de BIS de 60 en un menor tiempo. Amer et al realizó una investigación en 80 pacientes pediátricos ASA I sometidos a cirugía menor infraumbilical bajo anestesia inhalatoria con sevoflurane y bajo monitoreo BIS.

Concluyó que el grupo que recibió sulfato de Mg (un bolo IV a 50mg/kg, seguido por una infusión a 15mg/kg/h) alcanzó niveles de BIS menores a 60 en un tiempo significativamente menor que el grupo control (Grupo Mg: 20 min vs Grupo control: 30 min) (Amer, Mahmoud, Mohammed, Elsharawy, Ahmed & Farag, 2015). Es importante destacar también que las revisiones sistemáticas de este tema han evidenciado que las poblaciones pediátricas son más susceptibles que los adultos a los efectos coadyuvantes del Mg IV durante la anestesia y la analgesia. (Guo et al, 2015)

Ryu et al también describió requerimientos significativamente menores de sevoflurane al comparar el uso de sulfato de Mg vs remifentanilo como coadyuvantes anestésicos en 80 pacientes que se sometieron a timpanoplastías; describiendo también que el grupo tratado con Mg presentó menor dolor posoperatorio y que la disminución de requerimientos del halogenado se asoció con una menor incidencia de NVPO en esos pacientes. (Ryu, Sohn & Do, 2009)

La utilidad del sulfato de Mg no se limita solamente a la anestesia general ya que también es de suma utilidad en diferentes prácticas clínicas de la anestesia y del manejo de dolor; su uso IV ha demostrado disminuir los requerimientos analgésicos totales en el postoperatorio al administrarse junto con la anestesia espinal y epidural e inclusive en bloqueos regionales de nervios periféricos; esto se explica debido a la capacidad del Mg de prevenir la sensibilización central al bloquear los estímulos sensitivos dolorosos mediante el antagonismo de los receptores NMDA en la periferia (piel, músculo, articulaciones) y en la médula espinal. (Demiroglu et al, 2016)

Múltiples estudios han reportado que el uso IV de Mg en pacientes a quienes se les administra anestesia espinal prolonga el tiempo de requerimiento de analgesia de rescate en el postoperatorio y disminuye significativamente los requerimientos totales de analgésicos 24 horas tras la cirugía. (Rodríguez-Rubio, Nava, Solís & Jordan, 2017)

Shah et al confirmó lo anterior en un estudio prospectivo, randomizado y a doble ciego que incluyó 108 pacientes ASA I-II que recibieron analgesia espinal con bupivacaína para someterse a cirugías abdominales bajas o de miembros inferiores. El grupo que recibió sulfato de Mg después de colocarse la anestesia espinal y posicionarse en decúbito supino, se le administró 250 mg IV de sulfato de Mg y posteriormente 500mg de Mg en una infusión (25mg/ml) a 20cc/h. El grupo control recibió el mismo volumen en bolo e infusión de solución salina IV. Los resultados revelaron que los pacientes tratados con Mg IV presentaron puntajes de EVA más bajos a las 3 y a las 6 horas del postoperatorio y tuvieron en promedio un bloqueo sensorial y uno motor, 25 y 34 minutos más prolongado respectivamente, que el grupo control. Aunado a esto, en el grupo de Mg un 34% de los pacientes requirieron analgesia de rescate (con tramadol 50mg) mientras que un 54% lo ameritaron en el grupo control; además los pacientes del grupo control requirieron de esta analgesia de rescate 3 horas antes que los pacientes del grupo de Mg. En general, los requerimientos totales de analgesia en las primeras 24 horas del postoperatorio fueron menores en el grupo que recibió Mg. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a variables hemodinámicas y grados sedación, el único efecto adverso reportado en el grupo que recibió Mg IV fue la sensación de rubor. (Shah & Dhengle, 2016)

Shin et al y colegas comprobaron que el uso sulfato de Mg IV atenuó el dolor posoperatorio en pacientes que se sometieron a reemplazo total de rodilla bilateral bajo anestesia espinal con bupivacaína. El estudio controlado, randomizado y a doble ciego involucró 44 pacientes que se sometieron a RTR bilateral, con espacio de una semana entre un reemplazo y otro. Los pacientes fueron separados en dos grupos, el primero recibió sulfato de mg IV a 50mg/kg en bolo y posteriormente una infusión a 15mg/kg/h hasta finalizar ambas cirugías; el segundo grupo fue el control y recibió el mismo volumen IV de solución salina. (Shin, Kim, Na, Kim, Kim & Do, 2016)



Los pacientes de ambos grupos recibieron la misma analgesia preventiva (pregabalina, celecoxib, acetaminofén y dexametasona) 40 minutos antes de la inducción anestésica; además todos recibieron un bloqueo de nervio femoral ecoguiado con la colocación de un catéter de nervio periférico para analgesia continua en el postoperatorio con ropivacaína al 0,2% durante tres días; asimismo, el cirujano administró una inyección periarticular de anestésicos locales y analgésicos tras cada recambio articular. Todos los pacientes fueron intervenidos por el mismo ortopedista y recibieron el mismo protocolo de analgesia multimodal postoperatoria en ambas intervenciones, incluyendo PCA con fentanilo durante tres días, un esquema fijo de analgésicos VO, analgesia de rescate con ketoprofeno 50mg IV y ramosetrón para prevención de NVPO. Además, se cuantificaron los niveles séricos de Mg pre y postoperatorios en la totalidad de los sujetos estudiados. (Shin, Kim, Na, Kim, Kim & Do, 2016)

Los resultados evidenciaron que el puntaje de EVA fue significativamente mayor en el grupo control en comparación al grupo tratado con Mg IV tras la primera intervención e incluso que estos fueron significativamente mayores posterior a la segunda intervención. El mismo comportamiento fue observado en cuanto a la necesidad de PCA y analgesia de rescate, ya que los consumos totales de los anteriores fueron significativamente mayores en el grupo control y aumentaron aún más en este tras el segundo RTR a las 24 y 48 horas. En el grupo tratado con Mg no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los puntajes de EVA posoperatorio del primer RTR en comparación al segundo. La necesidad de analgesia de rescate tras ambas intervenciones tampoco fue estadísticamente significativo en este grupo, sin embargo el consumo total de PCA sí fue mayor en el postoperatorio de 48h del segundo RTR. En ambos grupos los requerimientos de antieméticos fueron mayores en las primeras 24h de la primera intervención que en cualquier otro momento de la segunda intervención. Los niveles séricos de Mg decrecieron significativamente en el grupo control tras ambas intervenciones, mientras que se elevaron tras cada cirugía en el grupo tratado con Mg IV. (Shin, Kim, Na, Kim, Kim & Do, 2016)

Los autores concluyeron que en pacientes sometidos al mismo estímulo nociceptivo (dado el mismo protocolo quirúrgico, la misma patología de fondo y un nivel de dolor preoperatorio similar en ambas rodillas), el grupo control experimentó dolor más severo que el grupo tratado con Mg en las primeras 24 y 48 horas del posoperatorio de ambas intervenciones; se resalta además que el dolor fue significativamente mayor tras la segunda cirugía en comparación a la primera en los pacientes control. Por otra parte, el grupo tratado con Mg demostró que no existió diferencia significativa en cuanto a la intensidad del dolor entre ambas intervenciones, lo que sugiere que el Mg podría estar involucrado en la prevención de la hiperalgesia. Además, se evidenció que el Mg redujo significativamente las cantidades totales requeridas de PCA y analgesia IV de rescate durante las primeras 48h de ambos posoperatorios, sin efectos adversos asociados, por lo que el estudio confirma que el Mg puede jugar un rol fundamental en el manejo del dolor posquirúrgico, no solo tras una intervención, si no tras múltiples intervenciones realizadas en un corto intervalo de tiempo (en pacientes politraumatizados, por ejemplo), en donde se potencia el riesgo de sensibilización y el desarrollo de dolor crónico. (Shin, Kim, Na, Kim, Kim & Do, 2016)

Maulik et al también analizó el efecto analgésico del sulfato de Mg IV en 80 pacientes con preeclampsia severa que se sometieron a cesárea bajo anestesia espinal con bupivacaína. Debido a su patología, todas las pacientes del estudio recibieron una dosis carga de sulfato de Mg de 4 gramos IV y 5 gramos IM en cada glúteo, además de labetalol 20mg IV al momento de la admisión hospitalaria. Posteriormente, las pacientes se dividieron en dos grupos, el grupo en estudio recibió un bolo de sulfato de Mg a 40mg/kg IV administrados 30 minutos antes de recibir la anestesia espinal con bupivacaína y posteriormente recibieron una infusión continua de sulfato de Mg a 10mg/kg/h durante 24 horas. El grupo control recibió el mismo volumen IV pero de solución salina y el mismo protocolo de anestesia espinal. La investigación evidenció que el Mg IV no solo disminuyó la incidencia de eclampsia periparto, si no que también prolongó significativamente la analgesia del bloqueo espinal y

disminuyó el consumo total de analgésicos en el posoperatorio; esto sin efectos adversos significativos en la madre y con puntajes de APGAR comparables entre ambos grupos. Similares resultados fueron obtenidos por Hwang y colaboradores al estudiar pacientes sometidos a artroplastia total de cadera bajo anestesia espinal. Los pacientes que recibieron sulfato de Mg mediante infusión IV continua presentaron menores puntajes de dolor y menores requerimientos totales de PCA en las primeras 48 horas del posoperatorio. (Maulik, Chaudhuri, Mallick, Ghosh, Saha & Bisui, 2015)

La literatura que examina los beneficios del uso sistémico del sulfato de Mg en el manejo del dolor posoperatorio es muy extensa y aunque el grueso de estudios ha arrojado resultados que confirman su significativa efectividad como coadyuvante anestésico y analgésico, otras investigaciones han fallado en evidenciarlo; es por esto que las utilidades de este agente persisten siendo conflictivas. Ko et al y Paech et al por ejemplo, reportaron que la administración perioperatoria de Mg IV no redujo el dolor postoperatorio ni el consumo de analgésicos en pacientes sometidos a histerectomía abdominal total y parto por cesárea, respectivamente. Tramer et al también observó que la premedicación con Mg IV en pacientes ambulatorios sometidos a hernioplastía ilioinguinal o ligadura de venas varicosas no tuvo efecto sobre la analgesia postoperatoria. (Bansal, 2015) También, Frassanito y colaboradores publicaron un estudio controlado y randomizado que incluyó 40 pacientes sometidos a RTR bajo anestesia espinal, en el que el grupo que recibió Mg IV en bolo a 40mg/kg/h y posteriormente una infusión a 10mg/kg/h, no evidenció presentar diferencias estadísticamente significativas en cuanto al consumo total de morfina durante las primeras 24h del postoperatorio, en comparación al grupo control. (Frassanito et al, 2015)

También, aunque usualmente los ensayos clínicos han evidenciado que el uso IV de sulfato de Mg potencia la analgesia brindada por opioides en el manejo del dolor perioperatorio, en 9 de 45 estudios analizados no se pudo demostrar dicho efecto. Aunque desafortunadamente no se ha podido explicar a

cabalidad estas discrepancias, las inconsistencia de dichos resultados pueden ser causadas por varios factores, incluyendo variaciones significativas en las estrategias metodológicas utilizadas en las diferentes investigaciones como: diferencias en dosis y tiempo de administración del Mg, tipo de sal de Mg y escalas de dolor utilizadas, diferentes protocolos de analgesia estándar y premedicación, tipo de anestesia y tipo de población elegida para el estudio. Además factores individuales preoperatorios como la percepción de dolor puede aportar confusión a los estudios debido a su alta subjetividad. (Bujalska, Tatarkiewicz, Kulik, Filip & Naruszewicz, 2017)

Otros autores, aunque reconocen que el sulfato de Mg es un coadyuvante analgésico útil en comparación a controles, insisten en que existen otros agentes más eficaces. Kim et al por ejemplo, analizó el uso de lidocaína IV comparado a sulfato de Mg IV en 126 pacientes que se sometieron a mastectomía por cáncer de mama. Concluyeron que, aunque el Mg logró disminuir los puntajes de la escala de dolor en el postoperatorio y el consumo de opioides intraoperatorio, la lidocaína IV fue también capaz de disminuir el consumo de opioides intraoperatorio, pero fue superior que el Mg en disminuir la intensidad del dolor crónico y facilitar el manejo de este. (Kim, Lee, Park, Kim, Park & Yoo, 2017)

Debido a que la evidencia de varios estudios ha sido inconsistente, se han realizado meta-análisis y revisiones sistemáticas para tratar de interpretar con certeza los datos disponibles y esclarecer si la administración perioperatoria de Mg IV puede efectivamente reducir el dolor postoperatorio y disminuir los requerimientos anestésicos y analgésicos transoperatorios. Lysakowski et al revisó 14 ensayos randomizados usando los clásicos métodos de meta-análisis y falló en proveer evidencia que confirmara que el Mg IV administrado durante el perioperatorio tuviera efectos favorables en disminuir la intensidad del dolor postoperatorio y los requerimientos analgésicos. (Bujalska, Tatarkiewicz, Kulik, Filip & Naruszewicz, 2017)

Uno de los meta-análisis que ha explorado de forma más exhaustiva el uso intraoperatorio del Mg IV comparado a placebo fue el realizado por De Oliveira y colaboradores. El análisis incluyó 22 ensayos randomizados controlados, para un total de 1257 pacientes y concluyó que el consumo de opioides fue significativamente menor en los grupos experimentales tratados con Mg IV en comparación a los grupos control, con una diferencia promedio de -10,52mg (-13,50 a -7,54mg) de morfina IV. En adición a comprobar este efecto ahorrador de opioides en el periodo postoperatorio, se pudo comprobar que el uso sistemático de Mg IV disminuyó de forma significativa el dolor postoperatorio temprano y el dolor postoperatorio tardío (a las 24 horas) relacionado con movilidad. Otro beneficio demostrado fue la disminución en la incidencia de los escalofríos postoperatorios en tres estudios analizados. Además se resaltó que a pesar del efecto ahorrador de opioides del Mg IV, este no pareció tener efecto sobre las náuseas y los vómitos causados por el uso de estos analgésicos. Tampoco fueron reportados eventos clínicos relacionados con niveles séricos tóxicos de Mg. Cabe resaltar también, que en esta revisión los autores ofrecieron una posible explicación para los resultados desalentadores del estudio realizado por Lysakoski et al; ya que los resultados de esa publicación presentan sesgos dado el análisis de un escaso número de ensayos clínicos y de sujetos experimentales (778) y a que se incluyeron además diferentes tipos de técnicas anestésicas y pacientes con rangos de edad demasiado amplios, mezclando pacientes pediátricos con pacientes adultos. De Oliveira en cambio, analizó solamente sujetos experimentales que recibieron anestesia general y que fueran mayores a 18 años. (De Oliveira, Castro-Alves, Khan & McCarthy, 2013)

Albrech et al también publicó un valioso meta-análisis evaluando el efecto de la administración IV de Mg perioperatorio sobre el dolor postoperatorio, en comparación a placebo; el estudio incluyó 25 ensayos clínicos para un total de 1461 pacientes. Se concluyó que independientemente del modo de administración (en bolo único o infusión continua) el uso de Mg IV perioperatorio disminuyó el consumo total de morfina en un 24,4% en las

primeras 24 horas del postoperatorio. Además, pudieron corroborar también la disminución estadísticamente significativa de las escalas numéricas del dolor en los pacientes tratados con Mg a las 24 horas del postoperatorio. No se reportaron efectos adversos de relevancia clínica. Concluyen que el Mg puede ser un valioso coadyuvante para la analgesia postoperatoria en el escenario de una terapia basada en opioides. (Albrecht, Kirkham, Liu & Brull, 2013)

Otro amplio meta-análisis cuantitativo publicado por Guo et al evaluó la eficacia analgésica del Mg IV en el dolor postoperatorio; esta investigación incluyó 27 estudios clínicos randomizados y controlados e involucró a 1,504 pacientes. En general, los autores concluyeron que la administración perioperatoria de Mg IV durante la anestesia general disminuye significativamente los puntajes en la escala de dolor durante el reposo así como el consumo total de analgésicos en los pacientes sometidos a cirugía de tipo urogenital, ortopédica y cardiovascular; sin embargo, los resultados fueron inconclusos para los pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal. Se evidenció también que los pacientes que recibieron Mg IV refirieron un menor puntaje de dolor ante la movilización en las primeras 24 h del posoperatorio. Asimismo, la administración del Mg demostró un efecto beneficioso en cuanto a la estabilidad hemodinámica intraoperatoria y acortó los tiempos hasta la extubación en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular. También durante esta investigación fue posible correlacionar positivamente los niveles séricos de Mg con la intensidad de analgesia identificada. (Guo et al, 2015)

En 2016, Arumugam y colaboradores publicaron un meta-análisis para valorar la coadyuvancia perioperatoria del Mg en disminuir los requerimientos postoperatorios de opioides. La investigación incluyó 14 ensayos clínicos randomizados y controlados, para un total de 910 pacientes adultos sometidos a cirugía electiva. El estudio concluyó que hubo una reducción estadísticamente significativa en el consumo de opioides en las primeras 24 horas del postoperatorio cuando los pacientes recibieron sulfato de Mg IV durante el intraoperatorio o durante el intra y el postoperatorio, destacando que no se

demonstraron disminuciones del consumo total de morfina cuando el Mg IV fue solo administrado en el postoperatorio. De igual manera, destacaron que la incidencia de NVPO no se modificó entre los grupos a pesar de la reducción en el consumo acumulado de opioides en el grupo tratado con Mg. Tampoco se describieron efectos adversos relevantes asociados al uso de Mg IV. (Arumugam, Lau & Chamberlain, 2016)

Rodríguez-Rubio y colaboradores elaboraron una revisión sistemática y meta-análisis para esclarecer la influencia de la administración IV perioperatoria del sulfato de Mg sobre las dosis totales de anestésicos durante la anestesia general en pacientes ASA I-II sometidos a cirugía electiva. Se seleccionaron 20 ensayos clínicos randomizados y a doble ciego para el análisis cualitativo y 19 para el cuantitativo para un total de 991 pacientes. Con respecto a los requerimientos del propofol durante la inducción anestésica se analizaron 7 estudios con un total de 320 pacientes. En todos los estudios el Mg se administró 10 minutos antes de la inducción anestésica en una dosis de entre 20-50mg/kg. Los resultados evidenciaron una diferencia promedio de -29.46 mg, por lo que concluyeron que el uso de sulfato de Mg si disminuye los requerimientos de propofol durante la inducción anestésica. Con respecto al mantenimiento anestésico con propofol, se analizaron cinco estudios clínicos con un total de 295 pacientes a los que se administró un bolo inicial de sulfato de Mg IV de 30-50mg/kg antes de la inducción anestésica y se continuó con una infusión de entre 8-20mg/kg/h. Los resultados apoyaron que el uso de Mg IV disminuye los requerimientos de propofol (-213,56 mg) durante el mantenimiento anestésico en comparación al control. Para la valoración del consumo intraoperatorio de opioides se analizaron 13 estudios y un total de 694 pacientes. De los estudios, ocho utilizaron fentanilo, tres utilizaron remifentanilo, uno utilizó morfina y otro utilizó alfentanil. La dosis de Mg administrado consistió en un bolo inicial de 30-50mg/kg seguidos por una infusión de entre 6-25mg/kg/h. Los resultados evidenciaron que el uso de Mg como coadyuvante anestésico disminuyó el consumo intraoperatorio de fentanilo, sin embargo, no se detectaron disminuciones estadísticamente significativas para los otros

opioides en los estudios analizados. Se destaca también, que no se encontraron diferencias en la duración de la cirugía entre los pacientes tratados con Mg IV y los controles; tampoco se reportaron efectos adversos relacionados con toxicidad por Mg. Los autores concluyen que el sulfato de Mg IV tiene un efecto moderado como coadyuvante y es capaz de disminuir los requerimientos anestésicos de hipnóticos como el propofol, bloqueadores neuromusculares y de opioides; cabe mencionar que también resaltaron la necesidad de más estudios que determinen las dosis y los tiempos de administración más adecuados y seguros para esta droga, ya que atribuyeron la gran heterogeneidad entre los estudios analizados principalmente a estas variables. (Rodríguez-Rubio, Nava, Solís & Jordan, 2017)

Cabe destacar que en la mayoría de ensayos clínicos examinados por los meta-análisis discutidos se utilizaron distintos regímenes de dosificación de Mg IV, esto se debe a que la dosis terapéutica para analgesia y el tiempo de administración óptimo no han sido establecidos aún. Además, en la mayoría de estudios analizados no se reportaron manifestaciones clínicas relacionadas a toxicidad con Mg; además los episodios de hipotensión perioperatoria reportados tampoco tuvieron relevancia estadística. El efecto hemodinámico más frecuentemente reportado fue la bradicardia, sin embargo esta no fue causante de inestabilidad hemodinámica y tuvo siempre una adecuada resolución con la primera línea de tratamiento. De hecho, se ha concluido que las disminuciones intraoperatorias de FC y PAM con significancia estadística que se han reportado tras el uso IV de Mg durante el intraoperatorio pueden resultar beneficiosos, ya que potencialmente podrían reducir la ocurrencia de eventos cardiovasculares y/o cerebrovasculares. (Castro & Cooney, 2017)

A pesar del creciente cuerpo de literatura que demuestra la eficacia del Mg IV como coadyuvante para la analgesia postoperatoria, este no es utilizado ampliamente como un agente multimodal en el escenario perioperatorio. Esta subutilización puede deberse a que su uso no carece de riesgos y a que sus



dosificaciones deben ser controladas rigurosamente para asegurar su eficacia clínica y al mismo tiempo para prevenir su toxicidad. (Castro & Cooney, 2017)

Una encuesta realizada a 945 anesthesiólogos brasileños reportó que solo un 35% de estos utiliza el sulfato de Mg como un coadyuvante anestésico. Curiosamente, fueron los anesthesiólogos con más de 20 años de experiencia los que reportaron utilizar el sulfato de Mg como coadyuvante anestésico con mayor frecuencia (30,59%), mientras que los anesthesiólogos como 1-5 años de experiencia reportaron su uso con una menor frecuencia (25,40%). Además, reportaron que el sulfato de Mg se posiciona como el quinto coadyuvante anestésico más utilizado; siendo la clonidina la de uso más frecuente, seguido por la ketamina, la lidocaína y la dexmedetomidina. El propósito clínico para el cual el sulfato de Mg fue más frecuentemente utilizado fue la analgesia postoperatoria (72,7%), seguido por la reducción del consumo de anestésicos (71,2%) y el tratamiento y la prevención de preeclampsia y eclampsia (65,28%). La vía de administración más utilizada fue la IV (100%). Con respecto a los efectos adversos reportados por los encuestados, un 73,78% fueron considerados como leves y solo un 2,95% como graves; los efectos adversos más frecuentemente experimentados por los encuestados fueron: episodios de hipotensión (55,48%), bloqueo neuromuscular residual (39,46%), hipermagnesemia (8,90%) y dolor a la inyección IV (7,71%). Se reportó además que las dosis IV del sulfato de Mg más utilizadas durante la inducción anestésica fueron de entre 30-40 mg/kg. (Cavalcanti, Lima, Silva, Cruz Filho, Braga & Vercosa, 2019)

En la actualidad no existen criterios de inclusión estandarizados para el uso preoperatorio de Mg IV. Es en el área pre-anestésica en donde el anesthesiólogo debe determinar quiénes son los candidatos más adecuados para el uso de Mg IV; estos deben ser individuos sanos, con bajo riesgo de complicaciones y que estén programados para cirugías electivas bien definidas. Ciertas poblaciones deben ser excluidas de recibir Mg sistémico con propósitos analgésicos, como por ejemplo los pacientes con lesión renal, tanto crónica

como aguda, debido a que este medicamento cuenta con excreción renal exclusiva por lo que podría predisponerse a hipermagnesemia y toxicidad. (Castro & Cooney, 2017)

El utilizar Mg IV en el escenario perioperatorio no exime de garantizar también al paciente acceso a analgésicos no opioides como los AINES, acetaminofén e incluso al uso de anestésicos locales, esto debido a que no hay evidencia que apoye que el Mg por sí solo logre un control efectivo del dolor postoperatorio. Aunado a esto, la mayoría de los ensayos clínicos han valorado la efectividad analgésica del Mg IV en las primeras 24 horas del postoperatorio, por lo que, hasta contar con evidencia concluyente, su uso debe limitarse solo a este periodo de tiempo. (Castro & Cooney, 2017)

Durante el periodo postoperatorio es esencial que el anestesiólogo tenga una comunicación apropiada con el personal de la unidad de cuidados post-anestésicos, esto para asegurar que el paciente reciba un monitoreo continuo de los signos vitales y que se esté alerta por la presencia de signos y síntomas de toxicidad por Mg, como sedación excesiva, bloqueo neuromuscular residual, diarrea, arritmias cardíacas y depresión respiratoria; también durante el periodo postoperatorio debe existir un control estricto de electrolitos ya que, aunque se ha evidenciado de que a mayor valores de Mg sérico, mayor es la analgesia brindada, la hipermagnesemia significativa puede desencadenar efectos indeseable, como los mencionados previamente, que resulten en detrimento del paciente. (Castro & Cooney, 2017)

Es importante mencionar en esta revisión que el sulfato de Mg también ha demostrado tener efectos de coadyuvancia anestésica y analgésica al ser aplicado por vías diferentes a la IV. Diversos ensayos clínicos también han evidenciado, por ejemplo, que pequeñas dosis de sulfato de Mg agregado a los anestésicos locales utilizados en la anestesia espinal pueden prolongar la duración de la anestesia, disminuir los requerimientos de analgesia posoperatoria y reducir la incidencia de los efectos adversos de anestésicos locales y opioides. Buvanendran et al realizó el primer estudio prospectivo en

humanos para evaluar si el uso de Mg intratecal podía prolongar la analgesia espinal con opioides en 52 pacientes que recibieron analgesia de parto con fentanilo. Las pacientes que recibieron 25 µg de fentanilo junto con 50mg de sulfato de Mg espinal presentaron una prolongación estadísticamente significativa de los tiempos de analgesia (75 minutos) en comparación al grupo control que solamente recibió fentanilo (60 minutos). Diversos estudios clínicos han obtenido resultados similares a estos; Ozalevli et al por ejemplo, analizó los efectos de añadir 50mg del sulfato de Mg a la mezcla de bupivacaína y fentanilo utilizada en la anestesia espinal de pacientes sometidos a cirugía ortopédica. Concluyó que el Mg, aunque retrasó significativamente la instauración del bloqueo sensitivo y motor, sí prolongó el periodo de analgesia sin efectos adversos asociados. (Do, 2013)

Jaiswal et al por otro lado, comparó la adición de dos diferentes dosis de sulfato de Mg (50mg vs 100mg) a la anestesia espinal con bupivacaína en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de miembros inferiores. Sus resultados demostraron que los pacientes de los grupos que recibieron Mg tuvieron una prolongación significativa de la duración de la anestesia y analgesia espinal en comparación al grupo control y que esa prolongación del periodo de analgesia impresionó tener una relación lineal con la dosis administrada.

Otro estudio reciente comparó diferentes vías de administración de sulfato de Mg en 120 pacientes que recibieron anestesia espinal para someterse a artroscopia de rodilla. Se analizaron cuatro grupos diferentes de pacientes vs un grupo control: el primer grupo solo recibió anestesia espinal con bupivacaína, el segundo recibió anestesia espinal con bupivacaína junto con 50mg de sulfato de Mg, el tercer grupo recibió anestesia espinal, 10 minutos después se les aplicó un bolo IV de sulfato de Mg a 30mg/kg y posteriormente una infusión a 10mg/kg/h durante una hora; por último, el cuarto grupo recibió anestesia espinal con bupivacaína y una inyección intraarticular de 800mg de sulfato de Mg diluidos en 100cc de solución salina 10 minutos previo al final de la cirugía. Los resultados evidenciaron que el grupo de Mg intraarticular fue el

que presentó la disminución más significativa de dolor en las 24 horas del postoperatorio en comparación a todos los demás grupos. Los grupos que recibieron Mg intratecal y Mg IV presentaron dolor posoperatorio significativamente menor, mayor tiempo hasta requerir el primer refuerzo analgésico, menores requerimientos totales de analgésicos en las primeras 24 horas del posoperatorio y lograron realizar flexión de la rodilla intervenida en menor tiempo en comparación al grupo control. También, la administración de Mg IV demostró ser superior a la intratecal en cuanto a los requerimientos totales de analgesia en las primeras 24 horas del postoperatorio y en cuanto al tiempo hasta el requerimiento del primer refuerzo analgésico. (El Sayed & Hassan, 2017)

El uso epidural del sulfato de Mg también ha sido estudiado aunque la información al respecto es más limitada. Arcioni et al investigó si existía una interacción sinérgica entre la administración espinal y epidural de sulfato de Mg en la analgesia postoperatoria de pacientes sometidos a cirugía ortopédica. Los resultados sugirieron que la combinación de sulfato de Mg espinal y epidural reduce significativamente los requerimientos postoperatorios de analgesia. Una revisión sistemática de 18 ensayos clínicos (1145 pacientes en total) examinó el uso de Mg neuroaxial (espinal, espinal/epidural y epidural) como coadyuvante de la analgesia perioperatoria; este reveló que el uso de Mg epidural (50-100mg) reduce el consumo de morfina y las escalas de dolor durante las primeras 24 horas de postoperatorio, además de que incrementa el tiempo transcurrido hasta el primer refuerzo de analgesia. Los autores concluyen que, aunque los resultados son prometedores, los estudios clínicos aún son escasos para definir con certeza el riesgo de las complicaciones neurológicas que podrían resultar de la administración de Mg por la vía neuroaxial. (Albrecht, Kirkham, Liu & Brull, 2013) En general el análisis del cuerpo de información disponible ha demostrado que la administración de una dosis de entre 50-100mg de sulfato de Mg por vía intratecal y/o epidural, administrado junto con opioides (morfina, fentanilo, tramadol, etc) perioperatorios, prolonga la duración de la analgesia posoperatoria y en general disminuye los requerimientos totales

de analgésicos consumidos; haciendo hincapié en que existen pocas excepciones a esta premisa. (Bujalska, Tatarkiewicz, Kulik, Filip & Naruszewicz, 2017)

Como previamente se mencionó, la inyección intraarticular de sulfato de Mg (a una dosis de 50mg/kg) junto con anestésicos locales ha demostrado ser sumamente efectiva en disminuir el dolor postoperatorio y los requerimientos de analgesia en diversas cirugías ortopédicas. También, se ha evidenciado que la combinación de anestésicos locales junto con sulfato de Mg causa una prolongación significativa de los bloqueos de nervio periférico; lo cual se puede explicar por la interferencia que causa el Mg en la liberación de neurotransmisores en la hendidura presináptica, aunado a esto se ha comprobado que el Mg potencia los efectos de los anestésicos locales. Et Schamma y colaboradores estudiaron la combinación de sulfato de Mg junto con bupivacaína en bloqueos femorales y reportaron una prolongación importante del bloqueo motor y sensitivo, además de un menor puntaje de dolor y consumo total de analgésicos de rescate en las primeras 24 horas del posoperatorio. Hassan et al obtuvo resultados similares al utilizar sulfato de Mg junto con bupivacaína en bloqueos paravertebrales, de igual forma que lo hizo Goyal et al en bloqueos del plexo braquial y Lee et al en bloqueos interescalénicos. Turan et al también reportó una prolongación de la anestesia regional intravenosa al añadir sulfato de Mg a la lidocaína utilizada para el bloqueo de Bier, los resultados evidenciaron que la anestesia y analgesia por este bloqueo se instauró más rápido y fue más prolongada. Efectos adversos por estas vías de administración no han sido reportados hasta el momento (Bansal, 2015).

#### **4.2 Potenciación de la relajación neuromuscular**

El bloqueo neuromuscular es un procedimiento común en la práctica de la anestesiología, la resucitación y el cuidado crítico. Los bloqueadores neuromusculares son utilizados principalmente para facilitar la intubación traqueal, obtener una relajación muscular óptima durante procedimientos

quirúrgicos, permitir la ventilación mecánica asistida y para la realización de distintos procedimientos de medicina de emergencias. (Rodríguez-Rubio, Solís, Nava & Jordán, 2016)

La farmacodinamia de los bloqueadores neuromusculares depende de varios factores como edad, sexo, peso corporal, condiciones físicas asociadas, patologías de fondo y temperatura corporal, pero quizás uno de los factores más importantes es la coadministración de estos agentes con otras drogas, particularmente anestésicos volátiles, drogas antibacterianas (por ejemplo procainamida y quinidina),  $\text{Ca}^+$  antagonistas, fenitoína, litio y Mg. (Rodríguez-Rubio, Solís, Nava & Jordán, 2016)

Al comportarse como un bloqueador de los canales de  $\text{Ca}^+$ , el Mg disminuye la liberación de Ach en las terminales nerviosas presinápticas, lo que disminuye la excitabilidad de la fibra muscular y reduce la amplitud del potencial de la placa terminal; también disminuye la sensibilidad de la membrana postunional, disminuyendo así la excitabilidad de la fibra nerviosa. Es así como el Mg logra acelerar la instauración y potenciar la duración del efecto de los relajantes musculares no despolarizantes. (Bansal, 2015)

La potenciación de la relajación neuromuscular debido a la administración de sulfato de Mg IV como coadyuvante anestésico puede tener varias implicaciones clínicas. Primeramente, se puede utilizar para facilitar la intubación traqueal, ya que se ha visto que disminuye los requerimientos de agentes no despolarizantes, tanto para el inicio como para el mantenimiento de la relajación neuromuscular. También se ha comprobado que el Mg acorta el tiempo de inicio de acción de estos agentes y que al mismo tiempo atenúa la respuesta hemodinámica (hipertensión y taquicardia) asociada a la intubación. (Do, 2013)

En la sala de operaciones no es infrecuente que ciertos pacientes presenten resistencia a los relajantes musculares no despolarizantes, lo cual puede deberse a interacciones medicamentosas y/o patologías de fondo, en estos casos el sulfato de Mg puede resultar de utilidad. Por ejemplo, en pacientes sometidos a craneotomías, el ácido valproico es prescrito con

frecuencia de forma prequirúrgica para prevenir las convulsiones postoperatorias; Kim et al reportó que el ácido valproico disminuye el tiempo del efecto clínico del rocuronio, aumentando por ende sus requerimientos transoperatorios y que la administración sulfato de Mg IV atenúa este efecto. En los niños con parálisis cerebral también se ha observado resistencia a los relajantes no despolarizantes y se ha reportado que al administrar sulfato de Mg IV los requerimientos de rocuronio son significativamente disminuidos al igual que el consumo de opioides. (Do, 2013)

Existen reportes que indican que el sulfato de Mg también puede resultar de utilidad durante la intubación con succinilcolina. Aunque está claro que el Mg no interfiere con el inicio de acción o con la duración del efecto clínico de la succinilcolina, si se ha evidenciado que este puede prevenir la hipercalemia, las mialgias y las fasciculaciones derivadas del uso de este relajante muscular despolarizante. Cabe destacar también, que no se ha demostrado que el Mg tenga algún efecto sobre la hipertermia maligna que puede derivar del uso de este relajante. (Shin & Do, 2017)

Una revisión sistemática y meta-análisis realizado por Rodríguez – Rubio y colaboradores en el año 2016, investigó acerca de la interacción entre el sulfato de Mg IV y los bloqueadores neuromusculares durante el periodo perioperatorio. El estudio tomó en cuenta 12 ensayos clínicos, para un total de 661 pacientes y evidenció que para los relajantes musculares estudiados (rocuronio, vecuronio, atracurio y cisatracurio) el uso concomitante de sulfato de Mg IV a dosis de entre 25-65mg/kg, 15 minutos antes o durante la inducción anestésica, disminuyó de forma significativa el tiempo de inicio de acción y prolongó la duración clínica del efecto del agente y el tiempo hasta la recuperación del bloqueo neuromuscular. Todos los ensayos clínicos demostraron una prolongación en el efecto clínico de los bloqueadores neuromusculares en los grupos tratados con Mg, indiferentemente de si posterior al bolo inicial se administró o no una infusión continua de sulfato de Mg hasta finalizar la cirugía. (Rodríguez-Rubio, Solís, Nava & Jordán, 2016)

En pacientes sometidos a cirugía cardíaca por ejemplo, la administración de sulfato de Mg IV durante la inducción anestésica prolongó significativamente la duración del efecto del cisatracurio tras la administración de la dosis de intubación (74 minutos vs 42 minutos) y las dosis de mantenimiento (69 minutos vs 35 minutos) en comparación a placebo, presentando consecuentemente también una disminución de los requerimientos totales intraoperatorios del relajante (0,07 vs 0,29 mg/kg). Con la administración de rocuronio, el tiempo promedio para la instauración del bloqueo neuromuscular también demostró ser significativamente más corto en comparación a controles (77 segundos vs 120 segundos). Con respecto a el tiempo total de recuperación, determinado como el tiempo transcurrido desde la inyección del relajante hasta la obtención de un TOF de 0,9, este se vio significativamente prolongado tras la administración del Mg (73,2 minutos vs 57,8 minutos). Efectos similares fueron observados al utilizar varios otros bloqueadores neuromusculares no despolarizantes como vecuronio. (Herroeder, Schonherr, De Hert & Hollmann, 2011)

También se ha evidenciado que el efecto del bolo de sulfato de Mg es dosis dependiente; Ghodratty et al comparó dos diferentes dosis del Mg IV en bolo (25 y 50mg/kg) administrado 10 minutos previo a la inducción anestésica y demostró que la dosis menor no acortó significativamente el tiempo de acción de los relajantes; cabe destacar que disminuir los tiempos hasta el inicio de acción de los bloqueadores neuromusculares puede ser crucial cuando se requiere de una relajación rápida y profunda para la intubación, como por ejemplo ante escenarios de estómago lleno o aneurismas cerebrales. (Rodríguez-Rubio, Solís, Nava & Jordán, 2016)

A pesar de que está claro que existe una prolongación de la duración del tiempo de recuperación del bloqueo neuromuscular al utilizar sulfato de Mg como coadyuvante anestésico, ninguno de los estudios incluidos en el meta-análisis revisado encontró diferencias significativas en el tiempo quirúrgico entre los grupos tratados con Mg IV y los controles. Esto probablemente se deba a que todos los estudios analizados contaron con un monitoreo neuromuscular que cuidadoso que permitió ajustar apropiadamente los refuerzos de relajantes



neuromusculares durante el periodo intraoperatorio. (Rodríguez-Rubio, Solís, Nava & Jordán, 2016)

La administración de dosis subparalizantes de relajantes musculares, conocido como precurarización o “priming”, permite saturar parcialmente los receptores de Ach, logrando disminuir el tiempo requerido para que la dosis completa del relajante ocupe los receptores restantes y se alcance una relajación neuromuscular completa. Los estudios que han comparado el uso de sulfato de Mg IV en la realización de la técnica de priming han evidenciado que comparado a placebo, este si disminuye el tiempo de inicio de acción de los relajante no despolarizantes. (Rodríguez-Rubio, Solís, Nava & Jordán, 2016)

La reversión de los bloqueos neuromusculares residuales es de vital importancia en la práctica diaria. Los estudios han concluido que la recuperación neuromuscular inducida por la neostigmina si se puede ver atenuada por el uso de sulfato de Mg, pero principalmente debido a una mayor debilidad durante la ventilación espontánea y no por una disminución en la respuesta a los anticolinesterásicos ya que, debido a las propiedades del Mg como cofactor enzimático, se ha podido evidenciar que este es capaz de potenciar el efecto de las colinesterasas plasmáticas. (Rodríguez-Rubio, Solís, Nava & Jordán, 2016)

Los estudios disponibles han determinado con certeza que el uso de sulfato de Mg IV como coadyuvante anestésico prolonga la duración clínica de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes; por lo que los anestesiólogos deben siempre tomar en cuenta esta interacción y contar de forma estandarizada con monitoreo de la función neuromuscular. Si esta monitorización es llevada a cabo de forma precisa, el sulfato de Mg puede usarse como un coadyuvante seguro en pacientes sanos; teniendo en cuenta que debe evitarse en pacientes con lesión renal, con patologías neuromusculares y que reciban otras drogas con posibles interacciones con relajantes musculares. (Rodríguez-Rubio, Solís, Nava & Jordán, 2016)

### **4.3 Atenuación de la respuesta hemodinámica ante la laringoscopia y otras situaciones de riesgo hipertensivo**

La laringoscopia y la intubación son importantes estímulos nocivos que causan una estimulación simpática muy importante, representada por un aumento abrupto de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, unos 30 segundos después de estos procedimientos y con un retorno a los niveles basales tras 5 minutos. También se puede asociar con elevaciones de la presión intracraneana e intraocular. Estos cambios transitorios no suelen tener consecuencias en individuos sanos, sin embargo pueden resultar dañinos en pacientes portadores de vías aéreas reactivas, HTA, enfermedad arterial coronaria, insuficiencia miocárdica, enfermedad cerebrovascular y trastornos hipertensivos del embarazo. (Alvarez-Juárez & Baz, 2017)

Se ha evidenciado en múltiples estudios clínicos que la utilización de un bolo de sulfato de Mg IV a 30mg/kg durante la inducción anestésica logra atenuar exitosamente las respuestas hemodinámicas adversas de la laringoscopia y de la intubación, sin presentar episodios de inestabilidad como hipotensión o bradicardia sostenida. El sulfato de Mg logra producir una caída de la PAM y de la FC al directamente bloquear la liberación de catecolaminas endógenas desde la glándula adrenal y las terminales nerviosas adrenérgicas; también lo hace de forma indirecta por medio de mecanismos de retroalimentación negativa. Aunado a lo anterior, actúa directamente sobre los vasos sanguíneos provocando vasodilatación y disminuyendo la vasoconstricción estimulada por vasopresina. (Mahajan, Kaur, Gupta, Aujla, Singh & Kaur, 2018) Se ha reportado que el uso de sulfato de Mg IV con este propósito ha resultado más eficaz que el uso de alfentanilo a 10ug/kg y que la lidocaína a 1,5mg/kg, sin haberse asociado a efectos adversos. (Alvarez-Juárez & Baz, 2017)

Las cirugías realizadas por medio de laparoscopia también pueden tener repercusiones hemodinámicas de importancia debido al neumoperitoneo provocado con CO<sub>2</sub>. Estos cambios cardiovasculares incluyen principalmente elevaciones de la PAM y de las resistencias vasculares sistémicas y a su vez

una disminución en el GC, debido a la liberación de catecolaminas y vasopresina. En adición a esto, es común que durante las cirugías por laparoscopia se requiera de posiciones como el Trendelenburg reverso, que disminuye aún más el GC en los pacientes. Estas repercusiones hemodinámicas se deben principalmente a que, tras la insuflación del neumoperitoneo, hay un marcado aumento sérico de los niveles de vasopresina y catecolaminas; y a su vez la liberación de catecolaminas activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Varias drogas se han estudiado con el objetivo de atenuar estas respuestas presoras durante la laparoscopia, incluyendo opioides, beta bloqueadores, alfa 2- agonistas y también el Mg. Zhang y colaboradores realizaron un meta-análisis valorando la influencia del sulfato de Mg IV sobre las respuestas hemodinámicas durante la realización de colecistectomías laparoscópicas; se incluyeron cuatro ensayos clínicos randomizados controlados para un total de 208 pacientes. En este se evidenció que la administración de un bolo de Mg IV a 50mg/kg se asocia con una disminución significativa de la PAM a los 10 y 30 minutos tras la insuflación del neumoperitoneo y también con una menor alteración de la FC a los 30 minutos tras el inicio de la cirugía. (Zhang, Wang, Xu & Yang , 2018)

El sulfato de Mg también es de utilidad para reducir la inestabilidad hemodinámica perioperatoria frecuentemente presentada en pacientes portadores de HTA. En un ensayo clínico reciente se estudió el uso de sulfato de Mg IV en bolo a 30mg/kg, seguido por una infusión continua del mismo a 10mg/kg/h en 100 sujetos portadores de HTA grado I y II, sometidos a anestesia general para cirugía electiva ya fuera ortopédica, urológica o abdominal. Los hallazgos demostraron que durante la laringoscopia y la intubación el grupo tratado con Mg presentó un aumento sobre la PAM basal del 18% y el grupo control del 21%; con respecto a la FC el grupo tratado con Mg presentó un aumento del 26% sobre el basal, mientras que el grupo control un 33%. Además, se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la estabilidad hemodinámica entre el grupo tratado con Mg y el control, principalmente durante los minutos 60 y 90 de anestesia. Los autores concluyeron que el Mg es un coadyuvante anestésico de utilidad en paciente

hipertensos ya que disminuye los cambios hemodinámicos transoperatorios. (Vickovic, Pjevic, Uvelin, Pap, Nikolic & Lalic, 2016)

Por otro lado, Ryu et al realizó un importante ensayo clínico en el cual evaluó el uso de sulfato de Mg IV en bolo (50mg/kg) e infusión continua (15mg/kg/h) para lograr hipotensión controlada durante cirugía del oído medio. El estudio involucró 80 pacientes y concluyó que el sulfato de Mg es más eficaz que el uso de fentanilo para lograr hipotensión controlada (PAM 60-70mmHg) transoperatoria y un manejo del dolor postoperatorio adecuado. (Ryu, Sohn & Do, 2009)

#### **4.4 Manejo del temblor postanestésico y otros efectos misceláneos**

El temblor postanestésico es una de las complicaciones más frecuentes de la hipotermia perioperatoria inadvertida. Este fenómeno se traduce en un aumento de las concentraciones plasmáticas de noradrenalina y se encuentra asociado a numerosos resultados adversos en el periodo postanestésico. Este es un movimiento involuntario oscilatorio de gran actividad muscular que aumenta la producción metabólica de calor hasta en un 600% sobre su valor basal y se produce cuando la región preóptica del hipotálamo se enfría. El incremento en el tono muscular se relaciona con cambios de temperatura en la actividad neuronal de la formación mesencefálica reticular en la región pontina dorsolateral y en la formación medular reticular. Los procesos que llevan a la hipotermia central son similares en la anestesia regional y general ya que ambos se deben a la redistribución del calor desde el compartimiento central hacia la periferia. (Quintero, Ortega, Rionda, Jiménez, Berrocal & Luna, 2008)

Esta complicación ocurre en un 10-66% de los pacientes que no han recibido calor durante el transoperatorio y que se encuentran recuperándose de una anestesia general en el área de recuperación; la anestesia general modifica la termorregulación al aumentar el umbral de respuesta hacia la hipertermia y disminuir los umbrales de respuesta al frío; la anestesia espinal y epidural también provocan estas modificaciones, pero en mucho menor medida. (Shin & Do, 2017)

Se reporta que el temblor postanestésico se presenta en 50% de los pacientes con temperatura central menor o igual a 35.5 C° y en el 90% de los pacientes con temperatura central menor de 34.5 C°. El género (predomina en hombres) y el tiempo de cirugía parecen ser los factores más determinantes para presentar temblor postanestésico. También el uso de anestésicos inhalados y barbitúricos incrementa su aparición, mientras que el uso del propofol parece disminuir su incidencia. (Quintero, Ortega, Rionda, Jiménez, Berrocal & Luna, 2008)

El temblor postanestésico aumenta el consumo de oxígeno (hasta en un 700%) y la producción de dióxido de carbono. Además, incrementa la presión intraocular y la intracraneal, interfiere con los dispositivos de monitorización y puede complicar el manejo del dolor postoperatorio, ya que la sensación de frío puede ser inclusive más incómoda que el dolor ocasionado por la intervención quirúrgica. Por esto, se deben tomar las medidas pertinentes en el periodo perioperatorio para prevención y manejo del temblor postanestésico; las medidas más efectivas son los medios físicos como sistema de aire forzado y calentamiento de fluidos, sin embargo, la farmacoterapia también resulta útil al bloquear todos los receptores involucrados en la génesis de estos temblores. Diversas drogas se han utilizado con este propósito, como por ejemplo la meperidina, los alfa-2-agonistas como la clonidina y la dexmetomidina, los antagonistas de receptores de serotonina HT<sub>3</sub> como el ondasetrón y el sulfato de Mg. (Quintero, Ortega, Rionda, Jiménez, Berrocal & Luna, 2008)

Múltiples estudios clínico han confirmado que el uso de sulfato de Mg presenta una efectividad estadísticamente significativa en el manejo de los temblores postoperatorios tras anestesia general y espinal. Elsonbaty et al por ejemplo, reportó que el sulfato de Mg resulta tan efectivo que podría inclusive reemplazar a la meperidina en el tratamiento y prevención de esta complicación durante la anestesia espinal. Ibrahim et al y Ryu et al obtuvieron resultados similares en sus estudios. Este beneficio del Mg probablemente se deba a que durante las disminuciones de la temperatura corporal se producen depósitos de Ca en el hipotálamo posterior, los cual pueden verse alterados por el Ca<sup>+</sup>

antagonismo fisiológico del Mg; esto también explica la presencia de hipomagnesemia durante la hipotermia. Además, el bloqueo a los receptores NMDA producido por el Mg produce una disminución de la norepinefrina y la serotonina sérica y ambas están involucradas en el proceso de termorregulación. (Bansal, 2015)

Otros posibles beneficios del uso del sulfato de Mg también han sido examinados ampliamente. Se ha sugerido, por ejemplo, que el uso de sulfato de Mg como coadyuvante anestésicos y analgésico podría resultar en una menor incidencia de NVPO, sin embargo la información disponible es controversial y se cree que probablemente se deba al efecto ahorrador de anestésicos volátiles del Mg y no a una propiedad antiemética intrínseca de la droga. Varios meta-análisis, como el de Murphy et al que valoró 1177 pacientes, han evidenciado que, aunque claramente el sulfato de Mg disminuye el consumo total de opioides perioperatorios, este no pareciera tener impacto sobre la incidencia de sus efectos adversos. Otro estudio, en el que se comparó el uso IV de dexametasona, Mg y placebo en pacientes pediátricos sometidos a anestesia general con sevoflurane concluyó que, aunque los grupos tratados con dexametasona y Mg tuvieron una menor incidencia de NVPO que el grupo control, el grupo tratado con dexametasona tuvo una incidencia aún menor que el grupo tratado con Mg y fue, por lo tanto, un agente superior para esta finalidad. (Rodriguez-Rubio, Nava, Solís & Jordan , 2017)

La utilidad del sulfato de Mg para disminuir la incidencia de agitación posoperatoria también ha sido estudiada y ha arrojado resultados muy alentadores. Este fenómeno, aunque es de corta duración, puede resultar peligroso tanto para el paciente como para el personal de salud y puede asociarse además a retiro de catéteres, apósitos, vendajes, dispositivos suplementarios de oxígeno y lesiones auto infringidas. (Elsersy, Metyas, Elfeky & Hassan, 2017) La anestesia con sevoflurane se ha asociado a una incrementada incidencia de fenómenos excitatorios del SNC por lo que se ha sugerido la existencia de una posible relación entre la actividad convulsiva silente inducida por sevoflurane y la agitación durante el despertar anestésico.

Debido a que el Mg tiene propiedades anticonvulsivantes derivadas de su antagonismo a los receptores NMDA, así como a efectos sedantes centrales, el estudio de su posible utilidad para evitar la agitación post anestésica ha resultado atractivo. (Abdulatif, Ahmed, Mukhtar & Badawy, 2013)

Abdulatif y colaboradores desarrollaron un estudio en 70 niños ASA I-II programados para amigdalectomías bajo anestesia inhalatoria con sevoflurane. Los niños en el grupo tratado con Mg recibieron un bolo de 30mg/kg IV tras la inducción anestésica con sevoflurane, seguido por una infusión a 10mg/kg/h hasta concluir la cirugía. Los resultados evidenciaron que efectivamente el Mg IV es útil para reducir la incidencia de la agitación al despertar (72% incidencia en grupo control vs 36% incidencia en grupo de Mg) y que además hubo una disminución en los requerimientos postoperatorios de fentanilo. Los pacientes tratados con Mg no presentaron efectos adversos ni recuperaciones más prolongadas en comparación al control. (Abdulatif, Ahmed, Mukhtar & Badawy, 2013)

Elsonbaty et al también concluyó que tanto el uso de dexametasona como el de sulfato de Mg como coadyuvantes anestésicos fueron efectivos para disminuir la incidencia de agitación y NVPO en comparación a controles en 90 niños sometidos a reparación primaria de paladar hendido bajo anestesia inhalatoria con sevoflurane. (Elsonbaty & Isonbaty, 2017) Otro estudio, desarrollado en 312 pacientes adultos sometidos a cirugía endoscópica funcional, confirmó que la infusión intraoperatoria de Mg IV fue efectiva en reducir la incidencia de agitación posoperatoria (de 72% a 59%), el consumo de opioides (petidina), los puntajes de dolor postoperatorio y el tiempo de estancia en la unidad de recuperación postanestésica (23 minutos menos). (Elsersy, Metyas, Elfeky & Hassan, 2017)

El Mg es un cofactor importante en la cascada de la coagulación sanguínea y aunque diversos estudios han reportado que carece de efectos sobre la coagulación, otros han sugerido que el sulfato de Mg podría tener un efecto anti-trombótico debido a sus características antiagregantes y de fibrinólisis, que ya han sido bien documentadas. Na et al reportó que la administración intraoperatoria de sulfato de Mg IV atenuó la hipercoagulabilidad

sanguínea en pacientes sometidos a cirugía colorectal laparoscópica, esto demostrado mediante tromboelastografía. Debido a que la hipercoagulabilidad postoperatoria puede causar complicaciones tromboembólicas, la administración de sulfato de Mg como coadyuvante anestésico también podría prevenir el riesgo de estas complicaciones. Sin embargo, está claro que es necesario realizar más estudios acerca de los posibles efectos del sulfato de Mg sobre la coagulación sanguínea perioperatoria. (Shin & Do, 2017)



## Conclusiones

La química del Mg es única entre los cationes de relevancia biológica. Es un ión esencial para el ser humano al ser un importante cofactor en cientos procesos fisiológicas que están involucrados en el ritmo cardiaco, el tono vascular, la función nerviosa, la transmisión de estímulos dolorosos y la contracción y relajación muscular; su principal función fisiológica se podría resumir en el antagonismo del Ca y de los receptores NMDA del SNC.

La hipomagnesemia es un trastorno electrolítico común, particularmente entre pacientes hospitalizados y especialmente en el paciente críticamente enfermo y el paciente postquirúrgico. Se ha evidenciado que existe una relación contundente entre el dolor postoperatorio y los niveles séricos de Mg, por lo que es importante no perder de vista los niveles séricos de este catión en los pacientes que serán sometidos a cirugía.

El sulfato de Mg se ha propuesto como agente terapéutico en un gran número de patologías; sin embargo, a pesar de que existen datos experimentales prometedores, hasta el momento los grandes ensayos clínicos realizados han arrojado resultados controversiales acerca de la eficacia del Mg en estos escenarios clínicos, como por ejemplo IAM, ECV isquémicos, hemorragias subaracnoideas, entre otros. Se requiere aún de investigaciones adicionales para completar el entendimiento acerca de las condiciones ideales para la terapéutica con Mg en estos casos. No obstante, hay condiciones que con certeza se benefician de la terapia con Mg, como la preeclampsia, la eclampsia, arritmias como la taquicardia de puntas torcidas y las inducida por digitálicos y el asma refractario a tratamiento.

El sulfato de Mg es una droga antigua, que poco a poco ha sido redescubierta por los anestesiólogos. Es una herramienta valiosa que puede proponerse, con certeza de sus beneficios y perfil de seguridad, como parte de una anestesia ya sea general o espinal. De usarse apropiadamente y bajo las dosis recomendadas por la literatura (en general bolo IV previo a la inducción anestésica de 30-50mg/kg e infusión continua de 10-20mg/kg/h hasta finalizar la

cirugía) el sulfato de Mg funciona como un coadyuvante anestésico intravenoso benévolo que mejora la calidad de la analgesia posoperatoria al mismo tiempo que disminuye los requerimientos de anestésicos inhalados, inductores IV como el propofol, bloqueadores neuromusculares no despolarizantes y el consumo total de opioides perioperatorios, sin prolongar los tiempos quirúrgicos y acortando los periodos de estancia en la unidad de recuperación postanestésica. Además, aporta una mayor estabilidad hemodinámica al transoperatorio, ya que atenúa estímulos hipertensivos como la laringoscopia, la intubación, el neumoperitoneo y el propio estrés quirúrgico; se evidenció también ser útil para lograr exitosamente hipotensión controlada en cirugías que lo ameriten y para la prevención de escalofríos y delirio postoperatorios.

Las utilidades de esta droga son frecuentemente omitidas por los anestesiólogos, probablemente por desconocimiento de las dosis e indicaciones más recomendadas y principalmente por temor a sus efectos adversos, aunque ya se ha evidenciado que estos se presentan con poca frecuencia y de hacerlo se categorizan como leves, siendo los más frecuentes hipotensión y bradicardia que responden apropiadamente a tratamiento de primera línea. Por supuesto siempre se debe tener presente que estos pacientes ameritan de monitoreo continuo y que el médico tratante debe estar atento por datos de hipermagnesemia y debe ser capaz de identificar pacientes que puedan presentar susceptibilidad a esta.

Está claro que el sulfato de Mg IV resulta útil como coadyuvante anestésico y que su uso es costo-efectivo, sin embargo, no se puede obviar que aún es necesaria la realización de más estudios clínicos que logren esclarecer la heterogeneidad de los datos actuales y que permitan establecer las indicaciones, posologías y tiempos de administración más recomendables para el uso de esta droga durante el periodo perioperatorio, con la menor incidencia posible de efectos adversos.

## Ficha Técnica

Estrategias para la administración sulfato de Mg IV como coadyuvante anestésico y analgésico de acuerdo con el tipo de cirugía.

Cirugía	Escala de dolor*	Bolo	Tiempo previo inducción (min)	Infusión (mg/kg/h)
<b>Extremidad superior</b>	Severo	30	15	10
<b>Laparotomía</b>	Severo	40	15	10
<b>Colecistectomía Abierta</b>	Severo	50	15	8
<b>Histerectomía</b>	Severo	40	15	10
<b>Discectomía Lumbar</b>	Moderado	50	10	20
<b>Hernioplastía Abdominal</b>	Moderado	30	Tras inducción	6
<b>Cirugía endoscópica de senos paranasales</b>	Moderado	40	10	15
<b>Colecistectomía laparoscópica</b>	Leve	50	15	25

\*De acuerdo con el procedimiento quirúrgico.

Fuente 32.

## Bibliografía

1. Abdulatif, M., Ahmed , A., Mukhtar , A., & Badawy, S. (2013). The effect of magnesium sulphate infusion on the incidence and severity of emergence agitation in children undergoing adenotonsillectomy using sevoflurane anaesthesia. *Anaesthesia* , 68, 1045-1052.
2. Abreu , J., Hernández , C., Abreu , P., Martín , C., & Jiménez , A. (2006 ). Efecto del sulfato de magnesio intravenoso en la exacerbación de la EPOC que precisa hospitalización: estudio aleatorizado controlado con placebo. *Arch Bronconeumol* , 42 (8), 384-387 .
3. Albrecht, E., Kirkham, K., Liu, S., & Brull, R. (2013). Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: a meta-analysis. *Anaesthesia* , 68, 79-90.
4. Alday, E., Uña, R., Redondo, F., & Criado, A. (2005). Magnesio en Anestesia y Reanimación. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación* , 52, 222-234.
5. Alvarez-Juárez , J., & Baz , G. (2017 ). Fármacoa adyuvantes para disminuir la respuesta adrenérgica en la laringoscopia convencional. *Anestesia de México* , 29 (1)
6. Amer, M., Mahmoud, A., Mohammed, A., Elsharawy, A., Ahmed, D., & Farag, E. (2015). Effect of magnesium sulphate on bi-spectral index (BIS) values during general anesthesia in children. *BMC Anesthesiology* , 15 (126), 1-7.
7. Arumugam , S., Lau , C., & Charmerlain , R. (2016 ). Perioperative adjunct Magnesium decreases postoperative opioid requirements - A meta-analysis. *International Journal of Clinical Medicine* , 7, 297-308 .
8. Asadollah, S., Vahdat, M., Yazdkhastl, P., & Nikravan, N. (2015). The effect of magnesium sulphate on postoperative analgesia requirements in gynecological surgeries. *Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology* , 1, 34-38.
9. Baker , W. (2017). Treating arrhythmias with adjunctive magnesium: identifying future research directions. *European Heart Journal* , 3, 108-117.
10. Bansal, T. (2015). Magnesium: emerging potentials in anesthesia practice. *Journal of Anesthesia and Clinical Research* , 6 (5), 47-53.
11. Barbosa, F., Barbosa, L., Jucá, M., & da Cunha, R. (2010). Applications of magnesium sulfate in obstetrics and anesthesia. *Revista Brasileira de Anestesiologia* , 60 (1), 107-110.
12. Blondell, R., Azadfard , M., & Wisniewski , A. (2013 ). Pharmacologic therapy for acute pain. *American Family Physician* , 87 (11), 766-772.
13. Boron , W., & Boulpaep , E. (2009). *Medical Physiology: a cellular and molecular approach* (2da ed.). Elsevier .
14. Bujalska, M., Tatarkiewicz, J., Kulik, K., Filip, M., & Naruszewicz, M. (2017). Magnesium enhances opioid-induced analgesia: What have we learned in the past decades? *European Journal of Pharmaceutical Sciences* , 99, 113-127.
15. Butterworth, J., Mackey, D., & Wasnick, J. (2014). *Anestesiología Clínica de Morgan y Mikhail*. México: Manual Moderno.
16. Castro, J., & Cooney, M. (2017). Intravenous magnesium in the management of postoperative pain. *Pain Management* , 32 (1), 72-76.

17. Catenaccio, V., Xavier, S., Artagaveytia, P., Speranza, N., Telechea, H., & Giachetto, G. (2015). Sulfato de Magnesio en la Crisis Asmática ¿Cuáles son sus aportes? *Archivos de Pediatría del Uruguay*, 86 (2), 130-132.
18. Cavalcanti, I. L., Lima, F. L., Silva, M. S., Cruz Filho, R. A., Braga, E. C., & Vercosa, N. (2019). Use profile of Magnesium Sulfate in Anesthesia in Brazil. *Frontiers in Pharmacology*, 10 (429).
19. Chávez, I., & Nava, J. (2015). Anestesia libre de opioides. La reivindicación de los adyuvantes. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 38 (1), s310-s313.
20. Davies, D. J. (2018). Supplementary magnesium in traumatic brain injury: where do we go from here? *Journal of the Royal Army Medical Corps*, 164 (6).
21. Dean, C., & Douglas, J. (2013). Magnesium and the obstetric anaesthetist. *International Journal of Obstetrics Anesthesia*, 22, 52-63.
22. Demiroglu, M., Un, C., Ornek, D., Kici, O., Yildirim, A., Horasanli, E., y otros. (2016). The effect of systemic and regional use of magnesium sulfate on postoperative tramadol consumption in lumbar disc surgery. *BioMed Research International*, 2016, 1-5.
23. De Oliveira, G., Castro-Alves, L., Khan, J., & McCarthy, R. (2013). Perioperative systemic Magnesium to minimize postoperative pain. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*, 119, 178-190.
24. Do, S. (2013). Magnesium: a versatile drug for anesthesiologist. *Korean Journal of Anesthesiology*, 65 (1), 4-8.
25. El Sayed, M. & Hassan, S. (2017). Different routes of co-administration of magnesium sulfate with spinal anesthesia in knee arthroscopy: Randomized controlled trial. *Egipcian Journal of Anaesthesia*, 33, 271-276.
26. Elserly, H., Metyas, M., Elfeky, H., & Hassan, A. (2017). Intraoperative magnesium sulphate decreases agitation and pain in patients undergoing functional endoscopic surgery. *European Journal of Anaesthesiology*, 34, 658-664.
27. Elsonbaty, M., & Isonbaty, A. (2017). Effect of intravenous magnesium sulphate or dexamethasone as adjuvants to sevoflurane anesthesia to prevent delirium during primary cleft palate repair, controlled randomized blind study. *Egyptian Journal of Anaesthesia*, 33, 91-95.
28. Elin, R. (2010). Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magnesium Research*, 23 (4), S194-S198.
29. Fauci, A., Braunwald, E., Kasper, D., Hauser, S., Longo, D., Jameson, L., y otros. (2012). *Harrison Principios de Medicina Interna* (18 edición. ed.). McGraw Hill.
30. Fawcett, W., Haxby, E., & Male, D. (1999). Magnesium: physiology and pharmacology. *British Journal of Anaesthesia*, 83 (2), 302-320.
31. Frassanito, L., Messina, A., Vergari, A., Colombo, D., Chierichini, A., Della Corte, F., et al. (2015). Intravenous infusion of magnesium sulphate and postoperative analgesia in total knee arthroplasty. *Minerva Anestesiologica*, 81 (11), 1184-1191.
32. George, R., Condrey, J., & Wilson, S. (2018). OhMg! Magnesium: a powerful tool in the perioperative setting. *American Society of Regional Anesthesia and Pain*, 37-40.
33. Ghaffaripour, S., Mahmoudi, H., & Rahimi, A. (2016). The effect of intravenous magnesium sulfate on postoperative analgesia during laminectomy. *Cureus*, 8 (6), 1-6.

34. Guo, B.-L., Lin, Y., Hu, W., Zhen, C.-Z., Cheng, Z. B., Wu, H.-H., y otros. (2015). Effects of systemic magnesium on post-operative analgesia: is the current evidence strong enough? *Pain Physician Journal* , 18, 405-417.
35. Gupta, K., Vohra, V., & Sood, J. (2006). The role of magnesium as an adjuvant during general anaesthesia. *Anaesthesia* , 61, 1058-1063.
36. Haryalchi, K., Abendizade, M., Khanaki, K., Mansou, M., & Zadeh, M. (2017). Por qué la infusión preventiva de una dosis baja de sulfato de magnesio influye en la percepción del dolor postoperatorio y el nivel sérico de beta-endorfinas en las histerectomías abdominales totales. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación* , 64 (7), 384-390.
37. Herroeder, S., Schonherr , M., De Hert, S., & Hollmann, M. (2011). Magnesium - Essentials for Anesthesiologist. *Anesthesiology* , 114, 971-993.
38. Jahnen, W., & Ketteler, M. (2012). Magnesium basics. *Clinical Kidney Journal*, 5 (1), i3-i14.
39. James, M. (2009). Magnesium: an emerging drug in anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* , 103 (4), 465-467.
40. Jee, D., Lee, D., Yun, S., & Lee, C. (2009). Magnesium sulphate attenuates arterial pressure increase during laparoscopic cholecystectomy. *British Journal of Anaesthesia* , 103 (4), 484-489.
41. Jiménez, M. (2013). ¿Magnesio para todo? Implicaciones anestésicas . *Anestesia en Críticos* , 1-16.
42. Kaye , P. & O'Sullivan , I. (2002). The role of magnesium in the emergency department. *Emergency Medicine Journal* , 19, 288-291.
43. Kim, M., Lee, K., Park, S., Kim, S., Park, H., & Yoo, Y. (2017). Effects of systemic lidocaine versus magnesium administration on postoperative functional recovery and chronic pain in patients undergoing breast cancer surgery: A prospective, randomized, double blind, comparative clinical trial. *Plos one* , 10 (1371), 1-13.
44. Kiran, S., Gupta, R., & Verma, D. (2011). Evaluation of a single-dose of intravenous magnesium sulphate for prevention of postoperative pain after inguinal surgery. *Indian Journal of Anaesthesia* , 55 (1), 31-35.
45. Lee, D., & Kwon, I. (2009). Magnesium sulphate has beneficial effects as an adjuvant during general anaesthesia for caesarean section. *British Journal of Anaesthesia* , 103 (6), 861-866.
46. Mahajan, L., Kaur, M., Gupta, R., Aujla, K., Singh, A., & Kaur, A. (2018). Attenuation of the pressor responses to laryngoscopy and endotracheal intubation with intravenous dexmedetomidine versus magnesium sulphate under bispectral index-controlled anaesthesia: A placebo controlled prospective randomised trial . *Indian Journal of Anaesthesia* , 62 (5), 19-25.
47. Matute, M., & Montero, A. (2017). Avances farmacológicos en el manejo multimodal de la analgesia perioperatoria. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación* , 64 (8), 467-471.
48. Maulik, S., Chaudhuri, A., Mallick, S., Ghosh, A., Saha, D., & Bisui, B. (2015). Role of Magnesium Sulfate in Prolonging the Analgesic Effect of Spinal Bupivacaine for Cesaeran Section in Severe Preeclampsics. *Journal of Basic and Clinical Reproductive Sciences* , 4 (1), 24-28.

49. Mitra, S., Carlyle, D., Kodumudi, G., Kodumudi, V., & Vadivelu, N. (2018). New Advances in Acute Postoperative Pain Management. *Current Pain and Headache Reports*, 22 (35), 1-11.
50. Mulier, J. (2017). Opioid free general anesthesia: a paradigm shift? *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 64 (8), 427-430.
51. Olgun, B., Oguz, G., Kaya, M., Savh, S., Eskicrak, H., Guney, I., y otros. (2012). The effects of magnesium sulphate on desflurane requirement, early recovery and postoperative analgesia in laparoscopic cholecystectomy. *Magnesium Research*, 25 (2), 72-78.
52. Parikh, M., & Webb, S. (2012). Cations: potassium, calcium, and magnesium. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*, 4, 195-198.
53. Pérez, E., Rodríguez, F., & Coto, E. (2009). Homeostasis del magnesio. Etiopatogenia, clínica y tratamiento de la hipomagnesemia. A propósito de un caso. *Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nefrología*, 29 (6), 518-524.
54. Quintero, M., Ortega, J., Rionda, E., Jiménez, A., Berrocal, M., & Luna, P. (2008). Temblor postanestésico: Prevención y manejo. *Anales Médicos*, 53 (4), 195-201
55. Rodríguez-rubio, L., Solís García del Pozo, J., Nava E., & Jordán, J. (2017) Influence of the perioperative administration of magnesium sulfate on the total dose of anesthetics during general anesthesia. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Anesthesia*, 39, 129-138.
56. Rodríguez-Rubio, L., Solís García del Pozo, J., Nava, E., & Jordán, J. (2016). Interaction between magnesium sulfate and neuromuscular blockers during the perioperative period. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Anesthesia*, 34, 524-534.
57. Rodríguez, P. & Beltrán, M. (2016). Aproximación a la farmacología del sulfato de magnesio desde la perspectiva obstétrica. *MedUnab*, 19 (1), 25-32.
58. Romero-Bonilla, J. (2014). Uso del sulfato de magnesio en las crisis asmáticas que no responden a salbutamol. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica*, 609, 145-148
59. Ryu, J.-H., Kang, M.-H., Park, K.-S., & Do, S.-H. (2008). Effects of magnesium sulphate on intraoperative anaesthetic requirements and postoperative analgesia in gynaecology patients receiving total intravenous anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 100 (3), 397-403.
60. Ryu, J., Sohn, I., & Do, S. (2009). Controlled hypotension for middle ear surgery: a comparison between remifentanil and magnesium sulphate. *British Journal of Anaesthesia*, 103 (4), 490-495.
61. Saver, J., Strakman, S., Eckstein, M., Stratton, S., Pratt, F., Hamilton, S., y otros. (2015). Prehospital use of magnesium sulfate as neuroprotection in acute stroke. *The New England Journal of Medicine*, 372, 528-536.
62. Seyhan, T. O., Tugrul, M., Sungur, M. O., Kayacan, S., Telci, L., Pembeci, K., y otros. (2006). Effects of three different dose regimens of magnesium on propofol requirements, haemodynamic variables and postoperative pain relief in gynaecological surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 2, 247-252.
63. Shah, P., & Dhengle, Y. (2016). Magnesium sulfate for postoperative analgesia after surgery under spinal anesthesia. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*, 54, 62-64.

64. Shin , H. J., & Do , S. H. (2017). Magnesium Sulfate: A versatile anesthetic adjuvant . *Journal of Anesthesia and Intensive Care Medicine* , 4 (5).
65. Shin, H., Kim, E., Na, H., Kim, T., Kim, M., & Do, S. (2016). Magnesium sulphate attenuate acute postoperative pain and increase pain intensity after surgical injury in staged bilateral total knee arthroplasty: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *British Journal of Anaesthesia* , 117 (4), 497-503.
66. Shivanthan , M., & Rajapakse , S. (2014). Magnesium for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review of randomised trials . *Annals of Thoracic Medicine* , 9, 77-80.
67. Sommer, B., Weidinger, C., Wolf, D., Buchfelder, M., & Schmitt, H. (2017). Intraoperative continuous cerebral microcirculation measurement in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary data on the early administration of magnesium sulfate. *BioMedCentral Anesthesiology* , 17 (143), 1-8.
68. Surana, A. (2016). Role of magnesium: a step ahead in anaesthesia. *Journal of Anesthesia and Critical Care* , 6 (1), 1-5.
69. Taheri, A., Haryalchi, K., Ghanaie, M. M., & Arejan, N. H. (2015). Effect of low dose (single dose) magnesium sulfate on postoperative analgesia in hysterectomy patients receiving balanced general anesthesia. *Anesthesiology Research and Practice* , 1-6.
70. Telci, L., Esen, F., Akcora, D., Erden, T., Canbolat, A. T., & Akpir, K. (2002). Evaluation of effects of magnesium sulphate in reducing intraoperative anaesthetic requirements. *British Journal of Anaesthesia* , 89, 594-598.
71. Tramer, M., Schneirder, J., Marti, R., & Rifat, K. (1996). Role of Magnesium Sulfate in Postoperative Analgesia. *Anesthesiology* , 84 (2), 340-347.
72. Vickovic, S., Pjevic, M., Uvelin, A., Pap, D., Nikolic, D., & Lalic, I. (2016). Magnesium sulfate as an adjuvant to anesthesia in patients with arterial hypertension. *Acta Clin Croat* , 55, 490-496.
73. Zhang , J., Wang , Y., Xu , H., & Yang , J. (2018 ). Influences of magnesium sulfate on hemodynamic responses during laparoscopic cholecystectomy. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Medicine* , 97 (45 ).