

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA
HOSPITAL “DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO”

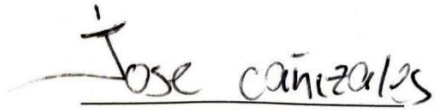
**ANESTESIA GENERAL. CLONIDINA Y SULFATO DE MAGNESIO EN LA
PREVENCIÓN DE TEMBLORES POSTOPERATORIO EN PACIENTES
SOMETIDOS A CIRUGÍA ELECTIVA**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al Título de Especialista en
Anestesiología

Patrick Henry Ogeerally Ali
María Cristina Hernández Pulido

Tutor: José Daniel Cañizales Guzmán

Caracas, diciembre 2019

A handwritten signature in black ink that reads "José Cañizales". The signature is written in a cursive style and is underlined.

José Daniel Cañizales Guzmán
Tutor

A handwritten signature in brown ink that reads "M. Valecillos". The signature is written in a cursive style and is underlined.

Mariant Valecillos
Director del Programa

A handwritten signature in black ink that reads "Yohanna Camacho". The signature is written in a cursive style and is underlined.

Yohanna Camacho
Coordinador del Programa

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
MÉTODOS	16
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	24
REFERENCIAS	29
ANEXO	32

ANESTESIA GENERAL. CLONIDINA Y SULFATO DE MAGNESIO EN LA PREVENCIÓN DE TEMBLORES POSTOPERATORIO EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA ELECTIVA.

Patrick Henry Ogeerally Ali, C.I. 20.002.576. Sexo: Masculino, E-mail: patrickogeerally21@gmail.com, Teléfono: 0414-280.77.67. Dirección: Hospital Central Dr. Miguel Pérez Carreño, Especialización en Anestesiología.

María Cristina Hernández Pulido, C.I.19.068.234. Sexo: Femenino, E-mail: macrisherpu@gmail.com
Teléfono: 0424-226.88.77. Dirección: Hospital Central Dr. Miguel Pérez Carreño, Especialización en Anestesiología.

Tutor: José Daniel Cañizales Guzmán, C.I. 20.398.868. Sexo: Masculino, E-mail: jose.caizales@gmail.com, Teléfono: 0424-320.36.36. Dirección: Hospital Central Dr. Miguel Pérez Carreño, Especialización en Anestesiología

RESUMEN

Objetivo: Comparar la eficacia de clonidina y sulfato de magnesio en la prevención de temblores postoperatorios. **Métodos:** Se trata de un estudio prospectivo, comparativo, longitudinal, doble ciego y aleatorio, que incluyó 80 pacientes ASA I-II sometidos a anestesia general, distribuidos en cuatro grupos de veinte pacientes cada uno: Grupo C recibió clonidina en dosis de 1,5 µg/kg; el grupo S recibió sulfato de magnesio 40 mg/kg, el grupo CS recibió clonidina 1,5 µg/kg y sulfato de magnesio 40 mg/kg y el grupo CT o grupo control que recibió solución salina al 0,9 % en infusión continua, veinte minutos antes de finalizar la cirugía. **Resultados:** La edad promedio fue de 34,7 años. La clonidina fue eficaz frente al control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). En cuanto al sulfato de magnesio se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) versus el control en la prevención de aparición de temblores. Al combinar la clonidina mas el sulfato de magnesio, los pacientes presentaron menos grados de temblores frente al control en la extubación (grado 1 vs 2), a los 10 minutos (1 vs 3) ya los 20 minutos (1 vs 3), con diferencias estadísticamente significativas para cada grupo ($p < 0,001$). El efecto adverso más frecuente fue la sedación (15,0%) de los que recibieron clonidina mas sulfato de magnesio, sin diferencias significativas por grupo ($p = 0,18$). **Conclusión:** La clonidina, el sulfato de magnesio y la combinación de ambas fueron eficaces frente al grupo control en la prevención de los temblores. El sulfato de magnesio parece ser mejor tolerado. **Palabras clave:** Prevención, Clonidina, Sulfato de magnesio, Temblores, Cirugía electiva

ABSTRACT

GENERAL ANESTHESIA. CLONIDINE AND MAGNESIUM SULFATE IN THE PREVENTION OF POSTOPERATIVE SHIVERING IN PATIENTS SUBMITTED TO ELECTIVE SURGERY.

Objective: To compare the efficacy of clonidine and magnesium sulfate in the prevention of postoperative tremors. **Methods:** This is a prospective, comparative, longitudinal, double-blind and randomized study, which included 80 ASA I-II patients undergoing general anesthesia, distributed in four groups of twenty patients each: Group C received clonidine in doses of 1, 5 µg / kg; the S group received 40 mg / kg magnesium sulfate, the CS group received 1.5 µg / kg clonidine and 40 mg / kg magnesium sulfate and the CT group or control group that received 0.9% saline solution in continuous infusion, twenty minutes before finishing the surgery. **Results:** The average age was 34.7 years. Clonidine was effective against control, this difference being statistically significant ($p < 0.001$). Regarding magnesium sulfate, statistically significant differences were found ($p < 0.05$) versus control in the prevention of tremor. When combining clonidine plus magnesium sulfate, patients presented less degrees of tremor compared to control in extubation (grade 1 vs. 2), at 10 minutes (1 vs. 3) and at 20 minutes (1 vs. 3), with statistically significant differences for each group ($p < 0.001$). The most frequent adverse effect was sedation (15.0%) of those who received clonidine plus magnesium sulfate, without significant differences per group ($p = 0.18$). **Conclusion:** Clonidine, magnesium sulfate and the combination of both were effective against the control group in the prevention of tremor. Magnesium sulfate seems to be better tolerated.

Keywords: Prevention, Clonidine, Magnesium sulfate, Shivering, Elective surgery.

INTRODUCCIÓN

El temblor posterior a la anestesia es común en el área de recuperación y se define como un movimiento involuntario que afecta a uno o varios grupos musculares, se presenta generalmente en la primera fase de recuperación después de la anestesia general. De acuerdo a múltiples revisiones, la incidencia fluctúa entre 6 % y 66 %; el sexo y el tiempo de cirugía parecen ser los factores determinantes para presentar temblor posanestésico. ^(1,2) Además de los factores mencionados, se ha visto que el método anestésico perioperatorio se relaciona con el temblor; por ejemplo, el uso de anestésicos inhalados y barbitúricos incrementa la aparición del temblor posanestésico, mientras que el uso del propofol parece disminuir la incidencia. ^(2,3)

Existen esencialmente tres patrones en la actividad muscular observados en pacientes voluntarios hipotérmicos durante la emersión de la anestesia general con anestésicos volátiles. El primer patrón es tónico y se define como una rigidez. El segundo patrón se describe como movimientos tónicos sincrónicos y se relaciona al 0,3 % de la concentración espiratoria del isoflurane. El tercer patrón de movimiento es espontáneo y requiere de hipotermia y concentración residual de isoflurane al 0,2 %. ⁽⁴⁾ En la anestesia general, la temperatura central disminuye entre 0,5 °C y 1,5 °C, en la primera hora posterior a la inducción anestésica, al igual que en la anestesia regional. Esto resulta, primariamente, por la redistribución del calor del centro a la periferia. ^(2,3)

Todos los anestésicos, opioides y sedantes disminuyen la vasoconstricción y el control autónomo de la regulación térmica y facilitan la hipotermia. Y es en los pacientes jóvenes, del sexo masculino, en los cuales se administraron agentes anestésicos halogenados, con tiempo anestésico quirúrgico prolongado, donde se presenta la mayor incidencia.

Medicamentos como los alfa 2 agonistas, en pacientes voluntarios sanos, disminuyen el umbral de la vasoconstricción cutánea y el temblor. La administración de clonidina durante la premedicación y durante el transanestésico reduce la incidencia del temblor postanestésico. Durante la emersión de la anestesia general, otro de los medicamentos que se suele utilizar es el sulfato de magnesio; esto se explica debido

a que los depósitos en exceso de Ca^{++} en el hipotálamo posterior llevan a la disminución de la temperatura corporal. ⁽⁵⁾ El magnesio es considerado como bloqueador fisiológico de los canales de calcio. Durante la exposición a bajas temperaturas, las concentraciones de magnesio en el plasma aumentan. El sulfato de magnesio fisiológicamente compite como antagonista de los receptores N- metil- D- aspartato (NMDA) y detiene el temblor postanestésico. ⁽⁶⁾

Planteamiento y delimitación del problema

Los temblores postanestésicos constituyen un fenómeno frecuente en el postoperatorio inmediato. Conjuntamente con las náuseas, los vómitos y el dolor son las causas más frecuentes de incomodidad en la sala de recuperación postanestésica, además de ser potencialmente perjudiciales por generar un aumento de la demanda metabólica.

En un estudio realizado por Macario *et al.*, ⁽⁷⁾ en el año 1999, se encontró que los anesthesiólogos plantean 33 problemas clínicos principales relacionados en su área, considerando en 8° lugar al temblor postoperatorio en cuanto a su frecuencia, y 21° lugar cuando se le pregunta sobre la importancia de prevenir esta complicación. Esto sugiere, que la mayoría de los anesthesiólogos no lo consideran como un problema médico verdadero. Sin embargo, se sabe que en un paciente con escalofríos, el consumo de oxígeno puede aumentar en 200 % a 500 %. Además, cuando ocurren eventos vinculados a la hipotermia puede asociarse vasoconstricción y de este modo aumentar la resistencia vascular periférica. Así, en un paciente con un limitado suministro de oxígeno del miocardio como en el caso de una coronariopatía por ejemplo, los temblores podrían comprometer aún más la función miocárdica aumentando el riesgo de isquemia postoperatoria. El temblor también puede aumentar la presión intraocular e intracraneal, efectos indeseables en muchos pacientes, en el caso de pacientes que se encuentren en postoperatorio de cirugías neuroquirúrgicas y oftalmológicas, puede determinar mayor dolor del sitio quirúrgico, requiriendo el aumento de analgésicos y estadía en sala de recuperación postanestésica (SRPA).

Los investigadores se plantean la siguiente interrogante: ¿Cuál es la eficacia de la clonidina y el sulfato de magnesio como único medicamento o su combinación, en la prevención del temblor postoperatorio?

Para responder el problema planteado se realizará un Trabajo Especial de Grado (TEG) con pacientes programados para cirugías electivas del Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño”. Los datos serán recolectados en el período comprendido desde febrero 2019 y mayo 2019.

Justificación e importancia

Bien es conocido, que los temblores después de la anestesia general son autolimitados, es por ello que en múltiples ocasiones en el área de recuperación no son tratados, sin embargo, existen condiciones clínicas y postquirúrgicas a tomar en cuenta, como pacientes con enfermedades cardíacas debido al aumento del consumo de oxígeno, lo que compromete aún más la función miocárdica y aumenta el riesgo de lesión cardíaca postoperatoria; también es conocido que, en vista de aumentar la presión intraocular e intracraneal, resulta ser deletéreo en el postoperatorio inmediato de pacientes neuroquirúrgicos y oftalmológicos.

Dentro de los principales tratamientos se encuentra el uso de medios físicos externos cuando los temblores postoperatorios están instaurados, sin embargo, estos han demostrado ser inferiores, en cuanto a eficacia, comparándolos con el uso de medicamentos endovenosos, entre ellos: los opioides, alfa 2 agonistas, antagonistas 5HT3, antagonistas NMDA. En vista de que se han realizado pocos estudios a nivel institucional, local, regional, nacional, y de pocos estudios comparativos entre los fármacos utilizados en el presente estudio, lleva a querer demostrar una ampliación del problema planteado.

En consecuencia lo anterior justifica plenamente la investigación. Por otra parte, se resalta la importancia del estudio en la medida que los hallazgos que se obtengan podrían clarificar la eficacia en los aspectos clínicos, además de ampliar los conocimientos sobre las propiedades y los usos de los fármacos empleados en este estudio.

Antecedentes

En estudios recientes como el de Ramos *et al.*,⁽⁸⁾ se han identificado cuatro predictores de riesgo independientes de temblores postoperatorios (TPO): paciente joven, cirugía ortopédica, cirugía prolongada y baja temperatura corporal al ingreso a SRPA. Por su parte, Quintero *et al.*,⁽⁴⁾ refieren que la edad demostró ser en gran medida el factor de riesgo más importante para los mismos, lo que no es sorprendente porque las respuestas termorreguladoras al frío y al calor se atenúan en pacientes de edad avanzada. Ciertos factores relacionados con la cirugía, como el estrés o el dolor que pueda ocasionar la misma, contribuyen a la génesis del temblor postanestésico. El dolor puede facilitar el temblor postanestésico en mujeres que presentan trabajo de parto espontáneo.

Uno de los principales estudios que demuestran la eficacia de la clonidina para la prevención de escalofríos postoperatorios es el realizado por Delaunay *et al.*⁽⁹⁾ quienes evaluaron veinte pacientes sanos, (catalogados como ASA I según la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiólogos) que fueron asignados aleatoriamente para recibir, al final de la cirugía, solución salina isotónica o clonidina (2 µg/kg) intravenosa administrada durante 20 minutos antes de finalizar el acto quirúrgico. Al medir el consumo de oxígeno (VO_2) y la producción de dióxido de carbono (VCO_2), los autores evidenciaron que la clonidina atenúa el aumento de VO_2 y VCO_2 asociado con la recuperación de la anestesia, además de reducir los escalofríos. Las propiedades sedantes y analgésicas de la clonidina también pueden contribuir a la reducción de la demanda metabólica durante la recuperación de la anestesia.

Posteriormente, en 1997, Buggy *et al.*,⁽¹⁰⁾ realizaron un estudio en el cual administraron clonidina (150 µg) antes de la inducción anestésica y evidenciaron que la temperatura central disminuye y la temperatura periférica aumenta en los grupos evaluados, hubo una menor incidencia de escalofríos y los pacientes que recibieron el fármaco sintieron más confort térmico, comparados con el grupo control. Resultados similares encontraron en 2002, Sahin *et al.*,⁽¹¹⁾ quienes evaluaron el efecto de la clonidina (2 µg/kg) por vía intravenosa cinco minutos antes de la

extubación traqueal y la incidencia de temblores postoperatorios, en pacientes sometidos bajo anestesia general con sevoflorane. Los autores concluyeron que la administración de clonidina por vía intravenosa antes de la extubación traqueal es segura y reduce los temblores postoperatorios.

En 2005, Yildiz *et al.*,⁽¹²⁾ realizaron un estudio similar con el objetivo de investigar los efectos de la clonidina y la incidencia de escalofríos postoperatorios posterior a la anestesia con desflurane a bajo flujo. En dicho estudio, demuestran que la clonidina (2 µg/kg) administrada de manera tardía en el período intraoperatorio, reduce la incidencia de temblores postanestésicos sin asociar mayor incidencia de efectos secundarios sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto al desarrollo de escalofríos, que puede explicarse por el efecto reductor del umbral de la clonidina sobre la vasoconstricción y los escalofríos.

Estudios más recientes como el de Kim *et al.*,⁽¹³⁾ ha demostrado el uso de alfa 2 agonistas como la dexmedetomidina en la prevención de temblores postoperatorios, los autores realizaron un estudio donde se investiga la dosis óptima de dexmedetomidina para la prevención de temblores postanestésicos. Evidenciaron que la dexmedetomidina (0,75 o 1,0 µg/kg), proporciona una profilaxis eficaz del temblor postoperatorio y un efecto analgésico. Sin embargo, evidenciaron efectos secundarios como; bradicardia, sedación en el período de recuperación inmediata y retraso en el tiempo de extubación.

En relación al sulfato de magnesio, Kizilirmak *et al.*,⁽¹⁴⁾ demostraron su eficacia para el manejo de temblores postoperatorios. En su estudio, evidenciaron que el sulfato de magnesio es eficaz en el tratamiento de los escalofríos postoperatorios después de la anestesia general y la anestesia espinal.

Elsonbaty *et al.*,⁽¹⁵⁾ realizaron un estudio donde comparan el sulfato de magnesio con la meperidina, en la prevención de escalofríos en pacientes sometidos a anestesia raquídea. Concluyeron que la administración de MgSO₄ en bolo e infusión es efectiva para el control del escalofrío intraoperatorio y podría reemplazar a la meperidina en pacientes de mediana edad.

Recientemente, en el año 2016, Ibrahim *et al.*,⁽¹⁶⁾ llevaron a cabo un estudio cuyo objetivo fue comparar la eficacia del sulfato de magnesio cuando se usa para la prevención o el tratamiento de escalofríos después de la anestesia espinal. Evidenciaron que el sulfato de magnesio redujo significativamente la incidencia de temblores postoperatorios con efectos secundarios mínimos. Por su parte, Farías *et al.*,⁽¹⁷⁾ compararon la eficacia de dosis bajas de ketamina y sulfato de magnesio en la prevención de escalofríos postoperatorios y demostraron que la ketamina a dosis bajas es más efectiva que el sulfato de magnesio en la prevención de temblores postoperatorios.

Marco teórico

La hipotermia durante la anestesia es la alteración térmica perioperatoria más común. La pérdida de calor ocurre principalmente desde la piel de un paciente al medio ambiente a través de varios procesos, que incluyen radiación, conducción, convección y evaporación; la radiación es la más significativa y representa 60 % de la pérdida total de calor. El calor de los tejidos centrales del cuerpo se transporta en la sangre a los vasos subcutáneos, donde se pierde en el medio ambiente a través de la radiación, y es la principal fuente de pérdida de calor en la mayoría de los pacientes quirúrgicos. La conducción se refiere a la pérdida de energía cinética del movimiento molecular en los tejidos de la piel al aire circundante. El agua absorbe mucho más calor que el aire. Para que esto sea efectivo, las corrientes deben alejar el aire o el agua calentados de la superficie de la piel, un proceso llamado convección. La conducción y la convección representan aproximadamente 15 % de la pérdida de calor corporal. Aproximadamente, 22 % de la pérdida de calor ocurre por evaporación. El agua se evapora del cuerpo incluso cuando no está sudando, pero los mecanismos que aumentan la sudoración aumentan la evaporación.⁽¹⁸⁾

La temperatura del cuerpo está regulada casi exclusivamente por mecanismos nerviosos de retroalimentación negativa que operan, en su mayoría, a través de centros termorreguladores situados en el hipotálamo. Existen múltiples modelos que explican el mecanismo de la homeostasis térmica en el ser humano. Los modelos más recientes y aparentemente más aceptados son la teoría del punto balanceado y

la teoría de control proporcional. Ambas teorías postulan que la temperatura corporal es controlada por un sistema proporcional de control de retroalimentación multisensor, multiprocesador y multiefactor. ^(19, 20)

Dos fuentes de calor alteran la temperatura corporal: la generación de calor interno y el ambiental. Debido a las reacciones químicas exotérmicas todos los órganos producen calor metabólico, inclusive cuando el cuerpo está en reposo. Durante el ejercicio los músculos producen varias veces más calor que el producido en reposo. El calor se disipa desde la piel al ambiente si la temperatura de la superficie cutánea es mayor que la temperatura ambiental, de lo contrario el calor es absorbido por la piel. Para mantener la homeostasis de la temperatura el ser humano utiliza dos mecanismos: termorregulación comportamental y termorregulación autónoma. La termorregulación comportamental consiste en el ajuste consciente del ambiente térmico a fin de mantener el confort. La termorregulación autónoma es el proceso mediante el cual, a través del sistema nervioso autónomo, mecanismos internos controlan la temperatura corporal de manera subconsciente y precisa. Este control involucra dos mecanismos, uno asociado con la disipación de calor, y el otro, con su producción y conservación. Cuando desciende la temperatura ambiental, se produce calor adicional por termogénesis tiritante y termogénesis no tiritante, y se disminuye la pérdida de calor por constricción de los vasos sanguíneos cutáneos. La exposición a largo plazo al frío aumenta la liberación de tiroxina, que aumenta el calor corporal al estimular el metabolismo de los tejidos. ⁽²¹⁾

El sistema termorregulador se organiza en tres componentes: detección aferente, control central y respuestas eferentes. La entrada aferente es desencadenada por receptores que se encuentran en la piel. Los receptores del frío son anatómicamente y fisiológicamente distintos de los del calor. Los receptores fríos son excitados por temperaturas debajo de un umbral establecido y generan impulsos que viajan principalmente a través de fibras nerviosas A-delta (A δ). Las temperaturas superiores al umbral excitan los receptores de calor que generan impulsos a lo largo de las fibras C amielínicas, que provocan sensación de dolor. La información se integra luego en varios niveles dentro de la médula espinal y el cerebro, llegando finalmente al centro termorregulador primario dentro del hipotálamo. El hipotálamo es el centro

primario del control termorregulador, que integra la entrada aferente y coordina las diversas salidas eferentes requeridas para mantener un nivel normotérmico. Se sabe que factores adicionales como el ritmo circadiano, el ejercicio, la ingesta de alimentos, la infección, la disfunción tiroidea, el ciclo menstrual, los anestésicos y otras drogas alteran los umbrales de temperatura. Como los receptores de temperatura transmiten información al hipotálamo, se integran y se comparan con las configuraciones de umbral. Los valores por encima o por debajo de estos umbrales determinan la respuesta eferente que se genera. Las vías eferentes del hipotálamo regulan la temperatura corporal al alterar el flujo sanguíneo subcutáneo, la sudoración, el tono músculo esquelético y la actividad metabólica en general. La pérdida de calor es promovida por la vasodilatación y la sudoración, mientras que el calor se conserva al inhibir estos procesos. La producción de calor (termogénesis) es promovida por los temblores y aumenta la tasa metabólica global. ⁽¹⁹⁾

Cuando disminuye la temperatura se activa el hipotálamo posterior y a través del sistema nervioso simpático se produce la disminución del diámetro de los vasos sanguíneos cutáneos. En consecuencia, la temperatura cutánea disminuye y se acerca a la temperatura ambiental, de esta manera se reduce el gradiente que favorece la pérdida de calor. La vasoconstricción puede disminuir la pérdida de calor unas ocho veces. El ser humano, posee un mecanismo denominado intercambiador por contracorriente para conservar calor. Las arterias de los brazos y piernas corren paralelas a un conjunto de venas profundas pero su flujo es opuesto. De manera que el calor de la sangre arterial (que circula del núcleo a la periferia) difunde hacia la sangre venosa (que fluye de la periferia al núcleo). De esta forma el calor es regresado a la región central del cuerpo. La estimulación del sistema nervioso simpático provoca la contracción de los músculos erectores, ubicados en la base de los folículos pilosos, lo que ocasiona la piloerección. Esta amplía la capa de aire en contacto con la piel, disminuyendo los movimientos de convección del aire y, por lo tanto reduciendo la pérdida de calor. Los procesos termogénicos obligatorios son esenciales para la vida de todas las células del cuerpo e incluyen los procesos que mantienen la temperatura del cuerpo constante y normal. El mayor componente de la termogénesis obligatoria es provisto por la tasa metabólica basal. A diferencia de la

termogénesis obligatoria que ocurre continuamente en todos los órganos del cuerpo, la termogénesis facultativa puede ser rápidamente activada o desactivada y tiene lugar sobre todo en dos tejidos, el músculo esquelético y la grasa parda.⁽¹⁴⁾

A temperatura termoneutral, la tiroides es el principal regulador del gasto energético a través de mecanismos que modulan el consumo de oxígeno en las mitocondrias de diversos tejidos, en particular del músculo esquelético y el hígado. Además, participa en la regulación de la termogénesis adaptativa o facultativa, actuando en forma sinérgica con la norepinefrina en situaciones en las que el organismo requiere calor adicional para mantener la normotermia durante la exposición al frío.^(15, 16)

El centro motor primario de la termogénesis tiritante está localizado en el hipotálamo posterior. El estrés por frío estimula y el calor inhibe a este centro nervioso. En respuesta al estrés por frío, aumenta el tono muscular hasta 5 veces por encima del tono basal. La termogénesis tiritante consiste en la contracción involuntaria, sincrónica y rítmica de las unidades motoras de los músculos opuestos y, en consecuencia se evitan grandes movimientos y no se realiza trabajo externo. La termogénesis no tiritante se produce principalmente por el desacoplamiento mitocondrial en el tejido adiposo o grasa parda y es regulada por el sistema nervioso simpático. Luego de pocas horas de exposición al frío, la producción de calor en la grasa parda tiene un rol dominante en el reemplazo de la termogénesis tiritante por la termogénesis no tiritante como la principal fuente de calor adicional para evitar la hipotermia mediante la activación de proteínas desacoplates (UCP1).⁽²²⁾

Tradicionalmente, se pensaba que en humanos la grasa parda se hallaba solo en la etapa neonatal. Se consideraba que la grasa parda involuciona con la edad y que el humano adulto prácticamente carece de ella. No obstante, a partir de los años 70 varios trabajos independientes han demostrado la presencia de grasa parda activa en humanos adultos, su actividad es regulable por estímulos termogénicos, y se encuentra en cantidades que podrían tener un considerable efecto sobre la termogénesis.⁽²³⁾

Se han propuesto varias estrategias farmacológicas y no farmacológicas disponibles para el tratamiento de temblores. Las medidas no farmacológicas incluyen mantas,

líquidos calientes por vía intravenosa y el uso de calentador externo. Varios medicamentos han sido estudiados para la profilaxis y el tratamiento de temblores. Esto incluye petidina, tramadol, nefopam, ketamina, dexmedetomidina, granisetron, fisostigmina, clonidina, sulfato de magnesio, dexametasona, entre otros. Pero desafortunadamente, no se ha encontrado ningún medicamento efectivo y sin efectos adversos. ⁽⁴⁾

Los mecanismos analgésicos de los receptores adrenérgicos alfa-2 han sido utilizados por más de 100 años. La clonidina fue sintetizada a principios de la década de los años 60 e inicialmente se utilizó como descongestivo nasal tópico, observándose entonces que causaba hipotensión, sedación y bradicardia, por lo que se inició su utilización en el tratamiento de la hipertensión arterial desde hace más de 30 años. Entre los principales alfa-2 adrenérgicos destaca la clonidina y su mecanismo de acción se basa en su localización en terminales aferentes primarias, a nivel periférico pre y postsináptica y en raíces nerviosas. Existen dos clasificaciones de estos receptores. La primera de estas es una clasificación farmacológica, que los agrupa de la siguiente manera: alfa-2A: se encuentran difusamente distribuidos en el cerebro. Es el responsable de los efectos analgésicos, hipotensión y bradicardia. Alfa-2B: se encuentran distribuidos en el músculo liso vascular periférico. Juega un papel en la nocicepción y es el responsable de la vasoconstricción. Alfa-2C: se localiza en las células del ganglio de la raíz dorsal. Tiene una acción hipotérmica y modula la actividad dopaminérgica. ⁽²⁴⁾

Los adrenerreceptores alfa-2B y alfa-2C representan el 95 % del total de adrenerreceptores alfa-2 en el ganglio de la raíz dorsal a nivel de la médula espinal. Estos receptores se encuentran distribuidos en núcleos dentro del sistema nervioso central (SNC) implicados en la analgesia, lo que soporta entonces una posibilidad analgésica a nivel periférico, espinal y encefálico. ^(25,26)

Todos los subtipos de receptores alfa-2 producen sus acciones celulares a través de las proteínas G. Estas proteínas llevan a cabo su efecto inhibiendo la adenilciclasa, lo que da por resultado una disminución del monofosfato de adenilatociclase (AMPc) que atenúa la estimulación de la proteína cinasa dependiente de AMPc y bloquea la

fosforilación de proteínas reguladoras diana. Sin embargo, en muchos casos, la disminución en la producción de AMPc no es suficiente para mediar los efectos del adrenergico alfa-2. ⁽²⁵⁾

La clonidina es un compuesto de naturaleza imidazólica, agonista alfa-2 adrenergico selectivo, con un radio de selectividad de 200:1 (alfa-2: alfa-1). En varios modelos de acción, la clonidina ha sido identificada como un agonista parcial. Es liposoluble, con un alto volumen de distribución. Los efectos hemodinámicos son debidos en parte por la acción de la clonidina en el sistema nervioso central y en la periferia. La hipotensión es producida por la activación de adrenergicos alfa-2 postsinápticos en el núcleo del tracto solitario que modula el control autonómico, incluyendo la actividad vagal, y el locus coeruleus que es un núcleo de relevo noradrenérgico principal del tallo cerebral. Otros núcleos implicados en estas acciones son el núcleo motor dorsal del vago y el núcleo reticular lateral, reduciendo, por consiguiente, la actividad simpática. Además, se ha observado que la presión arterial disminuye más en pacientes hipertensos que en sujetos normotensos. A nivel periférico la activación de adrenergicos alfa-2 presinápticos en terminales sinápticas disminuye la liberación de norepinefrina por las terminales nerviosas simpáticas, causando vasodilatación y reduciendo el cronotropismo, con la consiguiente disminución en la demanda de oxígeno miocárdico y disminución de la poscarga. ⁽²⁷⁾

El sulfato de magnesio es un fármaco con usos múltiples en anestesia; el magnesio es un ión implicado en numerosas funciones fisiológicas y en la fisiopatología de muchas enfermedades que afectan al paciente quirúrgico. La incidencia de hipomagnesemia en el ambiente perioperatorio es alta y en ocasiones menospreciada con importantes implicaciones pronósticas. El magnesio es además empleado como fármaco con distintas indicaciones: en reanimación, obstetricia, cardiología, cirugía cardíaca, tratamiento del dolor, anestesia, neumología, etc. El papel del magnesio en el organismo y sus propiedades farmacológicas siguen siendo objeto de estudio y cada vez aparecen nuevas situaciones en las que este ión adquiere un papel relevante. El conocimiento de sus características farmacológicas, clínicas y fisiológicas se ha vuelto imprescindible para el médico anestesiólogo. En el ámbito hospitalario, la vía de administración más utilizada es la parenteral. Por vía

intravenosa, el magnesio hace efecto inmediato, alcanza su efecto máximo a los diez minutos y desaparece a los 30 minutos. La vía intramuscular, más errática, retrasa su efecto aproximadamente una hora pero permanece hasta cuatro horas. Otra vía de administración es la nebulizada que resulta interesante para el tratamiento del asma, permite uso de dosis más bajas con menor incidencia de efectos secundarios. La eliminación es renal. El magnesio actúa a varios niveles: inhibe la entrada de calcio por antagonismo competitivo con canales de calcio tanto en la membrana celular como en receptores específicos intracelulares. También actúa sobre la $ATPase_{Na^+/K^+}$ a la que inhibe a altas concentraciones plasmáticas. Por último es antagonista del receptor del N metil-D-aspartato (NMDA).⁽²⁸⁾

Los efectos del magnesio en el organismo principalmente sobre el corazón son antagónicos. A dosis altas en bolo produce bloqueo en el nodo sinusal (NS) y del sistema aurículo-ventricular (A-V) y puede llegar a producir parada cardíaca. Sobre la contracción ventricular no produce efectos significativos. In vitro produce bradicardia sobre el sistema de conducción y tiene efecto inotrópico negativo por inhibir la entrada de calcio en el miocito, pero in vivo produce taquicardia y un moderado efecto inotrópico positivo. Esto se debe probablemente a la respuesta del ventrículo para conservar la presión arterial frente a la vasodilatación periférica que induce. También es vasodilatador coronario y pulmonar. Sobre el sistema de conducción, en el electrocardiograma, produce un alargamiento dosis dependiente del PR y RR y de la amplitud del QRS sin afectar al intervalo QT. En el sistema nervioso central (SNC) se discute su efecto anticonvulsivante por su eficacia clínica en la eclampsia. Es antagonista del receptor NMDA del glutamato, principal neurotransmisor excitador, lo que explica sus efectos sedantes. En la médula bloquea las vías del dolor dependientes de este transmisor, además de ser vasodilatador cerebral. Su relación con el sistema nervioso autónomo se debe a su capacidad para inhibir la liberación de catecolaminas en la glándula suprarrenal. En la musculatura lisa vascular es, como se ha dicho, vasodilatador debido a sus efectos como antagonista del calcio. También relaja la musculatura lisa uterina y su uso como tocolítico está en estudio y discusión. Sobre la musculatura lisa bronquial es broncodilatador y a nivel intestinal inhibe la contractilidad, de ahí su uso, el más antiguo, como catártico. En el músculo

estriado actúa a dos niveles: bloquea la liberación de acetilcolina (Ach) en la membrana presináptica e inhibe la entrada de calcio por lo que actúa como relajante muscular. En las plaquetas tiene efecto antiagregante a dosis muy altas y favorece la destrucción del trombo. ⁽²⁹⁾

Objetivo general

Determinar la eficacia de la clonidina y el sulfato de magnesio en la prevención de temblores postoperatorios en pacientes sometidos a cirugía electiva bajo anestesia general en el Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño", en el periodo comprendido entre febrero 2019 y mayo 2019.

Objetivos específicos

- Evaluar la eficacia de la clonidina en dosis de 1,5 µg/kg en la prevención de temblores postoperatorios.
- Establecer la eficacia del sulfato de magnesio en dosis de 40 mg/kg en la prevención de temblores postoperatorios.
- Determinar la eficacia de la combinación de clonidina en dosis de 1,5 µg/kg y sulfato de magnesio a 40 mg/kg en la prevención de temblores postoperatorios.
- Describir la tolerancia al uso de clonidina, sulfato de magnesio y la combinación de ambos.

Aspectos éticos

En el presente proyecto se realizó bajo el cumplimiento de normas éticas, en las cuales se le proporciona a los pacientes la información detallada (Anexo 1) sobre el propósito de la investigación y fueron estos los que decidan ante cualquier situación dada, garantizando así, con valores morales que se cumpla el principio de autonomía. Se realizó la investigación con pacientes que requieran del acto quirúrgico, empleando fármacos que han sido ensayados como la clonidina y el sulfato de magnesio en la prevención de temblores postoperatorios, además de otras propiedades ampliamente estudiadas, esto siguiendo el principio de beneficencia. El equipo de trabajo conoce los riesgos de la administración de cada medicamento, así como los efectos secundarios y las complicaciones que puedan sobrevenir,

estableciendo mecanismos de resolución en caso de presentarse, esto descrito en el principio de no maleficencia. Por último, todo paciente será tratado con igualdad y sin discriminación alguna garantizando el principio de justicia social.

MÉTODOS

Tipo de estudio

Prospectivo, comparativo, doble ciego, aleatorio, longitudinal.

Población y muestra

La población estuvo conformada por pacientes que fueron sometidos a cirugía electiva bajo anestesia general, durante el período comprendido entre febrero 2019 y mayo 2019, llevando a mesa operatoria 5 pacientes por semana.

La muestra estuvo conformada por 80 pacientes programados para cirugías electivas bajo anestesia general. Se organizaron en cuatro (04) grupos, el primer grupo denominado grupo C (clonidina), el segundo grupo denominado grupo S (sulfato de magnesio), grupo CS (clonidina + sulfato de magnesio) y el grupo CT (solución salina) de 20 pacientes en cada uno.

Criterios de inclusión

Pacientes ASA I – II.

Edades comprendidas entre 18 a 60 años.

Cirugía electiva.

Criterios de exclusión

Embarazo

Índice de masa corporal (IMC) $>30\text{Kg}/\text{m}^2$.

Hipersensibilidad a las drogas empleadas como anestésico.

Patologías tiroideas.

Alteración del ritmo cardiaco.

Patología neuromuscular.

Enfermedad coronaria.

Procedimientos que pueden requerir la administración de sangre o sus productos.

Patología renal.

Procedimientos

Tras obtener la aprobación del Comité de Bioética del hospital y la firma del consentimiento informado por los pacientes seleccionados (Anexo 1), previo al acto quirúrgico se asignó a cada paciente un sobre cerrado donde estaba indicada la droga que recibió y que solo fue abierto por el encargado de preparar las drogas al momento de iniciar la cirugía. La muestra de 80 pacientes se distribuyó en cuatro grupos de veinte pacientes cada uno, el grupo C recibió clonidina a dosis de 1,5 µg/kg diluidos en 100 cc de solución salina 0,9 % a pasar en infusión continua durante 20 min; el grupo S recibió sulfato de magnesio dosis de 40 mg/kg igualmente diluidos en 100 cc de solución 0,9 % a pasar en infusión continua en 20 min y el grupo CS se le administró clonidina dosis de 1,5 µg/kg + sulfato de magnesio 40 mg/kg diluidos en 100 cc a pasar en infusión continua en 20 min; y el grupo CT recibió 100 cc de solución salina 0,9 %, todos los grupos recibieron la infusión 20 minutos previo a finalizar la cirugía.

La frecuencia cardíaca, presión arterial no invasiva y saturación de oxígeno se registró antes, durante y posterior a la infusión, en caso de presentar FC < 60 lpm con signos de bajo gasto se administró atropina 0,5 mg vía endovenosa, en caso de presentar presión arterial media (PAM) < 65 mmHg se administró efedrina a 5 mg y se evaluó la respuesta según criterio médico.

La temperatura corporal se cuantificó en el área de preanestesia (T1), 10 minutos después de la inducción (T2), y posteriormente al llegar al área de recuperación postanestésica (T3).

La anestesia se llevó a cabo con, fentanyl 3 µg/kg, propofol 2 mg/kg y bromuro de rocuronio 0,6 mg/kg y se realizó el mantenimiento anestésico con sevoflurano (2 % - 2.5 %), oxígeno y aire con FiO₂ 0,5. El bloqueo neuromuscular se revirtió utilizando neostigmina a 0,04 mg/kg más atropina a 0,02 mg/kg. Se extubó el paciente cuando presentaba criterios clínicos y ventilatorios adecuados.

En la sala de recuperación, todos los pacientes fueron monitorizados con presión arterial no invasiva, saturación de oxígeno y electrocardiograma de superficie, recibieron oxígeno a través de una mascarilla facial. Un anesestesiólogo que

desconoce la droga administrada observó al paciente y registró la presencia de temblores, dolor, náuseas, vómitos, rubor, bradicardia e hipotensión. El temblor se clasificó en una escala de cinco puntos donde: 0 = sin temblor; 1 = sin actividad muscular visible pero con piloerección, vasoconstricción periférica o los dos; 2 = actividad muscular en apenas un grupo muscular; 3 = actividad muscular moderada en más de un grupo muscular pero sin temblor generalizado; y 4 = actividad muscular violenta en todo el cuerpo. Las evaluaciones se realizaron inmediatamente después de la extubación (TM0) y en el área de recuperación a los 10 y 20 minutos (TM10 y TM20).

Posterior a la administración de los fármacos en estudio se evaluaron los efectos secundarios tales como: Sedación, hipotensión y bradicardia. Así mismo, las posibles complicaciones como: Anafilaxia, náuseas, vómitos, cefaleas, hiporreflexia, arreflexia, arritmias, shock, serán registradas.

El dolor se evaluó a través de la escala visual numérica, graduada en 10 puntos, comenzando su evaluación en la llegada a la unidad de cuidados postanestésicos. El dolor fue manejado con morfina 0,1mg/kg I.V en caso de que los pacientes presenten ≥ 4 puntos.

Los pacientes que presentaron náuseas o vómitos fueron tratados con metoclopramida 10 mg I.V. El temblor fue manejado con 0,4 mg/kg de ketamina IV en caso que fuese grado > 2 .

Tratamiento estadístico adecuado

El análisis estadístico propuesto para la información obtenida se realizó utilizando SPSS para Windows versión 19, que consiste en comparar los registros antropométricos mediante T - Student. Las puntuaciones de dolor, grados de sedación y grado de temblor se utilizó el Chi cuadrado (X^2); y con respecto a la variación de la temperatura se implementó el Análisis de Varianza o Test de ANOVA. La prueba X^2 se propone para analizar la diferencia entre sexos, clase de ASA, el número de pacientes con temblores, la necesidad de analgesia y los efectos secundarios. Los resultados fueron expresados en medias +/- desviación estándar. Se consideró como estadísticamente significativa cuando p fue menor de 0,05.

Aspectos Administrativos

Recursos humanos

Investigadores y colaboradores, pacientes y personal de salud: médicos anestesiólogos que asesoren cada caso, personal de enfermería, asesor metodológico y estadístico.

Recursos materiales

- Buretas.
- Guantes estériles.
- Inyectadoras de 5cc, 10 cc, 20 cc.
- Catéter de 20 - 18 G.
- Medicamentos: clonidina, sulfato de magnesio, propofol, fentanyl, rocuronio, sevoflurano, atropina, efedrina, neostigmina, morfina, metoclopramida, ketamina.
- Termómetro ambiental y termómetro corporal.
- Monitor.

Instrumentos: Instrumento de recolección de datos, consentimiento informado del paciente, sobres, escala visual análoga.

Financiamiento: de carácter mixto, propio e institucional.

RESULTADOS

Dentro de las características demográficas de los pacientes en estudio se encontró que la edad promedio fue de 34,7 años, con un peso promedio de 67,9 kg, la talla promedio fue de 1,7 metros, el IMC promedio fue de 24,4. La distribución por sexo fue igual (50-50%), y el ASA más frecuente fue el ASA I en el 55,0% de los casos. Los resultados en cuanto a las características demográficas no fueron estadísticamente significativos, por lo cual ambos grupos eran comparables ($p > 0,05$). Tabla 1.

En la tabla 2, se muestra las diferentes variaciones promedios de temperatura siendo ésta homogénea sin diferencia significativa por grupo en preanestesia ($p = 0,53$), a los 10 minutos posterior a la inducción se encontró un descenso de dos grados aproximadamente de la temperatura en todos los grupo de estudio sin diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,6$), en la sala de recuperación postanestésica la se observó que en promedio todos los grupos una tendencia a elevar la temperatura sin variación de temperatura por grupo estadísticamente significativos ($p < 0,2$).

La clonidina fue eficaz frente al control, al medir los grados de temblores la mediana después de la extubación fue de 1 grado vs en el grupo control que fue de 2 grados, a los 10 minutos fue de 2 vs 3 en el control y a los 20 minutos baja a 1 frente al control que continúa en 3, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Tabla 3.

En cuanto al sulfato de magnesio se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) versus el control en la aparición de temblores, observando que fue menor o igual al grupo de pacientes con sulfato de magnesio en comparación con el control. Tabla 4

Al combinar la clonidina mas el sulfato de magnesio, los pacientes presentaron menos grados de temblores frente al control en la extubación (grado 1 vs 2), a los 10 minutos (1 vs 3) ya los 20 minutos (1 vs 3), con diferencias estadísticamente significativas para cada grupo ($p < 0,001$). Tabla 5.

En la figura 1 se muestra las líneas de tendencia del grado de temblor observando que fue menor que 1 a la extubación al utilizar ambos fármacos y su combinación, en comparación con el grupo control que inicia entre 2 y 2,5, a los 10 minutos la tendencia fue un ascenso en todos los grupos y posterior a los 20 minutos nuevamente se evidencia un descenso en el grado de temblor en todos los grupos, sin embargo, la tendencia más baja fue en aquellos que recibieron clonidina, sulfato de magnesio o la combinación de ambos, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

En los pacientes que recibieron clonidina, sulfato de magnesio y la combinación de ambas después de la extubación fue más frecuente el temblor grado 0, es decir, sin temblores, en cambio en el grupo control fue más frecuente el temblor grado 2 (45,0%) seguido del grado 3 con 25,0%. Siendo esta diferencia significativamente estadística ($p < 0,001$). A los 10 minutos el grado de temblor grado 2 fue el más frecuente en el grupo de clonidina (45,0%), sulfato de magnesio (35,0%) y la combinación de ambas (45,0%), en cambio en el grupo control el temblor grado 4 fue el más frecuente con 45,0% seguido del grado 3 con 40,0% con diferencias significativas ($p < 0,001$). Para los 20 minutos se encontró que el grado de temblor más frecuente fue el grado 2 en el grupo de clonidina (40,0%), similar en el grupo de sulfato de magnesio (40,0%) y en el grupo de clonidina mas sulfato de magnesio (40,0%), en comparación con el grupo control donde el temblor grado 3 fue el más frecuente (45,0%), $p < 0,001$. Tabla 6.

El efecto adverso más frecuente fue la sedación que se observó en el 15,0 % de los que recibieron clonidina mas sulfato de magnesio, de las complicaciones más frecuentes fue el dolor con EVA mayor a 4 puntos, distribuido en 30% en el grupo de clonidina, 30% en el de sulfato de magnesio, 25% en el grupo de clonidina mas sulfato de magnesio y 55% en el grupo control, es decir, siendo menor en aquellos grupos que recibieron los fármacos del estudio, a pesar de no evidenciar diferencias significativas ($p=0,18$), en menor cuantía se encontraron las náuseas (3 casos) y los vómitos (2 casos). En cuanto a los rescates, el grupo de pacientes que recibió sulfato de magnesio ameritó rescate con ketamina en el 45,0% de los casos vs 10% en el grupo de clonidina y la combinación clonidina mas sulfato de magnesio, mientras en el grupo control el 70,0% de los pacientes ameritaron rescates con ketamina, por presentar temblores postoperatorios con diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$). En el resto de las drogas que se emplearon para rescates no se encontraron diferencias significativas. Tabla 7.

DISCUSIÓN

El temblor postoperatorio es una complicación común de la anestesia. Los temblores aumentan el consumo de oxígeno, el riesgo de hipoxemia, induce acidosis láctica y liberación de catecolaminas. Por lo tanto, podría aumentar las complicaciones postoperatorias, especialmente en pacientes de alto riesgo. Además, los temblores son una de las principales causas de incomodidad para los pacientes postquirúrgicos. ⁽³⁰⁾

En el presente trabajo se encontró que la edad promedio fue de 34,7 años, el peso promedio de 67,9 kg, talla de 1,7 metros y el IMC de 24,4 kg/metro², sin encontrarse alguna diferencia estadísticamente significativa, similar al trabajo de Sahi *et al.*, ⁽³¹⁾ quienes no encontraron diferencias significativas en cuanto a edad, altura, peso corporal, índice de masa corporal (IMC) entre los grupos, por lo que era posible su comparación.

La temperatura no varía significativamente al comparar los grupos en preanestesia, a los 10 minutos y a los 20 minutos, sin embargo, es posible evidenciar que aquellos grupos que recibieron clonidina, sulfato de magnesio o su combinación presentaron grados de temblores menor al grupo control independientemente de la temperatura. Similar a lo reportado por Farías *et al.*, ⁽¹⁷⁾ quienes encontraron que la mayoría de los pacientes en su estudio, a los cuales se les administró ketamina y sulfato de magnesio, no presentaron temblor posterior a la extubación independientemente de su temperatura. En otro trabajo realizado por Yildiz *et al.*, ⁽¹²⁾ quienes compararon la clonidina con placebo, encontraron que no hubo diferencia con respecto a la disminución de la temperatura rectal en el período intraoperatorio. Por lo cual, no se encontró correlación entre la incidencia de temblores y la temperatura.

El sulfato de magnesio es un antagonista del calcio y antagonista no competitivo de los receptores N metil-D-aspartato (NMDA), cuyo efecto no solo es a nivel central, sino que también es un relajante muscular leve y, por lo tanto, puede reducir simultáneamente la ganancia de temblores. Este fármaco igualmente reduce el umbral de temblores pocas décimas de grado Celsius; a pesar de esto, muchos pacientes postoperados tienen temperaturas centrales ligeramente por debajo del umbral normal de temblores. Por esta razón, el magnesio puede ser suficiente para atenuar los temblores postoperatorios. ⁽³⁰⁾

Al comparar la aparición de temblores en pacientes que recibieron sulfato de magnesio vs control, se encontró que en el grupo de sulfato tuvo menor aparición de temblores frente al control. El sulfato de magnesio, produce reducción modesta del umbral de tembores, como es descrito en el estudio de Wadhwa *et al.*, ⁽³²⁾ quienes describen que por su acción central, puede ser utilizado en la prevención de temblores postoperatorios con baja incidencia de efectos adversos. Estudios recientes como el de Kawakami *et al.*, ⁽³³⁾ tras realizar una revisión sistemática de 64 ensayos y 4303 pacientes, refieren que la administración intravenosa perioperatoria de sulfato de magnesio redujo efectivamente los temblores e indican que no se requieren más pruebas para confirmar que el magnesio intravenoso reduzca efectivamente los temblores postoperatorios. Al igual que el presente estudio el sulfato de magnesio reduce el grado de temblor al ser comparado con el grupo control. Igualmente Ryu *et al.*, ⁽³⁴⁾ demostraron, que el sulfato de magnesio en bolo e infusión endovenosa durante la anestesia endovenosa total basada en propofol y remifentanilo reduce los requerimientos de relajante neuromuscular durante la cirugía y mejora la calidad de la analgesia postoperatoria.

La clonidina al ser un agonista de los receptores adrenérgicos alfa 2, produce reducción significativa de la actividad simpática y regulación central del tono vasoconstrictor, los agonistas alfa 2, se han utilizado para la prevención de

temblores postoperatorios, sin embargo, se les describen efectos secundarios como la sedación, bradicardia e hipotensión.⁽³⁰⁾

A pesar de numerosos estudios que investigan la profilaxis farmacológica para el temblor postanestésico, no se ha identificado ningún medicamento estándar de oro. Los alfa 2 agonistas han sido estudiados como una posible modalidad de tratamiento preventivo del temblor postoperatorio, como en el trabajo de Hoffman J *et al.*,⁽³⁵⁾ quienes refieren que la administración profiláctica de dexmedetomidina intravenosa reduce la incidencia de temblores en pacientes sometidos a anestesia general. Según la revisión Cochrane, Lewis S *et al.*,⁽³⁶⁾ describen que el temblor es común después de la anestesia general, así mismo, la clonidina y la dexmedetomidina pueden reducir los temblores postoperatorios, los pacientes que recibieron dexmedetomidina presentaron mayor incidencia de efectos adversos como sedación, bradicardia e hipotensión. En comparación con este estudio, en aquellos grupos donde se utilizó clonidina, se pudo evidenciar la disminución de grado de temblor con respecto al grupo control, sin embargo, fueron registrados efectos adversos en 3 pacientes estudiados como sedación e hipotensión.

Al combinar la clonidina y el sulfato de magnesio, se observó una menor incidencia de aparición de temblores que fue significativamente menor frente a todos los grupos de estudio, lo que traduce que la combinación de ambos puede ser eficaz en la prevención de temblores postoperatorios, sin embargo, la incidencia de efectos adversos como sedación, bradicardia e hipotensión fue mayor, siendo el efecto adverso más frecuente la sedación que se observó en el 15,0 %. En el trabajo de Vyas *et al.*,⁽³⁷⁾ comparan la eficacia y la seguridad de la clonidina para el control de temblores postanestésicos, describiendo que la bradicardia y la hipotensión ocurre en aquellos grupos que reciben clonidina, sin embargo, esta proporciona un alivio temprano de los temblores postanestésicos con efectos secundarios menor que en aquellos grupos donde se utilizan los opioides en la prevención de temblores. La aparición de estos efectos secundarios se explican por el mecanismo de acción de

acción y a pesar de la incidencia de estos efectos esperados, no se presentaron mayores complicaciones al realizar el presente estudio.

La ketamina es un antagonista no competitivo del receptor de NMDA y tiene un efecto simpaticomimético central mediante la inhibición de la captación de noradrenalina posganglionar. Uno de sus efectos es disminuir la distribución de calor del centro a la periferia. Ésta, fue la droga empleada para los rescates, observando que el 70% del grupo control amerito de la misma, en el trabajo de Farías *et al.*,⁽¹⁷⁾ demuestran que dosis bajas de ketamina es más efectiva que el sulfato de magnesio en la prevención de temblores postoperatorios, motivo por el cuál, fue utilizado en este estudio como alternativa para atenuar temblores en aquellos pacientes que presentaran éstos en el periodo postoperatorio, además de sus propiedades analgésicas.

Conclusiones:

- La temperatura no varió significativamente en cada grupo.
- La clonidina, el sulfato de magnesio y la combinación de ambas fueron eficaces frente al grupo control en la prevención de los temblores.
- El sulfato de magnesio fue mejor tolerado al no registrar casos de efectos adversos.

Recomendaciones

- Realizar estudios que evalúen por tipo de cirugía y las pérdidas hemáticas la eficacia y seguridad de estos fármacos.

- Se recomienda comparar el sulfato de magnesio, la clonidina, la ketamina y el control en la prevención de los temblores postoperatorios, así como describir la seguridad de los fármacos en estudio.

REFERENCIAS

1. Crossley A. Six months of shivering in a district general hospital. *Anesthesia*. 1992; 47: 845-848.
2. Alfonsi P. Postanesthesia shivering: Epidemiology, pathophysiology and approaches to prevention and management. *Minerva Anesthesiol*. 2003; 69: 438-441.
3. Horn E. Late intraoperative clonidine administration prevents postanesthetic shivering after total intravenous or volatile anesthesia. *Anesth Analg*. 1997; 84: 613-617.
4. Quintero M, Ortega J, Temblor postanestésico: Prevención y manejo. Trabajo de revisión. *AnMed*. 2008; 53 (4): 195-201
5. Joris J, Banache M, Bonnet F. Clonidine and ketanserin both are effective treatment for postanesthetic shivering. *Anesthesiology*. 1993; 79: 532-539.
6. Steding-Lindberg G, Moran D, Shapiro Y. How significant is magnesium in thermoregulation? *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 1998; 9: 73-85.
7. Macario A, Weinger M, Truong P, Lee M. Which clinical anesthesia outcomes are both common and important to avoid? The perspective of a panel of expert anesthesiologists. *Anesth Analg*. 1999; 88(5):1085-91.
8. Ramos G, Grunberg G. Evaluation of the incidence trembling in the recovery room postanesthtic. *Anest Analg Reanim*. 2016; 29 (1)
9. Delaunay L, Bonnet F, Duvaldestin P. Clonidine decreases postoperative oxygen consumption in patients recovering from general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1991; 67(4):397-401.
10. Buggy D, Higgins P, Moran C, O'Donovan F, McCarroll M. Clonidine at induction reduces shivering after general anaesthesia. *Can J Anaesth*. 1997; 44:263-7.

11. Sahin T, Kilickan L, Canatay H, Baykara N, Toker K. The effect of clonidine on postoperative shivering in sevoflurane anaesthetized patients. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2002; 30:203-8.
12. Yildiz TS, Baykara N, Bozkurt N, Oysu DA, Solak M, Toker K. The effect of clonidine on shivering in low flow desflurane anaesthesia. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2005; 33:29-35.
13. Kim Y, Kim Y, Seo K, Kang H. Optimal dose of prophylactic dexmedetomidine for preventing postoperative shivering. *Int J Med Sci.* 2013; 10(10):1327-32.
14. Kizilirmak S, Karakas S, Akca O, Ozkan T, Yavru A, Pembeci K, et al. Magnesium sulfate stops postanesthetic shivering. *Ann N Y AcadSci.* 1997; 813:799-806.
15. Elsonbaty M, Elsonbaty A, Saad D. Is this the time for Magnesium sulfate to replace Meperidine as an antishivering agent in spinal anesthesia? *Egypt J Anaesth.* 2013; 29: 213-217.
16. Ibrahim I, Megalla S, Khalifa O, Deen H. Prophylactic vs. Therapeutic magnesium sulfate for shivering during spinal anesthesia. *Egypt J Anaesth.* 2014; 30: 31-37.
17. Farías R, Superlano R, Rodríguez, B, Briceño M, Guedez L, Naveda R. Ketamine vs. magnesium sulphate for prevention of postoperative shivering in patients undergoing general anesthesia. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2013; 30:24–24
18. Díaz M, Becker D. Thermoregulation: Physiological and Clinical Considerations during Sedation and General Anesthesia. *Anesth Prog.* 2010; 57(1): 25–33.
19. Romanovsky A. Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulation system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007; 292: 37-46.
20. Werner J. System properties, feedback control and effector coordination of human temperature regulation. *Eur J Appl Physiol.* 2009; 109: 13-25:

21. Nieuwenhuys R, Voogd J, Van Huijzen C. The Human Central Nervous System. 4th. Madrid: Ed. Médica Panamericana S.A; 2009.
22. Townsend K, Yu-Hua T. Brown adipose tissue: Recent insights into development, metabolic function and therapeutic potential. *Adypocytes*. 2012; 1: 1-24.
23. Sander W, Schrauwen P, Van Baak M, Wim H. Markenlichtenbelt S, Markenlichtenbelt W. Beta-adrenergic receptor blockade does not inhibit cold-induced thermogenesis in humans: possible involvement of brown adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 98-605.
24. Butterworth J, Strichartz G. The alfa-2 adrenergic agonist clonidine and guanfacine produce tonic and phasic block of conduction in rat sciatic nerve fibers. *Anesth Analg*. 1993; 76: 295-301.
25. Hood D, Eisenach J, Mallak K, Tuttle R. The analgesic interaction between intrathecal neostigmine and epidural clonidine in humans. *Anesthesiology*. 1995; 83: 793.
26. Glynn C, Jamoos M, Teddy P. Cerebrospinal fluid kinetics of epidural clonidine in man. *Pain*. 1992; 49: 361-367.
27. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of alpha-2 adrenergic agonists. *Anesthesiology*. 2000; 93: 1345-1349.
28. Muñoz, E. Orejón, E. Calvo, R. Jiménez, C. Magnesio en Anestesia y Reanimación. *Anesthesiol. Reanim*. 2005; 52: 222-234.
29. Fawcett W, Haxby E, Male D. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth*. 1999; 83: 302-320.
30. Bermudez M. Postanaesthetic shivering – from pathophysiology to prevention. *Rom J Anaesth Intensive Care*. 2018; 25(1):73–81.

31. Sahi S, Singh MR, Katyal S. Comparative efficacy of intravenous dexmedetomidine, clonidine, and tramadol in postanesthesia shivering. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2016; 32:240-4.
32. Wadhwa A, Sengupta P, Durrani J, Akça O, Lenhardt R, Sessler DI, et al. Magnesium sulphate only slightly reduces the shivering threshold in humans. *Br J Anaesth*. 2005; 94(6):756–62.
33. Kawakami H, Nakajima D, Mihara T, Sato H, Goto T. Effectiveness of Magnesium in Preventing Shivering in Surgical Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg*. 2019; 129(3):689-700.
34. Ryu J, Kang M, Park K, Do S. Effects of magnesium sulphate on intraoperative anaesthetic requirements and postoperative analgesia in gynaecology patients receiving total intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2008; 100(3):397–403.
35. Hoffman J, Hamner C. Effectiveness of dexmedetomidine use in general anesthesia to prevent postoperative shivering: a systematic review. *JBIC Database System Rev Implement Rep*. 2016;13 (12):287-313.
36. Lewis S, Nicholson A, Alderson P, Smith AF. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of shivering following general anaesthesia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 8:CD011107.
37. Vyas V, Gupta R, Dubey P. Comparative Efficacy and Safety of Intravenous Clonidine and Tramadol for Control of Postspinal Anesthesia Shivering. *Anesth Essays Res*. 2018; 12(3): 663–668.

Anexo N° 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOSPITAL MIGUEL PEREZ CARREÑO

PROGRAMA DE ESPECIALIZACION EN ANESTESIOLOGIA

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____, mayor de edad, titular de la cédula de identidad N° _____; teniendo en cuenta que he sido informado claramente, sobre el procedimiento anestésico y las posibles complicaciones como hipotensión, bradicardia, sedación, náuseas, vómitos y los riesgos que se puedan presentar, acepto voluntariamente participar en el estudio de investigación titulado: **ANESTESIA GENERAL. CLONIDINA Y SULFATO DE MAGNESIO EN LA PREVENCIÓN DE TEMBLORES POSTOPERATORIOS EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA ELECTIVA**; que será desarrollado por los investigadores: Patrick Henry Ogeerally Ali y María Cristina Hernández Pulido. Se ha solicitado que participe en un estudio que incluye 80 pacientes distribuidos en cuatro (04) grupos de 20 pacientes cada uno. El estudio tiene como propósito evaluar la eficacia de la clonidina y el sulfato de magnesio en la prevención de temblores postoperatorios en pacientes sometidos a anestesia general en cirugía electiva, en el hospital central "Dr. Miguel Pérez Carreño" durante el período entre Febrero 2019 y mayo 2019.

Acepto que al firmar este consentimiento no renuncio a mis derechos legales como participante en un estudio de investigación, y, estoy consciente que puedo interrumpir mi participación en cualquier momento sin que esta decisión me perjudique. Además, los datos que me identifican no podrán ser divulgados por los investigadores, al menos que la ley lo exija y sólo se utilizarán con fines científicos. Expreso que he leído el protocolo de investigación que se me ha suministrado y he recibido respuestas a todas mis preguntas y dudas, por parte del equipo médico.

Paciente

Residente de Anestesiología

Anexo N° 2. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
CORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA
HOSPITAL "DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO"

Nombre:														
Edad:														
ASA:														
Sexo:														
Peso:														
Talla:														
Grupo:														
Temperatura corporal														
T1					T2					T3				
Temblores														
TM0					TM10					TM20				
0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Efectos secundarios														
Sedación Hipotensión Bradicardia Otros														
Complicaciones														
Anafilaxia Nauseas Dolor Vómitos Cefaleas Hiporreflexia Arreflexia														
Arritmias Shock Otros														
Rescate														
Atropina Efedrina Morfina Ketamina Otros														

Anexo N° 3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DIMENSIÓN	CATEGORÍA	INDICADOR	SUB INDICADOR
Eficacia de la Clonidina	CLÍNICA	ORDINAL	ESCALA DE CROSSLEY Y MAHAJAN	<p>Grado 0 = Sin temblores</p> <p>Grado 1 = uno o más de los siguientes aspectos piloerección, vasoconstricción periférica, cianosis periférica, sin actividad muscular</p> <p>Grado 2 = Actividad de un grupo muscular</p> <p>Grado 3 = Actividad en más de un grupo muscular</p> <p>Grado 4 = Actividad muscular</p>

				intensa que envuelve todo el cuerpo.
Eficacia del Sulfato de magnesio	CLÍNICA	ORDINAL	ESCALA DE CROSSLEY Y MAHAJAN	Grado 0 Grado 1 Grado 2 Grado 3 Grado 4
Eficacia de la combinación de la clonidina y el sulfato de magnesio	CLÍNICA	ORDINAL	ESCALA DE CROSSLEY Y MAHAJAN	Grado 0 Grado 1 Grado 2 Grado 3 Grado 4

Tolerancia	CLÍNICA	CUALITATIVA	EFFECTOS ADVERSOS	Sedación, bradicardia, hipotensión, otros.
			COMPLICACIONES	Anafilaxia, nauseas, vómitos, cefaleas, hiporreflexia, arreflexia, arritmias, shock, otros.

Anexo N° 4. TABLAS DEL ESTUDIO

Tabla 1. Características demográficas de pacientes sometidos a cirugía electiva bajo anestesia general en el Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño", en el periodo comprendido entre febrero 2019 y mayo 2019.

Características demográficas	Clonidina (n=20)	Sulfato de Magnesio (n=20)	Clonidina mas sulfato de magnesio (n=20)	Control (n=20)	Total (n=80)	Valor de p
Edad (años) media(±DE)	34,5 (13,8)	34,9 (15,2)	34,7 (12,8)	34,85 (13,4)	34,7 (13,6)	1,0
Peso (kg) media (±DE)	65,5 (10,5)	67,7 (11,8)	69,5 (11,1)	69,1 (12,8)	67,9 (11,5)	0,69
Talla (mt) media(±DE)	1,6 (0,1)	1,7 (0,1)	1,7 (0,1)	1,7 (0,1)	1,7 (0,1)	0,43
IMC(peso/talla ²) media (±DE)	23,9 (1,9)	24,7 (3,2)	25,0 (3,1)	24,0 (2,8)	24,4 (2,8)	0,55
Sexo n (%)						
Femenino	10 (50,0)	9 (45,0)	9 (45,0)	12 (60,0)	40 (50,0)	0,75
Masculino	10 (50,0)	11 (55,0)	11 (55,0)	8 (40,0)	40 (50,0)	
ASA n (%)						
I	13 (65,0)	14 (70,0)	8 (40,0)	9 (45,0)	44 (55,0)	0,15
II	7(35,0)	6 (30,0)	12 (60,0)	11 (55,0)	36 (45,0)	

Fuente: Datos obtenidos de la investigación.

(Ogeerally, Hernandez, 2019)

Tabla 2. Variación de la temperatura de acuerdo a los grupos de estudios, en la prevención de temblores postoperatorios en pacientes sometidos a cirugía electiva bajo anestesia general en el Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño", en el periodo comprendido entre febrero 2019 y mayo 2019.

Temperatura media (\pmDT)	Clonidina	Sulfato de Magnesio	Clonidina mas sulfato de magnesio	Control	Total	Valor de p*
En pre anestesia	36,9 (0,4)	36,9 (0,5)	37,0 (0,5)	36,8(0,5)	36,9 (0,5)	0,58
A los 10 minutos	34,3 (0,3)	34,1 (0,3)	34,2 (0,3)	34,4 (0,3)	34,2 (0,3)	0,6
UCPA	35,5 (0,4)	35,5 (0,4)	35,7 (0,3)	35,1 (0,2)	35,5 (0,4)	0,2

DE: Desviación típica; *Test de ANOVA

Fuente: Datos obtenidos de la investigación.

(Ogeerally, Hernandez, 2019)

Tabla 3. Eficacia de la clonidina en dosis de 1,5 µg/kg en la prevención de temblores postoperatorios en pacientes sometidos a cirugía electiva bajo anestesia general en el Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño", en el periodo comprendido entre febrero 2019 y mayo 2019.

Temblores	Grupo				Valor de p
	Clonidina		Control		
	Mediana	Desviación típ.	Mediana	Desviación típ.	
Después de la extubación	1	0,7	2	0,9	<0,001
A los 10 minutos	2	0,8	3	0,7	<0,001
A los 20 minutos	2	1,2	3	0,8	<0,001

Fuente: Datos obtenidos de la investigación.

(Ogeerally, Hernandez, 2019)

Tabla 4. Eficacia del sulfato de magnesio en dosis de 40 mg/kg en la prevención de temblores postoperatorios en pacientes sometidos a cirugía electiva bajo anestesia general en el Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño", en el periodo comprendido entre febrero 2019 y mayo 2019.

Temblores	Grupo				Valor de p
	Sulfato de Magnesio		Control		
	Mediana	Desviación típ.	Mediana	Desviación típ.	
Después de la extubación	1	0,9	2	0,9	<0,001
A los 10 minutos	3	1,1	3	0,7	0,01
A los 20 minutos	2	0,9	3	0,8	0,02

Fuente: Datos obtenidos de la investigación.

(Ogeerally, Hernandez, 2019)

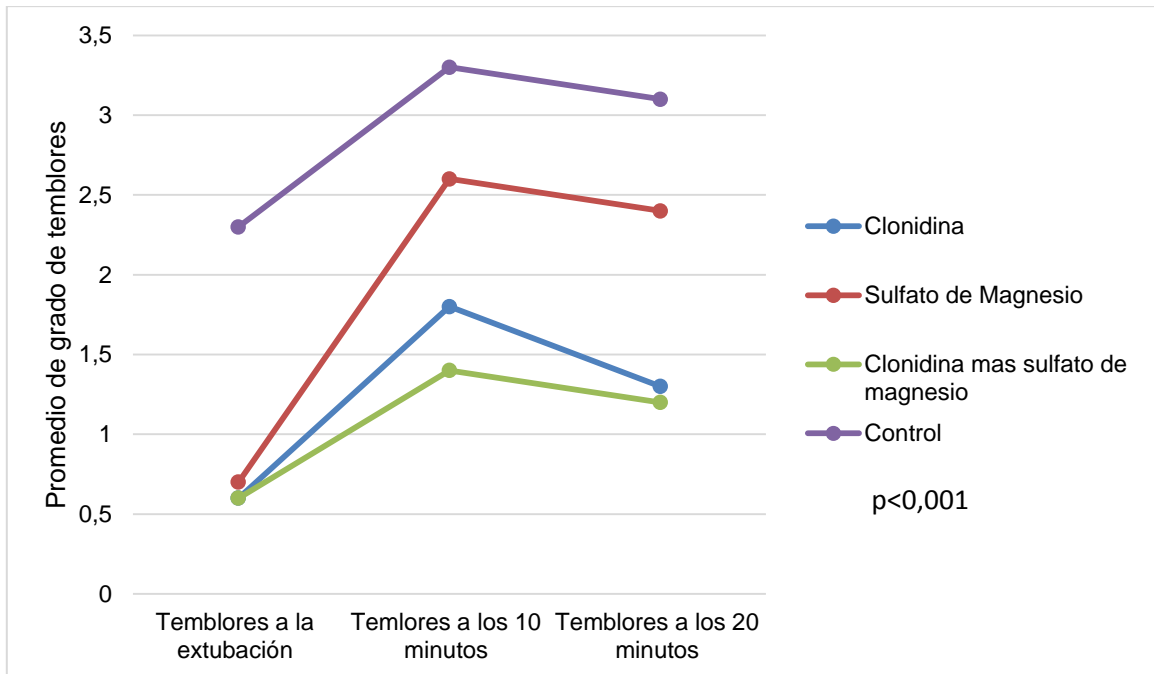
Tabla 5. Eficacia de la combinación de clonidina y sulfato de magnesio en la prevención de temblores postoperatorios en pacientes sometidos a cirugía electiva bajo anestesia general en el Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño", en el periodo comprendido entre febrero 2019 y mayo 2019.

Temblores	Grupo				Valor de p
	Clonidina mas sulfato de magnesio		Control		
	Mediana	Desviación típ.	Mediana	Desviación típ.	
Después de la extubación	1	0,8	2	0,9	<0,001
A los 10 minutos	1	1,2	3	0,7	<0,001
A los 20 minutos	1	1,0	3	0,8	<0,001

Fuente: Datos obtenidos de la investigación.

(Ogeerally, Hernandez, 2019)

Figura 1. Tendencias del promedio de los grados de temblores de acuerdo a los grupos en estudio en pacientes sometidos a cirugía electiva bajo anestesia general en el Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño", en el periodo comprendido entre febrero 2019 y mayo 2019.



Fuente: Datos obtenidos de la investigación.

(Ogeerally, Hernandez, 2019)

Tabla 6. Frecuencia de grados de temblores de acuerdo a los grupos en estudio en pacientes sometidos a cirugía electiva bajo anestesia general en el Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño", en el periodo comprendido entre febrero 2019 y mayo 2019.

Temblores después de la extubación	Grupo								Valor de p
	Clonidina (n=20)		Sulfato de Magnesio (n=20)		Clonidina mas sulfato de magnesio (n=20)		Control (n=20)		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
0	10	50,0	11	55,0	12	60,0	0	0,0	<0,001
1	8	40,0	4	20,0	4	20,0	4	20,0	
2	2	10,0	5	25,0	4	20,0	9	45,0	
3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	5	25,0	
Temblores a los 10 minutos									
0	1	5,0	2	10,0	7	35,0	0	0,0	<0,001
1	6	30,0	0	0,0	2	10,0	0	0,0	
2	9	45,0	7	35,0	9	45,0	3	15,0	
3	4	20,0	7	35,0	1	5,0	8	40,0	
4	0	0,0	4	20,0	1	5,0	9	45,0	
Temblores a los 20 minutos									
0	7	35,0	1	5,0	7	35,0	0	0,0	<0,001
1	3	15,0	1	5,0	4	20,0	0	0,0	
2	8	40,0	9	45,0	8	40,0	5	25,0	
3	1	5,0	7	35,0	1	5,0	9	45,0	
4	1	5,0	2	10,0	0	0,0	6	30,0	

Fuente: Datos obtenidos de la investigación.

(Ogeerally, Hernandez, 2019)

Tabla 7. Frecuencia de eventos adversos, complicaciones y rescates de acuerdo a los grupos en estudio en pacientes sometidos a cirugía electiva bajo anestesia general en el Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño", en el periodo comprendido entre febrero 2019 y mayo 2019.

Efectos adversos	Grupo								Valor de p
	Clonidina (n=20)		Sulfato de Magnesio (n=20)		Clonidina mas sulfato de magnesio (n=20)		Control (n=20)		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Sedación (n=5)	2	10,0	0	0,0	3	15,0	0	0,0	0,12
Hipotensión (n=3)	1	5,0	0	0,0	2	10,0	0	0,0	0,28
Bradycardia (n=4)	0	0,0	0	0,0	2	10,0	2	10,0	0,1
Complicaciones									
Náuseas (n=3)	1	5,0	1	5,0	1	5,0	0	0,0	0,79
Vómitos (n=2)	0	0,0	0	0,0	1	5,0	1	5,0	0,56
Eva >4 puntos (n=28)	6	30,0	6	30,0	5	25,0	11	55,0	0,18
Rescates									
Ketamina (n=27)	2	10,0	9	45,0	2	10,0	14	70,0	<0,001
Efedrina (n=2)	1	5,0	0	0,0	1	5,0	0	0,0	0,56
Atropina (n=1)	0	0,0	0	0,0	1	5,0	0	0,0	0,38
Morfina (n=28)	6	30,0	6	30,0	5	25,0	11	55,0	0,18
Metoclopramida (n=4)	1	5,0	1	5,0	1	5,0	1	5,0	1,0

Fuente: Datos obtenidos de la investigación.

(Ogeerally, Hernandez, 2019)