



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

**EFICACIA PARA ATENUAR EL DOLOR POST OPERATORIO EN PACIENTES  
SOMETIDOS A COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA UTILIZANDO  
CLONIDINA VS SULFATO DE MAGNESIO**

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

Johana Stepfanie Ruiz Pérez

Teresa María del Pino González del Castillo Hernández

Tutor: Wilfredo Ruiz Marcano

Caracas, diciembre 2018

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

VICERRECTORADO ACADÉMICO

SISTEMA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA, HUMANÍSTICA Y TECNOLÓGICA (SICHT)


FECHA: 17 de Diciembre del 2018.

**AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRÓNICA DE LOS TRABAJOS DE LICENCIATURA, TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.**

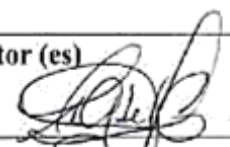
Nosotros, JOHANA STEPFANIE RUIZ PÉREZ C.I: 18.710.421 y TERESA MARIA DEL PINO GONZÁLEZ DEL CASTILLO HERNÁNDEZ C.I: 18.683.350, autores del trabajo, "EFICACIA PARA ATENUAR EL DOLOR POST OPERATORIO EN PACIENTES SOMETIDOS A COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA UTILIZANDO CLONIDINA VS SULFATO DE MAGNESIO." Presentado para optar: al Título de Especialista en Anestesiología, Autorizo a la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, sólo con fines académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N° 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993).

<input checked="" type="checkbox"/>	Sí autorizo
<input type="checkbox"/>	Autorizo después de 1 año
<input type="checkbox"/>	No autorizo
<input type="checkbox"/>	Autorizo a difundir solo algunas partes del trabajo
Indique:	

Firma(s) autor (es)

  
C.I. N° 18710421


e-mail: Joharu07@gmail.com

  
C.I. N° 18683350

e-mail: tmarigckle@gmail.com

**Nota:** En caso de no autorizarse la Escuela o Comisión de Estudios de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenido (índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo.

La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.



---

Wilfredo Ruiz  
Tutor



---

Wilfredo Ruiz  
Director del curso



---

Danilo Nava  
Coordinador del curso

## INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
MÉTODOS	20
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	26
REFERENCIAS	30
ANEXOS	34

## EFICACIA PARA ATENUAR EL DOLOR POST OPERATORIO EN PACIENTES SOMETIDOS A COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA UTILIZANDO CLONIDINA VS SULFATO DE MAGNESIO.

**Johana Stepfanie Ruiz Pérez**, C.I. 18.710.421. Sexo: Femenino. E-Mail: [joharu07@gmail.com](mailto:joharu07@gmail.com). Telf: 0424-2450636. Dirección: Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño. Especialización en Anestesiología.

**Teresa María del Pino González del Castillo Hernández**, C.I. 18.683.350. Sexo: Femenino. E-Mail: [tmarigdelc@gmail.com](mailto:tmarigdelc@gmail.com). Telf: 0424-5386267. Dirección: Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño”. Especialización en Anestesiología.

**Tutor: Wilfredo Ruiz**, C.I. 8.788.708. Sexo: Masculino. E-Mail: [ruizmwilfredo@hotmail.com](mailto:ruizmwilfredo@hotmail.com). Telf: 0424-2816104. Dirección: Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño”. Especialización en Anestesiología.

### RESUMEN

**Objetivo:** Comparar la eficacia analgésica de clonidina intravenoso vs sulfato de magnesio intravenoso para atenuar el dolor postoperatorio en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva bajo anestesia general en el Hospital Miguel Pérez Carreño, entre Diciembre 2017 y Abril 2018. **Métodos:** Se realizó un estudio clínico, prospectivo, comparativo, aleatorizado, doble ciego. Se seleccionaron 60 pacientes entre 18 a 65 años ASA I y II divididos en dos grupos de 30 pacientes, el grupo “S” recibió sulfato de magnesio a 50 miligramos/kg hasta completar 100 ml con solución 0,9%, el grupo “C” recibió clonidina a 3 microgramos/kg hasta completar 100 ml de solución 0,9% antes de la inducción anestésica. Se evaluó la intensidad del dolor a través de la escala visual análoga (EVA) en ambos grupos de pacientes a los 0, 5, 30, 60, 90 minutos del postoperatorio. **Resultados:** La mayoría de los pacientes con clonidina presentaron menor intensidad del dolor, mayor tiempo de requerimiento de la primera dosis de rescate y menor cantidad de dosis requeridas con morfina que el grupo que recibió sulfato de magnesio. La mayoría de los pacientes presentaron niveles de sedación menor a 3 según la escala de Ramsay. **Conclusiones:** la clonidina a 3 microgramos/kg es más eficaz para atenuar la intensidad del dolor postoperatorio según EVA en comparación con el sulfato de magnesio a dosis de 50 miligramos/kg en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica.

**Palabras Clave:** Eficacia. Sulfato de magnesio. Clonidina. Colecistectomía laparoscópica, vía intravenosa. Escala de Ramsay, EVA.

## EFFICACY TO ATENUATE THE POST-OPERATING PAIN IN PATIENTS SUBJECTED TO LAPAROSCOPIC COLLECISTECTOMY USING CLONIDINE VS MAGNESIUM SULFATE.

### SUMMARY

**Objective:** To compare the analgesic efficacy of intravenous clonidine vs intravenous magnesium sulfate to attenuate postoperative pain in patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy under general anesthesia at Hospital Miguel Pérez Carreño, between December 2017 and April 2018. **Methods:** A clinical study was conducted, prospective, comparative, randomized, double blind. There were 60 patients between 18 to 65 years ASA I and II divided into two groups of 30 patients, the group "S" was administered magnesium sulfate at 50 milligrams / kg to complete 100 ml with 0.9% solution, group "C" "Received clonidine at 3 micrograms / kg to complete the 100 ml of 0.9% solution before the anesthetic induction. The pain intensity was evaluated through the visual analogue scale (VAS) in the magnesium sulfate groups, clonidine, at 0, 5, 30, 60, 90 minutes postoperatively. **Results:** The majority of patients with cloning. The answer is less. The majority of patients have sedation levels of less than 3 according to Ramsay's escalation. **Conclusions:** clonidine at 3 micrograms / kg is more effective in attenuating the intensity of postoperative pain according to EVA compared to magnesium sulfate at a dose of 50 milligrams / kg in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy.

**Keywords:** Efficacy Magnesium sulphate. Clonidine Laparoscopic cholecystectomy, intravenously. Ramsay scale, EVA.

## INTRODUCCIÓN

La cirugía abdominal se considera uno de los procedimientos más ejecutados actualmente, sin embargo, se han presentado casos de complicaciones postoperatorias hasta en un 28% de los pacientes sometidos a este tipo de cirugía.

La importancia clínica en el manejo del dolor postoperatorio en la colecistectomía laparoscópica se manifiesta al incluir este procedimiento en el programa de cirugía abdominal ambulatoria. El dolor postoperatorio en la cirugía laparoscópica es menor que el que se presenta con la técnica abierta, sin embargo el mismo, se presenta secundario al trauma quirúrgico en las heridas de acceso a la cavidad abdominal, así como por el trauma intraabdominal al extirpar la vesícula y la irritación del hemidiafragma derecho por el neumoperitoneo.

El tratamiento satisfactorio del dolor postoperatorio en este tipo de cirugías se convierte en un reto en el ámbito quirúrgico. Es una evidencia que la mayoría de los pacientes sometidos a intervención quirúrgica padecen dolor postoperatorio en un grado variable. Lo resaltante de su tratamiento se fundamenta en impedir complicaciones que se traduzcan en manifestaciones sistémicas que compliquen el post operatorio.

Las diferentes técnicas y los agentes analgésicos de los que se disponen actualmente proveen de un beneficio analgésico, previniendo complicaciones postoperatorias y como consecuencia disminuyen la morbimortalidad. Los opioides de uso cotidiano en el manejo del dolor, pueden presentar efectos secundarios inmediatos y a largo plazo, por lo que se buscan alternativas en otros fármacos, conformando un abordaje multimodal para reducir estos efectos secundarios y la incidencia de dolor crónico postoperatorio.

El sulfato de magnesio ha presentado muchas propiedades interesantes. En reanimación cardiopulmonar, obstetricia, cardiología, neumonología, cirugía cardíaca, tratamiento del dolor, ya que al ser un antagonista de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y de los canales de  $Ca^{++}$  juega un papel importante en la regulación iónica y en diversas reacciones enzimáticas íntimamente relacionadas con la modulación del dolor, prevención de la sensibilización central y se ha asociado a su vez con disminución de náuseas, vómitos y temblores postoperatorios.

Los agonistas alfa 2 adrenérgicos, como la dexmedetomidina y la clonidina tienen propiedades sedantes, ansiolíticas y analgésicas, además de un importante efecto simpaticolítico. Ha sido documentada la clonidina como un fármaco que disminuye la incidencia de náuseas, vómitos postoperatorios, niveles de ansiólisis relacionados con la dosis, menor agitación, analgesia postoperatoria, y a dosis baja resulta ser segura para la función respiratoria.

Es por ello que el objetivo de esta investigación fue comparar la eficacia analgésica de la clonidina intravenoso vs sulfato de magnesio intravenoso en el preoperatorio para atenuar el dolor en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva bajo anestesia general, así como sus propiedades sedantes.

### **Planteamiento y delimitación del problema**

Es importante garantizar métodos seguros y eficaces para el tratamiento del dolor en el período postoperatorio agudo, con disminución de los efectos secundarios proporcionados por algunos analgésicos.

El dolor puede conducir a cambios fundamentales en el metabolismo del cuerpo en pacientes susceptibles, que resultan en alteraciones respiratorias, principalmente en cirugías de tórax y abdomen alto hasta en un 10 % secundario a cambios fisiológicos: interrupción de la actividad normal de la musculatura respiratoria e inhibición refleja de la función diafragmática, disminución de los volúmenes pulmonares, desarrollo de atelectasias y neumonías; las cardiovasculares con una incidencia hasta del 5 % por: hiperactividad simpática que conduce a un aumento de frecuencia cardíaca, presión arterial media, índice cardíaco y consumo miocárdico de oxígeno, hipercoagulabilidad e hipo fibrinólisis que favorecen los procesos trombóticos; entre las digestivas se encuentra la distensión abdominal, náuseas, vómitos e inhibición de la motilidad gastrointestinal con alta incidencia de íleo paralítico hasta en un 90 % tras una cirugía abdominal.

El dolor en la cirugía laparoscópica tiene diferente origen y tiempo de instalación, siendo más importante el dolor visceral y parietal en las primeras ocho horas.

En las subsiguientes 24 a 48 horas el dolor se instala en el hombro derecho principalmente y puede tener características de dolor neuropático agudo, sugiere irritación diafragmática por la

permanencia continua del CO<sub>2</sub> durante todo el procedimiento, y a la presencia de neumoperitoneo residual. Este tipo de dolor es de difícil control y requiere de administración constante de analgésicos.

La analgesia preventiva, sugiere que la administración de fármacos antes de la cirugía podría reducir la descarga inducida por las fibras C asociadas con la incisión y, de esta manera, la intensidad del dolor postoperatorio. Ha sido estudiado que la sensibilización central es inducida por aferencia nociva perioperatoria.

Muchos fármacos han sido usados de manera usual para la prevención del dolor agudo y crónico postoperatorio; desde los tradicionales analgésicos no esteroideos (AINES), el paracetamol, los opioides débiles y fuertes, alfa 2 agonistas, ketamina, antagonistas de los receptores NMDA, pregabalina, gabapentina, así como nuevas técnicas mínimamente invasivas como los bloqueos regionales. La elección del método de alivio del dolor postoperatorio balanceado, se consigue combinando vías de administración y fármacos analgésicos o anestésicos. Esta combinación de elementos con dosis más pequeñas minimiza efectos colaterales y se denomina analgesia balanceada o multimodal, con ventajas superiores al empleo de un solo fármaco, sobre todo cuando se imbrican diferentes sitios y mecanismos de acción.

El sulfato de magnesio es un fármaco económico, accesible, que en las concentraciones usadas para analgesia no suele ocasionar efectos adversos y por otro lado también se ha demostrado su eficacia en analgesia preventiva. Se han realizado diversos estudios sobre el papel del sulfato de magnesio y la clonidina en la analgesia postoperatoria. Las sustancias que bloquean los canales de calcio y son antagonistas del receptor NMDA como el sulfato de magnesio y las que bloquean los receptores alfa 2 como la clonidina pueden ser eficaces para la regulación del dolor.

Debido al rol de los receptores NMDA en la fisiopatología del dolor se ha incrementado el uso de sulfato de magnesio para ambas situaciones tanto dolor agudo como crónico. Tanto el sulfato de magnesio como la clonidina no son analgésicos en sí pero tienen gran valor como adyuvantes aumentando el efecto de otros fármacos con propiedades analgésicas ampliamente establecidas. Diversos reportes han corroborado la eficacia del magnesio en infusión a dosis moderadas y de la clonidina tanto durante la cirugía como en el periodo postoperatorio para disminuir los requerimientos postoperatorios en cuanto al uso de opioides.

Ya que en la literatura hay poca evidencia para apoyar la eficacia analgésica de ambos fármacos en el preoperatorio para atenuar el dolor post operatorio en las cirugías laparoscópicas en el

Hospital Miguel Pérez Carreño, se planteó la siguiente interrogante en este estudio: Entre la Clonidina y el Sulfato de magnesio, ¿Cuál será la droga más eficaz para disminuir la intensidad del dolor post operatorio en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica? ¿Cuál será la intensidad del dolor a evaluar a través de la escala visual análoga (EVA) en los grupos sulfato de magnesio y clonidina, en los primeros 90 minutos del post operatorio inmediato de colecistectomía laparoscópica? ¿Cuál sería el tiempo de requerimiento de la primera dosis de rescate con morfina en ambos grupos? ¿Cuánto sería el consumo total de analgésicos de rescate en los grupos de estudio? ¿En qué nivel de sedación según la escala de Ramsay se ubicarían ambos grupos?

El estudio se delimitó en el espacio físico del Hospital Miguel Pérez Carreño, con la cantidad de 60 pacientes que fueron seleccionados para colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general, en el lapso entre Diciembre 2017 y Abril 2018.

### **Justificación e importancia**

Siendo el dolor postoperatorio uno de los más frecuentes, ha sido incluido en muchas investigaciones en el campo de la anestesiología, debido a que tiene un impacto significativo en la recuperación y calidad de vida de los pacientes. Actualmente, el uso de opioides es uno de los principales pilares del tratamiento del dolor. Sin embargo, debido a sus efectos secundarios, existe la necesidad de encontrar productos más eficaces para aliviar el dolor y reducir el uso de los mismos.

En la actualidad existe evidencia del beneficio obtenido con el abordaje multimodal para el manejo del dolor post operatorio, dentro de los grupos farmacológicos destacan los alfa 2 agonistas entre ellos la clonidina, y los inhibidores de los receptores NMDA como el sulfato de magnesio. Ambos fármacos accesibles y con buenos resultados en el tratamiento del dolor agudo. Sin embargo, no se ha documentado la eficacia analgésica de uno sobre el otro, por lo que surge la inquietud de comparar ambos fármacos, ya que no se cuenta con investigaciones suficientes sobre su uso en la atenuación del dolor postoperatorio en casos de colecistectomía laparoscópica, por ser una de las cirugías que generan mayor intensidad del dolor en el post operatorio inmediato.

Los resultados obtenidos lograrán ser referencias a otras investigaciones, así como contribuiremos a la búsqueda enfocada en garantizar métodos seguros y eficaces para el tratamiento del dolor postoperatorio, que logren disminuir efectos secundarios y otras complicaciones que tienen como consecuencia mayor tiempo de estadía hospitalaria e insatisfacción del paciente.

### **Antecedentes**

Marinangeli *et al*, <sup>(1)</sup> realizaron un estudio de clonidina intravenosa administrada durante el período perioperatorio evaluaron la analgesia, la sedación y los efectos hemodinámicos. La muestra fue de 80 pacientes ASA I y II, divididos en 4 grupos de 20 pacientes cada uno, en el que 30 minutos antes del final de la cirugía, los pacientes del grupo A, B y C recibieron tres dosis de carga diferentes de clonidina intravenosa: 5 microgramos / kg, 3 microgramos/ kg, 2 microgramos / kg respectivamente, seguidas de la misma infusión de clonidina intravenosa a 0.3 miligramos / kg / hora. Los pacientes del grupo D recibieron una dosis en bolo y una infusión continua de NaCl al 0.9%. El alivio del dolor se evaluó por el requerimiento total de morfina durante el período postoperatorio. La presión arterial sistólica (PAS), la frecuencia cardíaca (FC) y la sedación también se observó durante las primeras 12 horas postoperatorias. En conclusión este estudio demuestra que, cuando se requiere el efecto analgésico de la clonidina, se debe considerar una dosis intravenosa óptima de 3 microgramos / kg en bolo seguida de una infusión continua de 0,3 microgramos / kg / hora. La dosis más alta de clonidina intravenosa 5 microgramos / kg produjo una mejor analgesia, pero el grado de hipotensión y sedación fue más grave y de mayor duración. Por otro lado, el bolo de clonidina intravenosa 2 microgramos / kg (grupo C) fue menos efectivo en términos de alivio del dolor.

Samantaray *et al*, <sup>(2)</sup> se propusieron el objetivo de evaluar el efecto de la clonidina administrada previa a la inducción, como una sola dosis intravenosa, tomando en cuenta las puntuaciones de dolor postoperatorio y el consumo de fentanilo en pacientes sometidos a cirugía torácica. Como conclusión determinaron que una sola dosis intravenosa de clonidina de 3 microgramos / kg administrada antes de la inducción de la anestesia redujo significativamente la puntuación de la

Escala visual análoga (EVA) postoperatoria en el período inicial y el consumo de fentanilo durante las 24 horas posteriores a la cirugía torácica.

Kiran *et al*,<sup>(3)</sup> realizaron un estudio sobre la eficacia de una dosis única de sulfato de magnesio intravenoso para reducir el dolor postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía inguinal, 100 pacientes fueron divididos aleatoriamente en dos grupos de 50 cada uno. Los pacientes del grupo de sulfato de magnesio recibieron 50 miligramos /kg de sulfato de magnesio en 250 ml de solución isotónica de cloruro de sodio, mientras que los pacientes del grupo control recibieron el mismo volumen de cloruro de sodio isotónico durante 30 minutos antes de la operación. Se concluyó que la administración de sulfato de magnesio intravenoso 50 miligramos/kg preoperatoriamente reduce significativamente el dolor postoperatorio y el requerimiento analgésico en pacientes sometidos a cirugía inguinal.

Ryu *et al*,<sup>(4)</sup> evaluaron los efectos del sulfato de magnesio sobre los requerimientos anestésicos y la analgesia postoperatoria en pacientes sometidos a anestesia total intravenosa. (TIVA). Dividieron 2 grupos de 50 pacientes cada uno, sometidos a cirugía ginecológica. Antes de la inducción anestésica, el grupo de magnesio (Grupo M) recibió sulfato de magnesio 50 miligramos/ kg i.v en bolo y luego 15 miligramos/kg i.v. en infusión continua. El grupo de control (Grupo S) recibió la misma cantidad de solución salina isotónica. Bromuro de rocuronio se administró antes de la intubación orotraqueal y durante la cirugía cuando el recuento de tren de cuatro era 2 o más. Posteriormente recibieron TIVA con propofol y remifentanil. En el postoperatorio se utilizó analgesia controlada por el paciente (PCA) con ketorolaco y morfina, se registró el consumo total analgésico, las puntuaciones de dolor en reposo y al momento del movimiento durante 30 min, 4, 24 y 48 horas después de la cirugía. Se concluyó que el sulfato de magnesio durante la TIVA reduce los requerimientos de bromuro de rocuronio y mejora la calidad de la analgesia postoperatoria.

Blaudszun *et al*,<sup>(5)</sup> diseñaron un estudio para evaluar el efecto del uso sistémico perioperatorio de los alfa agonistas en el consumo de morfina postoperatorio y la intensidad del dolor, cuyas conclusiones fueron que los agonistas alfa 2 sistémicos perioperatorios disminuyen el consumo de opiáceos postoperatorios, la intensidad del dolor y las náuseas. Los efectos adversos más comunes fueron bradicardia e hipotensión arterial. Los tiempos de recuperación no fueron prolongados.

Lambert *et al*,<sup>(6)</sup> evaluaron la evidencia de la efectividad de la clonidina, administrada como premedicación, para reducir el dolor postoperatorio en niños menores de 18 años. Fueron 11 ensayos relevantes que estudiaron a 742 niños sometidos a cirugía donde se comparó la premedicación con clonidina y placebo u otro tratamiento farmacológico como el midazolam y fentanilo. A pesar de la heterogeneidad entre los ensayos, la premedicación con clonidina vía oral en una dosis adecuada de 4 microgramos/kg tuvo un efecto beneficioso en el dolor postoperatorio en los niños. No se informaron efectos secundarios significativos como hipotensión o bradicardia severa. Recomendaron más investigaciones para determinar bajo qué condiciones la clonidina como premedicación es más efectiva que el placebo y otros fármacos para proporcionar alivio del dolor postoperatorio en los niños.

Sánchez *et al*,<sup>(7)</sup> presentaron una revisión sistemática de las indicaciones preoperatorias de la clonidina, se evaluaron 57 ensayos donde participaron 14790 pacientes. Las conclusiones fueron que la clonidina contribuye en gran medida al control del dolor post operatorio, reduce las náuseas y vómitos postoperatorios, mejora la estabilidad hemodinámica y simpática, previene el temblor postoperatorio, sin consecuencias adversas sobre la función renal o el tiempo de despertar.

Gómez<sup>(8)</sup> realizó un estudio donde determinó la eficacia y seguridad del sulfato de magnesio intravenoso como coadyuvante en la analgesia postoperatoria de histerectomía abdominal, bajo anestesia general balanceada. Fueron 78 pacientes programados para histerectomía abdominal. En el grupo “A”, se administró sulfato de magnesio 50miligramos/kg, 15 minutos previos a la anestesia general balanceada, administrando además analgésicos: tramadol a 2 miligramos/kg al momento del cierre aponeurótico luego 1 miligramos/kg cada 6 horas en el postoperatorio y ketorolaco 30 miligramos transquirúrgico luego cada 8 horas; mientras que al “grupo B”, se administró anestesia general balanceada usando el protocolo descrito, excepto la administración de sulfato de magnesio. Ningún grupo reportó casos de reacción anafiláctica, hipotensión; náuseas, vómitos ni depresión respiratoria, la bradicardia se presentó en los dos grupos, no existiendo diferencia estadísticamente significativa. El sulfato de magnesio demostró ser eficaz como coadyuvante en la analgesia hasta las 4 horas postoperatorias.

Llanos *et al*,<sup>(9)</sup> estudiaron el sulfato de magnesio para disminuir la intensidad del dolor postoperatorio y el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en pacientes postoperados

de colecistectomía laparoscópica. Se incluyeron 60 pacientes los cuales fueron seleccionados en dos grupos. Al grupo 1 se administró en la unidad de cuidados preanestésicos sulfato de magnesio intravenoso a dosis de 30 miligramos/kg de peso en 100 ml de solución salina al 0.9 % para administrarse en 10 minutos, al mismo grupo durante el transanestésico, posterior a la inducción anestésica, se administró sulfato de magnesio a dosis de 15 miligramos/kg de peso/hora en infusión hasta terminar la cirugía. En el grupo 2 no se administró sulfato de magnesio recibieron solución salina como placebo. En ambos grupos se valoró la intensidad del dolor mediante la escala verbal numérica análoga del dolor, a los 0 minutos postquirúrgicos a las 6, 12 y 24 horas.

Se evaluó la administración de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos y se registró en ambos grupos. Se concluyó que la administración de sulfato de magnesio disminuye la intensidad de dolor postoperatorio a las 0 hrs con menor respuesta en las siguientes horas postquirúrgicas y que la administración de sulfato de magnesio no reduce de manera significativa el número de AINES utilizados en postoperados de colecistectomía laparoscópica.

Arias *et al*, <sup>(10)</sup> realizaron una investigación acerca de las ventajas del uso perioperatorio del sulfato de magnesio en anestesia general inhalatoria en cirugía abdominal, dividieron 2 grupos de 42 pacientes cada uno, se les realizó una inducción fentanilo, tiopental sódico y vecuronio, seguidamente del mantenimiento de la anestesia con sevoflurano. Posteriormente el grupo A recibió sulfato de magnesio a 50 miligramos/ kg y grupo B agua destilada 20 ml.

De todos los pacientes se registró la concentración alveolar mínima (CAM), el tiempo de relajación con dos y tres respuestas del tren de cuatro, el dolor postoperatorio a través de EVA y la incidencia de temblor postoperatorio. Se concluyó que la administración de sulfato de magnesio prolonga la relajación muscular, mejora el control del dolor postoperatorio, disminuye discretamente el CAM del sevoflurano, sin una clara influencia en la incidencia del temblor postoperatorio.

Taheri *et al*, <sup>(11)</sup> estudiaron la eficacia de única dosis baja de sulfato de magnesio intravenoso en el alivio del dolor postoperatorio en pacientes sometidos a histerectomía abdominal total (TAH). Cuarenta mujeres divididas en dos grupos, grupo sulfato de magnesio y grupo control, de 20 pacientes cada uno. El grupo de sulfato de magnesio recibió 50 miligramos/Kg en 100 ml de

solución de cloruro de sodio al 0.9 % i. v como dosis única, 15 minutos antes de la inducción anestésica, mientras que los pacientes del grupo control recibieron 100 ml al mismo tiempo. Ambos grupos recibieron anestesia general balanceada con isoflurane y fentanyl. En el postoperatorio se evaluó la puntuación del dolor con la escala de calificación numérica a las 0, 6, 12 y 24 horas, se registró el consumo total de petidina como fármaco de rescate para la analgesia. Conclusión. Una sola dosis de sulfato de magnesio antes de la anestesia general balanceada podría ser considerada como un método efectivo y seguro para reducir el dolor postoperatorio y el consumo de opiáceos después la TAH.

Ghaffaripour *et al*,<sup>(12)</sup> investigaron los efectos del sulfato de magnesio intravenoso en la analgesia postoperatoria después de la laminectomía. En un estudio randomizado doble ciego, con 40 pacientes de edades entre 18 a 60 años, con clasificación ASA I y II. En el grupo de sulfato de magnesio después de la inducción de la anestesia, se administró una dosis de carga de sulfato de magnesio a 30 miligramos / kg en 5 a 10 minutos seguido de una dosis de mantenimiento de 10 miligramos / kg / h hasta el final de la cirugía; mientras que los pacientes en el grupo de control recibieron el mismo volumen de solución salina. La infusión de sulfato de magnesio durante la laminectomía no tuvo efecto sobre el dolor postoperatorio ni el requerimiento total de opiáceos durante las primeras 24 horas después de la cirugía.

Kalra *et al*,<sup>(13)</sup> compararon el sulfato de magnesio y la clonidina, en 120 pacientes sometidos a cirugía laparoscópica. Los pacientes del grupo K recibieron 50 ml de solución salina normal durante un período de 15 minutos después de la inducción y antes del neumoperitoneo, los pacientes del grupo M recibieron 50 miligramos / kg de sulfato de magnesio en solución salina normal durante el mismo tiempo. De manera similar, los pacientes del grupo C1 recibieron 1 microgramos / kg de clonidina y el grupo C2 1.5 microgramos / kg de clonidina. No se encontraron episodios significativos de hipotensión en ninguno de los grupos. El tiempo de extubación para responder al comando verbal, como la apertura de los ojos, fue significativamente más prolongado en el grupo M en comparación con otros grupos. Concluyeron que la administración de sulfato de magnesio o clonidina atenúa la respuesta hemodinámica al neumoperitoneo. Aunque el sulfato de magnesio 50 miligramos / kg produce una estabilidad hemodinámica comparable a la clonidina 1 microgramos / kg, la

clonidina en dosis de 1,5 microgramos/ kg mitiga la respuesta hemodinámica al neumoperitoneo de manera más efectiva.

Helander *et al*,<sup>(14)</sup> presentaron su trabajo sobre la analgesia multimodal, conceptos actuales y consideraciones en el manejo multimodal del dolor agudo postoperatorio, cuyas conclusiones fueron que el enfoque multimodal ha demostrado ser un medio eficaz ya que puede reducir los efectos secundarios y proporcionar el beneficio de tratar el dolor a través de diferentes vías celulares mejorando así la satisfacción del paciente y el consumo total de opioides en el período postoperatorio.

En la actualidad no se cuenta con estudios en el ámbito nacional que comparen la eficacia de la clonidina y el sulfato de magnesio para el dolor post operatorio.

## **Marco teórico**

### **Dolor**

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP -por sus siglas en inglés-) define el dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño tisular existente o potencial o descrita en términos de dicho daño. Esta definición lleva implícito la naturaleza subjetiva del dolor y esto, unido al carácter multidimensional del síntoma, hace difícil objetivar un fenómeno que es en esencia subjetivo. En las últimas décadas, la valoración del dolor ha sido objeto de amplias investigaciones y se han desarrollado diferentes instrumentos de medición.<sup>(15,16)</sup>

El dolor es producido por una hiperestimulación de las vías nociceptivas con gran liberación de neuropéptidos, neurotransmisores, prostaglandinas, capaces de mantener la estimulación de nociceptores periféricos y centrales, así como de crear contracturas musculares reflejas, círculos viciosos y alteraciones vasomotoras simpáticas.<sup>(17)</sup> El dolor postoperatorio puede dividirse en agudo y crónico, según su etiología, mecanismos fisiopatológicos, sintomatología, función biológica y estrategia diagnóstica y terapéutica.

El dolor agudo postoperatorio se define como la experiencia sensorial y emocional no placentera, asociada a un daño tisular real e identificable, que tiene menos de 3 meses de haber iniciado y es consecuencia de un acto quirúrgico o sus complicaciones. Las causas son las siguientes:

- Falta de conocimientos adecuados para el tratamiento del dolor por parte del personal sanitario encargado del mismo.
- Desinformación hacia el paciente sobre las consecuencias del dolor no tratado de forma adecuada y las opciones analgésicas posibles.
- Ausencia de un departamento o personal capacitado para la correcta evaluación y tratamiento de esta entidad en los diversos hospitales, que provoca que la analgesia sea solicitada en muchas ocasiones por el propio paciente y esto presenta un retraso para su administración que puede variar entre 30 y 60 minutos. <sup>(18)</sup>

La evaluación del dolor agudo, dado que es una experiencia limitada en el tiempo, no se afecta por factores psicosociales en forma importante; en cambio la valoración del dolor crónico es más compleja, debido a las múltiples variables que influyen sobre él. <sup>(19)</sup>

Mientras el dolor agudo es el síntoma de una enfermedad, el crónico constituye la propia enfermedad. Estas diferencias no son solamente por los cursos temporales de estas formas de dolor, sino por los mecanismos fisiológicos y fisiopatológicos que median la cronificación de las sensaciones dolorosas. El dolor crónico se divide en maligno y benigno, tomando en consideración el pronóstico a corto plazo de las enfermedades asociadas. El dolor crónico se relaciona con respuestas cardiovasculares, respiratorias, metabólicas y neuroendocrinas, pero es mayor la repercusión a nivel psicológico y conductual, que es la suma del dolor físico, la ansiedad, irritabilidad, depresión, odio y miedo que retroalimentan un círculo de perpetuidad.

El abordaje multimodal no es más que la combinación de dos o más fármacos y/o métodos analgésicos, con el fin de potenciar la analgesia y disminuir los efectos colaterales. <sup>(19,20,21)</sup>

#### Escalas de dolor y sedación

Actualmente, se han estudiado las escalas de puntuación basadas en la observación de signos clínicos que presenta el paciente, para proporcionar una valoración objetiva del nivel de conciencia, de esta manera se disminuye la subjetividad individual y se pueden monitorizar cambios temporales en el nivel de sedación. <sup>(22)</sup>

La más utilizada es la escala Ramsay, diseñada como sistema objetivo de puntuación para medir la sedación inducida por fármacos. Resulta eficaz tanto para medir el nivel de reactividad y somnolencia en pacientes críticos sedados, como para la evaluación postoperatoria tras la anestesia general. Esta escala estratifica el grado de sedación en 6 niveles, 3 de ellos corresponden a niveles de sedación ligera y 3 a mayor profundidad. Los niveles de sedación adecuados para la mayoría de los pacientes estarían entre el 2 y el 4. <sup>(22)</sup>

Con cada grado, el nivel de conciencia va disminuyendo, hasta que el paciente no responde a la estimulación:

1. Paciente ansioso y agitado 2. Paciente colaborador, orientado y tranquilo 3. Paciente dormido, que obedece a órdenes 4. Paciente dormido, con respuestas a estímulos auditivos intensos 5. Paciente dormido, con respuestas mínimas a estímulos 6. Paciente dormido, sin respuestas a estímulos <sup>(22)</sup>

Entre las diferentes escalas que se utilizan para valorar la intensidad del dolor, ninguna se considera el estándar de referencia. De aquellas validadas, la más frecuentemente utilizada es la Escala Visual Analógica (EVA). Esta escala fue ideada en 1976 por Scott Huskinson, es una línea recta, habitualmente de 10 cm de longitud, con las leyendas sin dolor y dolor máximo en cada extremo. Hay diferentes formas de presentación de la escala, la más recomendada, se presenta con la forma de regla horizontal con una cara para el paciente y otra para el evaluador. Sobre la cara del paciente, una línea continua no graduada de 10 cm; sobre la cara que se presenta al evaluador, la línea está graduada permitiendo cuantificar la medida de 0 a 10 cm.

Además la escala permite establecer la intensidad del dolor en tres categorías. Dolor leve: puntuación de 1 a 4. Dolor moderado: puntuación de 5 a 7. Dolor severo: puntuación de 8 a 10. <sup>(23)</sup> En la escala numérica, el paciente en una escala de 0-10 marca la intensidad del dolor siendo 10 el peor dolor imaginable y 0 la ausencia de dolor, sirve para evaluar la intensidad del dolor a lo largo del tiempo en una persona, pero no debe ser utilizada para comparar la intensidad del dolor entre distintas personas. <sup>(24)</sup>

### Analgesia postoperatoria

El control del dolor postoperatorio se vincula con ofrecer una mejor calidad de atención y eso se refleja con un adecuado tratamiento, por lo que es importante resaltar que este debe ser precoz y eficaz, según el tipo de cirugía y el umbral de dolor a que se someta el paciente.

Un analgésico eficaz es aquel que a dosis mínima produce una analgesia satisfactoria con menos efectos secundarios, lo que contribuye a una buena recuperación del paciente en el periodo postoperatorio.

La analgesia postoperatoria debe realizarse de forma inmediata en las primeras 24 horas, mediata entre 24 y 72 horas y tardía en un lapso mayor de 72 horas. Sin embargo, a pesar de las mejorías en las técnicas quirúrgicas, se han presentado casos en el que no se ejecuta un adecuado control del dolor postoperatorio, lo que conlleva un incremento de la estancia en el hospital y predisposición a complicaciones. <sup>(25)</sup>

Por otra parte, el trauma quirúrgico y el dolor causan una respuesta endocrina que incrementa la secreción de cortisol, catecolaminas y otras hormonas del estrés.

También se produce taquicardia, hipertensión, disminución del flujo sanguíneo regional, alteraciones de la respuesta inmune, hiperglicemia, lipólisis y balance nitrogenado negativo. Todo esto juega un importante papel en la morbi-mortalidad en el periodo postoperatorio. <sup>(26)</sup>

La adecuación del alivio del dolor, la minimización de los efectos secundarios y la prevención de retrasos en el alta de la unidad de recuperación son factores clave para decidir cuál es el mejor enfoque. Un estudio prospectivo de 1490 pacientes quirúrgicos con tratamiento estándar para el dolor postoperatorio según un protocolo de dolor agudo mostró que el 41 % de los pacientes informó dolor moderado o intenso en la sala de recuperación, 30 % en el día postoperatorio 1 y 19 % en el segundo día.

El dolor postoperatorio controlado de manera inadecuada puede tener un impacto significativo en la recuperación y la calidad de vida de los pacientes. Muchos anestesiólogos han adoptado técnicas multimodales para ayudar a abordar estos factores y optimizar la satisfacción del paciente. <sup>(27)</sup>

### Analgesia multimodal

La analgesia unimodal es insuficiente y las evidencias científicas apoyan la utilización de pautas multimodales.

Consiste en emplear simultáneamente varios fármacos que actúan en diferentes niveles para conseguir la antinocicepción bloqueando mediadores tisulares, mecanismos espinales de

nocicepción, modificando la transmisión supraespinal y activando la inhibición descendente. Esta combinación de fármacos actúa por diferentes mecanismos de acción y produce un efecto sinérgico, aumentando su poder o potencia analgésica y mejorando su biodisponibilidad. <sup>(28-30)</sup> También permite disminuir las dosis de las drogas empleadas y, de esta forma, reduce la posibilidad de aparición de sus efectos secundarios. Muchos anestesiólogos han adoptado este tipo de técnica para ayudar a abordar estos factores y optimizar la satisfacción del paciente. Además de los regímenes basados en opiáceos tradicionales, hay varios otros agentes que pueden ayudar a reducir los requerimientos de opiáceos.

Se utilizan los antagonistas de los receptores NMDA (ketamina, dextrometorfano), agonistas alfa-2 (clonidina, dexmedetomidina) y corticoides (dexametasona) en combinación con AINES, opiáceos o técnicas locoregionales. Los agonistas alfa 2, presentan efectos antihipertensivos, son eficaces sedantes, ansiolíticos y analgésicos. Lo logran al unirse con los receptores alfa 2 presinápticos e inhibir la liberación de norepinefrina, lo que resulta en un efecto simpaticolítico. Los dos medicamentos más enfocados en la literatura reciente son la clonidina y la dexmedetomidina. <sup>(31-40)</sup>

### Sulfato de magnesio

El magnesio (Mg) es el cuarto catión más común en el cuerpo y activa aproximadamente 300 sistemas de enzimas, incluyendo la mayoría de las enzimas involucradas en el metabolismo energético y la síntesis de ácidos nucleicos. El magnesio es importante en la práctica de la anestesia por varias razones:

Primero, el ion es esencial para muchas reacciones bioquímicas y su deficiencia puede producir consecuencias clínicamente importantes durante la anestesia o en la unidad de cuidados intensivos.

Segundo, el uso extensivo de sulfato de magnesio en la práctica obstétrica requiere que los especialistas estén familiarizados con su acción farmacológica e interacción con los agentes anestésicos. Tercero, algunas de sus propiedades pueden ser valiosas en ciertas áreas de la práctica anestésica. <sup>(41)</sup>

Zarauza *et al*, <sup>(38)</sup> plantean que el mecanismo del efecto analgésico del sulfato de magnesio no está claro, pero la inhibición de los canales de calcio y los receptores de NMDA parece desempeñar un papel importante.

El magnesio potencia el efecto de otros antagonistas como la ketamina y los anestésicos halogenados. Potencialmente disminuye el CAM de los anestésicos volátiles. Junto a la ketamina este efecto es supra aditivo, es decir la suma de sus efectos por separado es menor que el efecto que producen juntos, y además sus propiedades analgésicas se ven potenciadas también ante anestésicos halogenados. A su vez se destaca su utilidad en el temblor post operatorio. <sup>(42)</sup> Aunque ha habido numerosos estudios sobre la eficacia clínica de la infusión perioperatoria de sulfato de magnesio, en el trabajo de Seyhan *et al*, <sup>(43)</sup> compararon los efectos del sulfato de magnesio en los requerimientos anestésicos y la analgesia postoperatoria sugiriendo que la infusión de sulfato de magnesio conduce a reducciones en los requerimientos de dosis de agentes intravenosos como el propofol intraoperatorio y los requerimientos de agentes bloqueantes neuromusculares, reduce el dolor postoperatorio y el consumo de analgésicos. Por vía intravenosa el sulfato de magnesio alcanza su efecto máximo de forma aproximada a los 10 minutos y en presencia de una función renal adecuada, desaparece a los 30 minutos. <sup>(44)</sup>

#### Clonidina

Los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2, son receptores transmembrana que están compuestos por proteínas-G excitables, que cruzan la membrana de la célula y se conectan selectivamente a ligandos extracelulares: mediadores endógenos o moléculas exógenas, como los fármacos.

La estimulación de los adrenorreceptores alfa-2 suprime la entrada de calcio hacia las terminales nerviosas, lo que inhibe la liberación de neurotransmisores. Estos efectos moleculares son los que determinan los mecanismos por los cuales la clonidina produce analgesia, y son los siguientes: <sup>(45)</sup>

1. Acción en la activación de vías descendentes noradrenérgicas, serotoninérgicas y adenosinérgicas.
2. Inhibición de la liberación de noradrenalina, serotonina, dopamina y sustancia P.
3. Activación de neuronas colinérgicas espinales y estimulación de receptores muscarínicos en el asta dorsal de la médula espinal, incrementando las concentraciones de acetilcolina en LCR.
4. Activación de neuronas colinérgicas espinales y estimulación de receptores muscarínicos en el asta dorsal de la médula espinal, incrementando las concentraciones de acetilcolina en LCR.
5. Bloquea la conducción de fibras C y A delta e incrementa la conductancia al K<sup>+</sup>.

6. Tiene efecto estabilizador de membrana en el axón similar al de los anestésicos locales. Es rápida y extensivamente absorbida dentro del líquido cefalorraquídeo (LCR) con concentraciones pico a los 30-60 minutos, correlacionando la concentración de clonidina en el LCR y la analgesia; con una concentración efectiva máxima de 130 ng/mL en un 95 %. Su vida media en LCR es de 1-2 horas, por lo que se requiere una infusión continua para un efecto sostenido. La clonidina reduce la frecuencia cardíaca parcialmente por una inhibición de la liberación de norepinefrina presináptica y por un efecto vagomimético por estimulación del núcleo del tracto del haz solitario. .Sus efectos secundarios son hipotensión, sedación, bradicardia, sequedad en la boca. <sup>(46)</sup>

El uso de la clonidina se ha extendido por sus ventajas con respecto al uso del midazolam, como son:

Sedación y niveles de ansiólisis más satisfactorios, relacionados con la dosis, menor agitación, analgesia postoperatoria, disminución de los requerimientos de halogenados en el intraoperatorio, cambios hemodinámicos mínimos a dosis adecuadas, no provoca trastornos en la función respiratoria y no produce efectos cognitivos sobre la memoria. <sup>(47)</sup>

#### Efectos adversos

El sulfato de magnesio es seguro de usar. Ha habido casos de toxicidad de magnesio que conducen a paro cardíaco y muerte. Sin embargo, la toxicidad de magnesio comienza en una concentración sérica de 2.5-5 mmol/ litro, el paro cardíaco ocurre a 12.5 mmol/ litro. <sup>(48)</sup>

El sulfato de magnesio puede causar numerosos efectos secundarios, incluyendo aumento de la sudoración, sofocos y mareos. A nivel cardiovascular puede causar hipotensión, prolongación del intervalo QT, bloqueo cardíaco completo (>12 mg/dl), asistolia. A nivel respiratorio: depresión respiratoria (>12 mg/dl). A nivel metabólicos: hipermagnesemia, hipocalcemia. En lo neurológico: somnolencia, depresión del SNC (>3 mg/dl), hiporreflexia (>4 mg/dl), parálisis flácida (>10 mg/dl). En lo digestivo: administrado vía oral puede causar náuseas, distensión abdominal, calambres, vómitos y diarrea y finalmente en los cutáneos: dolor en el punto de infusión, rubor. <sup>(48)</sup>

Con respecto a la clonidina, se ha relacionado con hipotensión y bradicardia aparentemente causadas por la inhibición de las fibras simpáticas preganglionares a dosis bajas, mientras que

a dosis crecientes parece normalizar la tensión arterial por la vasoconstricción sistémica que contrarresta el efecto hipotensor central. Estos receptores son inhibidores y provocan depresión de los impulsos que vienen desde los centros vasomotores. Otros efectos adversos documentados son mareos, sedación, cefalea.

Cualquier interrupción de las vías desde los centros vasomotores interfiere con esta acción. Inhibe el flujo simpático central a través de la activación de los adrenorreceptores  $\alpha_2$  en el centro vasomotor medular. <sup>(49)</sup>

### **Objetivo general**

Comparar la eficacia analgésica de clonidina intravenoso (3ug/kg) vs sulfato de magnesio intravenoso (50mg/kg), para atenuar el dolor postoperatorio en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva bajo anestesia general en el Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, entre Diciembre 2017 y Abril 2018.

### **Objetivos específicos**

- Identificar la intensidad del dolor a través de la Escala Visual Análoga de los grupos con sulfato de magnesio y clonidina en los diferentes tiempos a evaluar.
- Estimar el tiempo de requerimiento de la primera dosis de rescate con morfina en los grupos de estudio.
- Registrar el consumo total de morfina en los grupos de estudio.
- Mostrar los niveles de sedación según la escala de Ramsay en ambos grupos.

### **Aspectos Éticos**

La ética médica está vinculada con los valores morales, principios y normas que rigen la conducta de los profesionales de la salud, que está enfocado en el informe Belmont <sup>(50)</sup> que establece 4 principios ampliados con posteridad, que establecen:

1. Respeto a las personas: se divide en dos prerrequisitos morales distintos: el prerrequisito que reconoce la autonomía, y el prerrequisito que requiere la protección de aquellos cuya autonomía está de algún modo disminuida.
2. Beneficencia: se entiende en sentido más radical, como una obligación. Dos reglas

generales han sido formuladas como expresiones complementarias de los actos de beneficencia entendidos en este sentido: no causar ningún daño, y maximizar los beneficios posibles y disminuir los posibles daños.

3. No maleficencia: principio que podría incluirse en el anterior.

4. Justicia: en el sentido de equidad en la distribución, o lo que es merecido.

Por lo que el consentimiento informado, es una herramienta esencial del protocolo, cuidadosamente evaluado en cada caso en particular por el comité de ética del hospital. Dr Miguel Pérez Carreño.

## **MÉTODOS**

### **Tipo de estudio**

El presente trabajo final es de tipo clínico, prospectivo, comparativo, aleatorizado, doble ciego.

### **Población y muestra**

La población del estudio estuvo conformada por los pacientes que requirieron la realización de colecistectomía abdominal electiva bajo anestesia general en el área quirúrgica del Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño.

Se utilizó un muestreo de tipo intencional no probabilístico, para la selección de la muestra de 60 pacientes que ameritaron anestesia general desde diciembre 2017 y abril 2018. Para el desarrollo del estudio, fueron divididos en dos grupos de 30 pacientes cada uno, guiándose por los criterios de inclusión y exclusión que a continuación se describen:

#### Criterios de inclusión

- Pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva bajo anestesia general.
- ASA I-II.
- Pacientes en edades comprendidas entre 18-60 años.
- Pacientes de ambos generos.
- Pacientes que autorizaron ser parte del estudio y del procedimiento anestésico, mediante la firma del consentimiento informado.

#### Criterios de exclusión

- Hipersensibilidad o alergia conocida a los fármacos en estudio.

- Pacientes con dolor crónico.
- Pacientes con incapacidad para comunicarse verbalmente o que presenten alteración cognitiva.
- Pacientes consumidores de ilícitos y opioides crónicos.
- Pacientes consumidores de gabapentinoides.
- Pacientes que reciban beta bloqueantes.
- Pacientes que recibieran tratamiento crónico con bloqueadores de los canales de calcio o de magnesio.
- Embarazadas.

## **Procedimientos**

La investigación comenzó previa aprobación del comité de ética, del comité académico del curso de especialización en anestesiología del hospital Dr. Miguel Pérez Carreño y la comisión de estudios de postgrados para graduados de la UCV, junto con el consentimiento informado y firmado por cada paciente. La muestra de 60 pacientes se distribuyó en dos grupos de 30 pacientes cada uno, el procedimiento se llevó a cabo al azar por medio de una enfermera ajena al estudio quien se encargó de escoger papeles previamente identificados con el nombre del paciente en un recipiente y lo asignó a cada grupo en estudio, sulfato de magnesio y clonidina (S) y (C) respectivamente. En el área de pre-anestesia, se realizó una valoración detallada del paciente donde se monitorizaron: saturación de oxígeno, presión arterial no invasiva (PANI), electrocardiograma (EKG), tele espirado de dióxido de carbono (ETCO<sub>2</sub>), temperatura corporal, con monitor DrägerInfinity® Delta XL. Se verificó el ayuno y se les explicó las características y el objetivo del presente estudio, los mismos recibieron entrenamiento sobre el uso de la escala visual análoga del dolor, previamente a la inducción anestésica.

Seguidamente se procedió a cateterizar una vía venosa periférica número 20 gauge en el dorso de la mano (izquierda o derecha), a través del cual recibió hidratación con solución 0,9 % a razón de 10 mililitros/kg. Se premedicaron con metoclopramida 10 miligramos, dexametasona 8mg, ranitidina 50 miligramos. Posteriormente, previo consentimiento informado, cada paciente recibió un sobre cerrado donde estaba el fármaco que se les administraría y que sólo abrió el encargado de preparar los medicamentos en el preoperatorio.

Posteriormente el grupo S con sulfato de magnesio recibió 50 miligramos/kg en bolo, hasta completar los 100 ml de solución 0,9 % a pasar en 30 minutos antes de la inducción anestésica.

El grupo C con clonidina recibió 3 microgramos/kg en bolo, hasta completar los 100 ml de solución 0,9 % a ser administrados durante 30 minutos antes de la inducción anestésica.

Todas las inyectoras tenían la misma cantidad de mililitros, las mismas estaban preparadas por una persona ajena al protocolo, quien reportó lo recibido por cada grupo y se las entregó al investigador el cual desconocía la composición de la inyectora y se encargó de su administración.

Se realizó inducción anestésica con midazolam 0,03 miligramos/kg; fentanyl 3 microgramos/kg, lidocaína al 1% a 1 miligramo/kg, propofol 2 miligramos/kg, bromuro de rocuronio: 0,6 miligramos/kg.

El mantenimiento anestésico se realizó con anestesia general inhalatoria con isoflurane, CAM de 1 a 1,5 %. Posteriormente se efectuó la reversión neuromuscular con neostigmina a dosis de 0,04 mg/kg y atropina a dosis de 0,015 mg/kg, posteriormente los pacientes fueron llevados a la unidad de cuidados postanestésicos (UCPA) donde se registraron los datos generales: intensidad de dolor según la EVA en el tiempo 0 (T0), a los 5 minutos (T1), 30 minutos (T2) 60 minutos (T3) y 90 minutos (T4) horas del postoperatorio inmediato. Las enfermeras y los médicos proporcionaron el mismo cuidado para los 2 grupos.

En los casos de pacientes que presentaron dolor severo EVA > 7 puntos, se administró 2 miligramos morfina; en caso de dolor moderado con un EVA entre 4 a 7 puntos, 1 miligramo de morfina; si el Eva era < a 4 puntos no se administró el opioide. Se registró el tiempo de solicitud de la primera dosis de rescate con morfina y el total de las mismas en cada grupo, así como el nivel de sedación obtenido según la escala de Ramsay a los 5 minutos, 15 minutos y 30 minutos en cada grupo.

## **Recursos materiales, institucionales y humanos**

Materiales: quirófanos, monitor, máquina de anestesia (Drager), Sol 0,9 %, macrogoteros, llave de 3 vías, catéteres endovenosos periféricos, inyectoras, adhesivos, clonidina ampollas 0,150 mg, sulfato de magnesio 4 mEq/cc al 50 %, lidocaína al 1 %, fentanyl, midazolam, propofol, morfina, isoflurane, bromuro de rocuronio, ranitidina, metoclopramida, dexametasona, dipirona, sobres, instrumento de recolección de datos, consentimiento informado del paciente.

Institucionales: Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño.

Humanos: Investigadores, colaboradores: médicos anestesiólogos y residentes de postgrado, personal de enfermería, tutor, asesor metodológico y estadístico. Por otra parte, el financiamiento de la presente investigación fue mixto entre las investigadoras e institucional.

### **Tratamiento estadístico adecuado**

A las variables nominales, se calculó sus frecuencias y porcentajes. Las variables nominales se compararon usando la prueba chi-cuadrado de Pearson. Se consideró un contraste como estadísticamente significativo si  $p < 0,05$ . Los datos fueron tabulados y analizados con R Studio 2.03 para Windows.

## **RESULTADOS**

Fueron incluidos en el estudio 60 pacientes, 30 pacientes para cada grupo, todos cumplieron con los criterios de inclusión.

Se aplicó la escala visual análoga para identificar la intensidad de dolor registrándose los valores en la tabla 1. Al evaluar el tiempo 0 el 100 % de los pacientes que se les administró clonidina presentaron dolor leve a diferencia del grupo sulfato de magnesio donde se observa dolor leve a moderado, evidenciando una diferencia estadística significativa de  $p= 0,016$  entre las dos fármacos estudiados. Condición que se mantiene a los 5 minutos. A los 30 minutos se observa que el 86,7% del grupo clonidina presentó dolor leve a diferencia del grupo sulfato de magnesio en el que predominó el dolor moderado en el 73,3% de los pacientes, con diferencia estadística significativa de  $p= 0,001$ , a partir de este tiempo aparece el dolor moderado en el grupo clonidina.

A los 60 minutos se mantiene el predominio del dolor leve en el grupo clonidina vs el dolor moderado en el grupo sulfato de magnesio sin embargo, se presenta el dolor intenso en el 3,3% del grupo sulfato de magnesio. Con diferencia estadística significativa de  $p= 0,001$ . A los 90

minutos, la mayoría de los pacientes del grupo clonidina con un 53,3% presentó dolor leve, predominando con 96,7% el dolor moderado en el grupo sulfato de magnesio con diferencia estadística significativa de  $p= 0,001$ . (Ver tabla 1 en anexo D)

Analizando el requerimiento de la primera dosis de rescate de morfina, como se detalla en la tabla 2, al tiempo 0 se observa que ningún paciente ameritó rescate analgésico en el grupo clonidina a diferencia del grupo sulfato de magnesio en el que el 10% de los pacientes requirió la primera dosis de rescate, con una diferencia estadística de  $p= 0,236$ .

A los 5 minutos se mantiene la ausencia de requerimiento de la primera dosis de rescate en el grupo clonidina, no siendo así en el grupo de sulfato de magnesio donde el 23,3% requirió rescate analgésico con morfina lo que refleja una diferencia estadística significativa de  $p= 0,016$ .

A partir de los 30 minutos al 13,3% de los pacientes del grupo clonidina se les administra la primera dosis de rescate analgésico con morfina en comparación con el grupo de sulfato de magnesio en donde la mayoría de los pacientes 46,7%, amerita la primera dosis de rescate, con diferencia estadística significativa de  $p= 0,005$ .

A los 60 minutos aumenta el requerimiento de la primera dosis de rescate con morfina en el grupo clonidina en el 26,7% de los pacientes, siendo superior al 16,7% observado en el grupo de sulfato de magnesio con una diferencia estadística de  $p= 0,531$ .

Es a los 90 minutos en el que la mayoría de los pacientes reflejado por el 30% del grupo clonidina requieren la primera dosis de rescate analgésico con morfina en comparación con el grupo sulfato de magnesio donde el 3,3% requirió la primera dosis de rescate, demostrando una diferencia estadística significativa de  $p= 0,001$ .

Al determinar la cantidad de dosis de morfina requerida según grupos, se observa en la tabla 3 que el 30% de los pacientes en el grupo clonidina no requirieron dosis de rescate en comparación con el grupo de sulfato de magnesio quienes en su totalidad ameritaron rescate en diferentes cantidades. La mayoría de los pacientes que recibieron clonidina reflejado por el 53,3% de la población estudiada, ameritaron 1 dosis de rescate analgésico con morfina, en comparación al

grupo que recibió sulfato de magnesio en donde el 13,3% de los pacientes ameritaron dosis de rescate con morfina hasta en 5 oportunidades, requiriendo la mayoría de los pacientes 3 dosis de rescate representado por el 56,7%. Evidenciando una diferencia estadística significativa de  $p= 0,001$ .

Al evaluar los niveles de sedación obtenidos en ambos grupos según la escala de RAMSAY en la tabla 4, se observa a los 5 minutos que ningún paciente del grupo clonidina presentó nivel 1 de sedación en comparación al 23,3% presentado en el grupo de sulfato de magnesio, solo se alcanza el nivel 3 de sedación en el 30% de los pacientes en el grupo clonidina, con diferencia estadística significativa de  $p= 0,001$ .

A los 15 minutos se evidencia que el 3,3% del grupo clonidina obtuvo nivel 1 de sedación, sin embargo el mayor porcentaje de los pacientes en ese nivel correspondió al grupo de sulfato de magnesio con un 26,7%. El nivel 2 de sedación obtuvo el mayor porcentaje en ambos grupos, persistiendo el nivel 3 de sedación solo en el grupo clonidina disminuyendo hasta un 13,3%. Con diferencia estadística significativa de  $p= 0,008$ .

A los 30 minutos hay similitud con respecto a los resultados del tiempo anterior en ambos grupos en el nivel 1, en el nivel 2 se observa un leve incremento en el grupo clonidina con 96,6% con respecto al grupo sulfato de magnesio con un 76,6%, evidenciando que ningún paciente del grupo clonidina se encontró en el nivel 3 de sedación a diferencia de los tiempos anteriores.

## DISCUSIÓN

Es un hecho que la cirugía abdominal se considera uno de los procedimientos más ejecutados actualmente, y dentro de ellas toma particular importancia la cirugía abdominal ambulatoria por laparoscopia ya que los pacientes en los que se practica la misma, ameritan una recuperación más rápida y para ello se debe eliminar la posibilidad de que los mismos manifiesten dolor.

El dolor postoperatorio en la cirugía laparoscópica es menor que con la técnica abierta, el mismo es secundario al trauma quirúrgico en las heridas de acceso a la cavidad abdominal, por el trauma intraabdominal al extirpar la vesícula y la irritación del hemidiafragma derecho por el neumoperitoneo. Este dolor tiene diferente origen y tiempo de instalación.

En búsqueda del tratamiento óptimo para el manejo del dolor se han abarcado numerosas alternativas para el abordaje del mismo, el emplear simultáneamente varios fármacos que actúen en diferentes niveles para conseguir la antinocicepción, produce un efecto sinérgico aumentando la potencia analgésica y mejorando la biodisponibilidad, a su vez disminuyendo la posibilidad de aparición de efectos secundarios. <sup>(29)</sup> Dentro de los fármacos analgésicos que han demostrado su efectividad en la atenuación del dolor post operatorio destacan los alfa 2 agonistas como la clonidina y los inhibidores del receptor NMDA como el sulfato de magnesio, motivo por el que fueron seleccionados en nuestro estudio destacando sus propiedades analgésicas conocidas tanto a nivel central como periférico. Se decide administrar previo acto quirúrgico en búsqueda de los efectos benéficos en cuanto a la atenuación del dolor agudo y la disminución de la sensibilización central.

En los resultados del presente trabajo se pudo observar que la administración de clonidina logró una mayor disminución de dolor post operatorio con respecto al sulfato de magnesio, como en el estudio de Marinangeli *et al*, <sup>(1)</sup> quienes a pesar de que sólo utilizaron clonidina, se pudo apreciar que la dosis en bolo ideal para disminuir el dolor fué de 3 microgramos / kg, seguida de una infusión continua de 0,3 microgramos / kg / hora.

En nuestro estudio a pesar de que no se administró infusión de la misma, se pudo evidenciar una mejoría significativa del dolor con esa dosis en bolo único de 3 microgramos / kg, sin embargo dicha dosis logra atenuar el dolor en los primeros 30 minutos, demostrado con la aparición de dolor leve en este periodo. A partir de este tiempo inicia el dolor moderado en comparación con el grupo sulfato de magnesio quienes presentan dolor moderado desde el momento en el que culmina acto quirúrgico.

Lambert *et al*,<sup>(6)</sup> también coincide con nuestro estudio en cuanto a la premedicación con clonidina para disminuir el dolor, en este caso, la premedicación con clonidina fue realizada por vía oral 4 microgramos /kg y a esta dosis tuvo un efecto beneficioso en el dolor postoperatorio. Sin embargo, por ser diferentes vías de administración habría que realizar otras investigaciones donde se comparen las dosis de administración vía endovenosa con la vía oral para evaluar si son igual de efectivas tomando en cuenta que la farmacocinética dependiendo de la vía de administración varia.

Otros estudios como el de Samantaray *et al*,<sup>(2)</sup> plantean una sola dosis intravenosa de 3 microgramos / kg antes de la inducción anestésica para reducir la puntuación de la escala EVA, la dosis estudiada redujo significativamente la puntuación de EVA postoperatoria en el período inicial y el consumo de fentanilo durante las 24 horas posteriores a la cirugía torácica lo que coincide con nuestro estudio en donde evidenciamos la disminución de la puntuación de la escala de EVA en el grupo clonidina en los primeros 30 minutos presentando dolor leve en la mayoría de los pacientes, en comparación con el grupo sulfato de magnesio en quienes se observa dolor moderado desde el inicio del post operatorio, predominando una menor puntuación en la escala de EVA en el grupo clonidina hasta los 90 minutos sobre el grupo sulfato de magnesio.

El requerimiento analgésico de la primera dosis de rescate con morfina en el grupo clonidina fue a partir de los primeros 30 minutos del post operatorio, a diferencia del grupo de sulfato de magnesio quienes desde el tiempo 0 ameritaron dosis de rescate analgésico, además podemos destacar que hubo un 30 % de pacientes del grupo clonidina que no ameritó dosis de rescate y que la mayoría requirió 1 sola dosis en comparación con el grupo sulfato de magnesio quienes en su totalidad requirieron dosis analgésica de rescate y la mayoría de pacientes ameritaron 3 dosis. Hallazgos que coinciden con el estudio de Sánchez *et al*,<sup>(7)</sup> quienes concluyeron que la clonidina disminuye el consumo de analgésicos en las primeras 36 horas postoperatorias.

Por otra parte, Ghaffaripour *et al*,<sup>(12)</sup> quienes investigaron los efectos del sulfato de magnesio intravenoso en la analgesia postoperatoria durante la laminectomía, en donde no hubo efecto sobre el dolor postoperatorio ni el requerimiento total de opioides durante las primeras 24 horas después de la cirugía. A diferencia de nuestros hallazgos donde se observa que el sulfato de magnesio brinda analgesia postoperatoria evidenciado por disminución de la puntuación de la escala de EVA en los primeros 30 minutos en donde predomina el dolor leve.

Llanos *et al*,<sup>(9)</sup> estudiaron el sulfato de magnesio para disminuir la intensidad del dolor postoperatorio y el uso de AINES en pacientes postoperados de colecistectomía laparoscópica. Concluyen que la administración de sulfato de magnesio disminuye la intensidad de dolor postoperatorio a las 0 horas con menor respuesta en las siguientes horas postquirúrgicas y que la administración de sulfato de magnesio no reduce de manera significativa el consumo de AINES utilizados en postoperados. Hallazgo que coincide en nuestro estudio ya que se constata dolor leve al tiempo 0 con posterior aumento de la intensidad del dolor hasta los 90 minutos, reflejando una menor respuesta del sulfato de magnesio en las siguientes horas del postoperatorio, sin embargo, la diferencia que se obtuvo con el estudio de Llanos *et al*, es que el sulfato de magnesio si logró reducir el requerimiento de dosis de rescate analgésico pero en menor proporción que el observado en el grupo clonidina.

Como es conocido el efecto sedante de los alfa 2 agonistas específicamente la clonidina, se ha limitado su uso en la analgesia para prevenir dicho efecto. En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes del grupo clonidina y sulfato de magnesio presentaron un nivel de RAMSAY 2, solo se observa en el grupo clonidina un nivel 3 de sedación hasta los 15 minutos del post operatorio. Sin embargo, no se prolongó el tiempo de recuperación tomando en cuenta el nivel de RAMSAY obtenido en ninguno de los pacientes en ambos grupos resultando las dosis estudiadas seguras con respecto al nivel de sedación, como lo refleja Blaudszun *et al*,<sup>(5)</sup> quienes diseñaron un estudio donde se evaluó el uso sistémico perioperatorio de los alfa 2 agonistas cuyas conclusiones fueron que los agonistas alfa 2 sistémicos perioperatorios disminuyen el consumo de opioides postoperatorios sin evidenciar niveles de sedación mayores a 3 según RAMSAY. Resultado avalado también por Sánchez *et al*,<sup>(7)</sup> quienes evaluaron 57 ensayos donde participaron 14790 pacientes basados en una revisión sistemática de las indicaciones preoperatorias de la clonidina y evidenciaron que el uso de la misma no influye en el tiempo del despertar tomando en cuenta el nivel de sedación al compararla con grupos placebo.

Las principales limitaciones del estudio radican en el pequeño tamaño de la muestra. Dadas las características farmacocinéticas de los fármacos en estudio el haberlos administrado en el preoperatorio pudo condicionar una disminución en la eficacia analgésica en el post operatorio, dada su corta duración de acción y la ausencia de la administración de infusión continua en el transoperatorio pudo influir en la efectividad analgésica en el postoperatorio y por ende en la comparación de los resultados entre ambos grupos.

No se evaluó el comportamiento farmacológico de la clonidina y del sulfato de magnesio en cuanto al requerimiento anestésico y las modificaciones en los parámetros hemodinámicos medidos en el transoperatorio y postoperatorio. Por lo que no nos permite una recomendación absoluta de un fármaco sobre otro.

No se midieron factores personales y psicosociales que pudieran influir en la tolerancia del dolor de cada paciente haciendo subjetivo la evaluación de la intensidad del dolor sobre la escala visual análoga del dolor.

La clonidina endovenosa a dosis de 3 microgramos/kg es más eficaz para atenuar la intensidad del dolor postoperatorio según la Escala Visual Análoga del dolor, además de disminuir el consumo total de opioides en el post operatorio dado por prolongación en el tiempo de requerimiento de la primera dosis y el consumo total de morfina, en comparación con el sulfato de magnesio intravenoso a una dosis de 50 miligramos/kg, en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva bajo anestesia general. La clonidina a dosis de 3 microgramos/kg obtuvo niveles de sedación similares a los observados con sulfato de magnesio a dosis de 50 miligramos/ kg, ambos fármacos presentaron niveles de sedación menores a 3 según la escala de RAMSAY.

Recomendamos realizar más investigaciones comparando otras dosis de clonidina y sulfato de magnesio para determinar la menor dosis eficaz en la atenuación del dolor postoperatorio, además de evaluar la eficacia analgésica en cuanto al tiempo de administración en el preoperatorio, transoperatorio y postoperatorio, así como el uso de infusiones continuas durante la cirugía para poder evidenciar con mayor precisión el efecto analgésico de ambos fármacos. Ejecutar más investigaciones en donde se registren los parámetros hemodinámicos de ambos fármacos para evaluar con mayor certeza las diferencias entre ambos grupos.

Estudiar la eficacia analgésica de la clonidina y el sulfato de magnesio en otro tipo de cirugía que no se limite a la esfera abdominal.

Evaluar factores psicológicos de los pacientes en estudio que puedan interferir en la percepción del dolor y su intensidad.

Promover el desarrollo de la investigación y la realización de trabajos que permitan el estudio farmacológico con el fin de optimizar la analgesia en el periodo postoperatorio.

## REFERENCIAS

1. Marinangeli F, Ciccozzi A, Donatelli F, Di Pietro A, Lovinelli G, Rawal N, *et al.* Clonidine for treatment of postoperative pain: a dose-finding study. *Eur J Pain.* 2002; 6: 35-42.
2. Samantaray A, Hanumantha M, Chandra A. The effect on post-operative pain of intravenous clonidine given before induction of anaesthesia. *Indian J Anaest* 2012; 56 (4): 359.
3. Kiran S, Gupta R, Verme D. Evaluation of a single-dose of intravenous magnesium sulphate for prevention of postoperative pain after inguinal surgery. *Indian J Anaest* 2011; 55 (1): 31-34.
4. 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. *British J Anaest.* 2008; 100 (3): 397-403.
5. Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N, Tramer MR. Effect of Perioperative Systemic 2 Agonists on Postoperative Morphine Consumption and Pain Intensity Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials *Anest.* 2012;116 (6):1312-22.
6. Lambert P, Cyna AM, Knight N, Middleton P. Clonidine premedication for postoperative analgesia in children. *Cochrane Collaboration*, 2014; 1: 1-29.
7. Sánchez MC, De Kock M, Forget P. What is the place of clonidine in anesthesia? Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *J Clin Anesth.* 2017; 38:140-153.
8. Gómez I. Eficacia y seguridad del sulfato de magnesio coadyuvante en la analgesia postoperatoria de histerectomía abdominal, bajo anestesia general balanceada. Trabajo de Especialización. Universidad de Cuenca. Ecuador. 2016; 1: 10-47.
9. Llanos, L. Administración de sulfato de magnesio para disminuir la intensidad del dolor postoperatorio y el uso de antiinflamatorios no esteroideos en pacientes postoperados de colecistectomía laparoscópica. Universidad Nacional Autónoma de México. 2017; 1:41-49.
10. Arias J, Portugal N, Montesinos R. Efectos del sulfato de magnesio en el mantenimiento y postoperatorio inmediato de anestesia general inhalatoria para cirugía abdominal. *Actas Perú Anest.* 2011; 19:56-6.
11. Taheri A, Haryalchi K, Gharaie M, Arejam N. Effect of low- dose (single- dose) magnesium sulfate on postoperative analgesia in hysterectomy patients receiving balanced general anaesthesia. *Anesth research prac.* 2015; 6: 6145-6200.
12. Ghaffaripour S, Mahmoudi H, Eghbal, Rahimi A. The effect of intravenous magnesium sulfate on post-operative analgesia during laminectomy. *Cureus.* 2016; 8(6): 626.

13. Kalra NK, Verma A, Agarwal A, Pandey HD. Comparative study of intravenously administered clonidine and magnesium sulfate on hemodynamic responses during laparoscopic cholecystectomy. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2011; 27:344-348.
14. Helander EM, Menard BL, Harmon CM, Homra BK, Allain AV, Bordelon GJ, *et al.* Multimodal Analgesia, Current Concepts, and Acute Pain Considerations. *Curr Pain Headache Rep.* 2017; 21: 3.
15. American Pain Society. Principles of Analgesic use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain. Glenview, Amer Pain Soc.1992; 3: 75.
16. Noble B, Clark D, Meldrum M, Ten Have H, Seymour J, Winslow M, *et al.* The measurement of pain, 1945-2000. *J Pain Symptom Manage.* 2005; 29(1):14-21.
17. American Society of anesthesiologist task force on acute pain management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting and update report by the Amer Soc Anest. Task Force on acute pain management. *Anesthesiology* 2012; 116(2):248-273.
18. Vadivelu N, Mitra S, Schermer E, Kodumudi V, Kaye AD, Urman RD. Preventive analgesia for postoperative pain control: a broader concept. *Local and regional anesthesia.* 2014;7 :17-22.
19. Serrano MS, Caballero J, Cañas A, García Saura PL, Serrano C, Prieto J. Valoración del dolor II .*Rev Soc Esp Dolor.* 2002;9:109-121.
20. Wu ChL. Dolor agudo postoperatorio. In: Miller RD. *Miller anesthesia.* España: Elsevier Esp S.A. 2005; 6: 2729-2749.
21. Crews JC. Multimodal pain management strategies for office-based and ambulatory procedures. *JAMA.* 2002;288: 629-632.
22. Avramov MN, White PF: Methods for monitoring the level of sedation: *Critical Care Clinics.* 1995; 11(4): 803-826.
23. Carr DB, Goudas LC. Acute Pain. *Lancet.* 1999; 353: 2051-2058.
24. Ashburn M, Ready B. Postoperative pain. In: Loesser J. *Bonica's management of pain.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2000; 3.
25. Sommer M, de Rijke JM, van Kleef M, Kessels AG, Peters ML, Geurts JW, *et al.* The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients. *Eur J Anaesthesiol.* 2008;25(4):267-74.

26. Reyes FA, de la Cala GF. Dolor postoperatorio: analgesia multimodal. *Pat Ap Loc.* 2006;2:176-188.
27. Barreda RL, Fontaine JC. Nuevas alternativas farmacológicas para analgesia postoperatoria multimodal. *Rev Chil Anest.* 2007;36:188-196.
28. Voscopoulos C, Lema M. When does acute pain becomes chronic? *Br J Anaesth.* 2010;105:i69-85.
29. Saralegui J, Balverde M, Baptista W, Amonte G, Lagomarsino A, Bounous A, et al. Unidad de dolor agudo postoperatorio. Casuística del Hospital de Clínicas. *Rev Med Urug.* 2006;22:66-72.
30. Joshi GP. Multimodal analgesia techniques for ambulatory surgery. *Int Anest Clin.* 2005;43:197-204.
31. Wilder-Smith OH. Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance. *Anesthesiology.* 2006;104: 601-607.
32. González PSF. Ketamina epidural. Realidad y controversia. *Rev Cub de Anest Rean.* 2004;3:36-42.
33. Curatolo M, Svetcic G. Drug combination in pain treatment: a review of the published evidence and a method for finding the optimal combination. *Best Pract Res Clin Anaesth.* 2002;16:507-519.
34. Mendieta CL. Eficacia de la analgesia posquirúrgica que proporciona la aplicación local de nalbufina y bupivacaína versus morfina y bupivacaína en pacientes sometidos a cirugías electivas de abdomen. *Univ Nac Auton de Nic.* 2007; 1: 9:30.
35. Vega COH, Jaime AFJ, Murillo LJ. Dexametasona en analgesia multimodal para control de dolor postoperatorio en colecistectomía laparoscópica. *Arch Salud Sin.* 2013;7:11-15.
36. Miller R, Ericksson L, Fleisher L, Wiener J, Cohen N, Young W. *Miller's anesthesia.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014; 8: (31): 1115.
37. James MF. Magnesium: an emerging drug in anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2009;103:465-467.
38. Zarauza R, Sáez AN, Iribarren MJ, Carrascosa F, Adame M, Fidalgo I, *et al.* A comparative study with oral nifedipine, intravenous nimodipine, and magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesth Analg.* 2000;91:938-43.
39. Liu HT, Hollmann MW, Liu WH, Hoeneman CW, Durieux ME. Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium: Part I. *Anesth Analg.* 2001;92:1173-1181.

40. Hollmann MW, Liu HT, Hoenemann CW, Liu WH, Durieux ME. Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium. Part II: interactions with volatile anesthetics. *Anesth Analg.* 2001;92:1182-1191.
41. Tramèr MR, Glynn CJ. An evaluation of a single dose of magnesium to supplement analgesia after ambulatory surgery: randomized controlled trial. *Anesth Analg.* 2007;104:1374-1379.
42. Kara H, Sahin N, Uluhan V, Aydogdu T. Magnesium infusion reduces perioperative pain. *Eur J Anaesthesiol.* 2002;19:52-56.
43. Seyhan TO, Tugrul M, Sungur MO, et al. Effects of three different dose regimens of magnesium on propofol requirements, haemodynamic variables and postoperative pain relief in gynaecological surgery. *Br J Anaesth.* 2006; 9: 247–252
44. Ryu JH, Kang MH, Park KS, Do SH. Effects of magnesium sulphate on intraoperative anaesthetic requirements and postoperative analgesia in gynaecology patients receiving total intravenous anaesthesia, *British Journal of Anaesthesia*, 2008; 100 (3): 397–403.
45. Kamibayashi Tm, Maze M. Clinical uses of alpha-2 adrenergic agonists. *Anesthesiology.* 2000; 93 (5): 1345-1349.
46. Eisenach J, Detweiler D, Hood D. Hemodynamic and analgesic actions of epidurally administered clonidine. *Anesthesiology.* 1993; 78: 277-287.
47. Dahmani S, Brasher C, Stany I, Golmard J, Skhiri A, Bruneau B, *et al.* Premedication with clonidine is superior to benzodiazepines. A meta analysis of published studies. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54(4):397-402. Disponible en:[http://www.docencianestesia.com/uploads/1/3/1/6/13162488/premedication\\_with\\_clonidine\\_is\\_superior\\_to\\_benzo\\_diazepines.\\_a\\_meta\\_analysis\\_of\\_published\\_studies.pdf](http://www.docencianestesia.com/uploads/1/3/1/6/13162488/premedication_with_clonidine_is_superior_to_benzo_diazepines._a_meta_analysis_of_published_studies.pdf)
48. Goldman RD, Mounstephen W, Kirby M, Friedman JN. Intravenous magnesium sulfate for vaso-occlusive episodes in sickle cell disease. *Pediatrics.* 2013; 132(6):634-641.
49. Anzai Y, Nishikawa T. Thoracic epidural clonidine and morphine for postoperative pain relief. *Can J Anesth* 1995;42:292-297.
50. Comisión Nacional para la protección de los sujetos humanos de investigación biomédica y comportamental. El Informe Belmont principios y guías éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación comisión nacional para la protección de los sujetos humanos de investigación biomédica y del comportamiento. EE.UU. 2003 (Consulta: 10 enero 2018; 10: 3-5. Disponible en: [http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/normatividad/normainternacional/10\\_INTLInforme\\_Belmont.pdf](http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/normatividad/normainternacional/10_INTLInforme_Belmont.pdf)

## ANEXOS

## **Anexo A. Modelo de consentimiento informado**

Yo \_\_\_\_\_ Titular de la Cédula de Identidad N°. \_\_\_\_\_, acepto ser incluido (a) en el estudio:

### **EFICACIA PARA ATENUAR EL DOLOR POST OPERATORIO EN PACIENTES SOMETIDOS A COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA UTILIZANDO CLONIDINA VS SULFATO DE MAGNESIO**

Que será desarrollado por Johana Stepfanie Ruiz Pérez y Teresa María del Pino González del Castillo Hernández, del hospital Dr. Miguel Pérez Carreño y cuyo objetivo es: Comparar la eficacia analgésica de clonidina (3ug/kg) vs sulfato de magnesio intravenoso (50mg/kg) en el preoperatorio para atenuar el dolor postoperatorio en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva bajo anestesia general en el Hospital Miguel Pérez Carreño, desde Diciembre 2017 y Marzo 2018. Entiendo y acepto que se me entregará un sobre sellado identificado con una de estas letras (S, C) y que contiene una opción del grupo de fármaco del estudio a administrar por vía intravenosa. El sobre será sellado y anexado a la historia del paciente hasta finalizar la recolección de muestras. Esta información será de carácter confidencial y para los resultados de la investigación. Afirmo que se me permitió hacer preguntas, y que entendí claramente los objetivos del protocolo. En constancia firmo,

Fecha: \_\_\_\_\_

Testigo: \_\_\_\_\_

Médico Investigador: \_\_\_\_\_

**Anexo B. Instrumento para la obtención de datos**

<b>GRUPOS DE ESTUDIO</b>			
S: Sulfato de Magnesio		C: Clonidina	

<b>EVA</b>	T	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	0 min											
	5 min											
	30 min											
	60 min											
	90 min											

<b>TIEMPO DE REQUERIMIENTO ANALGÉSICO CON MORFINA EN EL GRUPO CLONIDINA</b>	min	0	5	30	60	90

<b>TIEMPO DE REQUERIMIENTO ANALGÉSICO CON MORFINA EN EL GRUPO SULFATO DE MAGNESIO</b>	min	0	5	30	60	90

<b>CANTIDAD TOTAL EN DOSIS ANALGÉSICA DE MORFINA REQUERIDA EN EL GRUPO CLONIDINA</b>	Nº de dosis	1	2	3	4	5

<b>CANTIDAD TOTAL EN DOSIS ANALGÉSICA DE MORFINA REQUERIDA EN EL GRUPO SULFATO DE MAGNESIO</b>	Nº de dosis	1	2	3	4	5

<b>ESCALA RAMSAY</b>	min	1	2	3	4	5	6
	5						
	15						
	30						

## **Anexo C. Variables y su operacionalización**

<b>Variable</b>	<b>Dimensión</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Indicador</b>	<b>Sub- indicador</b>
Intensidad del dolor en el grupo clonidina	Clínica	Cuantitativa Discreta	Escala visual analógica del dolor (EVA)	0: sin dolor 1 – 3: dolor leve 4 – 6: dolor moderado 7 – 10: dolor intenso
Intensidad del dolor en el grupo sulfato de magnesio	Clínica	Cuantitativa Discreta	Escala visual analógica del dolor (EVA)	0: sin dolor 1 – 3: dolor leve 4 – 6: dolor moderado 7 – 10: dolor intenso
Tiempo de requerimiento de la 1 era dosis de rescate analgésico con morfina en el grupo clonidina	Clínica	Cuantitativa Discreta	Minutos	0 minutos 5 minutos 30 minutos 60 minutos 90 minutos
Tiempo de requerimiento de la 1 era dosis de rescate analgésico con morfina en el grupo sulfato de magnesio	Clínica	Cuantitativa Discreta	Minutos	0 minutos 5 minutos 30 minutos 60 minutos 90 minutos
Cantidad total en dosis analgésica de morfina requerida en el grupo clonidina	Clínica	Cuantitativa Discreta	Nº de dosis requerida de morfina	1 2 3 4 5
Cantidad total en dosis analgésica de morfina requerida en el grupo sulfato de magnesio	Clínica	Cuantitativa Discreta	Nº de dosis requerida de morfina	1 2 3 4 5
Nivel de sedación en el grupo clonidina	Clínica	Cuantitativa Discreta	Escala de Ramsay	1, 2, 3, 4, 5, 6
Nivel de sedación el grupo sulfato de magnesio	Clínica	Cuantitativa Discreta	Escala de Ramsay	1, 2, 3, 4, 5, 6

## Anexo D. Resultados de la investigación

**Tabla 1.**

**Eficacia para atenuar el dolor postoperatorio en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica utilizando clonidina y sulfato de magnesio. Comparación de dolor por EVA según grupos.**

EVA	Clonidina		Sulfato de magnesio		p
	n	%	n	%	
0 min					0,016
Sin dolor	0	0,0	0	0,0	
Leve	30	100,0	23	76,7	
Moderado	0	0,0	7	23,3	
Intenso	0	0,0	0	0,0	
5 min					0,016
Sin dolor	0	0,0	0	0,0	
Leve	30	100,0	23	76,7	
Moderado	0	0,0	7	23,3	
Intenso	0	0,0	0	0,0	
30 min					0,001
Sin dolor	0	0,0	0	0,0	
Leve	26	86,7	8	26,7	
Moderado	4	13,3	22	73,3	
Intenso	0	0,0	0	0,0	
60 min					0,001
Sin dolor	0	0,0	0	0,0	
Leve	22	73,3	1	3,3	
Moderado	8	26,7	28	93,3	
Intenso	0	0,0	1	3,3	
90 min					0,001
Sin dolor	0	0,0	0	0,0	
Leve	16	53,3	1	3,3	
Moderado	14	46,7	29	96,7	
Intenso	0	0,0	0	0,0	

EVA: Escala visual análoga del dolor; n: número de pacientes.

**Fuente:** Datos obtenidos de la investigación (González, Ruiz; 2018)

**Tabla 2.**

**Eficacia para atenuar el dolor postoperatorio en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica utilizando clonidina y sulfato de magnesio. Comparación de requerimiento de la primera dosis de rescate de morfina.**

<b>Requerimiento</b>	<b>Clonidina</b>		<b>Sulfato de magnesio</b>		<b>p</b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
Tiempo 0	0	0,0	3	10,0	0,236
Tiempo 1 (5 min)	0	0,0	7	23,3	0,016
Tiempo 2 (30 min)	4	13,3	14	46,7	0,005
Tiempo 3 (60 min)	8	26,7	5	16,7	0,531
Tiempo 4 (90 min)	14	46,7	1	3,3	0,001

EVA: Escala visual análoga del dolor; n: número de pacientes.

**Fuente:** Datos obtenidos de la investigación (González, Ruiz; 2018)  
(p = 0,001).

**Tabla 3.**

**Eficacia para atenuar el dolor postoperatorio en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica utilizando clonidina y sulfato de magnesio. Comparación de cantidad de dosis requeridas según grupos.**

Cantidad dosis	Clonidina		Sulfato de magnesio	
	n	%	n	%
Ninguna	9	30,0	0	0,0
Una	16	53,3	2	6,7
Dos	5	16,7	4	13,3
Tres	0	0,0	17	56,7
Cuatro	0	0,0	3	10,0
Cinco	0	0,0	4	13,3

p = 0,001

EVA: Escala visual análoga del dolor; n: número de pacientes.

**Fuente:** Datos obtenidos de la investigación (González, Ruiz; 2018)

**Tabla 4.**

**Eficacia para atenuar el dolor postoperatorio en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica utilizando clonidina y sulfato de magnesio. Comparación de escala de RAMSAY según grupos.**

RAMSAY	Clonidina		Sulfato de magnesio		P
	n	%	n	%	
5 min					0,001
Nivel 1	0	0,0	7	23,3	
Nivel 2	21	70,0	23	76,7	
Nivel 3	9	30,0	23	76,7	
Nivel 4	0	0	0	0	
Nivel 5	0	0	0	0	
Nivel 6	0	0	0	0	
15 min					0,008
Nivel 1	1	3,3	8	26,7	
Nivel 2	25	83,3	22	73,3	
Nivel 3	4	13,3	0	0,0	
Nivel 4	0	0	0	0	
Nivel 5	0	0	0	0	
Nivel 6	0	0	0	0	
30 min					0,091
Nivel 1	1	3,3	7	24,0	
Nivel 2	29	96,6	23	76,6	
Nivel 3	0	0,0	0	0,0	
Nivel 4	0	0	0	0	
Nivel 5	0	0	0	0	
Nivel 6	0	0	0	0	

EVA: Escala visual análoga del dolor; n: número de pacientes.

**Fuente:** Datos obtenidos de la investigación (González, Ruiz; 2018)