

DOSIS DE SULFATO DE MAGNESIO EFICAZ EN LA DISMINUCIÓN DE REQUERIMIENTOS DE BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES PARA LA INTUBACIÓN EN PACIENTES DE CIRUGÍA ELECTIVA.

Xairelly Alejandra Valera Bracho, C.I.17.924.533 Sexo: Femenino, E-mail: xairellyvalera@gmail.com. Telf.: 04149421757. Dirección: Urb. La California Sur Calle Madeira Qta. Bárbara .Programa de Especialización en Anestesiología.

Angélica de Jesús Villegas Suárez, C.I. 18.178.445 Sexo: Femenino, E-mail: angelikdj_20_4@hotmail.com. Telf.: 04244360492. Dirección: El Llanito Avenida Guaicaipuro Las Repúblicas. Programa de Especialización en Anestesiología.

Tutor: Antonio Aloisi Machado, C.I. 4.713.636. Sexo: Masculino, E-mail: monstruo58@yahoo.es. Telf.: 04142440456. Dirección: Urbanización Santa Fe Avenida José María Vargas Edificio Santa Fe. Especialista en Anestesiología.

RESUMEN

Objetivo: determinar la dosis de sulfato de magnesio eficaz en la disminución de requerimientos de bloqueantes neuromusculares para la intubación en pacientes de cirugía electiva. **Método:** se estableció la dosis de sulfato de magnesio eficaz en la disminución del 30% de los requerimientos de bloqueantes neuromusculares en 60 pacientes entre 18 y 40 años, ASA I o ASA II, que fueron programados para intervenciones quirúrgicas electivas que ameritaron anestesia general, asignados de forma aleatoria en 4 grupos de estudio; el grupo A dosis de sulfato de magnesio de 15 mg/kg; grupo B dosis de sulfato de magnesio de 20mg/kg; grupo C dosis de sulfato de magnesio de 25mg/kg y el grupo D dosis de sulfato de magnesio de 30 mg/kg. Todos recibieron una dosis estándar de bloqueante neuromuscular de 0,45 mg/kg, se evaluaron las condiciones de intubación, de forma clínica y de forma objetiva midiendo valores de TOF y se registraron las variables hemodinámicas. **Resultados:** la dosis más alta de sulfato de magnesio (30 mg/kg) se asoció con menor periodo de latencia, excelentes condiciones de intubación y cambios hemodinámicos ausentes, mientras que con dosis menores (15mg/kg) con un periodo de latencia más prolongado, buenas condiciones de intubación y mayores cambios hemodinámicos **Conclusiones:** dosis de sulfato de magnesio mayores a 20 mg/kg disminuyen en un 30% los requerimientos de relajantes neuromusculares no despolarizantes.

PALABRAS CLAVE: sulfato de magnesio, relajación neuromuscular, intubación orotraqueal, condiciones de intubación.

ABSTRACT

EFFECTIVE DOSE OF MAGNESIUM SULFATE IN REDUCING NEUROMUSCULAR BLOCKING REQUIREMENTS FOR INTUBATION IN ELECTIVE SURGERY.

Objective: to determine the effective dose of magnesium sulfate in reducing neuromuscular blockers requirements for intubation in elective surgery patients.

Method: the effective dose of sulfate magnesium was established in the decrease of 30% of the requirements of neuromuscular blockers in 60 patients between 18 and 40 years, ASA I or ASA II, who were scheduled for elective surgeries that merited general anesthesia, randomized into 4 study groups; group A dose of 15 mg / kg magnesium sulfate; group B dose of magnesium sulfate 20mg / kg; group C dose of magnesium sulfate 25mg / kg, and group D 30 mg / kg of magnesium sulfate. All patients received a standard dose of neuromuscular blocking of 0.45 mg / kg, intubation conditions were clinically and objectively evaluated by measuring TOF values and hemodynamic variables were recorded. **Results:** the highest dose of magnesium sulfate (30 mg/kg) was associated with shorter latency, excellent intubation conditions and hemodynamic changes absent while at lower doses (15 mg/kg) were related with longer latency, good intubation conditions and major hemodynamic changes. **Conclusions:** higher doses of magnesium sulfate 20 mg / kg decreased the requirements of non-depolarizing muscle relaxants.

KEY WORDS: magnesium sulfate, neuromuscular relaxation, orotracheal intubation, Intubation conditions.

INTRODUCCIÓN

La utilización de los bloqueadores neuromusculares a principios de 1940 marcó una nueva era en la práctica anestésica y quirúrgica. Hoy en día, se realizan muchos procedimientos quirúrgicos de forma más segura y rápida con la ayuda de las drogas que producen relajación muscular. Estos fármacos son utilizados para la relajación de la musculatura esquelética, con el fin de facilitar la intubación endotraqueal, la ventilación mecánica y unas condiciones quirúrgicas óptimas.

Dado que el procedimiento anestésico y la recuperación conforman un período en el cual el paciente recibe fármacos específicos, los cuales pueden sumarse tanto a los que el paciente ha recibido con anterioridad, como los que recibirá durante el intraoperatorio o en el postoperatorio, cobran gran importancia las interacciones medicamentosas, especialmente al considerar la cantidad residual del relajante muscular presente durante este último periodo ⁽¹⁾. Es así como existen drogas que pueden interferir en la función neuromuscular, entre ellos es conocido que el magnesio juega un importante papel al respecto ⁽²⁾

El papel del magnesio (Mg) 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 ⁽³⁾

Desde hace muchos años se ha documentado la capacidad del magnesio (Mg) para potenciar los efectos de los bloqueantes neuromusculares así como más recientemente se ha descrito el potencial de disminuir el periodo de latencia principalmente de los no despolarizantes, por ende muchos autores proponen este fármaco como adyuvante en situaciones como inducciones de secuencia rápida o para aquellas patologías en las cuales se ha descrito es necesario utilizar dosis

mayores a las estándar pudiendo presentarse efectos no deseados como relajación residual o problemas ventilatorios, entre otros.

El sulfato de magnesio, no está exento de efectos negativos, por ende determinar que rango de dosis puede emplearse con el fin de disminuir los requerimientos de relajantes neuromusculares con la menor incidencia de efectos deletéreos, se hace vital para el anestesiólogo en la actualidad.

Planteamiento del Problema

La piedra angular de la farmacología neuromuscular moderna se apoya, desde hace más de siete décadas, en la teoría química de la acetilcolina en la transmisión neuromuscular, establecida por Dale ⁽⁴⁾. La primera administración exitosa del curare para producir relajación neuromuscular en un paciente anestesiado, ocurrió en 1912 por Arthur Lawen. En 1942, Enid Johnson administró un total de 5 ml de curare endovenoso a un hombre de 20 años sometido a una apendicetomía. Sin embargo, cuando esta técnica se utilizó inicialmente los pacientes no estaban completamente paralizados y el antagonismo farmacológico del bloqueo neuromuscular residual del curare era difícilmente considerado ^(4,35).

Desde entonces, el uso clínico de los bloqueantes neuromusculares en anestesia ha evolucionado. A partir de la década de los 80, se ha presenciado la introducción de muchas drogas bloqueantes neuromusculares no despolarizantes en la práctica clínica, como por ejemplo el vecuronio, rocuronio y cisatracurio, presentando ventajas clínicas significativas y menos efectos secundarios en comparación con los primeros compuestos como d-tubocurarina y pancuronio. Desafortunadamente, el efecto de este grupo de drogas no es monitorizado adecuadamente por los anestesiólogos, ya que el uso de monitores de la función neuromuscular cuantitativos no son empleados de rutina, reportándose debilidad residual postoperatoria, recuperación incompleta y efectos ventilatorios indeseados, que incluyen obstrucción de la vía aérea, complicaciones pulmonares, hipoxia y aumento de la mortalidad⁽⁴⁾.

Existen drogas que permiten disminuir los requerimientos de bloqueantes neuromusculares entre ellas se describe el sulfato de magnesio ($MgSO_4$). Una droga que ha sido empleada desde principios del siglo XX, e incluso hoy en día sigue teniendo una amplia variedad de usos en la práctica anestésica, debido a sus múltiples efectos a nivel del sistema nervioso central y periférico, sistema cardiovascular, sistema respiratorio y en la práctica obstétrica. Sus propiedades antinociceptivas lo han incluido en el concepto de analgesia multimodal: regula el influjo de calcio a la célula y bloquea los receptores n-metil-d-aspartato (NMDA) disminuyendo así la concentración de calcio citoplasmático en las neuronas de la médula espinal y modificando la excitabilidad a nivel del asta dorsal, modulando la percepción al dolor ⁽⁷⁾.

Por sus efectos a nivel pre-sináptico en los canales de calcio y post-sináptico a nivel de las fibras musculares citados anteriormente, es conocido que el magnesio juega un importante papel en la transmisión neuromuscular ^(6,8) potenciando así el bloqueo neuromuscular inducido por los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes. Sin embargo dado el amplio rango de dosis empleadas para múltiples efectos descritos, no existe hasta la fecha una dosis estandarizada con la finalidad de disminuir los requerimientos de relajantes neuromusculares. Por ende se plantea ¿Que dosis de sulfato de magnesio es más eficaz para disminuir los requerimientos de relajantes neuromusculares no despolarizantes en pacientes sometidos a cirugía electiva en el Hospital Domingo Luciani?

Justificación

El advenimiento de los bloqueadores neuromusculares (BNM) a las técnicas anestésicas permitió ajustar el grado de relajación muscular en forma independiente de la profundidad anestésica, facilitó las técnicas quirúrgicas, evitó la necesidad de mantener planos muy profundos de anestesia y, por tanto, el uso de altas concentraciones de anestésicos volátiles sin embargo altas dosis de relajantes neuromusculares se asocian con múltiples efectos adversos como por ejemplo debilidad residual postoperatoria, recuperación incompleta y efectos ventilatorios indeseados, que incluyen obstrucción de la vía aérea, complicaciones pulmonares,

hipoxia y aumento de la mortalidad ⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Con anterioridad se ha demostrado que la administración previa de MgSO₄ disminuye la latencia de estos fármacos, así como a su vez prolonga su duración, sin embargo hasta la fecha no se ha descrito el rango de dosis para proveer esta propiedad, con el menor índice de aparición de efectos no deseados, en ello radica la importancia del presente estudio cuyo fin consistió en determinar la dosis eficaz para disminuir los requerimientos de relajantes neuromusculares durante la inducción y que además provea las mismas condiciones de intubación que a dosis estándar de bromuro de rocuronio.

Antecedentes

La interacción entre el sulfato de magnesio y los relajantes neuromusculares no despolarizantes ha sido documentada por muchos años, Blake en 1906 ⁽¹¹⁾ y Meltzer en 1916 ⁽¹²⁾, publican estudios donde proponen el uso de sulfato de magnesio como tratamiento para el tétanos ya que inhibe la transmisión neuromuscular.

En 1910 Matthews y Brooks ⁽¹³⁾ publican en su investigación, que el sulfato de magnesio (MgSO₄) ocasiona un retardo en la transmisión neuromuscular periférica.

Peck y Meltzer en 1916⁽¹⁴⁾ observaron y demostraron, que el sulfato de magnesio al ser administrado vía endovenosa, reducía la sensibilidad al dolor e inclusive producía la pérdida de la conciencia al incrementar sus concentraciones.

Hoff, et al, en 1940 ⁽¹⁵⁾, determinan que a concentraciones de 10 mEq/lit de magnesio sérico el músculo falla en responder a estímulos únicos, y corresponde con la pérdida de reflejos osteotendinosos clínicamente.

En 1948 Engbaek ⁽¹⁶⁾ publica que el magnesio, como el curare, disminuye el efecto estimulador que ejerce la acetilcolina en el músculo, evitando así su contracción. El mismo autor determinó en 1954, que el exceso de iones magnesio tiene por los menos 3 efectos distintos en la unión neuromuscular: disminuye la cantidad de neurotransmisor liberado en la terminal de la motoneurona, disminuye la

acción despolarizante de la acetilcolina en la placa neuromuscular y deprime la excitabilidad de la membrana de la fibra muscular ⁽¹⁷⁾.

En la revista *Anesthesiology*, publicada en enero del año 1970, se reportan dos casos aislados donde se observó prolongación de la relajación neuromuscular con d-tubocurarina en pacientes que recibieron sulfato de magnesio como tratamiento para pre-eclampsia y en las cuales se decidió resolución quirúrgica. Con base en esto se realizó un ensayo con nervios frénicos de ratas que concluyó que el magnesio potencia el bloqueo neuromuscular inducido por d-tubocurarina, decametonio o succinilcolina ⁽¹⁸⁾.

En 1995 Fuchs ⁽¹⁹⁾, et al, encontraron que la potencia del vecuronio era incrementada mediante la administración previa de sulfato de magnesio. La Dosis Efectiva 50 y Dosis Efectiva 90 (DE50 y DE90) fue 25% menor en pacientes premedicados con sulfato de magnesio a diferencia de aquellos que no lo recibieron, además, también la latencia fue menor así como se obtuvieron mejores condiciones de intubación. Este mismo autor en 1996 determino que a dosis de 60 mg/kg puede producirse recurarización posterior a una (1) hora en el periodo post operatorio en pacientes con TOF de 0,7 previo ⁽²⁰⁾.

En 1997, Kussman ⁽²¹⁾ describe que la administración simultánea durante la inducción anestésica de 60mg/kg de MgSO₄ no disminuye la latencia de bromuro de rocuronio pero si prolonga la duración de la acción a dosis de 0,6mg/kg. En ese mismo año Nishiyama y Yanbe ⁽²²⁾ determinaron que infusiones previas de Sulfato de Magnesio a 40 mg/kg de pacientes anestesiados y relajados con bromuro de vecuronio, acortaba el inicio de acción del relajante y además prolongaba su efecto en el tiempo.

Por otra parte Okuda en 1998 ⁽²³⁾ determinó que la administración previa de 40 mg/kg MgSO₄ mejora significativamente el bloqueo neuromuscular inducido por vecuronio, a diferencia de dosis de 20mg/kg.

En el año 2003, Pinard y Donati ⁽²⁴⁾ determinaron que la administración de sulfato de magnesio a 70 mg/kg con niveles ionizados del mismo de 1.3 mmol/L, resulta en una prolongación del bloqueo neuromuscular de 30-35 minutos posterior a dosis de intubación y mantenimiento de cisatracurio, sin alterar la estabilidad hemodinámica.

Por su parte Wu et al en el 2009, ⁽²⁵⁾ determinaron que dosis de 30 mg/kg administradas 5 minutos previos a la inducción pueden disminuir la latencia de atracurio, así como prolonga la duración del bloqueo neuromuscular.

En 2010 Czarnetzki, Lysakowski, et al ⁽²⁾, determinaron que el Sulfato de Magnesio a dosis de 60 mg/kg administrado 15 minutos antes de la anestesia con propofol disminuye el tiempo de latencia del Rocuronio en 35% aproximadamente y prolonga el tiempo total de recuperación en un 25% aproximadamente. Na et al En este mismo año ⁽²⁶⁾ determinaron que la administración de sulfato de magnesio disminuye los requerimientos de relajantes neuromusculares en niños con parálisis cerebral, en comparación al grupo control cuyos requerimientos fueron elevados.

En el ámbito nacional existen pocos estudios que evalúen las propiedades relajantes del sulfato de magnesio, entre los pocos encontrados destaca el realizado por Francisco en el 2010, en el estado Lara, quien describe que la administración de 6 gramos (gr) de sulfato de magnesio en pacientes con hipertensión inducida por el embarazo produce una disminución tanto del periodo de latencia como prolongación del bloqueo neuromuscular, y que dosis de 0,30 mg/kg en pacientes con esta patología son suficientes para lograr condiciones de intubación excelentes⁽²⁷⁾. Así mismo Cohen y Niño en el 2011 en el Hospital “Dr. Domingo Luciani” determinan que dosis de 50 mg/kg de sulfato de magnesio potencian el bloqueo neuromuscular y que puede revertirse con dosis de 2 mg/kg de sugammadex” ⁽²⁸⁾.

Para el 2012 la revista Europea de Anestesiología reporta el estudio de Aissaoui et al, concluyen que la adición de sulfato de magnesio en la inducción con propofol y fentanyl mejora significativamente las condiciones de intubación sin la administración de relajantes neuromusculares ⁽²⁹⁾. En este mismo año Kim et al,

compararon el cebado de rocuronio con el tratamiento previo de sulfato de magnesio en pacientes para cirugía electiva, encontrando que en ambos grupos se obtienen latencias menores así como condiciones de intubación óptimas, recomendando ambos métodos en inducciones de secuencia rápida ⁽³⁰⁾. Este mismo autor en el 2012 determinó que el ácido valproico disminuye la duración del tiempo de acción del rocuronio, lo cual resulta en un aumento de su requerimiento; sin embargo, demostró que la administración sulfato de magnesio atenúa este incremento ⁽³¹⁾.

Marco teórico

En líneas generales la anestesia general representa una interrupción en la homeostasis del ser humano y como cualquier otro método invasivo, no está exenta de complicaciones, bien sea por causas subyacentes presentes en cada paciente (pacientes hipertensos, con cardiopatías, entre otras) o aquellas relacionadas a la administración de fármacos. Pauli y McKeagui resaltan que las emergencias hemodinámicas son las más comúnmente encontradas durante la anestesia general. Por su parte, Paix et al, encontraron que la hipertensión es un evento común durante la anestesia, donde el 6% es debido a laringoscopia e intubación ^(32,33).

La laringoscopia directa con laringoscopio rígido es la técnica más usada a nivel mundial, debido a su facilidad de aprendizaje y a la buena exposición de estructuras anatómicas de la vía aérea, sin embargo, debido a que la inervación autónoma de la laringe, se encuentra determinada por fibras que viajan a través del laríngeo superior, se produce un estímulo de la laringe que a su vez, provoca un reflejo simpático que desencadena una descarga adrenérgica, generando una respuesta en los centros cardioaceleradores y barorreceptores, con el subsecuente aumento súbito de las cifras tensionales (40% a 50%) y de la frecuencia cardíaca (20%). Los cambios hemodinámicos que se presentan, incrementan el trabajo cardíaco con un aumento proporcional en el consumo de oxígeno, que es compensado en el paciente sano con un aumento en el flujo sanguíneo coronario, a diferencia del paciente con enfermedad coronaria, en el cual, el flujo arterial está limitado y lo coloca en riesgo de isquemia miocárdica, dependiendo del porcentaje de obstrucción ⁽³⁴⁾.

Condiciones de intubación

La calidad de la intubación traqueal se evalúa a través del sistema de puntuación cualitativa propuesto por el consenso en la Conferencia sobre buenas prácticas de investigación clínica en estudios farmacodinámicos de agentes bloqueantes neuromusculares, seis variables se registran: relajación mandibular, resistencia a la laringoscopia, posición de las cuerdas vocales, movimiento de las cuerdas vocales, y respuesta del paciente a la intubación o la inflación manguito (tos o movimiento).

Cada una de estas variables es calificada como excelente, buena, o pobre. Los criterios para la asignación de valores para cada variable se muestran en el anexo 3 de condiciones de intubación se considera excelente, si todos los criterios se califican como excelente, bueno, si todos los criterios se califican como excelente o bien, o pobre, si un solo criterio se califica como pobre. ⁽³²⁾

Con la finalidad de facilitar este procedimiento durante la inducción anestésica se emplean diferentes fármacos, entre estos los relajantes neuromusculares. Sin embargo, la administración de relajantes musculares despolarizantes está estrechamente relacionada en el postoperatorio con mialgias, hipertermia maligna, hiperpotasemia, y el aumento de la presión intracraneal o intraocular. Por su parte, el uso de relajantes musculares no-despolarizantes pueden producir bloqueo neuromuscular prolongado, potenciar la liberación de histamina, aumentar los efectos secundarios de los anticolinesterásicos utilizados para la reversión de los agentes, y conducir a una incapacidad de invertir rápidamente el bloqueo en caso de una intubación difícil inesperada⁽³³⁾

Los relajantes musculares se clasifican en despolarizantes (succinilcolina) y no despolarizantes (aminoesteroideos: pancuronio, vecuronio, pipecuronio, rocuronio, rapacuronio. Benzilisoquinolinas: d-tubocurarina, atracurio, mivacurio y cisatracurio) de acuerdo con su acción en los receptores y según su duración de acción en larga, intermedia o corta. ⁽³⁵⁾

Este tipo de relajantes usualmente se administran en múltiplos de la dosis efectiva requerida para producir un 95% de bloqueo neuromuscular (DE₉₅).^(35, 36).

El rocuronio es un relajante neuromuscular no despolarizante (RMND), con un perfil relajante similar al del vecuronio, pero con la diferencia que presenta una latencia mucho menor y un desarrollo de bloqueo muy rápido, lo cual incide en un comienzo de acción extraordinariamente corto, que permite condiciones de intubación a los sesenta (60) segundos, similares a las obtenidas con la succinilcolina, y con excelente estabilidad cardiovascular^(35, 36)

Produce, a concentraciones clínicas adecuadas, parálisis muscular por antagonismo competitivo con la acetilcolina en los receptores nicotínicos de la unión neuromuscular. Esta parálisis ocurre primero en los grupos musculares bien perfundidos y por último el diafragma. Su actividad relajante finaliza por disociación gradual del receptor, desplazando el equilibrio agonista/antagonista en favor de la acetilcolina, según gradiente de concentraciones. Su acción es fácilmente revertida por los anticolinesterásicos y el sugammadex^(36, 37).

La farmacocinética del rocuronio en adultos se ajusta en algunos casos a un modelo tricompartmental, con una vida media de eliminación corta (70 a 100 minutos) y un compartimento central más pequeño que el volumen plasmático. Sin embargo, la mayoría de los pacientes se ajusta a un modelo bicompartamental⁽³⁵⁻³⁷⁾.

Su eliminación es hepato-biliar y solo cantidades que oscilan entre 10 y 18% de la dosis total administrada se encuentra en orina en 24 horas⁽³⁶⁾.

Presenta una duración clínica del efecto relajante y un índice de recobro similar a las de otros bloqueantes musculares no despolarizantes (BMND) de acción intermedia. El comienzo de acción puede ser más rápida y la duración del efecto más larga cuando se usan técnicas inhalatorias en comparación con técnicas intravenosas⁽³⁶⁾.

Monitorización de la función neuromuscular

La monitorización de la función neuromuscular después de la administración de bloqueantes neuromusculares es de extrema importancia para la dosificación adecuada de los mismos y para garantizar la seguridad del paciente. En quirófano la profundidad del bloqueo se monitoriza a través de la observación de la respuesta a la estimulación de cualquier unidad neuromuscular localizada superficialmente. Más comúnmente, es monitorizada, la contracción de aductor del pulgar, asociada a la estimulación del nervio ulnar, ya sea a nivel de la muñeca o el codo. En algunas circunstancias y dependiendo de la posición del paciente, pueden monitorizarse el nervio peroneo o el facial ⁽⁷⁾.

El monitoreo del bloqueo neuromuscular tiene los siguientes objetivos:

- Indicar el momento óptimo de la intubación orotraqueal.
- Medir con exactitud la profundidad de la relajación muscular y el grado de recuperación previo a la extubación para evitar los efectos residuales (PORC).
- Dosificar con exactitud los relajantes.
- Prevenir el bloqueo de fase II con relajantes despolarizantes (en caso de estar indicada su utilización)
- Evaluar la necesidad y respuesta de los reversiones del bloqueo neuromuscular ⁽³⁸⁾.

El Tren de Cuatro (*Train of Four* o TOF por sus siglas en inglés) se ha constituido como uno de los sistemas de evaluación más utilizados y es parte de la constelación de respuestas que se evalúan con un estimulador nervioso periférico entre los que destacan la contracción simple, la respuesta tetánica, la potenciación o cuenta post tetánica y la estimulación de doble ráfaga o doble descarga. La respuesta de la relajación nerviosa se puede evaluar mediante el análisis del electromiograma integrado del músculo ⁽³⁸⁾.

Consiste en aplicar 4 estímulos supramáximos a una frecuencia de 2 Hz en intervalos superiores de 10 segundos. Durante el bloqueo no despolarizante la

desaparición de la cuarta respuesta corresponde a una depresión del 75% de la contracción simple. Por otro lado, la desaparición de la tercera, la segunda y la primera corresponden a 80, 90 y 100% de la contracción simple, respectivamente. El coeficiente del tren de cuatro se refiere a la relación existente entre la cuarta y la primera contracción, y se relaciona con la recuperación de la relajación. Durante muchos años se consideró que una relación de 0.75 indicaba la seguridad de un buen grado de reversión y seguridad de una buena ventilación, pero los estudios recientes han demostrado que para este propósito se requiere una relación de 0.9 (37).

El patrón de respuesta a la estimulación TOF o a un estímulo tetánico varía dependiendo del tipo de bloqueante neuromuscular administrado (despolarizante o no despolarizante). Con un bloqueo completo no hay respuesta a ninguno de los modos de estimulación. Sin embargo durante un bloqueo neuromuscular parcial se evidencian respuestas diferentes a cada uno de los modos de estimulación, dependiendo también del agente administrado. Los relajantes no despolarizantes compiten con la acetilcolina por su receptor; debido a la disminución en la cantidad de acetilcolina liberada por estimulación de la terminal nerviosa repetitiva o intensa, la respuesta a esta estimulación va a desvanecerse en el tiempo. La cuarta respuesta del TOF esta disminuida con respecto a la primera respuesta, debido a la menor cantidad de acetilcolina liberada en la hendidura sináptica, con el cuarto estímulo que no puede vencer el bloqueo competitivo tan eficazmente. Similarmente el desvanecimiento se evidencia en respuesta al estímulo tetánico cuando el bloqueo neuromuscular no despolarizante es parcial (38).

Para determinar la profundidad del bloqueo durante el mantenimiento y la recuperación de la función neuromuscular, debe monitorizarse la respuesta del aductor del pulgar a la estimulación del nervio ulnar. Si la recuperación es completa a este nivel, la recuperación de la musculatura de la vía aérea debe también ser completa (7).

Sulfato de magnesio

Con anterioridad se ha descrito que el magnesio es el cuarto catión más común en el organismo y tiene un papel clave en cientos de procesos fisiológicos tales como reacciones energéticas de fosforilación, es necesario para la reacción de más de 300 reacciones enzimáticas que necesitan ATP; también se describe como regulador para diferentes canales iónicos (34,40). Es cofactor de enzimas del metabolismo glucídico, de la síntesis y degradación de ácidos nucleicos así como de proteínas y ácidos grasos, además regulador del paso de iones transmembrana, modula los canales de calcio (Ca^{2+} ATPasa y voltaje dependientes tipo L) en la membrana celular y en sitios específicos intracelulares como la membrana mitocondrial (32,33) en la terminal pre sináptica disminuyendo así, la liberación de acetilcolina en la placa motora, lo que a su vez produce una reducción tanto en la excitabilidad de la fibra muscular como en la amplitud del potencial de placa terminal, lo que resulta en una potenciación del bloqueo neuromuscular por relajantes neuromusculares no despolarizantes (33, 35-37). Además se ha descrito que provoca una disminución en la liberación de catecolaminas desde la médula adrenal y de las terminales nerviosas adrenérgicas (32, 35, 38, 39) así como también mitiga la respuesta simpática a la laringoscopia (38, 41, 48, 49, 51). También se ha utilizado por sus propiedades antiarrítmicas en pacientes con fibrilación auricular, torsades des pointes (41, 42-44, 52). Por otro lado dado que bloquea los canales NMDA voltaje dependientes, lo cual previene la sensibilización central debido a la estimulación nociceptiva periférica, así como el consumo de anestésicos en el perioperatorio, permite su uso como adyuvante en la analgesia multimodal (32, 41-43, 48-51). Además su uso vía espinal en combinación con anestésicos locales, prolonga la analgesia proporcionada por la técnica (41, 44, 46). Por otro lado se ha demostrado la utilidad de emplear altas dosis de magnesio en embarazadas pre eclámpticas por sus propiedades tocolíticas e hipotensoras, además de causar vasodilatación de los vasos intracraneales de pequeño diámetro en pacientes, lo cual puede contar para su acción anticonvulsivante en estas pacientes (45-47, 51). Entre otros efectos el mecanismo postulado para el efecto broncodilatador del magnesio incluye una acción inhibitoria en la contracción del músculo liso, debido a la inhibición de la liberación de

histamina desde los mastocitos y a una liberación de acetilcolina desde las terminales nerviosas colinérgicas ⁽⁴⁴⁾.

La interacción entre el sulfato de magnesio y los relajantes neuromusculares no despolarizantes ha sido ampliamente documentada con anterioridad, autores como Blake en 1906 y Meltzer en 1916 ^(11, 12) describen sus propiedades inhibitorias en la transmisión neuromuscular proponiéndolo como tratamiento para el tétanos, Hoff en 1940 determina que a concentraciones de 10 mEq/l el músculo falla en responder a estímulos únicos ⁽¹⁵⁾. Pero es en 1970 cuando se describen dos casos de prolongación del bloqueo neuromuscular en pacientes obstétricas tratadas por pre eclampsia con sulfato de magnesio ⁽¹⁸⁾. Algunos reportes han confirmado esta interacción con vecuronio, rocuronio, pancuronio, mivacurio y cisatracurio. Algunos autores se han centrado en los efectos potenciadores directos del magnesio en la relajación neuromuscular; otros han descrito la capacidad de este fármaco en reducir los requerimientos peri operatorios de RNMND, tal como lo describió Fuchs en 1995, quien determinó que la administración previa de este fármaco a dosis de 40 mg/kg, redujo la DE50 y DE90 de Vecuronio en un 25%, así como redujo la latencia de este fármaco a 147,3 s para el grupo que recibió MgSo4 vs 297,3 para el grupo control⁽¹⁹⁾. Se ha planteado incluso la posibilidad de emplear este fármaco en inducciones sin relajantes neuromusculares e inducciones de secuencia rápida como lo describe Kim en el 2012 cuyo estudio comparó el cebado, de rocuronio con la administración previa de sulfato de magnesio, encontrando que en ambos grupos se obtienen latencias menores así como condiciones de intubación óptimas⁽²⁸⁾. Teniendo en cuenta estas propiedades, aparte de proveer mayor estabilidad hemodinámica, menor consumo de anestésicos intraoperatorios y proveer analgesia peri y post operatoria muchos estudios han planteado la posibilidad de emplear este fármaco principalmente en aquellos pacientes que presentan alguna alteración que puede aumentar los requerimientos de RNMND como lo describe Na et al en el 2010 quien determino que la administración de sulfato de magnesio disminuye los requerimientos de relajantes neuromusculares en niños con parálisis cerebral, en comparación al grupo control cuyos requerimientos fueron elevados ⁽²⁶⁾.

Hipótesis

Si el sulfato de magnesio a concentraciones elevadas puede disminuir los requerimientos de bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, entonces dosis bajas de sulfato de magnesio asociadas a dosis inferiores de bromuro de rocuronio pueden proporcionar condiciones de intubación orotraqueal similares a dosis estándar de bromuro rocuronio.

Objetivos

- *Objetivo general:*

Determinar la dosis de sulfato de magnesio eficaz en la disminución de requerimientos de bloqueantes neuromusculares para la intubación en pacientes de cirugía electiva.

- *Objetivos específicos:*

1. Calcular el tiempo de relajación de los individuos
2. Comparar el tiempo de relajación entre los grupos estudio
3. Evaluar las condiciones de intubación de los grupos estudiados
4. Registrar las variables hemodinámicas secundarias a la laringoscopia

MÉTODOS

Tipo de estudio: previa aprobación del Comité de Investigación, Ética y con el consentimiento informado de los pacientes, se llevó a cabo un estudio de tipo experimental, prospectivo, comparativo, doble ciego y aleatorizado.

Población y Muestra:

- La población estuvo conformada por pacientes en edades comprendidas entre 18 y 40 años, ASA I o ASA II, que sean ingresados al servicio de cirugía del Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani” programados para intervenciones quirúrgicas electivas que ameritaban anestesia general con intubación orotraqueal desde Octubre 2014 hasta Noviembre de 2015.
- Muestra: se realizó un muestreo de tipo intencional no probabilístico, constituido por 60 pacientes, asignados de forma aleatoria en 4 grupos de estudio:
 - Grupo A dosis de sulfato de magnesio de 15 mg/kg
 - Grupo B dosis de sulfato de magnesio de 20mg/kg
 - Grupo C dosis de sulfato de magnesio de 25mg/kg
 - Grupo D dosis de sulfato de magnesio de 30 mg/kg

Todos los grupos recibieron una dosis estándar de bloqueante neuromuscular de 0,45 mg/kg

Crterios de Inclusión

- Consentimiento informado por el paciente
- Edad entre 18 y 40 años.
- Estatus físico ASA I o II.
- Paciente programado para cirugía electiva que amerite anestesia general con intubación orotraqueal mediante laringoscopia.

Criterios de Exclusión

- Rechazo o inhabilidad para conceder el consentimiento informado.
- Paciente con más de 2 predictores de vía aérea difícil.
- IMC >30kg/mt²
- Enfermedad hepática
- Enfermedad cardiovascular (trastorno de conducción, insuficiencia cardíaca, bradicardia, hipotensión)
- Enfermedad renal
- Alergia a los fármacos empleados en el estudio
- Antecedentes de miopatías, neuropatías
- Pacientes encamados, quemados
- Pacientes en tratamiento con magnesio crónicamente
- Pacientes en tratamiento con alguna droga que pueda interferir en la función neuromuscular (por ejemplo antibióticos tipo Aminoglicósidos anticonvulsivantes como Fenitoína).
- Cormack III o IV.

Técnicas y Procedimiento:

El día de la cirugía los pacientes fueron evaluados en el área de pre-anestesia, se les informó y se solicitó la firma del consentimiento informado por escrito.

De forma aleatoria los pacientes fueron asignados a uno de los cuatro grupos. Para realizar este procedimiento, el paciente escogió entre 4 sobres sellados, cada sobre (1, 2, 3 y 4) contenía una opción de grupo de dosis de sulfato de magnesio a utilizar. El sobre será sellado y anexado a la historia del paciente hasta finalizar la recolección de muestras. Una vez asignado el grupo de estudio correspondiente, los pacientes fueron pre medicados en el área de pre anestesia vía endovenosa con, ranitidina 50 mg, metoclopramida 10 mg, ketoprofeno 100 mg, dexametasona 8 mg.

Fueron divididos en 4 grupos, el Grupo A, corresponde a los pacientes cuya dosis de sulfato fue 15 mg/kg, Grupo B a los pacientes cuya dosis de sulfato de magnesio fue de 20 mg/kg, Grupo C a dosis de 25 mg/kg y Grupo D a dosis de 30 mg/kg. La dosis correspondiente de sulfato de magnesio se obtuvo de un frasco con una concentración de 6 gramos por cada 100 ml. La cantidad resultante fue diluida en 100 ml de solución salina 0.9% y se administró por bomba de infusión marca JMS modelo OT701 en 15 minutos pre-inducción. El anestesiólogo encargado del caso y el paciente desconocían a que grupo estaba asignado cada paciente.

La monitorización utilizada en el quirófano fue estándar ASA II, la cual fue llevada a cabo con un monitor Datex-Ohmeda Cardiocap/5, que incluye: electrocardiografía continua, oximetría de pulso, tensión arterial no invasiva y capnografía, además monitorización de relajación neuromuscular con TOF - WATCH SX ® Organon., que se realizó siguiendo los lineamientos de las guías prácticas clínicas de investigaciones farmacodinámicas de relajantes neuromusculares (GRPC)⁽²⁶⁾, después de una cuidadosa limpieza de la piel se colocaron 2 electrodos pediátricos en la región distal del nervio ulnar sobre el antebrazo del paciente, entre ellos tenían una distancia aproximada de 3 a 5 cm, se conectó el equipo, la mano se fijó dejando libre el primer (1°) dedo de la mano utilizada para el monitoreo.

Una vez el paciente ubicado en la mesa operatoria y monitorizado (SaO₂, PANI, EKG, TOF) se pre oxigenó, con mascara facial oxígeno al 100% 5 lts/min, la inducción anestésica se realizó VEV utilizando Fentanilo 2 µ/kg, Lidocaína 1.5 mg/kg, Propofol 2.5 mg/kg. Un minuto después, cuando el paciente perdió consciencia, posterior a la pérdida del reflejo palpebral se procedió a ventilar al paciente manualmente, se procedió a calibrar el equipo de TOF mediante 4 estímulos supramáximos a 2 Hz, 200 microsegundos de duración y con un intervalo de 15 segundos hasta obtener una variación menor al 5 %, se administró vía endovenosa bromuro de rocuronio a dosis de 0,45 mg/kg al obtenerse los valores basales del TOF, la laringoscopia fue realizada por un anestesiólogo considerado laringoscopista experto (anestesiólogo con más de 3 años y no menos de 2 años de experiencia en

el manejo de la vía aérea y que haya realizado más de 300 intubaciones efectivas), el cual no tenía conocimiento de la dosis de sulfato de magnesio que el paciente recibió, simultáneamente un observador el cual estaba representado por un residente de anestesia, registro las variables hemodinámicas y los valores de TOF cada 15 segundos, hasta el momento de la intubación, y notificó el tiempo en el cual el TOF alcanzó valores iguales o menores de 20%, para que el laringospista experto realizara la laringoscopia, hasta un lapso máximo de 90 segundos.

La calidad de la intubación traqueal se evaluó a través del sistema de puntuación cualitativa propuesto por el consenso en la Conferencia sobre Buenas Prácticas de Investigación Clínica en Estudios Farmacodinámicos de Agentes Bloqueantes Neuromusculares, se registraron seis variables: relajación mandibular, resistencia a la laringoscopia, posición de las cuerdas vocales, movimiento de las cuerdas vocales, y respuesta del paciente a la intubación o la inflación manguito (tos o movimiento). Cada una de estas variables fue calificada como excelente, buena, o pobre. Los criterios para la asignación de valores para cada variable se muestran en la tabla No 6 de condiciones de intubación se consideró excelente, si todos los criterios se califican como excelente, bueno, si todos los criterios se califican como excelente o bien, o pobre, si un solo criterio se califica como pobre⁽²⁶⁾, para esto se le facilitó al anestesiólogo encargado del caso después de haber realizado la intubación orotraqueal un ejemplar de la escala en físico para que pueda dar su valoración.

Tratamiento estadístico adecuado

Se calculó la media y la desviación estándar de las variables continuas; en el caso de las variables nominales, se calculó sus frecuencias y porcentajes. Los contrastes de las variables continuas entre los diferentes tipos de dosis se realizaron con la prueba ANOVA de una vía, prueba de Bonferroni y prueba Post Hoc; las diferencias de las proporciones en las variables nominales, se calcularon con la prueba chi-cuadrado de Pearson. Se consideró un valor estadísticamente significativo si $p < 0,05$. Los datos fueron analizados con JMP-SAS versión 12.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 60 pacientes en el estudio que fueron programados para colecistectomía laparoscópica y histerectomía abdominal total, que se dividieron en 4 grupos: A, B, C y D, constituidos por 15 pacientes cada uno, quienes recibieron sulfato de magnesio a dosis ponderales de 15, 20, 25 y 30 miligramos por kilogramo de peso, respectivamente (anexo 5).

No hubo diferencias tanto en la edad ($p = 0,987$) como en el IMC ($p = 0,990$); la proporción de masculinos y femeninos fue estadísticamente similar ($p = 0,614$). Con esto comprobamos que hay equivalencia y ausencia de sesgo en los grupos analizados (anexo 5).

En cuanto a la latencia, se comprobó que la dosis más alta se asoció con una latencia menor, mientras que la dosis más baja, con una latencia mayor ($p = 0,001$), estos resultados pueden observarse en el anexo 6, 7.

Las condiciones de intubación fueron excelentes con la dosis superior (30 mg/kg con 86,7%) en el caso de las dosis de 20 y 25 mg/kg se reportó buenas condiciones de intubación en 53,3%; y 80,0% de buenas condiciones en el grupo 15 mg/kg con diferencia estadística significativa ($p = 0,001$) estos resultados pueden observarse en el anexo 8,9.

La eficacia de la intubación fue mayor del 80,0% en cualquiera de las dosis evaluadas, sin cambios estadísticos ($p = 0,117$). Sobre los cambios hemodinámicos, solo estuvieron presentes en 2 (13,3%) de los pacientes que recibieron 15 mg/kg, ausente en otras dosis y sin cambios significativos ($p = 0,102$), estos resultados pueden observarse en el anexo 8,10.

Se evidenció un aumento de la frecuencia cardíaca para el grupo A progresivo hasta el final de la recolección de la muestra a diferencia de los grupos B y C donde se observaron valores de frecuencia cardíaca similares a los basales, no así el grupo D que presentó descensos de los valores de frecuencia hasta completar los 90 segundos. Al comparar los grupos se evidencia diferencias estadísticamente

significativas a los 15 segundos: B vs D; C vs D ($p = 0,014$). A los 30 segundos A vs B; B vs D; C vs D ($p = 0,001$) a los 45 segundos A vs B; B vs D: ($p = 0,001$), estos resultados pueden observarse en el anexo 11,12.

Por otro lado los valores de presión arterial sistólica para el grupo A aumentaron en promedio hasta 130 mmhg al alcanzar los 90 segundos, a diferencia de los grupos B, C y D donde se observó un descenso en los niveles de presión arterial sistólica. Las diferencias estadísticas significativas se observan a los 45 segundos ($p=0,021$) entre los grupos A y D y a los 90 segundos ($p = 0,013$) entre los grupos A vs B; A vs C y A vs D, (anexo 13,14).

Se observó un comportamiento similar a lo anteriormente descrito para el grupo A en los valores de presión arterial diastólica presentando un aumento súbito de niveles de presión a las 45 segundos y que se mantuvo hasta los 90 segundos, a diferencia de los grupos B y C, que presentaron valores similares a los basales, no así para el grupo D, donde los niveles de presión arterial diastólica disminuyeron progresivamente hasta culminar los 90 segundos. Las diferencias estadísticas significativas se observaron a los 30 segundos en los grupos A vs C; CvsD ($p=0,032$) a los 45 segundos en los grupos A vs B; A vs D ($p = 0,001$) a los 60 segundos en los grupos A vs C; A vs D ($p = 0,005$); a los 75 segundos entre los grupos A y D: ($p=0,022$) y a los 90 segundos en los grupos A y D: ($p = 0,004$), estos resultados pueden observarse en el anexo 15,16.

Los niveles de presión arterial media fueron mayores en el grupo A, a diferencia de los grupos B y C cuyos niveles de presión arterial media fueron similares a los basales, no así para el grupo D cuyas presiones descendieron progresivamente. Las diferencias estadísticas significativas estuvieron presentes en las presiones basales de los grupos A y B; B y D ($p = 0,002$) a los 15 segundos en los grupos A y D ($p = 0,104$) a los 30 segundos en los grupos A y C; B y C ($p = 0,001$) A los 45 segundos: A vs D ($p= 0,002$). A los 60 segundos: A vs C; A vs D ($p = 0,002$). A los 75 segundos: A vs C; A vs D; B vs C ($p = 0,001$) A los 90 segundos: A vs C; A vs D ($p = 0,001$), estos resultados pueden observarse en el anexo 17,18.

Los pacientes del grupo A presentaron valores de TOF menores o iguales al 20 % a los 75 segundos a diferencia de los grupos B y C a los 60 segundos y el grupo D a los 45 segundos. Las diferencias estadísticas significativas se observaron a los 15 segundos entre los grupos A vs D; A vs B y A vs C ($p= 0,002$), a los 30 segundos A vs D; A vs B y A vs C ($p= 0,001$), a los 45 segundos A vs D; A vs B; B vs D; C vs D ($p= 0,001$); a los 60 segundos A vs B; A vs D ($p= 0,002$), a los 75 segundos: A vs C; A vs B; D vs C ($p= 0,001$), a los 90 segundos A vs B; A vs D ($p= 0,001$), estos resultados pueden observarse en el anexo 19, 20.

DISCUSIÓN

El magnesio, es un ión cuya versatilidad le provee innumerables funciones en el organismo, por ende su interés en el campo de la anestesiología. Es fundamental para el anestesiólogo conocer este ión, sus propiedades y efectos colaterales, dado además por sus implicaciones en la morbimortalidad del paciente.

Durante años se han documentado estudios que han demostrado su capacidad para potenciar el bloqueo neuromuscular inducido por bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, como lo describe Okuda en 1998⁽²³⁾, quien demostró que dosis de 40mg/kg mejoran significativamente el bloqueo neuromuscular inducido por vecuronio, a diferencia de dosis menores (20mg/kg); a su vez Wu en el 2009⁽²⁵⁾ describió que dosis de 30 mg/kg 5 minutos previo a la inducción pueden disminuir la latencia del atracurio. Esto coincide con nuestro estudio donde encontramos que la latencia disminuía más de un 50 % cuando se emplearon dosis de 30 mg/kg a diferencia de cuando se emplean dosis menores donde la latencia es mayor.

Esta propiedad permite emplearlo como adyuvante en la inducción para la intubación orotraqueal, como lo describe Kim en 2012⁽³⁰⁾ quien demostró que puede emplearse inclusive para inducción de secuencia rápida como adyuvante al rocuronio o sin relajante, obteniéndose en ambos casos condiciones de intubación óptimas, así mismo Assaoui et Al⁽²⁹⁾, describe que la adición de este fármaco en la inducción con propofol y fentanyl, mejora significativamente las condiciones de intubación sin la necesidad de administrar relajantes neuromusculares, esto

coincide con los hallazgos del estudio al demostrar que con dosis de 30 mg/kg se obtienen condiciones de intubación excelentes (86,7%) a diferencia de dosis de 20 y 25 mg/kg donde se obtuvieron buenas condiciones en el 53,3%; y el grupo de 15 mg/kg fueron buenas condiciones en el 80,0% con diferencia estadística significativa ($p = 0,001$).

Cabe destacar que entre las propiedades de mayor importancia se ha descrito la capacidad del sulfato de magnesio de mitigar la respuesta catecolaminérgica desencadenada por la laringoscopia e intubación, como lo describe Czarnetzki, Lysakowski, et al ⁽²⁾ en su estudio donde demuestra que a dosis de 60 mg/kg es útil para atenuar la respuesta hipertensiva a la intubación. También describe que utilizar MgSO₄ a razón 40mg/kg es más efectivo que la lidocaína (1,5 mg/kg) o alfentanil (10 mg/kg.) para atenuar dicha respuesta en pacientes pre-eclámpticas. Además comprobó que la asociación MgSO₄, 30mg/kg y alfentanil 7,5 mg/kg es más efectiva que cada uno de estos agentes por separado, para atenuar la respuesta hemodinámica a la intubación. Coincidiendo con lo obtenido en nuestro estudio, donde los cambios hemodinámicos solo estuvieron presentes en 2 (13,3%) de los pacientes que recibieron las dosis más bajas (15 mg/kg), ausente en otras dosis y sin cambios significativos. Así mismo lo describe Pinard y Donati en el 2003 ⁽²⁴⁾ al determinar que la administración de sulfato de magnesio a 70 mg/kg con niveles ionizados del mismo de 1.3 mmol/L, resulta en una prolongación del bloqueo neuromuscular de 30-35 minutos posterior a dosis de intubación y mantenimiento de cisatracurio, sin alterar la estabilidad hemodinámica.

Como limitante en nuestro estudio se debe tener en cuenta que no cuantificamos las concentraciones de magnesio sérico. Por tal motivo si hubiésemos medido las concentraciones de magnesio plasmático podríamos haber proporcionado información adicional sobre las concentraciones plasmáticas en referencia a las diferentes dosis empleadas, como lo describen Cohen y Niño ⁽²⁸⁾ en su estudio en el 2011, quienes refieren que dosis únicas de sulfato de magnesio fueron suficientes para mantener concentraciones séricas de magnesio elevadas y además observar

su correlación con la potenciación del bloqueo neuromuscular en el grupo de estudio hasta el momento de la reversión.

Es evidente que existe suficiente documentación que demuestra tanto en nuestro estudio como en investigaciones anteriores la capacidad del sulfato de magnesio tanto para reducir las dosis de bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, disminuir latencia de estos, así como atenuar la respuesta cardiovascular asociada a la laringoscopia y además proveer condiciones óptimas de intubación. Teniendo en cuenta estas características diversas, útiles para la anestesia, el uso apropiado de sulfato de magnesio, podría mejorar los resultados quirúrgicos y la satisfacción del paciente.

Dado a lo citado anteriormente, podemos concluir:

- Dosis de sulfato de magnesio mayores a 20 mg/kg disminuyen los requerimientos de rocuronio, así como también proveen condiciones idóneas de intubación sin cambios hemodinámicos, mientras que con dosis menores (15mg/kg) se obtuvieron condiciones de intubación similar pero con mayor repercusión hemodinámica.
- Utilizar dosis altas de sulfato de magnesio permiten disminuir la latencia del bloqueante neuromuscular no despolarizantes, mientras que dosis bajas se asocian con un periodo de latencia mayor.
- Al administrarse sulfato de magnesio y relajantes neuromusculares no despolarizantes, debe monitorizarse la relajación neuromuscular, para evitar la sobredosificación de dichos fármacos.

Por lo tanto recomendamos:

- Utilizar sulfato de magnesio como adyuvante a la inducción para la intubación endotraqueal, y de esta manera disminuir los requerimientos de relajantes neuromusculares no despolarizantes y sus posibles efectos adversos.
- El uso de monitor de relajación neuromuscular de forma rutinaria para pacientes sometidos a anestesia general que permita la evaluación objetiva

del grado de relajación neuromuscular para prevenir posibles complicaciones intra y post operatorias.

REFERENCIAS

1. Badía A. Fármacos bloqueantes de la placa motriz y bloqueantes ganglionares. En Flórez J (Ed.): Farmacología Humana, 3^o edición. Barcelona, Masson S.A., 1997. P: 277-293.
2. Czarnetzki C, Lysakowski C, Elia N. Time course of rocuronium-induced neuromuscular block after pre-treatment with magnesium sulphate: a randomised study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010; 54: 299–306.
3. Barbosa, F. T., Barbosa, L. T., Jucá, M. J., & Cunha, R. M. D. Applications of magnesium sulfate in obstetrics and anesthesia. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, (2010). 60(1), 104-110.
4. Naguib M. Sugammadex: Another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg*. (2007); 104: 575-81.
5. Stoelting R. Neuromuscular-blocking drugs. En: Stoelting, R. *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*. 3^a ed. Estados Unidos de América: Lippincott Williams & Wilkins; (1999); p. 198-9.
6. Koinig H, Wallner T, Marhofer P, Andel H, Horauf K, Mayer N. Magnesium sulfates reduces intra and post-operative analgesic requirements. *Anesth Analg* 1998; 87: 206-10.
7. Naguib M, Lien C. Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. En: Miller, R. *Miller's Anesthesia*. 7^a ed. Estados Unidos de América: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p. 859-911.
8. W.J. Fawcett, et al., "Magnesium: physiology and pharmacology", *British Journal of Anaesthesia*, London, 1999; 83: 302-320.
9. I. M. Saadawy , A. M. Kaki, A. A. ABD el Latif, A. M. ABD-Elmaksoud and O.M. Tolba. Lidocaine vs. magnesium: effect on analgesia after a laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 549–556.
10. Yiyiing Zhang, Yuanlin Dong, Zhipeng Xu and Zhongcong Xie. Propofol and magnesium attenuate isoflurane-induced caspase-3 activation via inhibiting

mitochondrial permeability transition pore. *Medical Gas Research* 2012, 2:20
cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 549–556

11. Blake J. The use of Magnesium Sulphate in the Production of Anesthesia and in the treatment of tetanus. *Surg Gynecol Obstet.* 1906; 2: 541-50.
12. Meltzer S. Inhibitory Properties of Magnesium Sulphate and their therapeutic application in tetanus. *JAMA.* 1916; 66: 931-4.
13. Matthews S, Brooks C. On The Action of Magnesium Sulphate. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 1910; 2: 87-9.
14. Peck C, Meltzer S. Anesthesia in Human Beings by intravenous injection of Magnesium Sulphate. *JAMA.* 1916; 67: 1131-3.
15. Hoff H, Smith P, Winker A. Effects of Magnesium on Nervous System in Relation to its concentration in serum. *Am J Physiol.* 1940; 130: 292-7.
16. Engbaek L. Investigations on the course and localization of magnesium anaesthesia. A comparison with ether anaesthesia. *Acta Pharm. Tox.* 1948; 4: 1-189.
17. Del Castillo J, Engbaek L. The Nature of Neuromuscular Block produced by Magnesium. *J Physiol.* 1954; 124: 370-84.
18. Ghoneim M, Long J. The interaction between magnesium and other neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology.* 1970; 32: 23-7.
19. Fuchs-Buder T, Wilder-Smith OH, Borgeat A, Tassonyi E. Interaction of magnesium sulphate with vecuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1995; 74: 405-9.
20. Fuchs-Buder T, Tassonyi E. Magnesium sulphate enhances residual neuromuscular block induced by vecuronium. *Br J Anaesth* 1996; 76: 565-6.

21. Kussman B, Shorten G, Uppington J, Comunale ME. Administration of magnesium sulphate before rocuronium: effects on speed of onset and duration of neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1997; 79: 122-4.
22. Nishiyama M, Yanbe Y. Effects of pretreatment with magnesium in muscle relaxation and cardiovascular responses in tracheal intubation using the priming principle for vecuronium. *J Anesth.* 1997; 11:18-21.
23. Okuda T, Umeda T, Takemura M, Shiokawa Y, Koga Y. Pretreatment with magnesium sulphate enhances vecuronium-induced neuromuscular block. *Masui.* 1998 Jun;47(6):704-8.
24. Pinard A, Donati F, Martineau R, Denault A, Taillefer J, Carrier M. Magnesium potentiates neuromuscular blockade with cisatracurium during cardiac surgery. *Can J Anesth.* 2003; 50: 172–8.
25. Wu HL, Ye TH, Sun L. Effects of atracurium pretreatment with magnesium on speed of onset, duration, and recovery of neuromuscular blockade. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2009 Feb;31(1):73-6
26. Na HS, Lee JH, Hwang JY, Ryu JH, Han SH, Jeon YT, et al. Effects of magnesium sulphate on intraoperative neuromuscular blocking agent requirements and postoperative analgesia in children with cerebral palsy. *Br J Anaesth* 2010; 104: 344-50.
27. Francisco M. Bloqueo neuromuscular producido por bromuro de rocuronio en pacientes con hipertensión arterial inducida por el embarazo tratadas con sulfato de magnesio servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital Central Universitario “Dr. Antonio María Pineda” Barquisimeto estado Lara Febrero 2010. <http://bibmed.ucla.edu.ve/DB/bmucla/edocs/textocompleto/TWG340.DV4F732010.pdf>.
28. Cohen V. Niño F. Reversión con sugammadex del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio después de dosis analgésicas de sulfato de magnesio. 2011
29. Aissaoui Y, Qamous Y, Serghini I, Zoubir M, Salim JL, Boughalem M. Magnesium sulphate: an adjuvant to tracheal intubation

without muscle relaxation--a randomised study. *Eur J Anaesthesiol.* 2012 Aug; 29(8):391-7.

30. Kim MH, Oh AY, Jeon YT, Hwang JW, Do SH. A randomised controlled trial comparing rocuronium priming, magnesium pre-treatment and a combination of the two methods. *Anaesth* 2012; 67: 748-54.
31. Kim MH, Hwang JW, Jeon YT, Do SH. Effects of valproic acid and magnesium sulphate on rocuronium requirement in patients undergoing craniotomy for cerebrovascular surgery. *Br J Anaesth* 2012; 109: 407-12.
32. Bouvet L. Laryngeal injuries and intubating conditions with or without muscular relaxation: an equivalence stud. *Can J anesth* 2008; 55: 674-684.
33. Hanci V. Tracheal Intubation without use of muscle relaxants: Comparison of Remifentanil and Alfentanil. *Anesth Pain.* 2012; 1(3):210-11.
34. Honarmand A, Safavi M, Badiei S, Daftari-Fard N. Different doses of intravenous Magnesium sulfate on cardiovascular changes following the laryngoscopy and tracheal intubation: A double-blind randomized controlled trial. *J Res Pharm Pract.* 2015 Apr-Jun; 4(2):79-84.
35. Fisher DM. Clinical pharmacology of neuromuscular blocking agents. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56(11 Suppl 1): S4-9. 37.
36. Bustamante R. Rocuronio. En: *Relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva.* Madrid 2000. 389:9.
37. Carrillo R, Carrillo J, Carrillo L. Bloqueadores neuromusculares. En: Carrillo R. *Tópicos Selectos en Anestesiología.* 1ª ed. México: Editorial Alfil; 2008. p. 179-90.
38. Aitkenhead A, Rowbotham D, Smith G. Muscle function and neuromuscular blockade. En: Aitkenhead A, Rowbotham D, Smith G. *Textbook of Anaesthesia.* 4ª ed. Reino Unido: Churchill Livingstone Elsevier; 2001. p. 223-35.

39. Craig R, Hunter J. Neuromuscular blocking drugs and their antagonists in patients with organ disease. *Anaesthesia*. 2009; 64: 55-65.
40. W.J. Fawcett, et al., "Magnesium: physiology and pharmacology". *British Journal of Anaesthesia*, London, 1999; 83: 302-320
41. P.M. Soave, G. Conti, R. Costa and A. Arcangeli. Magnesium and Anaesthesia. *Current Drug Targets*, 2009; 10: 734-743
42. Editorial I. Magnesium: An emerging drug in anaesthesia. *British journal of anaesthesia*. 2009; 103: 4 : 465-467
43. Muñoz R., E. Alday, et al., "Magnesio en anestesia y reanimación". *Revista Española de Anestesiología y reanimación*, Madrid; 2004; vol 52(4): 222-234.
44. Sang-Hwan Do. Magnesium: a versatile drug for anesthesiologists. *Korean J Anesthesiol* 2013 July 65(1): 4-8.
45. Y. Yavuz, h. Mollaoglu, y. Yürümez, k. Ücok, et al. Therapeutic effect of magnesium sulphate on carbon monoxide toxicity-mediated brain lipid peroxidation. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2013; 17(Suppl 1): 28-33.
46. Puri, G.D., et al., "The effect of Magnesium Sulphate on Hemodynamics and its Efficacy in Attenuating the Response to Endotracheal Intubation in Patients with Coronary Artery Disease". *Anesthesia & Analgesia*, 1998; 87: 808-811.
47. Kagawa, Tetsuro, et al., "Intravenous magnesium sulfate as a preanesthetic medication: a double-blind study on its effects on hemodynamic stabilization at the time of tracheal intubation". *Journal of Anesthesia*, Kobe Japan, 1994; 8: 17-20.
48. Xiaosan Wu, et all. Meta-analysis of randomized controlled trials on magnesium in addition to beta-blocker for prevention of postoperative atrial arrhythmias after coronary artery bypass grafting. *BMC Cardiovascular Disorders* 2013, 13:5.

49. J.-Y. Hwang, H.-S. Na, Y.-T. Jeon, Y.-J. Ro, C.-S. Kim and S.-H. Do. I.V. infusion of magnesium sulphate during spinal anaesthesia improves postoperative analgesia. *British Journal of Anaesthesia* 104 (1): 89–93 (2010).
50. Dabbagh, H. Elyasi, S. S. Razavi, M. Fathi and S. Rajaei. Intravenous magnesium sulfate for post-operative pain in patients undergoing lower limb orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 1088–1091.
51. Cheol Lee¹, Yoon-Kang Song¹, Hyun-Myun Jeong¹, and Seong-Nam Park. The effects of magnesium sulfate infiltration on perioperative opioid consumption and opioid-induced hyperalgesia in patients undergoing robot-assisted laparoscopic prostatectomy with remifentanyl-based anesthesia. *Korean J Anesthesiol* 2011 September 61(3): 244-250.