



HOSPITAL CENTENARIO MIGUEL HIDALGO
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES

CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

EFICACIA DEL SULFATO DE MAGNESIO PARA
MEJORAR LAS CONDICIONES PARA LA INTUBACIÓN
ENDOTRAQUEAL Y DISMINUIR LOS EFECTOS
ADVERSOS DEBIDOS A LA LARINGOSCOPIA EN
PACIENTES SOMETIDOS A ANESTESIA GENERAL EN
EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

TESIS

PRESENTADA POR
Eduardo Antonio Mercado Castro

PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA

ASESOR (ES):

Dra. María de la Luz Torres Soto
Profesora Titular del Posgrado
Dra. Miriam de la Luz Melchor Romo
Profesora del Núcleo Académico Básico

Aguascalientes, Ags., febrero del 2016

AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN



[Handwritten signature of Felipe de Jesús Flores Parkman Sevilla]

DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA

JEFE DE DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y ENSEÑANZA

[Handwritten signature of Paul López Chávez]

DR. PAUL LÓPEZ CHÁVEZ

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGÍA

[Handwritten signature of María de la Luz Torres Soto]

DRA. MARÍA DE LA LUZ TORRES SOTO

PROFESORA TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGÍA Y ASESOR METODOLÓGICO

[Handwritten signature of Miriam de la Luz Melchor Romo]

DRA. MIRIAM DE LA LUZ MELCHOR ROMO

ASESORA DE TESIS



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

EDUARDO ANTONIO MERCADO CASTRO
ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA
PRESENTE

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

“EFICACIA DEL SULFATO DE MAGNESIO PARA MEJORAR LAS CONDICIONES PARA LA INTUBACIÓN ENDOTRAQUEAL Y DISMINUIR LOS EFECTOS ADVERSOS DEBIDOS A LA LARINGOSCOPIA EN PACIENTES SOMETIDOS A ANESTESIA GENERAL EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:
Especialista en Anestesiología

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

ATENTAMENTE
“SE LUMEN PROFERRE”

Aguascalientes, Ags., 26 de Enero de 2016.

DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD



**PROGRESO
para
todos**

GOBIERNO DE AGUASCALIENTES



**100 AÑOS
POSADA**
CENTENARIO LUCTUOSO 1913 - 2013

Aguascalientes, Ags. 22 de Enero de 2016

**DR CARLOS A. DOMINGUEZ REYES
SECRETARIO TECNICO DEL SUBCOMITE DE INVESTIGACION Y ETICA
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

Estimado Dr. Domínguez:

En respuesta a la petición hecha al Dr. Eduardo Antonio Mercado Castro, en relación a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

"EFICACIA DEL SULFATO DE MAGNESIO PARA MEJORAR LAS CONDICIONES PARA LA INTUBACIÓN ENDOTRAQUEAL Y DISMINUIR LOS EFECTOS ADVERSOS DEBIDOS A LA LARINGOSCOPIA EN PACIENTES SOMETIDOS A ANESTESIA GENERAL EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO"

Me permito informarle que una vez leído y corregido el documento, considero que llena los requisitos para ser aceptado por el Subcomité y encuadrado como trabajo final.

Sin más por el momento aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

ATENTAMENTE

**Dra. María de la Luz Torres Soto
Profesora Titular del Posgrado en Anestesiología
Asesor de Tesis
Centenario Hospital Miguel Hidalgo**

c.c.p. Jefatura de Enseñanza e Investigación. CHMH
c.c.p. Archivo

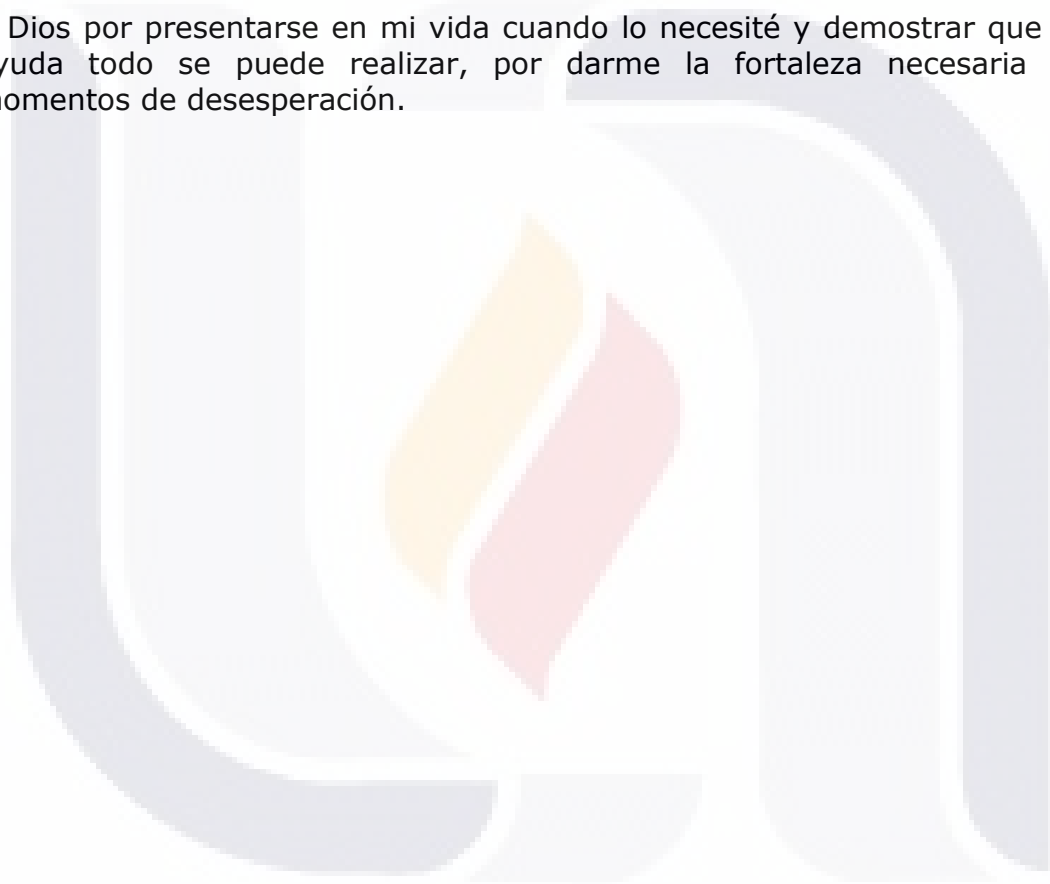


Agradecimientos

A ustedes mis padres por ser mi sustento, mis pilares en educación, mi apoyo para seguir mis metas, por darme el amor y cariño necesario para vencer todos los obstáculos en mi vida, por su gran empeño en mi mejoramiento tanto como persona como profesionalista, sin ustedes no sería lo que soy hoy.

A ti mi amada Cynthia, mi soporte en los años más pesados y demandantes en mi vida, por saber amarme en todo momento y por darme tu apoyo incondicional cuando más lo necesité, mis logros son tus logros.

A Dios por presentarse en mi vida cuando lo necesité y demostrar que con su ayuda todo se puede realizar, por darme la fortaleza necesaria en los momentos de desesperación.



ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL..... 1

ÍNDICE DE TABLAS..... 3

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES 5

ÍNDICE DE GRÁFICAS 6

ACRÓNIMOS..... 7

RESUMEN..... 9

ABSTRACT 10

INTRODUCCIÓN..... 11

CAPÍTULO I 12

MARCO TEÓRICO..... 12

MAGNESIO 12

BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES 34

MONITORIZACIÓN DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR (MBNM) 63

MEDICIÓN DE LA CALIDAD DE LA INTUBACIÓN Y BLOQUEO NEUROMUSCULAR SIN BLOQUEADOR 73

CAPÍTULO II..... 75

INVESTIGACIÓN CLÍNICA..... 75

JUSTIFICACIÓN..... 75

HIPÓTESIS 77

OBJETIVOS..... 78

TIPO DE ESTUDIO 78

DISEÑO DE ESTUDIO..... 78

CONSIDERACIONES ÉTICAS 81

MATERIAL Y MÉTODOS..... 81

RECURSOS Y LOGÍSTICA..... 82

ANÁLISIS DE DATOS..... 83

ANÁLISIS ESTADÍSTICO..... 83

RESULTADOS 84

DISCUSIÓN 94

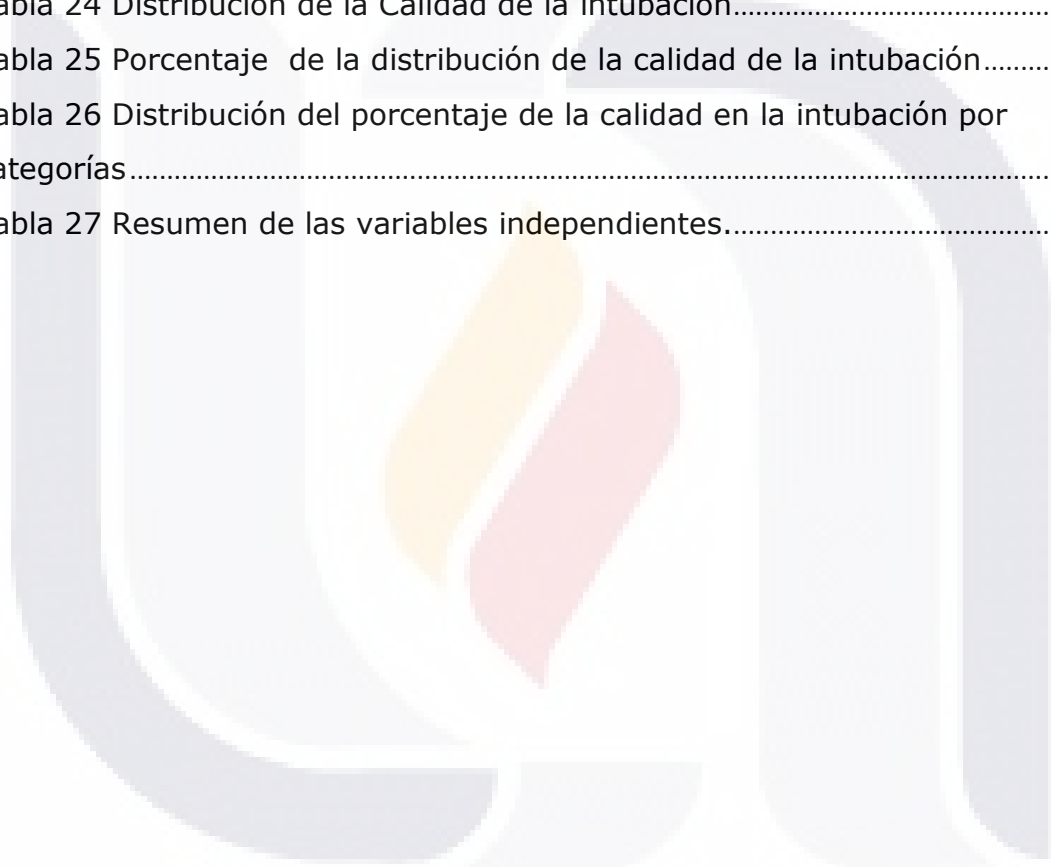
CONCLUSIONES	96
GLOSARIO	97
BIBLIOGRAFÍA	99



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Concentraciones plasmáticas de Magnesio y su conversión a distintas unidades	13
Tabla 2 Clasificación de los relajantes musculares no despolarizantes según su estructura química.....	40
Tabla 3 Valores medios de las variables farmacocinéticas más comunes de los BNM	42
Tabla 4 Resumen del metabolismo y la eliminación y de los BNM más usados en la actualidad.....	45
Tabla 5 Dosis Efectiva 50 y Dosis Efectiva 95 de los diferentes relajantes musculares y su relación de potencia con respecto al relajante más potente: el doxacurio	47
Tabla 6 Clasificación de los BNM según su tiempo de inicio de acción (Tiempo de inicio en minutos después de una dosis de intubación).	50
Tabla 7 Clasificación de los RM según su duración de acción (Tiempo de duración clínica en minutos después de una dosis de intubación).....	51
Tabla 8 Dosis de las diferentes formas de administración.....	55
Tabla 9 Comparación del efecto vagolítico de los BNMND; relación DE50 para bloqueo vagal / DE95 para bloqueo neuromuscular.....	58
Tabla 10 Comparación del efecto gangliopléjico de los BNMND; relación DE50 para bloqueo ganglionar / DE95 para bloqueo neuromuscular.....	59
Tabla 11 Comparación del efecto liberador de histamina de los BNMND; Relación DE50 para liberación de histamina / DE95 para bloqueo neuromuscular.....	61
Tabla 12. Escala Copenhagen Consensus Conference para condiciones de intubación.	73
Tabla 13 Distribución del sexo	84
Tabla 14 Media de la edad.....	85
Tabla 15 Distribución categórica del IMC.....	85
Tabla 16 Media de la Tensión Arterial Sistólica Basal.....	86

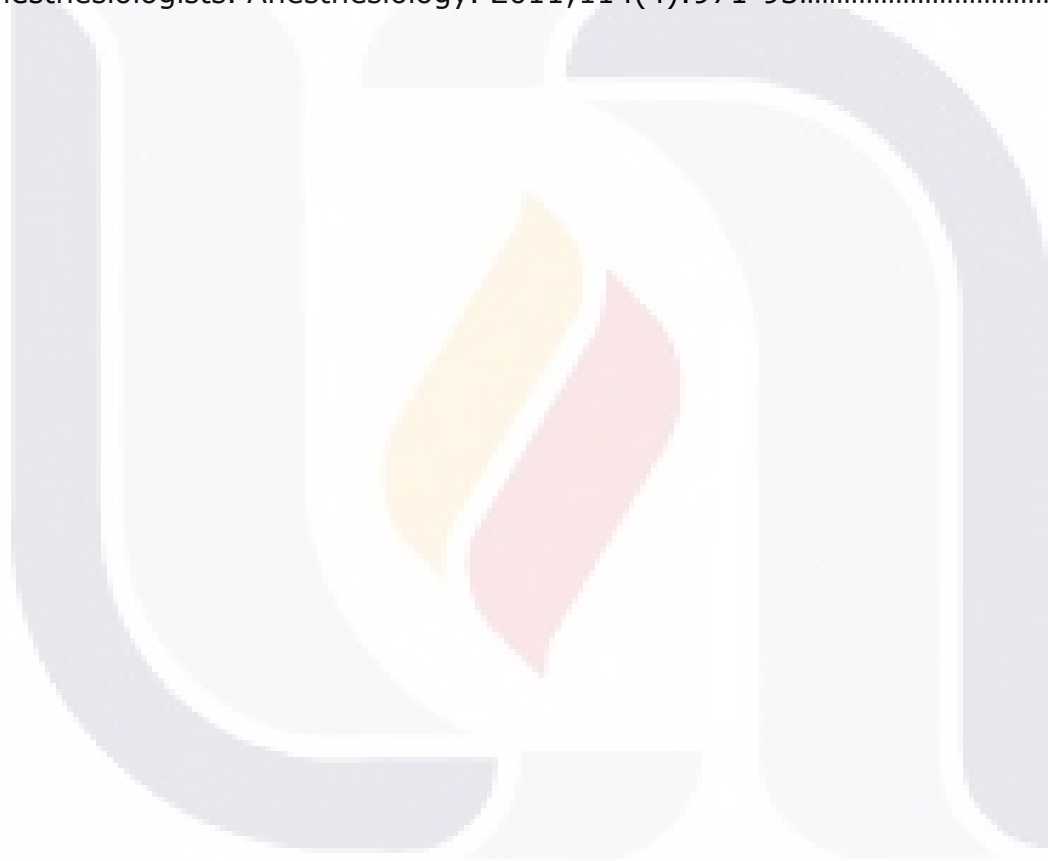
Tabla 17 Media de la Tensión Arterial Diastólica basal.....	87
Tabla 18 Media de la Tensión Arterial Media basal	87
Tabla 19 Media de la Frecuencia cardiaca basal	87
Tabla 20 Media de la Tensión Arterial Sistólica post intubación	88
Tabla 21 Media de la Tensión Arterial Diastólica post intubación	88
Tabla 22 Media de la Tensión Arterial Diastólica postintubación.....	88
Tabla 23 Media de la Frecuencia cardiaca Post intubación	89
Tabla 24 Distribución de la Calidad de la intubación.....	89
Tabla 25 Porcentaje de la distribución de la calidad de la intubación.....	90
Tabla 26 Distribución del porcentaje de la calidad en la intubación por categorías.....	91
Tabla 27 Resumen de las variables independientes.....	93



ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

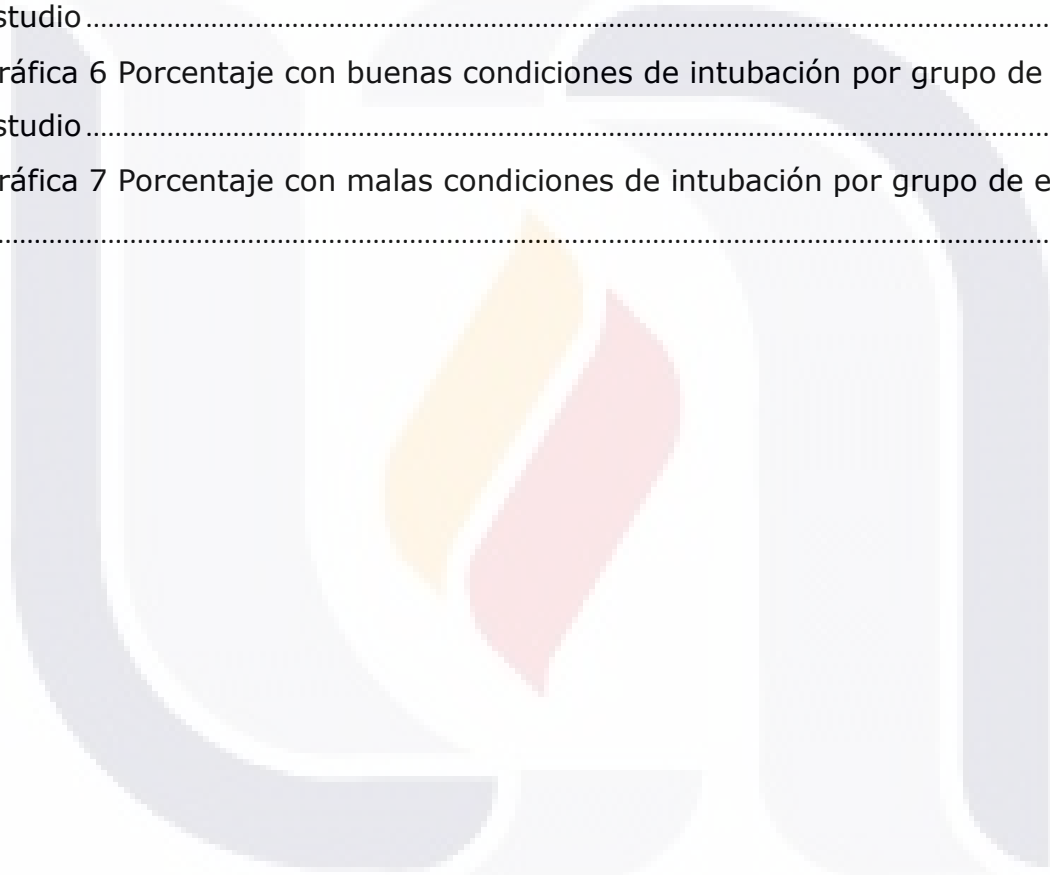
Ilustración 1 Excreción y reabsorción del Mg. Tomada de Herroeder S, Schönherr ME, De Hert SG, Hollmann MW. Magnesium-essentials for anesthesiologists. Anesthesiology. 2011;114(4):971-93..... 15

Ilustración 2 Funciones y mecanismo de acción del Mg. Tomada de Herroeder S, Schönherr ME, De Hert SG, Hollmann MW. Magnesium-essentials for anesthesiologists. Anesthesiology. 2011;114(4):971-93..... 17



ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1 Distribución del sexo	84
Gráfica 2 Distribución categórica del IMC.....	86
Gráfica 3 Distribución de la calidad de la intubación.....	90
Gráfica 4 Porcentaje de la distribución de la calidad de la intubación.....	90
Gráfica 5 Porcentaje con excelentes condiciones de intubacion por grupo de estudio	91
Gráfica 6 Porcentaje con buenas condiciones de intubación por grupo de estudio.....	92
Gráfica 7 Porcentaje con malas condiciones de intubación por grupo de estudio	92



ACRÓNIMOS

Ach: Acetilcolina
 ADP: Adenosin Difosfato
 AG: Anestesia General
 ASA: American Society of Anesthesiologist
 ATP: Adenosín Trifosfato
 A-V: Sistema aurículo-ventricular
 BEAM: Beneficial Effects of Antenatal Magnesium Sulfate (Estudio)
 BNM: Bloqueante Neuromuscular
 BNMD: Bloqueante Neuromuscular Despolarizante
 BNMND: Bloqueante Neuromuscular No Despolarizante
 BNMR: Bloqueo Neuromuscular Residual
 Ca: Calcio
 CAM: Concentración Alveolar Mínima
 CHMH: Centenario Hospital Miguel Hidalgo
 CL: Clearance (Aclaramiento Plasmático)
 DBS: Estímulo de Doble Ráfaga
 DE₉₅: Dosis Efectiva 95
 DE₅₀ BG: Dosis Efectiva 50 para Bloqueo Ganglionar
 DE₅₀ BV: Dosis Efectiva 50 para Bloqueo Vagal
 DE₅₀ LH: Dosis Efectiva 50 para Liberación de Histamina
 EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
 ETCG: Eclampsia Trial Collaborative Group (Estudio)
 FAST-MAG: Field Administration of Stroke Therapy—Magnesium (Estudio)
 FC: Frecuencia Cardiaca
 IAM: Infarto Agudo al Miocardio
 IM: Intramuscular
 IMAGES: Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke (Estudio)
 IMC: Índice de Masa Corporal
 K: Potasio

mA: Mili-Amperes

Mg: Magnesio

MgSO₄: Sulfato de Magnesio

MRNM: Monitoreo de la Relajación Neurmouascular

Ms: Milisegundos

Na: Sodio

NE: Neuroestimulador.

NMDA: N-metil-D-aspartato

NS: Nodo sinusal

PI: Peso Ideal

PTC: Postetanic Count (Cuenta postetánica)

RS: Ritmo Sinusal

SEDAR: Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor.

SNC: Sistema Nervioso Central

ST: Single Twitch

TA: Tensión Arterial

TAD: Tensión Arterial Diastólica

TAM: Tensión Arterial Media

TAS: Tensión Arterial Sistólica

TCE: Traumatismo Craneoencefálico

TOF: Train of Four

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

RESUMEN

ANTECEDENTES: La anestesia general es uno de los procedimientos más importantes en el campo de la Anestesiología, la laringoscopia nos permite la intubación endotraqueal y es un procedimiento crítico mediante el cual se permite asegurar la vía aérea, se lleva a cabo posterior a una inducción la cual tradicionalmente requiere un bloqueador neuromuscular, este último, permite tener las condiciones adecuadas para la intubación endotraqueal, sin embargo, estos fármacos se han reportado como los principales causantes de reacciones anafilácticas en el periodo transanestésico, actualmente se ha utilizado del Sulfato de Magnesio para proveer condiciones adecuadas para la laringoscopia.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un ensayo clínico, controlado, aleatorizado con pacientes sometidos a Anestesia General que requirieron intubación endotraqueal, se crearon 2 grupos, a uno se le administró Sulfato de Magnesio (casos) y al otro un bloqueador neuromuscular (controles), se compararon las cifras de tensión arterial y la frecuencia cardiaca basales y post intubación, así como las características para la calidad en la intubación.

RESULTADOS: Se estudiaron un total de 68 pacientes, 34 para cada grupo, no se encontró significancia estadística en cuanto a la comparación de edad, sexo, IMC y tensión arterial pre y post intubación y frecuencia cardiaca basal, se encontró significancia estadística con la frecuencia cardiaca post intubación siendo menor en los pacientes del segundo grupo ($P= 0.031$), además se encontró significancia estadística en la comparación de las condiciones para la laringoscopia, siendo mejores las relacionadas a los Bloqueadores neuromusculares ($P= 0.000$)

CONCLUSIONES: El Sulfato de Magnesio no mejora ni iguala las condiciones para la intubación endotraqueal ni provee una mayor estabilidad hemodinámica en comparación a los bloqueadores neuromusculares.

ABSTRACT

BACKGROUND: General anesthesia is one of the most important procedures in the field of anesthesiology, laryngoscopy allows endotracheal intubation and is a critical process that ensures the airway, is carried back out to an induction that traditionally requires a neuromuscular blocker, this one allows the right conditions for endotracheal intubation, however, these drugs have been reported as the main cause of anaphylactic reactions in transanesthetic period, currently the Magnesium Sulfate is used to provide suitable conditions for laryngoscopy.

MATERIALS AND METHODS: A clinical, controlled, randomized trial with patients undergoing general anesthesia requiring endotracheal intubation was performed, were created 2 groups, one was given magnesium sulfate (cases) and other neuromuscular blocker (controls) the numbers of basal blood pressure and heart rate and also postintubation quality characteristics for intubation were compared.

RESULTS: A total of 68 patients, 34 for each group were studied, no statistical significance in terms of comparing age, sex, BMI and blood pressure before and postintubation and basal heart rate was found, statistical significance was found with heart rate postintubation being lower in patients in the second group ($P = 0.031$), also found statistical significance in the comparison of the conditions for laryngoscopy, being better related to neuromuscular blockers ($P = 0.000$)

CONCLUSIONS: Magnesium sulphate does not improve or equals conditions for endotracheal intubation and does not provides greater hemodynamic stability compared to neuromuscular blockers.

INTRODUCCIÓN

La laringoscopia, es el procedimiento crítico en toda anestesia general para asegurar la vía aérea evitando la aspiración de contenido gástrico, el medio para la ventilación mecánica con la consiguiente administración de oxígeno y gas anestésico, procesos mediante los cuales se mantiene vivo y dormido al paciente; este procedimiento requiere, para ser realizado de manera adecuada, la presencia de relajación neuromuscular, ésta se confiere mediante la administración de bloqueadores neuromusculares; estos fármacos se han reportado como los principales causantes de reacciones anafilácticas en el periodo transanestésico (hasta en un 69% de los casos), por eso se ha buscado una alternativa a ellos. La realización de la laringoscopia presenta efectos adversos como hipertensión reactiva, que en algunos pacientes puede representar un riesgo para la vida; en nuestro hospital y debido a las características de la población del estado, es de vital importancia el aseguramiento de la vía aérea, aunado a que más del 60% de los pacientes presentan alguna comorbilidad asociada (en especial la Hipertensión Arterial Sistémica). Por lo tanto, es de vital importancia evitar las complicaciones asociadas a la laringoscopia. Se ha reportado en la literatura mundial que el Sulfato de Magnesio por su mecanismo de acción tiene la capacidad de relajación neuromuscular y vasodilatación, cualidades que representan un efecto benéfico para mejorar las condiciones para la intubación y la disminución de la respuesta hipertensiva a la laringoscopia.

CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

MAGNESIO

El Magnesio (Mg) juega un rol fundamental en muchas funciones celulares y por lo tanto, se le ha dado un interés incrementado en la medicina clínica. Tiene un rol clave en numerosos procesos fisiológicos. El Mg es el segundo catión intracelular más abundante en el organismo después del potasio y el cuarto teniendo en cuenta el medio intra y extracelular (Herroeder, Schönherr, De Hert, & Hollmann, 2011). A pesar de su importancia, pocas veces es tenido en cuenta por el médico y por ello la incidencia de trastornos de magnesio, principalmente hipomagnesemia, es elevada, sobre todo en las Unidades de Reanimación y Cuidados Críticos donde puede llegar al 70% en algunos trabajos (Fawcett, Haxby, & Male, 1999).

Propiedades fisiológicas

Es el cuarto ion esencial más abundante en el cuerpo humano y juega un papel fundamental en muchas funciones celulares como almacenamiento, metabolismo y utilización de energía. Sirve como cofactor para varios procesos biológicos incluyendo síntesis de proteínas, función neuromuscular y estabilidad del ácido nucléico. Es un componente intrínseco de varios adenosintrifosfatos y un regulador endógeno para varios electrolitos. Siendo un inhibidor no competitivo del canal de calcio abierto por inositol trifosfato, el magnesio funciona como un antagonista del calcio afectando su consumo y distribución (Muñoz, Orejón, Calvo, & Jiménez, 2005). También muestra efectos moduladores en las corrientes de sodio y potasio influenciando el potencial de membrana (Herroeder, Schönherr, De Hert, & Hollmann, 2011). En el sistema nervioso central presenta efectos depresores, actuando como un antagonista del

receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) y un inhibidor de la liberación de catecolaminas (Shimosawa, Takano, Ando, & Fujita, 2004).

Composición en el organismo

El cuerpo humano adulto contiene un promedio de 24g (1 mol) de Mg, almacenado principalmente en hueso (60%) y en los compartimentos intracelulares del músculo (20%) y tejidos blandos (20%). 2 a 3% de Mg intracelular esta ionizado y regula la homeostasis intracelular del mismo. El espacio extracelular contiene solo 1% del total del Mg corporal, incluyendo 0.3% disuelto en el plasma (Muñoz, Orejón, Calvo, & Jiménez, 2005). El Mg en el plasma esta ionizado en un 60%, en complejo con aniones en un 7%, formando sales en forma de citrato, bicarbonato o fosfato magnésico (Elin, 1994) o unido a proteínas en un 33% con una concentración normal en plasma de 1.7 a 2.3 mg/dL (Fawcett, Haxby, & Male, 1999).

El peso molecular del magnesio es 24, pero además se debe tener en cuenta que es un catión divalente (1 mol = 2 mEq) a la hora de convertir las unidades de mg a mmoles o mEq (Muñoz, Orejón, Calvo, & Jiménez, 2005) (Tabla 1).

Tabla 1 Concentraciones plasmáticas de Magnesio y su conversión a distintas unidades

Concentraciones plasmáticas de Magnesio. Peso molecular = 24			
(1,7 - 2,3 mg/dl)	=	(0,7 - 0,96 mmol/l)	= (1,4 - 2,0 mEq/l)
(n° moles=masa (g)/ Peso molecular		; n° equivalentes = n° moles x valencia)	
1,7 mg/dl = 17 mg/l		17/24 = 0,7 mmol/l	0,7x2 = 1,4 mEq/l
2,3 mg/dl = 23 mg/l		23/24 = 0,96 mmol/l	0,96x2 = 2,0 mEq/l

Farmacocinética

En el ámbito hospitalario la vía de administración más utilizada es la parenteral. Por vía intravenosa el Mg hace efecto inmediato, alcanza su efecto máximo a los diez minutos y desaparece a los 30 minutos. La vía intramuscular, más errática, retrasa su efecto aproximadamente una hora pero permanece hasta cuatro horas (Herroeder, Schönherr, De Hert, & Hollmann, 2011).

Otra vía de administración es la nebulizada que resulta interesante para el tratamiento del asma cuyo papel está en estudio (Hughes, Goldkorn, Masoli, Weatherall, Burgess, & Beasley, 2003).

Más reciente aún es la utilización por vía intratecal, su uso aislado no mostró efectos significativos pero sí como coadyuvante a dosis bajas (Buvanendran, McCarthy, Kroin, Leong, Perry, & Tuman, 2002).

El mantenimiento de la homeostasis está mayormente regulado por la absorción intestinal y la excreción renal (Herroeder, Schönherr, De Hert, & Hollmann, 2011).

Ingesta. Al día se ingieren aproximadamente 300 mg en una dieta normal, de los cuales aproximadamente se absorbe el 40 al 50%.

Absorción. Principalmente en el intestino delgado por 2 vías diferentes las cuales dependen de la dosis y la formulación en la que se ingiere:

1. A dosis pequeñas intraluminales por transporte celular activo saturable.
2. A dosis mayores o crecientes por difusión pasiva no saturable.

De los 300mg/día ingeridos se absorben de la siguiente manera:

Duodeno 15 mg/día (5%), yeyuno 30 mg/día (10%), íleon proximal 45 mg/día (15%), íleon distal 30 mg/día (10%), colon 15 mg/día (5%), en total 135 mg/día (45%) (Herroeder, Schönherr, De Hert, & Hollmann, 2011).

Excreción y reabsorción. Principalmente por los riñones, aproximadamente el 80% del Mg plasmático es ultra filtrado a través del glomérulo, con una absorción del 95% a través de toda la nefrona y una excreción del 5%; el principal sitio de reabsorción es la corteza de la rama ascendente del asa de Henle con un 70% seguido de los túbulos contorneados proximal y distal con un 15 al 25% y 5-10% respectivamente (Figura 1). En el asa del Henle es absorbido pasivamente por difusión paracelular dada por gradiente electroquímico, se cree que la proteína de unión estrecha 16 está implicada en este proceso debido a que su mutación puede desencadenar síndrome de pérdida de Mg (Herroeder, Schönherr, De Hert, & Hollmann, 2011).

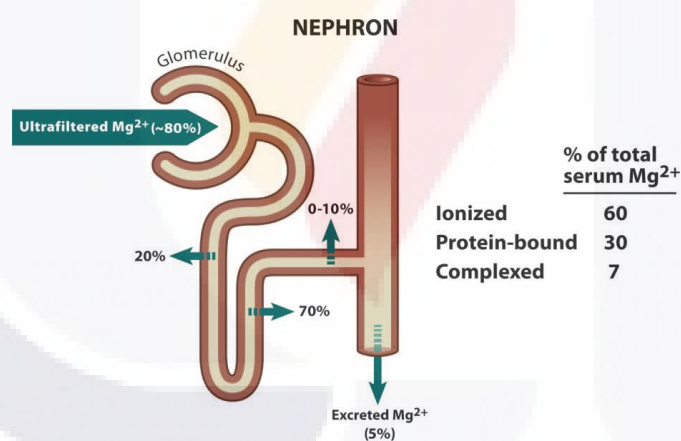


Ilustración 1 Excreción y reabsorción del Mg. Tomada de Herroeder S, Schönherr ME, De Hert SG, Hollmann MW. Magnesium-essentials for anesthesiologists. Anesthesiology. 2011;114(4):971-93

Se han implicado varias hormonas que intervienen en la excreción y absorción del Mg, la Hormona Paratiroidea y la Vitamina D estimulan la reabsorción renal e intestinal respectivamente, mientras que la insulina disminuye la excreción renal y aumenta la captación intracelular (Herroeder, Schönherr, De Hert, & Hollmann, 2011). La excreción urinaria es normalmente de 5 mmol por día si la función renal es adecuada (Fawcett, Haxby, & Male, 1999).

El principal factor regulador es la propia concentración intracelular de magnesio ionizado (Quamme, 1993)

Farmacodinamia

Funciones.

Las funciones del magnesio pueden dividirse en tres categorías:

1. La primera es la de participar en el metabolismo energético. Es cofactor de enzimas del metabolismo glucídico, de la síntesis y degradación de ácidos nucleicos, proteínas y ácidos grasos. Además interviene en la oxidación mitocondrial y se encuentra unido al ATP dentro de la célula.
2. La segunda es como 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. Además inhibe la activación calcio dependiente de los canales del retículo sarcoplásmico y bloquea los canales de calcio, lo que explica el aumento intracelular de calcio durante la hipomagnesemia. Es el antagonista natural del calcio. También regula la ATPasa Na^+/K^+ a la que estimula a baja concentración y viceversa. Una baja concentración intracelular de magnesio permite la salida de potasio alterando la conductancia de la membrana y el metabolismo celular. Por todo esto parece comportarse como estabilizador de membrana (Herroeder, Schönherr, De Hert, & Hollmann, 2011).
3. En tercer lugar, interviene en la activación de numerosas enzimas. En general para todas aquellas dependientes de ATP. La fosforilación del ADP reduce la concentración intracelular de magnesio ya que lo utiliza como cofactor. Por ello interviene en la transducción de señales al ser esencial para el funcionamiento de la adenilato ciclasa (Muñoz, Orejón, Calvo, & Jiménez, 2005) (Ilustración 2).

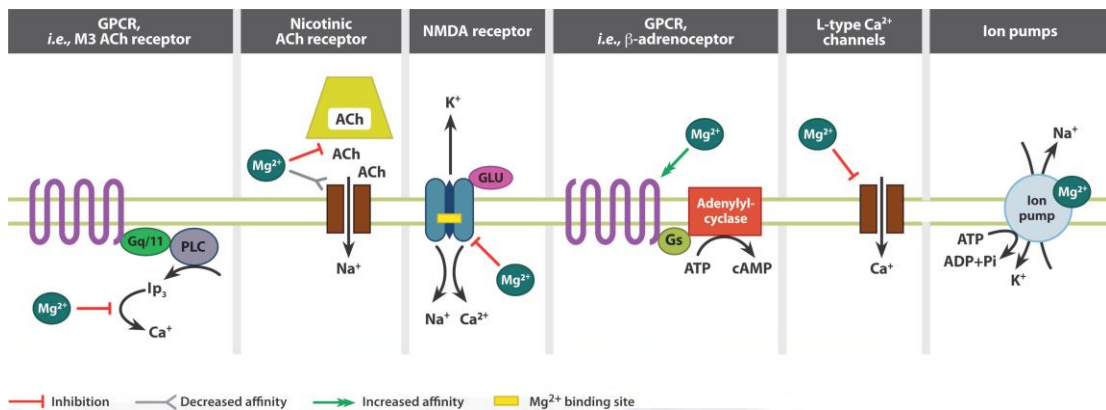


Ilustración 2 Funciones y mecanismo de acción del Mg. Tomada de Herroeder S, Schönherr ME, De Hert SG, Hollmann MW. Magnesium-essentials for anesthesiologists. *Anesthesiology*. 2011;114(4):971-93

Efectos en el organismo

Sobre el corazón el magnesio puede tener efectos antagónicos. A dosis altas en bolo produce bloqueo en el nodo sinusal (NS) y sistema aurículo-ventricular (A-V) y puede llegar a producir parada cardiaca. Sobre la contracción ventricular no produce efectos significativos. *In vitro* produce bradicardia sobre el sistema de conducción y tiene efecto inotrópico negativo por inhibir la entrada de calcio en el miocito pero *in vivo* produce taquicardia y un moderado efecto inotrópico positivo (Rasmussen, Videback, Melchior, Aurup, Cintin, & Pedersen, 1988). Esto se debe probablemente a la respuesta del ventrículo para conservar la presión arterial frente a la vasodilatación periférica que induce. También es vasodilatador coronario y pulmonar. Sobre el sistema de conducción produce un alargamiento dosis dependiente del PR y RR y de la amplitud del QRS sin afectar al intervalo QTc (Reinhart, 1991).

En el sistema nervioso central (SNC) se discute su efecto anticonvulsivante por su eficacia clínica en la eclampsia. Es antagonista del receptor NMDA del glutamato, principal neurotransmisor excitador, lo que explica sus efectos sedantes. En la médula bloquea las vías del dolor dependientes de este transmisor. También es vasodilatador cerebral (Muñoz, Orejón, Calvo, & Jiménez, 2005). Su relación con el sistema nervioso autónomo se debe a su capacidad para inhibir la liberación de catecolaminas en la glándula suprarrenal

(James, Use of magnesium sulphate in the anaesthetic management of pheochromocytoma: a review of 17 anaesthetics, 1989).

En la musculatura lisa vascular es, como se ha dicho, vasodilatador debido a sus efectos como antagonista del calcio. También relaja la *musculatura lisa uterina* y su uso como tocolítico está en estudio y discusión. Sobre la musculatura lisa bronquial es broncodilatador y a nivel *intestinal* inhibe la contractilidad, de ahí su uso, el más antiguo, como catártico (Fawcett, Haxby, & Male, 1999).

En el músculo estriado actúa a dos niveles:

Bloquea la liberación de acetilcolina (Ach) en la membrana presináptica e inhibe la entrada de calcio por lo que actúa como relajante muscular.

En las plaquetas tiene efecto antiagregante a dosis muy altas y favorece la destrucción del trombo (Muñoz, Orejón, Calvo, & Jiménez, 2005).

Magnesio y anestesia general

Al inicio del siglo pasado, se propuso que el Mg podía inducir la anestesia efectivamente, sin embargo estudios posteriores no pudieron soportar esta hipótesis y cuestionaron seriamente la penetración del Mg intravenoso por la barrera hematoencefálica; se ha demostrado que reduce los requerimientos anestésicos, la atenuación de los efectos cardiovasculares a la laringoscopia e intubación y sus efectos como relajante muscular (Puri, Marudhachalam, Chari, & Suri, 1998).

Mecanismo de acción.

Los detalles de los mecanismos por los cuales el Mg tiene efectos anestésicos aún permanecen del todo desconocidos. Un antagonismo competitivo de los canales de calcio presinápticos del hipocampo puede regular la liberación de neurotransmisores en el sistema nervioso central. Los anestésicos volátiles como

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

isoflurano inducen parcialmente la anestesia con la inhibición de estos canales (Sasaki, Hirota, Roth, & Yamazaki, 2002). La atenuación de la liberación de catecolaminas de la médula adrenal y los efectos calcioantagonistas en el músculo liso vascular también puede contribuir a los efectos anestésicos (Herroeder, Schönherr, De Hert, & Hollmann, 2011).

En términos del boqueo neuromuscular, la inhibición mediada por calcio de acetilcolina de la terminación nerviosa presináptica en la unión neuromuscular, juega un rol importante. Una disminución en la sensibilidad post sináptica a la acetilcolina y efectos directos en el potencial de membrana en los miocitos también pueden contribuir (Douglas & Rubin, 1963). El magnesio inhibe la liberación de Acetilcolina en la placa, compite con el calcio en el miocito y disminuye la excitabilidad de la fibra muscular. Es por tanto un relajante muscular y va a interactuar con los relajantes musculares (Muñoz, Orejón, Calvo, & Jiménez, 2005).

Implicaciones anestésicas.

Hay grandes diferencias en los resultados de pruebas clínicas en las acciones anestésicas del Mg. Dos ensayos clínicos controlados doble ciego aleatorizados demostraron una disminución en los requerimientos de propofol guiados por monitoreo biespectral después de la administración intravenosa de sulfato de magnesio ($MgSO_4$) bolo inicial de 30mg/kg seguido por una infusión continua de 10mg/kg (Telci, Esen, Akcora, Erden, Canbolat, & Akpir, 2002).

Se ha demostrado que la administración conjunta de Sulfato de Mg y lidocaina disminuyen de manera significativa el dolor local a la inyección (Li, y otros, 2015).

Premedicación con $MgSO_4$ redujo la incidencia e intensidad de los movimientos mioclónicos durante la inducción anestésica con Etomidato (Guler, Satilmis, Akinci, Celebioglu, & Kanbak, 2005).

En un estudio clínico controlado, se demostró que la administración de 45 mg/kg de Sulfato de Mg mejoraba de manera significativa el éxito en intubación nasotraqueal, sin tener efectos adversos hemodinámicos o respiratorios (Elgebaly & Eldabaa, 2014).

Se ha demostrado que la liberación de catecolaminas y los efectos cardiovasculares a la intubación traqueal fueron atenuados por administración intravenosa de Mg en varios estudios clínicos. También se observó un incremento en la concentración alveolar mínima del Sevoflurano en el momento de la incisión en la piel, cuando el Mg fue administrado antes de la inducción (Durmus, But, Erdem, Ozpolat, & Ersoy, 2006).

Panda y colaboradores, determinaron que la dosis mínima requerida para disminuir la respuesta a la laringoscopia era de 30 mg/kg durante la inducción anestésica (Panda, Bharti, & Prasad, 2013).

En cuanto a su interacción con los relajantes musculares se conoce que 40 mg/kg de sulfato de magnesio disminuye en un 25% la ED50 del vecuronio y a la mitad el tiempo de instauración. Además prolonga la duración del efecto al doble (Fuchs Buder, Wider Smith, Borgeat, & Tassony, 1995). Esta interacción se observa con otros relajantes musculares no despolarizantes como el pancuronio (James, Schenk, & Van der veen, Priming of pancuronium with magnesium, 1991) pero no, por ejemplo, con el rocuronio (Kussman, Shorten, Uppington, & Comunale, 1997) o cisatracurio (Pinard, Donati, Martineau, Denault, Taillefer, & Carrier, 2003) con el que sólo se ha observado una prolongación de la duración de acción.

Una reducción similar en los requerimientos de los anestésicos fue observada para los relajantes musculares. En pacientes bajo cirugía cardiaca, el $MgSO_4$ prolongó significativamente la duración de la intubación y la dosis de mantenimiento de cisatracurio y redujo la dosis total administrada intraoperatoriamente (Pinard, Donati, Martineau, Denault, Taillefer, & Carrier,

2003). Con rocuronio, el tiempo de inicio del bloqueo neuromuscular fue significativamente más corto cuando se administró $MgSO_4$ (Czarnetzki, Lysakowski, Elia, & Tramer, 2010).

Aissaoui y colaboradores, en un estudio clínico controlado aleatorizado y doble ciego, demostraron que la administración de una infusión de $MgSO_4$ previo a la inducción anestésica a dosis de 45 mg/kg, provee condiciones de intubación adecuadas en un 83% de los pacientes estudiados sin la necesidad de administrar un bloqueador neuromuscular (Aissaoui, Qamous, Serghini, Zoubir, Salim, & Boughalem, 2012).

Los efectos clínicos del $MgSO_4$ en los relajantes musculares despolarizantes parecen ser menores, no interviene en el inicio de acción ni en la duración de Succinilcolina, pero parece prevenir las fasciculaciones y disminuye el incremento de la liberación del potasio sérico (Schreiber, Lysakowski, Fuchs Buder, & Tramer, 2005).

Un estudio reciente demostró que la utilización de Sulfato de Magnesio como adyuvante a rocuronio proveía mejores condiciones de intubación cuando este último se usaba para secuencia de inducción rápida (Mi Hyun, Ah Young, Sung Hee, Jin Hee, Jun Won, & Young Tae, 2015).

Magnesio y analgesia.

Varios estudios reportan efectos antinociceptivos cuando es administrado intravenosamente o intratecalmente.

Mecanismo de acción.

El principal mecanismo por el cual tiene efecto anti nociceptivo, es la inhibición de flujo del calcio, antagonismo de los receptores NMDA, además parece atenuar e incluso prevenir, la sensibilización central después de la lesión del tejido o la

inflamación por la inhibición por los receptores NMDA del asta dorsal de la médula (Herroeder, Schönherr, De Hert, & Hollmann, 2011).

Implicaciones.

Una revisión sistemática demostró tras el análisis de 35 ensayos clínicos controlados, la disminución de los requerimientos analgésicos en el intraoperatorio y la disminución en el dolor en el post operatorio cuando se utilizaba como adyuvante intravenoso (Albrecht, Kirkham, Liu, & Brull, 2013) o intratecalmente (Buvanendran, McCarthy, Kroin, Leong, Perry, & Tuman, 2002).

En otro meta análisis publicado en 2013, que incluyó 20 ensayos clínicos controlados y más de 1200 pacientes, se demostró que la administración sistémica de $MgSO_4$ como adyuvante tanto para anestesia regional como general, disminuía de manera importante el consumo de opiodes tanto intra como posoperatorios (De Oliveira, Castro Alves, Khan, & McCarthy, 2013).

En un estudio clínico controlado que incluyó 108 pacientes sometidos a cirugía de rodilla artroscópica, se demostró que la administración de $MgSO_4$ intra articular en combinación con bupivacaína redujo la puntuación de la escala de EVA en el posoperatorio, tanto en reposo como en movimiento, así como aumento en el tiempo de uso de rescate analgésico. Estos autores utilizaron 1gr de $MgSO_4$ (Elsharnouby, Eid, Abou Elezz, & Moharram, 2008).

Magnesio y analgesia preventiva.

La analgesia preventiva intenta atenuar la sensibilización central en respuesta a estímulos nocivos en el periodo perioperatorio. Los medicamentos considerados que inducen analgesia preventiva disminuyen la intensidad del dolor y requerimiento de analgésicos más allá de la duración de su efecto, hay estudios que demuestran que la administración de $MgSO_4$ con este fin, ayuda de manera poco significativa (Herroeder, Schönherr, De Hert, & Hollmann, 2011).

Magnesio y obstetricia

El sulfato de magnesio tiene beneficios teóricos sobre la preeclampsia al disminuir las resistencias periféricas sin alterar el flujo sanguíneo uterino. Hasta ahora no estaba clara su utilidad dado que la evolución de pacientes de preeclampsia a eclampsia es pequeña.

Mecanismo de acción.

El $MgSO_4$ parece mejorar los síntomas relacionados a preeclampsia y eclampsia primeramente por vasodilatación sistémica, cerebral y uterina, además de tener un efecto directo en los vasos, ha demostrado que incrementa las concentraciones de dos de los más potentes vasodilatadores endógenos: el factor relajante derivado del endotelio y el péptido de calcitonina; además atenúa las concentraciones circulantes de endotelina 1 (un vasoconstrictor endógeno) (Lu & Nightingale, 2000).

Por inhibición de la síntesis de Tromboxano y antagonismo de los canales de Calcio, el magnesio disminuye la vasoconstricción inducida por peróxido en los cotiledones de la placenta humana. Su utilización disminuye la presión arterial materna, sin embargo el flujo uterino y la oxigenación fetal permanecen sin cambios (Herroeder, Schönherr, De Hert, & Hollmann, 2011).

Implicaciones.

Los estudios en mujeres preeclámpicas, revelaban anteriormente que el número de tratamientos necesarios para prevenir una convulsión era de 675 (Duley & Johanson, Magnesium sulphate for pre-eclampsia and eclampsia: the evidence so far, 1994). Recientemente, en un estudio, se ha conseguido reducir el número de tratamientos necesarios a 34 seleccionando para el tratamiento profiláctico a las mujeres con preeclampsia severa. Más reciente es la revisión de la *Cochrane Database* en la que se observa una reducción del riesgo de eclampsia en mujeres

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

preeclámpticas tratadas con magnesio (número necesario de tratamientos = 100) y parece existir, además, un ligero aumento en el número de cesáreas (Duley, Gulmezoglu, & Henderson Smart, Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia., 2003).

Para algunos autores, la relación beneficio riesgo no justifica su uso fuera del grupo de la eclampsia severa por presentar mayor incidencia de efectos secundarios como depresión respiratoria (Sibai, 2004).

Por otra parte, la anestesia regional en estas pacientes es segura. Aunque existe una mayor incidencia de hipotensión por bloqueo simpático, ésta es fácilmente controlable con fármacos como la efedrina. El efecto secundario más frecuente es el rubor por vasodilatación cutánea (Muñoz, Orejón, Calvo, & Jiménez, 2005).

Eclampsia.

La eclampsia tiene una incidencia de 1:2000 embarazos en nuestro medio. Tiene una mortalidad que oscila entre el 2 y el 5% lo que supone el 15% de las muertes maternas. El papel del MgSO₄ en la eclampsia se ha estudiado desde hace mucho tiempo. Al principio con resultados no significativos debido a las diferencias en los diseños y a un tamaño muestral deficiente. Más tarde el grupo ETCG (*Eclampsia Trial Collaborative Group*) realizó un estudio multicéntrico en 28 hospitales de Sudamérica, India y África, donde la incidencia de eclampsia es mayor y compararon en 1.687 mujeres eclámpticas la eficacia del magnesio frente a la fenitoína y frente al Diazepam. Los resultados fueron una disminución del riesgo relativo del 55% de convulsiones, del magnesio frente al Diazepam, y del 67% frente a la fenitoína, una menor estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, una menor necesidad de intubación del recién nacido, y una disminución de la mortalidad aunque con diferencias no significativas, avalaron las cualidades del magnesio (Duley & Johanson, Magnesium sulphate for pre-eclampsia and eclampsia: the evidence so far, 1994).

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Estudios posteriores, han confirmado y llevado al $MgSO_4$ como fármaco de primera elección en el tratamiento y profilaxis de las convulsiones en la eclampsia con grado de evidencia I (The eclampsia trial Collaborative Group, 1995).

Parto pretérmino y neuroprotección fetal.

El parto pretérmino es definido como el nacimiento antes de las 37 semanas de gestación y está asociado con un riesgo significativo con morbilidad neurológica y mortalidad neonatal. El magnesio es usado como agente tocolítico debido a que se ha demostrado que disminuye la contracción uterina, sin embargo aún no se ha demostrado su efectividad sobre el Nifedipino. En estudio BEAM (Beneficial Effects of Antenatal Magnesium Sulfate) un estudio clínico multicéntrico, controlado, doble ciego contra placebo, se demostró que la administración de Sulfato de magnesio antes del parto, disminuía de manera significativa el riesgo de presentar parálisis cerebral moderada y severa en los niños sobrevivientes. Además se ha adoptado como un estándar en guías de práctica clínica (Magee, Sawchuck, Synnes, & von Dadelszen, 2011).

Magnesio como antiarrítmico

Su principal uso se basa en la relación existente entre arritmias supra y ventriculares y la hipomagnesemia, ya que su papel es difícil de establecer por su relación constante con la hipopotasemia. Además, como se dijo anteriormente, inhibe la entrada de K^+ en la célula. También se ha observado que existe cierta interacción $K^+ - Mg_2^+$ en el miocito, que es compleja pero modifica el potencial de acción (Herroeder, Schönherr, De Hert, & Hollmann, 2011).

Mecanismo de acción.

El mecanismo de acción como antiarrítmico engloba las siguientes cualidades: Depresión del nodo sinusal prolonga la conducción aurículo ventricular, prolonga

el período refractario aurículo ventricular y no altera la función ventricular (Khalil, Al-Agaty, Ali, & Abdel Azeem, 2013).

Implicaciones

Sus usos clínicos en la actualidad están limitados a la taquicardia ventricular polimórfica asociada a QT largo ("torsade des pointes"), arritmias por toxicidad digitalica y en arritmias refractarias a otros tratamientos, sobre todo si asocian factores de riesgo para hipomagnesemia como hipopotasemia, uso de diuréticos, etc. En algunos estudios se ha mostrado más eficaz que la amiodarona para revertir a ritmo sinusal la fibrilación auricular aguda en paciente crítico (Thomas & Behr, 2015).

La dosis como antiarrítmico suele ser de 2 g de sulfato de magnesio a pasar en 15 minutos. Se puede repetir si fuera preciso y en niños de 25 a 50 mg/kg (Herroeder, Schönherr, De Hert, & Hollmann, 2011). Un estudio demostró que la dosis adecuada en pacientes pediátricos con Torsade des pointes era de 3-12 mg/kg, seguido de infusión de 0.5-1.0 mg/kg/hra (Hoshino, Ogawa, Hishitani, Isobe, & Etoh, 2006).

Magnesio y feocromocitoma

El feocromocitoma es una neoplasia productora y secretora de catecolaminas. El cuidado de pacientes durante la remoción del mismo es un gran reto anestésico debido a los cambios hemodinámicos que ocurren cuando el tumor es manipulado y finalmente resecado (O'Riordan, 1997).

Mecanismo de acción

El Mg puede estabilizar por la inhibición de la liberación de catecolaminas de la médula adrenal y las terminaciones de los nervios adrenérgicos periféricos, bloqueo directo de los receptores de los mismos y vasodilatación, así como las

propiedades antiarrítmicas relacionadas con el antagonismo del canal de calcio tipo L (Bajwa & Bajwa, 2011).

Implicaciones

Hay publicaciones que datan desde 1989 en la cuales se manejan los siguientes esquemas para cirugía de feocromocitoma: En adultos, iniciar con una dosis de carga de 40 a 60 mg/kg seguida con infusión continua de 2 g/hora y bolos adicionales de 20mg/kg para mantener los niveles de presión arterial cercanos a la medida basal; en niños, utilizar dosis de carga de 40mg/kg seguido de infusión continua de 15 a 30 mg/kg/hora. El objetivo es mantener concentraciones séricas de 2-4 mmoles (Herroeder, Schönherr, De Hert, & Hollmann, 2011).

Crisis inducida por feocromocitoma

Se ha demostrado que el Magnesio mejora la hipertensión y encefalopatía hipertensiva en pacientes con crisis, debido a que el magnesio tiene preferencia por la vasodilatación arteriolar; su uso puede ser más benéfico que el uso de nitroprusiato de sodio el cual dilata tanto arteriolas y vénulas especialmente en pacientes hipovolémicos, además de que inhibe los receptores de catecolaminas, puede ser superior a otros antagonistas adrenérgicos competitivos como la fentolamina o doxazosina debido a las concentraciones excesivas de catecolaminas (James & Cronje, Pheochromocytoma crisis: the use of magnesium sulfate, 2004).

Magnesio en asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Asma.

Mecanismo de acción.

Estudios experimentales sugieren que la broncodilatación por magnesio puede ser mediada por varios mecanismos: atenuación de la contracción muscular por disminución de calcio, inhibición de la transmisión neuromuscular colinérgica,

actividad antiinflamatoria, potenciación de los agonistas beta adrenérgicos por adenil-ciclasa (Herroeder, Schönherr, De Hert, & Hollmann, 2011).

Implicaciones.

En el año 2000, se publicó una revisión sistemática Cochrane con 7 estudios con un total de 665 pacientes, en el cual se demostró la eficacia en el tratamiento del asma severo cuando se administraba Sulfato de Magnesio de manera intravenosa como adyuvante a agonistas beta adrenérgicos y corticoesteroides sistémicos, aumentando el flujo de pico espiratorio, con la disminución marcada de internamientos por esta causa. La dosis recomendada para este fin es 2 gr en adultos y 25-100 mg/kg en niños administrados de 20 a 35 minutos (Rowe, Bretzlaff, Bourdon, Bota, & Camargo, 2000). En cuanto al Sulfato de magnesio inhalado se demostró que administrando como adyuvante a otros fármacos nebulizados no mejoró de manera significativa los síntomas del asma (Kokotajlo, Degnan, Meyers, Siu, & Robinson, 2014).

EPOC

Hay poca evidencia en el uso de Sulfato de Magnesio para EPOC, sin embargo, hay estudios que ha demostrado que su administración intravenosa junto con albuterol nebulizado mejora el flujo de pico espiratorio (Shivanthan & Rajapakse, 2014).

Magnesio y neuroprotección

Mecanismo de acción.

El antagonismo de los receptores NMDA es especialmente importante en la penumbra isquémica. El Mg ha demostrado proteger las neuronas y las células glía por la inhibición de glutamato inducida por isquemia, además tiene propiedades anti citotóxicas y previene la apoptosis celular en el hipocampo. De particular interés en la hemorragia subaracnoidea, el Mg es un vasodilatador

cerebral incrementando el flujo sanguíneo (McKee, Brewer, Macy, Borel, Reynolds, & Warner, 2005).

Implicaciones

Se han hecho estudios en ratas los cuales demuestran que la administración de 250mmol de MgSO₄ disminuía significativamente los déficits cognitivos y motores 4 semanas posteriores al traumatismo craneoencefálico, sin embargo estudios más recientes no han demostrado beneficio adicional con su uso, aunque en un meta análisis se encontró que mejoraba la puntuación en la Escala de Coma de Glasgow (Li, y otros, 2015).

En estudios en conejos con modelo de isquemia de la médula espinal, la administración intratecal de 3 mg/kg de MgSO₄ disminuía de manera significativa los niveles de glutamato en el líquido cefalorraquídeo, mejorando la movilidad de los miembros inferiores (Herroeder, Schönherr, De Hert, & Hollmann, 2011).

El estudio más importante para del uso de Sulfato de Magnesio para eventos vasculares cerebrales es el multicéntrico IMAGES (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke). Este estudio, evaluó el beneficio de la utilización de este fármaco en el tratamiento del evento agudo, con un total de 2589 pacientes se demostró que su utilización no mejoraba la mortalidad a los 90 días (Muir, Lees, Ford, & Davis, 2004). Sin embargo en el estudio de Fase 3 FAST-MAG (*Field Administration of Stroke Therapy—Magnesium*) con la administración dentro de las primeras 2 horas de este fármaco, se mejoró el pronóstico a largo plazo de estos pacientes con un 75% de mejoramiento en las funciones globales a los 90 días y una recuperación del 42% a corto plazo; el régimen utilizado fue MgSO₄ intravenoso a dosis de 4 g como dosis de carga y 16 g como mantenimiento dentro de las primeras 2 horas del evento (Herroeder, Schönherr, De Hert, & Hollmann, 2011).

Cirugía de carótida.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Pacientes bajo cirugía de endarterectomía de carótida, tienen el riesgo particular de déficit cognitivo causado por la isquemia cortical después de un periodo de hipotensión intraoperatoria o eventos embólicos. Hay estudios que demostraron que la administración de 4 g de Sulfato de Magnesio intravenoso como dosis de carga y mantenimiento de 8 a 16 g, mejoró de manera significativa la función neurocognitiva en el primer día de posoperatorio, además se demostró que no influenciaba en el requerimiento, dosis y uso de soporte vasopresor (Chang, Mack, Saver, & Sanossian, 2014).

Trauma cráneo encefálico (TCE).

No hay suficientes estudios que demuestren que la administración de MgSO₄ mejore el pronóstico de los pacientes con TCE, sin embargo, se ha demostrado mejoría en cuanto al retraso de la isquemia inducida por el trauma (Li, y otros, 2015).

Magnesio e infarto agudo al miocardio

El infarto al miocardio y las arritmias relacionadas a éste, siguen siendo una de las mayores causas de muerte en el mundo.

Mecanismo de acción.

Se ha demostrado que el magnesio induce vasodilatación coronaria y sistémica para mejorar el metabolismo de los cardiomiocitos y atenuar el daño por isquemia-reperfusión del miocardio. Muchos de estos efectos han sido atribuidos al antagonismo del Calcio, porque el exceso de éste lleva a la muerte de las células miocárdicas. Además disminuye la excitabilidad de la membrana debido a que el magnesio es cofactor para las enzimas Na/K trifosfato de adenosina 5' y Ca trifosfato de adenosina 5', las cuales regulan la estabilidad de la membrana. El magnesio prolonga el periodo refractario absoluto y acorta el periodo refractario relativo disminuyendo las arritmias causadas por infarto (Herroeder, Schönherr, De Hert, & Hollmann, 2011).

Se ha demostrado igualmente, que inhibe la secreción de catecolaminas en la suprarrenal y disminuye las resistencias periféricas. Además se le supone cierto efecto vasodilatador coronario y es antiagregante plaquetario y posiblemente trombolítico. Estos dos últimos sin interés clínico, dado que se producen a dosis muy superiores a las terapéuticas (Muñoz, Orejón, Calvo, & Jiménez, 2005).

Implicaciones.

Se han realizado numerosos estudios clínicos. Entre los más destacados, por el tamaño de la muestra, se encuentran el LIMIT 2 (Woods & Fletcher, 1994) y el ISIS 4 (Colaborative group, 1995). En el primero se vio una disminución de la mortalidad del 24% en el grupo tratado con magnesio además de una menor incidencia de fallo cardíaco. Sin embargo, en el segundo aunque la incidencia de FV fue menor en el grupo del magnesio, la mortalidad fue mayor así como la incidencia de fallo del ventrículo izquierdo. Estas diferencias han sido objeto de debate y parece que la diferencia más significativa en el diseño de ambos era el momento de la administración del fármaco: previo a la reperfusión espontánea o farmacológica en el primero y después de la trombolisis en el segundo.

A pesar de las propiedades que presenta el fármaco, actualmente no hay evidencia que sustente su uso de manera rutinaria en pacientes que sufran IAM, si bien es cierto que su uso disminuye la presencia de arritmias, taquicardia y fibrilación articular, también puede incrementar la hipotensión y bradicardia, por lo que su uso rutinario no está en las guías internacionales (Li, Zhang, Zhang, & Egger, 2007).

Paro cardíaco.

Se ha reportado que el magnesio tiene un efecto beneficio en la incidencia de paro cardíaco después de fibrilación ventricular refractaria. En un estudio pequeño se demostró, que mantener normo magnesemia fue directamente relacionada con resucitación exitosa después de un paro cardíaco inducido por fibrilación ventricular o taquicardia. Sin embargo, basado en la evidencia de la

literatura actual no debe ser utilizado de manera rutinaria (Herroeder, Schönherr, De Hert, & Hollmann, 2011).

Efectos adversos

Se han asociado efectos adversos menores, puede provocar sensación de quemadura o dolor a la inyección, induce a agitación, somnolencia y náusea; también pueden experimentar cefalea, mareo, debilidad muscular, hipotensión y bradicardia. Puede incrementar el riesgo de hemorragia posparto y depresión respiratoria. Debido a que atraviesa la barrera placentaria, puede inducir letargo, hipotensión y depresión respiratoria en el neonato después de una administración prolongada (más de 48 horas). En eclampsia aproximadamente 25% de las pacientes tratadas con magnesio experimentaron ruboración (Muñoz, Orejón, Calvo, & Jiménez, 2005).

Interacción con otras drogas

Calcitriol: Este puede incrementar los niveles séricos de Mg.

Bloqueadores de los canales de Ca: El magnesio puede incrementar los efectos hipotensivos.

Antibióticos: El Mg puede disminuir la absorción de quinolonas, tetraciclinas y nitrofurantoína; los aminoglucósidos pueden disminuir las concentraciones séricas de Magnesio.

Digoxina: Puede incrementar la excreción renal de Mg y este puede disminuir los efectos de la digoxina.

Bloqueadores neuromusculares: El Magnesio puede incrementar el bloqueo neuromuscular.

Antidiabéticos: El Mg puede aumentar la absorción de Glipizida.

Prednisona: Puede disminuir los niveles séricos de Mg.

Diuréticos: Tiazidicos y diuréticos de asa puede disminuir los niveles séricos de Mg.



BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES

Introducción

La actividad muscular esquelética puede bloquearse por fármacos que actúan a nivel del sistema nervioso central y a nivel de la unión neuromuscular. Ambos tipos de agentes reciben el vago nombre de *relajantes musculares sin embargo* los fármacos que actúan en la placa motora precisamente se llaman *bloqueadores neuromusculares* (BNM), aunque comúnmente se les llame relajantes musculares (Grupo de expertos de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR), 2008).

Historia

Los primeros BNM fueron obtenidos a partir de algunas plantas de Sudamérica, como la d-tubocurarina, que se extrajo del *Conrodendron tormentosum*, un vegetal que se encuentra en la selva Amazónica. Después de la colonización de América, se hizo popular la descripción de su uso por los indígenas como veneno en la punta de las flechas, por figuras como Raleigh y Humboldt. Sin embargo fue Claude Bernard, quien en sus clásicos experimentos de fines del siglo XIX, descubrió el mecanismo de acción del curare, creando los novedosos conceptos de transmisión neuromuscular (Carman & Ave, 1968).

Läwer describió por primera vez en 1912, el uso del curare como parte de la anestesia, pero su reporte en alemán pasó desapercibido, hasta la publicación en Canadá del trabajo de Griffith (Carman & Ave, 1968).

Harvey y Masland (Harvey & Masland, 1941) notificaron el empleo de un neuroestimulador (NE) para valorar el bloqueo neuromuscular (BNM) en 1941. En 1942 Griffith y Johnson emplearon con éxito la d-tubocurarina en una apendicectomía, publicando posteriormente la primera serie de 25 pacientes anestesiados empleando bloqueantes neuromusculares (BNM) de forma

controlada (Griffith & Johnson, 1942). En 1946, Gray y Halton (Gray & Halton, 1948), con más de 1.000 pacientes estudiados, desmienten la creencia que la respiración espontánea se mantenía con dosis bajas de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes (BNMNDs), sentando así las bases de la anestesia balanceada: inconsciencia, analgesia y relajación muscular. La epidemia de 1952 de poliomielitis en Dinamarca favoreció la mejora en la ventilación mecánica, lo que originó que se utilizaran los BNMNDs de forma generalizada durante la anestesia, pero sin adecuada monitorización. En 1954 Beecher y Todd (Beecher & Todd, 1954) comunicaron una mortalidad seis veces mayor en los pacientes que recibían BNM.

En 1968 Wilson y Roberts (Roberts & Wilson, 1968) introdujeron el tren de cuatro (*train of four*, TOF) en la monitorización del BNM (MBNM) como un test para la miastenia gravis.

Fisiología de la unión neuromuscular

La placa motora o unión neuromuscular, es la sinapsis entre los axones de las motoneuronas y las fibras musculares esqueléticas constituyendo la unión funcional entre una célula del sistema nervioso central (motoneurona) y una célula muscular (fibra muscular). Los cuerpos de estas motoneuronas se encuentran en el asta anterior de la médula y en el tronco del encéfalo.

Las células musculares contienen miofilamentos proteicos de miosina y de actina de disposición longitudinal, agrupados en miofibrillas de una micra de diámetro. Dependiendo del contenido en mioglobina, estas fibras serán rojas (tipo I: lentas aerobias) o blancas (tipo II: rápidas anaerobias). La inervación define el tipo de fibra y al variar la inervación, varía también éste, de tal modo que todas las fibras inervadas por una motoneurona poseen siempre las mismas características y constituyen una unidad motora. Los axones de las motoneuronas terminan en los denominados botones terminales, cada uno de

los cuales hace sinapsis con una única fibra muscular, tras ramificarse y perder la vaina de mielina simultáneamente. La unión neuromuscular está protegida y aislada del medio extracelular por la célula de Schwann (Hall & Sanes, 1993).

La contracción muscular consiste básicamente en el desplazamiento de los filamentos de actina sobre los de miosina gracias a la liberación de Ca^{2+} , provocando el acortamiento de la fibra muscular sin variar la longitud de los miofilamentos. Este mecanismo depende en última instancia, de la apertura de los canales iónicos en los receptores nicotínicos de la placa motora provocada por la acetilcolina (ACh). Así pues, la consecución de la contracción muscular es debida a los mecanismos puestos en marcha por el potencial de acción de la motoneurona (Hopkins, 2006):

1. La llegada de un potencial de acción a través del axón provoca la apertura de canales de Ca^{2+} activados por voltaje en el botón terminal. La entrada de Ca^{2+} a favor de gradiente ocasiona la fusión de las vesículas de ACh con la membrana y la liberación por exocitosis de ésta a la hendidura sináptica.
2. La ACh se une a los receptores nicotínicos en el sarcolema originando la apertura de canales iónicos (salida de K^+ y entrada de Na^+) y desencadenando la apertura de canales de Na^+ adyacentes dependientes de voltaje, que dispararán el potencial de acción a través de los túbulos T provocando la salida masiva de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico hacia el citosol.
3. La liberación de Ca^{2+} es responsable del desplazamiento de los filamentos de actina sobre los de miosina.

Mecanismo de acción de los BNM

Los relajantes musculares o bloqueadores neuromusculares, actúan ya sea compitiendo activamente con los receptores de acetilcolina de la unión neuromuscular o bloqueando los receptores de acetilcolina sin activarlos, lo que

se conoce como bloqueo despolarizante y no despolarizante respectivamente (Bowman, Neuromuscular blocking agents, 1964).

De este modo, de acuerdo a las diferencias electrofisiológicas en su mecanismo de acción, que origina diferentes tipos de respuesta a la estimulación nerviosa periférica, los relajantes musculares pueden ser clasificados en despolarizantes y no despolarizantes, según produzcan bloqueo de la transmisión neuromuscular por persistencia de la despolarización o por antagonismo de ésta. Sin embargo, existe también un proceso gradual entre el bloqueo despolarizante y el no despolarizante, que da origen al llamado bloqueo dual o bloqueo en fase II (Fisher, 1999).

Bloqueo despolarizante.

Es un tipo de bloqueo producido por un estado de despolarización permanente de la placa motora, que hace que cualquier nuevo estímulo, caiga en el período refractario. Aunque antiguamente se usó el decametonio, en la actualidad la succinilcolina es el único BNM en uso que pertenece a este grupo (Lee, 1984).

Los bloqueadores neuromusculares despolarizantes (BNMD), se asemejan estereoquímicamente a la acetilcolina y actúan imitando la acción despolarizante normal de la acetilcolina: se trata de agonistas de más larga duración que la acetilcolina, que se unen a los receptores nicotínicos colinérgicos postsinápticos de la placa motora. A diferencia de la acetilcolina, no son metabolizados en la unión neuromuscular por la acetilcolinesterasa, por lo que ocurre una despolarización prolongada que previene de una contracción muscular adicional hasta que la terminación motora sea repolarizada, lo que se traduce clínicamente en relajación muscular. La repolarización no puede ocurrir hasta que el relajante muscular difunda fuera de la hendidura sináptica (Galindo, 1971). A medida que los BNMD difunden, son metabolizados por una enzima que no está presente en la unión neuromuscular: la colinesterasa plasmática. Los BNMD también producen despolarización de los receptores presinápticos de la placa motora, lo que produce inicialmente una respuesta excedida a la estimulación nerviosa, que

se visualiza clínicamente en forma de fasciculaciones y puede producir mialgias postoperatorias.

El efecto de los BNMD es muy poco específico. Actúan también sobre los receptores extrauniones, lo que produce un aumento de la liberación de potasio, que puede resultar en hiperkalemia. Estimulan simultáneamente los receptores muscarínicos, ocasionando una serie de efectos secundarios (Galindo, 1971).

Bloqueo no despolarizante.

Es un tipo de bloqueo producido por los BNM que actúan compitiendo con la acetilcolina, el neurotransmisor de la unión neuromuscular, por los sitios de unión ubicados en las dos subunidades alfa de los receptores nicotínicos colinérgicos, que se encuentran especialmente a nivel postsináptico, pero también a nivel presináptico. La acetilcolina liberada de la terminación nerviosa se une a las dos subunidades alfa y hace que los canales iónicos se abran; el efecto de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes (BNMND), es reducir o abolir la frecuencia de apertura de los canales. Las moléculas de BNMND se unen y desunen al receptor ejerciendo su acción sólo en milisegundos de unión; se disocian rápida y espontáneamente del receptor, para volver a unirse con ese u otro receptor. Su actividad relajante finaliza por disociación gradual del receptor, desplazando el equilibrio agonista/antagonista en favor de la acetilcolina según el gradiente de concentración, que ocurre por distribución, metabolismo y excreción, haciendo disminuir su concentración y terminando por desaparecer de la unión neuromuscular. Basta con que una de las dos subunidades alfa sea ocupada por una molécula de BNMND para que el receptor sea bloqueado. Puesto que no tienen actividad intrínseca, actúan como antagonistas y no producen fasciculaciones (Dreyer, 1982).

Al bloquear los receptores de la placa motora destinados a la acetilcolina, los BNMND evitan la despolarización normal que se produce fisiológicamente, provocando una parálisis flácida. Para que exista bloqueo clínico, es preciso que

más del 80% del total de los receptores estén ocupados, por lo que existe un gran margen de seguridad en cuanto al número de receptores que deben ser bloqueados para producir relajación (Waud & Waud, 1972).

El rol de los receptores nicotínicos colinérgicos presinápticos (ubicados en las terminaciones nerviosas presinápticas), sería permitir acelerar la movilización de las vesículas de acetilcolina desde los depósitos de reserva hacia los inmediatamente disponibles. De este modo, son parte de un sistema de retroalimentación positiva activada por el propio neurotransmisor, que funciona para mantener la liberación de acetilcolina durante estimulaciones a alta frecuencia. Los BNMND al unirse a los receptores presinápticos disminuyen la liberación de acetilcolina presináptica, lo que se traduce en fatiga o declinación de la respuesta a la estimulación tetánica, mientras que al unirse a los receptores postsinápticos previenen la despolarización de la membrana postsináptica, lo que se traduce en relajación muscular (Bowman, Prejunctional and postjunctional cholinceptors at the neuromuscular junction, 1980).

Los BNMND son por lo general sales de amonio cuaternario (mono o bicuaternarios), y más raramente aminas secundarias o terciarias, con una distancia inter amonio entre 4 y 19 Å. Sus efectos clínicos se caracterizan por una gran variación inter individual, tanto en cuanto a la intensidad del bloqueo como a su curso de acción (Katz, 1976). Pertenecen a este grupo todos los BNM de uso actual, con la excepción de la succinilcolina.

Bloqueo en fase II:

Llamado también dual o de desensibilización. Es un tipo de bloqueo producido por el uso durante períodos largos o en altas dosis de BNMD, ya sea administrados en infusión, o en bolos repetidos. Se trata de un proceso gradual, en forma de progresiva transición de paso desde un bloqueo de tipo despolarizante (en fase I), a un bloqueo de tipo no despolarizante (en fase II) (Fisher, 1999).

Química y relación estructura-actividad.

En términos generales, los BNMND derivan fundamentalmente de dos grupos químicos: las bencilisoquinolinas y los esteroides (Tabla I). Aunque algunos BNMND, como el alcuronio o el fazadinio no pertenecen a ninguno de estos dos grupos, su uso clínico fue en disminución por sus efectos colaterales y el desarrollo de nuevas drogas.

Tabla 2 Clasificación de los relajantes musculares no despolarizantes según su estructura química.

Bencilisoquinolinas	Esteroides
d-Tubocurarina, Atracurio, Doxacurio, Mivacurio Cisatracurio	Pancuronio Vecuronio Pipecuronio Rocuronio Rapacuronio

Las bencilisoquinolinas son compuestos con enlace éster que también pueden ser químicamente manipulados para sufrir un metabolismo o degradación más rápida, acortando su efecto bloqueador. Históricamente tuvieron tendencia a la liberación de histamina y producir hipotensión, pero ésta se ha minimizado o abolido en el rango de las dosis clínicas. La manipulación de la estructura química de las bencilisoquinolinas, se ha modificado en el sentido de aumentar la potencia, de tal modo que su principal inconveniente, la liberación de histamina, no ocurra del todo en el rango de las dosis clínicas (Fisher, 1999).

Los esteroides históricamente tuvieron tendencia al efecto vagolítico y producir taquicardia, pero ésta se ha minimizado o abolido en el rango de las dosis clínicas. El novedoso concepto de unir fragmentos similares a la acetilcolina a un esqueleto esteroideal, condujo al desarrollo de varios BNMND desde la síntesis del pancuronio en 1964, hasta la frustrada incorporación del rapacuronio en

1999. La manipulación de la estructura química de los aminoesteroides, se ha modificado eliminando algunos radicales, de tal modo que su principal inconveniente, el efecto vagolítico, no ocurra del todo en el rango de las dosis clínicas. El caso del vecuronio y el pipecuronio, con un gran margen de seguridad en este aspecto, y en menor grado del rocuronio (Grupo de expertos de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR), 2008).

Farmacocinética

El análisis farmacocinético comprende el estudio de los procesos de ciclo LADME (*Liberación, Absorción, Distribución, Metabolismo y Eliminación*), aplicado a los modelos que más se adaptan a los resultados experimentales.

La velocidad de desaparición de los BNM de la sangre se caracteriza por una fase inicial rápida, seguida de otra más lenta, adaptándose a modelos bi o tricompartmentales. La fase rápida corresponde en general a los procesos de distribución desde el compartimento central hacia los periféricos, y la fase lenta a los procesos de eliminación y metabolización, que se relaciona con el aclaramiento plasmático total (CL). Pero en algunos BNM como el atracurio y el cisatracurio, la biodegradación de la molécula pasa a tener cierto papel importante en la fase inicial, y en el mivacurio pasa a ser la principal determinante de la fase inicial (Cook, Freeman, & Lai, *Pharmacokinetics of mivacurium in normal patients and in those with hepatic or renal failure*, 1992).

Mediante modelos matemáticos, puede calcularse las vidas medias de ambas fases ($t_{1/2\alpha}$ y $t_{1/2\beta}$) y los volúmenes de distribución central (V_c) y total (V_{ss}); el V_c corresponde al volumen inicial en que se distribuye el BNM después de su administración endovenosa, y el V_{ss} corresponde al volumen del compartimento central más el de los compartimentos periféricos, que se conoce comúnmente como volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario. En términos

generales estos valores están poco influenciados por la edad o la técnica anestésica, pero la patología renal o hepática puede alterarlos en diferentes proporciones en los diferentes BNM (Warr, Thiboutot, Rose, Mehta, & Burry, 2011).

Todos los BNM se unen en forma reversible a las proteínas plasmáticas, especialmente a las albúminas, pero también a alfa-1 globulinas. En términos generales la disminución de la unión a proteínas de una droga resulta en un aumento del V_{ss} , pero como en la mayoría de los BNM es baja, solo del orden del 30 a 60%, los cambios en la unión a proteínas tienen un mínimo efecto en su distribución y los cambios en las concentraciones plasmáticas de proteínas conducen a cambios muy pequeños de la fracción libre de BNMND. En aquéllos en que la unión a proteínas es mayor, puede haber aumentos significativos de la fracción libre del fármaco, como en casos de hipoproteinemia o al usarse simultáneamente fármacos que utilizan los mismos sitios de unión (como los antiinflamatorios no esteroideos). En general no es influenciada por la insuficiencia renal severa o la cirrosis (Warr, Thiboutot, Rose, Mehta, & Burry, 2011).

Tabla 3 Valores medios de las variables farmacocinéticas más comunes de los BNM

BNM	V_c (L/kg)	V_{ss} (L/kg)	CL (mg/kg/min)	$t_{1/2\beta}$ (min)	Unión a Proteínas (%)
Alcuronio	0,15	0,35	1,3	143	40
Atracurio	0,05	0,20	6,6	21	51
Cisatracurio	0,05	0,25	6,8	22	
Doxacurio	0,08	0,23	2,5	76	42
Mivacurio		0,21	57	2,3	30
Pancuronio	0,10	0,26	1,8	132	29
Pipecuronio	0,11	0,31	2,8	137	30
Rocuronio	0,04	0,21	4,8	97	25
d-Tubocurarina	0,03	0,25	2,4	84	56
Vecuronio	0,07	0,46	4,5	71	30

Distribución.

Por tratarse de moléculas muy polarizadas, la difusión de los BNM es baja y su distribución se limita a un volumen aproximadamente equivalente al líquido extracelular (0.15 a 0.45 L/kg). Es así que en sujetos sanos estas drogas tienen similares volúmenes de distribución; los V_{ss} están limitados con algunas excepciones, a 0.2 – 0.3 L/kg y raramente exceden los 0.4 L/kg (28 litros en un adulto de 70 kg). (Bevan, Bevan, & Donati, 1988) Teniendo un CL relativamente bajo, los BNM son decisivamente dependientes de pequeños volúmenes de distribución para su rápida eliminación; si estas drogas fueran más ampliamente distribuidas, sus vidas medias de eliminación serían más prolongadas.

Los compuestos que poseen amonio cuaternario atraviesan las membranas lipoproteicas con gran dificultad. Moléculas tan grandes y ionizadas a pH fisiológico, atraviesan la barrera hematoencefálica en cantidades tan pequeñas, que no tienen significación clínica; esta es una propiedad decisiva de los BNM, ya que la ocupación de los receptores colinérgicos centrales causaría efectos colaterales indeseables. La barrera placentaria es menos eficiente y hay evidencia de que pequeñas cantidades pueden ser detectadas en la circulación fetal.

En la musculatura esquelética, los BNM escapan fácilmente desde los capilares hacia el líquido extracelular y alcanzan la placa motora por simple difusión a través de un gradiente de concentración acuosa. Este proceso es facilitado por la estructura del endotelio capilar en la musculatura esquelética, que está provista de numerosos poros intercelulares. También puede contribuir al rápido transporte de estas voluminosas moléculas ionizadas la pinocitosis, una característica muy particular de los capilares del músculo (Warr, Thiboutot, Rose, Mehta, & Burry, 2011).

Metabolismo.

El metabolismo es el principal responsable del aclaramiento de la succinilcolina, mivacurio, cisatracurio y el atracurio. La succinilcolina es hidrolizada muy rápidamente en el plasma por la colinesterasa plasmática. El mivacurio es hidrolizado *in vitro* a un 70-88% (Cook, Stiller, Weakly, & Chakravorti, 1989) y el doxacurio a un 6% (Basta, Savarese, & Ali, Clinical pharmacology of doxacurium chloride: a new long-acting nondepolarizing muscle relaxant, 1988) de la velocidad de la succinilcolina. El cisatracurio y el atracurio se degradan por eliminación de Hoffman, y el atracurio además por hidrólisis éster (Liu, Kruger, Weiss, & Roberts, 2012).

Los BNMND del grupo esteroide se metabolizan en el hígado por descarboxilación de los átomos de carbono 3 y 17 del núcleo esteroide, cuando hay algún grupo acetilo en aquel átomo de carbono, originando los desacetilmetabolitos correspondientes.

Eliminación.

Todos los BNM son eliminados por el riñón (orina) y/o por el hígado (bilis) en diferentes proporciones según el fármaco. Sin embargo, la eliminación renal es básica en todos los BNM; todos los otros aclaramientos, como el aclaramiento hepático, así como alto grado de metabolismo y/o degradación, son suplementarios y aditivos, y contribuyen secundariamente a acortar la duración del efecto. La succinilcolina es el BNM que menos depende de la función renal para su eliminación (Warr, Thiboutot, Rose, Mehta, & Burry, 2011).

Tabla 4 Resumen del metabolismo y la eliminación y de los BNM más usados en la actualidad

BNM	Metabolismo	Metabolitos	Eliminación	
			Riñón (%)	Hígado (%)
Succinilcolina	Colinesterasa Plasmática (98-99%)	Succinilmonocolina Colina	< 2%	0
Mivacurio	Colinesterasa Plasmática (95-99%)	Monoéster cuaternario Aminoalcohol cuaternario	< 5%	0
Atracurio	Eliminación de Hoffman (15%) Hidrólisis Ester (25%)	Laudanosino Monoacrilato cuaternario Alcohol cuaternario Acido cuaternario	60%	0
Cisatracurio	Eliminación de Hoffman (77%)	Laudanosino Monoacrilato cuaternario	16%	0
Vecuronio	Hígado (30-40%)	3-desacetilvecuronio 17-desacetilvecuronio 3,17-desacetilvecuronio	40-50%	50-60%
Rocuronio	Hígado	17-desacetilrocuronio 16-N-desalilrocuronio	< 10%	> 70%
Pancuronio	Hígado (10-20%)	3-desacetilpancuronio 17-desacetilpancuronio 3,17-desacetilpancuronio	85%	15%
Pipecuronio	Hígado (10%)	3-desacetilpipecuronio 17-desacetilpipecuronio 3,17-desacetilpipecuronio	> 90%	< 10%
Doxacurio	Ninguno	Ninguno	> 98%	< 10%
d-Tubocurarina	Ninguno	Ninguno	80%	20%

Farmacodinamia

Aunque las concentraciones plasmáticas de los BNM comienzan a caer inmediatamente después de su administración, el efecto de bloqueo tarda por lo menos 1 minuto en comenzar, aumenta y se mantiene a pesar de que las concentraciones plasmáticas siguen descendiendo. Esta especie de contradicción ocurre porque el sitio efector es la unión neuromuscular y no el plasma.

Para evitar este problema, se han desarrollado modelos farmacodinámicos que incorporan el retardo causado por la difusión del fármaco hacia y desde la unión neuromuscular, permitiendo estimar la concentración real de la droga en la unión neuromuscular, y derivar relaciones concentración-efecto verdaderas: la concentración plasmática 50 en estado de equilibrio estacionario ($C_{p_{ss50}}$) y la constante de transferencia (k_{eo}).

Además, debe considerarse la potencia del bloqueo a través del cálculo de la curva dosis respuesta, definir con precisión el tiempo de inicio de acción, duración de acción e índice de recuperación y precisar el bloqueo diferencial de los distintos grupos musculares.

Concentración plasmática 50 (C_{pss50}) y Constante de transferencia (k_{eo}):

Se trata de parámetros farmacodinámicos derivados de estudios en que se ha usado simultáneamente modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos. La C_{pss50} es la concentración de BNM en la unión neuromuscular que produce un 50% de disminución de la amplitud de la fuerza contráctil, medida mediante electromiografía del músculo aductor del pulgar después de una estimulación del nervio cubital. En farmacología experimental es la expresión de la potencia de un BNM. En términos generales, mientras menor es su valor, más potente es el fármaco.

La k_{eo} es la constante de velocidad para el equilibrio de la droga entre el plasma y la unión neuromuscular; es un valor teórico, pero que permite tener un indicador de la velocidad de instalación del bloqueo. Depende fundamentalmente de los parámetros circulatorios y del coeficiente de partición. En términos generales, cuanto menor es su valor, con más rapidez se inicia el efecto del BNM (Warr, Thiboutot, Rose, Mehta, & Burry, 2011).

Potencia del Bloqueo.

La intensidad del bloqueo neuromuscular es dependiente de la dosis pero esta relación no es lineal. La curva obtenida al administrar un BNM y medir su efecto se llama curva dosis-respuesta. Los resultados son muy variables según el grupo estudiado, los agentes anestésicos usados, el instrumento utilizado (mecanomiografía, electromiografía o acelerografía) y el modelo de estimulación (frecuencia y duración del estímulo). La potencia de un relajante muscular se mide mediante la dosis efectiva 50 (DE_{50}), que corresponde a la dosis que produce una depresión del 50% de la respuesta al estímulo único. La curva

dosis-respuesta de los relajantes musculares es una curva sigmoidea, en la cual la DE₅₀ se sitúa en su porción media que es lineal.

Otro punto importante de la curva dosis repuesta es la dosis efectiva 95 (DE₉₅), que es más útil desde el punto de vista clínico, pues corresponde a la dosis que produce una depresión del 95% de la respuesta al estímulo único, lo que es más concordante con las necesidades de relajación clínica.

El doxacurio es el más potente, y el rocuronio el menos potente. El vecuronio, pancuronio, pipecuronio y el cisatracurio, tienen una potencia similar, así como el atracurio con la succinilcolina (Warr, Thiboutot, Rose, Mehta, & Burry, 2011).

Tabla 5 Dosis Efectiva 50 y Dosis Efectiva 95 de los diferentes relajantes musculares y su relación de potencia con respecto al relajante más potente: el doxacurio

BNM	DE₅₀ (mg/kg)	DE₉₅ (mg/kg)	RELACION DE POTENCIA
Doxacurio	0,012	0,024	1
Pipecuronio	0,021	0,042	2
Vecuronio	0,027	0,043	2
Cisatracurio	0,029	0,048	2
Pancuronio	0,036	0,067	3
Mivacurio	0,039	0,075	3
Alcuronio	0,110	0,220	9
Atracurio	0,120	0,210	10
Succinilcolina		0,200	10
Metocurina	0,140	0,300	11
Rocuronio	0,147	0,305	12
d-Tubocurarina	0,230	0,480	19
Rapacuronio	0,330	0,520	27
Galamina	1,300	2,820	108

Inicio de acción.

El inicio de acción de un BNM, se define como el tiempo transcurrido entre el comienzo de la administración endovenosa (que debe hacerse en 5 segundos), hasta que se logra el mayor bloqueo (cuando es menor de 95%), o hasta que se logra un bloqueo de 95% (cuando se llega a un bloqueo de 95% o más). El

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

tiempo requerido para producir 100% de depresión de la respuesta a un estímulo no se relaciona con el bloqueo máximo, que se produce antes, cuando ocurre la máxima ocupación de receptores en la unión neuromuscular.

El tiempo de inicio de acción depende principalmente de características propias del paciente como el débito cardiaco, el tiempo circulatorio y el flujo sanguíneo muscular. Características propias del relajante, como la potencia (DE_{50}), la afinidad por el músculo y la difusión (k_{e0}), son menos importantes.

El tiempo de inicio de acción de los BNMND esteroidales y bencilisoquinoleínicos (Kopman, Pancuronium, gallamine and d-tubocurarine compared: is speed of onset inversely related to drug potency? , 1989) es proporcional a su potencia: a menor potencia, menor tiempo de inicio de acción y viceversa. Debe haber más del 75% de receptores ocupados para producir signos clínicos de bloqueo, por lo que el número de moléculas de un BNMNM que tienen que llegar a la hendidura sináptica para producir cierto grado de bloqueo es relativamente constante. Una droga menos potente (como el rocuronio), es administrada en una dosis relativamente alta ($DE_{95} = 0.3 \text{ mg/kg}$); sin embargo hay un gran número de moléculas disponibles para difundir más rápidamente hacia la unión neuromuscular, que el menor número de moléculas aportados por una droga más potente (como el doxacurio), que es administrada en dosis más bajas ($DE_{95} = 0.025 \text{ mg/kg}$). De este modo, es más probable que un BNMND menos potente tenga un tiempo de inicio de acción más corto.

Así como la potencia tiene relación con el tiempo de inicio de acción, también es importante el tiempo en que la droga alcanza el equilibrio entre el plasma y la unión neuromuscular (k_{e0}): un equilibrio rápido, acorta el tiempo de inicio.

El aumento de la dosis ha sido utilizado para disminuir los tiempos de inicio de acción en BNM, sin embargo, algunos pacientes pueden presentar efectos secundarios que no aparecen con dosis habituales y todos prolongan el bloqueo. Se ha usado hasta 8 DE_{95} de vecuronio (Bowman, Denissen, & Feldman,

Neuromuscular blocking agents, past, present and future. The onset of neuromuscular blockade, 1990), disminuyendo el tiempo de inicio de acción en 1 minuto (2.5 a 1.5 minutos), y 4 DE₉₅ de rocuronio, disminuyendo el tiempo de inicio a niveles de la succinilcolina (de 1.5 a 1 minuto), pero en ambos casos a expensas de una larga y variable duración del bloqueo, que convierte un útil y versátil BNMMD de duración intermedia, en un relajante de larga duración con un espectro reducido de indicaciones, agregando en el caso del rocuronio un moderado efecto vagolítico.

La velocidad con que los BNM alcanzan el sitio efector depende del débito cardiaco y el flujo sanguíneo muscular. La disminución del débito cardiaco que ocurre con el envejecimiento es responsable del aumento del tiempo de inicio de acción de la mayoría de los BNM; el efecto beta bloqueador adrenérgico del esmolol produce el mismo efecto (Szmuk, Ezri, Chelly, & Katz, 2000). El aumento del débito cardiaco producido por pequeñas dosis de efedrina, produce una disminución del tiempo de inicio del rocuronio (Muñoz, González, Dagnino, González, & Pérez, 1997). Por otra parte, los músculos más perfundidos (como el diafragma), se relajan antes que los menos perfundidos (como el aductor del pulgar) (Ghai, Makkar, & Wig, 2006).

El agente inductor también puede modificar el tiempo de inicio de acción; existe una correlación entre la hipotensión y el inicio del bloqueo. Con el etomidato se logran tiempos de inicio más cortos que con tiopental y propofol.

Los BNM pueden ser clasificados de acuerdo a su rapidez de inicio de acción en tres grupos: de inicio de acción corto (1 a 1.5 minutos), intermedio (2 a 2.5 minutos) y largo (3.5 a 5 minutos) (Fisher, 1999).

Tabla 6 Clasificación de los BNM según su tiempo de inicio de acción (Tiempo de inicio en minutos después de una dosis de intubación).

CORTO		INTERMEDIO		LARGO	
Succinilcolina	1	Atracurio	2,5	Pancuronio	3,5
Rocuronio	1,5	Vecuronio	2,5	Pipecuronio	3,5
		Mivacurio	2,5	d-Tubocurarina	3,5
				Cisatracurio	5
				Doxacurio	6

La única situación clínica que requiere de un breve tiempo de inicio de la relajación muscular es la inducción rápida en el paciente con estómago lleno. En el resto de los casos, es un factor secundario y toda anestesia puede ser inducida con BNMND, independientemente de su tiempo de inicio de acción, tanto para la intubación como para el mantenimiento de la relajación. La mayoría de las veces la elección de la droga va a depender de otros factores.

La succinilcolina es el relajante muscular de más corto inicio de acción, por lo que se ha usado tradicionalmente en los pacientes con mayor riesgo de aspiración, ya sea por estómago lleno real o virtual. Con las dosis de intubación habitual de 1 mg/kg (5 DE₉₅), su tiempo de inicio es de 1 minuto. Sin embargo, existe una gran tendencia a sustituir esta droga por estar asociada frecuentemente a efectos indeseables o potencialmente peligrosos (Tran, Newton, Mount, Lee, Wells, & Perry, 2015).

Duración de acción.

La duración clínica de un BNM se define como el tiempo transcurrido entre el final de su administración endovenosa y la recuperación del 25% de la altura de la respuesta al estímulo único. Puede medirse también la duración hasta el 10% o el 50% de recuperación: se habla entonces de duración T10, T25 o T50. La duración total es el tiempo transcurrido entre el final de su administración endovenosa y la recuperación del 80% de la relación T₄/T₁ del tren de 4 estímulos, que se correlaciona con índices clínicos de recuperación (capacidad vital y fuerza inspiratoria normal). La recuperación total verdadera sin embargo

ocurre cuando hay una recuperación del 90% de la relación T_4/T_1 del tren de 4 estímulos, debido a que los músculos que protegen la vía aérea son muy sensibles al bloqueo residual y pueden predisponer a la aspiración de contenido gástrico. (Eriksson, Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: Simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers, 1997)

La duración de un BNM depende de una serie de variables: la edad, estados patológicos que interfieran con su metabolismo o eliminación, los agentes anestésicos inhalatorios, el uso concomitante de succinilcolina o de otros relajantes, la temperatura corporal, el embarazo, el estado ácido básico, la obesidad, el uso concomitante de drogas que pudieran interactuar con los bloqueadores, etc.

A diferencia de lo que ocurre en el inicio de acción, la duración de acción depende más de las concentraciones plasmáticas de BNM, lo que a su vez depende de la distribución, el metabolismo y la eliminación.

Los BNM pueden ser clasificados de acuerdo a su duración de acción en tres grupos: de duración corta (10 a 20 minutos), intermedia (30 a 60 minutos) y larga (120 a 180 minutos) (Fisher, 1999).

Tabla 7 Clasificación de los RM según su duración de acción (Tiempo de duración clínica en minutos después de una dosis de intubación).

CORTA		INTERMEDIA		LARGA	
Succinilcolina	5-10	Atracurio	40-50	Pancuronio	60-80
Mivacurio	15-20	Vecuronio	35-45	Pipecuronio	80-120
		Rocuronio	30-60	Doxacurio	85-125
		Cisatracurio	40-50	d-Tubocurarina	60-100

Respuesta de los diferentes grupos musculares.

Los diferentes grupos musculares tienen diferente sensibilidad a los BNM, existiendo una amplia variedad de respuesta en cuanto al inicio y duración de

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

acción en los diferentes músculos (Naguib, Kopman, & Ensor, 2007). Los grupos musculares más sensibles en orden decreciente son: ojo, cabeza y cuello; luego los músculos del abdomen y las extremidades, sin diferencia entre las superiores e inferiores; más resistentes son los músculos intercostales y de la cara, y lejos el más resistente es el diafragma. La recuperación de la fuerza muscular ocurre generalmente en orden inverso. El comportamiento de las cuerdas vocales es difícil de evaluar pues es diferente con los diversos BNM.

En general los BNM bloquean antes los músculos de la laringe que los músculos de las extremidades, pero esto es especialmente llamativo con la succinilcolina. El efecto práctico de este hecho, es que pueden obtenerse buenas condiciones de intubación antes de estar completamente paralizado el aductor del pulgar, puesto que la parálisis de las cuerdas vocales precede a la del aductor del pulgar, pero ésta no es una técnica recomendable en pacientes con estómago lleno. Por el contrario, como el bloqueo máximo es menos intenso en las cuerdas vocales, el aductor del pulgar puede estar completamente paralizado con una dosis insuficiente para producir parálisis total en los músculos de la laringe.

El diafragma es el músculo más resistente al bloqueo. Requiere un 90% o más de receptores ocupados para producir parálisis y tiene un comportamiento muy particular: se relaja más rápidamente que el aductor del pulgar, se recupera más rápidamente que el aductor del pulgar y necesita una mayor dosis para igual profundidad de relajación (Hemmerling, Schmidt, & Wolf, 2000). Esto ocurre tanto con los BNMD como con los BNMND. Este gran margen de seguridad del diafragma, hace que pueda contraerse cuando los músculos de las extremidades y la vía aérea superior están aún bloqueados.

Se ha atribuido esta diferencia de respuesta al variable flujo sanguíneo que irriga los diferentes músculos, lo que origina variables tiempo de equilibrio en el sitio efector. También se ha tratado de explicar el hecho por diferencias morfológicas entre las fibras musculares o diferencias ultra estructurales entre las uniones neuromusculares. Las placas motoras del diafragma y el aductor del pulgar son

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

muy diferentes: la mayor superficie de contacto de las membranas postsinápticas del diafragma, sugiere un acceso más rápido de la droga.

El efecto práctico de este hecho es que en intervenciones que requieren un bloqueo profundo, debe usarse el conteo post-tetánico y no tren de cuatro estímulos en el aductor del pulgar para monitorizar la relajación abdominal. Por el contrario, una recuperación de los 4 estímulos del tren de cuatro a nivel del pulgar, asegura que en la musculatura respiratoria ha ocurrido una recuperación completa (Fisher, 1999).

Formas de Administración y Dosis

Tradicionalmente los BNM han sido administrados en forma de bolos para la intubación endotraqueal, y dosis suplementarias en bolos para mantener la relajación en forma intermitente, manteniendo el tren de 4 estímulos en 1 a 2 respuestas.

En términos generales, la dosis de intubación corresponde a 2 DE₉₅, con lo que se logra habitualmente buenas condiciones para efectuar la maniobra. Sin embargo esto es relativo; en pacientes con estómago lleno se usan 5 DE₉₅ de succinilcolina para disminuir al máximo el tiempo de inicio de acción, en cambio los pacientes electivos pueden ser intubados perfectamente con 1 DE₉₅, especialmente si se usan opioides asociados al agente inductor. El uso de un estimulador de nervio periférico permite ajustar la dosis en forma individual. Si la tráquea ya ha sido intubada sin relajación o con la ayuda de succinilcolina, la dosis de BNMND necesaria para producir relajación clínica es mucho menor que la dosis de intubación, bastando muchas veces incluso con dosis levemente inferiores a 1 DE₉₅. Las dosis de mantenimiento de los BNMND fluctúan entre el 20 y 30% de la dosis inicial en el caso de los agentes de larga duración, y el 35 a 50% en el de los de duración intermedia y corta.

Una forma de administración muy popular durante muchos años fue la dosis de cebado (priming), para disminuir el tiempo de inicio de acción de los BNMND y competir con la succinilcolina en la inducción en secuencia rápida. Consiste en administrar el relajante en forma dividida, dando primero una pequeña cantidad, y luego de un intervalo, el resto de la dosis (Foldes, 1984). El efecto se consigue efectivamente, administrando alrededor de un 10% de la dosis de intubación, y 3 a 4 minutos después el resto de la dosis de intubación, y fue avalado por un gran número de publicaciones en distintos BNMND (Abdullatif & Absood, 1986). El principio se basa en el gran margen de seguridad en relación a los receptores que deben ser bloqueados para producir relajación muscular: la primera dosis, produce una ocupación de gran número de receptores que, sin producir relajación muscular, deja la placa motora lista para bloquearse mucho más rápidamente con la segunda dosis.

Sin embargo, la dosis de cebado puede producir por sí misma una serie de inconvenientes, que incluso pueden contraindicar su uso en el grupo de pacientes que más se beneficiaría con la técnica. La dosis de cebado necesaria para acortar significativamente el tiempo de inicio de acción está asociada a una inaceptablemente alta incidencia de efectos no placenteros y potencialmente peligrosos (caída de párpados, diplopía, dificultad para tragar y dificultad respiratoria). Se ha demostrado que la dosis de cebado puede comprometer los mecanismos de protección de la vía aérea, (Mahajan & Laverty, Lung function after vecuroniumpretreatment in young healthy patients, 1992) producir una significativa debilidad muscular que puede traducirse en compromiso de los volúmenes y capacidades pulmonares, y de la saturación de oxígeno (Mahajan, Hennessy, & Aitkenhead, Effect of priming dose of vecuronium on lung function in elderly patients, 1993). La dosis de cebado puede ser útil para disminuir el tiempo de inicio de acción excesivamente largo de algunos BNMND; por ejemplo, una dosis de 0.01 mg/kg de Cisatracurio administrada 3 minutos antes de la dosis de intubación disminuye el tiempo de inicio de acción de 5 a 3 minutos y brinda condiciones de intubación satisfactorias a los 2 minutos (Hoffmann, Schwarz, & Ruoff, 1999).

Otra forma de administración que ha demostrado ser eficiente, en acortar el período entre la administración del agente de inducción y la intubación; es la temporización (timing). Consiste en administrar la dosis completa de intubación del BNMND elegido antes del agente inductor, ganándose algunos segundos en el período en que el paciente permanece inconsciente y sin aislar la vía aérea. El rocuronio administrado en esta forma acerca su tiempo de inicio al de la succinilcolina, pero mantiene la diferencia estadística significativa, a pesar de lo cual las condiciones de intubación son iguales (Nelson, Morell, & Butterworth, 1997).

La aparición de BNMND de metabolización rápida como el mivacurio, o con biodegradación independiente de los órganos como el atracurio y cisatracurio, así como el desarrollo de técnicas anestésicas exclusivamente endovenosas (TIVA), han contribuido a la popularizar su uso en infusión, que permite un bloqueo más estable, evitando la aparición de montes y valles en la relajación. Pero la forma más generalizada y rutinaria de administración sigue siendo en bolos.

Tabla 8 Dosis de las diferentes formas de administración

BNM	DE₉₅ (mg/kg)	Intubación (mg/kg)	Cebado (mg/kg)	Mantenimiento (mg/kg)
Succinilcolina	0,200	1,0 - 1,5	---	---
Mivacurio	0,067	0,2	0,02	0,05
Atracurio	0,210	0,5	0,05	0,1
Cisatracurio	0,048	0,15	0,01	0,02
Vecuronio	0,043	0,1	0,01	0,02
Rocuronio	0,305	0,6	---	0,1
Pancuronio	0,067	0,1	---	0,15
Pipecuronio	0,042	0,1	---	0,01
Doxacurio	0,024	0,05	---	0,005 - 0,01
d-Tubocurarina	0,480	0,6	---	0,1

Indicaciones

Los BNM son utilizados actualmente dentro y fuera de las salas de operaciones. En el ámbito de la cirugía se usan fundamentalmente con 3 propósitos:

1. Proveer condiciones de intubación buenas y atraumáticas: Salvo casos especiales, en manos medianamente experimentadas, una gran mayoría de los pacientes pueden ser intubados sin requerir la ayuda de BNM, especialmente cuando se usa una inducción pesada con propofol y opioides. Sin embargo, se ha demostrado que se requieren altas dosis de agentes inductores, que pueden causar efectos colaterales y, a pesar de todo, hasta en un 20% de los pacientes no se obtienen condiciones aceptables (Stevens & Wheatley, 1998). Además, malas condiciones de intubación aumentan el riesgo de daño de las cuerdas vocales y la laringe, por lo que este tipo de inducción no debe ser considerada como una alternativa al uso de BNM.

2. Proveer parálisis muscular cuando ésta es requerida por el cirujano durante una operación: Durante la cirugía, la relajación muscular facilita la realización de intervenciones cada vez más complicadas. Esto ha permitido llevar a cabo procedimientos sin la necesidad de una depresión profunda del sistema nervioso central durante períodos prolongados.

Los BNM son fármacos de enorme eficacia y de amplio margen terapéutico, lo cual no condiciona su empleo sistemático. Muchos de los usos que se les han dado son resultado de antiguas costumbres que no se justifican en la actualidad. Considerados como piedra angular de la anestesia desde su introducción en 1942, hoy en día debe por lo menos cuestionarse su uso rutinario (Grayling & Sweeney, 2007).

3. Facilitar el control de la ventilación:

Aunque es evidente que puede ventilarse mecánicamente a los pacientes sin BNM, el uso de éstos en el intraoperatorio permite un control total de volúmenes y frecuencias, de modo que no interfieran con la cirugía. Se evita también la hiperventilación extrema que habitualmente debe realizarse para anular el esfuerzo inspiratorio

Efectos Colaterales.

Efectos cardiovasculares.

Los efectos cardiovasculares de los relajantes musculares derivan de su falta de especificidad por los receptores nicotínicos colinérgicos de la placa motora, aunque en los últimos años se ha introducido agentes cada vez más seguros. Su semejanza estructural con mediadores como la acetilcolina, hace que tengan acción en otros territorios, y su capacidad de liberar histamina u otras sustancias vasoactivas puede producir una serie de efectos clínicos indeseados. Los efectos cardiovasculares de los relajantes musculares no despolarizantes pueden deberse a uno o una combinación de los siguientes factores (Ostergaard, Engbaek, & Viby Mogensen, 1989):

1. Bloqueo de los receptores muscarínicos: Efecto vagolítico (taquicardia). Para medir y establecer un margen de seguridad de los BNM con relación a su efecto vagolítico por bloqueo de los receptores muscarínicos, se utiliza la relación dosis efectiva 50 para el bloqueo vagal ($DE_{50} BV$)/ dosis efectiva 95 para el bloqueo neuromuscular ($DE_{95} BNM$). La dosis DE_{50} para el bloqueo vagal corresponde a la dosis de relajante necesaria para elevar en un 50% la frecuencia cardiaca. La dosis DE_{95} para bloqueo neuromuscular es la dosis necesaria para producir una depresión de un 95% de la respuesta del aductor del pulgar ante un estímulo eléctrico estandarizado en el nervio cubital. Los efectos colaterales están ausentes en la práctica clínica si el margen de seguridad es mayor de 5; son débiles si la relación es 3 a 4, moderados si es 2 o 3 y son prominentes si es 1 o menos. Mientras mayor sea la relación $DE_{50} BV / DE_{95} BNM$, menor es el efecto vagolítico.

Tabla 9 Comparación del efecto vagolítico de los BNMND; relación DE50 para bloqueo vagal / DE95 para bloqueo neuromuscular

BNM	DE₉₅ BNM (mg/kg)	DE₅₀ BV (mg/kg)	RELACIÓN DE₅₀ BV / DE₉₅ BNM
Pancuronio	0,06	0,18	3
Rocuronio	0,30	2,10	7
Atracurio	0,25	4,00	16
Vecuronio	0,05	1,00	20
Cisatracurio	0,05	1,35	27

El estándar de comparación es el vecuronio, que tiene una relación de 20, lo que significa que deben administrarse 20 DE₉₅ para aumentar la frecuencia cardiaca en 50%. La falta total de efectos vagolíticos y simpaticomiméticos de algunos agentes como el vecuronio y el pipecuronio, hace que se manifiesten los efectos bradicardizantes de algunas drogas, como es el caso de los opiáceos a altas dosis o el etomidato.

2. Bloqueo ganglionar: Efecto gangliopléjico (hipotensión). El efecto gangliopléjico producido por el bloqueo de los receptores nicotínicos del ganglio autonómico, produce un deterioro de los reflejos autonómicos desencadenados durante la cirugía, lo que puede traducirse clínicamente en una hipotensión intraoperatoria. La forma de medir el margen de seguridad de los BNM con relación a su efecto bloqueador ganglionar en animales de experimentación es con la relación dosis efectiva 50 para bloqueo ganglionar (DE₅₀ BG) / dosis efectiva 95 para bloqueo neuromuscular (DE₉₅ BNM). La DE₅₀ BG se determina mediante la contracción de las membranas nictitantes del gato a nivel preganglionar y post ganglionar.

Tabla 10 Comparación del efecto gangliopléjico de los BNMND; relación DE50 para bloqueo ganglionar / DE95 para bloqueo neuromuscular

BNM	DE₉₅ BNM (mg·kg⁻¹)	DE₅₀ BG (mg·kg⁻¹)	RELACION DE₅₀ BG / DE₉₅ BNM
d-Tubocurarina	0,51	1,5	2,94
Alcuronio	0,25	4,5	18,0
Vecuronio	0,056	5	89,2
Metocurina	0,28	5,2	18,6
Atracurio	0,28	10	35,7
Pancuronio	0,07	23	328,6

3. Aumento de la liberación de noradrenalina: Efecto simpaticomimético (hipertensión).
4. Bloqueo de la recaptación de noradrenalina: Efecto simpaticomimético (hipertensión).
5. Liberación de histamina: Efecto vasodilatador (hipotensión). Entre el 8 y 73% de los pacientes sometidos a anestesia general presentan algún grado de liberación de histamina debido a alguna de las drogas usadas durante la anestesia. Los BNMND del grupo de las bencilisoquinolinas han tenido una especial tendencia a producir liberación de histamina. El mivacurio, el atracurio y la d-tubocurarina aumentan significativamente los niveles de histamina después de 1 (370%, 234% y 252% respectivamente) y 3 minutos (223%, 148% y 157% respectivamente) de su administración endovenosa. Esto se correlaciona con cambios paralelos significativos de aumento de la frecuencia cardiaca y disminución de la presión arterial media. Con el aumento de la potencia del doxacurio y el cisatracurio, se logró que no liberaran histamina en dosis clínicas.

Este tipo de liberación de histamina se trata de una exageración del efecto farmacológico: no está mediada por anticuerpos y no necesita de una exposición previa. Su traducción clínica es generalmente menos severa que

una reacción inmunológica, pues la liberación de histamina es menos masiva.

En el paciente anestesiado la histamina puede producir una serie de efectos clínicos, entre otros: disminución de la presión arterial debido a una poderosa acción vasodilatadora sobre las arteriolas periféricas presumiblemente por un efecto directo de relajación sobre los receptores h_1 y h_2 de la musculatura lisa vascular; alteración del inotropismo y cronotropismo por acción sobre receptores h_2 ; incrementos en el flujo coronario, el potasio y las catecolaminas; broncoconstricción en individuos susceptibles; eritema de la piel de cara, cuello y parte superior del tórax. La manifestación más leve es exclusivamente cutánea y cercana al sitio de punción venosa.

La liberación de histamina es favorecida por la administración rápida del bolo y por antecedente de paciente atópico. Puede ser reducida disminuyendo la velocidad de inyección del BNM y prevenido con una profilaxis de bloqueadores h_1 y h_2 . Su efecto hipotensor es dosis dependiente pero no es aditivo al dividir la dosis; con dosis subsecuentes se observa una clara taquifilaxia al efecto liberador de histamina. Los signos clínicos de eritema cutáneo, urticaria y broncoespasmo, y los cambios hemodinámicos asociados a la liberación de histamina, están relacionados con aumento de niveles de más de 200% y coinciden con los niveles más altos de la droga en la sangre.

El margen de seguridad de los BNM con relación a la liberación de histamina se mide con la relación dosis efectiva 50 para liberación de histamina (DE_{50} LH) / dosis efectiva 95 para bloqueo neuromuscular (DE_{95} BNM). La DE_{50} LH corresponde a la dosis de BNM que en el 50% de los pacientes sube la tasa de histamina al doble de las concentraciones habituales al ser administrado rápidamente en bolo.

Tabla 11 Comparación del efecto liberador de histamina de los BNMND; Relación DE50 para liberación de histamina / DE95 para bloqueo neuromuscular

BNM	DE ₉₅ BNM (mg/kg)	DE ₅₀ LH (mg/kg)	RELACIÓN DE ₅₀ LH / DE ₉₅ BNM
d-Tubocurarina	0,480	0,3 – 0,5	0,6 – 1,0
Atracurio	0,210	0,3 – 0,5	1,5 – 2,5
Mivacurio	0,075	0,2 – 0,24	2,0 – 3,0
Doxacurio	0,024	>0,08	>4,0
Cisatracurio	0,048	>0,4	>8,0

Efectos sobre la presión intracraneana.

Los relajantes musculares son seleccionados en los pacientes neuroquirúrgicos y neurovasculares, más que nada pensando en sus potenciales efectos cardiovasculares: debe evitarse los agentes que causan aumento o disminución de la presión arterial. En términos generales, los relajantes más liberadores de histamina y que producen más hipotensión, tienen un mayor potencial de elevar la presión intracraneana. El vecuronio como relajante de duración intermedia, y el pipecuronio y doxacurio como relajantes de larga duración son los más indicados en pacientes neuroquirúrgicos. Durante el intraoperatorio no interfieren con la presión intracraneana (Fisher, 1999).

Efectos sobre la presión intraocular.

Los bloqueadores no despolarizantes en términos generales, disminuyen la presión intraocular, por la disminución de la presión ejercida por los músculos extraoculares sobre el globo ocular. Sin embargo, el efecto de estas drogas sobre la presión intraocular es mucho menos importante que el de otros agentes o el de la ventilación. La d-tubocurarina el pancuronio y el rocuronio disminuyen la presión intraocular; los resultados con el vecuronio son contradictorios: algunos la disminuyen y otros no la modifican; el atracurio no la modifica significativamente (Schneider, Stirt, & Finholdt, 1986).

Inhibición de la colinesterasa plasmática.

Se trata de un efecto autonómico a nivel de receptores colinoceptivos esteráticos ubicados en las colinesterasas. Debido a su semejanza estructural con la

acetilcolina, los BNM pueden unirse a los sitios activos de las colinesterasas, pudiendo inhibir la colinesterasa humana de la unión neuromuscular y de los glóbulos rojos (acetilcolinesterasa), o la colinesterasa del plasma (butirilcolinesterasa). Estas enzimas juegan un importante rol en la regulación de la secuencia despolarización-repolarización de la membrana postsináptica, esencial para la transmisión neuromuscular. El pancuronio es el bloqueador más potente de los sitios esteráticos de la colinesterasa plasmática, y puede producir una prolongación del bloqueo de la succinilcolina y el mivacurio (Fisher, 1999).

Alergia.

Existen reportes de reacciones alérgicas prácticamente para todos los BNM. La incidencia comunicada es variable de un país a otro, debido probablemente a su distinta frecuencia de uso y a diferencias propias de las poblaciones estudiadas. Las reacciones anafilácticas a los BNM son mediadas por IgE, sin activación de la vía del complemento, y sus manifestaciones clínicas son generalmente más graves que en las reacciones anafilactoideas. Las reacciones anafilactoideas probablemente no son inmunes, sino que representan un respuesta farmacológica exagerada poco común, en individuos especialmente sensibles (Basta, Modulation of histamine release by neuromuscular blocking drugs, 1992).

MONITORIZACIÓN DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR (MBNM)

Principios fundamentales de la estimulación de nervios periféricos

La MBNM se basa en el registro de respuestas musculares evocadas (valoración de la contracción muscular) ante un estímulo eléctrico a un nervio motor periférico fácilmente accesible. Si el estímulo es máximo todas las fibras inervadas por el nervio correspondiente sufrirán la contracción y ésta servirá para monitorizar el grado de BNM, que será más profundo cuando el número de fibras que respondan sea mínimo (Viby Mogensen, 2000).

Para comprender las respuestas obtenidas hay que considerar una serie de factores:

1. La reacción de la unión neuromuscular ante un estímulo eléctrico es del tipo "todo o nada", es decir que puede contraerse o no, pero cuando se contrae lo hace al máximo.
2. La respuesta de un músculo a un estímulo depende del número de miocitos que se contraen (la resultante de la unión de las contracciones de los miocitos no bloqueados).
3. Durante una estimulación nerviosa la fuerza de la contracción muscular aumenta conforme se incrementa la intensidad del estímulo hasta alcanzarse una fase de meseta cuando son estimulados todos los axones. Se obtiene entonces la intensidad supra máxima y la respuesta muscular no aumenta más aunque se incremente la intensidad del estímulo (esta intensidad varía dependiendo de los nervios y de los pacientes). El estímulo eléctrico debe ser supra máximo (55 a 60 mA en el nervio cubital), es decir, al menos un 20-25% más intenso que el necesario para provocar una respuesta (asegura la participación del músculo no bloqueado), y ser monofásico y rectangular (onda cuadrada, continua y sostenida), ya que los bifásicos producen potenciales de acción repetitivos en el nervio motor (Kopman & Lawson,

Milliamperage requirements for supramaximal stimulation of the ulnar nerve with surface electrodes, 1990).

4. La duración ideal del estímulo es de 0.2-0.3 ms (habitualmente 0.2 ms), ya que superior a 0.5 ms puede estimular al músculo directamente o causar potenciales de acción repetitivos. En este caso la duración del impulso excede el periodo refractario del nervio (0.5-1 ms) (Viby Mogensen, 2000).

Parámetros utilizados durante la estimulación

La estimulación de un nervio periférico provocará la contracción de las fibras musculares inervadas por el mismo. Esta estimulación se realizará con una intensidad de corriente adecuada (suficiente y segura), durante un tiempo adecuado y con una frecuencia determinada. Los parámetros variarán necesariamente en función del método elegido para monitorizar la respuesta muscular; la resistencia o la forma de onda serán independientes de la monitorización y/o dependerán de otros factores (Ghai, Makkar, & Wig, 2006).

El valor de la intensidad se mide en miliamperios (mA), sin embargo es necesario saber el área del electrodo utilizado pues lo verdaderamente representativo es la densidad de corriente. Veinte mA no producen la misma despolarización con electrodos de 50 cm² que con electrodos de 5 cm².

La intensidad del estímulo dependerá de la duración del mismo y de la corriente eléctrica, que estará limitada por seguridad como máximo a 60-80 mA. Si aumentamos la intensidad produciremos una despolarización en un mayor número de fascículos musculares (sumación espacial), lo que conlleva una mayor fuerza muscular. Así, hasta alcanzar la intensidad máxima en que se despolarizan todas las unidades motoras (Grupo de expertos de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR), 2008).

Es importante que el estímulo mantenga una corriente constante, ya que ésta y no el voltaje determinan la estimulación nerviosa. Con tiempos de estímulo mayores de 200 ms e intensidad de corriente mayor de 40 mA es posible que se presente una contracción muscular por estímulo directo (Kopman, Can conventional peripheral nerve stimulators induce direct muscle depolarization?, 2006). Esto es particularmente frecuente con tiempos de estimulación superiores a 500 ms que sobrepasen el periodo refractario (Viby Mogensen, 2000). Por esto, la mayoría de autores coinciden en que la duración del estímulo debe ser menor de 300 ms, recomendándose habitualmente 200 ms (Ghai, Makkar, & Wig, 2006).

El impulso será monofásico y rectangular manteniendo durante toda la duración del mismo igual intensidad, dando como resultado gráfico una onda cuadrada (Ghai, Makkar, & Wig, 2006).

La forma del pulso debe ser de pendiente muy pronunciada para evitar que los canales lentos de activación de sodio se empiecen a cerrar cuando aún no se hayan abierto todos, lo que podría provocar la no aparición del potencial de acción.

La carga del pulso está determinada por la anchura del pulso y la intensidad. Con impulsos de menor duración deberemos de aplicar estímulos de mayor intensidad para conseguir la misma respuesta. Esto es cierto hasta duraciones del pulso de aproximadamente 1 ms, a partir de los cuales no se requiere aumentar la intensidad para conseguir un potencial de acción. Si utilizáramos anchuras de pulso menores de 0.1 ms necesitaríamos intensidades muy altas que incluso equipos actuales no nos podrían proporcionar. Anchuras superiores a 0.4 ms producen una sensación de calambre desagradable para el paciente; en la actualidad se suelen utilizar anchuras de entre 0.2-0.3 ms Una duración mayor de 0.5 ms puede producir disparos repetitivos (el estímulo genera dos potenciales de acción porque se supera el periodo refractario del axón estimulado) (Ghai, Makkar, & Wig, 2006).

La frecuencia determina lo que se denomina sumación temporal de la contracción muscular. Cuando se necesita más fuerza se produce un mayor número de descargas de manera que suman las contracciones hasta que se produce la tetanización del músculo. Para conseguir la tetanización es importante conocer el tiempo aproximado de duración de la contracción para aplicar el siguiente estímulo antes de que se inicie la fase de relajación.

Es importante que la resistencia sea la mínima posible y que no varíe durante la monitorización; dependerá fundamentalmente de una correcta colocación de los electrodos y de sus características, así como de la temperatura del paciente. La temperatura del lugar donde se colocan los electrodos del neuroestimulador, es importante y debe ser lo más cercana posible respecto a la central, no debiendo ser menor de 32°C, ya que el frío aumenta notablemente la resistencia de la piel y además produce alteraciones en la función pre y postsináptica (Heier & Caldwell, 2006).

Mecanismos del "fade" y de la facilitación posttetánica.

El "fade" o desaparición gradual de la respuesta, es la disminución de la contracción muscular con la estimulación rápida y repetitiva. Cuando se utilizan BNMND, el número de receptores de Ach libres en la membrana postsináptica disminuye. Esto conlleva una disminución del margen de seguridad de la transmisión neuromuscular produciendo una disminución de la contracción muscular. Se observa cuando se monitoriza con los modos de TOF, estímulo tetánico, cuenta posttetánica (PTC) y DBS. También es debida a la depleción parcial de las reservas de Ach por el efecto presináptico de los BNMNDs. Cuanto mayor sea la frecuencia de estimulación tanto mayor será la rapidez con que se vacíen los depósitos. La estimulación de alta frecuencia produce una gran liberación de Ach desde los depósitos de disponibilidad inmediata en la terminación nerviosa. Al vaciarse los depósitos, el ritmo de liberación de la Ach

disminuye hasta alcanzar un equilibrio entre movilización y síntesis. La contracción muscular normal producida al estimular con estímulos de alta frecuencia, produce una liberación de Ach mayor que la requerida para obtener una respuesta muscular completa. Este aumento de la síntesis y movilización de la Ach explica el fenómeno de la potenciación postetánica. Si se administra un estímulo único 2 min después de un estímulo tetánico de 5s, aumenta la intensidad de la contracción muscular (Ghai, Makkar, & Wig, 2006).

Patrones de estimulación.

En la práctica clínica diaria se utilizan habitualmente 5 patrones de estimulación neuromuscular (Padmaja & Mantha, 2002).

Estímulo sencillo o único ("single twitch", ST).

Consiste en la aplicación de estímulos supra máximos sobre un nervio motor periférico a una frecuencia que oscila entre 1 Hz (un estímulo cada segundo) y 0.1 Hz (un estímulo cada 10 segundos). Generalmente se aplica a 0.1 Hz; una mayor frecuencia puede afectar a la respuesta obtenida. Si la frecuencia es mayor de 0.15 Hz se produce una disminución de la liberación de Ach por lo que la respuesta evocada disminuirá gradualmente y será menor. Si la frecuencia es alta, por ejemplo de 1 Hz, se libera gran cantidad de Ach y se acorta el tiempo para obtener el estímulo máximo, lo que permite una rápida calibración. Ahora bien, no nos servirá para comparar con resultados obtenidos con frecuencias de 0.1 Hz o TOF (Padmaja & Mantha, 2002).

La administración de un BNM produce una disminución de la altura directamente proporcional al grado de bloqueo. La altura del estímulo permanece normal hasta que el 70-75% de los receptores de Ach están bloqueados y desaparecerán completamente cuando se ocupen 90-95% de dichos receptores. Es necesario

realizar una medición previa a la administración de relajantes musculares para poder calibrar la respuesta correctamente (Ghai, Makkar, & Wig, 2006).

Tren de cuatro ("train of four", TOF)

Este es el modo de estimulación más frecuentemente empleado. Consiste en aplicar cuatro estímulos supra máximos a 2 Hz (un estímulo cada 0.5 s) que se repite cada 10-20 s. La proporción resultante de la división de la cuarta respuesta entre la primera respuesta evocada es el TOF ratio (TR) (T_4/T_1) (Ghai, Makkar, & Wig, 2006).

En ausencia de BNM las cuatro respuestas son de igual altura, por lo que el TOF será de 1. La respuesta a la estimulación nerviosa periférica es diferente según se trate de bloqueantes neuromusculares despolarizantes (BNMDs) o BNMNDs. Cuando el bloqueo es muy intenso no se observa respuesta con ninguno de los dos tipos de BNM. Los BNMNDs son inhibidores competitivos del receptor de Ach. Cuando se aplican estímulos repetitivos (TOF, estímulo tetánico) se produce una amortiguación o atenuación de la respuesta debido a la disminución en la liberación de Ach según se van sucediendo los estímulos (Viby Mogensen, 2000).

Los BNMDs se unen directamente al receptor de Ach produciendo un cambio conformacional que produce una despolarización del músculo; son agonistas de los receptores de Ach. Tras su administración se produce una disminución idéntica en la amplitud de los cuatro componentes del TOF y lo mismo sucede con el estímulo tetánico. Tras una despolarización prolongada (infusión continua de succilcolina, dosis repetidas) puede aparecer amortiguación en la respuesta, es lo que se denomina bloqueo de fase II. Esto es debido a un cambio conformacional en el receptor que hace que se comporte clínicamente como un BNMNDs, alargándose el tiempo de recuperación.

Estimulación tetánica (TeT 50)

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Consiste en la aplicación de estímulos muy rápidos, generalmente a 50 Hz (menos frecuentemente a 30 o 100 Hz) durante 5 segundos. Sin BNM o con BNMDs puros se obtiene una contracción única y mantenida. Con bloqueo no despolarizante parcial (> 70-75%) se observa una disminución de la respuesta (amortiguación) que dependerá del grado de bloqueo.

La estimulación de alta frecuencia produce la liberación de grandes cantidades de Ach en la terminal nerviosa. Según se van depletando las reservas, hay una disminución de la liberación hasta que se alcanza un equilibrio entre la síntesis y la recaptación.

Dadas las características eléctricas del estímulo resulta muy doloroso, por lo que únicamente puede utilizarse con el paciente anestesiado. Puede producir antagonismo duradero del BNM exclusivamente en la zona de estimulación, lo cual nos puede dar una falsa idea del grado de curarización en otros grupos musculares además de interferir en la monitorización de los grupos musculares habituales (Ghai, Makkar, & Wig, 2006).

Recuento de la estimulación posttetánica (PTC o RPT)

El RPT se utiliza cuando el bloqueo neuromuscular es muy intenso y no hay respuesta al tren de cuatro o en aquellas situaciones en las que se precisa la absoluta inmovilidad del paciente.

Tras 15 estímulos de 1 Hz, se administra una estimulación tetánica (50 Hz durante 5 segundos), comenzando a continuación con estímulos sencillos a 1 Hz, tres segundos desde la aplicación del estímulo tetánico.

Con bloqueos muy intensos no se observa respuesta ni a la estimulación tetánica ni a la posttetánica pero según se va revirtiendo el bloqueo aparece una respuesta frente al estímulo sencillo antes de que surja la primera respuesta del TOF.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Cuando se aplica un estímulo tetánico se libera una gran cantidad de Ach para compensar la depleción que sucede en un primer momento. Si se aplica un estímulo sencillo o un TOF en los dos minutos posteriores a una estimulación tetánica, se produce un aumento en la altura de la respuesta debido al acúmulo presináptico anteriormente descrito. Este fenómeno es lo que se conoce como potenciación posttetánica y sólo sucede con BNMNDs (Ghai, Makkar, & Wig, 2006).

Estímulo de doble ráfaga (DBS)

Consiste en la aplicación de 2 descargas de 0.2 ms a 50 Hz separadas por 750 ms. Su valoración es cualitativa.

En el músculo no paralizado se obtienen 2 contracciones cortas de la misma intensidad. En el músculo parcialmente paralizado se obtiene una segunda respuesta amortiguada. No necesita calibración.

Presenta una mayor sensibilidad en la detección táctil o visual del bloqueo neuromuscular residual en comparación con el TOF, en el que es preciso un neuroestimulador que lo analice. Se utiliza cuando ya se encuentran las 4 respuestas del TOF pero es difícil determinar en TR.

Bloqueo neuromuscular residual

En los últimos años han aparecido múltiples estudios sobre la importancia y la alta incidencia del bloqueo residual en la práctica clínica con la utilización de fármacos BNMNDs de duración intermedia, y de la importancia de la MBNM cuantitativa de rutina para evitarla (Murphy, Szokol, Marymont, Franklin, Avram, & Vender, 2005). El bloqueo residual se produce por una recuperación incompleta del efecto de los BNMNDs al final de la intervención quirúrgica,

ocasionando debilidad muscular con disminución de la fuerza inspiratoria, obstrucción de la vía aérea superior, hipoxemia, alteración de los reflejos protectores de la vía aérea, y disminución a la respuesta ventilatoria a la hipoxemia (Debaene, Plaud, Dilly, & Donati, 2003).

La parálisis residual se define como un TOF Ratio menor de 0.9 en el postoperatorio inmediato (Eriksson, Evidence-based practice and neuromuscular monitoring, 2003).

Habitualmente son utilizadas alguna pruebas clínicas, como ordenar la apertura de los ojos, apretar la mano, levantar la cabeza durante 5 segundos, sacar la lengua, el test del depresor lingual, y parámetros respiratorios como compliance torácica, fuerza inspiratoria mayor de -20 mmHg, volumen corriente, etc. También es práctica habitual la monitorización instrumental cualitativa táctil o visual del TOF y de la estimulación de doble ráfaga (DBS). Estos métodos son poco sensibles y no permiten descartar en su totalidad la parálisis residual (Debaene, Plaud, Dilly, & Donati, 2003) (Murphy, Szokol, Marymont, Franklin, Avram, & Vender, 2005). Anteriormente se recomendaba monitorizar sólo en casos concretos y complejos (por ej. insuficiencia renal, enfermedades neuromusculares, etc.) sin embargo actualmente se recomienda para cualquier anestesia general en la que se administren BNM (Grayling & Sweeney, 2007).

El uso de la MBNM permite determinar el momento óptimo para la intubación traqueal (Mencke, Echternach, Plinkert, Johann, Afan, & Rensing, 2006); ajustar las dosis de los BNMs a las necesidades del paciente y de la cirugía, evitando la parálisis residual (Shorten, Merk, & Sieber, 1995); guiar los criterios de utilización de los reversores del BNM; la detección precoz de pacientes con colinesterasa plasmática anormal y el desarrollo de un bloqueo Fase II (Niazi, Leonard, & O'Kelly, 2004); el diagnóstico diferencial entre apnea y depresión respiratoria post anestésica, descartando un bloqueo neuromuscular residual (BNMR) (Eriksson, Evidence-based practice and neuromuscular monitoring, 2003). La monitorización cuantitativa es una práctica basada en la evidencia, no

invasiva y debe consecuentemente recomendarse cuando se utilizan un BNM. Existen estudios que indican la importante incidencia de bloqueo residual en la práctica clínica (Debaene, Plaud, Dilly, & Donati, 2003), y que ésta se puede reducir utilizando la monitorización de la función neuromuscular (Mortensen, Berg, & el-Mahdy, 1993), aunque un reciente meta-análisis que incluía estudios con monitorización cualitativa y cuantitativa no pudo demostrarlo (Naguib, Kopman, & Ensor, 2007). Aunque la parálisis residual postoperatoria conduce a complicaciones pulmonares postoperatorias (Berg, Roed, & Viby Mogensen, 1997) y aumenta la morbilidad y mortalidad debida a éstas (Arbous, Meursing, & Van Kleef, 2005), todavía no se ha clarificado suficientemente la importancia del bloqueo residual y sus consecuencias en el resultado final del paciente.

En términos generales, la MBNM incrementa la seguridad (prevención de infra o sobredosificación y sus complicaciones), el control del paciente (BNM óptimo) y la relación costo - efectividad del acto anestésico (Eriksson, Evidence-based practice and neuromuscular monitoring, 2003).

MEDICIÓN DE LA CALIDAD DE LA INTUBACIÓN Y BLOQUEO NEUROMUSCULAR SIN BLOQUEADOR

Las condiciones de intubación usualmente son evaluadas por varias escalas clínicas no estandarizadas y no demuestran correlación con el grado de bloqueo neuromuscular (Agoston, 1995). Lund y Stovner, fueron los primeros en introducir una escala como instrumento para evaluar las condiciones de intubación, describiendo 3 criterios: 1) relajación de la mandíbula, 2) posición y movilidad de las cuerdas vocales y 3) reacción a la intubación. Clasificando las condiciones de intubación como excelentes, satisfactorias o pobres (Broek L, 1995). En 1980, Krieg y colaboradores, introdujeron una escala modificada que en la actualidad sigue vigente, reemplazando la relajación de la mandíbula por la laringoscopia y asignando un valor numérico a cada criterio (Smith & Saad, 1998).

Actualmente las condiciones clínicas de intubación son valoradas en base a la escala desarrollada por Sandor Agoston (Agoston, 1995), la cual fue aprobada en Copenhague en el año de 1994 (*Copenhagen Consensus Conference*) (Fuchs Buder, Claudius, Skovgaard, Eriksson, Mirakhur, & Viby Mogensen, 2007).

Tabla 12. Escala Copenhagen Consensus Conference para condiciones de intubación.

Variables	Aceptable		No aceptable
	Excelente Columna 1	Buena Columna 2	Mala Columna 3
Laringoscopia	Fácil Mandíbula relajada, sin resistencia a la introducción de la hoja.	Favorable Mandíbula no totalmente relajada, poca resistencia a la introducción de la hoja.	Difícil Pobre relajación de la mandíbula, resistencia activa del paciente a la laringoscopia.
Cuerdas vocales	Abducción sin movimiento	Intermedias en movimiento	Cerradas en movimiento
Reacción a la inserción del tubo o inflado del globo (movimiento diafragmático o tos)	Ninguno	Una a 2 contracciones o movimiento menores a 5 segundos	Más de 2 contracciones y/o movimiento mayor a 5 segundos

Donde:

- a. Excelentes: Todas las características de la columna 1.
- b. Buenas: Todas las características de la columna 2 o características de la columna 1 con al menos una característica de la columna 2.
- c. Malas: La presencia de una sola cualidad de la columna 3.



CAPÍTULO II

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

JUSTIFICACIÓN

Tradicionalmente, los pacientes que requieren anestesia general e intubación endotraqueal han sido tratados con la siguiente secuencia de inducción: pre oxigenación, opiáceo, fármaco inductor, bloqueante neuromuscular (BNM) e intubación endotraqueal.

En esta secuencia se utiliza el BNM con el fin de garantizar una relajación mandibular y laríngea que facilite la laringoscopia e intubación. Una proporción importante de procedimientos quirúrgicos no requieren bloqueo neuromuscular para optimizar el campo operatorio, sin embargo, el bloqueante es utilizado exclusivamente en estos procedimientos para la laringoscopia e intubación.

La importancia de la intubación sin BNM está determinada por la disminución del riesgo de efectos secundarios relacionados con este fármaco. Entre las reacciones adversas reportadas se encuentran alergia y anafilaxia, responsables del 69% del total de reacciones anafilácticas intraoperatorias (Reisacher, 2008); el despertar con recuerdo intraoperatorio, el cual es dos veces más común en los pacientes en quienes se aplica BNM con respecto a aquellos en quienes no se les administra (0.1% frente a 0.2%), hipertermia maligna y muerte, hiperkalemia, arritmias cardiacas letales, liberación de histamina, curarización residual y la necesidad de revertir el bloqueo, con los riesgos inherentes de los fármacos utilizados como arritmias, náuseas y vómitos.

Adicionalmente, se ha relacionado el uso de BNM a mayor estancia en el servicio de recuperación, así como a mayores costos.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Dentro de los pilares más importantes en una Anestesia General (AG) se encuentra el bloqueo neuromuscular, actualmente hay varios BNM ya estudiados, sin embargo hay otros agentes que pueden desempeñar dicha función sin entrar en la clasificación de estos últimos, uno de ellos es el Sulfato de Magnesio ($MgSO_4$).

En la actualidad hay varios estudios que avalan su uso para este fin, representando una mejoría en el aspecto costo beneficio. El $MgSO_4$ ha sido estudiado desde el año 1916 , cuando Peck y Meltzer, lo utilizaron como adyuvante en anestesia (Peck & Meltzer, 1996), posteriormente varios estudios han demostrado las propiedades del fármaco, actualmente se ha demostrado su eficacia para la disminución de los requerimientos de anestésicos como lo demostraron Telci y colaboradores. (Telci, Esen, Akcora, Erden, Canbolat, & Akpir, 2002).

En 2002, Jae Chan Choi y colaboradores, en un estudio efectuado en 54 pacientes demostraron que la administración de $MgSO_4$ en un bolo inicial seguido de una infusión intraoperatoria redujo hasta en un 50% los requerimientos de Propofol (Choi, Yoon, Um, Kim, Kim, & Lee, 2002). Durmus y colaboradores, probaron una reducción significativa en el CAM del sevoflurano al utilizarlo como adyuvante (Durmus, But, Erdem, Ozpolat, & Ersoy, 2006); también ha sido demostrada su efectividad para reducir los requerimiento intraoperatorios y post operatorios de opioide como lo demostraron en un meta-análisis publicado en 2013, por Albrecht y colaboradores, en el cual demostraron a base de 35 ensayos clínicos controlados la disminución de los requerimientos analgésicos en el intra operatorio y la disminución en el dolor en el post operatorio (Albrecht, Kirkham, Liu, & Brull, 2013).

Numerosos estudios han probado la eficacia del $MgSO_4$ para disminuir la respuesta hipertensiva asociada a la intubación. Panda y colaboradores, determinaron que la dosis mínima requerida para este fin era de 30mg/kg durante la inducción anestésica (Panda, Bharti, & Prasad, 2013). Se ha

demostrado que el $MgSO_4$ posee propiedades de relajante muscular. Aissaoui y colaboradores, en un estudio clínico controlado aleatorizado y doble ciego, demostraron que la administración de una infusión de $MgSO_4$ previo a la inducción anestésica a dosis de 45mg/kg provee condiciones de intubación adecuadas en un 83% de los pacientes estudiados sin la necesidad de administrar un bloqueador neuromuscular (Aissaoui, Qamous, Serghini, Zoubir, Salim, & Boughalem, 2012).

Las características antes mencionadas, le confieren la capacidad de mejorar las condiciones de intubación y disminuir las respuestas adversas a la laringoscopia, llevando a una estabilidad hemodinámica adecuada durante el procedimiento quirúrgico-anestésico en comparación con los BNM actuales. En el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, se realizó un estudio en 2005, el cual se demostró la capacidad del fármaco para disminuir la respuesta hipertensiva asociada a la laringoscopia; sin embargo en México no hay estudios publicados (en revistas de renombre) que avalen que el $MgSO_4$ mejora las calidades de intubación sin la necesidad de BNM.

De tal forma, este estudio es totalmente aplicable ya que se cuenta con los recursos necesarios y la población adecuada, inclusive pudiendo representar no solo un beneficio clínico sino también en el aspecto económico al utilizar este medicamento en lugar de los BNM con los que contamos.

HIPÓTESIS

El Sulfato de Magnesio administrado de manera intravenosa previo a la inducción anestésica y la laringoscopia, proporciona condiciones mejores o iguales a los Bloqueadores Neuromusculares No Despolarizantes (BNMND) para la intubación traqueal.

OBJETIVOS

General.

Comparar las condiciones de intubación traqueal entre dos grupos: Grupo A con la administración de Sulfato de Magnesio y Grupo B con la administración de BNMND previos a la laringoscopia en pacientes bajo Anestesia General en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo (CHMH).

Específicos

1. Registro y comparación de las condiciones de intubación de acuerdo a la escala de la Copenhagen Consensus Conference (Tabla 12) entre los grupos de estudio A y B, en condiciones aceptables y no aceptables.
2. Registro y comparación de las cifras de Tensión Arterial (sistólica, diastólica y media) y frecuencia cardiaca 1 minuto posterior a la intubación contra las basales del paciente entre los grupos de estudio A y B.

TIPO DE ESTUDIO

Ensayo clínico controlado, aleatorizado, un ciego, de brazos paralelos.

DISEÑO DE ESTUDIO

Experimental, analítico, longitudinal, prospectivo, prolectivo y comparativo.

Definición del universo

Pacientes de 18 a 65 años de edad, estado físico ASA I o II, sometidos a anestesia general con intubación orotraqueal en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo de Aguascalientes, en el periodo comprendido de Noviembre del 2014 a Diciembre del 2015.

Criterios de selección

De inclusión:

1. Pacientes de cualquier sexo.

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
2. Edad entre 18 y 65 años de edad.
 3. Estado físico ASA I o II.
 4. Cirugía que requiera anestesia general con intubación orotraqueal.
 5. Firma del consentimiento informado para la investigación.

De exclusión:

1. Paciente menor de 18 años o mayor de 65 años.
2. Estado físico ASA III o IV.
3. Pacientes con cardiopatías conocidas.
4. Cirugía general con colocación de mascarilla laríngea o ventilación manual asistida con mascarilla.
5. Cirugía con duración menor a una hora o utilización de bloqueante neuromuscular despolarizante (succinilcolina).
6. Paciente con hiperreactividad a la vía aérea conocida.
7. Paciente con vía aérea difícil anticipada.
8. Pacientes tratados con medicamentos calcio antagonistas.
9. Que no acepte procedimiento.
10. Alteraciones hidroelectrolíticas.

De eliminación:

1. Inestabilidad hemodinámica antes de inducción.
2. Presencia de arritmias en electrocardiograma previo o en monitor.
3. Vía aérea difícil no anticipada detectada en la instrumentación.
4. Que una vez que se haya realizado la inducción se suspenda el procedimiento y no haya la necesidad de intubar.

Método de selección de muestra

Distribución aleatoria con técnica de "igualación a cuatro", en dos grupos: Grupo A (sulfato de Mg) y Grupo B (relajante muscular).

Definición de variables:

Dependientes:

1. Calidad en la intubación definida por el consenso de la conferencia de Copenhagen (Ver tabla 12):

Excelentes: Todas las características de la columna 1.

Buenas: Todas las características de la columna 2 ó características de la columna 1 con al menos una característica de la columna 2.

Malas: La presencia de una sola cualidad de la columna 3.

2. Tensión arterial (sistólica, diastólica y media) y frecuencia cardiaca post intubación con valores que se encuentren dentro del 20% de las basales (aumento o disminución).
 - a. Hipotensión: Tensión arterial sistólica menor a 90 mmHg o disminución de la misma en un 20% a la basal.
 - b. Hipertensión: Tensión arterial sistólica mayor a 140 mmHg o aumento de la misma en un 20% a la basal.
 - c. Bradicardia: Frecuencia cardiaca menor a 60 latidos por minuto o disminución de la misma en un 20% a la basal.
 - d. Taquicardia: Frecuencia cardiaca mayor a 100 latidos por minuto o aumento de la misma en un 20% a la basal.

Independientes:

1. Sexo. Característica fenotípica del paciente.
2. Edad. Se refiere al tiempo transcurrido desde que la persona nace hasta que se toman datos para la investigación.
3. Peso. Es la medida de fuerza que ejerce la gravedad sobre un cuerpo determinado (kg).
4. Frecuencia cardiaca basal. Se refiere a la cantidad de latidos cardiacos que suceden en 1 minuto registrada antes de la aplicación de los fármacos.
5. Tensión arterial basal. Fuerza que ejerce la sangre sobre las arterias.

6. Tensión arterial media basal. Se refiere a la cifra en mmHg, que se obtiene al sumar 2 veces la presión diastólica más la presión sistólica y dividir entre 3, registrada antes de la aplicación de los fármacos.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

En el presente estudio se cuidó la integridad de la persona, los datos recolectados en el estudio se mantuvieron en confidencialidad y anonimato. La presente investigación se realizó con base en la Ley General de Salud que establece los lineamientos y principios a los cuales deberá someterse la investigación científica y tecnológica destinada a la salud. Así mismo, la investigación no viola ninguna recomendación y está de acuerdo con éstas para guiar a los médicos en la investigación biomédica, donde participan seres humanos contenida en la Declaración de Helsinki, enmendada en la 41^o Asamblea Médica Mundial en Hong Kong en Septiembre de 1989 y Edimburgo, Escocia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se explicó el estudio al paciente y firmó la carta de consentimiento informado (Anexo 1). Se aleatorizaron previamente las hojas de recolección de datos mediante la técnica de igualación a cuatro, los casos con la letra "A" (Sulfato de Magnesio) y controles con la letra "B" (BNMND).

A su ingreso a quirófano, todos los pacientes se monitorizaron de manera no invasiva (PANI, pulsioximetría, electrocardiografía, capnografía y capnometría) y monitorización de la relajación neuromuscular (TOF) en el caso del grupo B. Se tomaron signos vitales basales y se administró pre medicación con Midazolam 50 mcg/kg IV. Se siguió la siguiente conducta de acuerdo a grupo:
Grupo A: Se administró la infusión de sulfato de magnesio a dosis de 50mg/kg en 10 minutos antes de la inducción anestésica. En pacientes con IMC mayor a

30 se calculó el peso ideal y de acuerdo a este se administró el Sulfato de Magnesio (Peso ideal estimado es igual a la talla en cm menos 100 para hombres y menos 105 para mujeres). Una vez terminada la infusión de estudio se realizó inducción anestésica con Fentanil 4 mcg/kg , dando periodo de latencia de 3 minutos, posteriormente Propofol 2.5 mg/kg, una vez que se perdió el estado de alerta, ventilación manual asistida con mascarilla facial a 5 litros por minuto y FiO₂ 100% por 3 minutos.

Grupo B: Se realizó inducción anestésica con Fentanil 4 mcg/kg dando periodo de latencia de 3 minutos, posteriormente se administró BNMND (a 2 DE95) e inmediatamente Propofol a 2.5 mg/kg, una vez perdido el estado de alerta se inició ventilación manual asistida con mascarilla facial a 5 litros por minuto y FiO₂ 100% por 3 minutos, se realizó monitoreo TOF y al perder la respuesta a los 4 estímulos, se procedió al paso siguiente.

Se realizó laringoscopia directa con hoja Mac e intubación orotraqueal, se valoró la calidad de intubación con la escala antes mencionada. Se tomaron la TA, TAM y FC inmediatamente después de haber realizado la intubación.

En caso de presentarse al menos una característica inaceptable a la laringoscopia en el grupo A que no permitiera la intubación, se ventiló nuevamente y se administró Cisatracurio 50 mcg/kg. En caso de hipotensión: Se administró de carga de cristaloides a 10ml/kg y/o Efedrina 5 a 10mg.

Así mismo, también se evaluó la calidad de la laringoscopia e intubación en el grupo B con la misma escala.

Se registró todo en hoja de recolección de datos (Anexos A y B).

RECURSOS Y LOGÍSTICA

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Recursos materiales: Máquina de anestesia, sistema de aspiración, Laringoscopio, hoja Machintosh 3 y 4, tubos endotraqueales del 7 al 9, fármacos anestésicos (Fentanil, Propofol y BNMND), efedrina, Sulfato de magnesio, hoja de recolección de datos, computadora.

Recursos humanos: Autor, tutor, asesores.

Recursos financieros: Financiamiento interno.

ANÁLISIS DE DATOS

Se diseñó un formato sencillo con los ítems que incluyeron todas las variables del estudio, detallando sus rangos con formato de opción múltiple, que facilitaran su llenado; los datos se dividieron en:

Datos demográficos: Sexo, edad y peso.

Variables en cuanto a calidad de la intubación.

Variables cuanto a estabilidad hemodinámica.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La información obtenida se vació en una hoja de cálculo de programa Excel versión 2015, para su análisis estadístico mediante el paquete IBM SPSS Statics Versión 20 para obtener resultados y poder generar conclusión y discusión. Se realizó estadística descriptiva y no paramétrica.

RESULTADOS

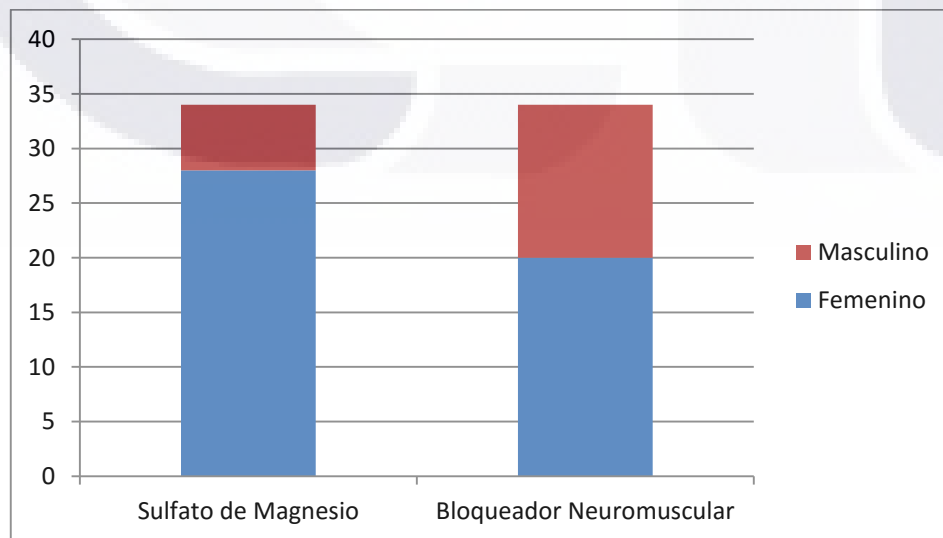
Se estudiaron un total de 70 pacientes de los cuales 68 se incluyeron en el estudio, 2 fueron eliminados, uno por vía aérea difícil no anticipada y otro por suspensión de la cirugía posterior a la inducción anestésica; 34 correspondieron al grupo de Sulfato de Magnesio (SM) y 34 al grupo de Bloqueador neuromuscular (BNM).

Sexo

Del total de los pacientes estudiados 48 correspondieron al sexo femenino (70.6%) y 20 al sexo masculino (29.4%); del SM 28 fueron mujeres (41.2%) y 6 fueron hombres (8.8%); del BNM 20 fueron mujeres (29.4%) y 14 fueron hombres (20.6%) ($p = 0.061$ con prueba exacta de Fisher).

Tabla 13 Distribución del sexo

		Sexo		Total
		Femenino	Masculino	
Grupos	SM	28	6	34
	BNM	20	14	34
Total		48	20	68



Gráfica 1 Distribución del sexo

Se concluye que los grupos fueron comparables entre sí.

Edad

La media de edad para el grupo SM fue de 39.59 años y para el grupo BNM 42.62 años con $p = 0.415$ (prueba T para muestras independientes), lo que se significa que los grupos fueron comparables en esta variable.

Tabla 14 Media de la edad

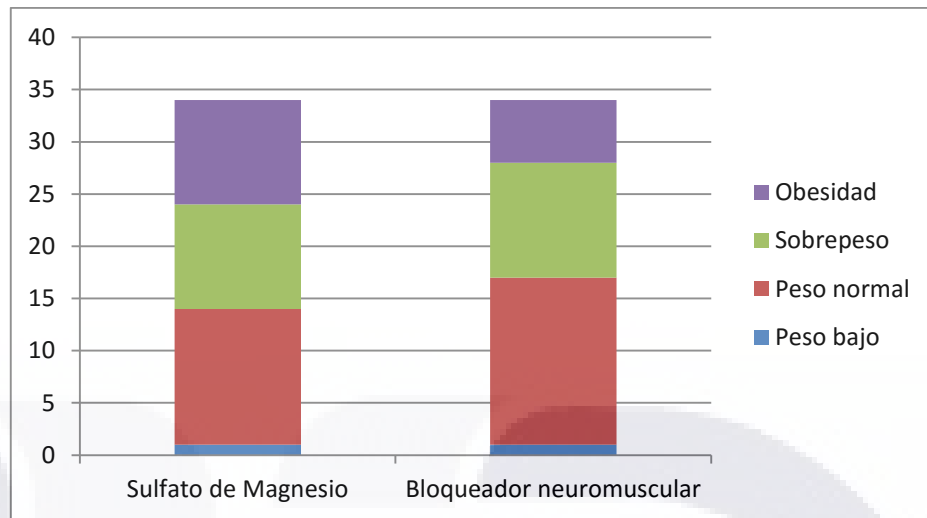
	Grupo	N	Media (años)	DE
Edad	SM	34	39.59	15.305
	BNM	34	42.62	15.152

Índice de Masa Corporal

De acuerdo a la definición de la OMS se clasificaron a los pacientes estudiados en 4 grupos: Peso bajo, peso normal, sobrepeso y obesidad. De los 68 pacientes estudiados 2 correspondieron al grupo de peso bajo (1 para SM y 1 para BNM), 29 a peso normal (13 para SM y 16 para BNM), 21 para sobrepeso (10 para SM y 11 para BNM) y 16 para obesidad (10 para SM y 6 para BNM) con $p = 0.795$ (prueba exacta de Fisher), que significa que los grupos fueron comparables en esta variable.

Tabla 15 Distribución categórica del IMC

		Índice de Masa Corporal				Total
		Peso bajo	Peso normal	Sobrepeso	Obesidad	
Grupos	SM	1	13	10	10	34
	BNM	1	16	11	6	34
Total		2	29	21	16	68



Gráfica 2 Distribución categórica del IMC

Tensión Arterial Sistólica basal

La media de la Tensión Arterial Sistólica basal para el grupo SM fue de 131.56 mmHg y para el grupo BNM 131.24 mmHg con $p = 0.950$ (prueba T para muestras independientes), que significa que los grupos fueron comparables en esta variable.

Tabla 16 Media de la Tensión Arterial Sistólica Basal

	Grupo	N	Media (mmHg)	DE
TAS Basal	SM	34	131.56	22.443
	BNM	34	131.24	19.469

Tensión Arterial Diastólica basal

La media de la Tensión Arterial Diastólica basal para el grupo SM fue de 74.26 mmHg y para el grupo BNM 76.62 mmHg con $p = 0.396$ (prueba T para muestras independientes). Los grupos fueron comparables en esta variable.

Tabla 17 Media de la Tensión Arterial Diastólica basal

	Grupo	N	Media (mmHg)	DE
TAD Basal	SM	34	74.26	10.813
	BNM	34	76.62	11.976

Tensión Arterial Media basal

La media de la Tensión Arterial Media basal para el grupo SM fue de 91.41 mmHg y para el grupo BNM 93.21 mmHg con $p = 0.58$ (prueba T para muestras independientes). Los grupos también fueron comparables en esta variable.

Tabla 18 Media de la Tensión Arterial Media basal

	Grupo	N	Media (mmHg)	DE
TAM Basal	SM	34	91.41	12.985
	BNM	34	93.21	13.638

Frecuencia cardíaca basal

La media de la Frecuencia cardíaca basal para el grupo SM fue de 82 mmHg y para el grupo BNM 77.82 mmHg con $p = 0.227$ (prueba T para muestras independientes). Los grupos fueron comparables en esta variable.

Tabla 19 Media de la Frecuencia cardíaca basal

	Grupo	N	Media (latidos por minuto)	DE
FC Basal	SM	34	82	12.764
	BNM	34	77.82	15.367

Tensión Arterial Sistólica post intubación

La media de la Tensión Arterial Sistólica post intubación para el grupo SM fue de 112.74 mmHg y para el grupo BNM 109.76 mmHg con $p = 0.591$ (prueba T para muestras independientes). No hubo diferencia entre los grupos en esta variable.

Tabla 20 Media de la Tensión Arterial Sistólica post intubación

	Grupo	N	Media (mmHg)	DE
TAS Post intubación	SM	34	112.74	23.791
	BNM	34	109.76	21.566

Tensión Arterial Diastólica post intubación

La media de la Tensión Arterial Diastólica postintubación para el grupo SM fue de 63.41 mmHg y para el grupo BNM 66.71 mmHg con $p = 0.348$ (prueba T para muestras independientes). No hubo diferencia entre los grupos en esta variable.

Tabla 21 Media de la Tensión Arterial Diastólica post intubación

	Grupo	N	Media (mmHg)	DE
TAD Postintubación	SM	34	63.41	15.934
	BNM	34	66.71	12.638

Tensión Arterial Media Post intubación

La media de la Tensión Arterial Media post intubación para el grupo SM fue de 78.91 mmHg y para el grupo BNM 80.53 mmHg con $p = 0.696$ (prueba T para muestras independientes). Tampoco hubo diferencia entre los grupos en esta variable.

Tabla 22 Media de la Tensión Arterial Diastólica postintubación

	Grupo	N	Media (mmHg)	DE
TAM Postintubación	SM	34	78.91	18.505
	BNM	34	80.53	15.288

Frecuencia cardiaca Post intubación

La media de la Frecuencia cardiaca post intubación para el grupo SM fue de 81.12 mmHg y para el grupo BNM 72.12 mmHg con $p = 0.031$ (prueba T para variables independientes). Esta fue la única variable en donde encontramos diferencia estadísticamente significativa, pero la frecuencia cardiaca aumentó en el grupo de sulfato.

Tabla 23 Media de la Frecuencia cardiaca Post intubación

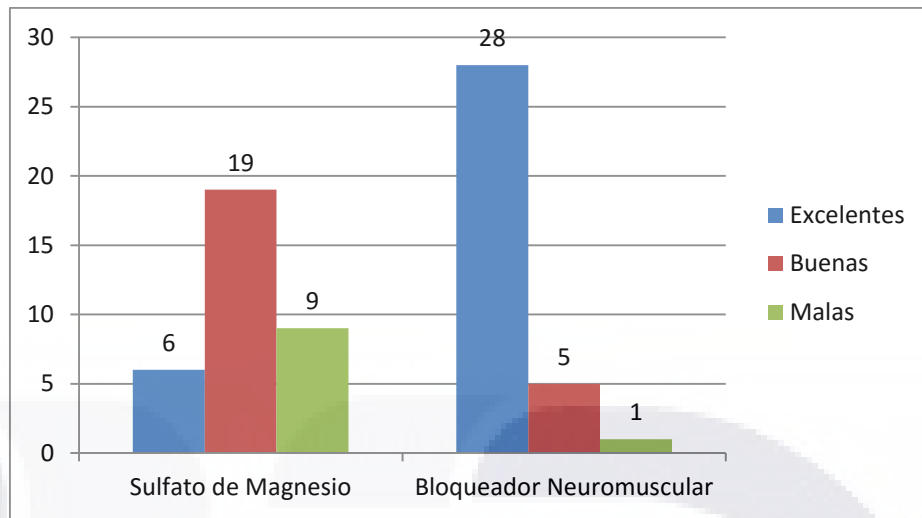
	Grupo	N	Media (latidos por minuto)	DE
FC Basal	SM	34	81.12	18.196
	BNM	34	72.12	15.336

Calidad en la intubación

De acuerdo a la Copenhagen Consensus Conference para la calidad en la intubación se clasificaron a los pacientes estudiados en 3 grupos: Condiciones excelentes, condiciones buenas y malas condiciones. De los 68 pacientes estudiados 34 (50%) correspondieron al grupo de condiciones excelentes, 24 (35.3%) a buenas condiciones, 10 (14.7%) para malas condiciones, con $P = 0.000$ (prueba exacta de Fisher).

Tabla 24 Distribución de la Calidad de la intubación

		Calidad en intubación			Total (N)
		Excelentes	Buenas	Malas	
Grupos	SM	6	19	9	34
	BNM	28	5	1	34
Total (N)		34	24	10	68

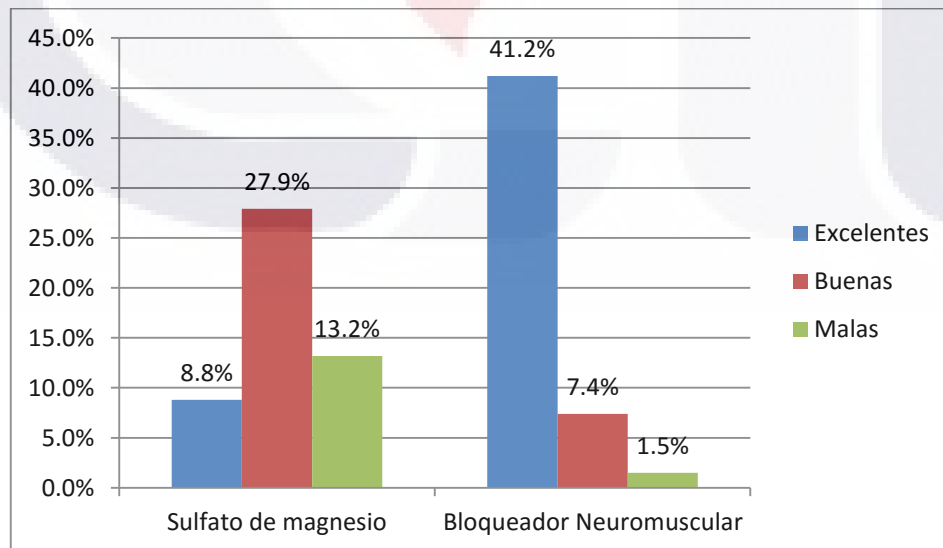


Gráfica 3 Distribución de la calidad de la intubación

Es evidente que la diferencia fue significativa en esta variable mostrando que el sulfato no igualó ni superó al relajante en las condiciones de intubación.

Tabla 25 Porcentaje de la distribución de la calidad de la intubación

		Calidad en intubación			Total (%)
		Excelentes	Buenas	Malas	
Grupos	SM	8.8	27.9	13.2	50
	BNM	41.2	7.4	1.5	50
Total (%)		50	35.3	14.7	100

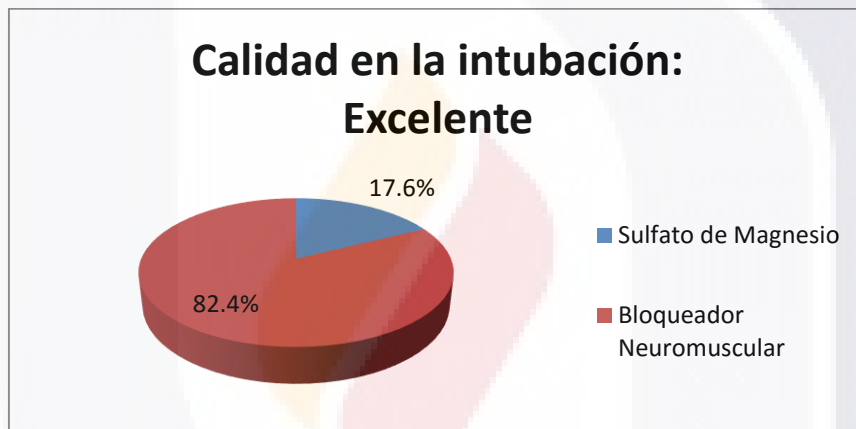


Gráfica 4 Porcentaje de la distribución de la calidad de la intubación

Tabla 26 Distribución del porcentaje de la calidad en la intubación por categorías

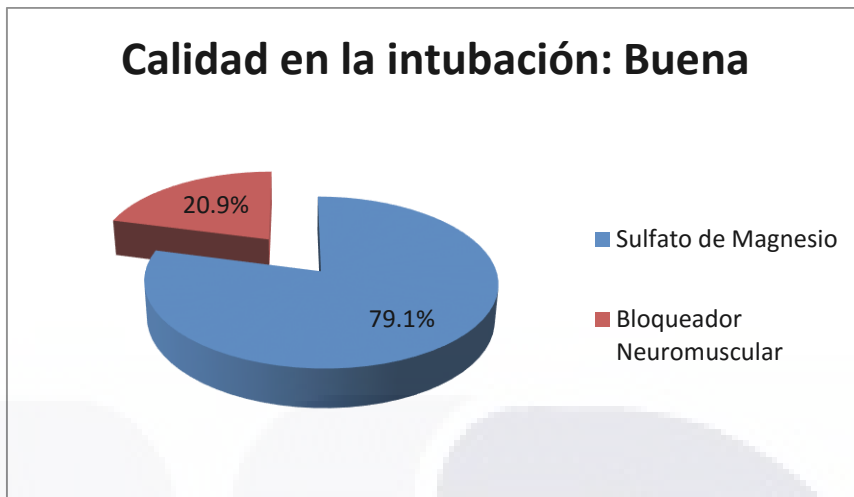
		Calidad en intubación		
		Excelentes	Buenas	Malas
Grupos	SM	17.6	79.1	90
	BNM	82.4	20.9	10
Total (%)		100	100	100

Condiciones excelentes: 6 para SM y 28 para BNM, 17.6% y 82.4% respectivamente.



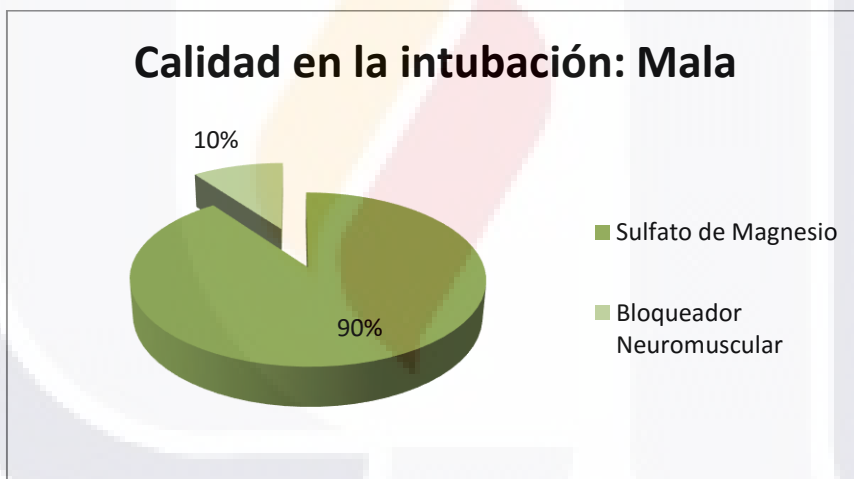
Gráfica 5 Porcentaje con excelentes condiciones de intubación por grupo de estudio

Buenas condiciones: 19 para SM y 5 para BNM, 79.1% y 20.9% respectivamente.



Gráfica 6 Porcentaje con buenas condiciones de intubación por grupo de estudio

Malas condiciones: 9 para SM y 1 para BNM, 90% y 10% respectivamente.



Gráfica 7 Porcentaje con malas condiciones de intubación por grupo de estudio

Resumen de las variables independientes.

Tabla 27 Resumen de las variables independientes.

	Sulfato de Magnesio (n=34)	Bloqueador Neuromuscular (n=34)	Valor de P
Sexo (M/F)	6/28	14/20	0.061
Edad (Años)	39.59 ± 15.3	42.62 ± 15.1	0.415
IMC	Peso bajo	1	0.795
	Normal	13	
	Sobrepeso	10	
	Obesidad	10	
TAS B (mmHg)	131.56 ± 22.4	131.24 ± 19.4	0.95
TAD B (mmHg)	74.26 ± 10.8	76.62 ± 11.9	0.396
TAM B (mmHg)	91.41 ± 12.9	93.21 ± 13.6	0.58
FC B (LPM)	82 ± 12.7	77.82 ± 15.3	0.227
TAS PI (mmHg)	112.74 ± 23.7	109.76 ± 21.5	0.591
TAD PI (mmHg)	63.41 ± 15.9	66.71 ± 12.6	0.348
TAM PI (mmHg)	78.91 ± 18.5	80.53 ± 15.2	0.696
FC PI (LPM)	81.12 ± 18.1	72.12 ± 15.3	0.031

DISCUSIÓN

El presente trabajo se basó principalmente en el estudio de Aissaoui et al., demostrando que con la administración del Sulfato de Magnesio a una dosis de 45 mg/kg proporcionó condiciones aceptables en el 83% de los pacientes estudiados, es decir, que presentaron condiciones excelentes y buenas, comparado con nuestro trabajo en el cual se presentaron condiciones aceptables en un 86.8%, sin embargo con ellos hubo una diferencia significativa favorable al uso de $MgSO_4$ debido a que lo compararon contra placebo y en nuestro trabajo se comparó contra el "gold estándar", los bloqueadores neuromusculares.

Otro de los factores que pudieron afectar nuestro resultado, es la dosis utilizada de sulfato de Mg, que aunque se utilizó en todos a 50 mg/kg, a los pacientes con IMC mayor a 30 se les calculó a peso ideal, lo que pudo contribuir tener una concentración plasmática inferior a la necesitada para tener condiciones aceptables. La presencia de malas condiciones principalmente se debió a una reacción a la inserción del tubo o al inflado del globo, es decir, que la mayoría de los pacientes tenían una adecuada relajación mandibular y cuerdas vocales abiertas, cabe mencionar que todos los pacientes se pudieron intubar sin presentar complicaciones posteriores.

En cuanto a la estabilidad hemodinámica que pueda proporcionar la administración de $MgSO_4$, en nuestro estudio no se encontró una diferencia significativa estadísticamente en comparación a los bloqueadores neuromusculares, posiblemente por las altas dosis de opioide e inductor que se utilizaron para estandarizar el proceso previo a la laringoscopia; inclusive con el uso de Bloqueantes Neuromusculares hubo una diferencia significativa a favor de éstos al tener una frecuencia cardíaca post intubación menor en comparación al grupo de $MgSO_4$, posiblemente esto se debió al mayor tiempo que se requirió para intubar al paciente con la consiguiente disminución en el efecto del medicamento inductor, es decir, que el paciente estuviera en el proceso de despertar.

Actualmente hay varios estudios que avalan el efecto del $MgSO_4$ para disminuir los efectos asociados a la laringoscopia. Panda y colaboradores, determinaron que la dosis mínima requerida para este fin era de 30 mg/kg durante la inducción anestésica, en nuestro trabajo se utilizó a una dosis mayor , sin embargo no se pudo demostrar superioridad contra los bloqueantes neuromusculares.



CONCLUSIONES

Se formaron 2 grupos homogéneos en cuanto a variables demográficas. El Sulfato de Magnesio no igualó ni mejoró las condiciones de intubación en comparación a los bloqueadores neuromusculares, con una diferencia significativa estadísticamente, sin embargo, todos los pacientes incluidos se pudieron intubar aun con condiciones malas sin complicaciones post anestésicas. La mayoría de los pacientes que presentaron malas condiciones para la laringoscopia, fueron por reacción a la inserción del tubo o al inflado del globo, debido principalmente, a que las concentraciones plasmáticas para que el Sulfato de Magnesio inhiba los reflejos protectores de vía aérea (tos) son tan altas, que con la dosis que nosotros administramos no se pudieron alcanzar, demostrando que tiene un rango de seguridad amplio.

No hubo diferencia significativa estadísticamente en la estabilidad hemodinámica post intubación, a excepción de la taquicardia asociada al uso de Sulfato de magnesio, la cual posiblemente se debió al mayor tiempo para la laringoscopia con la disminución en el efecto del inductor.

La mayoría de los pacientes estudiados correspondieron a pacientes con sobrepeso y obesidad, pudiendo afectar ya que el Sulfato de Magnesio se utilizó a dosis según el peso ideal.

El Sulfato de Magnesio es una alternativa para este fin en ciertos pacientes y con bajo costo.

Se necesitan más estudios para demostrar o desestimar el uso del Sulfato de Magnesio para este fin.

GLOSARIO

Adyuvante: Sustancia que colabora con algún fin terapéutico

Analgesia: Abolición de la sensibilidad al dolor sin pérdida de los restantes modos de sensibilidad.

Anestesia: Abolición de la sensibilidad. A menudo este término se emplea para indicar la pérdida de la sensación dolorosa gracias a la administración de fármacos anestésicos, realizada para la ejecución de intervenciones diagnósticas o quirúrgicas dolorosas

Anestésico: Agente o sustancia que produce anestesia.

Anestesiología: Rama de la Medicina dedicada al alivio del dolor y al cuidado completo e integral del paciente quirúrgico, antes, durante y después de la cirugía.

Antagonista: Sustancia natural o sintética que interfiere en la función de otra sustancia mediante un mecanismo de competencia.

Cofactor: Componente no proteico, termoestable y de baja masa molecular, que es necesario para la acción de una enzima.

Despolarización: Disminución del valor absoluto del potencial de membrana en una neurona.

Enzima: Proteína que cataliza las reacciones bioquímicas del metabolismo

Exocitosis: Fenómeno por el cual una célula del organismo, expulsa una parte de su contenido en el resto del cuerpo.

Farmacocinética: Estudio cuantitativo de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de un fármaco en el organismo y su relación con el tiempo.

Farmacodinamia: Rama de la farmacología que estudia la acción de los medicamentos y sus efectos en el organismo vivo.

Fasciculación: Sacudidas contráctiles de porciones de fibras musculares, visibles a través de la piel o de las mucosas.

Homeostasis: Conjunto de fenómenos de autorregulación, conducentes al mantenimiento de una relativa constancia en la composición y las propiedades del medio interno de un organismo.

Inducción anestésica: Administración de fármacos con el fin de producir analgesia, relajación neuromuscular y abolición de los reflejos neurovegetativos con fines anestésicos.

Laringoscopia: Visualización de la laringe y de las cuerdas vocales mediante el empleo de un laringoscopio.

Nociceptivo: Forma de dolor que aparece en todos los individuos normales como consecuencia de la aplicación de estímulos que producen daño o lesión de órganos somáticos o viscerales

Parálisis: Pérdida o disminución de la motricidad o de la contractilidad de uno o varios músculos.

Repolarización: Recuperación del potencial de membrana de reposo.

Sinapsis: Comunicación entre dos o más neuronas.

Taquifilaxia: Disminución gradual del efecto de un fármaco al ser administrado de forma continua o repetida.

Tetanización: Contracción repetida de un músculo a una frecuencia, por encima de la frecuencia de la fusión tetánica, debida a la estimulación del mismo o del nervio correspondiente, no permitiendo la relajación entre las distintas contracciones

Tocolítico: Tipo de fármaco utilizado para suprimir el trabajo de parto prematuro.

Vasopresor: Agente que provoca una vasoconstricción.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abdullatif, M., & Absood, G. H. (1986). The optimal priming dose for atracurium. *Can J Anaesth* , 453-458.
2. Agoston, S. (1995). Onset time and evaluation of intubating conditions: rocuronium in perspective. *Eur J Anaesthesiol* , 31-37.
3. Aissaoui, Y., Qamous, Y., Serghini, I., Zoubir, M., Salim, J. L., & Boughalem, M. (2012). Magnesium sulphate: an adjuvant to tracheal intubation without muscle relaxation—a randomised study. *Eur J Anaesthesiol* , 391-397.
4. Albrecht, E., Kirkham, K. R., Liu, S. S., & Brull, R. (2013). Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: a meta-analysis. *Anaesthesia* , 79-90.
5. Arbous, M. S., Meursing, A. E., & Van Kleef, J. W. (2005). Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality. *Anesthesiology* , 257-268.
6. Bajwa, S. S., & Bajwa, S. K. (2011). Implications and considerations during pheochromocytoma resection: A challenge to the anesthesiologist. *Indian J Endocrinol Metab* , 337-344.
7. Basta, S. J. (1992). Modulation of histamine release by neuromuscular blocking drugs. *Curr Opinion Anaesth* , 572-578.
8. Basta, S. J., Savarese, J. J., & Ali, H. H. (1988). Clinical pharmacology of doxacurium chloride: a new long-acting nondepolarizing muscle relaxant. *Anesthesiology* , 478-486.
9. Beecher, H. K., & Todd, D. P. (1954). A study of the deaths associated with anesthesia and surgery: based on a study of 599, 548 anesthetics in ten institutions 1948-1952, inclusive. *Ann Surg* , 2-35.
10. Berg, H., Roed, J., & Viby Mogensen, J. (1997). Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of

- postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* , 1095-1103.
11. Bevan, D. R., Bevan, J. C., & Donati, F. (1988). Pharmacokinetic principles. In *Muscle Relaxants in Clinical Anesthesia. Chicago Year Book* , 3-17.
 12. Bowman, W. C. (1964). Neuromuscular blocking agents. *Evaluation of drug activities: pharmacometrics* , 325-351.
 13. Bowman, W. C. (1980). Prejunctional and postjunctional cholinceptors at the neuromuscular junction. *Anesth Analg* , 935-945.
 14. Bowman, W. C., Denissen, P. A., & Feldman, S. A. (1990). Neuromuscular blocking agents, past, present and future. The onset of neuromuscular blockade. *Amsterdam: Excerpta Medica* , 44-52.
 15. Broek L, H. F. (1995). Rocuronium and mivacurium induced neuromuscular block and intubating conditions: a comparison with vecuronium. *Eur J Anaesthesiol* , 27-30.
 16. Buvanendran, A., McCarthy, R. J., Kroin, J. S., Leong, W., Perry, P., & Tuman, K. J. (2002). Intrathecal magnesium prolongs fentanyl analgesia: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* , 661-666.
 17. Carman, J. A., & Ave, M. (1968). History of curare. *Anaesthesia* , 706-707.
 18. Chang, J. J., Mack, W. J., Saver, J. L., & Sanossian, N. (2014). Magnesium: Potential Roles in Neurovascular Disease. *Front Neurol* .
 19. Choi, J. C., Yoon, K. B., Um, D. J., Kim, C., Kim, J. S., & Lee, S. G. (2002). Intravenous magnesium sulfate administration reduces propofol infusion requirements during maintenance of propofol-N₂O anesthesia. *Anesthesiology* , 1137-1141.
 20. Collaborative group. (1995). ISIS-4 a randomised multifactorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58.050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (fourth Interventional Study if Infarct Survival). *Lancet* , 669-685.

21. Cook, D. R., Freeman, J. A., & Lai, A. A. (1992). Pharmacokinetics of mivacurium in normal patients and in those with hepatic or renal failure. *Br J Anaesth* , 580-585.
22. Cook, D. R., Stiller, R. L., Weakly, J. N., & Chakravorti, S. (1989). In vitro metabolism of mivacurium chloride (BW B1090U) and succinylcholine. *Anesth Analg* , 452-459.
23. Czarnetzki, C., Lysakowski, C., Elia, N., & Tramer, M. R. (2010). Time course of rocuronium-induced neuromuscular block after pre-treatment with magnesium sulphate: A randomized study. *Acta Anaesthesiol Scand* , 299 -306.
24. De Oliveira, G., Castro Alves, L., Khan, J., & McCarthy, R. (2013). Perioperative Systemic Magnesium to Minimize Postoperative Pain. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* , 178-190.
25. Debaene, B., Plaud, P., Dilly, M. P., & Donati, F. (2003). Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology* , 1042-1048.
26. Douglas, W. W., & Rubin, R. P. (1963). The mechanism of catecholamine release from the adrenal medulla and the role of calcium in stimulus-secretion coupling. *J Physiol* , 288 -310.
27. Dreyer, F. (1982). Acetylcholine receptor. *Br J Anaesth* , 115.
28. Duley, L., & Johanson, R. (1994). Magnesium sulphate for pre-eclampsia and eclampsia: the evidence so far. *Br J Obstet Gynaecol* , 565- 567.
29. Duley, L., & Johanson, R. (1994). Magnesium sulphate for pre-eclampsia and eclampsia: the evidence so far. *Br J Obstet Gynaecol* , 565-567.
30. Duley, L., Gulmezoglu, A. M., & Henderson Smart, D. J. (2003). Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* .
31. Durmus, M., But, A. K., Erdem, T. B., Ozpolat, Z., & Ersoy, M. O. (2006). The effects of magnesium sulphate on sevoflurane minimum alveolar concentrations and haemodynamic responses. *Eur J Anaesthesiol* , 54 - 59.

32. Elgebaly, A. S., & Eldabaa, A. A. (2014). Facilitation of fiberoptic nasotracheal intubation with magnesium sulfate: A double-blind randomized study. *Anesth Essays Res* , 291-295.
33. Elin, R. J. (1994). Magnesium: the fifth but forgotten electrolyte. *Am J Clin Pathol* , 616-622.
34. Elsharnouby, N., Eid, H., Abou Elezz, N., & Moharram, A. (2008). Intraarticular Injection of Magnesium Sulphate and/or Bupivacaine for Postoperative Analgesia After Arthroscopic Knee Surgery. *Anesth Analg* , 1548 -1552.
35. Eriksson, L. I. (2003). Evidence-based practice and neuromuscular monitoring. *Anesthesiology* , 1037-1039.
36. Eriksson, L. I. (1997). Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: Simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers. *Anesthesiology* , 1035-1043.
37. Fawcett, W. J., Haxby, E. J., & Male, D. A. (1999). Magnesium: Physiology and pharmacology. *Br J Anaesth* , 302-320.
38. Fisher, D. M. (1999). Clinical pharmacology of neuromuscular blocking agents. *American journal of health-system pharmacy* , S4-S9.
39. Foldes, F. F. (1984). Rapid tracheal intubation with non-depolarizing neuromuscular blocking drugs: the priming principle. *Br J Anaesth* , 663-669.
40. Fuchs Buder, T., Claudius, C., Skovgaard, L. T., Eriksson, L. I., Mirakhur, R. K., & Viby Mogensen, J. (2007). 8th International Neuromuscular Meeting. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anesthesiol Scand* .
41. Fuchs Buder, T., Wider Smith, O. H., Borgeat, A., & Tassony, E. (1995). Interaction of magnesium sulphate with vecuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* , 405-409.
42. Galindo, A. (1971). Depolarizing muscular block. *J Pharm Exp Ther* , 339.

43. Ghai, B., Makkar, J. K., & Wig, J. (2006). Neuromuscular Monitoring: A Review. *J Anaesth Clin Pharmacol* , 347-356.
44. Gray, T. C., & Halton, J. (1948). Idiosyncrasy to d-tubocurarine chloride. *Br Med J* , 784-786.
45. Grayling, M., & Sweeney, B. P. (2007). Recovery from neuromuscular blockade: a survey of practice. *Anaesthesia* , 806-809.
46. Griffith, H. R., & Johnson, E. J. (1942). The use of curare in general anesthesia. *Anesthesiology* , 418-420.
47. Grupo de expertos de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR). (2008). Empleo clínico de bloqueantes musculares y su reversión. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.*
48. Guler, A., Satilmis, T., Akinci, S. B., Celebioglu, B., & Kanbak, M. (2005). Magnesium sulfate pretreatment reduces myoclonus after etomidate. *Anesth Analg* , 705-709.
49. Hall, Z. W., & Sanes, J. R. (1993). Synaptic structure and development: the neuromuscular junction. *Cell* , 99-121.
50. Harvey, A. H., & Masland, R. L. (1941). A method for study of neuromuscular transmission in humans. *Johns Hopkins Hosp Bull* , 81-93.
51. Heier, T., & Caldwell, J. E. (2006). Impact of hypothermia on the response to neuromuscular blocking drugs. *Anesthesiology* , 1070-1080.
52. Hemmerling, T. M., Schmidt, J., & Wolf, T. (2000). Surface vs intramuscular laryngeal electromyography. *Can J Anaesth* , 646-653.
53. Herroeder, S., Schönherr, M. E., De Hert, S. G., & Hollmann, M. W. (2011). Magnesium-essentials for anesthesiologists. *Anesthesiology* , 971-93.
54. Hoffmann, W., Schwarz, U., & Ruoff, M. (1999). Effects of priming technique on onset profile of cisatracurium. *Anaesthesiol Reanim* , 130-135.
55. Hopkins, P. M. (2006). Skeletal muscle physiology. *Br J Anesth* , 1-6.

56. Hoshino, K., Ogawa, K., Hishitani, T., Isobe, T., & Etoh, Y. (2006). Successful uses of magnesium sulfate for torsades de pointes in children with long QT syndrome. *Pediatr Int* , 112-117.
57. Hughes, R., Goldkorn, A., Masoli, M., Weatherall, M., Burgess, C., & Beasley, R. (2003). Use of isotonic nebulised magnesium sulphate as an adjuvant to salbutamol in treatment of severe asthma in adults: randomised placebo controlled trial. *Lancet* , 2114-2117.
58. James, M. F. (1989). Use of magnesium sulphate in the anaesthetic management of pheochromocytoma: a review of 17 anaesthetics. *Br J Anaesth* , 616-623.
59. James, M. F., & Cronje, L. (2004). Pheochromocytoma crisis: the use of magnesium sulfate. *Anesth Analg* , 680-686.
60. James, M. F., Schenk, P. A., & Van der veen, B. W. (1991). Priming of pancuronium with magnesium. *Br J Anaesth* , 247-249.
61. Katz, R. L. (1976). Neuromuscular effects of d-tubocurarine, edrophonium and neostigmine in man. *Anesthesiology* , 327-332.
62. Khalil, M. A., Al-Agaty, A. E., Ali, W. G., & Abdel Azeem, M. S. (2013). A comparative study between amiodarone and magnesium sulfate as antiarrhythmic agents for prophylaxis against atrial fibrillation following lobectomy. *J Anesth* , 56-61.
63. Kokotajlo, S., Degnan, L., Meyers, R., Siu, A., & Robinson, C. (2014). Use of intravenous magnesium sulfate for the treatment of an acute asthma exacerbation in pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther* , 91-97.
64. Kopman, A. F. (2006). Can conventional peripheral nerve stimulators induce direct muscle depolarization? *Anesth Analg* , 1905-1906.
65. Kopman, A. F. (1989). Pancuronium, gallamine and d-tubocurarine compared: is speed of onset inversely related to drug potency? . *Anesthesiology* , 915-919.
66. Kopman, A. F., & Lawson, D. (1990). Milliamperage requirements for supramaximal stimulation of the ulnar nerve with surface electrodes. *Anesthesiology* , 629-632.

67. Kussman, B., Shorten, G., Uppington, J., & Comunale, M. E. (1997). Administration of magnesium sulphate before rocuronium: effects on speed of onset and duration of neuromuscular block. *Br J Anaesth* , 122-124.
68. Lee, C. (1984). Succinylcholine: Its past, present and future. *Semin Anesth* , 293.
69. Li, J., Zhang, Q., Zhang, M., & Egger, M. (2007). Intravenous magnesium for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* .
70. Li, M., Zhao, X., Zhang, L., Niu, X., Guo, T., Yang, B., y otros. (2015). Effects and safety of magnesium sulfate on propofol-induced injection pain, a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med.* , 6813-6821.
71. Li, W., Bai, Y. A., Li, Y. J., Liu, K. G., Wang, M. D., Xu, G. Z., y otros. (2015). Magnesium sulfate for acute traumatic brain injury. *J Craniofac Surg* , 393-398.
72. Liu, X., Kruger, P. S., Weiss, M., & Roberts, M. S. (2012). The pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in critically ill patients with severe sepsis. *Br J Clin Pharmacol* , 741-749.
73. Lu, J. F., & Nightingale, C. H. (2000). Magnesium sulfate in eclampsia and pre-eclampsia: pharmacokinetic principles. *Clin Pharmacokinet* , 305-314.
74. Magee, L., Sawchuck, D., Synnes, A., & von Dadelszen, P. (2011). SOGC Clinical Practice Guideline. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection. *J Obstet Gynaecol Can* , 516-529.
75. Mahajan, R. P., & Laverty, J. (1992). Lung function after vecuroniumpretreatment in young healthy patients. *Br J Anaesth* , 318-326.
76. Mahajan, R. P., Hennessy, N., & Aitkenhead, A. R. (1993). Effect of priming dose of vecuronium on lung function in elderly patients. *Anesth Analg* , 1198-1207.

77. McKee, J. A., Brewer, R. P., Macy, G. E., Borel, C. O., Reynolds, J., & Warner, D. S. (2005). Magnesium neuroprotection is limited in humans with acute brain injury. *Neurocrit Care* , 342-351.
78. Mencke, T., Echternach, M., Plinkert, P. K., Johann, U., Afan, N., & Rensing, H. (2006). Does the timing of tracheal intubation based on neuromuscular monitoring decrease laryngeal injury? A randomized, prospective trial. *Anesth Analg* , 306-312.
79. Mi Hyun, K., Ah Young, O., Sung Hee, H., Jin Hee, K., Jun Won, H., & Young Tae, J. (2015). The effect of magnesium sulphate on intubating condition for rapid-sequence intubation: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Anesthesia* , 595-601 .
80. Mortensen, C. R., Berg, H., & el-Mahdy, A. (1993). Perioperative monitoring of neuromuscular transmission using acceleromyography prevents residual neuromuscular block following pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scandinavica* , 797-801.
81. Muir, K. W., Lees, K. R., Ford, I., & Davis, S. (2004). Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): Randomised controlled trial. *Lancet* , 439 - 445.
82. Muñoz, E. A., Orejón, R. U., Calvo, F. R., & Jiménez, A. C. (2005). Magnesio en anestesia y reanimación. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim* , 222-234.
83. Muñoz, H. R., González, A. G., Dagnino, J. A., González, J. A., & Pérez, A. E. (1997). The effect of ephedrine on the onset time of rocuronium. *Anesth Analg* , 437-442.
84. Murphy, G. S., Szokol, J. W., Marymont, J. H., Franklin, M., Avram, M. J., & Vender, J. S. (2005). Residual paralysis at the time of tracheal extubation. *Anesth Analg* , 1840-1845.
85. Naguib, M., Kopman, A. F., & Ensor, J. E. (2007). Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: a meta-analysis. *Br J Anesthesia* , 302-316.

86. Nelson, J. M., Morell, R. C., & Butterworth, J. F. (1997). Rocuronium versus succinylcholine for rapid-sequence induction using a variation of the timing principle. *J Clin Anesth* , 317-320.
87. Niazi, A., Leonard, I. E., & O'Kelly, B. (2004). Prolonged neuromuscular blockade as a result of malnutrition-induced pseudocholinesterase deficiency. *Journal of clinical anesthesia* , 40-42.
88. O'Riordan, J. A. (1997). Pheochromocytomas and anesthesia. *Int Anesthesiol Clin* , 99 -127.
89. Ostergaard, D., Engbaek, J., & Viby Mogensen, J. (1989). Adverse reactions and interactions of the neuromuscular blocking drugs. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* , 351-368.
90. Padmaja, D., & Mantha, S. (2002). Monitoring neuromuscular junction. *Indian J Anaesth* , 279-288.
91. Panda, N. B., Bharti, N., & Prasad, S. (2013). Minimal effective dose of magnesium sulfate for attenuation of intubation response in hypertensive patients. *J Clin Anesth* , 92-97.
92. Peck, C. H., & Meltzer, S. J. (1996). Anesthesia in human beings by intravenous injection of magnesium sulphate. *JAMA* , 1131-1133.
93. Pinard, A. M., Donati, F., Martineau, R., Denault, A. Y., Taillefer, J., & Carrier, M. (2003). Magnesium potentiates neuromuscular blockade with cisatracurium during cardiac surgery. *Can J Anaesth* , 172-178.
94. Puri, G. D., Marudhachalam, K. S., Chari, P., & Suri, R. K. (1998). The effect of magnesium sulphate on hemodynamics and its efficacy in attenuating the response to endotracheal intubation in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg* , 808-811.
95. Quamme, G. A. (1993). Laboratory evaluation of magnesium status. Renal function and free intercellular magnesium concentration. *Clin Lab Med* , 209-223.
96. Rasmussen, H. S., Videback, R., Melchior, T., Aurup, P., Cinton, C., & Pedersen, N. T. (1988). Myocardial contractility and performance capacity after magnesium infusions in young healthy persons: a double blind, placebo-controlled, cross-over study. *Clin Cardiol* , 541-545.

97. Reinhart, R. A. (1991). Clinical correlates of the molecular and cellular actions of magnesium on the cardiovascular system. *Am Heart J* , 1513-1521.
98. Reisacher, W. R. (2008). Anaphylaxis in the operating room. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* , 280-284.
99. Roberts, D. V., & Wilson, A. (1968). Electromyography in the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. *Br J Anaesth* , 229-230.
100. Rowe, B. H., Bretzlaff, J. A., Bourdon, C., Bota, G. W., & Camargo, J. (2000). Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* .
101. Sasaki, R., Hirota, K., Roth, S. H., & Yamazaki, M. (2002). Extracellular magnesium ion modifies the actions of volatile anesthetics in area CA1 of rat hippocampus in vitro. *Anesthesiology* , 681-687.
102. Schneider, M. J., Stirt, J. A., & Finholdt, D. A. (1986). Atracurium, vecuronium and intraocular pressure in humans. *AnesthAnalg* , 877-885.
103. Schreiber, J. U., Lysakowski, C., Fuchs Buder, T., & Tramer, M. R. (2005). Prevention of succinylcholine-induced fasciculation and myalgia: A meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology* , 877- 884.
104. Shimosawa, T., Takano, K., Ando, K., & Fujita, T. (2004). Magnesium inhibits norepinephrine release by blocking N-type calcium channels at peripheral sympathetic nerve endings. *Hypertension* , 897-902.
105. Shivanthan, M. C., & Rajapakse, S. (2014). Magnesium for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review of randomised trials. *Ann Thorac Med* , 77-80.
106. Shorten, G. D., Merk, H., & Sieber, T. (1995). Perioperative train-of-four monitoring and residual curarization. *Can J Anaesth* , 711-715.
107. Sibai, B. M. (2004). Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol* , 1520-1526.
108. Smith, I., & Saad, G. (1998). Comparison of intubating conditions after rocuronium or vecuronium when the timing of intubation is judged by clinical criteria. *Br J Anaesth* , 235-237.

109. Stevens, J. B., & Wheatley, L. (1998). Tracheal intubation in ambulatory surgery patients: using remifentanil and propofol without muscle relaxants. *Anesth Analg* , 45-56.
110. Szmuk, P., Ezri, T., Chelly, J. E., & Katz, J. (2000). The onset time of rocuronium is slowed by esmolol and accelerated by ephedrine. *Anesth Analg* , 1217-1224.
111. Telci, L., Esen, F., Akcora, D., Erden, T., Canbolat, A. T., & Akpir, K. (2002). Evaluation of effects of magnesium sulphate in reducing intraoperative anaesthetic requirements. *Br J Anaesth* , 594 – 598.
112. The eclampsia trial Collaborative Group. (1995). Which anticonvulsivant for women with preeclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* , 1455-1463.
113. Thomas, S. H., & Behr, E. R. (2015). Pharmacological treatment of acquired QT prolongation and torsades de pointes. *Br J Clin Pharmacol* .
114. Tran, D. T., Newton, E. K., Mount, V. A., Lee, J. S., Wells, G. A., & Perry, J. J. (2015). Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation. *Cochrane Database Syst Rev* .
115. Viby Mogensen, J. (2000). Neuromuscular monitoring. *Anesthesia* , 1351-1366.
116. Warr, J., Thiboutot, Z., Rose, L., Mehta, S., & Burry, L. D. (2011). Current therapeutic uses, pharmacology, and clinical considerations of neuromuscular blocking agents for critically ill adults. *Ann Pharmacother* , 1116-1126.
117. Waud, B. E., & Waud, D. R. (1972). The margin of safety of neuromuscular transmission in the muscle of the diaphragm. *Anesthesiology* , 417.
118. Woods, K. L., & Fletcher, S. (1994). Long-term outcome after intravenous magnesium sulfate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet* , 816-819.



ANEXOS

ANEXO A

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS GRUPO A SULFATO DE MAGNESIO

Nombre:		Expediente:		Edad: años	
Peso: Kg	Talla: m	IMC		Sexo:	
Peso ideal estimado: Kg (Hombres: Talla [cm] – 100 // Mujeres: Talla [cm] – 105)					

Variables hemodinámicas		
	Basales	Postintubación
TAS		
TAD		
TAM		
FC		

Calidad en la intubación				
Variables	Aceptable			No aceptable
	Excelente Columna 1	Buena Columna 2		Mala Columna 3
Laringoscopia	Fácil (Mandíbula relajada, sin resistencia a la introducción de la hoja)	Favorable (Mandíbula no totalmente relajada, poca resistencia a la introducción de la hoja)		Difícil (Pobre relajación de la mandíbula, resistencia activa del paciente a la laringoscopia)
Cuerdas vocales	Abducción sin movimiento	Intermedias en movimiento		Cerradas en movimiento
Reacción a la inserción del tubo o inflado del globo	Ninguno	Una a 2 contracciones o movimiento menores a 5 segundos		Más de 2 contracciones y/o movimiento mayor a 5 segundos
CLASIFICACIÓN	Excelentes	Buenas		Malas
<p><i>Llenado: Marcar la característica que se presente en cada rubro y clasificar de acuerdo a lo siguiente:</i></p> <p><i>Excelentes: Todas las características de la columna 1.</i></p> <p><i>Buenas: Todas las características de la columna 2 ó características de la columna 1 con al menos una característica de la columna 2.</i></p> <p><i>Malas: La presencia de una sola cualidad de la columna 3.</i></p>				

¿Se logró intubar al primer intento por personal con experiencia mínima de un año?	Si	No
¿Se eliminó paciente del estudio?	Si	No
Motivo de eliminación		
Observaciones (reacciones alérgicas)		

ANEXO B

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS GRUPO B **BLOQUEADOR NEUROMUSCULAR NO DESPOLARIZANTE**

Nombre:	Expediente:		Edad:	años
Peso:	Kg	Talla:	m	IMC
Peso ideal estimado:		Kg (Hombres: Talla [cm] – 100 // Mujeres: Talla [cm] – 105)		

Variables hemodinámicas		
	Basales	Postintubación
TAS		
TAD		
TAM		
FC		

Calidad en la intubación				
Variables	Aceptable		No aceptable	
	Excelente Columna 1	Buena Columna 2	Mala Columna 3	
Laringoscopia	Fácil (Mandíbula relajada, sin resistencia a la introducción de la hoja)	Favorable (Mandíbula no totalmente relajada, poca resistencia a la introducción de la hoja)	Difícil (Pobre relajación de la mandíbula, resistencia activa del paciente a la laringoscopia)	
Cuerdas vocales	Abducción sin movimiento	Intermedias en movimiento	Cerradas en movimiento	
Reacción a la inserción del tubo o inflado del globo	Ninguno	Una a 2 contracciones o movimiento menores a 5 segundos	Más de 2 contracciones y/o movimiento mayor a 5 segundos	
CLASIFICACIÓN	Excelentes	Buenas	Malas	

*Llenado: Marcar la característica que se presente en cada rubro y clasificar de acuerdo a lo siguiente:
Excelentes: Todas las características de la columna 1.
Buenas: Todas las características de la columna 2 ó características de la columna 1 con al menos una característica de la columna 2.
Malas: La presencia de una sola cualidad de la columna 3.*

¿Se logró intubar al primer intento por personal con experiencia mínima de un año?	Si	No
¿Se eliminó paciente del estudio?	Si	No
Motivo de eliminación		
Observaciones (reacciones alérgicas)		

ANEXO C

Secretaría de Salud. Centenario Hospital Miguel Hidalgo. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con La ley General de Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Debido a que esta investigación se consideró como riesgo mínimo o mayor de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los aspectos mencionados con el Artículo 21, se manifiesta que:

- I. Se me ha informado que seré sometida a la cirugía _____ que amerita la administración de Anestesia General y se me propone participar en el protocolo que estudia el Sulfato de Magnesio para intubación endotraqueal.
- II. Se me ha explicado que para la intubación endotraqueal se administrará Sulfato de Magnesio como bloqueante neuromuscular.
- III. Se me explicó que la administración de Sulfato de Magnesio de manera intravenosa puede causar sensación de quemadura o dolor en el sitio de administración, náuseas, mareos, que cederán después de la inducción, también puede presentar hipotensión o bradicardia, efectos que serán tratados de manera inmediata por personal capacitado en anestesiología, posterior a la cirugía dolor faríngeo.
- IV. Los resultados de este estudio ayudarán a demostrar el efecto del Sulfato de Magnesio como relajante muscular, disminuyendo los riesgos que se corren con la administración de Bloqueantes neuromusculares habituales.
- V. Se me explicó que de acuerdo a un sorteo puedo pertenecer al grupo de casos a quienes se les administrará Sulfato de Magnesio o al grupo de controles a quienes se les administrará BNMND sin que esto afecte el curso de la cirugía.
- VI. Se me ha asegurado que puedo preguntar hasta mi complacencia todo lo relacionado con el estudio y mi participación.
- VII. Se me aclaró que puedo abandonar el estudio cuando yo lo decida, sin que ello afecte mi atención de parte de los médicos o del hospital.
- VIII. Autorizo la publicación de los resultados de mi estudio a condición de que en todo momento se mantendrá el secreto profesional y que no se publicará mi nombre o revelará mi identidad.
- IX. En caso de que yo lo decida se me brindará la oportunidad de cambiar de medicamento bloqueador neuromuscular o en su caso abandonar el estudio.
- X. En caso de llegar a presentar alguna complicación derivada del estudio el hospital cubrirá la administración de tratamiento de la misma.

Con fecha _____ habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, yo _____ con número de expediente _____ acepto participar en el estudio: "Eficacia del Sulfato de Magnesio para mejorar las condiciones para la intubación endotraqueal y disminuir los efectos adversos debidos a la laringoscopia en pacientes sometidos a Anestesia General en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo"

Nombre/Firma del paciente o representante legal _____

Dirección _____

Nombre/Firma de testigo 1 _____ Relación _____

Nombre/Firma de testigo 2 _____ Relación _____

Nombre/Firma del investigador _____

Este documento se extiende por triplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal, otro en poder del investigador y el tercero deberá integrarse al expediente clínico y anexar una nota donde se especifique que el sujeto de estudio está participando en el protocolo (señalando título y número de registro y nombre del investigador responsable).