



**Universidad del
Rosario**



UNIVERSIDAD CES
Un compromiso con la excelencia

Sulfato de Magnesio en dolor neuropático: Revisión sistemática y meta-análisis

Autores

Juan Felipe Valdés Sanabria

juan.valdes@urosario.edu.co

Gabriela Figueiras

gabriela.figueiras@urosario.edu.co

Jhonny Steven Bustos Calvo

jhonny.bustos@urosario.edu.co

Tutores

María Cristina Ospina

Fabricio Andres Lasso Andrade

Título a obtener: Magíster en Epidemiología

**Facultad de Medicina
Maestría en Epidemiología
Universidad CES - Universidad del Rosario
Bogotá - Colombia
2023**

La Universidad del Rosario y la Universidad CES no se hacen responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

Identificación del proyecto**Institución académica:**

Universidad del Rosario

Dependencia:

Facultad de Medicina

Título de la investigación:

Sulfato de Magnesio en dolor neuropático: Revisión sistemática

Instituciones participantes:

Universidad del Rosario

Universidad Nacional de Colombia

Tipo de investigación:

Revisión sistemática

Investigadores principales:

Juan Felipe Valdés Sanabria

Gabriela Figueiras

Jhonny Steven Bustos Calvo

Investigadores asociados:

Fabricio Andres Lasso Andrade

Asesor clínico o temático:

Fabricio Andres Lasso Andrade

Asesor metodológico:

María Cristina Ospina

Tabla de Contenido

1. Introducción	6
2. Planteamiento del problema.....	7
3. Justificación	8
4. Marco teórico	9
4.1 Farmacocinética y Farmacodinamia del Sulfato de Magnesio	9
4.2 Propiedades Farmacodinámicas	10
4.3 Propiedades Farmacocinéticas	10
4.4 Utilidad en Neurocirugía	11
4.5 Efectos adversos.....	12
5. Metodología.....	16
5.1 Tipo y diseño de estudio	16
5.1.1 Pregunta de investigación.....	16
5.1.2 Tipos de Participantes	16
5.1.3 Tipos de Intervenciones y comparador	16
5.1.4 Tipos de resultados	16
5.2 Búsqueda en base de datos.....	17
5.3 Objetivos.....	17
5.3.1 Objetivo general	17
5.3.2 Objetivos específicos.....	18
5.3 Criterios de inclusión y exclusión.....	18
5.3.1 Criterios de inclusión:	18
5.3.1 Criterios de exclusión:.....	18
5.3.2 Formulación de hipótesis	18
5.4 Definición y operacionalización de variables.....	19
5.5 Recolección y análisis de datos.....	20
5.5.1 Selección de estudios.....	20
5.5.2 Extracción y gestión de los datos.....	20
5.5.3 Evaluación del Riesgo de Sesgo	21
5.5.4 Medidas del efecto de la intervención	22
5.5.5 Datos faltantes	22
5.5.6 Evaluación de la heterogeneidad.....	23
5.5.7 Evaluación de los sesgos	23
5.5.8 Síntesis de datos	24
5.5.9 Análisis de Sensibilidad.....	24
5.5.10 Evaluación de la calidad	25
5.5.11 Riesgo de sesgo de publicación.....	25
6. Resultados	25

7. <i>Discusión</i>	40
7.1 <i>Conclusión</i>	42
8. <i>Aspectos éticos</i>	42
7. <i>Administración del proyecto</i>	43
7.1 <i>Presupuesto</i>	43
8.2 <i>Cronograma</i>	44
9. <i>Referencias</i>	46

1. Introducción

La gestión eficaz del dolor perioperatorio representa un pilar fundamental en la atención médica contemporánea, no solo por su impacto directo en el bienestar del paciente, sino también por su influencia en la recuperación postoperatoria y la prevención de complicaciones. En este contexto, el sulfato de magnesio ha emergido como una opción terapéutica prometedora en el manejo multimodal del dolor perioperatorio. Este compuesto inorgánico ha sido objeto de numerosos estudios clínicos que destacan sus propiedades analgésicas, antiinflamatorias y neuro protectoras (1).

El manejo multimodal del dolor implica la combinación de diversos fármacos y técnicas para optimizar el alivio del dolor, reducir la dependencia de opioides y mejorar la experiencia global del paciente. El sulfato de magnesio ha sido objeto de investigación en diversas áreas perioperatorias, abarcando desde cirugías generales hasta procedimientos especializados como cesáreas, cirugía ortopédica, neurocirugía y cardíaca. Resultados de estudios han revelado que la administración de sulfato de magnesio, tanto antes, durante como después de la cirugía, puede disminuir la intensidad del dolor postoperatorio medida en una disminución de la media de la puntuación de la escala análoga del dolor, además de reducir la necesidad de analgésicos y mejorar la satisfacción del paciente (2).

2. Planteamiento del problema

El manejo del dolor neuropático con sulfato de magnesio plantea interrogantes cruciales que demandan una investigación más detallada y específica. A pesar de las pruebas sustanciales respaldando las propiedades analgésicas, antiinflamatorias y neuro protectoras del sulfato de magnesio en contextos perioperatorios, su aplicación directa en el tratamiento del dolor neuropático requiere una evaluación más exhaustiva y específica. Este planteamiento del problema se centra en la necesidad de abordar las incertidumbres que rodean la eficacia del sulfato de magnesio en el manejo del dolor neuropático y clarificar su utilidad clínica. La elección de realizar una revisión sistemática de la literatura surge de la falta de una síntesis integral de la evidencia existente y la diversidad de resultados en estudios individuales no concluyentes acerca de la eficacia del Sulfato de Magnesio en este contexto. Este enfoque metodológico se presenta como fundamental para consolidar la información dispersa, identificar patrones consistentes y proporcionar una evaluación robusta de la eficacia y seguridad del sulfato de magnesio en el contexto específico del dolor neuropático, orientando así decisiones clínicas y estimulando investigaciones futuras en este ámbito.

3. Justificación

Aunque existen pruebas sólidas que respaldan las propiedades beneficiosas del sulfato de magnesio en contextos perioperatorios, su aplicación específica en el dolor neuropático requiere una evaluación sistemática y exhaustiva. La complejidad inherente al dolor neuropático y la falta de una síntesis integral de la evidencia existente subrayan la necesidad de esta revisión. Además, la variabilidad en los resultados de los estudios y la ausencia de un consenso claro sobre la eficacia y seguridad del sulfato de magnesio en este contexto refuerzan la relevancia de una revisión sistemática. Este estudio se propone llenar este vacío en el conocimiento, proporcionando una evaluación rigurosa y actualizada que informe las decisiones clínicas y estimule futuras investigaciones en el campo del dolor neuropático.

4. Marco teórico

El manejo del dolor perioperatorio es un componente crucial en la atención médica moderna. El control efectivo del dolor no solo mejora el bienestar del paciente, sino que también contribuye a una recuperación más rápida y un menor riesgo de complicaciones. En este contexto, el sulfato de magnesio ha surgido como una opción terapéutica prometedora en el manejo multimodal del dolor perioperatorio. El sulfato de magnesio es un compuesto inorgánico que ha sido estudiado en diversos escenarios clínicos debido a sus propiedades analgésicas, antiinflamatorias y neuro protectoras (1-3).

El manejo del dolor multimodal implica la combinación de diferentes fármacos y técnicas con el objetivo de optimizar el alivio del dolor y reducir la necesidad de opioides. El sulfato de magnesio se ha estudiado en diferentes contextos perioperatorios, incluyendo cirugía general, cesáreas, ortopedia y cirugía cardíaca. Varios estudios han demostrado que la administración de sulfato de magnesio antes, durante y después de la cirugía puede disminuir la intensidad del dolor postoperatorio, reducir el consumo de analgésicos y mejorar la satisfacción del paciente. Los mecanismos de acción del sulfato de magnesio en el manejo del dolor perioperatorio son multifactoriales. Se cree que su efecto analgésico se debe al antagonismo del receptor NMDA, y la modulación de la liberación de neurotransmisores, lo que reduce la excitabilidad neuronal y disminuye la transmisión del dolor. Además, el sulfato de magnesio tiene propiedades antiinflamatorias al interferir con la producción de citocinas proinflamatorias y la actividad de los mediadores de la inflamación. También se ha demostrado que el sulfato de magnesio tiene efectos neuro protectores, al reducir la neurotoxicidad y mejorar el flujo sanguíneo cerebral (2-6).

La administración de sulfato de magnesio en el contexto perioperatorio puede realizarse por vía intravenosa o por infiltración local en el sitio quirúrgico. La dosis y la duración del tratamiento varían según el tipo de cirugía y las características individuales del paciente. La seguridad del sulfato de magnesio ha sido bien establecida, con un perfil de efectos adversos generalmente benigno. Sin embargo, es importante tener en cuenta posibles contraindicaciones, como la insuficiencia renal o la miastenia gravis, y ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal (7,8).

4.1 Farmacocinética y Farmacodinamia del Sulfato de Magnesio

El sulfato de magnesio es un compuesto inorgánico que ha ganado reconocimiento en el ámbito médico debido a sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas únicas (9)

4.2 Propiedades Farmacodinámicas

Las propiedades farmacodinámicas se refieren a los efectos del fármaco en el cuerpo y los mecanismos a través de los cuales ejerce sus acciones terapéuticas (10). En el caso del sulfato de magnesio, se ha descubierto que tiene múltiples efectos beneficiosos, entre ellos:

Acción analgésica: El sulfato de magnesio ha demostrado tener propiedades analgésicas en diversos escenarios clínicos. Actúa bloqueando los canales NMDA, lo que inhibe la liberación de neurotransmisores y disminuye la excitabilidad neuronal, reduciendo así la transmisión del dolor (11).

Efecto antiinflamatorio: El sulfato de magnesio tiene la capacidad de modular la producción de citocinas proinflamatorias y la actividad de los mediadores de la inflamación. Esto se traduce en una disminución de la respuesta inflamatoria, lo que puede ser beneficioso en el contexto de la cirugía y otras condiciones inflamatorias (12).

Protección neurológica: Se ha observado que el sulfato de magnesio tiene propiedades neuro protectoras. Ayuda a reducir la neurotoxicidad y mejora el flujo sanguíneo cerebral, lo que puede ser especialmente importante en situaciones de isquemia cerebral o daño neuronal (13).

4.3 Propiedades Farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas se refieren a cómo se absorbe, distribuye, metaboliza y elimina un fármaco en el organismo (14). Estas características son fundamentales para comprender la forma en que el sulfato de magnesio se comporta en el cuerpo humano:

Absorción: El sulfato de magnesio se administra principalmente por vía intravenosa o por infiltración local en el sitio quirúrgico. La absorción del sulfato de magnesio intravenoso es rápida y completa, alcanzando concentraciones plasmáticas terapéuticas en poco tiempo (15).

Distribución: Una vez absorbido, el sulfato de magnesio se distribuye por todo el organismo. Atraviesa fácilmente las membranas celulares debido a su naturaleza iónica y se distribuye en los compartimentos intracelular y extracelular. Aproximadamente el 50% del magnesio se une a las proteínas plasmáticas, mientras que el resto permanece en forma libre y activa (16).

Metabolismo: El sulfato de magnesio es un compuesto inorgánico que no se metaboliza en el organismo. Se elimina principalmente a través de los riñones en forma de magnesio libre filtrado por

los glomérulos y reabsorbido en el túbulo renal. Un pequeño porcentaje también se elimina por vía fecal (16).

Eliminación: La vida media de eliminación del sulfato de magnesio es de aproximadamente 4 horas en individuos con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con disfunción renal, la eliminación puede ser más lenta y se requiere un ajuste de dosis para evitar una acumulación excesiva de magnesio en el organismo (17).

Interacciones farmacocinéticas: El sulfato de magnesio puede interactuar con otros medicamentos que afectan la función renal. Por ejemplo, los diuréticos pueden aumentar la excreción de magnesio y reducir sus concentraciones plasmáticas. Además, ciertos medicamentos que se unen a las proteínas plasmáticas pueden desplazar al sulfato de magnesio y aumentar su fracción libre en el plasma (18).

Es importante tener en cuenta que el monitoreo de los niveles de magnesio en sangre es esencial durante la administración de sulfato de magnesio, especialmente en pacientes con disfunción renal o aquellos que reciben tratamientos prolongados. Los niveles de magnesio deben mantenerse dentro de los rangos terapéuticos para evitar tanto la toxicidad como la deficiencia (19).

4.4 Utilidad en Neurocirugía

La utilidad del sulfato de magnesio en neurocirugía ha despertado un gran interés debido a sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas (20). El sulfato de magnesio ha demostrado ser útil en neurocirugía por varias razones:

Protección neuronal: Uno de los aspectos más destacados del sulfato de magnesio en neurocirugía es su capacidad para proporcionar protección neuronal. El magnesio tiene propiedades neuro protectoras al modular la excitabilidad neuronal, inhibir la liberación de neurotransmisores y disminuir la neurotoxicidad. Esto es especialmente relevante en situaciones de isquemia cerebral, como en el caso de un accidente cerebrovascular o durante la cirugía cerebrovascular, donde la preservación de la función cerebral es fundamental (21).

Reducción del edema cerebral: El edema cerebral es una complicación frecuente en neurocirugía y puede comprometer gravemente la función cerebral. Se ha demostrado que el sulfato de magnesio puede reducir el edema cerebral al estabilizar la barrera hematoencefálica y disminuir la extravasación de líquido y proteínas hacia el cerebro. Esto puede ser beneficioso tanto en el período perioperatorio como en el manejo a largo plazo de enfermedades cerebrales, como los tumores intracraneales (22).

Manejo de la presión intracraneal: El control de la presión intracraneal es esencial en neurocirugía. El sulfato de magnesio puede ser utilizado como parte de una estrategia multimodal para reducir la

presión intracraneal. Su efecto vasodilatador puede mejorar el flujo sanguíneo cerebral y disminuir la resistencia vascular, lo que a su vez puede reducir la presión intracraneal. Además, el sulfato de magnesio puede actuar como un agente anticonvulsivante, controlando las convulsiones que pueden aumentar la presión intracraneal (23).

Mejora del control del dolor: El sulfato de magnesio se ha utilizado como parte de un enfoque multimodal para el control del dolor en neurocirugía. Sus propiedades analgésicas pueden disminuir la intensidad del dolor postoperatorio y reducir la necesidad de opioides, lo que a su vez puede acelerar la recuperación y disminuir los efectos secundarios asociados con el uso de opioides, como la sedación y la depresión respiratoria (23).

Efectos antiinflamatorios: La neuro inflamación es un proceso inflamatorio que ocurre en el sistema nervioso central en respuesta a daños o enfermedades. El sulfato de magnesio tiene propiedades antiinflamatorias al modular la producción de citocinas proinflamatorias y reducir la actividad de los mediadores de la inflamación. Esto puede ser beneficioso en el manejo de enfermedades neuro inflamatorias, como la encefalitis o la meningitis, y en la prevención de complicaciones inflamatorias después de la cirugía cerebral (24).

Es importante destacar que la administración de sulfato de magnesio en neurocirugía debe realizarse bajo la supervisión y monitoreo cuidadoso del equipo médico. La dosis y la duración del tratamiento pueden variar según el tipo de procedimiento, las características individuales del paciente y la condición neurológica específica (24).

En términos de farmacocinética, el sulfato de magnesio se administra comúnmente por vía intravenosa en neurocirugía para lograr una rápida y completa absorción. La distribución del magnesio en el sistema nervioso central es crucial para sus efectos terapéuticos, y se ha demostrado que atraviesa la barrera hematoencefálica y penetra en el tejido cerebral. La eliminación del sulfato de magnesio se lleva a cabo principalmente a través de los riñones, lo que puede requerir ajustes de dosis en pacientes con disfunción renal (25).

4.5 Efectos adversos

El sulfato de magnesio es ampliamente utilizado en el perioperatorio debido a sus propiedades beneficiosas en el control del dolor, la protección neuronal y la estabilización hemodinámica. Sin embargo, como con cualquier medicamento, también se asocia con la posibilidad de efectos adversos (25).

Toxicidad por magnesio: La toxicidad por magnesio es uno de los principales efectos adversos asociados con el uso de sulfato de magnesio. Una concentración sérica elevada de magnesio puede tener efectos negativos en el sistema cardiovascular, respiratorio y neuromuscular. Los síntomas de la toxicidad por magnesio incluyen hipotensión, bradicardia, depresión respiratoria, debilidad muscular, confusión y alteraciones del estado de conciencia. Es importante realizar un monitoreo regular de los niveles séricos de magnesio durante la administración de sulfato de magnesio y ajustar la dosis según sea necesario para evitar la toxicidad (25).

Alteraciones en el equilibrio electrolítico: El sulfato de magnesio puede alterar el equilibrio electrolítico, especialmente en pacientes con disfunción renal o trastornos preexistentes del equilibrio de magnesio. Un exceso de magnesio puede llevar a hipomagnesemia, lo que puede resultar en hipocalcemia, hipopotasemia e hipotensión. Es importante controlar regularmente los niveles de electrolitos y ajustar la dosis de sulfato de magnesio en consecuencia para prevenir desequilibrios graves (26).

Efectos sobre el sistema cardiovascular: El sulfato de magnesio puede tener efectos sobre el sistema cardiovascular, tanto beneficiosos como adversos. Aunque se utiliza para estabilizar la presión arterial y prevenir arritmias, en algunos casos puede causar hipotensión y bradicardia, especialmente en pacientes sensibles. Por lo tanto, es necesario vigilar de cerca los signos vitales y ajustar la dosis de sulfato de magnesio si es necesario (26).

Efectos neuromusculares: El magnesio es un mineral esencial para la función neuromuscular adecuada. Sin embargo, en concentraciones excesivas, puede causar debilidad muscular y depresión del sistema nervioso central. Esto puede resultar en una disminución de la función respiratoria y, en casos graves, incluso en paro respiratorio. Es importante estar atento a cualquier signo de debilidad muscular o alteraciones en la respiración durante la administración de sulfato de magnesio (26).

Reacciones alérgicas: Aunque raras, las reacciones alérgicas al sulfato de magnesio pueden ocurrir en algunos pacientes. Estas reacciones pueden variar desde una erupción cutánea leve hasta una reacción alérgica grave, como el síndrome de Stevens-Johnson o la anafilaxia. Si se sospecha una reacción alérgica, se debe interrumpir la administración de sulfato de magnesio de inmediato y se debe brindar el tratamiento adecuado (26).

Interacciones medicamentosas: El sulfato de magnesio puede interactuar con otros medicamentos administrados en el perioperatorio. Por ejemplo, ciertos relajantes musculares no despolarizantes, como el rocuronio, pueden experimentar un aumento en su duración de acción cuando se administran junto con sulfato de magnesio. Esto se debe a que el magnesio puede potenciar los efectos bloqueadores neuromusculares de estos fármacos. Por lo tanto, es importante tener en cuenta estas

interacciones y ajustar las dosis de los medicamentos en consecuencia para evitar efectos adversos (27).

Efectos gastrointestinales: El sulfato de magnesio puede tener efectos laxantes en el tracto gastrointestinal. Esto puede manifestarse en forma de diarrea o molestias abdominales. En algunos casos, la diarrea persistente puede conducir a una deshidratación o desequilibrio electrolítico. Es importante estar atento a estos efectos y tomar medidas para prevenir o tratar la deshidratación si es necesario (28).

Reacciones locales en el sitio de administración: En la administración intravenosa de sulfato de magnesio, pueden ocurrir reacciones locales en el sitio de la inyección, como dolor, irritación o inflamación. Estas reacciones suelen ser leves y autolimitadas, pero deben ser monitoreadas y reportadas al personal médico (28).

Efectos en el sistema renal: El sulfato de magnesio puede tener un impacto en la función renal, especialmente en pacientes con disfunción renal preexistente. En casos raros, puede provocar una disminución del flujo sanguíneo renal y afectar la función de los riñones. Se debe realizar un monitoreo regular de la función renal y ajustar las dosis de sulfato de magnesio en pacientes con compromiso renal (28).

Otros efectos adversos raros, además de los efectos mencionados anteriormente, se han reportado casos raros de otros efectos adversos asociados con el uso de sulfato de magnesio en el perioperatorio. Estos pueden incluir reacciones neuropsiquiátricas, como confusión, agitación o depresión, así como trastornos visuales transitorios. Estos efectos son poco comunes, pero es importante tenerlos en cuenta y estar atento a cualquier cambio en la función neuropsiquiátrica o visual durante la administración de sulfato de magnesio(29,30).

4.6 Utilidad en Dolor neuropático

El dolor neuropático se caracteriza por una disfunción del sistema nervioso, que puede ser causada por lesiones, enfermedades o trastornos neurodegenerativos. Este tipo de dolor puede ser debilitante y difícil de tratar, lo que ha llevado a la búsqueda de opciones terapéuticas efectivas. El sulfato de magnesio ha surgido como una sustancia prometedora debido a su capacidad para modular la actividad neuronal y sus propiedades antiinflamatorias (31).

Se ha demostrado que el magnesio, un catión divalente, participa en la regulación de la actividad neuronal al modular los canales iónicos y los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato). Estos receptores están implicados en la transmisión de señales dolorosas en el sistema nervioso. Al

aumentar la concentración de magnesio, se puede inhibir la entrada de calcio a través de estos canales, lo que reduce la excitabilidad neuronal y puede disminuir la percepción del dolor neuropático (32).

Además de su acción directa sobre la excitabilidad neuronal, el sulfato de magnesio también posee propiedades antiinflamatorias que pueden ser beneficiosas en el contexto del dolor neuropático. La inflamación crónica a menudo acompaña a las condiciones que causan dolor neuropático, y el magnesio puede modular la respuesta inflamatoria al inhibir la liberación de ciertos mediadores inflamatorios (33).

La administración de sulfato de magnesio para el dolor neuropático puede realizarse por vía oral o intravenosa, dependiendo de la gravedad y la naturaleza del dolor. Los estudios clínicos han arrojado resultados alentadores, mostrando mejoras en la intensidad del dolor y la calidad de vida de los pacientes tratados con sulfato de magnesio (33).

A pesar de estos hallazgos positivos, es importante destacar que la investigación sobre la utilidad del sulfato de magnesio en el dolor neuropático está en curso, y se necesitan más estudios para comprender completamente su mecanismo de acción y determinar las mejores prácticas de administración. Además, la decisión de utilizar el sulfato de magnesio en el tratamiento del dolor neuropático debe ser individualizada y basada en la evaluación clínica de cada paciente.

5. Metodología

Esta revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo las directrices de los Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA) y las pautas metodológicas para revisiones sistemáticas del grupo Cochrane Back and Neck (CBN). P

5.1 Tipo y diseño de estudio

Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados desde el 1990 hasta mayo de 2023.

5.1.1 Pregunta de investigación

¿En adultos con dolor neuropático, el uso de Sulfato de Magnesio con o sin adyuvantes vs Placebo u otros Neuromoduladores, mejora las puntuaciones del dolor neuropático?

P	I	C	O
Adultos con dolor neuropático	Sulfato de Magnesio	Placebo y/o Neuromoduladores	Disminución de la puntuación del dolor

5.1.2 Tipos de Participantes

Adultos mayores de 18 años con dolor neuropático.

5.1.3 Tipos de Intervenciones y comparador

1. **Intervención:** Sulfato de Magnesio con las diferentes dosis utilizadas en infusión continua o bolo entre 15 y 50 mg/kg o dosis única de 500 mg, 1 gr, 2 gramos, 4 gramos, administrados vía intravenosa o vía oral.
2. **Placebo:** uso de Solución salina u otra sustancia que se aplique vía endovenosa u oral con carencia eficacia demostrada en la disminución de las puntuaciones del dolor neuropático.
3. **Neuromodulador:** medicamento aplicado vía endovenosa u oral que actúa en el receptor NMDA.

5.1.4 Tipos de resultados

1. Resultados primarios
2. Disminución de las puntuaciones del dolor neuropático medio en la escala análoga del dolor sobre la puntuación inicial en una escala análoga de dolor.

5.1.5 Resultados Secundarios

1. Dolor en las primeras 24-48 horas posterior a intervención quirúrgica.
2. Disminución del área de alodinia.

5.2 Búsqueda en base de datos

Se realizaron búsquedas de ensayos clínicos desde el año 1990 hasta Mayo de 2023. Para lo cual se realizarán búsquedas en las bases de datos Medline a través del motor de búsqueda PubMed, BVS-LILACS, Google Scholar, CINAHL. Se realizaron búsquedas exploratorias en bases de datos de literatura gris en Open Grey, no se encontraron ningún estudio que pudiera ser incluido en este estudio. Se usarán los tesauros Decs y MeSH (**Tabla 1**), según la base de datos en las que se realice la búsqueda. Además, se complementará la búsqueda en Bola de nieve. En la búsqueda de literatura gris sobre el Sulfato de Magnesio, se utilizaron términos y palabras clave específicos en inglés y español para optimizar la precisión de los resultados. Al acceder a bases de datos como Open Grey, se emplearon operadores de búsqueda, combinando términos relevantes como "Magnesium Sulfate", "therapeutic use", "side effects", "technical reports", y "toxicology" (en inglés), así como "Sulfato de Magnesio". En los motores de búsqueda especializados se incluyeron combinaciones de palabras clave como "Magnesium Sulfate", "grey literature", "technical reports", y "government documents" (en inglés). Además, en la búsqueda de tesis académicas se utilizaron términos como "Magnesium Sulfate" y "use in health" (en inglés), así como "Sulfato de Magnesio" y "uso en salud" (en español). Estas estrategias de búsqueda fueron diseñadas para abarcar el área de la salud.

El protocolo fue registrado PROSPERO (CRD42023441885).

Tabla 1. Tesauros de la revisión sistemática

Tesauros	MeSH	DeCS	Términos libres
Pubmed	Magnesium Sulfate Pain Chronic Pain		Magnesium Sulfate Pain Neuropathic
Scopus	Magnesium Sulfate Pain Chronic Pain		
Google Scholar		Sulfato de Magnesio Dolor Crónico	Magnesium Sulfate Pain Neuropathic
BVS-LILACS		Sulfato de Magnesio Dolor Crónico	

5.3 Objetivos

5.3.1 Objetivo general

Evaluar la eficacia del sulfato de magnesio en el manejo del dolor neuropático.

5.3.2 Objetivos específicos

1. Evaluar la utilidad del Sulfato de Magnesio por vía oral o intravenosa frente a placebo u otro fármaco (incluyendo neuromoduladores endovenosos), en el manejo del dolor neuropático.
2. Analizar la seguridad del uso del Sulfato de Magnesio en el manejo del dolor neuropático mediante la presencia de efectos adversos.

5.3 Criterios de inclusión y exclusión

5.3.1 Criterios de inclusión:

1. Ensayos clínicos aleatorizados controlados.
2. Idioma inglés y español.
3. Sulfato de Magnesio vía intravenosa o vía oral comparado Placebo u otras intervenciones como neuro modulares intravenosos u orales.
4. Sulfato de Magnesio vía intravenosa o vía oral en combinación con otro neuromodulador comparado con placebo o terapia estándar.

5.3.1 Criterios de exclusión:

1. Ensayos clínicos que utilicen al Sulfato de Magnesio como adyuvante en el manejo y no como terapia principal.

5.3.2 Formulación de hipótesis

H1: El Sulfato de Magnesio es eficaz en la disminución de las puntuaciones del dolor neuropático.

H0: El Sulfato de Magnesio no es eficaz en la disminución de las puntuaciones del dolor neuropático.

La eficacia de la disminución de las puntuaciones del dolor neuropática se estableció como disminución de los puntajes obtenidos en Escalas análogas del dolor con puntuación de 1 a

100 o 1 a 10 de acuerdo a como sea reportado en los diversos ensayos clínicos, por lo cual su comparación se realizó mediante por disminución en términos de diferencia en medias estandarizadas. En términos estadísticos se entenderá la eficacia si las diferencias de medias tengan una significancia estadística con una alfa de 0,05 con un intervalo de confianza del 95%, sin embargo, la eficacia en la clínica será cuando esta disminución sea de al menos 10 puntos en la escala de 1 a 100 o de 1 punto en la escala de 1 a 10.

5.4 Definición y operacionalización de variables

Tabla 2. Operacionalización de las variables

Nombre de la Variable	Definición	Naturaleza	Nivel	Resultado en unidades o categorías	Tipo de Relación
Edad	Promedio o Mediana de edad de los pacientes incluidos en cada estudio	Cuantitativa	Continua	Medida en años	Independiente
Placebo	Uso de sustancia intravenosa o vía oral que no tiene eficacia demostrada en la disminución del dolor neuropático	Cualitativo	Nominal	1. Solución Salina 0,9% 2. Agua Destilada 3. Otros:	Independiente
Alodinia	Presencia experiencia de dolor causado por un estímulo que normalmente no sería doloroso.	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No	Independiente
Efectos adversos	Presencia de efectos adversos relacionados por los estudios tras la aplicación de Sulfato de Magnesio, otro Neuromodulador o el Placebo	Cualitativo	Nominal	Mareos 1. Náuseas 2. Vómito 3. Malestar 4. Dolor en la inyección 5. Prolongación del Bloqueo neuromuscular 6. Toxicidad 7. Otros_	Independiente
Dolor en Escala Análoga del Dolor	Herramienta utilizada en el ámbito de la medicina y la investigación para medir y evaluar la intensidad del dolor experimentado por una persona. También conocida como Escala Visual Analógica (EVA) del dolor, consiste en una línea recta de longitud fija, generalmente de 10 centímetros, donde un extremo representa la ausencia total de dolor y el otro extremo representa el peor dolor imaginable.	Cualitativa	Nominal	Resultado de 1 a 100 Resultado de 1 a 10	Dependiente
Uso sulfato de Magnesio intravenoso	Administración del Sulfato de magnesio vía intravenosa en bolo o infusión continua	Cuantitativa	Razón	1. Bolo y dosis en mg/kg y mg/kg/hora o mg/kg/min	Independiente

Nombre de la Variable	Definición	Naturaleza	Nivel	Resultado en unidades o categorías	Tipo de Relación
				2. Infusión continua en mg/kg/hora o mg/kg/min	
Uso de Sulfato de Magnesio oral	Administración de Sulfato de Magnesio vía oral en dosis única o dosis repetidas	Cuantitativa	Razón	1. Dosis única en mg. 2. Dosis repetidas en mg	Independiente
Duración para disminución del dolor en horas	Disminución del dolor con el uso de sulfato de magnesio como terapia único o con adyuvantes vs placebo u otra terapia farmacológica, medida en tiempo en horas.	Cuantitativa	Razón	1. Media hora (30 minutos) hasta las primeras 24 horas. 2. 24 horas. 3. 48 horas. 4. 76 horas.	Independiente
Duración para disminución del dolor en semanas	Disminución del dolor con el uso de sulfato de magnesio como terapia único o con adyuvantes vs placebo u otra terapia farmacológica, medida en tiempo en semanas como área bajo la curva.	Cuantitativa	Intervalo	1. 1 semana. 2. 2 Semanas. 3. 3 semanas. 4. 4 Semanas. 5. 5 Semanas.	Independiente

5.5 Recolección y análisis de datos

5.5.1 Selección de estudios

La selección de los estudios la realizarán tres revisores, quienes examinarán de manera independiente los títulos y resúmenes de los estudios de acuerdo con la búsqueda planteada, de los cuales seleccionarán aquellos artículos que cumplan con los criterios de inclusión. Dado el caso de una divergencia acerca de la inclusión de un estudio, un cuarto autor resolverá el desacuerdo existente (FALA). El resultado de la selección de los estudios se plasmará en el diagrama de flujo PRISMA.

5.5.2 Extracción y gestión de los datos

El proceso de extracción de datos implicará obtener información relevante de los estudios que cumplan con los criterios de inclusión. Los datos extraídos incluirán el diseño del estudio, las características de los participantes (adultos mayores de 18 años), los detalles de las intervenciones realizadas (uso de sulfato de magnesio, vía de administración, comparación con placebo, combinación con otros neuromoduladores), los resultados evaluados (disminución del dolor medido en la escala análoga de dolor, calidad de vida, área de alodinia), las fuentes de financiación y cualquier otro factor que pueda representar un conflicto de interés.

Para facilitar el proceso de extracción de datos, se utilizará Microsoft Excel como herramienta. Los datos de cada estudio incluido se ingresarán en hojas de cálculo de Excel

separadas, con columnas específicas dedicadas a cada variable extraída. El proceso de extracción se llevará a cabo de forma independiente por dos autores, y un tercer autor verificará los datos ingresados para garantizar la precisión y confiabilidad. Cualquier discrepancia o desacuerdo se resolverá mediante discusión y consenso entre los autores.

Se utilizará Review Manager 5 (RevMan 5.4), un software comúnmente utilizado en revisiones sistemáticas, para gestionar y analizar los datos extraídos. Los datos extraídos de las hojas de cálculo de Excel se importarán a RevMan 5.4, lo que permitirá una organización y síntesis exhaustivas de los datos. El software permitirá a los autores realizar análisis estadísticos, generar gráficos de bosque y realizar metaanálisis si corresponde. El uso de RevMan 5.4.1 se obtuvo mediante acceso gratuito, en él se realizó el metaanálisis en el lugar "Data and analysis" mediante el cual se obtuvo el metaanálisis y el gráfico de riesgo de sesgo también llamado Funnel plot.

Mediante la aplicación de un proceso riguroso y transparente de extracción de datos, utilizando Excel para la organización de los datos y verificando los datos de forma independiente, la revisión tiene como objetivo garantizar la confiabilidad y validez de los datos extraídos. Este enfoque meticuloso contribuirá a la solidez y credibilidad de los hallazgos de la revisión sistemática.

5.5.3 Evaluación del Riesgo de Sesgo

Los revisores realizaron una evaluación exhaustiva del riesgo de sesgo en los ensayos clínicos utilizando la herramienta Cochrane "Riesgo de Sesgo". Se considerarán ocho dominios clave para evaluar el riesgo de sesgo: generación de secuencias, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos de resultados incompletos, informe selectivo de resultados.

Cada dominio se evaluó por los revisores en función de la información proporcionada en los estudios. Cualquier discrepancia en las calificaciones de riesgo de sesgo entre los revisores será resuelta por un cuarto autor a través de discusión y consenso. Se asignarán categorías de riesgo de sesgo (alto, bajo o incierto) a cada dominio en función de la puntuación obtenida en la evaluación.

En el dominio de generación de secuencias, se evaluó si se utilizó un método adecuado y aleatorizado para asignar los participantes a los grupos de intervención. En el dominio de ocultamiento de la asignación, se verificará si se tomaron medidas para garantizar que los participantes y los investigadores no conocieran de antemano la asignación del grupo. En cuanto al cegamiento, se considerará si se implementó de manera efectiva tanto para los participantes como para el personal involucrado en el estudio.

La evaluación de riesgo de sesgo también abordará la integridad de los datos de resultados, investigando si existen datos faltantes y si se realizaron análisis adecuados para abordar esta cuestión. Se examinará la posibilidad de informe selectivo de resultados, evaluando si se informaron todos los resultados previamente especificados en el protocolo del estudio. Además, se evaluó si se utilizó un diario para registrar los eventos adversos de manera sistemática.

Se tuvo en cuenta cualquier otra fuente potencial de sesgo que pueda influir en los resultados del estudio. Cada dominio se evaluó individualmente y se generaron una calificación de riesgo de sesgo para cada uno. Estas calificaciones permitirán clasificar el riesgo de sesgo en cada dominio como alto, bajo o incierto, lo que contribuyó a una evaluación integral del riesgo de sesgo en los ensayos clínicos incluidos en la revisión sistemática.

5.5.4 Medidas del efecto de la intervención

Disminución en la puntuación de dolor basados en escalas análogas de dolor de 1/10 o de 1 a 100 mm, que se medirán en disminución de medias estándar con intervalos de confianza del 95%. Se utilizaron la medición en la escala análoga del dolor de 1/10 y de 1/100 debido a que los estudios mostraban la valoración del dolor en ambas escalas, para poder realizar su comparabilidad se realizó un metaanálisis con la diferencia de medias estandarizadas.

5.5.5 Datos faltantes

No se solicitaron datos faltantes, ya que los estudios incluidos mostraron los datos de interés. Sin embargo, en el estudio de Feslby et al 1995, se realizó una extracción de datos de las

imágenes a través de WebPlotDigitizador, estos datos sirvieron para establecer la media y desviación estándar de los grupos de Sulfato de Magnesio, Ketamina y Placebo. No se tuvieron otros datos faltantes en los estudios.

5.5.6 Evaluación de la heterogeneidad

La heterogeneidad se evaluó mediante el cálculo de la estadística I^2 , además del uso de la prueba Chi2 y el test de Cochran's Q. Se considerará que existe una alta heterogeneidad cuando I^2 supere el 25% y el resultado de la prueba Chi2 tenga un valor p menor a 0,05.

5.5.7 Evaluación de los sesgos

La extracción de información se llevará a cabo de manera sistemática y detallada con el fin de evaluar exhaustivamente la calidad y el riesgo de sesgo de cada ensayo controlado aleatorizado (ECA) incluido en la revisión. Tres revisores, Juan, Jhonny y Gabriela, realizarán de forma independiente la evaluación del riesgo de sesgo de cada ECA utilizando la herramienta recomendada por el Grupo Cochrane. Este proceso implicará una revisión minuciosa de aspectos como la asignación al azar, la ocultación de la asignación, el cegamiento de participantes y evaluadores, la integridad de los datos y otros elementos críticos para la validez interna de los estudios.

Además, se llevó a cabo una evaluación de la calidad general de cada ensayo mediante la puntuación de Jadad, considerando aspectos como la descripción de la asignación al azar, el doble cegamiento y la descripción de las pérdidas y exclusiones de participantes. En caso de desacuerdos entre los revisores, se resolverán mediante consenso del grupo en su totalidad, y finalmente se incluyó la decisión de un cuarto autor (F.A.L.A) para llegar a una decisión final.

La evaluación detallada de la calidad metodológica se llevará a cabo mediante la aplicación minuciosa de la escala de Jadad, una herramienta reconocida para la valoración de ensayos controlados aleatorizados (ECA). Esta escala, diseñada para proporcionar una evaluación cuantitativa de la calidad de los estudios, abarca criterios clave que impactan directamente en la validez interna de la investigación. Entre los aspectos considerados se encuentran la descripción de la asignación al azar, el doble cegamiento y la adecuada descripción de las pérdidas y exclusiones de participantes. Cada criterio se evaluará de manera independiente,

asignando puntos según la presencia o ausencia de dichas características, y la suma total permitirá clasificar la calidad general del estudio. Este enfoque sistemático proporciona una visión detallada de la robustez metodológica, permitiendo discernir entre estudios de alta y baja calidad. La utilización de la escala de Jadad no solo constituye un estándar reconocido en la evaluación de la calidad metodológica, sino que también fortalece la validez y fiabilidad de nuestra revisión sistemática sobre el uso del sulfato de magnesio en el tratamiento del dolor neuropático.

Para visualizar de manera clara la evaluación del riesgo de sesgo, se generó una presentación gráfica utilizando RevMan 5.4, destacando visualmente los elementos críticos evaluados en cada estudio. Además, se empleará un gráfico en embudo (Funnel Plot) para la evaluación del sesgo de publicación, considerando el sesgo de informe de resultado en las evaluaciones de "Riesgo de sesgo". Finalmente se utilizó RevMan 5.4 para la realización de la síntesis cuantitativa mostrada en el metaanálisis. Este enfoque permitió una comprensión detallada de la calidad metodológica de los estudios incluidos y proporcionó una base sólida para la interpretación de los resultados en el contexto de este estudio.

5.5.8 Síntesis de datos

Se realizó un análisis de efectos aleatorios para el desenlace de disminución de puntuación de dolor en la escala análoga del dolor en una puntuación de 1 a 100, mediante la disminución de medias estandarizadas con un intervalo de confianza del 95% mediante un metaanálisis en todos los grupos de participantes para el cual se calculó la estadística I^2 mediante el paquete estadístico de Cochrane, RevMan 5.4, se combinaron los datos de los 2 ensayos identificados que cumplieron los criterios de inclusión.

5.5.9 Análisis de Sensibilidad

No se realizó ningún análisis de sensibilidad debido a la inclusión de solo dos estudios en la síntesis cuantitativa de la revisión sistemática.

5.5.10 Evaluación de la calidad

Se utilizó la escala Jadad para evaluar la calidad de ensayos clínicos incluidos en la revisión sistemática. La escala Jadad es una herramienta de evaluación de la calidad metodológica de los ensayos clínicos. Se utiliza para medir la calidad de la presentación y la conducta de los estudios, especialmente en el ámbito de las investigaciones clínicas farmacológicas. Desarrollada por el Dr. A. R. Jadad y sus colegas, esta escala se centra en la asignación aleatoria, la doble ocultación y el manejo de las pérdidas de seguimiento en los ensayos clínicos. Proporciona una puntuación global de 5 criterios, considerándose como de alta calidad un ensayo clínico que cumpla al menos 3 de estos criterios, de esta manera los estudios incluidos cumplieron 3 o más de estos criterios en esta revisión sistemática.

5.5.11 Riesgo de sesgo de publicación

El funnel plot muestra visualmente la precisión de los resultados de dos ensayos clínicos en un eje horizontal y la diferencia estándar ponderada en un eje vertical. Dado el pequeño tamaño de la muestra, el plot podría exhibir una dispersión natural de resultados alrededor de un valor central. La asimetría del embudo podría deberse a la variabilidad estadística, en lugar de sesgos sistémicos. La interpretación de resultados debe realizarse con precaución debido a la limitada cantidad de datos, destacando la importancia de la inclusión de más estudios para obtener una representación más precisa del panorama general. La valoración del riesgo de sesgo se realizó para los estudios que compararon Sulfato de Magnesio con Placebo y aquellos que compararon Sulfato de Magnesio con Ketamina.

6. Resultados

La revisión sistemática realizada constituye un minucioso examen de la evidencia científica, abarcando un total de 277 citas publicadas desde septiembre de 1990 hasta abril de 2023. El proceso de selección, caracterizado por su rigurosidad, implicó una evaluación exhaustiva a nivel de título y resumen para determinar la idoneidad de cada cita según los criterios de elegibilidad establecidos. De las 277 citas iniciales, únicamente 76 cumplieron con estos criterios, marcando el inicio de una fase de recuperación del texto completo de 19 artículos a través de accesos a bases de datos proporcionadas

por las universidades afiliadas a los autores, tales como la Universidad Nacional de Colombia, Universidad del Rosario, Universidad CES y Universidad Autónoma de Bucaramanga.

Los autores llevaron a cabo una lectura detenida de los textos recuperados, llevando a cabo la valoración de los criterios de inclusión y exclusión. Asimismo, se aplicó la escala Jadad para evaluar la calidad de los estudios, seguido por una evaluación del riesgo de sesgos y la extracción de datos relevantes para la investigación.

En un ámbito más amplio, se exploraron activamente cuatro bases de datos clave. Pubmed contribuyó con 80 citas, Embase con 46, y Google Scholar con un total de 307 citas, todas examinadas inicialmente a nivel de título y resumen. Con el objetivo de mitigar el sesgo de publicación, se incorporó una búsqueda adicional en la base de datos BVS-LILACS, analizando cuidadosamente 171 citas también en términos de título y resumen. Esta fase amplió la muestra a un total de 604 citas, las cuales fueron sometidas a un proceso de exclusión de duplicados por parte de los autores, Juan y Gabriela, marcando aquellas que las herramientas de automatización consideraron como no elegibles. El siguiente paso consistió en la revisión detallada de 205 registros a nivel de título y resumen por los tres autores (Juan, Gabriela y Jhony), quienes aplicaron criterios de exclusión predefinidos en el protocolo. En caso de divergencias, estas fueron resueltas por el autor FALA. Tras aplicarse los criterios de inclusión y exclusión, se identificaron 18 registros que fueron examinados en su totalidad. Sin embargo, se impuso una nueva capa de criterios de elegibilidad, requiriendo que los estudios fueran ensayos clínicos aleatorizados controlados que evaluaran el Sulfato de Magnesio como intervención principal, no como adyuvante en el manejo del dolor neuropático. Esta restricción condujo a la inclusión de solamente 7 estudios para la revisión sistemática cualitativa.

Estos 7 artículos representan un conjunto diverso de ensayos aleatorios que involucraron a 319 participantes en total. Estos participantes fueron recogidos de una variedad de contextos clínicos tales como dolor postherpético, postquirúrgico, postraumático. La revisión sistemática se centró en analizar y sintetizar los resultados de estos ensayos aleatorios para llegar a conclusiones significativas sobre el tema de estudio.

En la fase siguiente, se realizó una comparación cuantitativa entre el Sulfato de Magnesio administrado por vía intravenosa y un control (placebo), utilizando dos ensayos clínicos. Esta elección se fundamentó en que los 5 ensayos clínicos adicionales no permitían una comparación directa o presentaban una vía de administración oral con una posología no comparable con la vía intravenosa.

Adicionalmente, se llevó a cabo un análisis de subgrupos, centrándose en la comparación entre el Sulfato de Magnesio y la Ketamina. Este análisis permitió una síntesis cuantitativa basada en dos ensayos clínicos que fueron los únicos en proporcionar datos para esta comparación específica.

Tabla 3. Estrategia y resultados de la búsqueda

Fuente	Términos de la búsqueda	Resultados de la búsqueda
Pubmed	(Magnesium Sulfate) AND ((Pain Neuropathic) OR (Chronic Pain))	80
Embase	sulfate AND magnesium AND chronic AND pain AND ('article'/it OR 'article in press'/it) AND 'chronic pain'/dm	46
Google Scholar	Magnesium Sulfate "Pain Neuropathic"	307
BVS-LILACS	(Sulfato de Magnesio) AND (Dolor Crónico)	171
Total		604

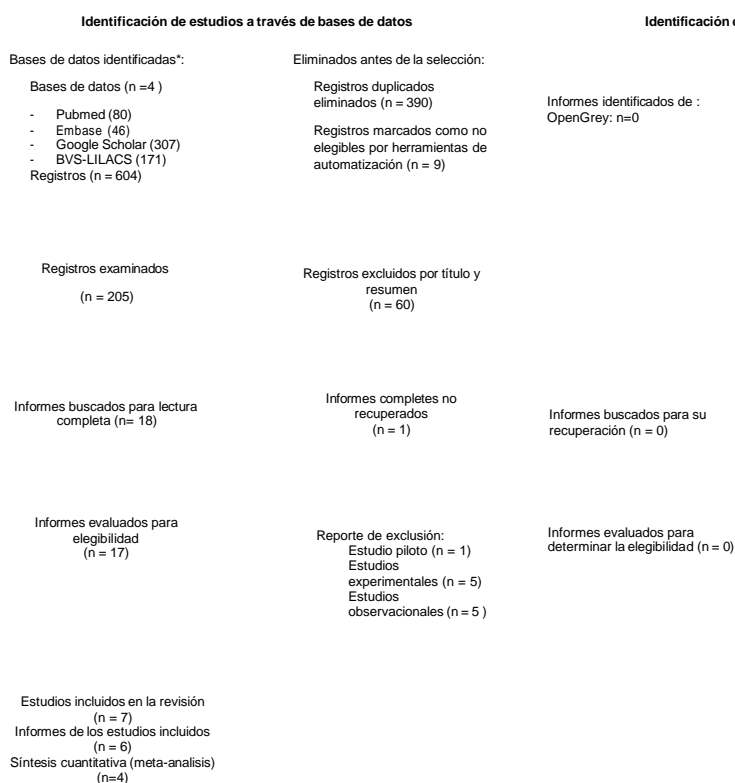


Figura 1. Prisma

Características de los estudios

En esta revisión sistemática, se consideraron siete estudios que abarcan un período de publicación desde Septiembre de 1990 hasta Abril de 2023. El tamaño muestral de los ensayos varió entre 7 y 87 pacientes, con una media de edad que se ubicó en un rango entre 46.6 años y 76 años. Todos los ensayos seleccionados siguieron un diseño de aleatorización en la asignación de pacientes a los distintos grupos de tratamiento. En la mayoría de los casos (6 de 7 ensayos), se reportaron descripciones claras sobre la implementación del cegamiento.

La población de los estudios incluyó pacientes de mediana edad que 46,6 y 76 años. La administración de sulfato de magnesio fue el enfoque principal en estos ensayos, y en su mayoría se optó por una estrategia de inyección en bolo seguida de una infusión continua. La dosis en bolo varió entre 30 mg/kg y 80 mg/kg o dosis única entre 1 gramo y 3 gramos. Dos de los estudios eligieron la administración oral del sulfato de magnesio en lugar de la vía intravenosa. La duración y frecuencia de la dosificación también fue diversa, abarcando desde dosis únicas hasta dosis repetidas durante un período de hasta 28 días. En la tabla 4 se muestra el resumen de los estudios incluidos en la revisión con sus resultados y su puntaje Jadad.

Solo dos estudios fueron incluidos para el resumen cuantitativo debido a la comparación similar que tuvieron Sulfato de Magnesio vs Placebo (Solución salina) los demás estudios realizaron otro tipo de comparación del Sulfato de Magnesio con otros neuromoduladores como Ketamina o el uso de Sulfato de Magnesio oral. Además, el estudio de S. Brill 2002 no presentó los datos de media y desviación estándar de cada brazo del estudio, y no fue posible la comunicación con los autores debido a ausencia de correo de correspondencia, los resultados se presentaron en términos de significancia estadística.

Se realizó un análisis adicional de Ketamina frente a Sulfato de Magnesio en dos estudios, se excluyó el estudio Gisele Pickering et al. (2020) debido al uso de intervención conjunta de Sulfato de Magnesio y Ketamina frente a Ketamina o Placebo.

Tabla 4. Resumen de hallazgos y puntajes de Jadad de los estudios incluidos

Condición clínica	Autor y año	Pacientes Magnesio vs Control	Intervención	Comparación	Resultados			Jadad
					Dolor	Alodinia	Efectos adversos	
Neuralgia posherpética crónica	S. Brill 2002	n=7 n=5 placebo-Magnesio vs n=2 Magnesio-placebo Género (Femenino) 5/7	Sulfato de magnesio en infusión a 30 mg/kg en 30 minutos Mediana de edad 76 años	Solución salina normal 0,9% con el mismo volumen Media de edad 70.3 años	Evaluación en 30 minutos Puntaje Basal EVA Media 6,7 DE \pm 1,7 Mediana 0 Rango (-2,1) Postintervención Media 1,9 DE \pm 3,2 Mediana 2 (RIQ 1 – 7)	Sin beneficios, todos presentaron el mismo grado de alodinia postintervención	Ninguno	4/5
Dolor lumbar crónico con componente neuropático	A.A. Yousef 2013	n=80 n=40 Infusión de Sulfato de Magnesio vs n=40 Solución Salina 0,9% Edad Media Sulfato de Magnesio 55,1 años vs Placebo 57,8 años Género (Femenino) Sulfato de Magnesio 15/40 vs Placebo 27/80	Infusión intravenosa de Sulfato de Magnesio 1 gramo en 4 horas cada día por 2 semanas; seguido de Sulfato de Magnesio oral en cápsula (400 de óxido de magnesio y 100 mg de gluconato de magnesio) dos veces al día por 4 semanas	Solución salina normal 0,9% con el mismo volumen y cápsulas idénticas en forma y color a las cápsulas de Magnesio	Evaluación en 6 meses en la EVA Basal Media 7,4 DE \pm 2,4 Magnesio 2 semanas: 3,4 \pm 1,15 6 semanas: 3,9 \pm 1,4 3 meses: 4,4 \pm 1,6 6 meses: 4,7 \pm 1,8 Control 2 semanas: 3,6 \pm 1,4 6 semanas: 6,6 \pm 1,7 3 meses: 6,8 \pm 2,2 6 meses: 7,2 \pm 2,45	-	Ninguno	4/5
Neuralgia postherpética	Yang Hyun Kim 2015	n=30 Edad Media 69 años (Rango: 65-83) Género (Femenino) 21/30	Sulfato de magnesio (30 mg/kg infundidos en 1 hora, en 3 sesiones, cada sesión se realizó cada 2 días.	Ketamina 1 mg/kg infundidas en 1 hora, en 3 sesiones que se realizaron cada 2 días	Sulfato de Magnesio VAS Basal Media 7,7 DE \pm 1,55	-	Somnolencia (n=1) y Mareo (n=2)	5/5

Condición clínica	Autor y año	Pacientes Magnesio vs Control	Intervención	Comparación	Resultados			Jadad
					Dolor	Alodinia	Efectos adversos	
					VAS 2 semanas posterior Media 3,1 DE+- 1,45 Ketamina VAS Basal Media 8 DE+- 1,94 VAS 2 semanas posterior Media 4,33 DE +- 2,15		Sin diferencia estadística	
Dolor neuropática de diversas causas	Felsby 1995	n=10 Sulfato de Magnesio (n=10) vs Ketamina (n=10) vs Placebo (n=10) Edad media 46,6 años Género (femenino) 4/10	Magnesio: infusión en bolo de 10 min 80 mg/kg (0,16 mmol/kg), seguida de una infusión continua 80 mg/kg/hora (0,16 mmol/kg/h) El tiempo total de infusión no excedió 1 hora Magnesio, 10 (3 participantes con cáncer).	Ketamina, n=10 (3 con cáncer). Ketamina: infusión en bolo de 10 min (0,2 mg/kg), seguida de una infusión continua (0,3 mg/kg/hora) Placebo, n= 10 (3 con cáncer) con solución salina normal 0,9% con mismo volumen y misma velocidad de infusión.	Dolor	Alodinia	Efectos adversos	3/5
Dolor neuropático persistente	Gisele Pickering 2020	n=60 Edad Media 55 ±12 Género (Femenino) 10/10	Sulfato de Magnesio (3 gr) + Ketamina (0.5 mg/kg)	Ketamina (0.5 mg/kg)+Solución salina normal Solución salina normal +Solución salina normal	Placebo (media+-DE) 187 +-90 Ketamina (media+-DE) 185+-100 Ketamina +Sulfato Magnesio (media+-DE) 196+-92	-	Ninguno	5/5
Dolor crónico neuropático posterior a cirugía de mama	M.E. Hassan 2023	n=87 Edad Media= 50,14 vs 50,91 Rango de edad 47 años Grupo Ketamina 50,14 años Grupo Ketamina-Magnesio 50,91 Años Mujeres 87/87	Ketamina: 0,5 mg/kg Con la inducción después a 0,12 mg/kg/hora y una infusión por 24 horas postoperatorias	Ketamina: 0,5 mg/kg Con la inducción y Sulfato de Magnesio 50 mg/kg Solución salina normal	Incidencia de dolor crónico neuropático Ketamina 9 (20,5%) Ketamine + Magnesium sulfate 7 (16,3%)	-	Ninguno	5/5
Dolor neuropático postquirúrgico	Pickering Giséle 2011	n=45 Edad (media)	Cloruro de Magnesio trihidratado (Mg)	Placebo (cápsula con		-		

Condición clínica	Autor y año	Pacientes Magnesio vs Control	Intervención	Comparación	Resultados			Jadad
					Dolor	Alodinia	Efectos adversos	
co, postraumático y post hepático		53±11 años Mujeres 23/45. Edad (media) Magnesio 55 (29-79) vs 59 (media) Placebo (42-78)	cápsula de ó cada 6 horas por 28 días.	lactosa) 6 veces al día	Sulfato de Magnesio n=22 VAS Basal (media) 5 DE+ 3 (Rango: 0-10) Final (28 días) media 4 DE+ 3 (Rango: 0-9) p<0,0001 Placebo n=23 VAS Basal (Media) 5 DE+3 (Rango: 0-10) Final (Media) 4 DE+ 2 (Rango: 0-9) p < 0,0001 Dolor VAS en Sulfato magnesio vs Placebo VAS medio: p=0,62 VAS máximo= p=0,74		Ninguno	5/5

Estudios excluidos

De los 18 estudios revisados a texto completo, se excluyeron 11 estudios, los estudios y razones de exclusión se pueden ver en la tabla 5.

Tabla 5. Características de los estudios excluidos

Estudio	Razón de Exclusión
Russell 1995	Sin brazo de tratamiento solo de magnesio.
Vincent Crosby 2000	Estudio piloto.
Maizels 2004	Sin brazo de tratamiento solo de magnesio.
Frestedt 2008	Sin brazo de tratamiento solo de magnesio.
Hochberg 2011	Sin brazo de tratamiento solo de magnesio.
Lee 2012	No se cumplen los criterios de inclusión de dolor crónico.
Gaul 2015	Sin brazo de tratamiento solo de magnesio.
Luis Gustavo Baaklini 2015	Estudio experimental en ratas, inclusión de pacientes con cáncer sin dolor neuropático.
Kanta Kido 2020	Estudio experimental en ratas.
Tak Kyu Oh 2019	Estudio observacional.
Delage 2017	Estudio no completado.
Ioannis Chronakis 2021	No se pudo acceder al texto completo, solo resumen en un congreso.

Calidad Metodológica

La evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos en el presente análisis reveló un nivel bajo de posibles sesgos, tal como se ilustra en la (**Figura 1 y 2**). Los dos estudios seleccionados demostraron un riesgo de sesgo clasificado como "bajo" ambos estudios fueron evaluados con bajo riesgo de sesgo según la herramienta Cochrane

El proceso de calificación de los 7 estudios incluidos en la revisión sistemática se llevó a cabo mediante la aplicación de la escala Jadad, un instrumento reconocido para evaluar la calidad metodológica de ensayos clínicos. La escala Jadad se compone de cinco ítems fundamentales, cada uno de los cuales aborda aspectos críticos del diseño y ejecución del estudio. Estos ítems son los siguientes:

¿Se describe el estudio como aleatorizado?

¿Se describe el estudio como doble ciego?

¿Se describen las pérdidas y retiradas del estudio?

¿Es adecuado el método de aleatorización?

¿Es adecuado el método de doble ciego?

La respuesta a cada una de estas preguntas se clasifica de manera dicotómica, siendo "Sí" o "No". La puntuación final se obtiene sumando los "Sí" obtenidos en cada ítem, proporcionando así una medida cuantitativa de la calidad metodológica del estudio. En el caso de la escala Jadad, se considera que un estudio alcanza una calidad metodológica sólida si obtiene al menos 3 puntos de "Sí" de los 5 ítems evaluados.

En el contexto específico de la revisión sistemática, los 7 estudios seleccionados para su inclusión en el análisis fueron sometidos a este riguroso proceso de calificación. Los tres autores, Gabriela, Juan y Jhonny, realizaron de manera independiente la puntuación bajo la escala Jadad para cada estudio. Cada autor evaluó la presencia o ausencia de los criterios definidos por la escala, proporcionando así una evaluación individual de la calidad metodológica de cada estudio.

En situaciones en las que se presentaron divergencias en las puntuaciones entre los autores (Juan, Gabriela y Jhonny), el autor, FALA, intervino para resolver estas discrepancias y garantizar la coherencia en el proceso de calificación. Este enfoque meticuloso y colaborativo garantiza una evaluación robusta y objetiva de la calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

El resultado general de la evaluación bajo la escala Jadad indicó que todos los estudios alcanzaron un puntaje mínimo de 3 de 5, confirmando así que presentaban una calidad metodológica sólida y superior al promedio en términos de diseño y ejecución. La asignación aleatoria y la ocultación de la secuencia, que fueron claras en todos los estudios, contribuyeron significativamente a la alta calidad metodológica percibida, generando confianza sustancial en los resultados obtenidos de estos ensayos clínicos en particular. En conjunto, estos hallazgos fortalecen la validez y la fiabilidad de la evidencia recopilada en la revisión sistemática, destacando la solidez metodológica de los estudios seleccionados para su análisis crítico.

La evaluación del sesgo de publicación se llevó a cabo mediante gráficos en forma de embudo (Funnel plots), debido a la limitada disponibilidad de datos (menos de diez estudios) para todos los resultados analizados. Aunque estos gráficos en embudo no sugirieron la presencia de asimetría, es importante señalar que no se puede descartar por completo la posibilidad de sesgo de publicación en el marco de este estudio.

Riesgo de Sesgos

La evaluación del riesgo de sesgo y la calidad metodológica de los ensayos controlados aleatorizados (ECA) fue llevada a cabo de manera exhaustiva y transparente por un equipo de tres revisores expertos: Juan, Jhonny y Gabriela. Cada revisor realizó una evaluación independiente utilizando la herramienta de evaluación de sesgo recomendada por el Grupo Cochrane de Espalda y Cuello (CBN), un estándar reconocido en la comunidad científica para la evaluación de la validez interna de los estudios.

Simultáneamente, la calidad general de cada ensayo fue evaluada mediante la puntuación de Jadad, una métrica que aborda aspectos cruciales como la asignación al azar, el doble cegamiento y la descripción de pérdidas y exclusiones de participantes. La inclusión de la puntuación de Jadad permitió una evaluación más completa y detallada de la calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión.

Los desacuerdos, que son inherentes en cualquier proceso de revisión, fueron abordados de manera sistemática y consensuada. En casos de discrepancia entre los revisores, se resolvieron a través del

consenso del grupo completo, con la participación del asesor temático, Fabricio Lasso. Esta práctica garantizó la coherencia en la evaluación y la toma de decisiones basadas en un enfoque conjunto y experto.

La representación gráfica de la evaluación del riesgo de sesgo se generó utilizando la plataforma RevMan 5.4, desarrollada por The Cochrane Collaboration. Esta herramienta es reconocida por su robustez y fiabilidad en la creación de gráficos que visualizan de manera clara y comprensible la evaluación del riesgo de sesgo en cada estudio incluido. La elección de utilizar RevMan 5.4 refleja el compromiso con estándares de calidad y la adopción de herramientas validadas en el ámbito de revisiones sistemáticas.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
A.A. Yousef-2013	+	+	+	+	+	+	+
Felsby 1995	?	+	+	+	+	+	?
GiselePickering2020	?	+	?	+	?	+	+
M.E. Hassan 2023	?	+	+	?	+	?	+
Pickering Gisèle 2011	+	?	+	?	+	+	+
S. Brill 2002	+	+	+	+	+	+	+
Yang Hyun Kim 2015	+	?	?	?	+	+	?

Figura 1. Resumen del riesgo de sesgos de los estudios

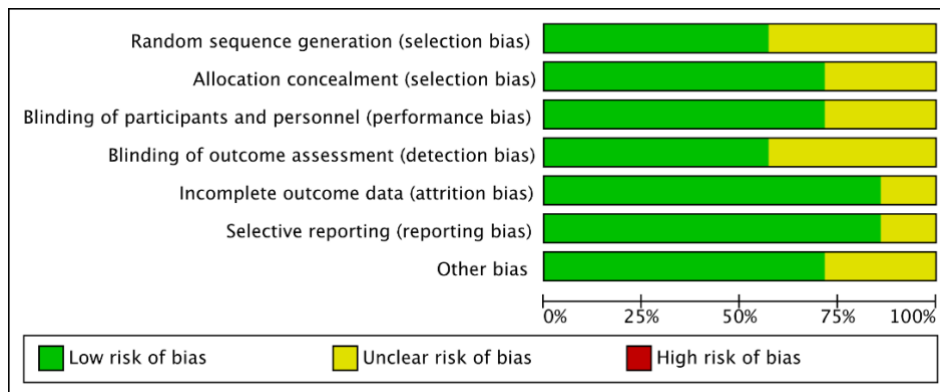


Figura 2. Gráfica del riesgo de sesgos

Efecto de la intervención con Sulfato de Magnesio vs Placebo

Los estudios que mostraron una comparación de sulfato de Magnesio y placebo se usaron para realizar una síntesis cuantitativa. Para los estudios de Yousef et al. y Felsby et al., se llevó a cabo una combinación de los resultados seleccionados para estimar las diferencias de medias estandarizadas (SMD) dado las diferencias de las escalas en las cuales fueron medidas sus resultados (1/10 vs 1/100) además dicho cálculo se realizó con un intervalo de confianza del 95% como medidas efectivas para los resultados continuos (media y desviación estándar), específicamente en las escalas de dolor visual analógico utilizadas en los dos estudios. En el caso de los resultados de Felsby et al., fue necesario calcular las medias y desviaciones estándar utilizando las tablas proporcionadas en el artículo. A pesar de que Pickering Gisèle 2011 valoró el Sulfato de Magnesio vs a placebo, el uso de Sulfato de Magnesio fue por una vía de administración diferente (vía oral) a la usada por Felsby et al. y Yousef et al. y en un contexto clínico que fue el dolor postherpético que podría ocasionar más heterogeneidad en la estimación del tamaño del efecto por lo cual no se incluyó en la síntesis cuantitativa.

Como resultado de este análisis, se obtuvo una diferencia de medias estandarizadas de -0.99, con un intervalo de confianza de -1.5 a -0.48. La heterogeneidad entre los estudios fue baja, con un valor Tau^2 de 0.03 y un estadístico Chi^2 de 1.26 con 1 grado de libertad ($p = 0.26$), y un valor de I^2 del 20%. La causa de la heterogeneidad podría deberse al contexto clínico en el que fueron valorados estos estudios, en el caso de Felsby se valoró el uso de Sulfato de Magnesio frente a placebo en dolor neuropático por diversas causas, mientras que Yousef et

al. valoró el uso de Sulfato de Magnesio frente a placebo en dolor lumbar crónico con componente neuropático.

En la evaluación del riesgo de sesgo de publicación, el análisis del Funnel Plot revela una dinámica intrigante. En particular, se observa la presencia de un estudio con resultados positivos, respaldado por un tamaño de muestra significativo, situado en la parte superior central del gráfico. Este hallazgo indica que, a pesar de los resultados positivos, este estudio no experimenta la dispersión característica de los estudios con menor precisión. Sin embargo, otro estudio con resultados positivos, aunque con un tamaño de muestra más reducido, se ubica en la parte inferior derecha del gráfico.

La disposición de estos estudios en el Funnel Plot sugiere que, a pesar de ambos mostrar efectos positivos, la diferencia en la precisión y el tamaño de muestra podría influir en la representación visual del sesgo de publicación. La posición del estudio con un mayor tamaño de muestra en la parte superior central refleja su menor susceptibilidad a la variabilidad típica de los estudios más pequeños.

Es crucial reconocer que, aunque los estudios con resultados positivos están presentes en el gráfico, la interpretación de la asimetría se ve influenciada por la variabilidad en el tamaño de muestra. Este análisis subraya la importancia de considerar no solo la dirección del efecto sino también la precisión estadística al evaluar el riesgo de sesgo de publicación.

Sin embargo, es imperativo tener en cuenta que la interpretación de este patrón se ve limitada por el número reducido de estudios incluidos en la revisión. Además, la falta de una búsqueda exhaustiva en registros de estudios no publicados introduce la posibilidad de que existan otros estudios con resultados positivos que no fueron considerados. A pesar de esto la búsqueda fue exhaustiva en diversas bases de datos.

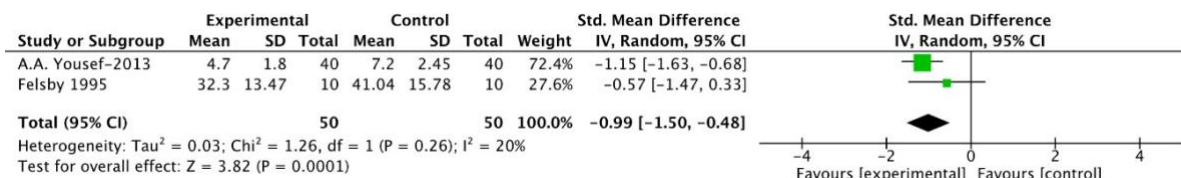


Figura 3. Diferencia del dolor valorado en la escala análoga del dolor entre el Sulfato de Magnesio y el placebo

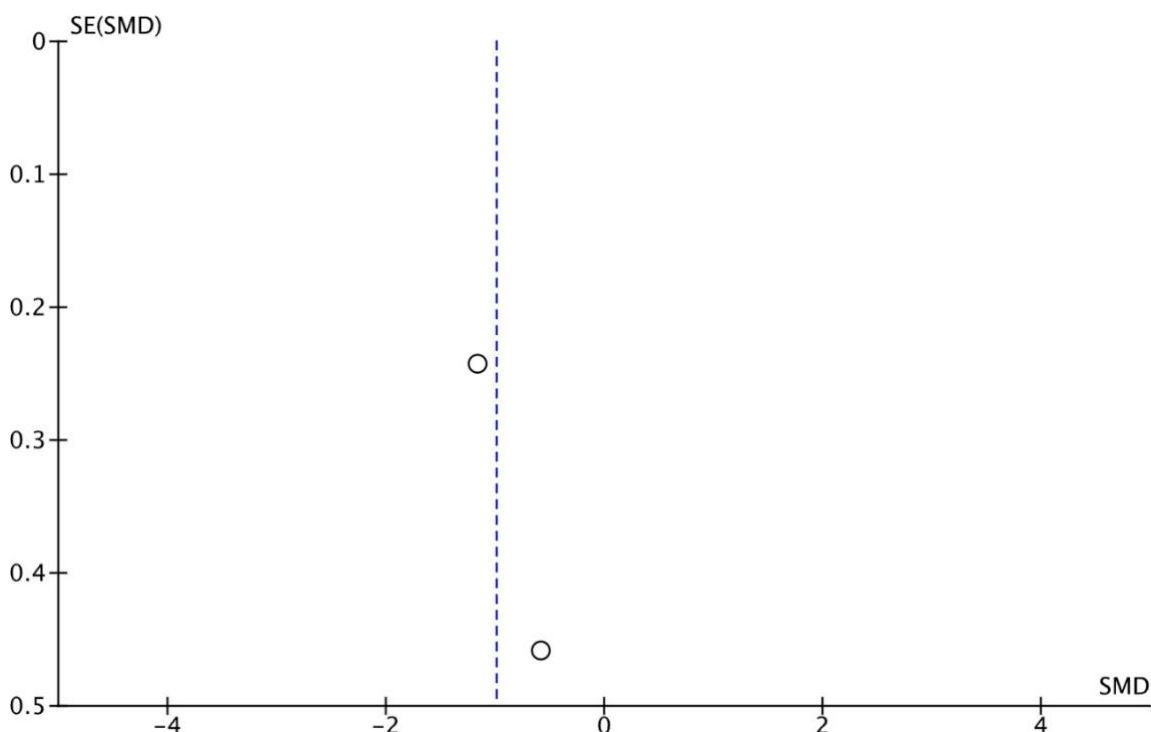


Figura 4. Funnel Plot de los estudios que compararon Sulfato de Magnesio y placebo

Sulfato de Magnesio vs Ketamina para dolor neuropático

Esta revisión sistemática exploró el uso de otro neuromodulador, la ketamina, que actúa sobre el mismo receptor que el sulfato de magnesio, el NMDA. Yang Hyun Kim et al. y Felsby et al. llevaron a cabo comparaciones entre sulfato de magnesio y ketamina, siendo esta última evaluada en un subgrupo por Felsby. Un análisis cuantitativo reveló una disminución en la media estandarizada, aunque no alcanzó significancia estadística, con un intervalo de confianza del 95%, mostrando una diferencia de media estandarizada (DMS) de -0.39 (IC 95%: -0.84, 0.06) y una alta heterogeneidad (I²: 75%). Esta variabilidad puede atribuirse al contexto clínico en el que se realizaron las evaluaciones; Felsby evaluó la eficacia del sulfato

de magnesio por diversas causas, mientras que Yang Hyun Kim et al. se centró en la eficacia del sulfato de magnesio en el dolor neuropático por neuralgia postherpética. Este análisis destaca la necesidad de considerar cuidadosamente el contexto clínico al interpretar los resultados de estudios que evalúan la eficacia de diferentes neuromoduladores, y la necesidad de más estudios que comparen Sulfato de Magnesio frente a Ketamina en el contexto de dolor neuropático.

La minuciosa interpretación del gráfico de Funnel Plot revela una dinámica intrigante y sugiere que no hay evidencia aparente de riesgo de publicación. Este análisis se basa en la disposición de los dos estudios incluidos, los cuales presentan efectos tanto positivos como negativos en torno al estimado general. La presencia de resultados divergentes alrededor del efecto estimado indica que no hay una tendencia unívoca hacia resultados favorables, lo que podría sugerir que los estudios con efectos positivos y negativos fueron incluidos de manera equitativa. Este patrón simétrico en el gráfico no indica una supresión selectiva de resultados desfavorables.

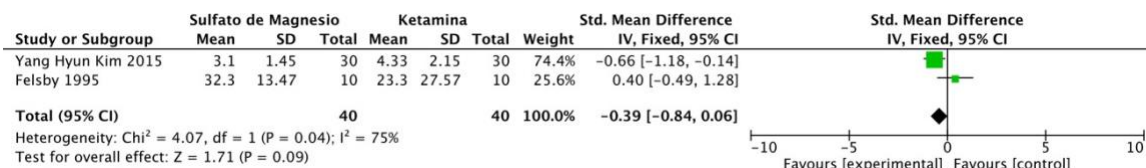


Figura 5. Diferencia del dolor valorado en la escala análoga del dolor estandarizada entre el Sulfato de Magnesio y Ketamina

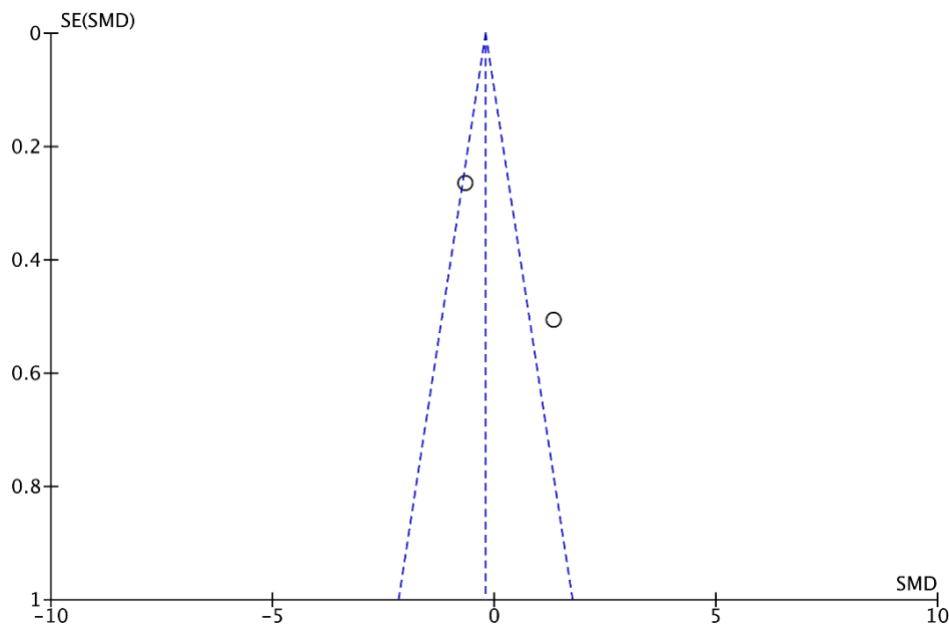


Figura 6. Funnel Plot de los estudios que compararon Ketamina vs Sulfato de Magnesio

Calidad de la evidencia GRADE

La evaluación de la certeza de la evidencia mediante el sistema GRADE revela una categoría de certeza clasificada como "Baja". Esta clasificación se atribuye principalmente al número limitado de pacientes incluidos en los estudios y a la variabilidad en los contextos clínicos en los que se llevaron a cabo, factores que podrían inducir a heterogeneidad en la aplicación. Aunque el análisis cuantitativo no refleja de manera evidente esta heterogeneidad, la cautela se impone dada la diversidad de los escenarios clínicos evaluados. A pesar de estas limitaciones, y considerando la escasa evidencia disponible para abordar el dolor neuropático, la opción de utilizar esta intervención podría ser una valiosa adición al limitado arsenal terapéutico actual. La certeza "Baja" subraya la necesidad de futuras investigaciones para consolidar y ampliar nuestro entendimiento sobre la eficacia de esta opción en el tratamiento del dolor neuropático.

Tabla 6. Sistema de evaluación de la certeza de evidencia GRADE**[Intervención] comparado con [Comparación] para [problema de salud y/o de la población]**

Paciente o población : [problema de salud y/o de la población]

Configuración:

Intervención: [Intervención]

Comparación: [Comparación]

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza	Qué pasa
				Diferencia		
Dolor neuropático (DNP) Nº de participantes : 100 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	-	-	-	SMD 0,99 SD menos (1.5 menos a 0.48 menos)	⊕⊕○○ Baja	El uso de Sulfato de Magnesio en dolor neuropático en dolor lumbar y otras causas, podría disminuir los puntajes del dolor en la escala análoga del dolor.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; SMD: Diferencia media estandarizada

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

7. Discusión

El dolor neuropático, caracterizado por una alteración en las vías de señalización del dolor en el sistema nervioso central y periférico, es un desafío clínico significativo que requiere enfoques terapéuticos innovadores. El sulfato de magnesio, con sus propiedades farmacodinámicas únicas, ha despertado el interés como una opción potencialmente prometedora en esta área (27,28).

Los mecanismos de acción del sulfato de magnesio, que incluyen el bloqueo de la entrada de calcio y antagonizar los canales del receptor NMDA, sugieren una explicación plausible para su posible efecto en el alivio del dolor neuropático (6,8). Estos mecanismos intervienen en la modulación de la

transmisión del dolor y en la inhibición de la excitabilidad neuronal, lo que podría influir en la percepción y la intensidad del dolor neuropático (29).

Esta revisión sistemática, que incluyó un análisis de siete estudios con diversos contextos clínicos y poblaciones de pacientes, proporciona una visión panorámica de la utilidad del sulfato de magnesio en el dolor neuropático. Los resultados de la revisión muestran una consistente reducción del dolor medido en la escala análoga del dolor con el uso de Sulfato de Magnesio respecto al grupo de control (Solución Salina) SMD -0,99 (IC 95% -1.50, - 0.48) con una baja heterogeneidad I² 20% Tau² 0,03, Chi² 1,26 p= 0,26.

La revisión sistemática exploró la acción sobre el receptor NMDA, mecanismo de acción de la Ketamina y el Sulfato de Magnesio. Se llevó a cabo un análisis cuantitativo que reveló una disminución en la media estandarizada, aunque no alcanzó significancia estadística, exhibiendo una diferencia de media estandarizada (DMS) de -0.39 (IC 95%: -0.84, 0.06) y una heterogeneidad sustancial (I²: 75%). Estos hallazgos sugieren la posibilidad de realizar más ensayos clínicos comparativos entre el Sulfato de magnesio y la Ketamina. La ketamina ha demostrado consistentemente su eficacia en reducir puntajes de dolor neuropático, lo que plantea la perspectiva de que el Sulfato de Magnesio podría emerger como una alternativa eficaz en el tratamiento del dolor neuropático. Estos resultados estimulan la consideración de futuras investigaciones que exploren a fondo la comparación entre ambos tratamientos y su aplicabilidad clínica para mejorar la gestión del dolor neuropático.

Aunque se ha demostrado que el sulfato de magnesio es generalmente seguro en el contexto perioperatorio, también se asocia con la posibilidad de efectos adversos, como la toxicidad por magnesio, alteraciones en el equilibrio electrolítico, efectos cardiovasculares y neuromusculares. Sin embargo, los ensayos clínicos de esta revisión sistemática no mostraron efectos adversos severos, solo algunos resultados adversos leves como somnolencia y dolor a la inyección (25,30).

La consistencia de los hallazgos en esta revisión sistemática con los resultados de revisiones anteriores en otros contextos clínicos, tales como el contexto post quirúrgico, refuerza la confianza en los beneficios potenciales del sulfato de magnesio. Sin embargo, es importante reconocer que los estudios que han estudiado el uso de sulfato de Magnesio en diversos contextos tales como dolor postherpético, posquirúrgico y dolor crónico de muchas otras causas, por lo que los resultados del

metaanálisis son difíciles de extrapolarse a la práctica clínica sobre todo por su extrapolación a un contexto clínico concreto (30).

Esta revisión sistemática tiene algunas limitaciones. En primer lugar, no se realizaron búsquedas de ensayos clínicos en bases de datos de inscripción de este tipo de estudios, lo cual podría ocasionar que la evaluación del riesgo de sesgo de publicación se vea limitada, razón por la cual no se puede descartar este riesgo de sesgo. Además, las múltiples dosis usadas en los diferentes contextos clínicos, además de la posología, hace que el uso del Sulfato de Magnesio en dolor neuropático se torne bastante limitada, por lo que se necesitan más estudios primarios que permitan establecer la eficacia del Sulfato de Magnesio en un contexto clínico definido y con una posología concreta.

7.1 Conclusión

El uso de Sulfato de Magnesio en dolor neuropático podría ser una alternativa terapéutica eficaz, sin embargo, hacen falta estudios primarios que muestren claridad del contexto y posología a utilizar para la disminución de la puntuación del dolor medido en escalas análogas del dolor con el uso de Sulfato de Magnesio.

8. Aspectos éticos

El presente protocolo se ha elaborado siguiendo los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y el informe Belmont, los cuales están incorporados en el marco constitucional actual del gobierno nacional. Asimismo, nos comprometemos a cumplir con las directrices éticas internacionales para la investigación en salud con seres humanos de la CIOMS (Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas) en colaboración con la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud, y respaldados como un complemento esencial por Ezequiel Emanuel de la OMS/OPS.

La información recopilada se protegerá en la computadora de uno de los autores, Fabricio Andrés Lasso Andrade, que es una IMAC marca Apple, con número de serie C02FX13AQ6W8, y se almacenará por un período máximo de 10 años.

De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y la Resolución 008430 de 1993, artículo 11, que establece las normas técnicas, científicas y administrativas para la investigación en salud en Colombia, esta investigación se clasifica como de bajo riesgo para la salud de los sujetos. Esto se debe a que la recopilación de datos de los ensayos clínicos no revelará información personal de los participantes, y no se realizaron intervenciones o modificaciones en variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales, ni se abordarán aspectos sensibles de la conducta de los participantes.

El presente trabajo fue presentado al CEI de la Universidad CES, se adiciona la carta de aprobación del CEI de la Universidad CES.

Se tendrá una copia en el OneDrive institucional de la Universidad del Rosario, cuenta de Fabricio Lasso.

Los datos obtenidos durante el estudio estarán codificados y se utilizarán exclusivamente para análisis científicos. Los resultados finales se publicarán en revistas con un proceso editorial establecido que incluye la aprobación por pares, y en ningún momento se divulgarán resultados individuales.

7. Administración del proyecto

7.1 Presupuesto

Rubros			Costo parcial		Costo Total	Detalle
	Costo	Unidad	Unidades			
Costos directos						
Personal					\$25.200.000	Base salarial de los revisores
Juan	30.000	Hora	180	\$ 5.400.000		
Gabriela	120.000	Hora	120	\$ 9.000.000		

9. Referencias

1. Soleimanpour M, Imani F, and Safari S, et al. The role of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the treatment of patients with hepatic disease: a review article. *Anesth Pain Med.* 2016;6(4): DOI:<https://doi.org/10.5812/aapm.37822>.
2. Wren AA, Ross AC, and D'Souza G, et al. Multidisciplinary pain management for pediatric patients with acute and chronic pain: a foundational treatment approach when prescribing opioids. *Children (Basel).* 2019;6(2):33.
3. Jank R, Gallee A, Boeckle M, et al. Chronic pain and sleep disorders in primary care. *Pain Research and Treatment.* 2017;2017: DOI:<https://doi.org/10.1155/2017/9081802>.
4. Dolati S, Tarighat F, Pashazadeh F, et al. The role of opioids in pain management in elderly patients with chronic kidney disease: a review article. *Anesth Pain Med.* 2020;10(5): DOI:<https://doi.org/10.5812/aapm.105754>.
5. Sadir S, Tabassum S, and Emad S, et al. Neurobehavioral and biochemical effects of magnesium chloride (MgCl₂), magnesium sulphate (MgSO₄) and magnesium-L-threonate (MgT) supplementation in rats: a dose dependent comparative study. *Pak J Pharm Sci.* 2019;32:277–283.
6. Elkady GA, GabAllah RR, Mansour AZ. Magnesium in intensive care unit: a review. *Egypt J Hosp Med.* 2017;68(3):1497–1504.
7. Faiz SHR, Rahimzadeh P, and Sakhaei M, et al. Anesthetic effects of adding intrathecal neostigmine or magnesium sulphate to bupivacaine in patients under lower extremities surgeries. *J Res Med Sci.* 2012;17(10):918–22.
8. Imani F, Zaman B, and De Negri P. Postoperative Pain Management: Role of Dexmedetomidine as Adjuvant. *Anesth Pain Med.* 2020;10(6): e112176. doi:<https://doi.org/10.5812/aapm.112176>.
9. Shin H-J, Na H-S, S-hjn D. Magnesium and pain. *ChemCatChem.* 2020;12(8):2184.
10. Banerjee S, and Jones S. Magnesium as an Alternative or Adjunct to Opioids for Migraine and Chronic Pain: A Review of the Clinical Effectiveness and Guidelines. 2018.
11. Farsi L, Zadeh MN, Afshari K, et al. Effects of combining methylprednisolone with magnesium sulfate on neuropathic pain and functional recovery following spinal cord injury in male rats. *Acta Medica Iranica.* 2015;53(3):149–157.
12. Park R, Ho AM-H, and Pickering G, et al. Efficacy and safety of magnesium for the management of chronic pain in adults: a systematic review. *Anesth Analg.* 2020;131(3):764–775.
13. Patel VB, Wasserman R, and Imani F, et al. Interventional therapies for chronic low back pain: a focused review (efficacy and outcomes). *Anesth Pain Med.* 2015; 5(4). doi:<https://doi.org/10.5812/aapm.29716>.
14. Hemati K, Zaman B, and Hassani V, et al. Efficacy of fentanyl transdermal patch in the treatment of chronic soft tissue cancer pain. *Anesth Pain Med.* 2015;5(1): DOI:<https://doi.org/10.5812/aapm.22900>.
15. Urits I, Jung JW, Amgalan A, et al. Utilization of magnesium for the treatment of chronic pain. *Anesth Pain Med.* 2021;11(1): DOI:<https://doi.org/10.5812/aapm.112348>.

16. Malik KM, Beckerly R, and Imani F, et al. Musculoskeletal disorders a universal source of pain and disability misunderstood and mismanaged: a critical analysis based on the US model of care. *Anesth Pain Med.* 2018;8(6): <https://doi.org/10.5812/aapm.85532>.
17. Delage N, Morel V, Picard P, et al. Effect of ketamine combined with magnesium sulfate in neuropathic pain patients (KETAPAIN): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2017;18(1):1–8.
18. Pouraghaei M, Moharamzadeh P, Paknezhad SP, et al. Intranasal ketamine versus intravenous morphine for pain management in patients with renal colic: a double-blind, randomized, controlled trial. *World J Urol.* 2020;38(1):1–5.
19. Vučković S, Savić Vujović K, Srebro D, et al. The antinociceptive efficacy of morphine-ketamine-magnesium combination is influenced by the order of medication administration. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(17):3286–3294.
20. Pickering G, Pereira B, Morel V, et al. Ketamine and magnesium for refractory neuropathic pain: a randomized, double-blind, crossover trial. *Anesthesiology.* 2020;133(1):154–164.
21. Kim YH, Lee PB, Oh TK. Is magnesium sulfate effective for pain in chronic postherpetic neuralgia patients comparing with ketamine infusion therapy? *J Clin Anesth.* 2015;27(4):296–300.
22. Stani FD, Ojango C, and Dugoni D, et al. Combination of pharmacotherapy and lidocaine analgesic block of the peripheral trigeminal branches for trigeminal neuralgia: a pilot study. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015;73(8):660–664.
23. Tully J, Jung JW, and Patel A, et al. Utilization of intravenous lidocaine infusion for the treatment of refractory chronic pain. *Anesth Pain Med.* 2020;10(6):1–9.
24. Soleimanpour H, Aghamohammadi D, and Ghaffarad A, et al. Novel treatment in refractory tic douloureux. *J Clin Anesth.* 2014;26(6):495–496.
25. Kulkarni JV, Patil S, and Sonawane R, et al. Intravenous magnesium sulphate and lignocaine in management of trigeminal neuralgia IP *Indian J Immunol Respir Med.* 2020;5(1):68–7.
26. Dolati S, Rikhtegar R, Mehdizadeh A, et al. The role of magnesium in pathophysiology and migraine treatment. *Biological Trace Element Research.* 2020;196(2):375–383.
27. Hoffmann J, and Charles AJN. Glutamate and its receptors as therapeutic targets for migraine. *Neurotherapeutics.* 2018;15(2):361–370.
28. Mainardi F, Merlo P, Maggioni F, et al. Efficacy of a combination of tanacetum parthenium, 5-hydroxy tryptophan and magnesium (Aurastop) in episodic migraine prevention: a multicentric observational study. *Open Access Lib J.* 2018;5(8):1–9.
29. Kasmaei HD, Amiri M, and Negida A, et al. Ketorolac versus magnesium sulfate in migraine headache pain management; a preliminary study. *Emergency.* 2017;5(1):e2
30. Chiu H-Y, Yeh T-H, Huang Y-C, et al. Effects of intravenous and oral magnesium on reducing migraine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Physician.* 2016;19(1):E97–E112.