



Universidad del  
**Rosario**



**UNIVERSIDAD CES**  
Un compromiso con la excelencia

## **Sulfato de magnesio en intubación orotraqueal sin relajantes musculares: revisión sistemática con meta- análisis y análisis secuencial de ensayos**

### **Autor**

Fabricio Andres Lasso Andrade  
[fabricio.lasso@urosario.edu.co](mailto:fabricio.lasso@urosario.edu.co)  
ORCID: 0000-0002-0641-0479

### **Tutor:**

Jose Bareño Silva

**Trabajo presentado como requisito para optar por el  
título de Magíster en Epidemiología**

**Facultad de Medicina  
Maestría en Epidemiología  
Universidad del Rosario  
Bogotá- Colombia  
2024**

**Identificación del proyecto****Institución académica:**

Universidad del Rosario

**Dependencia:**

Facultad de Medicina

**Título de la investigación:**

Sulfato de Magnesio en intubación orotraqueal sin relajantes musculares: Revisión sistemática con meta-análisis y análisis secuencial de ensayos

**Instituciones participantes:**

Universidad del Rosario

Universidad Nacional de Colombia

Universidad CES

**Tipo de investigación:**

Revisión sistemática

**Investigador principal:**

Fabricio Andres Lasso Andrade

**Investigadores asociados:**

José Bareño Silva

**Asesor clínico o temático:**

José Bareño Silva

**Asesor metodológico:**

José Bareño Silva

# Contenido

<b>1</b>	<b>Formulación del problema</b> .....	6
1.1	<b>Planteamiento del problema</b> .....	6
1.2	<b>Justificación</b> .....	7
1.3	<b>Pregunta de investigación</b> .....	7
<b>2</b>	<b>Objetivos</b> .....	8
2.1	<b>Objetivo general</b> .....	8
2.2	<b>Objetivos específicos</b> .....	8
<b>3</b>	<b>Marco teórico</b> .....	9
3.1	<b>Introducción</b> .....	9
3.2	<b>Historia</b> .....	10
3.3	<b>Aplicaciones clínicas</b> .....	11
3.4	<b>Propiedades farmacológicas</b> .....	12
3.5	<b>Utilidad en anestesiología</b> .....	13
3.5.1	<b>Sedante</b> .....	13
3.5.2	<b>Analgesia</b> .....	14
3.5.3	<b>Relajación muscular</b> .....	14
3.6	<b>Efectos Adversos</b> .....	16
<b>4</b>	<b>Hipótesis</b> .....	18
4.1	<b>Hipótesis Nula (H0)</b> .....	18
4.2	<b>HIPÓTESIS ALTERNA (HA)</b> .....	18
<b>5</b>	<b>Metodología</b> .....	19
5.1	<b>Tipo y diseño de estudio</b> .....	19
5.1.2	Tipos de Participantes .....	19
5.1.3	Tipos de Intervenciones .....	19
5.1.4	Tipos de resultados.....	20
5.2	<b>Búsqueda en base de datos</b> .....	20
5.3	Crterios de inclusión y exclusión.....	23
5.3.1	Crterios de inclusión:.....	23
5.3.2	Crterios de exclusión.....	23
5.4	Definición y operacionalización de variables.....	24
5.5	Recolección y análisis de datos .....	24
5.5.1	Selección de estudios.....	24

5.5.2	Extracción y gestión de los datos.....	25
5.5.3	Evaluación del Riesgo de Sesgo.....	26
5.5.4	Medidas del efecto de la intervención .....	26
5.5.8	Síntesis de datos.....	27
5.5.10	Análisis de Sensibilidad.....	29
5.5.11	Resumen de los hallazgos y evaluación de la certeza de la evidencia	
	29	
<b>6</b>	<b>Aspectos éticos .....</b>	<b>30</b>
<b>7</b>	<b>Resultados .....</b>	<b>31</b>
7.1	<b>Características de los estudios .....</b>	<b>34</b>
7.2	<b>Estudios excluidos .....</b>	<b>36</b>
7.3	<b>Calidad Metodológica.....</b>	<b>36</b>
7.4	<b>Riesgo de Sesgos.....</b>	<b>37</b>
7.5	<b>Sulfato de Magnesio vs Solución salina .....</b>	<b>39</b>
7.6	<b>Análisis Secuencial de Ensayos.....</b>	<b>42</b>
7.7	<b>Sulfato de Magnesio vs Rocuronio.....</b>	<b>45</b>
7.8	<b>Calidad de la evidencia GRADE.....</b>	<b>46</b>
<b>8</b>	<b>Discusión y Conclusión.....</b>	<b>47</b>
8.1	<b>Discusión .....</b>	<b>47</b>
8.2	<b>Conclusión .....</b>	<b>49</b>
<b>9</b>	<b>Referencias .....</b>	<b>50</b>

## RESUMEN

**Introducción:** En anestesiología, el Sulfato de Magnesio actúa como sedante, analgésico y relajante muscular. La sedación se debe a la inhibición del receptor NMDA, reduciendo los requerimientos anestésicos halogenados y propofol. En analgesia, modula el estímulo nervioso y disminuye la liberación de catecolaminas, siendo eficaz en infusión intravenosa y epidural para reducir el dolor postoperatorio y el consumo de opioides. En la relajación muscular, puede sustituir a los bloqueadores neuromusculares, mejorando las condiciones de intubación sin afectar la hemodinámica.

**Metodología:** Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados desde el 2000 hasta Julio de 2023, que se llevó a cabo siguiendo las directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis), además se tuvo en cuenta las recomendaciones para revisiones sistemáticas del grupo Cochrane Back and Neck (CBN). Se evaluará y analizará la información de los artículos para probar las hipótesis planteadas, verificando el nivel de evidencia de cada artículo escogido.

**Resultados:** La revisión sistemática abordó 5 ensayos clínicos con un total de 468 participantes. El meta-análisis reveló un riesgo relativo de 0.20 (IC del 95%: 0.11-0.36) para Sulfato de Magnesio vs. Solución Salina, indicando una reducción significativa del riesgo de condiciones de intubación clínicamente inaceptables. El análisis secuencial de ensayos sugiere que se necesitan más estudios (n=3442) para confirmar estos hallazgos. La certeza de la evidencia, evaluada mediante GRADE, se clasificó como "Moderada" para condiciones de intubación clínicamente inaceptables y "Alta" para condiciones de intubación orotraqueal.

**Conclusión:** El uso de Sulfato de Magnesio en infusión, por al menos, 10 minutos previo a la inducción en pacientes sometidos a cirugía electiva para intubación orotraqueal es eficaz para evitar condiciones de intubación clínicamente inaceptables cuando se compara con placebo.

**Palabras clave:** Magnesium Sulfate, Rocuronium, Intubation Intratracheal, Intubation, Neuromuscular Blocking Agents.

## **1 Formulación del problema**

### **1.1 Planteamiento del problema**

La cirugía requiere una serie de condiciones que se debe garantizar por parte del especialista en anestesiología: inconsciencia, amnesia, analgesia, inhibición del sistema nervioso autónomo y relajación muscular. Esta última condición se garantiza fácilmente con la aplicación de relajantes musculares en dosis única, bolos repetidos o infusión. Su aplicación inicial se realiza desde la inducción anestésica, para garantizar condiciones de relajación que optimicen la laringoscopia y una adecuada intubación orotraqueal <sup>1</sup>.

Existen situaciones clínicas en las cuales la intubación orotraqueal con relajantes musculares no es una opción, como lo es el caso de una abordaje de una vía aérea difícil, una situación crítica de baja incidencia pero fatal; la necesidad tener un monitoreo de potenciales evocados para cirugías del neuroeje<sup>2</sup>, situación en el cual la relajación muscular en el intraoperatorio genera alteración en el resultado del monitoreo intraoperatorio de los potenciales evocados y podría llevar a toma de decisiones equivocadas por parte del cirujano. La utilización de relajantes musculares de acción intermedia a alta en cirugías que involucren un monitoreo por potenciales evocados se debe evitar, pero con la dificultad en la intubación orotraqueal durante la inducción, en cuya etapa se debe garantizar la adecuada relajación muscular para tener unas mejores condiciones de intubación. Esta última situación, y la carencia de medicamentos que se tuvo durante la pandemia de COVID-19, llevaron a tener otras alternativas de medicamentos, para las condiciones mencionadas, dentro de estas alternativas el Sulfato de Magnesio se muestra como un medicamento eficaz y seguro en las dosis administradas en los estudios que han evaluado su uso en intubación orotraqueal como adyuvante o como agente único en el manejo de la vía aérea, sin embargo, existen algunos resultados heterogéneos que no permiten la adecuada toma de decisiones debido la estimación del efecto poco clara.



## **1.2 Justificación**

El uso de Sulfato de Magnesio en el perioperatorio ha venido en aumento. Se ha demostrado su eficacia en revisiones sistemáticas en dolor postoperatorio de cirugías tales como colecistectomía laparoscópica, cirugía de columna y cesárea. Además, su eficacia se ha demostrado en la adyuvancia de los relajantes musculares, en donde genera un inicio de acción más rápido, con una duración más rápida pero sin un despertar más tardío, o en caso de ser necesario la reversión del bloqueo neuromuscular no aumenta la dosis Sugammadex como reversión del bloqueo neuromuscular. Su eficacia como agente único para la inducción en la intubación orotraqueal se ha demostrado en algunos ensayos clínicos, sin embargo, en otros su eficacia ha mostrado un resultado desfavorable, la síntesis de estos resultados del Sulfato de Magnesio como agente sustituyente de los relajantes musculares mostraría una evidencia más sólida para la toma de decisiones, especialmente en las situaciones clínicas en las que la intubación orotraqueal con las mejores condiciones clínicas posibles, pero en las que el uso de relajantes musculares resulta una dificultad clínica para la realización de una cirugía, inclusive peligroso, y en donde el Sulfato de Magnesio podría considerarse como una alternativa terapéutica.

## **1.3 Pregunta de investigación**

¿En adultos llevados a cirugía no cardíaca electiva y que son sometidos a intubación orotraqueal, el sulfato de magnesio es equivalente a Rocuronio y/o Placebo en la mejora de las condiciones de intubación orotraqueal?



## **2 Objetivos**

### **2.1 Objetivo general**

Evaluar la eficacia del Sulfato de Magnesio en comparación con el Rocuronio para facilitar la intubación oro-traqueal en pacientes, por medio de una revisión sistemática.

### **2.2 Objetivos específicos**

1. Caracterización de la población de estudios que cumple los requisitos.
2. Evaluar la calidad y metodología desarrollada en los artículos seleccionados sobre la efectividad de Sulfato de Magnesio comparado con Rocuronio/Placebo en pacientes con intubación oro-traqueal.
3. Evaluar la efectividad sobre el uso de los dos medicamentos Sulfato de Magnesio comparado con Rocuronio/Placebo en pacientes con intubación oro-traqueal por medio de los estudios evaluados.
4. Realizar la técnica estadística de Análisis de Ensayos Secuencial (AES o TSA por sus siglas en inglés en la implementar en los Meta-análisis.



## 3 Marco teórico

### 3.1 Introducción

El sulfato de Magnesio es un catión muy importante en el funcionamiento normal del cuerpo humano. La hipomagnesemia genera una produce alteraciones como la hiperexcitabilidad neuronal, principalmente debido a la alteración del transporte celular del Calcio. Su concentración en el cuerpo es de es de 1.000 mmol, lo que aproximadamente representa 22,66 gramos, de los cuales la mayoría se encuentran a en tejidos blandos como músculo y otra gran proporción a nivel óseo, solo el 1% se encuentra a nivel extracelular (sanguíneo)<sup>3</sup>. Sus concentraciones normales se han estimado en (1,5-1,9 mEq/l), alteraciones en estas concentraciones sanguíneas generan toxicidad o alteraciones de excitabilidad <sup>3</sup>. Su utilidad en medicina se han demostrado en dolor postoperatorio <sup>4</sup>, tratamiento y prevención de eclampsia<sup>5</sup>, tratamiento de crisis de asma severa <sup>6</sup> y últimamente se ha asociado su eficacia en la perpetuación de la relajación muscular con disminución de los requerimientos de relajante muscular y analgésicos por su eficacia en la reducción en las puntuaciones del dolor postoperatorio <sup>7</sup>. Esta última evidencia ha llevado a la realización de ensayos clínicos que han evaluado la adyuvancia del Sulfato de Magnesio en la intubación con relajantes musculares en la intubación orotraqueal, cuyos resultados han desvelado ser favorables <sup>8</sup>, lo que ha ocasionado la realización de estudios adicionales, sobre todo en la eventualidad clínica de necesitar que un paciente se encuentre con adecuada relajación muscular sin el uso previo de relajantes muscular ya se por necesidad clínica o por carencia del medicamento dada por condiciones socio económicas especiales, cuyo sustituto ha sido el Sulfato de Magnesio <sup>9</sup>.

La realización de una cirugía requiere de la administración de anestesia en la mayoría de los casos. En el mundo se realizan aproximadamente 330 millones de cirugías al año <sup>10</sup>. Se considera que se realiza anestesia cuando se cumple 5 objetivos: amnesia, hipnosis, inhibición del sistema nervioso autónomo, analgesia y



relajación muscular <sup>11</sup>. El cumplimiento de estos objetivos para obtener anestesia, resulta necesario para asegurar la vía aérea que en la mayoría de los casos se realiza vía orotraqueal. La vía aérea asegurada se considera en aquella situación en la que existe un balón de taponamiento insuflado a nivel de la tráquea, como podría ser con las cánulas de traqueostomía. En la intubación orotraqueal se hace uso de múltiples medicamentos, cada uno de ellos con un propósito, como los sedantes/hipnóticos, analgésicos y relajantes musculares. Sin embargo, estos últimos podrían causar reacciones adversas poco deseadas para la realización de una cirugía, tal es el caso de la realización de neurocirugía en la que se hace necesario la monitorización de potenciales evocados para evitar el daño neurológico persistente, estos potenciales evocados se encuentran alterados cuando se administran relajantes musculares<sup>12</sup>, principalmente de acción intermedia como el Rocuronio. Además, durante la pandemia de COVID-19 se produjo una escases en la disponibilidad de relajantes musculares <sup>13</sup>, lo que generaba una dificultad no prevista para el aseguramiento de la vía aérea que se realizaba en las cirugías electivas, lo que generó la necesidad de tener un posible sustituto con eficacia demostrada. El sulfato de magnesio es un elemento que administrado ha mostrado múltiples beneficios, como la disminución de la respuesta autonómica durante la laringoscopia, al inhibir la liberación de catecolaminas por parte de la glándula suprarrenal, lo que ha ocasionado que se utilice durante la inducción para la atenuación de la respuesta hemodinámica durante la inducción anestésica <sup>9</sup>. Adicionalmente, se ha demostrado su eficacia en el perioperatorio para el tratamiento y prevención de dolor postoperatorio<sup>14</sup>.

### **3.2 Historia**

La primera descripción del uso de sulfato de magnesio se realizó hace más de 100 años, alrededor del año 1906, cuando se observó su efecto depresor sobre el SNC tras su administración espinal para el tratamiento del tétanos <sup>15</sup>. Hacia el año 1924 se tiene el primer reporte sobre su uso en obstetricia para el manejo de la preeclampsia, pese a que su uso se venía dando desde finales del siglo XIX, se realiza el primer reporte en Los Ángeles General Hospital, con 20 cc de Sulfato de



Magnesio al 10% en pacientes una vez iniciada la convulsión, anecdótico resulta que la sugerencia del uso del Sulfato de Magnesio resultó de un interno el Dr. E. Bogen, y que finalizó con prácticas como las de usar lavado gástrico, lavado enteral con una combinación de soda-glucosa y la ingesta de aceite de castor <sup>16</sup>. Su uso empírico rápidamente se extendió por todo el mundo al observarse que había una reducción de la morbimortalidad materna por eclampsia, en el primer reporte se hace alusión a una muerte de 70 pacientes tratadas, lo que nos da una fatalidad del 1.4%, posterior, sin embargo no fue hasta los años 90 cuando realmente aparecieron estudios serios que avalan el uso de sulfato de magnesio como primera línea en preeclampsia. El estudio Magnesium sulphate for Prevention of Eclampsia (MAGPIE) reafirmó el efecto profiláctico anticonvulsivante del sulfato de magnesio en preeclampsia severa, con reducción del 58% del riesgo de eclampsia, sin embargo, sin diferencia en la mortalidad materna <sup>17</sup>, lo que ha resultado ser una crítica al momento de la aplicación en políticas de salud pública, ya que el seguimiento a 26 meses en el postparto de las pacientes de esta cohorte, no mostró diferencias en la mortalidad <sup>18</sup>, revelando por tanto que existen causas multifactoriales en la morbi-mortalidad materna que deben ser atendidas como prioridad, incluso por encima de un medicamento con eficacia probada para la prevención de una enfermedad severa como lo es la preeclampsia-eclampsia <sup>19</sup>

### **3.3 Aplicaciones clínicas**

El magnesio es considerado como primera línea de tratamiento la taquicardia polimórfica, también denominada “Torsades de Pointes” <sup>20</sup> así como las aprobadas por la FDA (Food Drugs Administration, por sus siglas en inglés) en las siguientes condiciones: constipación, hipomagnesemia, prevención de convulsiones en eclampsia/preeclampsia, Nefritis aguda (pacientes pediátricos) <sup>21</sup>. También se considera una alternativa de tratamiento en migraña <sup>22</sup>, asma severa refractaria al tratamiento <sup>23</sup>, epilepsia refractaria y espasmos musculares <sup>24</sup>. Actualmente se están experimentando otros posibles usos como en ataque cerebrovascular, hemorragia subaracnoidea, infarto de miocardio, hipertensión, y lesión cerebral traumática y como adyuvante en secuencia de intubación . Sin olvidarnos de su rol en la neuro



protección fetal en trabajos de parto pretérmino cuyo uso resulta costo-efectivo para el sistema de salud<sup>25</sup>.

### **3.4 Propiedades farmacológicas**

El sulfato de magnesio, difiere la farmacocinética de acuerdo a la vía de administración, se absorbe en el intestino delgado cuando este es administrado vía oral, mientras que su efecto es inmediato cuando se administra vía intravenosa, cuyo pico de acción es a los 10 minutos, con una duración media aproximada de 30 minutos; si se llega a realizar una administración intramuscular con un pico de acción a los 60 minutos y una duración media de 4 horas <sup>26,27</sup>. La eliminación es principalmente renal en un 80%, con reabsorción del 95% a nivel del túbulo contorneado distal y en el Asa de Henle, y su excreción urinaria que logra ser del 3-5% total va a depender de la concentración sanguínea del Sulfato de Magnesio <sup>26</sup>.

El efecto del Sulfato de Magnesio en la disminución del consumo de anestésicos como Sevoflorane, Desflorane, Propofol, además de su eficacia en la disminución del dolor agudo postoperatorio, se da debido a su acción en el receptor ionotrópico del Glutamato que es el NMDA (N-metil-D-Aspartato), este receptor transmembrana hetero-tetramérico que resulta de la unión de una combinación de dos de las tres subunidades GluN1-3, cada una de las cuales tiene 4 dominios transmembrana (M1-4), que se activa con dos ligando unidos al mismo tiempo, los cuales van depender de la configuración de las subunidades y que pueden llegar a ser Glutamato con Glicina, o solamente Glicina (dos moléculas de Glicina). La activación de este receptor lleva al paso de Sodio ( $\text{Na}^{++}$ ), Potasio ( $\text{K}^{+}$ ) o Calcio ( $\text{Ca}^{++}$ ), aunque el paso del Calcio es de 10 veces mayor afinidad que el del Sodio <sup>28</sup>. El calcio es de vital importancia para la liberación de acetilcolina de la membrana presináptica y por tanto de vital importancia para la transmisión del estímulo nervioso, esta resulta ser la plausibilidad biológica en la que se basa la modulación del dolor y respuesta simpática en la intubación, ya que evitar el estímulo nervioso a nivel de las glándulas suprarrenales genera una disminución de las catecolaminas y por tanto la modulación de la respuesta hemodinámica <sup>29</sup>.

Además, disminuye la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, lo cual induce una debilidad y relajación muscular, esta propiedad es a la que se le atribuye su utilidad durante la intubación orotraqueal. Adicionalmente, el magnesio extracelular estimula los receptores GABA generando una hiperpolarización neuronal, es decir, aumenta la liberación de GABA (ácido gamma-aminobutírico) lo que se traduce en un efecto inhibitorio <sup>30</sup>. Se han descrito múltiples formas en las que se lleva a cabo el antagonismo NMDA y por tanto sus efectos <sup>28,30,31</sup>:

- A. Aumenta el umbral de activación de los canales de calcio dependiendo del voltaje.
- B. Bloqueo mecánico del poro del canal de calcio por modulación alostérica.
- C. A nivel intracelular se encarga de bloquear las vías que involucran el calcio y estimula la degradación del IP3.
- D. Activa la bomba  $Ca^{2+}/ATPasa$  del retículo sarcoplásmico que mantiene el calcio atrapado e interfiere con las cadenas ligeras de miosina, esto explicaría su efecto como agente tocolítico.

### **3.5 Utilidad en anestesiología**

La utilidad del Sulfato de Magnesio en anestesiología se ha descrito en analgesia, como sedante y relajante muscular.

#### **3.5.1 Sedante**

Debido a su acción en el receptor NMDA generando la inhibición de la entrada de Calcio tiene una acción en la disminución adicional en los requerimientos anestésicos tanto halogenados como Sevoflorane y Desflorane, así como el requerimiento anestésico de agentes intravenosos como el Propofol evidenciados en la disminución en los puntajes del índice bispectral menores a 60 generando menores requerimientos en dosis de los anestésicos <sup>32</sup>.



### **3.5.2 Analgesia**

La acción sobre el receptor NMDA genera la modulación del estímulo nervioso a nivel de la médula y cerebro, sobre todo por la disminución de la liberación de catecolaminas en las terminaciones adrenérgicas, también genera una disminución de estos neurotransmisores en médula espinal y fibras simpáticas posganglionares. La mejoría en el dolor postoperatorio ha mostrado su eficacia cuando se genera una infusión entre 8 y 15 mg/kg/hora, con un bolo inicial para alcanzar niveles plasmáticos eficaces, este bolo es de 30-50 mg/kg <sup>33</sup>. La vía de administración es diversa incluye la administración intratecal, epidural, peri neural e intravenosa. La vía de administración vía epidural general una disminución de los puntajes del dolor en la escala análoga del dolor (EVA) a las 6 horas postoperatorio en medias ponderadas (MD) de MD = -1,01 cm (IC 95% = -1,40-0,64 cm; p < 0,001; I<sup>2</sup> = 88%) y a las 24 horas DM = -0,56 cm (IC 95% = -1,14-0,01 cm; p = 0,05; I<sup>2</sup> = 97%) así como el consumo de opioides DM = -7,2 mg (IC 95% = -9,30 - -5,09; p < 0,001; I<sup>2</sup> = 98%) en 24 horas <sup>34</sup>. La administración endovenosa de Sulfato de Magnesio ha mostrado una eficacia en la disminución del consumo de opioides postoperatoria en equivalentes de Morfina de - 6.12 mg y de dolor postoperatorio -12,32 puntos VAS <sup>35</sup>. Además, el efecto de la vía intravenosa en dolor postoperatorio se ha mostrado en artroplastia total de rodilla <sup>36</sup>, cesárea <sup>37</sup>, colecistectomía laparoscópica <sup>38</sup> y cirugía de columna <sup>39</sup>. El sulfato de magnesio también ha demostrado ser útil como adyuvante en los bloqueos perineurales mejorando así la analgesia postoperatoria aumentando el tiempo del bloqueo nervioso y disminuyendo los puntajes de dolor postoperatorio a las 6 y 12 horas, reduciendo así la cantidad de analgesia postoperatoria y la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios, especialmente si se realiza un bloqueo del plano transversal del abdomen <sup>40</sup>.

### **3.5.3 Relajación muscular**

Se considera al Sulfato de Magnesio como alternativa a los bloqueadores neuromusculares durante la secuencia de inducción de intubación <sup>41</sup>. Un estudio realizado por Aissaoui et al <sup>42</sup>, en el que se incluyeron 60 pacientes se compararon



2 grupos, uno en el cual se utiliza sulfato de magnesio a una dosis de 45 mg/kg en infusión y un grupo placebo. Las condiciones de intubación fueron evaluadas por un anestesiólogo (al azar) utilizando los criterios de la conferencia consenso de Copenhague y propuesta por Agoston<sup>43</sup>, el cual califica las condiciones de intubación como excelentes, buenas o malas, estas categorías a su vez se han dicotomizado en Condiciones clínicamente aceptables (incluye las condiciones excelentes y buenas) y el de clínicamente inaceptables (condiciones malas); adicionalmente registraron la presión arterial y frecuencia cardíaca. Las condiciones de intubación clínicamente aceptables se observaron con mayor frecuencia en el grupo de magnesio que en el grupo de control: 25 (83 %) frente a 18 pacientes (60 %) ( $p = 0,042$ ). No hubo intubación fallida en ninguno de los grupos. No hubo diferencias entre los grupos con respecto a las variables hemodinámicas. Por lo cual se concluyó que la adición de sulfato de magnesio mejoró las condiciones de intubación sin la necesidad de utilizar un bloqueador neuromuscular.

El efecto de relajación muscular del Sulfato de Magnesio cuando se agrega a una anestesia general en la que se ha utilizado Rocuronio genera varios efectos benéficos, desde un inicio de acción mucho más rápido del relajante muscular, así como la prolongación de su tiempo de acción pero sin prolongar el tiempo de recuperación de la cirugía <sup>44</sup>. Adicionalmente, cuando existe una disminución en la disponibilidad del Rocuronio, el uso de Sulfato de Magnesio podría llegar a convertirse en un sustituto eficaz, debido a que se ha demostrado que después de una recuperación espontánea de la relajación muscular medida en la proporción de tren de cuatro  $\geq 0,9$  la administración de un bolo de 50 mg/kg de Sulfato de Magnesio logró un promedio de la relación de tren de cuatro 0,49 después de 10 minutos y que perduró hasta por 45 minutos <sup>45</sup>. A dosis entre 30 y 50 mg/kg podría adicionalmente atenuar de manera eficaz la inestabilidad hemodinámica generada por el neumoperitoneo en cirugía laparoscópica gastrointestinal <sup>46</sup>. Finalmente, podría existir la preocupación por la relajación residual generada por la administración de Sulfato de Magnesio, sin embargo, se ha demostrado que su uso no solo genera una recuperación de la relajación muscular moderada a profunda

después de una recuperación de la relajación muscular inducida por Rocuronio tras la administración de Sugammadex, sino que para la recuperación de la relajación muscular, una nueva administración de dosis adicional de Sugammadex genera una reversión de recurarización prolongada <sup>47</sup>.

### **3.6 Efectos Adversos**

El sulfato de magnesio, como cualquier otro medicamento no está exento de tener efectos adversos, dichos efectos van a depender de la concentración sérica del medicamento, abarcan un amplio rango de signos como lo son la ausencia de reflejo patelar, oliguria y depresión respiratoria, en casos extremos llegando incluso hasta el paro cardiorrespiratorio, la toxicidad de este fármaco ha sido bien estudiada en el campo de la gineco obstetricia donde se usan regímenes de dosis IV e IM para evitar la eclampsia <sup>48</sup>. Los niveles basales de magnesio en sangre están entre 1.48-1.70 mEq/l. Al administrar una dosis de carga intravenosa de 4-6 g este nivel basal se duplica en la primera media hora (2-4 mEq/l), con una infusión de mantenimiento de 1 g cada hora estos niveles son constantes durante todo el periodo de administración. Al administrar 4 g por vía intravenosa y 10 g por vía intramuscular como dosis de carga aumenta hasta cuatro veces los niveles séricos basales en la primera media hora (3.80-5.58 mEq/l). Por eso se requiere un monitoreo constante, teniendo en cuenta que el primer signo en aparecer es la ausencia de reflejo patelar el cual se alcanza con concentraciones sanguíneas de 10 mEq/l, la depresión respiratoria y el paro cardiorrespiratorio se dan cuando los niveles son mayores a 13 y 25 mEq/l respectivamente. En casos de intoxicación grave se cuenta con un antídoto efectivo, el gluconato de calcio <sup>49</sup>.

El sulfato de magnesio resulta ser un catión de efecto pleiotrópico, con gran utilidad, pero también de cuidado uso, sobre todo por su plausible toxicidad, pero con un antídoto ampliamente disponible como lo es el Calcio, sin embargo, dada su farmacocinética es de especial cuidado en pacientes con alteración en su función renal, en quienes aún no se ha estudiado su dosis adecuada para obtener los resultados en los diversos escenarios en los que ha demostrado ser eficaz. La única



contraindicación absoluta es la miastenia gravis <sup>50</sup>, por lo que su uso en el periodo perioperatorio resulta muy alentador.



## **4 Hipótesis**

### **4.1 Hipótesis Nula (H0)**

El Sulfato de Magnesio no es tan eficaz como el Rocuronio para generar condiciones adecuadas de intubación orotraqueal.

### **4.2 Hipótesis alterna (ha)**

El Sulfato de Magnesio es tan eficaz como el Rocuronio para generar condiciones adecuadas de intubación orotraqueal.

## 5 Metodología

### 5.1 Tipo y diseño de estudio

Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados desde el 2000 hasta Julio de 2023, que se llevó a cabo siguiendo las directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis), además se tuvo en cuenta las recomendaciones para revisiones sistemáticas del grupo Cochrane Back and Neck (CBN).

#### 5.1.2 Tipos de Participantes

Adultos mayores de 18 años, que fueron llevados a cirugía electiva, este tipo de cirugía incluyeron las cirugías de oftalmología, otorrinolaringología, cabeza y cuello, tórax, abdomen, ginecología y ortopedia.

#### 5.1.3 Tipos de Intervenciones

Este estudio incluyó a pacientes que fueron sometidos a cirugía no cardíaca y cuya intervención fue el uso de Sulfato de Magnesio para intubación orotraqueal, los comparadores fueron el uso de Rocuronio o el placebo (sin uso de relajantes musculares). Las dosis utilizadas de la intervención y del comparador (Rocuronio o placebo) fueron:

1. Sulfato de Magnesio 20 – 30 – 40 o 50 mg/kg 10 administrados 10 minutos previos a la inducción.
2. Rocuronio 0,6 - 0,9 o 1,2 mg/kg, administrados de 1 a 3 minutos previos a la inducción.
3. Solución Salina 0,9% (SSN 0,9%), utilizado como placebo 1 a 10 minutos previos a la inducción.



#### 5.1.4 Tipos de resultados

##### 5.1.4.1 Resultados primarios

Condiciones adecuadas para intubación orotraqueal según el consenso de Copenhague propuesta por Sandor Agoston y que se estableció como consenso en 1994 como consenso de buenas prácticas para la investigación clínica farmacodinámica de bloqueadores neuromusculares<sup>43</sup>, la cual mide las condiciones adecuadas de intubación con una conjunción de variables como la presencia de adecuada apertura de cuerdas vocales, condiciones adecuadas para la laringoscopia, sin reacciones a la inserción del tubo a través de la vía aérea. Este resultado finalmente de acuerdo a los puntos obtenidos genera una dicotomía como Condiciones clínicamente aceptables de intubación (Excelentes o Buenas) y condiciones clínicamente inaceptables (Pobre). Esta clasificación fue revisada en 2005 y fue reafirmada en el consenso de Estocolmo <sup>51</sup>.

##### 5.1.4.2 Resultados Secundarios

1. **Fallo en la intubación orotraqueal:** medida como no paso del tubo orotraqueal en el primer intento.
2. **Cambios en frecuencia cardíaca:** medida como el cambio de la frecuencia cardíaca individual, cuyo valor normal se consideró como una medida entre 60 y 90 latidos por minuto.
3. **Cambios en la presión arterial sistólica:** medida como el cambio de la presión arterial sistólica, cuyo valor normal se consideró como entre 90 y 140 mmHg.
4. **Cambios en la presión arterial diastólica:** medida como el cambio de la presión arterial diastólica, cuyo valor normal se consideró entre 60 y 90 mmHg.

## 5.2 Búsqueda en base de datos

Se realizó una búsqueda de ensayos clínicos desde el año 1990 hasta julio de 2023. Para ello, se realizarán búsquedas en las siguientes bases de datos: Medline a través del motor de búsqueda PubMed, BVS-LILACS, Scopus, The Cochrane

Library, EMBASE, para complementar la búsqueda se realizó una búsqueda avanzada en Google Scholar, además de búsqueda de literatura gris en Open Grey, así como una búsqueda en bola de nieve. Se utilizaron tesauros como DeCS, Entree y MeSH (**Ver Tabla 1**), de acuerdo base de datos en la que se realice la búsqueda.

La estrategia de búsqueda incluyó palabras clave relevantes y términos de vocabulario controlado para tener una búsqueda amplia que evite el sesgo de publicación. Se utilizaron los siguientes términos: "magnesium sulfate," "oro-tracheal intubation," "muscle relaxants," "placebo," "elective surgery," y "intubation conditions.". Estos términos se combinaron utilizando operadores booleanos como "AND" y "OR" para refinar la búsqueda y asegurar la inclusión de estudios relevantes.

**Tabla 1.** Tesauros de la revisión sistemática.

<b>Tesauros MeSH</b>	<b>Tesauros DeCS</b>	<b>Tesauros Entree</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Airway Management.</li><li>➤ Rocuronium.</li><li>➤ Intubation, Intratracheal</li><li>➤ Clinical Trial.</li><li>➤ Magnesium Sulfate.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Intubation, Intratracheal.</li><li>➤ Rapid Sequence Induction and Intubation.</li><li>➤ Magnesium Sulfate.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Magnesium sulfate</li><li>➤ Endotracheal intubation</li></ul>

El proceso de búsqueda se realizó por dos revisores independientes, quienes revisaron los títulos y resúmenes de los artículos identificados para determinar su elegibilidad. Se obtuvieron los artículos completos de los estudios potencialmente elegibles y se evaluaron para su inclusión en la revisión sistemática. Cualquier discrepancia entre los dos revisores se resolvió mediante discusión y consenso.

Además de la búsqueda en bases de datos electrónicas, se realizó una búsqueda manual en las listas de referencias de los estudios incluidos y en revisiones relevantes para identificar estudios adicionales que puedan haber sido omitidos.



Este enfoque de bola de nieve tuvo como objetivo identificar cualquier estudio potencialmente relevante que no se haya capturado en la búsqueda inicial.

Los datos extraídos de los estudios incluidos fueron las características del estudio: nombre de primer autor, año de publicación, tamaño muestral (n=), media y/o mediana de edad de los pacientes incluidos, proporción de pacientes de acuerdo a género, posología del Sulfato de Magnesio, tipo de cirugía estudiada, tipo de placebo, posología del Rocuronio, resultado de calidad de intubación de acuerdo a consenso de Copenhague, proporción y número absoluto de falla de intubación, cambios hemodinámicos medidos en cambios de frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica y diastólica (**Ver tabla 2**). La calidad metodológica de los estudios incluidos se evaluó utilizando herramientas la herramienta Jadad.

La escala Jadad es una herramienta ampliamente utilizada para evaluar la calidad metodológica de ensayos clínicos aleatorios. Fue diseñada por Alejandro Jadad y colaboradores en 1996 <sup>52</sup>, esta escala asigna una serie de puntuaciones en una escala de 1 a 5 según la presencia o ausencia de cinco criterios. Si un ensayo cumple al menos tres de estos criterios, se considera el ensayo clínico como de alta calidad.

Los cinco criterios evaluados son:

1. ¿El estudio se describe como aleatorizado?
2. ¿Se describe como doble ciego?
3. ¿Se describen las pérdidas y retiradas del estudio?
4. ¿Es adecuado el método de aleatorización?
5. ¿Es adecuado el método de doble ciego?

Cada criterio se califica con un punto si la respuesta es afirmativa, dando un resultado en la puntuación total que varía de 0 a 5. Esta herramienta aborda aspectos críticos de la rigurosidad metodológica de los ensayos clínicos,



destacando la importancia de la aleatorización y el cegamiento para minimizar sesgos. Cada uno de los ensayos clínicos aleatorizados fueron valorados con la escala Jadad, se tuvieron en cuenta para su inclusión en esta revisión sistemática aquellos que tuvieron un puntaje de alta calidad definido como un puntaje de 3/5 puntos en la escala Jadad.

Los ensayos clínicos incluidos calificados como de alta calidad, de acuerdo a la comparación realizada, la posología del Sulfato de Magnesio y de Rocuronio, se realizó una síntesis cuantitativa mediante un meta-análisis para combinar los datos de los estudios incluidos y generar estimaciones resumidas de los efectos del tratamiento en medidas de resumen de riesgo como Riesgo Relativo (RR) o una Diferencia de Media (DM) para los resultados continuos, todas estas medidas de resumen tuvieron un cálculo del intervalo de confianza del 95%.

Este protocolo se registró **PROSPERO** CRD42023443822 el 20 de Julio de 2023.

### **5.3 Criterios de inclusión y exclusión**

#### 5.3.1 Criterios de inclusión:

1. Ensayos clínicos aleatorizados.
2. Idioma inglés y español.
3. Sulfato de Magnesio como relajante muscular comparado con Rocuronio y/o Placebo.

#### 5.3.2 Criterios de exclusión:

1. Ensayos clínicos que utilicen al Sulfato de Magnesio como adyuvante para la intubación orotraqueal.

## 5.4 Definición y operacionalización de variables

**Tabla 2.** Operacionalización de las variables extraídas de los estudios.

Nombre de la Variable	Definición	Naturaleza	Nivel	Resultado en unidades o categorías	Tipo de Relación
<b>Edad</b>	Media o Mediana de la edad de los pacientes incluidos en cada estudio	Cuantitativa	Continua	Medida en años	Independiente
<b>Placebo</b>	Uso de sustancia intravenosa en la inducción que no tiene eficacia demostrada en la relajación muscular	Cualitativo	Nominal	1. Solución Salina 0,9% 2. Lactato Ringer 3. Otros: ¿Cuál?	Independiente
<b>Tamaño muestral</b>	Número de pacientes incluidos en el ensayo clínico	Cuantitativo	Intervalo	Número expresado de 1 a infinito en número entero	Independiente
<b>Género</b>	Identificación de una persona como masculina, femenina o de otra identidad de género.	Cualitativo	Nominal	1. Masculino 2. Femenino 3. Otro	Independiente
<b>Cirugía</b>	Tipo intervenciones quirúrgicas no cardíaca realizada.	Cualitativo	Nominal	Tipo de cirugía	Independiente
<b>Fuente de financiación</b>	Registro de institución u organismo financiador del estudio	Cualitativo	Nominal	1. Si 2. No	Independiente
<b>Condición de intubación orotraqueal</b>	Condiciones a la laringoscopia, del posicionamiento de las cuerdas vocales (abiertas) y la reacciones que presentaron los pacientes al momento de la inserción del tubo orotraqueal en las vías aéreas.	Cualitativa	Nominal	1. Clínicamente aceptable (Excelente/Bueno) 2. Clínicamente inaceptable (Peor)	Dependiente
<b>Falla en la intubación orotraqueal</b>	No paso del tubo orotraqueal a vía aérea en el primer intento.	Cualitativa	Nominal	1. Si. 2. No.	Independiente
<b>Cambio en la presión arterial sistólica</b>	Cambio de la presión arterial sistólica, cuyo valor normal se considera como entre 90 y 140 mmHg.	Cuantitativa	Razón	Número entre 50- 220 mmHg	Independiente
<b>Cambios en la presión arterial diastólica</b>	Cambio de la presión arterial sistólica, cuyo valor normal se considera como entre 60 y 90 mmHg.	Cuantitativa	Razón	Número entre 20 y 120 mmHg	Independiente

## 5.5 Recolección y análisis de datos

### 5.5.1 Selección de estudios

La selección de los estudios la realizaron dos revisores, Fabricio Andres Lasso Andrade (FALA) y José Bareño Silva (JBS), quienes examinaron de manera independiente los títulos y resúmenes de los estudios de acuerdo a la búsqueda

planteada, de los cuales seleccionaran aquellos artículos que cumplan con los criterios de inclusión. Dado el caso de una divergencia acerca de la inclusión de un estudio, la decisión de la inclusión de un estudio se realizó por consenso. El resultado de la selección de los estudios se plasmó en el diagrama de flujo PRISMA (**Ver Figura 1**).

#### 5.5.2 Extracción y gestión de los datos

La información extraída de los estudios que cumplan con los criterios de inclusión y se consideren como de alta calidad, incluirá varios aspectos relevantes para el análisis. fueron las características del estudio: nombre de primer autor, año de publicación, tamaño muestral (n=), media y/o mediana de edad de los pacientes incluidos, proporción de pacientes de acuerdo a género, posología del Sulfato de Magnesio, tipo de cirugía estudiada, tipo de placebo, posología del Rocuronio, resultado de calidad de intubación de acuerdo a consenso de Copenhague, proporción y número absoluto de falla de intubación, cambios hemodinámicos medidos en cambios de frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica y diastólica, las fuentes de financiación del estudio y cualquier otro factor que pueda presentarse como un posible conflicto de interés.

Todos estos datos fueron ingresados en el programa Review Manager 5.4 (RevMan 5.4), una herramienta ampliamente utilizada para la realización de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Además, se utilizó GRADE PRO (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) para evaluar la certeza de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones. Esta herramienta permitió realizar una evaluación rigurosa de la calidad y confiabilidad de los estudios incluidos.

Además, se utilizó Microsoft Excel® para realizar el procesamiento y análisis de los datos extraídos de los estudios. Excel es una herramienta versátil y ampliamente utilizada en la organización y análisis de datos, lo que facilitará el manejo eficiente de la información recopilada.

Para garantizar la integridad y la precisión de los datos, se llevó a cabo una verificación independiente de los datos por parte de los dos autores involucrados en la revisión. Esto ayudó a minimizar posibles errores o sesgos en la recopilación y análisis de la información, asegurando así la calidad y confiabilidad de los resultados obtenidos.

### 5.5.3 Evaluación del Riesgo de Sesgo

Los revisores evaluaron el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos utilizando la herramienta "Riesgo de Sesgo" de Cochrane. Cada revisor aplicó la herramienta de forma independiente, evaluando ocho dominios que pueden influir en el riesgo de sesgo de los estudios incluidos. Estos dominios evaluados fueron los siguientes: generación de secuencias, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento en la evaluación de resultados, datos de resultados incompletos, informe selectivo de resultados, uso de un diario de calambres y otras fuentes de sesgo.

Cada dominio fue evaluado considerando diferentes criterios para determinar si existe un alto riesgo de sesgo, un bajo riesgo de sesgo o un riesgo de sesgo incierto. En base a la puntuación obtenida en la evaluación de cada dominio, se clasificará el riesgo de sesgo global de cada estudio y fue representado su resultado mediante un gráfico de resumen de sesgo y un gráfico de riesgo de sesgo para cada estudio, realizados ambos gráficos con el Software RevMan 5.4. Cuando existieron discrepancias en la calificación del riesgo de sesgo entre los dos revisores, se resolvieron por consenso, discutiendo y llegando a un acuerdo sobre la evaluación final. Esto aseguró que las decisiones sobre el riesgo de sesgo fueran consensuadas y se basen en una evaluación cuidadosa de la evidencia.

### 5.5.4 Medidas del efecto de la intervención

**Condiciones de intubación orotraqueal:** La medida de efecto para este resultado se reportó como una disminución del Riesgo Relativo (RR), que representa la diferencia en la proporción de pacientes que logran condiciones óptimas de

intubación entre el grupo de intervención (, sulfato de magnesio) y el grupo de control (placebo o Rocuronio).

**Falla en la intubación orotraqueal:** La medida de efecto para este resultado se reportó como la diferencia de riesgo, que representa la diferencia en la proporción de intubaciones fallidas entre el grupo de intervención y el grupo de control.

#### 5.5.5 Datos faltantes

No se solicitarán datos faltantes de ningún estudio ya que todos los estudios considerados para la inclusión en esta revisión sistemática tuvieron posibilidad de tener acceso a texto completo.

#### 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  $\text{Chi}^2$  y el test de Cochran's Q. La heterogeneidad de se ha clasificado de acuerdo a la proporción dada por el estadístico  $I^2$ , de la siguiente manera: leve (<25%), Moderada (25-50%) y alta (mayor 50%).

#### 5.5.7 Evaluación de los sesgos de notificación

Se utilizó un gráfico en embudo (Funnel Plot) para la evaluación del riesgo de sesgo de publicación, para el cual se consideró el sesgo de informe de resultado en las evaluaciones de "Riesgo de sesgo".

#### 5.5.8 Síntesis de datos

Se realizó un análisis de efectos aleatorios para evaluar los desenlaces de condiciones adecuadas para la intubación orotraqueal y la falla en la intubación orotraqueal. Según los resultados obtenidos en la búsqueda, se llevó a cabo un meta-análisis en todos los grupos de participantes, y se calculó el estadístico  $I^2$ , Q de Cochran, valor p, para evaluar la heterogeneidad entre los estudios incluidos. En

caso de que la estadística  $I^2$  supere el umbral del 25%, se realizará un análisis de sensibilidad para investigar posibles fuentes de variabilidad.

Para llevar a cabo el meta-análisis y la evaluación de la heterogeneidad, se utilizó el paquete estadístico RevMan 5 de Cochrane. Este software permitió combinar los datos de los ensayos clínicos identificados que cumplan con los criterios de inclusión establecidos. Al combinar los datos, se obtendrán estimaciones resumidas del efecto del sulfato de magnesio en comparación con los otros grupos de intervención o placebo en los desenlaces de condiciones adecuadas para la intubación orotraqueal y la falla en la intubación orotraqueal.

El análisis de efectos aleatorios nos permitió considerar tanto la variabilidad dentro de los estudios individuales como las diferencias entre los estudios incluidos. Esto proporcionó una visión más completa de los resultados y una evaluación más precisa de los efectos del sulfato de magnesio en la intubación orotraqueal.

#### 5.5.9 Análisis de subgrupos e investigación de la heterogeneidad

Se realizó un análisis de subgrupos para examinar la variación en el efecto de la intervención con sulfato de magnesio y explorar posibles fuentes de heterogeneidad. Los subgrupos relacionados con las adecuadas condiciones de intubación orotraqueal se incluyó el estado ASA (American Society of Anesthesiologists), la edad, el género y el peso.

Al realizar un análisis de subgrupos, se buscó identificar si el efecto del sulfato de magnesio en las condiciones de intubación orotraqueal varía según las características de los pacientes.

Este análisis de subgrupos permitió una exploración más detallada de los posibles factores que podrían modular el efecto del sulfato de magnesio en las condiciones de intubación orotraqueal. Identificar las características de los pacientes que

pueden influir en el resultado de la intervención puede ser útil para personalizar el tratamiento y mejorar los resultados clínicos.

Es importante destacar que el análisis de subgrupos se realizará si se dispone de datos adecuados en los estudios incluidos. En caso de que haya una falta de datos o una heterogeneidad sustancial, el análisis de subgrupos puede no ser factible o puede proporcionar resultados limitados. Sin embargo, si los datos son suficientes, este análisis permitirá una mayor comprensión de la intervención con sulfato de magnesio en diferentes subgrupos de pacientes.

#### 5.5.10 Análisis de Sensibilidad

Se realizará un análisis de sensibilidad en donde se incluyan y excluyan los ensayos clínicos donde exista heterogeneidad, y con una diferencia significativa en el diseño del estudio, como alto riesgo de sesgo, diferencias en las dosis de Sulfato de Magnesio, Rocuronio y en el tipo de Cirugía.

#### 5.5.11 Resumen de los hallazgos y evaluación de la certeza de la evidencia

Se presentan los resultados en la tabla denominada “Resumen de la búsqueda”, que incluirá el enfoque GRADE para evaluar la evidencia para cada resultado y cada comparación. Para esto se utilizará el aplicativo GRADEpro GDT.

## 6 Aspectos éticos

El presente protocolo ha sido redactado respetando los principios incluidos en la Declaración de Helsinki y el informe Belmont, ambos acogidos, en su versión más actualizada, en bloque constitucional por el gobierno nacional. Asimismo, asumimos como deber propio el cumplimiento de la guías o pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos de la CIOMS (sigla en inglés del Consejo de la Organizaciones Internacionales de Ciencias Medicas) en asocio con la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud, y lo expuesto como un vital complemento por Ezequiel Emanuel – OMS/OPS.

Los datos serán salvaguardados en el computador del autor principal Fabricio Andres Lasso Andrade, cuya referencia es IMAC marca Apple, con serie C02FX13AQ6W8, dichos datos serán almacenados por no más de 10 años.

De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y teniendo en cuenta la Resolución 008430 de 1993 artículo 11, por la cual se dictan las normas técnicas, científicas y administrativas para la investigación en salud en Colombia, la presente investigación es clasificada en la categoría sin riesgo para la salud del sujeto, pues la toma de datos de ensayos clínicos no expondrá datos personales de los participantes, tampoco se realizará ninguna intervención o modificación de variables biológicas, fisiológicas psicológicas o sociales, ni se tratarán aspectos sensitivos de la conducta de los participantes.

Los datos obtenidos durante la realización del estudio estarán codificados, y se utilizarán exclusivamente para análisis científico. Los resultados finales se publicarán en revistas con un proceso editorial establecido con aprobación por pares, y en ningún momento se difundirán resultados individuales.

## 7 Resultados

La revisión sistemática abarcó un total de 1986 citas publicadas desde septiembre de 1990 hasta Julio de 2023. El proceso de selección se realizó mediante una evaluación exhaustiva a nivel de título y resumen para determinar la idoneidad de cada cita según los criterios de elegibilidad establecidos.

Se exploraron activamente seis bases de datos. Pubmed contribuyó con n=202 citas, Embase con n=803, Scopus n=435, The Cochrane library n=392, y Google Scholar con un total de n=140 citas, todas estas citas fueron examinadas inicialmente en su 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 14 citas también en términos de título y resumen. Esta última fase amplió la muestra a un total de 1986 citas, las cuales fueron sometidas a un proceso de exclusión de duplicados por parte de los autores (FALA y JBS) marcando aquellas que las herramientas de automatización consideraron como no elegibles. Finalmente se realizó una búsqueda sistemática de literatura gris en Open Grey con los siguientes términos ("Anesthesia, General" OR "Intubation, Intratracheal" OR "Airway Management" OR "Intubation") AND ("Magnesium Sulfate" OR "Sulfate")) y no se obtuvo ningún estudio que cumpliera con los criterios de inclusión y exclusión que respondieran a nuestra pregunta de investigación, pero se obtuvo un estudio que fue incluido en la revisión, el cual se encontró por búsqueda en bola de nieve (**Ver Tabla 3**). Finalmente se analizaron 53 citas en título y resumen.

Los autores llevaron a cabo una completa de 53 textos recuperados, llevando a cabo la valoración de los criterios de inclusión y exclusión, tras lo cual finalmente se realiza la inclusión de 5 estudios para esta revisión sistemática (**Ver Figura 1**). En caso de divergencia se obtuvo consenso para la inclusión del estudio. La calidad metodológica de los ensayos clínicos se valoró mediante la escala Jadad, además de una evaluación del riesgo de sesgos.

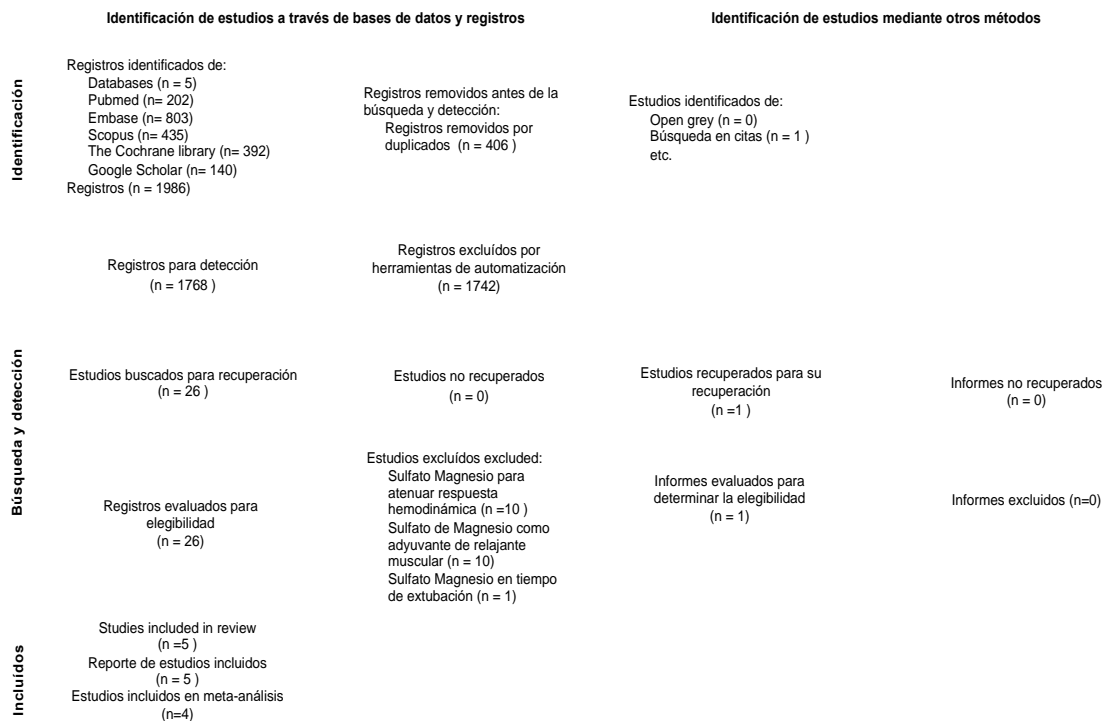


Estos 5 artículos representan un conjunto diverso de ensayos aleatorios que involucraron a 468 participantes en total. Estos participantes fueron recogidos de una variedad de contextos quirúrgicos tales como apendicectomía, cirugía oftálmica, cirugía electiva bajo intubación orotraqueal e intubación nasotraqueal. La revisión sistemática se centró en analizar y sintetizar los resultados de estos ensayos aleatorios mediante el método de Mantel-Haenszel de efectos aleatorios para obtener conclusiones significativas con mayor precisión para la toma de decisiones.

Se realizó una comparación cuantitativa entre el Sulfato de Magnesio y un control (Solución salina), utilizando 4 ensayos clínicos debido a que uno de los ensayos clínicos incluidos en esta revisión sistemática evaluó el uso de Sulfato de Magnesio frente a Rocuronio, por lo que la síntesis cuantitativa con este estudio sería poco válida debido a la eficacia conocida del Rocuronio para lograr adecuadas condiciones de intubación orotraqueal<sup>9</sup>, alterando la heterogeneidad clínica, ya que el comparador de los 4 estudios incluidos en la síntesis cuantitativa fue la Solución Salina, cuya eficacia para lograr relajación muscular es nula. Además se realizó un análisis de un subgrupo para el uso de Sulfato de magnesio a una dosis de 45 mg/kg durante la inducción, debido a que era la dosis común entre los 4 estudios que evaluaron el Sulfato de Magnesio a 45 mg/kg frente al uso de Solución salina.

**Tabla 3.** Estrategia y resultados de la búsqueda.

Fuente	Términos de la búsqueda	Resultados de la búsqueda
Pubmed	(((((("Anesthesia, General"[Mesh]) OR "Intubation, Intratracheal"[Mesh]) OR "Airway Management"[Mesh]) OR ("Intubation"[Mesh])) AND ("Magnesium Sulfate"[Mesh])) AND (Sulfate)	202
Embase	('anesthesia'/exp OR 'intubation, intratracheal'/exp OR 'airway management'/exp OR 'intubation'/exp) AND ('magnesium sulfate'/exp OR 'sulfate'/exp) AND 'trial'/exp	803
Scopus	("Anesthesia, General" OR "Intubation, Intratracheal" OR "Airway Management" OR "Intubation" ) AND ( "Magnesium Sulfate" OR "Sulfate" ) AND "trial"	435
The Cochrane Library	("Anesthesia, General" OR "Intubation, Intratracheal" OR "Airway Management" OR "Intubation") AND ("Magnesium Sulfate" OR "Sulfate")	392
Google Scholar	Anesthesia AND Magnesium Sulfate AND Sulfate OR Intubation OR Intratracheal OR Airway Management OR Intubation OR Sulfate OR Sulfate "intubation OR Intubation tracheal"	140
BVS-LILACS	Intubación AND Sulfato Magnesio	14
<b>Total</b>		<b>1986</b>



**Figura 1.** PRISMA.

## 7.1 Características de los estudios

En esta revisión sistemática, se consideraron cuatro estudios que abarcan un período de publicación desde Agosto de 2012 hasta Enero de 2023. El tamaño muestral de los ensayos varió entre 60 y 120 pacientes, con una media de edad que se ubicó en un rango entre 26 años y 70 años. Todos los ensayos clínicos seleccionados tuvieron un método de aleatorización para la asignación de pacientes a los distintos grupos de tratamiento. En 4 de los de 5 ensayos clínicos se reportaron descripciones claras sobre la implementación del cegamiento.

La administración de Sulfato de Magnesio en infusión durante la inducción fue el enfoque principal en estos ensayos, solo en un estudio se realizó la aplicación del Sulfato de Magnesio en bolo, en cuyo caso se realizó una comparación con Rocuronio. La dosis en bolo varió entre 40 mg/kg y 50 mg/kg, la dosis que se utilizó de manera más frecuente fue la de 45 mg/kg en infusión por 10 minutos. En la **tabla 4** se muestra el resumen de los estudios incluidos en la revisión con sus resultados y su puntaje Jadad.

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

Tipo de Cirugía y contexto	Autor y año	N. participantes (n=), Sulfato Magnesio (SM) vs Placebo (CP) o Rocuronio (CR)	Intervención	Comparación	Condiciones de intubación	Falla de intubación	Condiciones hemodinámicas	Jadad
Apendicectomía a bajo secuencia de inducción rápida	Barbosa FT, 2020 <sup>9</sup>	n=68 SM n=34 CR n=34	Sulfato de Magnesio a 50 mg/kg en bolo	Rocuronio 1mg/kg	Clinicamente aceptable (Excelente/buena) SM: 5/34 CR: 34/34	SM: 0 CR: 0	<b>SM</b> (FC): 95±16,85 (PAS): 114,2±19,61 (PAD): 62,5±13,50	5/5
			ASA I/II: 24/10 Masculino: 14/34 IMC: 26.33 ± 4.15 Edad: 26.4 ± 9.85	ASA I/II: 25/9 Masculino: 18/34 IMC: 24.74 ± 3.84 Edad: 34.3 ± 11.96	Clinicamente inaceptable (pobre): SM: 29/34 CR: 0/34		<b>CR</b> (FC): 95,2±16,53 (PAS): 114,4±14,89 (PAD): 64,1±13,92	
Cirugía oftálmica	Soltani HA, 2016 <sup>53</sup>	n= 100 SM1 n=25 SM2 n=25 SM3 n=25 CP n=25	Sulfato de magnesio en 3 dosis diferentes en infusión de 10 minutos SM1: 40 mg/kg SM2: 45 mg/kg SM3: 50 mg/kg	Solución salina 0,9% 100 mL	Clinicamente aceptable (Excelente/buena) SM: 73/75 CP: 19/25 SM45: 23/25	SM: 0 CP: 0	<b>SM</b> (FC): 82.7±14.2 (PAS): 139.0±23.0 (PAD): 80.8±10.6	4/5
			Edad 68.5- 70.2 ASA I/II/III: 14/56/5 Masculino: 39/75 IMC: 24.8 ± 2.7	Edad: 67.5 ± 9.7 ASA I/II: 1/22/2 Masculino: 14/25 IMC: 24.3 ± 3.5	Clinicamente inaceptable (pobre): SM: 2/75 CP: 6/25 SM45: 2/25		<b>CP</b> (FC): 77.2±11.8 (PAS): 132.8±17.8 (PAD): 78.3±8.5	
Cirugía electiva	Aissaoui Y, 2012 <sup>42</sup>	n= 60 SM n= 30 CP n= 30	Sulfato de Magnesio a 45 mg/kg en infusión por 10 minutos	Solución salina 0,9% 100 mL	Clinicamente aceptable (Excelente/buena) SM: 25/30 CP: 16/30	SM:0 CP: 0	-	4/5
			ASA I/II: 27/3 Masculino: 20/30 IMC: 24.3±4 Edad: 36 ± 11	ASA I/II: 25/5 Masculino: 16/14 IMC: 25.4 ± 3.7 Edad: 39 ± 13	Clinicamente inaceptable (pobre): SM: 5/30 CP: 14/30			
Cirugía electiva con intubación nasotraqueal	Elgebal y AS, 2014 <sup>41</sup>	n= 120 SM n=30 CP n= 40 CM n=40	Sulfato de Magnesio a 45 mg/kg en infusión por 10 minutos	Solución salina 0,9% 50 mL + Paracetamol 50 mL Edad: 41 ± 8.9 Masculino: 22/40	Clinicamente aceptable (Excelente/buena) SM: 39/40 CP: 5/40 CM: 37/40	SM: 0 CP: 0 CM: 0	<b>SM</b> (FC): 71±6.6 (PAM): 80±7.9	4/5
			Masculino: 18/40 IMC: 29.3± 5.2 Edad: 40 ± 9	Midazolam 0,07 mg/kg + SSN 0,9% 100 mL Edad: 42 ± 9.2 Masculino 21/40	Clinicamente inaceptable (Difícil): SM: 1/40 CP: 35/40 CM: 3/40		<b>CP</b> (FC): 100±1.1 (PAM): 100±1.1	
Cirugía electiva	Ahmed, S, 2023 <sup>54</sup>	n= 120 SM n=44 CP n= 44	Sulfato de Magnesio a 45 mg/kg en infusión por 10 minutos	Solución salina 0,9% 100 mL	Clinicamente aceptable (Excelente/buena) SM: 41/44 CP: 24/44	SM: 0 CP: 0 CM: 0	-	3/5
			ASA I/II: 39/5 Masculino: 23/44 IMC: 26.2 ± 2.0 Edad: 39.7 ± 11	ASA I/II: 41/3 Masculino: 20/24 IMC: 27.0 ± 3.0 Edad: 38.5 ± 9.7	Clinicamente inaceptable (Difícil): SM: 3/44 CP: 20/44			

FC: Frecuencia cardíaca. PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica. PAM: Presión r.±: Desviación estándar. SSN 0,9%: Solución salina normal. SM: Grupo de Sulfato de Magnesio. CP: Control con placebo. CM: Control con Midazolam. SM45: Sulfato de Magnesio a 45 mg/kg.

## 7.2 Estudios excluidos

De los 26 estudios revisados a texto completo, se excluyeron 21 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	Referencia
Kim MK, 2015	Uso de Sulfato de Magnesio como adyuvante en la intubación con Rocuronio.	55
Park SJ, 2013	Uso de Sulfato de Magnesio como adyuvante en la intubación en el contexto de Inducción de secuencia rápida.	56
Nooraei N, 2013	Evaluó el uso de Sulfato de magnesio para atenuar la respuesta hemodinámica	57
Fei S, 2019	Uso de Sulfato de Magnesio como adyuvante en la intubación en el contexto de pacientes con miastenia gravis.	58
Yap LC, 1994	Uso de Sulfato de Magnesio como adyuvante en la intubación orotraqueal con el uso de Succinilcolina.	59
Choi ES, 2016	Uso de Sulfato de Magnesio como adyuvante en la intubación con Rocuronio.	60
Ghodraty MR, 2012	Uso de Sulfato de Magnesio como adyuvante en la intubación con Cisatracurio.	61
Czarnetzki C, 2021	Uso de Sulfato de Magnesio como adyuvante en la intubación con Rocuronio.	62
Kim MH, 2012	Uso de Sulfato de Magnesio como adyuvante en la intubación con Rocuronio.	63
Elmeligy, M, 2021	Uso de Sulfato de Magnesio nebulizado para disminuir la respuesta simpática a la intubación	64
Cizmeci P, 2007	Uso de Sulfato de Magnesio como adyuvante en el perioperatorio para relajación muscular en anestesia total intravenosa.	65
Panda NB, 2013	Evaluó el uso de Sulfato de magnesio para atenuar la respuesta hemodinámica	66
Fuchs-Buder, 1996	Uso de Sulfato de Magnesio como adyuvante en la intubación orotraqueal con el uso de Vecuronio.	67
Puri GD, 1998	Evaluó el uso de Sulfato de magnesio para atenuar la respuesta hemodinámica en pacientes con enfermedad coronaria.	68
D Jee, 2009	Evaluó el uso de Sulfato de magnesio para atenuar la respuesta hemodinámica en pacientes bajo colecistectomía laparoscópica.	69
Ibiribigbe WO, 2023	Evaluó el uso de Sulfato de magnesio para atenuar la respuesta hemodinámica en pacientes hipertensos controlados.	70
Mendonça FT, 2017	Evaluó el uso de Sulfato de magnesio para atenuar la respuesta hemodinámica en intubación orotraqueal.	71
Misganaw A, 2021	Evaluó el uso de Sulfato de magnesio para atenuar la respuesta hemodinámica en intubación orotraqueal.	72
Paula-Garcia WN, 2021	Evaluó el uso de Sulfato de magnesio para atenuar la respuesta hemodinámica en intubación orotraqueal.	73
Kiraci G, 2014	Evaluó el uso de Sulfato de magnesio para atenuar la respuesta hemodinámica en intubación orotraqueal.	74
Ferasatkish R, 2008	Evaluó el uso de Sulfato de magnesio en el tiempo de extubación de pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria.	75

## 7.3 Calidad Metodológica

La evaluación del riesgo de sesgo en los ensayos clínicos que se incluyeron en esta revisión sistemática reveló un nivel bajo de posibles sesgos (**Figura 2 y 3**). Los cuatro estudios seleccionados para la síntesis cuantitativa demostraron un riesgo de sesgo clasificado como "bajo" según la herramienta Cochrane

El proceso de evaluación de la calidad metodológica de los 5 estudios incluidos en la revisión sistemática se llevó a cabo mediante la aplicación de la escala Jadad, una herramienta ampliamente reconocida para evaluar la calidad metodológica de ensayos clínicos. Los 5 ensayos clínicos seleccionados para su inclusión en la revisión fueron sometidos a la calificación mediante la herramienta Jadad por dos autores, quienes realizaron de manera independiente la puntuación para cada estudio. En las situaciones en las que se presentaron divergencias en las puntuaciones, estas discrepancias se resolvieron mediante consenso, de esta manera se garantizó una evaluación robusta y objetiva de la calidad metodológica de los ensayos clínicos incluidos en esta revisión sistemática.

El resultado general de la evaluación de la calidad metodológica de los ensayos clínicos bajo la escala Jadad mostró un puntaje mínimo de 3 de 5 puntos posibles, mostrando una calidad metodológica adecuada en términos de diseño y ejecución. La asignación aleatoria se describió en todos los estudios así como la ocultación de la secuencia, lo que probablemente llevó a tener una alta calidad metodológica.

La evaluación del riesgo de sesgo de publicación se llevó a cabo mediante el gráfico en forma de embudo (Funnel plot por sus siglas en inglés). No se evidencia asimetría en los resultados, sin embargo no se puede descartar el sesgo de publicación, ya que una de las falencias de esta revisión sistemática fue la no búsqueda de inscripción de ensayos clínicos en los servidores diseñados para este fin, de esta manera se reduciría en gran medida la estimación del riesgo de sesgo de publicación.

#### **7.4 Riesgo de Sesgos**

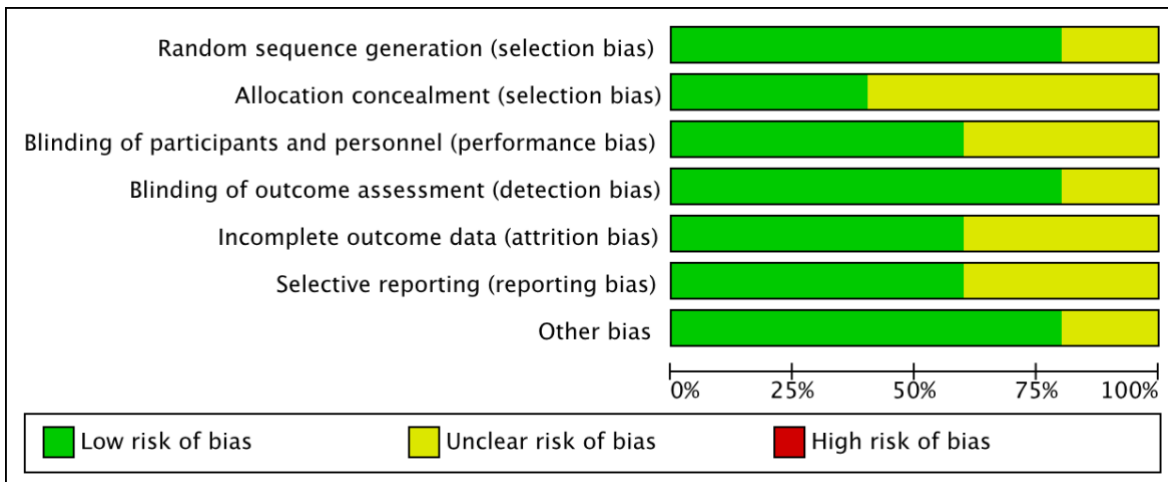
La evaluación del riesgo de sesgo y la calidad metodológica fue realizada por dos autores. Cada autor realizó la evaluación independiente de cada estudio utilizando la herramienta de evaluación de sesgo recomendada por el Grupo Cochrane de Back and Neck (CBN), una herramienta útil para la evaluación de la validez interna

de los estudios. Los desacuerdos presentados en este proceso de revisión, fueron resueltos de manera consensuada entre los dos autores.

La representación gráfica del riesgo de sesgo se generó utilizando el software RevMan 5.4 (by The Cochrane Collaboration), adoptando los estándares de calidad y de herramientas validadas para la realización 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
Ahmed, S 2023	?	+	?	?	?	+	?
Aissaoui Y 2012	+	?	+	+	+	+	+
Barbosa FT 2020	+	+	?	+	+	?	+
Elgebaly AS 2014	+	?	+	+	?	+	+
Soltani HA 2016	+	?	+	+	+	?	+

**Figura 2.** Resumen del riesgo de sesgos de los estudios.



**Figura 3.** Gráfica del riesgo de sesgos.

## 7.5 Sulfato de Magnesio vs Solución salina

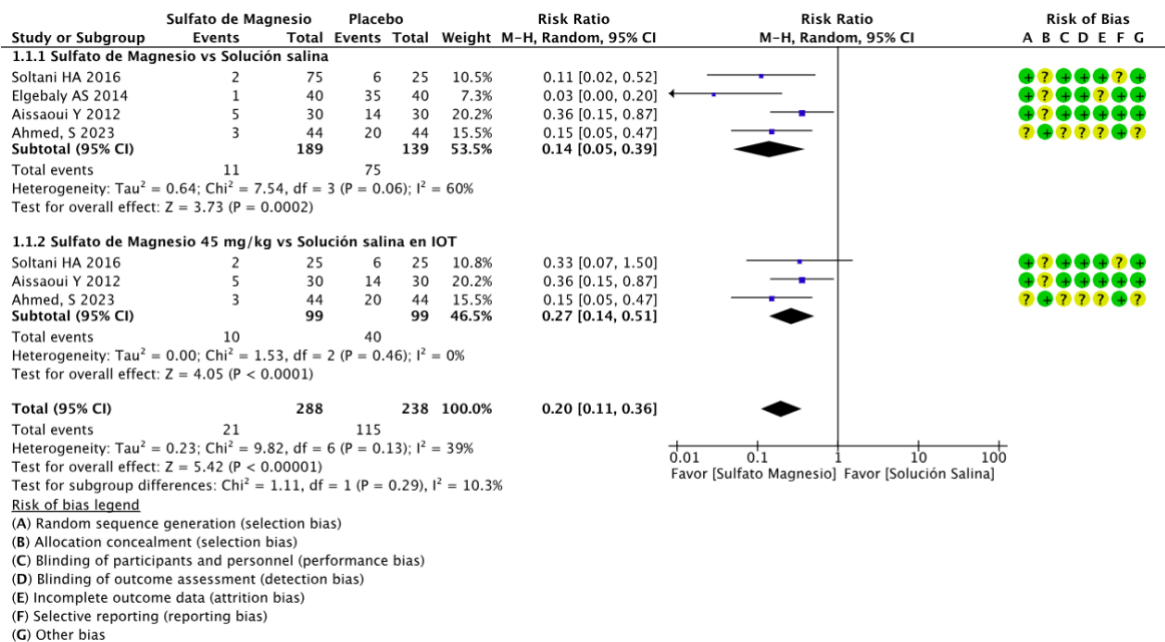
La búsqueda sistemática encontró 5 estudios que evaluaron el Sulfato de Magnesio frente a un control. Sin embargo, solo 4 de estos ensayos clínicos evaluaron el Sulfato de Magnesio frente a Solución Salina en los cuales se realiza un análisis cuantitativo en el desenlace de condiciones clínicamente inaceptable (difícil) encontrando que el Sulfato de Magnesio se comporta como un factor protector frente a la solución salina en dosis de 40 mg/kg, 45 mg/kg y 50 mg/kg aplicados en infusión 10 minutos antes de la inducción anestésica RR 0,14 (IC 95% 0,05-0.39) con una heterogeneidad moderada basadas en el estadístico  $I^2$  del 60% ( $Tau^2=0,64$ ;  $Chi^2=7.54$ ,  $df=3$   $p=0,06$ ) (**Ver Figura 4**). Se consideró que la explicación clínica de esta heterogeneidad podría deberse a las dosis empleadas en los diversos estudios, sobre todo el estudio de Soltani HA et al<sup>53</sup> que empleo tres dosis diferentes de 40 mg/kg, 45 mg/kg y 50 mg/kg, además por la inclusión en la síntesis cuantitativo de un estudio que no evaluó la laringoscopia vía orotraqueal sino por vía nasotraqueal en el estudio de Elgebaly et al<sup>41</sup>, se excluyó este estudio en el análisis cuantitativo y se optó por realizar un análisis con la dosis de 45 mg/kg que era la dosis común en los 3 estudios con los que se realizó la síntesis cuantitativa que mostró una reducción relativa del riesgo RR 0.27 (IC 95%, 0.14-0.51) con

disminución de la heterogeneidad que se considera nula según el del estadístico  $I^2$  0% ((Tau<sup>2</sup>= 0.00; Chi<sup>2</sup>= 1.53, df= 2 p= 0,46) (**Ver Figura 4**). Las adecuadas condiciones de intubación según la escala de Copenhague que presenta esta variable en un resultado dicotómico como Condiciones clínicamente aceptables que incluye los resultados de Excelente o Bueno, en algunas traducciones estas se pueden presentar como la conjunción de dos categorías Fácil/Moderado, la otra categoría de la variable Condiciones de intubación es la de clínicamente inaceptable que solo la compone una subcategoría que es la de “Peores condiciones” o “Condiciones Difíciles” según otras traducciones. Se considero un análisis de la categoría Clínicamente inaceptables debido a que una intervención como lo es el uso de Sulfato de Magnesio frente a la administración de Solución Salina como placebo debería mostrar una reducción relativa del riesgo frente al desenlace de condiciones clínicamente inaceptables de intubación, mostrando el verdadero efecto de la intervención frente a un placebo, es decir, mostrando el posible efecto de relajación muscular frente a no utilizar ningún medicamento.

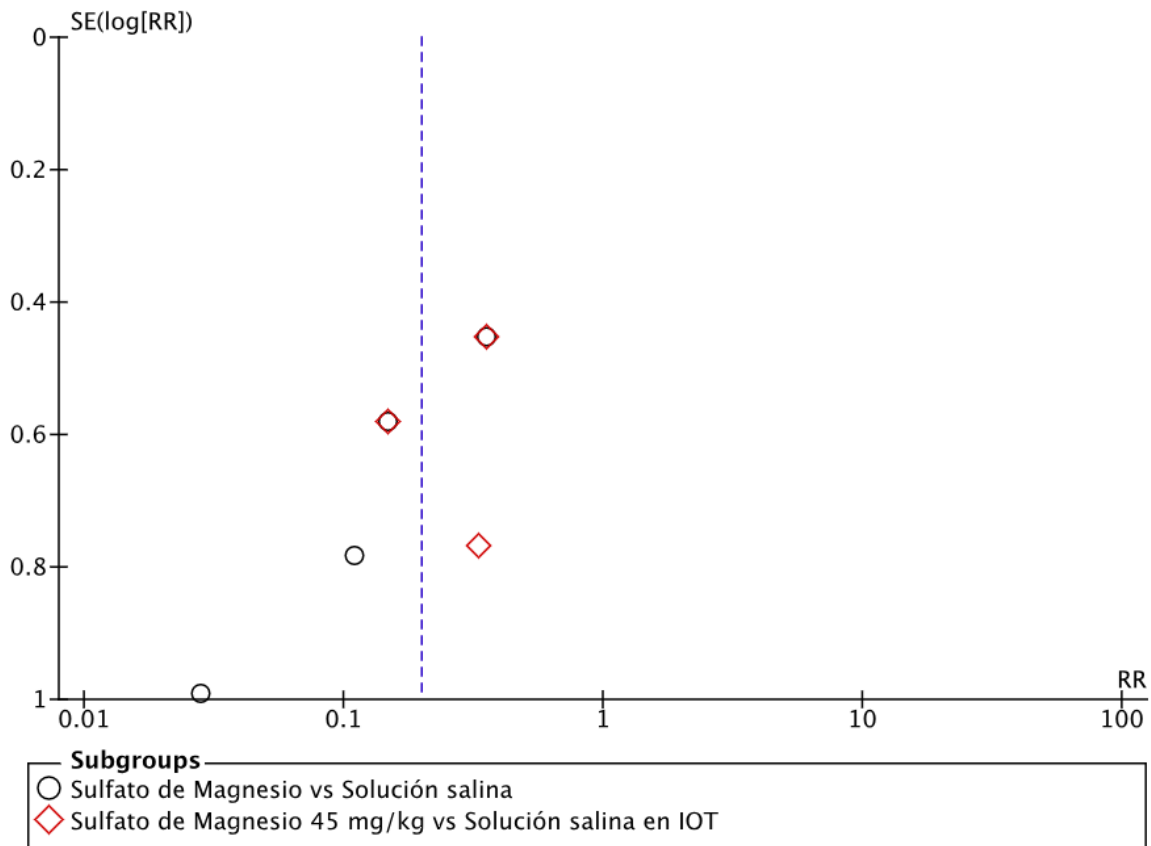
El resultado general incluyendo el análisis del subgrupo de Sulfato de Magnesio a 45 mg/kg frente a placebo (Solución Salina) muestra una reducción relativa del riesgo RR 0.20 (IC 95% 0.11-0.36) con heterogeneidad leve basada en el estadístico  $I^2$  del 39% (Tau<sup>2</sup>= 0.23; Chi<sup>2</sup>=9.82, df= 6 p=0,13) y una heterogeneidad de la diferencia de los subgrupos que se presenta como leve basada en el estadístico  $I^2$  del 10.3% (Chi<sup>2</sup>=1.11, df= 1 p=0,29) (**Ver Figura 4**).

En la evaluación del riesgo de sesgo de publicación basada en el análisis del Funnel Plot (**Figura 5**) se observa una dispersión simétrica alrededor del resultado del meta-análisis. La disposición de estos ensayos clínicos 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.

La representación de los cuatro estudios, todos alrededor del resultado de la síntesis cuantitativa, todos con un resultado favorable para el Sulfato de Magnesio frente a Solución salina para el desenlace de Condiciones de intubación clínicamente inaceptables, los dos estudios con mayor número de muestra ubicados arriba del Funnel Plot ubicados a cada lado del efecto estimado en la síntesis cuantitativa y los otros dos ubicados en abajo a la izquierda del gráfico dado su menor tamaño de muestra. Cuando se visualiza el resultado para el Subgrupo de Sulfato de Magnesio a la dosis de 45 mg/k se evidencia una distribución mucho más simétrica de los estudios alrededor del tamaño del efecto estimado. Considerando el número de estudios y la limitación que esto introduce en la interpretación del Funnel plot, en esta revisión sistemática no se evidencia por el gráfico un gráfico de embudo un riesgo de sesgo de publicación.



**Figura 4.** Meta-análisis de la comparación entre Sulfato de Magnesio vs Control (Solución Salina) para peores condiciones de intubación. **1.1.1.** Sulfato de Magnesio vs Solución salina en pacientes sometidos a intubación a dosis de sulfato de Magnesio de 40 mg/kg, 45 mg/kg y 50 mg/kg. **1.1.2** Sulfato de Magnesio vs Solución Salina en intubación orotraqueal (IOT) a una dosis de 45 mg/kg.



**Figura 5.** Funnel Plot de los estudios que compararon Sulfato de Magnesio y placebo en intubación y en intubación orotraqueal.

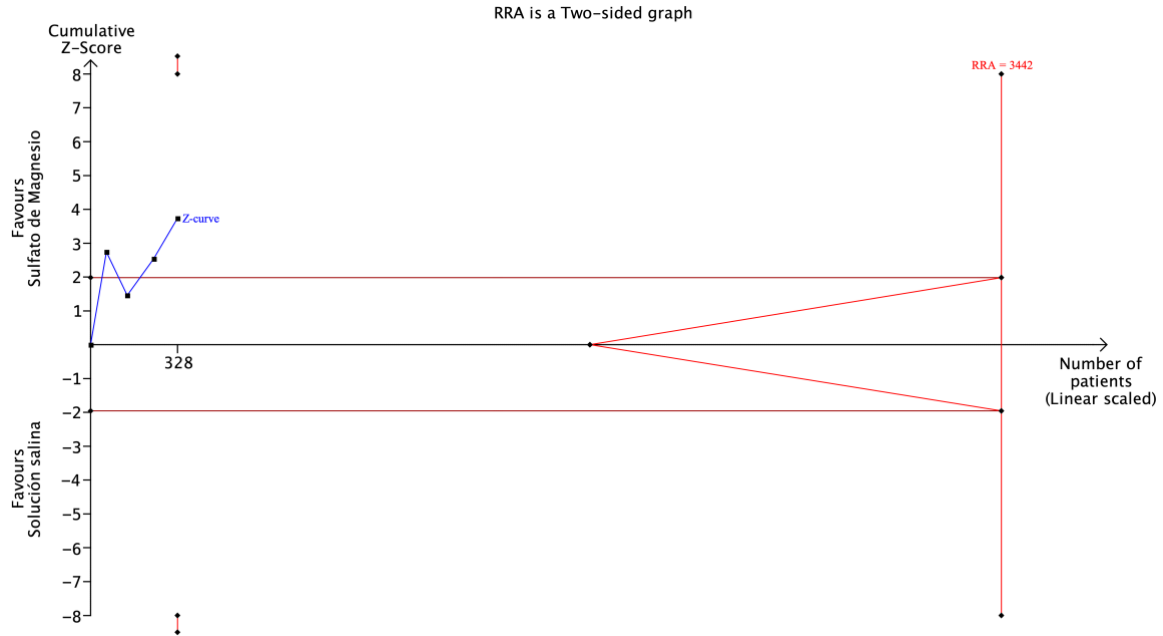
## 7.6 Análisis Secuencial de Ensayos

El Análisis de Ensayos Secuencia (AES o TSA por sus siglas en inglés) es una técnica estadístico a implementar en los metaanálisis, ya que busca sopesar las conclusiones basada en errores tipo I o tipo II, ya que su cálculo de un valor de Z ponderada, lleva a estimar si el tamaño del efecto encontrado en el meta-análisis con el tamaño de muestra correspondiente podría verse afectado por futuros estudios o por lo contrario nuevos estudios no alterarían los resultados encontrado en el meta-análisis, de esta manera se logra realizar conclusiones más certeras de los hallazgos de la revisión sistemática para establecer la necesidad o futilidad de realizar investigaciones adicionales.

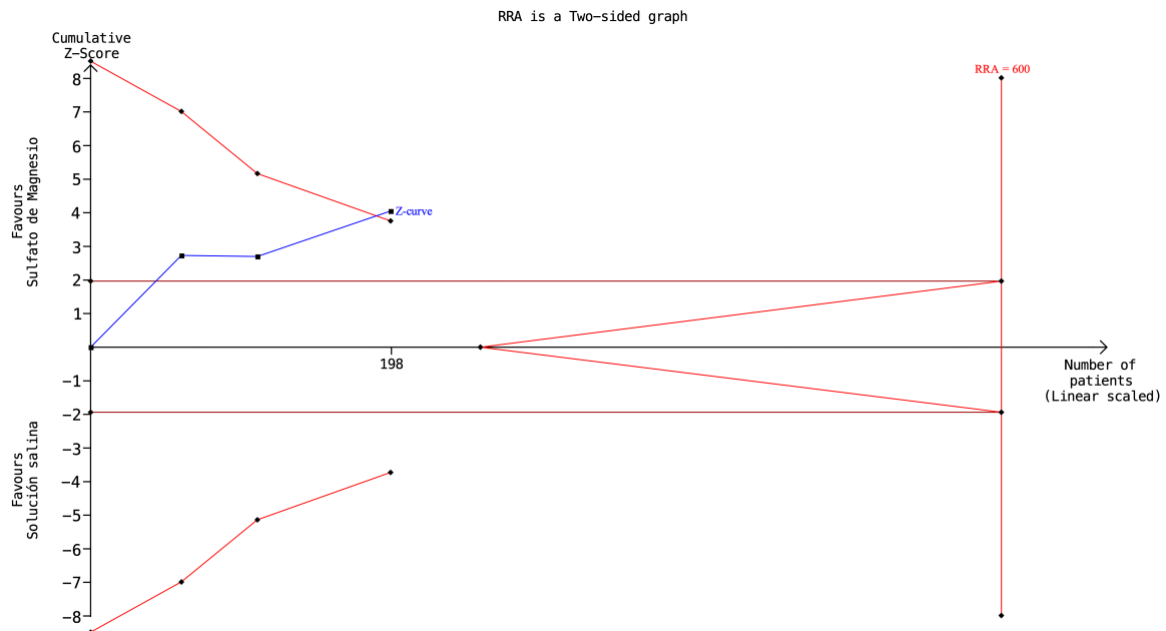
Se realizó dos análisis secuencial de ensayo del meta-análisis con la versión de TSA 0,9 (Unidad de Ensayos de Copenhague, Copenhague, Dinamarca). Se tuvo en cuenta un



riesgo de error tipo I del 0,05 y una potencia de 0,8 generando un riesgo de error tipo II del 0,2; los límites del seguimiento secuencial de la prueba se realizaron con la función O'Brien-Fleming. Para el meta-análisis de los ensayos que evaluaron el uso de Sulfato de Magnesio en intubación orotraqueal y nasotraqueal se evidencia que para alcanzar un tamaño de muestra suficiente para mostrar una eficacia más fiable se requiere un tamaño de muestra acumulado en los ensayos clínicos de  $n=3442$ , además aunque el efecto estimado sobrepasa el valor clásico de puntaje  $Z=1,96$  que equivale a 2 desviaciones estándar, el tamaño del efecto aún no es lo suficiente para sobrepasar los límites de seguimiento de la  $Z$  ponderada, por lo cual se requieren más estudios que estimen el verdadero tamaño del efecto del Sulfato de Magnesio frente a placebo y que este a su vez llegue a ser concluyente (**Ver Figura 7**). El análisis secuencial de ensayos para los ensayos clínicos que evaluaron el Sulfato de Magnesio frente a Solución salina en intubación orotraqueal con un tamaño de muestra  $n=188$  se estimó que el tamaño de muestra necesario para tener un resultado concluyente fue de  $n=600$ , sin embargo, el tamaño del efecto no solo sobrepasa las líneas de puntaje  $Z=1,96$  sino que también alcanza a sobrepasar los límites de seguimiento de  $Z$  ponderada calculado con alfa corregido por O'Brien Fleming, esto implica que este tamaño del efecto es poco probable que nuevos estudios cambien el tamaño del efecto calculado para el beneficio de usar Sulfato de Magnesio en intubación orotraqueal y así evitar condiciones clínicamente inaceptables (**Ver Figura 7**).



**Figura 6.** Análisis de ensayos secuencial de los ensayos clínicos que evaluaron el uso de Sulfato de Magnesio vs Solución Salina en intubación orotraqueal y nasotraqueal.



**Figura 7.** Análisis de ensayos secuencial de los ensayos clínicos que evaluaron el uso de Sulfato de Magnesio vs Solución Salina en intubación orotraqueal y nasotraqueal.

## 7.7 Sulfato de Magnesio vs Rocuronio

En esta revisión sistemática solo se encontró un estudio que evaluó el uso de Sulfato de Magnesio frente a Rocuronio, en pacientes sometidos a apendicectomía y cuya inducción fue bajo secuencia rápida. El número de pacientes incluidos fue  $n=68$ , con una dosis de Rocuronio a 1 mg/kg a pesar de que la dosis indicada para Rocuronio que se considera para inducción de secuencia rápida es a una dosis de 1.2 mg/kg, la intervención se realizó con Sulfato de Magnesio a una dosis de 50 mg/kg en bolo previo a inducción. Las condiciones clínicamente aceptables para intubación fueron mucho menores que las logradas con Rocuronio, logrando que el uso de Sulfato de Magnesio tenga mayor riesgo de tener condiciones clínicamente inaceptables de intubación, a pesar de que no hubo ninguna falla en la intubación orotraqueal que podría darse porque los pacientes no presentaban una vía aérea difícil clínicamente definida previo a la intervención y durante la intubación se obtuvo en todos los pacientes un Cormack-Lehane I o II. Este estudio no se incluyó en el meta-análisis dado el efecto real del Rocuronio para lograr una relajación muscular y condiciones de intubación clínicamente aceptables ya probadas en múltiples estudios y meta-análisis previos, por lo cual su inclusión en la comparación equiparándolo con el uso de Solución Salina resultaría en una alta heterogeneidad clínica y estadística. Este estudio podría tener un sesgo en la forma en que se administró el Sulfato de Magnesio, debido a su administración en bolo y no en infusión de 10 minutos previos a la inducción, dado el tiempo requerido para que el Sulfato de Magnesio alcance los niveles plasmáticos requeridos para llegar a una concentración en su sitio efecto necesaria para que pueda tener eficacia y generar relajación muscular requerida para la intubación, además que la administración en bolo del Sulfato de Magnesio es una forma de administración poco recomendada dado el aumento de efectos adversos tales como hipotensión y diaforesis. Además, el uso de Sulfato de Magnesio como lo muestra esta revisión sistemática el uso eficaz del Sulfato de Magnesio para intubación se debe realizar en un contexto de cirugía electiva y no urgente en cuyo caso la secuencia de inducción rápida es la forma de intubación más ampliamente utilizada dado el riesgo de broncoaspiración, incluso para este contexto el uso de Succinilcolina sigue mostrando mayor eficacia

para tener adecuadas condiciones de intubación que el mismo Rocuronio, sin embargo, si se utiliza este último la recomendación siguen siendo las 4 dosis efectiva 95 (1.2 mg/kg). Estas consideraciones serían recomendables a tener en cuenta en los próximos estudios que se vayan a realizar cuando se quiera realizar una comparación entre el Sulfato de Magnesio y Rocuronio para lograr adecuadas condiciones de intubación.

## **7.8 Calidad de la evidencia GRADE**

La evaluación de la certeza de la evidencia mediante el sistema GRADE revela una certeza clasificada como "Moderada" para el desenlace de condiciones de intubación clínicamente inaceptable, y como "Alta" para el desenlace de condiciones de intubación orotraqueal clínicamente inaceptable. La clasificación de Condiciones de intubación se atribuye principalmente a la inconsistencia estadística que se presenta en la síntesis cuantitativa y por la presencia de la variabilidad en los contextos clínicos, en este caso dos contextos que son la intubación orotraqueal y la nasotraqueal, estos factores podrían inducir a la heterogeneidad presentada en la síntesis cuantitativo. Para la clasificación de condiciones de intubación orotraqueal la clasificación de certeza de la evidencia "Alta" se consideró debido al efecto persistentemente a favor del uso del Sulfato de Magnesio, además de la nula heterogeneidad clínica y estadística, ya que bajo el estadístico  $I^2$  la heterogeneidad es del 0%, finalmente el contexto clínico de cirugía electiva sometidos a intubación orotraqueal alcanzó el cruce de los límites de corrección de el puntaje Z ponderada.

**Tabla 4.** Sulfato de Magnesio comparado con Placebo (Solución salina) para Mejorar las condiciones de intubación orotraqueal

Desenlaces	Nº de participantes (estudios) seguimiento	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo con Placebo (Solución salina)	La diferencia de riesgo con Sulfato de Magnesio
Condiciones de intubación (CI) clínicamente inaceptables Evaluado con : Escala de Copenhague	328 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕○ Moderado	<b>RR 0.14</b> (0.05 a 0.39)	540 por 1,000	<b>464 menos por 1,000</b> (513 menos a 329 menos )
Condiciones de intubación orotraqueal (CIO) clínicamente inaceptables Evaluado con : Escala Copenhague	198 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕⊕ Alta	<b>RR 0.27</b> (0.14 a 0.51)	1,162 por 1,000	<b>848 menos por 1,000</b> (999 menos a 569 menos )

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 ; RR: Razón de riesgo

**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

## 8 Discusión y Conclusión

### 8.1 Discusión

El uso del Sulfato de Magnesio ha mostrado ser eficaz en desenlaces importantes del periodo perioperatorio, estos incluyen su eficacia en disminución del dolor postoperatorio<sup>39</sup>, disminución del consumo de anestésicos mostrado en la disminución del valor del índice bispectral<sup>32</sup>, y según esta investigación podría ser utilizado como una alternativa de relajantes musculares en cirugía electiva, sobre todo cuando se compara frente a placebo.

El Sulfato de Magnesio en infusión por 10 minutos antes de la inducción en pacientes que eran sometidas a cirugía electiva, en una dosis de 45 mg/kg, demuestra ser eficaz para la reducción del riesgo relativo de presentar condiciones clínicamente inaceptables para



intubación orotraqueal, el tamaño de la muestra final de los ensayos clínicos incluidos en el meta-análisis fue suficiente para alcanzar y sobrepasar los límites de corrección del puntaje Z con nivel de alfa corregido según O'Brien Fleming, lo que implica que es poco probable que estudios adicionales muestren una reducción del tamaño del efecto, además implica que los próximos estudios deberían hacer comparaciones del Sulfato de Magnesio frente a otro relajante muscular, ya que la eficacia mostrada en este estudio es suficiente para generar una recomendación fuerte al uso de Sulfato de Magnesio si no hubiese disponibilidad de otro relajante muscular, y que su uso frente a no usarlo (placebo) genera mejores condiciones de intubación.

En intubación orotraqueal y nasotraqueal, el uso de Sulfato de Magnesio también mostró eficacia, sin embargo, dado el resultado del análisis secuencial de ensayos, el tamaño del efecto no alcanza los límites corregidos del puntaje Z ni tampoco alcanza el tamaño de muestra calculado para poder hacer conclusiones más acertadas con un tamaño beta del 80%.

Esta revisión solo encontró un ensayo clínico que comparó el Rocuronio frente a Sulfato de Magnesio<sup>9</sup>, sin embargo, tiene unas limitaciones en el diseño. El Sulfato de Magnesio a pesar de que cuando se administra vía intravenosa tiene una acción inmediata, el pico de acción sucede a los 10 minutos después de iniciada la infusión<sup>26</sup>. El estudio evaluó el Sulfato de Magnesio administrado en bolo, lo que indica que probablemente no tuvo el tiempo suficiente para alcanzar la concentración pico y por tanto su acción se vio limitada por error en la posología que sea acorde a la farmacocinética y farmacodinamia del Sulfato de Magnesio, y puede ser la razón por la que el Sulfato de Magnesio fue inferior a Rocuronio en intubación orotraqueal, sobre todo porque en este estudio en los ensayos clínicos que evaluaron las condiciones de intubación orotraqueal frente a placebo, en todos administraron el Sulfato de Magnesio en infusión por 10 minutos previos a la inducción. Dado los resultados benéficos en mejorar las condiciones de intubación del Sulfato de Magnesio, el contexto clínico debería ser otro de los aspectos importantes a tener en cuenta para los próximos estudios que quieran evaluar la comparación entre Sulfato de Magnesio y Rocuronio, el contexto clínico más acertado sería el de cirugía electiva.

Esta revisión sistemática incluyó la búsqueda en 5 bases de datos. Sin embargo, una de las limitaciones de este estudio es que no se buscó ensayos clínicos en los lugares de



registros de los ensayos clínicos, esto podría disminuir el riesgo de sesgo de publicación ya que existen estudios que podrían haber sido inscritos y no haberse publicados por diferentes razones, a pesar de esto la búsqueda sistemática tuvo en cuenta la búsqueda en literatura gris y en bola de nieve, lo que pudo haber disminuido el riesgo de este riesgo de publicación.

El uso de sulfato de Magnesio se podría configurar como una alternativa cuando se desee evitar el uso de relajantes musculares o su baja disponibilidad haga necesario tener una alternativa. Sin embargo, se requieren mayor número de estudios que comparen el Sulfato de Magnesio frente a Rocuronio, para establecer el tamaño del efecto más acertado, y de esta manera poder hacer una mejoría en la toma de decisiones, debido a que se puede generar un análisis de costo-efectividad entre el uso de Sulfato de Magnesio y Rocuronio, debido a que los beneficios adicionales del Sulfato de magnesio tales como la mejoría en los puntajes de dolor postoperatorio, menor consumo de analgésicos, menor consumo de opioides, náuseas y vómitos postoperatorio, desenlaces en los que el uso de Rocuronio no tiene ningún efecto.

## **8.2 Conclusión**

El uso de Sulfato de Magnesio en infusión por al menos 10 minutos previo a la inducción en pacientes sometidos a cirugía electiva para intubación orotraqueal es eficaz para evitar condiciones de intubación clínicamente inaceptables cuando se compara con placebo.

## 9 Referencias

1. Suri y, lamba n, krishna r. Neuromuscular blockade and intubation conditions of the single bolus dose (2xed90) of rocuronium bromide. *Med J Armed Forces India*. 2000;56(1):10-12. doi:10.1016/S0377-1237(17)30080-1
2. Chen N, Zhou SJ, Yan HC, Xie Z. [Influence of neuromuscular blockade on motor evoked potential of forearm muscles]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2009;89(7):445-448.
3. Pérez González E, Santos Rodríguez F, Coto García E. Homeostasis del magnesio: Etiopatogenia, clínica y tratamiento de la hipomagnesemia. A propósito de un caso. *Nefrol Madr*. 2009;29(6):518-524.
4. Albrecht E, Kirkham KR, Liu SS, Brull R. Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: a meta-analysis. *Anaesthesia*. 2013;68(1):79-90. doi:10.1111/j.1365-2044.2012.07335.x
5. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(11):CD000025. doi:10.1002/14651858.CD000025.pub2
6. Su Z, Li R, Gai Z. Intravenous and Nebulized Magnesium Sulfate for Treating Acute Asthma in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Emerg Care*. 2018;34(6):390-395. doi:10.1097/PEC.0000000000000909
7. Na HS, Lee JH, Hwang JY, et al. Effects of magnesium sulphate on intraoperative neuromuscular blocking agent requirements and postoperative analgesia in children with cerebral palsy. *Br J Anaesth*. 2010;104(3):344-350. doi:10.1093/bja/aep379
8. Kim MH, Oh AY, Han SH, Kim JH, Hwang JW, Jeon YT. The effect of magnesium sulphate on intubating condition for rapid-sequence intubation: a randomized controlled trial. *J Clin Anesth*. 2015;27(7):595-601. doi:10.1016/j.jclinane.2015.07.002
9. Barbosa FT, Neto OB de O, Barbosa LT, Andrade RR de, Ribeiro ÊAN, Rodrigues CF de S. Effectiveness of magnesium sulfate compared to rocuronium for rapid sequence tracheal intubation in adults: clinical randomized trial. *Braz J Anesthesiol*. 2020;70(1):42-47. doi:10.1016/j.bjane.2020.02.005
10. Weiser TG, Haynes AB, Molina G, et al. Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes. *Lancet Lond Engl*. 2015;385 Suppl 2:S11. doi:10.1016/S0140-6736(15)60806-6
11. van Gils M, Korhonen I, Yli-Hankala A. Procedures for Evaluating the Adequacy of Anesthesia. *Crit Rev Biomed Eng*. 2017;45(1-6):187-218. doi:10.1615/CritRevBiomedEng.v45.i1-6.100
12. Venkatraghavan L, Royan N, Boyle SL, et al. Effect of reversal of residual neuromuscular blockade on the amplitude of motor evoked potentials: a randomized controlled crossover study comparing sugammadex and placebo. *Neurol Sci Off J Ital*

- Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 2022;43(1):615-623. doi:10.1007/s10072-021-05318-8
13. Shuman AG, Fox ER, Unguru Y. COVID-19 and Drug Shortages: A Call to Action. *J Manag Care Spec Pharm.* 2020;26(8):10.18553/jmcp.2020.26.8.945. doi:10.18553/jmcp.2020.26.8.945
  14. Silva Filho SE, Sandes CS, Vieira JE, Cavalcanti IL. Analgesic effect of magnesium sulfate during total intravenous anesthesia: randomized clinical study. *Braz J Anesthesiol.* 2021;71(5):550-557. doi:10.1016/j.bjane.2021.02.008
  15. Ja B. The use of magnesium sulphate in the production of anaesthesia and in the treatment of tetanus. *Surg Gynecol Obstet.* 1906;2:541-550.
  16. Lazard EM. A preliminary report on the intravenous use of magnesium sulphate in puerperal eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1925;9(2):178-188. doi:10.1016/S0002-9378(25)90068-3
  17. Altman D, Carroli G, Duley L, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2002;359(9321):1877-1890. doi:10.1016/s0140-6736(02)08778-0
  18. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for women at 2 years. *Bjog.* 2007;114(3):300-309. doi:10.1111/j.1471-0528.2006.01166.x
  19. Sibai BM. The Magpie Trial. *The Lancet.* 2002;360(9342):1329. doi:10.1016/S0140-6736(02)11321-3
  20. Cohagan B, Brandis D. Torsade de Pointes. In: *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing; 2023. Accessed December 17, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459388/>
  21. Hicks MA, Tyagi A. Magnesium Sulfate. In: *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing; 2023. Accessed December 17, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554553/>
  22. Domitrz I, Cegielska J. Magnesium as an Important Factor in the Pathogenesis and Treatment of Migraine—From Theory to Practice. *Nutrients.* 2022;14(5):1089. doi:10.3390/nu14051089
  23. Knightly R, Milan SJ, Hughes R, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(11):CD003898. doi:10.1002/14651858.CD003898.pub6
  24. Kirkland AE, Sarlo GL, Holton KF. The Role of Magnesium in Neurological Disorders. *Nutrients.* 2018;10(6):730. doi:10.3390/nu10060730



25. Bickford CD, Magee LA, Mitton C, et al. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection: a cost-effectiveness analysis. *BMC Health Serv Res.* 2013;13(1):527. doi:10.1186/1472-6963-13-527
26. Eizaga Rebollar R, García Palacios MV, Morales Guerrero J, Torres LM. Magnesium sulfate in pediatric anesthesia: the Super Adjuvant. *Paediatr Anaesth.* 2017;27(5):480-489. doi:10.1111/pan.13129
27. Rodríguez-Rubio L, Solis Garcia del Pozo J, Nava E, Jordán J. Interaction between magnesium sulfate and neuromuscular blockers during the perioperative period. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2016;34:524-534. doi:10.1016/j.jclinane.2016.06.011
28. Vyklicky V, Korinek M, Smejkalova T, et al. Structure, function, and pharmacology of NMDA receptor channels. *Physiol Res.* 2014;63(Suppl 1):S191-203. doi:10.33549/physiolres.932678
29. Zhang J, Wang Y, Xu H, Yang J. Influence of magnesium sulfate on hemodynamic responses during laparoscopic cholecystectomy. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(45):e12747. doi:10.1097/MD.00000000000012747
30. Glasgow NG, Siegler Retchless B, Johnson JW. Molecular bases of NMDA receptor subtype-dependent properties. *J Physiol.* 2015;593(1):83-95. doi:10.1113/jphysiol.2014.273763
31. Clerc P, Young CA, Bordt EA, Grigore AM, Fiskum G, Polster BM. Magnesium Sulfate Protects Against the Bioenergetic Consequences of Chronic Glutamate Receptor Stimulation. *PLOS ONE.* 2013;8(11):e79982. doi:10.1371/journal.pone.0079982
32. Amer MM, Abdelaal Ahmed Mahmoud A, Abdelrahman Mohammed MK, Elsharawy AM, Ahmed DAE, Farag EM. Effect of magnesium sulphate on bi-spectral index (BIS) values during general anesthesia in children. *BMC Anesthesiol.* 2015;15:126. doi:10.1186/s12871-015-0108-7
33. De Oliveira GS Jr, Castro-Alves LJ, Khan JH, McCarthy RJ. Perioperative Systemic Magnesium to Minimize Postoperative Pain: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesiology.* 2013;119(1):178-190. doi:10.1097/ALN.0b013e318297630d
34. de Oliveira Filho GR, Mezzari Junior A, Bianchi GN. The effects of magnesium sulfate added to epidurally administered local anesthetic on postoperative pain: a systematic review. *Braz J Anesthesiol Elsevier.* 2023;73(4):455-466. doi:10.1016/j.bjane.2022.08.005
35. Puch Oernskov M, Gaspar Santos S, Sohail Asghar M, Wildgaard K. Is intravenous magnesium sulphate a suitable adjuvant in postoperative pain management? - A critical and systematic review of methodology in randomized controlled trials. *Scand J Pain.*



2023;23(2):251-267. doi:10.1515/sjpain-2022-0048

36. Azimi A, Tabatabaei F, Azimi A, Mazloom H, Foruzanfar MM, Mahdavi NS. Intra-Operative Adjunctive Magnesium Sulfate in Pain Management of Total Knee Arthroplasty; a Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med.* 2023;11(1):e58. doi:10.22037/aaem.v11i1.2058
37. McKeown A, Seppi V, Hodgson R. Intravenous Magnesium Sulphate for Analgesia after Caesarean Section: A Systematic Review. *Anesthesiol Res Pract.* 2017;2017:9186374. doi:10.1155/2017/9186374
38. Chen C, Tao R. The Impact of Magnesium Sulfate on Pain Control After Laparoscopic Cholecystectomy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2018;28(6):349-353. doi:10.1097/SLE.0000000000000571
39. Yue L, Lin ZM, Mu GZ, Sun HL. Impact of intraoperative intravenous magnesium on spine surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *eClinicalMedicine.* 2022;43. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101246
40. Zeng J, Chen Q, Yu C, Zhou J, Yang B. The Use of Magnesium Sulfate and Peripheral Nerve Blocks: An Updated Meta-analysis and Systematic Review. *Clin J Pain.* 2021;37(8):629-637. doi:10.1097/AJP.0000000000000944
41. Elgebaly AS, Eldabaa AA. Facilitation of fiberoptic nasotracheal intubation with magnesium sulfate: A double-blind randomized study. *Anesth Essays Res.* 2014;8(3):291-295. doi:10.4103/0259-1162.143111
42. Aissaoui Y, Qamous Y, Serghini I, Zoubir M, Salim JL, Boughalem M. Magnesium sulphate: an adjuvant to tracheal intubation without muscle relaxation--a randomised study. *Eur J Anaesthesiol.* 2012;29(8):391-397. doi:10.1097/EJA.0b013e328355cf35
43. Agoston S. Onset time and evaluation of intubating conditions: rocuronium in perspective. *Eur J Anaesthesiol Suppl.* 1995;11:31-37.
44. Sun H, Jin T, Wu X, Yang L, Zuo Y, Liao R. Efficacy of magnesium sulfate as an adjuvant to rocuronium in general anaesthesia: a meta-analysis. *J Int Med Res.* 2021;49(7):03000605211027736. doi:10.1177/03000605211027736
45. Hans GA, Bosenge B, Bonhomme VL, Brichant JF, Venneman IM, Hans PC. Intravenous magnesium re-establishes neuromuscular block after spontaneous recovery from an intubating dose of rocuronium: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2012;29(2):95-99. doi:10.1097/EJA.0b013e32834e13a6
46. Tan W, Qian D, Chen Z, Zheng M, Lu X, Han Y, Qi D, Yi. Effects of different doses of magnesium sulfate on pneumoperitoneum-related hemodynamic changes in patients undergoing gastrointestinal laparoscopy: a randomized, double-blind, controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2019;19(1):237. doi:10.1186/s12871-019-0886-4

47. Germano-Filho PA, Cavalcanti IL, Micuci AJQR, Velarde LGC, de Boer HD, Verçosa N. Recurarization with magnesium sulfate administered after two minutes sugammadex reversal: A randomized, double-blind, controlled trial. *J Clin Anesth.* 2023;89:111186. doi:10.1016/j.jclinane.2023.111186
48. Arumugam SC, Takkellapati A, John LB. Magnesium Sulfate Toxicity – Are Serum Levels Infallible? *J Obstet Anaesth Crit Care.* 2021;11(1):43. doi:10.4103/joacc.JOACC\_41\_20
49. Lu JF, Nightingale CH. Magnesium sulfate in eclampsia and pre-eclampsia: pharmacokinetic principles. *Clin Pharmacokinet.* 2000;38(4):305-314. doi:10.2165/00003088-200038040-00002
50. Singh P, Idowu O, Malik I, Nates JL. Acute Respiratory Failure Induced by Magnesium Replacement in a 62-Year-Old Woman with Myasthenia Gravis. *Tex Heart Inst J.* 2015;42(5):495-497. doi:10.14503/THIJ-14-4584
51. Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT, et al. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51(7):789-808. doi:10.1111/j.1399-6576.2007.01352.x
52. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12. doi:10.1016/0197-2456(95)00134-4
53. Soltani HA, Hashemi SJ, Montazeri K, Dehghani A, Nematbakhsh M. The role of magnesium sulfate in tracheal intubation without muscle relaxation in patients undergoing ophthalmic surgery. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* 2016;21:96. doi:10.4103/1735-1995.193168
54. Ahmed SAA, Attia ZM, Salah AA, Mohammed AM. Tracheal intubation without using neuromuscular blocking drugs in elective surgery. A Comparative Study. *Zagazig Univ Med J.* 2023;29(1):9-16. doi:10.21608/zumj.2021.50227.2015
55. Kim MH, Oh AY, Han SH, Kim JH, Hwang JW, Jeon YT. The effect of magnesium sulphate on intubating condition for rapid-sequence intubation: a randomized controlled trial. *J Clin Anesth.* 2015;27(7):595-601. doi:10.1016/j.jclinane.2015.07.002
56. Park SJ, Cho YJ, Oh JH, Hwang JW, Do SH, Na HS. Pretreatment of magnesium sulphate improves intubating conditions of rapid sequence tracheal intubation using alfentanil, propofol, and rocuronium - a randomized trial. *Korean J Anesthesiol.* 2013;65(3):221-227. doi:10.4097/kjae.2013.65.3.221
57. Nooraei N, Dehkordi ME, Radpay B, Teimoorian H, Mohajerani SA. Effects of Intravenous Magnesium Sulfate and Lidocaine on Hemodynamic Variables Following Direct Laryngoscopy and Intubation in Elective Surgery Patients. *Tanaffos.* 2013;12(1):57-63.



58. Fei S, Xia H, Chen X, Pang D, Xu X. Magnesium sulfate reduces the rocuronium dose needed for satisfactory double lumen tube placement conditions in patients with myasthenia gravis. *BMC Anesthesiol.* 2019;19(1):170. doi:10.1186/s12871-019-0841-4
59. Yap LC, Ho RT, Jawan B, Lee JH. Effects of magnesium sulfate pretreatment on succinylcholine-facilitated tracheal intubation. *Acta Anaesthesiol Sin.* 1994;32(1):45-50.
60. Choi ES, Jeong WJ, Ahn SH, Oh AY, Jeon YT, Do SH. Magnesium sulfate accelerates the onset of low-dose rocuronium in patients undergoing laryngeal microsurgery. *J Clin Anesth.* 2017;36:102-106. doi:10.1016/j.jclinane.2016.10.020
61. Ghodratty MR, Saif AA, Kholdebarin AR, et al. The effects of magnesium sulfate on neuromuscular blockade by cisatracurium during induction of anesthesia. *J Anesth.* 2012;26(6):858-863. doi:10.1007/s00540-012-1439-x
62. Czarnetzki C, Albrecht E, Masouyé P, et al. Rapid Sequence Induction With a Standard Intubation Dose of Rocuronium After Magnesium Pretreatment Compared With Succinylcholine: A Randomized Clinical Trial. *Anesth Analg.* 2021;133(6):1540-1549. doi:10.1213/ANE.0000000000005324
63. Kim MH, Oh AY, Jeon YT, Hwang JW, Do SH. A randomised controlled trial comparing rocuronium priming, magnesium pre-treatment and a combination of the two methods. *Anaesthesia.* 2012;67(7):748-754. doi:10.1111/j.1365-2044.2012.07102.x
64. Elmeligy MSM, Elmeligy MFM. Effect of Magnesium Sulfate Nebulization on Stress Response Induced Tracheal Intubation; Prospective, Randomized Study. *Open J Anesthesiol.* 2021;11(4):128-135. doi:10.4236/ojanes.2021.114012
65. Cizmeci P, Ozkose Z. Magnesium sulphate as an adjuvant to total intravenous anesthesia in septorhinoplasty: a randomized controlled study. *Aesthetic Plast Surg.* 2007;31(2):167-173. doi:10.1007/s00266-006-0194-5
66. Panda NB, Bharti N, Prasad S. Minimal effective dose of magnesium sulfate for attenuation of intubation response in hypertensive patients. *J Clin Anesth.* 2013;25(2):92-97. doi:10.1016/j.jclinane.2012.06.016
67. Fuchs-Buder T, Tassonyi E. Magnesium sulphate enhances residual neuromuscular block induced by vecuronium. *Br J Anaesth.* 1996;76(4):565-566. doi:10.1093/bja/76.4.565
68. Puri GD, Marudhachalam KS, Chari P, Suri RK. 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.* 1998;87(4):808-811. doi:10.1097/00000539-199810000-00012
69. Jee D, Lee D, Yun S, Lee C. Magnesium sulphate attenuates arterial pressure increase during laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth.* 2009;103(4):484-489.



doi:10.1093/bja/aep196

70. Ibiribigbe WO, Idehen HO, Amadasun FE. Attenuating the Pressor Response to Laryngoscopy and Endotracheal Intubation in Controlled Hypertensives: The Effect of Combining Lidocaine and Magnesium Sulphate. *West Afr J Med*. 2023;40(2):129-136.
71. Mendonça FT, de Queiroz LM da GM, Guimarães CCR, Xavier ACD. Effects of lidocaine and magnesium sulfate in attenuating hemodynamic response to tracheal intubation: single-center, prospective, double-blind, randomized study. *Braz J Anesthesiol Elsevier*. 2017;67(1):50-56. doi:10.1016/j.bjane.2015.08.004
72. Misganaw A, Sitote M, Jemal S, et al. Comparison of intravenous magnesium sulphate and lidocaine for attenuation of cardiovascular response to laryngoscopy and endotracheal intubation in elective surgical patients at Zewditu Memorial Hospital Addis Ababa, Ethiopia. *PloS One*. 2021;16(6):e0252465. doi:10.1371/journal.pone.0252465
73. Paula-Garcia WN, Oliveira-Paula GH, de Boer HD, Garcia LV. Lidocaine combined with magnesium sulfate preserved hemodynamic stability during general anesthesia without prolonging neuromuscular blockade: a randomized, double-blind, controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2021;21(1):91. doi:10.1186/s12871-021-01311-y
74. Kiraci G, Demirhan A, Tekelioglu UY, et al. A comparison of the effects of lidocaine or magnesium sulfate on hemodynamic response and QT dispersion related with intubation in patients with hypertension. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2014;65(3):81-86.
75. Ferasatkish R, Dabbagh A, Alavi M, et al. Effect of magnesium sulfate on extubation time and acute pain in coronary artery bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52(10):1348-1352. doi:10.1111/j.1399-6576.2008.01783.x