



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ

**COMPARACIÓN DE LOS CAMBIOS HEMODINÁMICOS EN LA INTUBACIÓN
OROTRAQUEAL A DIFERENTES CONCENTRACIONES DE REMIFENTANILO EN
PACIENTES NEUROQUIRÚRGICOS**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN NEUROANESTESIOLOGÍA**

PRESENTA

CHRISTIAN ARTURO PONCE GONZÁLEZ

TUTOR DE TESIS

ALEJANDRO OBREGÓN CORONA



CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**COMPARACIÓN DE LOS CAMBIOS HEMODINÁMICOS EN LA
INTUBACIÓN OROTRAQUEAL A DIFERENTES CONCENTRACIONES
DE REMIFENTANILO EN PACIENTES NEUROQUIRÚRGICOS**

**DR. CHRISTIAN ARTURO PONCE GONZÁLEZ
NEUROANESTESIOLOGÍA**

**DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**

**DR. ALEJANDRO OBREGÓN CORONA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE NEUROANESTESIOLOGÍA**

**DR. ALEJANDRO OBREGÓN CORONA
TUTOR DE TESIS**

IDENTIFICACIÓN DE AUTORES

INVESTIGADOR RESPONSABLE

DR. ALEJANDRO OBREGÓN CORONA

Médico Adscrito Al Servicio De Neuroanestesiología Instituto Nacional De Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”

Teléfono: 5534131205

Correo electrónico: aleanex@yahoo.com

INVESTIGADOR TESISISTA

DR. CHRISTIAN ARTURO PONCE GONZÁLEZ

Médico Residente De Segundo Grado Instituto Nacional De Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”

Teléfono: 33 10073787

Correo electrónico: christianarturo_18@hotmail.com

LUGAR

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”

Domicilio: Avenida Insurgentes Sur 3877, Barrio La Fama, C.P. 14269, Ciudad de México.

ABREVIATURAS

AGB: Anestesia General Balanceada

TIVA: Anestesia Total Intravenosa

IOT: Intubación orotraqueal

TET: Tubo Endotraqueal

VM: Ventilación Mecánica

TCI: Target controlled infusion system/sistema de infusión controlada por objetivo

PANI: Presión arterial no invasiva

TA: Tensión arterial

PA: Presión arterial

PAM: Presión arterial media

FC: Frecuencia cardíaca

SatO₂: Saturación arterial de oxígeno

EEG: Electroencefalograma

CE: Concentración sitio efecto

PIC: Presión intracraneal

ÍNDICE

Resumen	1
Summary	2
Introducción	3
Antecedentes Científicos	4
Planteamiento del Problema	9
Justificación	10
Objetivos	10
Hipótesis	11
Materiales y Métodos	11
Tamaño de la muestra	11
Criterios de selección	12
Definición y operacionalización de las variables	12
Consideraciones Éticas	14
Consideraciones Financieras	14
Descripción general del estudio	15
Análisis Estadístico	17
Resultados	17
Discusión	23
Conclusiones	25
Referencias bibliográficas	26
Apéndices	28

RESUMEN

Introducción: La intubación orotraqueal induce cambios hemodinámicos clínicamente relevantes, y se han sugerido varias estrategias farmacológicas para controlar las respuestas cardiovasculares inducidas por estos estímulos nociceptivos. Remifentanilo es un agonista selectivo del receptor opioide (μ) con un inicio rápido, una duración corta y un tiempo medio de equilibrio de sangre/sitio efecto corto. Es eficaz para prevenir las respuestas simpáticas inducidas por la intubación orotraqueal y otros estímulos quirúrgicos. Sin embargo, hay poca información disponible en la literatura sobre la concentración ideal de remifentanilo en el sitio efecto mediante TCI requerida para controlar los cambios hemodinámicos inducidos por la laringoscopia en los pacientes sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos.

Objetivo: Determinar la concentración de remifentanilo en el sitio efecto necesaria para atenuar las respuestas hemodinámicas durante la intubación orotraqueal en pacientes neuroquirúrgicos.

Material y métodos: Ensayo clínico, aleatorizado, prospectivo realizado en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez". Se incluyeron un total de 186 pacientes de entre 20 y 80 años, estado físico II o III de la American Society of Anesthesiologists, programados para procedimientos neuroquirúrgicos electivos. Los pacientes fueron asignados en tres grupos, concentración baja 1-2.4 ng/ml, concentración moderada 2.5-3.5 ng/ml, concentración alta 3.6-6 ng/ml, se evaluó la concentración de remifentanilo mediante TCI necesaria para atenuar la respuesta simpática al momento de realizar la laringoscopia directa midiendo frecuencia cardíaca (FC), presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, se registraron al inicio del estudio, después de la inducción y después de la intubación orotraqueal.

Resultados: Hubo una disminución estadísticamente significativa de FC y TA inmediatamente después de la inducción y posterior a laringoscopia de más del 20% del valor basal con una concentración moderada de 2.5-3.5 ng/ml y del 40% con concentración alta 3.6-6 ng/ml.

Conclusiones: La concentración de remifentanilo en el sitio efecto que suprime la respuesta simpática a la laringoscopia e intubación orotraqueal y que mantiene una estabilidad hemodinámica es de 2.5-3.5 ng/ml.

Palabras clave: remifentanilo, intubación orotraqueal, Target Control Infusion, Ce

SUMMARY

Introduction: Endotracheal intubation induces clinically relevant hemodynamic changes, and several pharmacological strategies have been suggested to control the cardiovascular responses induced by these nociceptive stimuli. Remifentanil is a selective opioid receptor ($m\mu$) agonist with a rapid onset, a short duration, and a short mean blood / effect site equilibrium time. It is effective in preventing sympathetic responses induced by endotracheal intubation and other surgical stimuli. However, little information is available in the literature on the ideal concentration of remifentanil at the effect site by TCI required to control laryngoscopy-induced hemodynamic changes in patients undergoing neurosurgical procedures.

Objective: To determine the concentration of remifentanil at the effect site necessary to attenuate the hemodynamic responses during orotracheal intubation in neurosurgical patients.

Material and methods: A prospective, randomized clinical trial carried out at the “Manuel Velasco Suárez” National Institute of Neurology and Neurosurgery. A total of 186 patients between the ages of 20 and 80, American Society of Anesthesiologists physical status II or III, scheduled for elective neurosurgical procedures were included. The patients were assigned into three groups, low concentration 1-2.4 ng / ml, moderate concentration 2.5-3.5 ng / ml, high concentration 3.6-6 ng / ml, the concentration of remifentanil was evaluated by TCI necessary to attenuate the sympathetic response to the timing of direct laryngoscopy, measuring heart rate (HR), systolic blood pressure, and diastolic blood pressure were recorded at the beginning of the study, after induction and after orotracheal intubation.

Results: There was a statistically significant decrease in HR and BP immediately after induction and after laryngoscopy of more than 20% of the baseline value with a moderate concentration of 2.5-3.5. ng / ml and 40% with high concentration 3.6-6 ng / ml.

Conclusions: The remifentanil concentration at the effect site that suppresses the sympathetic response to laryngoscopy and orotracheal intubation and that maintains hemodynamic stability is 2.5-3.5 ng / ml. Key words: remifentanil, orotracheal intubation, Target Control Infusion, Ce

Key words: remifentanil, orotracheal intubation, Target Control Infusion, Ce

INTRODUCCIÓN

La intubación orotraqueal con laringoscopia directa induce respuestas hemodinámicas clínicamente relevantes incluidas hipertensión y taquicardia, que están mediadas por una mayor actividad del sistema nervioso simpático. Se han sugerido varias estrategias farmacológicas para controlar las respuestas cardiovasculares inducidas por estos estímulos nociceptivos. Los opioides como el remifentanilo, se usan para controlar las respuestas cardiovasculares inducidas por la intubación orotraqueal y existe una relación dosis-efecto entre aumentar la dosis de opioides y reducir los cambios cardiovasculares.

El remifentanilo es un agonista selectivo del receptor opioide μ con un inicio rápido, una duración corta y un tiempo medio de equilibrio de sangre/sitio de efecto corto. Es eficaz para prevenir las respuestas simpáticas inducidas por la intubación orotraqueal y otros estímulos quirúrgicos. Debido a su perfil farmacocinético y farmacodinámico único, el remifentanilo es ideal para la infusión intravenosa continua, mientras que el uso de una infusión controlada por objetivo (TCI) utilizando un dispositivo de infusión controlado por computadora ha demostrado ser más eficaz en el mantenimiento de la estabilidad cardiovascular en comparación con las infusiones tradicionales con ajuste de peso.

Los sistemas TCI, una forma de control de circuito abierto, administran anestésicos intravenosos de acuerdo con su comportamiento farmacocinético utilizando una bomba de infusión controlada por una computadora. El algoritmo de control de la bomba de la computadora calcula la velocidad de infusión necesaria para lograr una concentración de fármaco designada por el usuario (el 'objetivo') en el plasma o en el sitio del efecto teórico de acuerdo con un modelo farmacocinético para el fármaco. Los sistemas TCI permiten a los médicos pasar del dominio de la dosis al dominio de la concentración para la administración intravenosa del fármaco. Sin embargo, hay poca información disponible en la literatura sobre la concentración de remifentanilo en el sitio del efecto requerida para controlar los cambios hemodinámicos inducidos por la laringoscopia directa en pacientes con patología cerebral o compromiso de la autoregulación cerebral.

Por lo tanto, se realizó este estudio prospectivo, para determinar la concentración en el sitio efecto de remifentanilo en la atenuación de las respuestas cardiovasculares después de la intubación en pacientes que requieren alguna intervención neuroquirúrgica.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

MARCO TEÓRICO

La laringoscopia y la intubación orotraqueal (IOT) durante la inducción de la anestesia aumentan la liberación de catecolaminas mediante estimulación simpática, lo que puede provocar un aumento de la presión arterial (PA), frecuencia cardíaca (FC), provocar arritmias, y causar isquemia e infarto del miocardio así como hemorragia cerebral, en pacientes con factores de riesgo, tales como hipertensión y cardiopatía isquémica, lo cual es indeseable, especialmente en pacientes con enfermedades cardiovasculares o neuroquirúrgicas sometidos a anestesia general.⁽¹⁾

La hipertensión durante la intubación orotraqueal en pacientes neuroquirúrgicos puede estar asociada con un aumento de la presión intracraneal (PIC), hemorragia intracraneal, efectos hemodinámicos adversos que pueden aumentar la morbilidad en dichos pacientes y una estancia hospitalaria prolongada. Por tanto, la prevención y el control de estas respuestas hemodinámicas son de suma importancia para preservar la homeostasis cerebral. Los opiáceos son utilizados para prevenir cambios cardiovasculares durante la intubación orotraqueal.⁽²⁾

Se han sugerido varias estrategias farmacológicas para controlar las respuestas cardiovasculares inducidas por estos estímulos nociceptivos. Los opioides, como el remifentanilo, se usan ampliamente para controlar las respuestas cardiovasculares inducidas por la intubación traqueal y existe una relación dosis-efecto entre aumentar la dosis de opioides y reducir los cambios cardiovasculares.⁽³⁾

El remifentanilo es un agonista selectivo del receptor opioide μ con un inicio rápido, una duración corta y un tiempo medio de equilibrio de sangre/sitio de efecto corto, es hidrolizado por esterases inespecíficas en sangre y tejidos. Tiene una vida media sensible al contexto de aproximadamente 3 min. Por tanto, se utiliza ampliamente para anestesia general, ya que permite un bloqueo simpático rápido y suficiente durante la intubación orotraqueal.⁽⁴⁾

Es eficaz para prevenir las respuestas simpáticas inducidas por la intubación orotraqueal y otros estímulos quirúrgicos. Debido a su perfil farmacocinético y farmacodinámico único, el

remifentanilo es ideal para la infusión intravenosa continua, mientras que el uso de una infusión controlada por objetivo (TCI) utilizando un dispositivo de infusión controlado por computadora ha demostrado ser más eficaz en mantenimiento de la estabilidad cardiovascular en comparación con las infusiones tradicionales con ajuste de peso. Es hidrolizado por esterasas plasmáticas inespecíficas en sangre y tejidos.⁽⁵⁾

La infusión controlada por objetivo (TCI) se usa comúnmente en neurocirugía debido a la reducción de la respuesta al estrés perioperatorio, la reducción de la respuesta inflamatoria sistémica aguda, la recuperación rápida y la disminución de las náuseas y vómitos posoperatorios en comparación con anestésicos halogenados.⁽⁴⁾ Además, el remifentanilo puede tener un efecto neuroprotector que suprime la muerte celular al reducir la expresión de las proteínas TNF- α y TNFR₁, lo que es beneficioso para la protección cerebral perioperatoria.⁽⁵⁾

El modelo farmacocinético y farmacodinámico de Minto para remifentanilo se administra a una concentración objetivo en el lugar del efecto en lugar de a una concentración plasmática con el objetivo de minimizar la histéresis entre la concentración sanguínea y efecto de la droga, lo que lleva a lograr rápidamente y mantener concentraciones estables de drogas en el sitio de efecto.⁽²⁾⁽⁶⁾

Una de las características más deseables de un régimen neuroanestésico es la emergencia anestésica rápida, porque la recuperación postoperatoria rápida es esencial para evaluar la función neurológica.⁽²²⁾ Los efectos secundarios, en cambio, son típicos de los fármacos agonistas del receptor opioide μ , pero con una baja incidencia de náuseas y vómitos. Todas estas características son importantes en neuroanestesia y el manejo de cuidados neurointensivos, lo que hace que remifentanilo sea un agente en neuroanestesia potencialmente ideal.⁽⁷⁾

Se considera que el remifentanilo tiene efectos favorables sobre el metabolismo cerebral, disminuyendo la tasa metabólica cerebral de oxígeno (CMRO₂), Sin embargo, se ha informado que remifentanilo en dosis grandes (hasta 3 mg/kg/min), por lo tanto 6-30 veces el rango clínico

utilizado comúnmente (0.1-0.5 mg/kg/min), aumenta CMRO₂ en el lóbulo temporal de 6.29 a 7.68 mg/100g/min.⁽⁷⁾

Remifentanilo disminuye el consumo de flujo sanguíneo cerebral regional en un 40-50% en la corteza, hipocampo y caudado. Durante la infusión de remifentanilo, el flujo sanguíneo cerebral regional cambia de manera dependiente de la dosis en áreas involucradas en el procesamiento del dolor. A dosis bajas (0,05 mg/kg/min), se pueden registrar aumentos significativos en las cortezas prefrontales laterales, las cortezas parietales inferiores y el área motora suplementaria, mientras que disminuye en la corteza mediofrontal basal, el cerebelo, el lóbulo temporal superior y la materia gris del mesencéfalo.⁽⁸⁾

A dosis moderadas (0,15 µg/kg/min), el flujo sanguíneo cerebral regional aumenta en las cortezas mediofrontal y cingulada anterior, la transición del lóbulo occipital y la sustancia gris periventricular caudal, mientras que disminuye en los lóbulos parietales inferiores. En estos casos, las respuestas de flujo sanguíneo cerebral regional se detectaron adicionalmente en estructuras que se sabe que participan en la modulación de la vigilancia y el estado de alerta.⁽⁹⁾

Las dosis altas de remifentanilo (2-4 µg/kg/min) disminuyen el flujo sanguíneo cerebral regional en voluntarios sanos. Sin embargo, estas dosis son alrededor de 10 a 20 veces más altas que en el entorno clínico. Grandes dosis de remifentanilo reducen velocidad del flujo sanguíneo cerebral a pesar de que la presión de perfusión es constante. Esto puede implicar un mecanismo central de los efectos hemodinámicos cerebrales del remifentanilo.⁽¹⁰⁾

A pesar de que el sistema vascular cerebral tiene una autorregulación admirable y que la hipotensión controlada es una técnica de uso frecuente en neuroanestesiología, el cerebro dañado puede no compensar la reducción de la PAM (presión arterial media), con el consiguiente riesgo de isquemia.⁽²⁴⁾ En comparación con otros opioides, la anestesia con remifentanilo tiene una mayor incidencia de episodios hipotensivos. De hecho, la presión arterial disminuye aproximadamente un 30% y este efecto es más evidente en pacientes ancianos, hipovolémicos y obesos.⁽¹¹⁾

Los estudios clínicos han demostrado que durante la anestesia total intravenosa con propofol-remifentanilo, en comparación con la anestesia general balanceada con sevoflurano-fentanilo,

hay una mayor incidencia de hipertensión arterial que requiere medicación antihipertensiva para mantener la PAM dentro del 20% del valor basal. En particular, los episodios hipertensivos (presión arterial sistólica superior al 25% del valor preoperatorio) se notan con mayor incidencia después de la craneotomía supratentorial. ⁽²⁷⁾ Por lo tanto, es posible que se requiera medicación antihipertensiva preventiva y una mayor vigilancia en la monitorización de la presión arterial postoperatoria.⁽¹²⁾

Los estudios sobre los efectos del remifentanilo sobre la PIC (presión intracraneal) han sugerido que la infusión de este fármaco suele reducir la PIC con cambios mínimos en la presión de perfusión cerebral (PPC), los sujetos tratados con remifentanilo demostraron una disminución de la PIC durante la infusión de opioides y un aumento por encima de los niveles basales durante el período de recuperación.⁽²¹⁾ En la unidad de cuidados intensivos neuroquirúrgicos, se ha recomendado el uso de remifentanilo para el control de la PIC, el tratamiento de la PIC elevada refractaria a la terapia con propofol /manitol y la agitación que no responde a las terapias estándar.⁽¹³⁾

El uso de remifentanilo, disminuye tanto la presión arterial media como la PPC, grandes dosis de este fármaco reducen el flujo sanguíneo cerebral, a pesar de la presión de perfusión constante. ⁽²⁰⁾ Esto puede implicar un mecanismo central para los efectos hemodinámicos cerebrales del remifentanilo, que parece ser una alternativa razonable al fentanilo durante la craneotomía supratentorial. ⁽¹⁴⁾

La autorregulación cerebral y la reactividad de CO₂ cerebrovascular cuando se usa el remifentanilo en conjunto con propofol, induce un estado de flujo bajo dependiente de la dosis con autorregulación cerebral conservada. De hecho, durante la anestesia con propofol-remifentanilo, el índice de autorregulación aumenta significativamente. ⁽¹⁰⁾ Esto sugiere que el estado de flujo bajo inducido por propofol-remifentanilo y el aumento de la reactividad cerebrovascular probablemente amplían la meseta autorreguladora. ⁽¹⁵⁾

La reactividad de CO₂ cerebrovascular refleja la reactividad cerebrovascular a los cambios agudos de dióxido de carbono arterial y generalmente está influenciado significativamente por el procedimiento anestésico. ⁽¹⁹⁾ No obstante, la reactividad de CO₂ se mantiene bien durante la infusión de remifentanilo en dosis altas, pero no en dosis bajas. Un valor de dióxido de

carbono al final de la espiración de 6 kPa, está dentro del rango que se observa comúnmente con la ventilación controlada durante la anestesia general. ⁽¹⁶⁾

La velocidad de formación de líquido cefalorraquídeo y la resistencia a la reabsorción de líquido cefalorraquídeo son muy importantes ya que influyen en volumen del mismo, la presión intracraneal y elastancia intracraneal. ⁽²⁵⁾ Varios estudios han demostrado que el remifentanilo no altera la tasa de formación y la resistencia a la reabsorción independientemente de la dosis. ⁽¹³⁾ En humanos, la velocidad máxima sistólica del líquido cefalorraquídeo no se altera significativamente con una dosis de remifentanilo de 0.1 µg/kg/min en condiciones normocápnicas. ⁽¹⁷⁾

La isquemia cerebral produce excitotoxicidad y muerte neuronal inmediata o retardada. Existe una fuerte evidencia experimental que respalda el papel neuroprotector de los agentes anestésicos. Los sistemas opioides endógenos parecen tener funciones neurodestructoras y neuroprotectoras en la lesión del SNC. Mientras que los receptores μ y κ_1 parecen mediar en las acciones neuroprotectoras, los receptores κ_2 pueden estar involucrados en las respuestas a lesiones secundarias. El remifentanilo es un potente agonista sintético de los receptores opioides μ . ⁽¹⁸⁾ ⁽³⁰⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La intubación orotraqueal se realiza rutinariamente durante la anestesia para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias, administrar oxígeno y anestésicos volátiles, ejecutar la ventilación con presión positiva y prevenir la aspiración pulmonar.

La intubación traqueal con laringoscopia directa induce respuestas hemodinámicas clínicamente relevantes incluidas hipertensión y taquicardia, que están mediadas por una mayor actividad del sistema nervioso simpático, si estas respuestas no son atenuadas en los pacientes con pérdida de la autorregulación cerebral pueden causar inestabilidad hemodinamica.

En el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”, se llevan a cabo diariamente métodos de anestesia general, que requieren intubación orotraqueal y donde se utiliza como fármaco opioide remifentanilo que recientemente se introdujo al instituto.

Sin embargo, hay poca información en la literatura sobre la concentración de remifentanilo en el sitio del efecto requerida para controlar los cambios hemodinámicos inducidos por la laringoscopiaa directa y poca experiencia con su uso en pacientes que son sometidos a cirugía craneal.

Por lo tanto, se realizo este estudio prospectivo, para determinar la concentración en el sitio efecto de remifentanilo en la atenuación de las respuestas cardiovasculares después de la intubación en pacientes que requieren alguna intervención neuroquirúrgica y que reciben anestesia general balanceada o anestesia total intravenosa.

No se ha encontrado dentro de la literatura estudios que evalúen las variables hemodinámicas al momento de la laringoscopia en los pacientes neuroquirúrgicos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cual es la concentración de remifentanilo en el sitio efecto necesaria para atenuar las respuestas hemodinámicas durante la intubación orotraqueal en pacientes neuroquirúrgicos?

JUSTIFICACIÓN

En el ámbito de la Neuroanestesiología variables como perfusión y autorregulación cerebrales son aspectos importantes durante el transanestésico, que son dependientes de la estabilidad hemodinámica como presión arterial y frecuencia cardiaca, que pueda ser proporcionada por la técnica anestésica y dosis de medicamentos, pudiendo cambiar la fisiología cerebral, pronóstico y estado del paciente.

Durante el procedimiento anestésico uno de los puntos con mayor interés debido a que es un estímulo máximo de dolor, es la laringoscopia directa, ya que no se cuentan con datos concretos acerca de las dosis ideales para la laringoscopia directa e intubación endotraqueal con remifentanilo se decide realizar el presente estudio, para reconocer si existe impacto en la perfusión cerebral con medición indirecta de la misma. Pudiendo extrapolar nuestros resultados a una población diana como son los pacientes con patología cerebral vascular.

La importancia de los cambios hemodinámicos después de la intubación, el aumento de la PA y la FC, revela la necesidad de más estudios destinados a encontrar un fármaco eficaz para controlar y prevenir estos cambios.

Por lo tanto los objetivos de estudio es comparar la eficacia de controlar el aumento de la PA y FC después de la intubación orotraqueal.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la concentración de remifentanilo en el sitio efecto necesaria para atenuar las respuestas hemodinámicas durante la intubación orotraqueal en pacientes neuroquirúrgicos

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.- Determinar la FC a diferentes concentraciones de remifentanilo en el sitio efecto al momento de realizar la laringoscopia
- 2.- Determinar la PAM a diferentes concentraciones de remifentanilo, para laringoscopia

HIPÓTESIS

La concentración de remifentanilo necesaria para atenuar la respuesta simpática a la laringoscopia se logra con una concentración de 2.5 a 3.5 ng/ml de remifentanilo

HIPÓTESIS NULA

La concentración de remifentanilo necesaria para atenuar la respuesta simpática a la laringoscopia no se logra con una concentración de 2.5 a 3.5 ng/ml de remifentanilo

METODOLOGÍA

Diseño y tipo de estudio

Ensayo clínico, aleatorizado a conveniencia prospectivo y comparativo

Población y muestra

Pacientes que serán sometidos procedimientos neuroquirúrgicos bajo anestesia general con utilización de remifentanilo mediante sistema de perfusión TCI.

Lugar

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez".
Área; quirófano central

Duración

Agosto 2019 a Marzo del 2020

Universo de Estudio

Pacientes programados electivos para procedimientos neuroquirúrgicos

CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL ESTUDIO

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos
- Pacientes sometidos a anestesia general, laringoscopia e intubación orotraqueal
- Pacientes con manejo de remifentanilo como opiáceo de mantenimiento anestésico

- Pacientes ASA I – IV
- Sexo indistinto
- Pacientes con aceptación de consentimiento informado anestésico

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares
- Pacientes con adicción a opioides
- Pacientes con alergias a medicamentos utilizados
- Pacientes con traqueotomía
- Pacientes previamente intubados
- Pacientes que consuman medicamentos que afecte el sistema cardiovascular o sistema nervioso simpático
- Pacientes con antecedente conocido de vía aérea difícil

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Pacientes con 3 o más laringoscopias realizadas fallidas
- Registro incompleto de datos
- Pacientes donde se utilizó videolaringoscopia

VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR	CLASIFICACIÓN CAUSA-EFECTO
Edad	Intervalo de tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento a la fecha actual	Años cumplidos al momento de la entrevista	Cuantitativa	Años cumplidos	INDEPENDIENTE
Sexo	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino	Clasificación que distingue entre masculino y femenino	Dicotómica	Masculino o Femenino	INDEPENDIENTE
ASA	Clasificación de estado físico del paciente	Instrumento utilizado mundialmente por anestesiólogos para categorizar la condición física de los pacientes previos a cirugía	Cualitativa	I-VI	INDEPENDIENTE
AGB	Técnica que utiliza como agente principal	Uso de gas halogenado	Cuantitativa	Sevoflurane Desflurane	DEPENDIENTE

	para el mantenimiento de la anestesia un gas anestésico				
TIVA	Técnica que utiliza como agente principal para el mantenimiento de la anestesia un anestésico intravenoso	Uso de anestésico intravenoso	Cuantitativa	Propofol Remifentanil	DEPENDIENTE
Frecuencia cardíaca	Número de veces que el corazón late durante cierto periodo, por lo general un minuto	Rango normal 50-80 lpm	Cuantitativa	Latidos por minuto	DEPENDIENTE
Presión arterial	Fuerza que ejerce contra la pared arterial la sangre que circula por las arterias	Rango normal TAS: 80-139 mmHg TAD:60-90 mmHg	Cuantitativa	Milímetros de mercurio	DEPENDIENTE
Concentración remifentanil	Concentración en sitio efector expresada en ng/ml del opiáceo remifentanil	Concentración baja: 0-2.4 ng/ml Concentración moderada: 2.5-3.5 ng/ml Concentración alta: >3.5 ng/ml	Cuantitativa	Nanogramos sobre mililitro	INDEPENDIENTE

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los procedimientos y actividades llevadas durante el desarrollo de este estudio fueron realizadas en total apego a las disposiciones legales de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos y en conformidad con los principios éticos para investigación en seres humanos detallados en la última revisión de la declaración de Helsinki de 1964 enmendadas en 1989 y con los códigos y normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación y de la conferencia internacional de armonización.

Conforme a los lineamientos de las buenas prácticas clínicas todos los participantes en el estudio fueron identificados únicamente mediante iniciales y número de base de datos. Los expedientes estuvieron disponibles solo para los investigadores principales y con las restricciones de ley para el participante.

Investigación con riesgo mayor al mínimo, siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki (1964), revisada en Tokio (1975), la enmienda de Venecia (1983) y la ratificación posterior en Hong Kong (1989), con la revisión de Sudáfrica (1996) y la ratificación de Edimburgo (2000) que guía las recomendaciones para la investigación biomédica en seres humanos.

CONSIDERACIONES FINANCIERAS

El financiamiento del presente ensayo se realizó con recursos propios del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”, y de los propios investigadores.

Recursos con los que se cuenta

El estudio se realizó con los recursos disponibles en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”. El investigador asociado Dr. Christian Arturo Ponce González realizó la recolección de datos y análisis estadístico.

Recursos para solicitar

Ninguno ya que el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”, contaba con los dispositivos que se emplearon.

FINANCIAMIENTO

No se requirió patrocinio o financiamiento externo, recursos propio de la Institución.

FACTIBILIDAD

Este estudio fue factible en función de que se realizaron diariamente manejos anestésicos, por lo cual se contó con el material humano y farmacológico para su realización, contando además con el apoyo de los médicos neuronestesiólogos encargados de los manejos anestésicos de los pacientes en quirófano.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Previa autorización del comité, se realizó el presente estudio de tipo ensayo clínico controlado, comparativo y prospectivo a los pacientes que se sometieron de manera electiva a procedimientos neuroquirúrgicos que conlleven anestesia general e intubación orotraqueal y que cumplieron con los criterios de selección, a quienes se les realizó valoración preanestésica y durante ésta se les explicó en que consiste la investigación, así como los posibles riesgos, con palabras claras y entendibles para los pacientes, y previo firma de consentimiento informado se procedió a explicar el procedimiento anestésico que se le brindó.

Los pacientes llegaron al quirófano con un catéter intravenoso de calibre No. 20 G. Sin premedicación, los pacientes fueron monitorizados usando presión arterial no invasiva, oximetría de pulso y electrocardiografía.

En este caso el procedimiento anestésico fue anestesia general (AGB o TIVA), en caso de ser AGB los fármacos a utilizarse fueron propofol en bolo como inductor y mantenimiento anestésico con sevofluorane o desfluorane más perfusión de remifentanil mediante TCI modelo farmacocinético Minto, en el caso de los pacientes que fueron sometidos a TIVA se utilizó propofol TCI modelo farmacocinético Schneider y remifentanil TCI modelo farmacocinético Minto. Se eligió el tipo de anestesia ya se AGB o TIVA a discreción del médico tratante.

La anestesia se mantuvo utilizando remifentanil (Ultiva®; GlaxoSmithKline) utilizando un sistema TCI (Syramed® µSP6000 Arcomed). El sistema TCI se operó según el modelo de Schneider para propofol y el modelo Minto para remifentanilo.

La infusión de remifentanilo se inició a concentración sitio efecto, la suplementación con oxígeno también se inició mediante una mascarilla facial. Después de 1 min de la administración de remifentanilo, se inició la infusión de propofol con una concentración en el sitio efecto para mantener un BIS de 40-50. Se fomentó la respiración profunda hasta que el paciente no respondió a las órdenes verbales. Después de que el paciente perdió el conocimiento, la ventilación fue asistida manualmente y se administró 0,6 mg / kg de rocuronio por vía intravenosa para facilitar la intubación orotraqueal. La frecuencia cardíaca, presión arterial y así como la Ce (Concentración sitio efecto) alcanzada de remifentanilo, se registraron justo antes de la intubación y posterior a la intubación orotraqueal.

Una respuesta hemodinámica positiva se definió como un aumento > 20% en la presión arterial sistólica o diastólica, así como de la frecuencia cardíaca en comparación con el valor basal justo antes de la intubación.

Una respuesta hemodinámica negativa se definió como la ausencia de un aumento tanto de la frecuencia cardíaca como de la presión arterial sistólica y diastólica >20% en comparación con el valor basal justo antes de la intubación. La monitorización hemodinámica y la determinación de las respuestas hemodinámicas positivas o negativas fueron realizadas por un neuroanestesiólogo.

Los pacientes con hipotensión grave (presión arterial media <50 mmHg) o bradicardia (frecuencia cardíaca <40 latidos / min) antes de la intubación y aquellos con intubación fallida en el primer intento se retiraron del estudio.

Finalmente se correlacionó las variables hemodinámicas y la dosis CE de remifentanilo alcanzada. El remifentanilo utilizado fue la marca Ultiva® solución inyectable 2mg, de laboratorio GlaxoSmithKline.

Toda la información fue recabada en hojas de recolección de datos, la evaluación, recolección y análisis de datos fue realizada por los investigadores.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se expresaron en medias y desviación estándar para las variables cuantitativas, para las variables cualitativas se realizaron frecuencias y porcentajes y para las variables nominales tablas de frecuencias mediante el programa Microsoft Excel.

Una vez alcanzado el tamaño muestral, se procedió a elaborar la base de datos en el paquete estadístico SPSS versión 22, posteriormente se capturaron los cuestionarios y se editaron los datos, se realizó el análisis estadístico de los resultados obtenidos, haciendo uso de estadística inferencial.

Se utilizaron las pruebas Chi Cuadrada, ANOVA, Kruskal-Wallis, U de Mann Whitney y correlación de Spearman como pruebas de hipótesis y para establecer asociación entre variables.

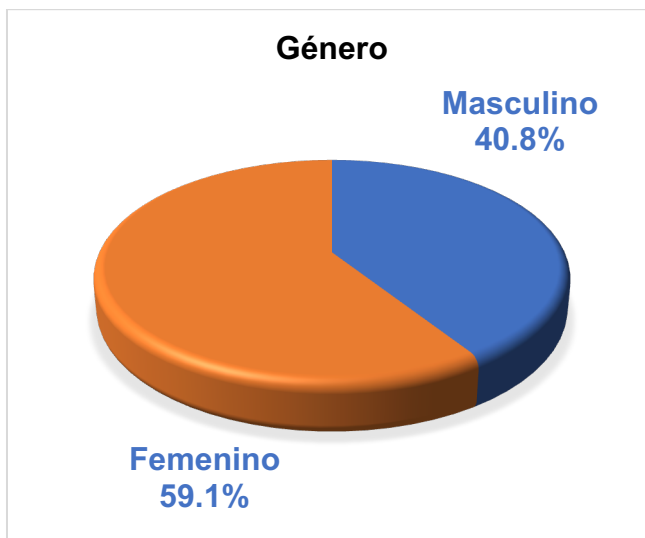
RESULTADOS

En el período comprendido entre Agosto de 2019 y marzo de 2020 se obtuvo una muestra de 186 pacientes, con quienes se realizó una aleatorización a conveniencia para una posterior división en tres grupos con base en las concentraciones de remifentanil utilizadas al momento de realizar la laringoscopia y la intubación.

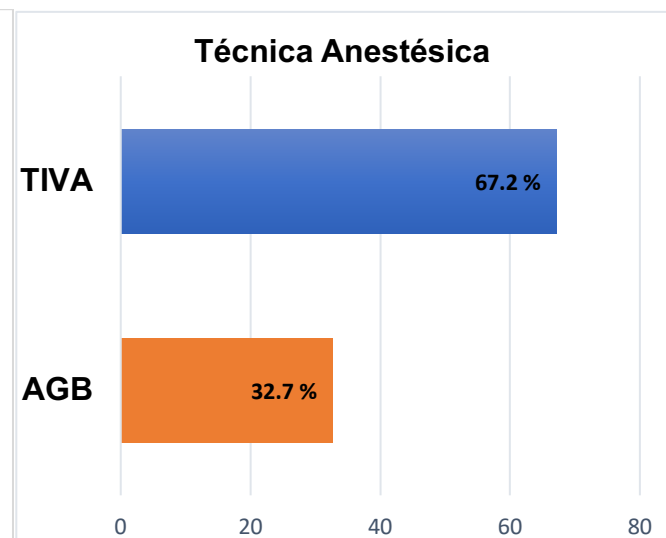
En el total de la muestra se tiene un total de 76 pacientes de género masculino, representando el 40.86% y 110 pacientes de género femenino, representando el 59.14%. (Gráfica 1).

Un total de 61 pacientes fueron manejados con AGB, representando el 32.79% y 125 pacientes fueron manejados con TIVA, representando el 67.21%. (Gráfica 2).

Un total de 26 pacientes fueron categorizados como ASA II, representando el 13.98% y 160 pacientes fueron categorizados ASA III, representando el 86.02%.



Gráfica 1.



Gráfica 2.

A continuación se muestra un tabla con las variables demográficas y clínicas de los pacientes en la muestra, divididos en cada grupo de acuerdo a la concentración de remifentanil utilizada para la intubación orotraqueal, se realizó un prueba de Chi cuadrada con las variables cualitativas y una prueba ANOVA para las variables cuantitativas para evidenciar diferencias entre los grupos, las cuales, de acuerdo a los resultados, no están presentes, lo que nos habla de una buena homogeneidad de los grupos de estudio. (Tabla 1)

Tabla 1. Variables demográficas y clínicas de la muestra				
VARIABLE	Concentración remifentanil baja (n=45)	Concentración remifentanil moderada (n=98)	Concentración remifentanil alta (n=43)	Valor de p
GÉNERO				0.960
MASCULINO	18 (40%)	41 (41.8%)	17 (39.5%)	
FEMENINO	27 (60%)	57 (58.2%)	26 (60.5%)	
EDAD PROMEDIO años	47.82 (±14.747)	48.19 (±17.735)	49.26 (±15.208)	0.912
PESO PROMEDIO kg	67.51 (±15.031)	71.34 (±13.544)	73.81 (±15.121)	0.113

TALLA PROMEDIO <i>m</i>	1.628 (±0.112)	1.6389 (±0.1352)	1.5919 (±0.27553)	0.334
ANESTESIA				0.765
AGB	15 (33.3%)	30 (30.6%)	16 (37.2%)	
TIVA	30 (66.7%)	68 (69.4%)	27 (62.8%)	
ASA				0.988
II	6 (13.3)	14 (14.3%)	6 (14%)	
III	39 (86.7)	84 (85.7%)	37 (86%)	

Se realizó un registro de las concentraciones en sitio efecto utilizadas, estando en un rango entre 1 ng/ml y 6 ng/ml, designándose 1-2.4 ng/ml como concentración baja, de 2.5 a 3.5 ng/ml como concentración moderada y de 3.6 hasta 6 ng/ml como concentración alta. Posteriormente se realizó el registro de las diferentes variables hemodinámicas presentadas previo a la inducción, inmediatamente antes de la laringoscopia e inmediatamente posterior a la intubación orotraqueal. En la Tabla 2 se muestra la media y la desviación estándar de cada variable en cada grupo, además de una división en categorías. Se realizó una prueba ANOVA o Kruskal-Wallis, dependiendo de las variables, para determinar la diferencia entre grupos. (Tabla 2).

Tabla 2. Registro de variables hemodinámicas				
VARIABLE	Concentración remifentanil baja (n=45)	Concentración remifentanil moderada (n=98)	Concentración remifentanil alta (n=43)	Valor de p
FC basal	72.4 (±12.812)	73.49 (±12.835)	71.19 (±13.614)	0.617
<i>Bradycardia</i>	8 (17.8%)	14 (14.3%)	8 (18.6%)	
<i>Normal</i>	37 (82.2%)	83 (84.7%)	34 (79.1%)	
<i>Taquicardia</i>	0 (0%)	1 (1%)	1 (2.3%)	
FC postinducción	61.31 (±11.176)	55.09 (±11.73)	41.07 (±6.076)	<0.01
<i>Bradycardia</i>	17 (37.8%)	66 (67.3%)	43 (100%)	
<i>Normal</i>	28 (62.2%)	32 (32.7%)	0 (0%)	
<i>Taquicardia</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

FC postintubación	79.13 (±13.412)	65.19 (±11.166)	69.74 (±20.62)	
<i>Bradycardia</i>	3 (6.7%)	33 (33.7%)	23 (53.3%)	<0.01
<i>Normal</i>	41 (91.1%)	64 (65.3%)	17 (39.5%)	
<i>Taquicardia</i>	1 (2.2%)	1 (1%)	3 (7%)	
TAS basal	130 (±21.874)	127.53 (±22.28)	128.88 (±14.973)	
<i>Hipotensión</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.814
<i>Normotensión</i>	30 (66.7%)	72 (73.5%)	32 (74.4%)	
<i>Hipertensión</i>	15 (33.3%)	26 (26.5%)	11 (25.6%)	
TAS postinducción	111.58 (±16.95)	99.63 (±14.967)	84.67 (±11.856)	
<i>Hipotensión</i>	0 (0%)	4 (4.1%)	17 (39.5%)	<0.01
<i>Normotensión</i>	43 (95.6%)	94 (95.9%)	26 (60.5%)	
<i>Hipertensión</i>	2 (4.4%)	0 (0%)	0 (0%)	
TAS postintubación	118.33 (±22.604)	102.56 (±13.786)	89.49 (±12.391)	
<i>Hipotensión</i>	1 (2.2%)	1 (1%)	7 (16.3%)	<0.01
<i>Normotensión</i>	33 (73.3%)	95 (96.9%)	36 (83.7%)	
<i>Hipertensión</i>	11 (24.4%)	2 (2%)	0 (0%)	
TAD basal	70.18 (±12.375)	72.45 (±11.279)	71.26 (±11.289)	
<i>Hipotensión</i>	10 (22.2%)	14 (14.3%)	7 (16.3%)	0.537
<i>Normotensión</i>	30 (66.7%)	77 (78.6%)	33 (76.7%)	
<i>Hipertensión</i>	5 (11.1%)	7 (7.1%)	3 (7%)	
TAD postinducción	60.78 (±8.179)	57.44 (±7.931)	51.44 (±8.534)	
<i>Hipotensión</i>	17 (37.8%)	56 (57.1%)	33 (76.7%)	<0.01
<i>Normotensión</i>	28 (62.2%)	42 (42.9%)	10 (23.3%)	
<i>Hipertensión</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
TAD postintubación	65.6 (±10.799)	60.97 (±7.611)	55.49 (±9.096)	
<i>Hipotensión</i>	12 (26.7%)	38 (38.8%)	24 (55.8%)	<0.01
<i>Normotensión</i>	30 (66.7%)	60 (61.2%)	19 (44.2%)	
<i>Hipertensión</i>	3 (6.7%)	0 (0%)	0 (0%)	

Para la FC basal y TAD basal, que cumplían con la homocedasticidad de varianzas, se utilizó la prueba de ANOVA, sin encontrarse diferencias significativas entre los grupos, para la TAS basal se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis, sin encontrarse diferencias significativas entre los grupos.

Para la TAS postinducción y la TAD postinducción, que cumplían con la homocedasticidad de varianzas, se utilizó la prueba de ANOVA. En la TAS postinducción se encontró una diferencia significativa entre los grupos ($F=36.311$, $p<0.01$). Al hacer las comparaciones múltiples con la corrección de Bonferroni se encuentran diferencias significativas entre los tres grupos con un valor de $p<0.01$. en la TAD postinducción se encontró una diferencia significativa entre los grupos ($F=15.011$, $p<0.01$). Al hacer las comparaciones múltiples con la corrección de Bonferroni se encuentran diferencias significativas entre los grupos de concentración baja y concentración alta con un valor de $p<0.01$ y entre los grupos de concentración moderada y concentración alta con un valor de $p<0.01$.

Para el resto de las variables hemodinámicas se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. En la FC postinducción se encontró una diferencia significativa entre los grupos con una $p<0.01$. Al hacer las comparaciones múltiples utilizando la prueba U de Mann Whitney se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos con un valor de $p<0.01$.

En la FC postintubación se encontró una diferencia significativa entre los grupos con una $p<0.01$. Al hacer las comparaciones múltiples utilizando la prueba U de Mann Whitney se encontraron diferencias significativas entre los grupos de concentración baja y concentración moderada y de concentración baja y concentración alta, ambos con un valor de $p<0.01$. En la TAS postintubación se encontró una diferencia significativa entre los grupos con una $p<0.01$. Al hacer las comparaciones múltiples utilizando la prueba U de Mann Whitney se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos con un valor de $p<0.01$. En la TAD postintubación se encontró una diferencia significativa entre los grupos con una $p<0.01$. Al hacer las comparaciones múltiples utilizando la prueba U de Mann Whitney se encontraron diferencias significativas entre los grupos de concentración baja y concentración alta y de concentración moderada y concentración alta, ambos con un valor de $p<0.01$.

Se observa una p significativa en las variables hemodinámicas postinducción y postintubación, por lo que se rechaza la hipótesis nula. Apreciándose disminuciones de frecuencia cardiaca y tensión arterial, mantenidas principalmente en el grupo de concentración moderada de remifentanil y sin disminuir demasiado como en el grupo de concentración alta de remifentanil. Se concluye con menos del 0.1% de riesgo que existen evidencias suficientes para afirmar que La concentración de remifentanilo necesaria para atenuar la respuesta simpática a la laringoscopia se logra con una concentración de 2.5 a 3.5 ng/ml de remifentanilo. Como una prueba estadística adicional se realizó una prueba de correlación de Spearman para valorar la fuerza de la asociación entre la concentración de remifentanilo y la variación de las variables hemodinámicas. (Tabla 3)

Tabla 3. Variables y Coeficientes de correlación					
VARIABLE	Concentración remifentanil baja (n=45)	Concentración remifentanil moderada (n=98)	Concentración remifentanil alta (n=43)	SPEARMAN	VALOR DE p
FC POSTINDUCCIÓN	61.31 (±11.176)	55.09 (±11.73)	41.07 (±6.076)	-0.665	<0.01
FC POSTINTUBACIÓN	79.13 (±13.412)	65.19 (±11.166)	69.74 (±20.62)	-0.377	<0.01
TAS POSTINDUCCIÓN	111.58 (±16.95)	99.63 (±14.967)	84.67 (±11.856)	-0.563	<0.01
TAD POSTINDUCCIÓN	60.78 (±8.179)	57.44 (±7.931)	51.44 (±8.534)	-0.426	<0.01
TAS POSTINTUBACIÓN	118.33 (±22.604)	102.56 (±13.786)	89.49 (±12.391)	-0.555	<0.01
TAD POSTINTUBACIÓN	65.6 (±10.799)	60.97 (±7.611)	55.49 (±9.096)	-0.400	<0.01

Se observa que en todas las variables el coeficiente de correlación es negativo, es decir que en lo que respecta a todas las variables hemodinámicas el aumentar la concentración en sitio efecto de remifentanil produce una disminución en la cuantificación de la variable. En el caso de la FC postintubación, TAD postinducción y TAD postintubación, esta correlación es baja; mientras que en la FC postinducción, TAS postinducción, Tas postintubación esta correlación es moderada, con una p significativa de <0.01 en todos los casos.

DISCUSIÓN

La laringoscopia y la intubación orotraqueal (IOT) durante la inducción de la anestesia aumentan la liberación de catecolaminas mediante estimulación simpática, lo que puede provocar un aumento de la presión arterial y frecuencia cardíaca; la hipertensión durante la intubación en pacientes neuroquirúrgicos puede estar asociada con un aumento de la presión intracraneal, hemorragia intracraneal, efectos hemodinámicos adversos que pueden aumentar la morbilidad en dichos pacientes y una estancia hospitalaria prolongada.

Por tanto, la prevención y el control de estas respuestas hemodinámicas son de suma importancia para preservar la homeostasis cerebral. Tomando en cuenta que esto es referido por King *et al* . La respuesta presora cardiovascular después de la laringoscopia y la intubación orotraqueal se ha investigado ampliamente y fueron los primeros en informar sobre estos cambios.

En nuestro estudio se compararon los cambios hemodinámicos a diferentes concentraciones de remifentanilo, para esto se clasificaron en tres grupos de concentración; concentración baja de 1.2-4 ng/ml, concentración moderada 2.5-3-5 ng/ml y concentración alta 3.6-6 ng/ml, el tamaño de la muestra fue de 186 pacientes y se midieron las variables hemodinámicas de presión arterial sistólica y diastólica y frecuencia cardíaca, encontrándose una variabilidad significativamente estadística inmediatamente después de la inducción y posterior a la laringoscopia tanto en frecuencia cardíaca como en presión arterial de mas del 20% del valor basal. Lee y col. postulan que breves períodos de hipertensión o hipotensión durante la inducción de la anestesia en pacientes neuroquirúrgicos pueden provocar sangrado, aumento del edema cerebral e hipoperfusión cerebral.

Un fármaco ideal debe tener un inicio de acción rápido, ser seguro y fácil de administrar con una duración relativamente corta de acción. Lee y col. indicó que el remifentanilo es seguro y eficaz para realizar la laringoscopia directa con una concentración objetivo C_e de 4 ng/ml. Nuestro estudio demostró que la concentración de remifentanilo en el sitio de efecto para disminuir la respuesta simpática a la laringoscopia y la intubación orotraqueal en los pacientes sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos fue de una concentración moderada de 2.5-3.5 ng/ml. Ithnin y col. mostró que el C_{e50} de remifentanilo requerido para la intubación

oro-traqueal con videolaringoscopio Macintosh fue de 4,41 ng/ml, y para el Glidescope fue de 5,45 ng/ml. Minto et al. Han informado de modelos farmacocinéticos representativos de remifentanilo. En los últimos años, muchos estudios han examinado la concentración de remifentanilo para minimizar los cambios hemodinámicos durante la intubación oro-traqueal.

El remifentanilo se ha utilizado ampliamente como fármaco anestésico debido a su rápido inicio, ausencia de acumulación incluso cuando se administra de forma continua y corto tiempo medio sensible al contexto. Se han utilizado modelos farmacocinéticos para la infusión continua de anestésicos intravenosos porque el remifentanilo es difícil de medir en sangre y su inyección en bolo puede causar efectos secundarios como hipotensión y bradicardia.

Otro estudio menciona que cuando la intubación oro-traqueal se realiza con 1 MAC desflurano, el Ce_{50} de remifentanilo durante la intubación oro-traqueal fue de 3,7 ng/ml. La diferencia de concentración de remifentanilo en la intubación oro-traqueal depende de si se utilizó el agente por vía intravenosa o por inhalación. En nuestro estudio no hubo diferencia en la concentración de remifentanilo entre hombres y mujeres para calcular valores estadísticamente significativos.

Los sistemas de infusión controlada por objetivo (TCI) se basan en modelos farmacocinéticos (PK) para calcular las tasas de administración de fármacos necesarias para lograr una concentración objetivo en un individuo típico de la población, ya sea en el plasma o en un sitio de efecto. No es evidente a partir de la inspección cómo se comportarían las ecuaciones del modelo complejo durante una aplicación clínica de TCI. A medida que se desarrollan e implementan nuevos modelos de PK en los sistemas de TCI, no está claro qué concentraciones objetivo pueden ser necesarias porque no son necesariamente equivalentes para diferentes modelos de PK.

Durante el proceso de registro de nuevos medicamentos, los fabricantes deben informar a las autoridades de registro del rango de dosis efectivas y seguras, información que eventualmente se incluye en el resumen de las características del producto o en la hoja de la etiqueta del producto en el empaque del medicamento. Estas recomendaciones pueden servir como punto de referencia para evaluar las dosis administradas con diferentes modelos farmacocinéticos y concentraciones diana. La dosis administrada por un sistema TCI depende del modelo PK, las

características del paciente que influyen en los parámetros del modelo y la concentración objetivo elegida.

Para concentraciones objetivo altas, puede ocurrir una sobredosis, y para concentraciones objetivo bajas, puede ocurrir una dosis insuficiente. Entre estos extremos, se buscan concentraciones objetivo que den como resultado la administración del fármaco mediante TCI consistente con las dosis aprobadas por las autoridades reguladoras. Este enfoque no identifica las concentraciones objetivo que logran efectos clínicos específicos, sino más bien aquellas consistentes con las dosis recomendadas en la etiqueta del producto. El propósito de este estudio fue identificar las concentraciones objetivo para los modelos de TCI que dan como resultado condiciones óptimas para la laringoscopia y la intubación orotraqueal en los pacientes sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio demostró que la concentración de remifentanilo en el sitio efecto necesaria para realizar laringoscopia e intubación orotraqueal fue 2.5-3.5 ng/ml reduciendo la respuesta simpática y manteniendo la estabilidad hemodinámica.

Los sistemas TCI son ideales para la perfusión de fármacos anestésicos, para evitar infra o sobredosificación que va a depender del modelo farmacocinético, las características clínicas del paciente y concentración objetivo elegida.

REFERENCIAS

1. Kears LA, Manberg P, Chamoun N, et al. Bispectral analysis of the electroencephalogram correlates with patient movement to skin incision during propofol/nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 2004; 81:1365–70.
2. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesthesiology* 2017; 86:10–23.
3. Thompson JP, Hall AP, Russell J, et al. Effect of remifentanil on the haemodynamic response to orotracheal intubation. *Br J Anaesth* 2018; 80:467–9.
4. McAtamney D, O'Hare R, Hughes D, et al. Evaluation of remifentanil for control of haemodynamic response to tracheal intubation. *Anaesthesia* 2018; 53:1209–2.
5. O'Hare R, McAtamney D, Mirakhur RK, et al. Bolus dose remifentanil for control of haemodynamic response to tracheal intubation during rapid sequence induction of anaesthesia. *Br J Anaesth* 2019; 82:283–5.
6. Andrea Albertin, Andrea Casati, et al. (2015). The Effect-Site Concentration of Remifentanil Blunting Cardiovascular Responses to Tracheal Intubation and Skin Incision During Bispectral Index-Guided Propofol Anesthesia. *Anesthesia and Analgesia*, 101, 125-130.
7. Nunes, R.R.; Bersot, C.D.A.; Garritano, J.G. Intraoperative neurophysiological monitoring in neuroanesthesia. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2018, 31, 532–538.
8. Ferreira, D.A.; Nunes, C.S.; Antunes, L.M.; Santos, I.A.; Lobo, F.; Casal, M.; Ferreira, L.; Amorim, P. The effect of a remifentanil bolus on the bispectral index of the EEG (BIS) in anaesthetized patients independently from intubation and surgical stimuli. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2006, 23, 305–310.
9. Yufune, S.; Takamatsu, I.; Masui, K.; Kazama, T. Effect of remifentanil on plasma propofol concentration and bispectral index during propofol anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 2011, 106, 208–214.
10. Besch, G.; Liu, N.; Samain, E.; Pericard, C.; Boichut, N.; Mercier, M.; Chazot, T.; Pili-Floury, S. Occurrence of and risk factors for electroencephalogram burst suppression during propofol-remifentanil anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 2011, 107, 749–756.
11. Joe, H.B.; Kim, J.Y.; Kwak, H.J.; Oh, S.E.; Lee, S.Y.; Park, S.Y. Effect of sex differences in remifentanil requirements for the insertion of a laryngeal mask airway during propofol anesthesia: A prospective randomized trial. *Medicine (Baltimore)* 2016, 95, e5032.
12. Xu, Z.; Liu, F.; Yue, Y.; Ye, T.; Zhang, B.; Zuo, M.; Xu, M.; Hao, R.; Xu, Y.; Yang, N.; et al. C50 for propofol-remifentanil target-controlled infusion and bispectral index at loss of consciousness and response to painful stimulus in Chinese patients: a multicenter clinical trial. *Anesth. Analg.* 2009, 108, 478–483.
13. Kortelainen, J.; Koskinen, M.; Mustola, S.; Seppänen, T. Effects of remifentanil on the spectrum and quantitative parameters of electroencephalogram in propofol anesthesia. *Anesthesiology* 2009, 111, 574–583.
14. Mertens MJ, Olofsen E, Engbers FH, Burm AG, Bovill JG, Vuyk J: Propofol reduces perioperative remifentanil requirements in a synergistic manner: Response surface modeling of perioperative remifentanil-propofol interactions. *ANESTHESIOLOGY* 2003; 99:347–59.
15. Kim TK, Hong DM, Lee SH, Paik H, Min SH, Seo JH, Jung CW, Bahk JH. Effect-site concentration of remifentanil required to blunt haemodynamic responses during tracheal intubation: A randomized comparison between single- and double-lumen tubes. *J Int Med Res.* 2018 Jan;46(1):430-439.
16. Ahn JH, Kim D, Chung IS, Lee JJ, Lee EK, Jeong JS. Pre-administration of remifentanil in target-controlled propofol and remifentanil anesthesia prolongs anesthesia induction in neurosurgical patients: A double-blind randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2019 Jan;98(3): e14144.

17. Modir H, Yazdi B, Moshiri E, Mohammadbeigi A, Afshari S. Efficacy of dexmedetomidine *versus* remifentanil to blunt the hemodynamic response to laryngoscopy and orotracheal intubation: a randomized clinical trial. *Med Gas Res*. 2018 Sep 25;8(3):85-90.
18. Lee JH, Kim H, Kim HT, et al. Comparison of dexmedetomidine and remifentanil for attenuation of hemodynamic responses to laryngoscopy and tracheal intubation. *Korean J Anesthesiol*. 2012;63
19. Wang JF, Xu XP, Yu XY, Li JB, Wu X, Chen JC, Hu XW, Deng XM. Remifentanil Requirement for Inhibiting Responses to Tracheal Intubation and Skin Incision Is Reduced in Patients with Parkinson's Disease Undergoing Deep Brain Stimulator Implantation. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2016 Oct;28(4):303-8.
20. Thnin F, Lim Y, Shah M, et al. Tracheal intubating conditions using propofol and remifentanil target-controlled infusion: a comparison of remifentanil EC50 for Glidescope and Macintosh. *Eur J Anaesthesiol*. 2009; 26:223–228.
21. Fodale V, Schifilliti D, Praticò C, Santamaria LB. Remifentanil and the brain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008 Mar;52(3):319-26.
22. Viviani X, Garnier F. Opioid anesthetics (sufentanil and remifentanil) in neuro-anaesthesia. *Ann Fr Anesth Reanim* 2004; **23**: 383– 8.
23. Hahnenkamp K, Nollet J, Van Aken HK *et al*. Remifentanil directly activates human N-methyl-d-aspartate receptors expressed in *Xenopus laevis* oocytes. *Anesthesiology* 2004; **100**: 1531– 7.
24. Engelhard K, Werner C, Mollenberg O *et al*. Effects of remifentanil/propofol in comparison with isoflurane on dynamic cerebrovascular autoregulation in humans. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; **45**: 971– 6.
25. Klimscha W, Ullrich R, Nasel C *et al*. High-dose remifentanil does not impair cerebrovascular carbon dioxide reactivity in healthy male volunteers. *Anesthesiology* 2003; **99**: 834– 40.
26. Wagner KJ, Willoch F, Kochs EF *et al*. Dose-dependent regional cerebral blood flow changes during remifentanil infusion in humans: a positron emission tomography study. *Anesthesiology* 2011; **94**: 732– 9.
27. Slupe AM, Kirsch JR. Effects of anesthesia on cerebral blood flow, metabolism, and neuroprotection. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018 Dec;38(12):2192-2208.
28. Eleveld DJ, Colin P, Absalom AR, Struys MMRF. Target-controlled-infusion models for remifentanil dosing consistent with approved recommendations. *Br J Anaesth*. 2020 Oct;125(4):483-491.
29. Egan, T. D., Westphal, M., Minto, C. F., & Schnider, T. W. (2020). *Moving from dose to concentration: as easy as TCI! British Journal of Anaesthesia*.
30. Yoon JY, Park CG, Kim EJ, Choi BM, Yoon JU, Kim YH, Lee MO, Han KS, Ahn JH. Optimal effect-site concentration of remifentanil to prevent hemodynamic changes during nasotracheal intubation using a video laryngoscope. *J Dent Anesth Pain Med*. 2020 Aug;20(4):195-202.
31. Srivastava VK, Agrawal S, Gautam SK, Ahmed M, Sharma S, Kumar R. Comparative evaluation of esmolol and dexmedetomidine for attenuation of sympathomimetic response to laryngoscopy and intubation in neurosurgical patients. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2015 Apr-Jun;31(2):186-90.
32. Hall AP, Thompson JP, Leslie NA, Fox AJ, Kumar N, Rowbotham DJ. Comparison of different doses of remifentanil on the cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation. *Br J Anaesth*. 2000 Jan;84(1):100-2.
33. Warner, David S. MD Experiencia con remifentanilo en pacientes neuroquirúrgicos, Anestesia y analgesia: octubre de 2009 - Volumen 89 - Número 4S - p 33



INSTRUMENTOS Y ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIURUGÍA SERVICIO DE NEUROANESTESIOLOGÍA

COMPARACIÓN DE LOS CAMBIOS HEMODINÁMICOS EN LA INTUBACIÓN OROTRAQUEAL A DIFERENTES CONCENTRACIONES DE REMIFENTANIL EN PACIENTES NEUROQUIRÚRGICOS

- **Datos del paciente**

Iniciales del paciente:

Edad:

Sexo: F _____ M _____

Peso (Kg):

Talla (Cms):

- **Diagnóstico:**

- **Procedimiento quirúrgico realizado:**

- **ASA:**

- **Comorbilidades:**

- **Signos vitales iniciales**

PA: FC: FR: SATO₂:

- **Fármacos y dosis utilizados en la inducción**

Narcótico (ce): Inductor: RNM: Otros:

- **Signos vitales postinducción**

PA: FC: FR: SATO₂:

- **Tipo de laringoscopia**

Directa: Indirecta:

- **Cormack Lehane**

Grado I: Grado II: Grado III: Grado IV:

- **No. Intentos de laringoscopías:**

- **Signos vitales postintubación**

PA: FC: FR: SATO₂:

- **Complicaciones:**

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Duración: Diciembre 2019 a Marzo 2020

Actividad	AGO 19	SEP 19	OCT 19	NOV 19	DIC 19	ENERO 20	FEB 20	MAR 20
Selección de investigación	X							
Elaboración del protocolo		X						
Evaluación por el comité de ética e investigación			X					
Autorización de la investigación				X				
Recolección de datos					X			
Análisis de la base de datos						X		
Resultados							X	
Presentación de trabajo final								X