



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ**

**“REMIFENTANIL: CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA OPTIMA MÍNIMA
PARA MANEJO ANESTÉSICO EN CIRUGÍA NEUROLÓGICA”**

TESIS

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

**PRESENTA
FANNY RODRÍGUEZ NÚÑEZ**

**TUTOR
DRA. CARMEN MARIA CHAVEZ PIÑA**

Ciudad de México, Julio 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

CONTENIDO

| | Páginas |
|---|----------------|
| RESUMEN | 5 |
| MARCO TEÓRICO | 7 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 12 |
| OBJETIVOS | 13 |
| JUSTIFICACIÓN | 13 |
| DISEÑO DEL ESTUDIO | 14 |
| POBLACIÓN DE ESTUDIO | 14 |
| SELECCIÓN DE LA MUESTRA | 14 |
| CRITERIOS DE SELECCIÓN | 15 |
| DESCRIPCIÓN DE VARIABLES | 16 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 17 |
| METODOLOGIA | 19 |
| RECURSOS DEL ESTUDIO | 19 |

| | | |
|-------------------------------|-------|----|
| CONSIDERACIONES ÉTICAS | | 20 |
| RESULTADOS | | 22 |
| DISCUSIÓN | | 28 |
| CONCLUSIÓN | | 30 |
| BIBLIOGRAFIA | | 32 |
| ANEXOS | | 34 |

RESUMEN

| | |
|-----------------------------------|--|
| Título | Remifentanil: concentración plasmática optima mínima para manejo anestésico en Cirugía Neurológica |
| Metodología | Ensayo prospectivo, transversal, analítico, aleatorizado. |
| Duración | Diciembre 2021-Julio 2022 |
| Centro(s) participantes | Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía |
| Riesgo de la investigación | No se utilizarán patógenos que pudiesen provocar enfermedad en humanos y por lo tanto se elimina el potencial riesgo. |
| Objetivo primario | Identificar la concentración plasmática optima mínima de Remifentanil para manejo anestésico en Cirugía Neurológica de lesiones supratentoriales. |
| Objetivo secundario | <ul style="list-style-type: none"> Analizar y comparar los efectos hemodinámicos del Remifentanil en concentraciones plasmáticas altas en Cirugía Neurológica entre las distintas etapas del manejo anestésico: durante la intubación y transanestésico. Evaluar la profundidad anestésica mediante neuromonitoreo (BIS o EECG) |
| Tamaño de muestra | <p>Calculo de correlación para muestra Finita (Valores cuantitativos) N=38 (Significancia <0.05, con un poder B del 90%.) Grupo A: Remifentanil a la inducción CP 3 ng/ml= 64 Pacientes Grupo B: Remifentanil a la inducción CP 4 ng/ml = 64 pacientes Grupo A: Remifentanil en el transanestésico CP 1.5-3 ng/ml= 64 Pacientes</p> |

| | |
|---|--|
| | Grupo B: Remifentanil en el transanestésico CP 3-4.5 ng/ml = 64 pacientes |
| Criterios de inclusión principales | <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" de Lesiones supratentoriales que son llevados a Cirugía Neurológica con anestesia total endovenosa utilizando Remifentanil en Modelo (TCI) 2. Pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" llevados a Cirugía Neurológica de Lesiones Supratentoriales con Neuromonitoreo (BIS o EEGG) 3. Pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" de Lesiones supratentoriales que son llevados a Cirugía Neurológica con anestesia total endovenosa usando como coadyuvante Lidocaína a dosis de 30mcg/kg/min. 4. Pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" de Lesiones supratentoriales que son llevados a Cirugía Neurológica con anestesia total endovenosa usando como inductor Propofol con modelo TCI Eleveld a dosis según consideración del Neuroanestesiologo en sala tomando en cuenta características del paciente. |
| Criterios de exclusión principales | <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" llevados a Cirugía Neurológica que no tengan diagnóstico Lesiones Supratentoriales. 2. Pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" llevados a Cirugía Neurológica de Lesiones Supratentoriales con uso de un narcótico diferente al Remifentanil. 3. Pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" llevados a Cirugía Neurológica de Lesiones Supratentoriales con cambio de narcótico diferente al Remifentanil durante el transanestésico. 4. Pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" llevados a Cirugía Neurológica sin Neuromonitoreo |
| Intervención | Se administrarán diferentes concentraciones plasmáticas de Remifentanil para la intubación, transanestésico. |
| Métodos estadísticos | <ul style="list-style-type: none"> -Variables continuas distributivas normales (medias \pm DE)(medianas y IQR) mediante t de student. De lo contrario mediante U de Mann-Whitney -Variables categóricas (n y %) mediante la prueba exacta de Fisher. -Prueba Bonferroni para ajustar la comparación entre grupos y se utilizara la prueba de Manova para corrección de los mismos. -Análisis de varianza (ANOVA) para comparar cada variable |

| | |
|-----------------------|---|
| | -Un valor de $p < 0.05$ se considerará estadísticamente significativo. |
| Palabras clave | 1. Concentración plasmática 2. Anestesia total intravenosa 3. Lesiones supratentoriales |

MARCO TEORICO

Historia de Remifentanil

Los opiáceos se han administrado a lo largo de cientos de años para aliviar la ansiedad y reducir el dolor asociado a la cirugía. (Sanjay et al., 1996) Los efectos del opio probablemente se conocen desde hace más de 5,000 años antes de Cristo, época en la que los sumerios cultivaban la adormidera para extraer de ella el opio con fines religiosos y medicinales. Hubo que esperar a 1817 para extraer el principio activo del opio, que se llamó morfina en referencia al dios del sueño, Morfeo. (Thompson, 1996) El aislamiento de la morfina del opio permitió administrar los opiáceos en dosis medidas de forma más precisa. (Glass, 1995). El remifentanilo es el último opiáceo agonista de los receptores μ . Se describió por primera vez en 1991 y en 1996 fue aprobado su uso por la Food and Drug Administration. Se desarrolló para cubrir la necesidad de un opiáceo de acción ultracorta, con un comienzo de acción breve y una recuperación rápida, con escasos efectos adversos. (Eleveld et al., 2020)

Propiedades fisicoquímicas del Remifentanil

El remifentanilo, pertenece al grupo de las 4-anilidopiperidinas, es denominado clorhidrato del éster metílico del ácido 3-(4-metoxycarbonil-4-[(1-oxipropil)-fenilamino]-1-piperidina) ácido propanoico, es un derivado piperidínico similar al fentanil, su fórmula molecular es $C_{20}H_{28}N_2O_5HCl$ con un peso molecular de Daltons. (Glass, 1995)

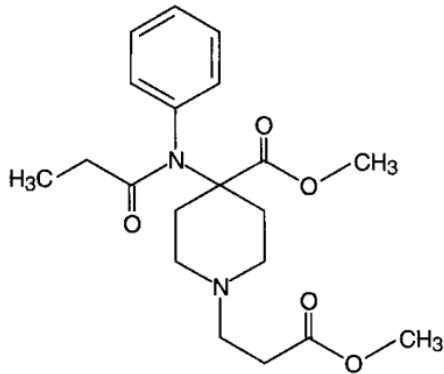
La estructura química (Fig. 1) del remifentanilo posee una unión metil-éster que le confiere una propiedad única y es la de su rápida metabolización (hidrólisis) por las esterasas inespecíficas plasmáticas y tisulares, determinante de su metabolismo original. (Dershwitz et al., 1995)

El remifentanilo se comercializa en forma de polvo cristalino blanco que se descompone a $205^{\circ}C$. La solubilidad de este polvo en agua es superior a 100 mg ml⁻¹. El remifentanilo en forma acuosa es estable durante 24 horas a temperatura ambiente. (Egan, 1995)

La fijación del remifentanilo a las proteínas plasmáticas es del 70%, de la cual dos tercios se une a la α 1-glucoproteína ácida. Su índice de difusión hística es elevado. El remifentanilo es hidrolizado por colinesterasas no específicas presentes en el plasma y en gran cantidad de numerosos tejidos. (Harkouk, 2018)

Este metabolismo extrahepático no se modifica por la edad, ni por alteraciones de las funciones hepáticas ni renales. (Dershwitz et al., 1995) El metabolito principal del remifentanilo es el GI90291, posee una vida media de eliminación mayor, pero es 4600 veces menos potente que el compuesto inicial, por lo que no influye en los efectos farmacológicos del remifentanilo. (Cheryl et al., 1993)

Figura 1. Estructura química del remifentanilo. (Egan, 1995)



Remifentanil

Propiedades farmacocinéticas del Remifentanil

El remifentanilo se caracteriza por tener una farmacocinética muy rápida tanto en lo que se refiere a la instauración como a la desaparición del efecto, con una diferencia mínima entre las concentraciones hemáticas y las concentraciones en el lugar de acción. (Berro & Rowlett, 2020)

El plazo y la duración de la acción de los opioides intravenosos dependen de dos parámetros farmacocinéticos: la semivida de equilibrio en el sitio de acción ($t_{1/2}$ Keo) y la semivida relacionada con el contexto clínico o semivida contextual, que resulta de una simulación por computadora de la cinética, en la que intervienen otros parámetros farmacocinéticos y la duración de la perfusión. (Harkouk, 2018)

Semivida en el sitio de acción

La $t_{1/2}$ Keo se calcula para diversos opioides. Es igual a 1 minuto para remifentanilo. Esta $t_{1/2}$ Keo depende de las propiedades fisicoquímicas de las moléculas. La fracción difusible es la fracción libre (no unida a las proteínas plasmáticas) y no ionizada. (Harkouk, 2018) Depende del grado de fijación a las proteínas plasmáticas y del pKa. Todos los morfínicos son bases débiles. Dado que el pKa del remifentanilo es bajo, su fracción difusible es importante a pesar de una elevada fijación a proteínas. (Egan, 1995)

El pKa establecido para el remifentanil 7.1, base 67%, fracción libre 30%, coeficiente de partición octanol/agua es de 17,9 a un pH de 7,4; que le confiere una baja liposolubilidad. (Harkouk, 2018)

Semivida de eliminación, volumen de distribución y aclaramiento plasmático

La semivida de eliminación, al igual que en todos los medicamentos, es proporcional al volumen de distribución (Vd) e inversamente proporcional al aclaramiento total. (Harkouk, 2018)

El volumen de distribución de los morfínicos está constituido principalmente por el territorio muscular debido a su vascularización. En el caso de Remifentanil volumen del compartimento central (V1) es de 8. (Eleveld et al., 2020)

Los valores de Remifentanil semivida distribución $t_{1/2\alpha}$: semivida de distribución rápida 0.9 minutos; $t_{1/2\beta}$: semivida de distribución lenta 6.3 minutos; $t_{1/2\delta}$: semivida de eliminación 0.59 horas; metabolismo 0.12 L/kg, Coeficiente de extracción hepática 0.34 L/kg, metabolismo por esterazas tisulares. (Harkouk, 2018)

Semivida contextual

La semivida contextual es un parámetro farmacocinético que se deriva de una simulación por computadora a partir de parámetros farmacocinéticos conocidos. Su definición es el tiempo de disminución del 50% en el compartimento central tras duraciones variables de perfusión continuas. Este dato refleja la acumulación del opioide en el organismo. La semivida contextual para una perfusión de 4 horas es de 3,7 minutos para el remifentanilo. (Eleveld et al., 2020)

Efectos sobre el sistema nervioso central.

No tiene efecto hipnótico y no da lugar a amnesia a las dosis que se utilizan en la clínica; es por lo tanto indispensable asociarlo a hipnóticos durante una anestesia como ocurre con los otros morfínicos. Modifica poco los potenciales provocados auditivos y somestésicos y no tiene acción sobre el índice biespectral en las concentraciones habituales, mientras que vuelve más lento el trazado del electroencefalograma en concentraciones más altas.(van den Berg et al., 2021a) En condiciones de normocapnia y de mantenimiento de la presión de perfusión cerebral, el remifentanilo no aumenta el débito sanguíneo cerebral ni la presión intracraneal.(Eleveld et al., 2020) En pacientes quienes recibieron una infusión continua de remifentanil el flujo sanguíneo cerebral incremento de 21 a 31 ml/100g/min. (Harkouk, 2018)

Efectos respiratorios.

Produce como el resto de los opiáceos depresión respiratoria dependiente de la dosis. Es más potente que el alfentanil después de una dosis en bolo pero es más rápida la recuperación. (Egan, 1995) Velocidades de infusión de 0.1 mcg/kg/min permiten que el paciente mantenga una ventilación espontánea. El remifentanil utilizado a dosis de 1 mcg/kg seguidos de una infusión de 0.5 a 1.0 mcg/kg/min produce depresión respiratoria, así como sedación significativa y apnea en gran parte de los pacientes. (Berro & Rowlett, 2020)

La duración de la depresión respiratoria es tan corta como la de la analgesia. Para una misma cirugía el hecho de doblar la dosis de remifentanilo no prolonga el tiempo de despertar ni la extubación. Por otra parte, tampoco se han descrito apneas secundarias cualquiera que sea la dosis y duración de la perfusión. (Eleveld et al., 2020) Además los efectos respiratorios del remifentanilo pueden ser antagonizados por la naloxona. (Harkouk, 2018)

Insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal la eliminación del principal metabolito del remifentanil está alargada con poca influencia clínica por la escasa potencia de este metabolito. (Cheryl et al., 1993)

El remifentanilo atraviesa la barrera placentaria; la relación fetomaterna es de 0,88 ± 0,78. Sin embargo en el feto se metaboliza rápidamente.(Harkouk, 2018)

Efectos cardiovasculares.

El remifentanil como el resto de los opiáceos puede producir hipotensión y bradicardia moderada. Asociado al propofol o etomidato puede reducir la presión

arterial de un 17 a 23%. Proporciona una buena estabilidad hemodinámica y a altas dosis no produce liberación de histamina.(Harkouk, 2018)

Los efectos hemodinámicos son idénticos a los del fentanilo y sus derivados: bradicardia de origen vagal, asociada con una reducción del 15 al 20% de la presión arterial. Puede presentarse hipotensión, especialmente si el paciente está hipovolémico o se administran altas dosis de remifentanilo junto con anestésicos generales, especialmente en pacientes mayores de 70 años y/o en pacientes con patología cardiovascular. (van den Berg et al., 2021) Carece de efectos hemodinámicos importantes administrado a dosis menores de $2 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$, lo convierte en un fármaco muy versátil para el control hemodinámico durante el estrés quirúrgico.(Eleveld et al., 2020)

Dosis De Intubación Recomendada

Inducción de anestesia en pacientes ventilados debe administrarse con algún fármaco hipnóticos, para la inducción de anestesia. Remifentanil puede administrarse a una tasa de infusión continua de 0.5 a 1 mcg/kg/min con o sin bolo inicial de 1mcg/kg durante no menos de 30 segundos. No se necesita el bolo si la intubación endotraqueal se efectúa 8 a 10 minutos después de iniciada la infusión. (Jawad Al-khayat & Jabbar Al-Hasnawi, 2021) (Ferreira et al., 2020)

Dosis Transanestésica

La velocidad de perfusión media varía en función del tipo de cirugía y oscila entre 0,05 y 0,5 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$. Estos flujos corresponden a concentraciones respectivas en el lugar de acción de 1 y 12 ng ml⁻¹. (van den Berg et al., 2021) Para Cirugías abdominales se describen concentraciones plasmáticas de 5-6 ng/ml, mientras que para cirugías de tórax de 6-7 ng/ml. (Berro & Rowlett, 2020)

En la práctica clínica es necesario y aconsejable individualizar las dosis y actualmente se trabaja con dosis inferiores (perfusión de 0,1 a 0,2 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$) y un intervalo de concentraciones plasmáticas aproximadas de 0,5 a 5 ng ml⁻¹. la administración durante la anestesia puede ser titulada a dosis mayores con incrementos del 25% a 100% o a dosis menores con reducciones del 25% a 50% cada 2 a 5 minutos, para lograr el nivel deseado de respuesta receptores μ -opioide(van den Berg et al., 2021)

Dosis demasiado elevadas para el mensaje nociceptivo que se quiere controlar pueden acompañarse de hipotensión y de bradicardia. Ello demuestra la importancia de adaptar el ritmo de la perfusión de remifentanilo al nivel de los estímulos preoperatorios.(Harkouk, 2018)

Dosis Extubación

Debido a la efímera acción de Remifentanil, no se presentará actividad residual opioide entre 5 a 10 minutos después de que se le retire. Para aquellos pacientes que sean sometidos a procedimientos quirúrgicos y quienes se anticipa dolor postoperatorio, los analgésicos deben administrarse antes o inmediatamente después de retirar el fármaco. (van den Berg et al., 2021)

La farmacocinética del remifentanilo permite aumentar el componente morfínico peroperatorio sin retraso de la extubación y sin riesgo de apnea secundaria. (Eleveld et al., 2020)

Modelo Minto (Modelo TCI)

Los sistemas de infusión controlada por objetivo (TCI) se basan en modelos farmacocinéticos 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 hipotético. (van den Berg et al., 2021)

El modelo Minto® es un modelo para el uso de remifentanilo de tres compartimentos programado para dirigirse al sitio efecto (Cet) o a la concentración objetivo en plasma (Cpt); para su uso requiere datos sobre el sexo del paciente, edad, peso (kg) y altura (cm). (Eleveld et al., 2020)

Al usar el sistema de infusión controlado por objetivo (TCI) para remifentanilo en el modelo de Minto se proporciona una estabilidad hemodinámica (menos hipotensión y bradicardia), un menor consumo de medicamentos por los pacientes y por ende menor costo para la institución; el despertar rápido de los pacientes y lo más importante menor concentración plasmática del fármaco, ya que altas concentraciones de remifentanilo se asocian a hiperalgesia. (Susano et al., 2021)

Remifentanil en Neuroanestesia

La resección quirúrgica de tumores ubicados cerca de áreas funcionales del cerebro conlleva un riesgo significativo de discapacidad neurológica. Cuando los tumores se encuentran cerca de las áreas motoras, la localización de la corteza motora primaria mediante estímulos eléctricos únicos y electromiografía ayuda a determinar el abordaje quirúrgico más seguro, el remifentanilo tiene un perfil farmacocinético que se adapta bien a estos requisitos. (Lee & Poon, 2021) La administración intravenosa continua de Remifentanil, se puede realizar usando bombas de infusión convencionales y técnicas de velocidad de que permiten al anesestesiólogo seleccionar y ajustar una concentración plasmática objetivo para lograr un efecto farmacodinámico dado. (Hans et al., 2000)

Las ventajas del remifentanilo frente a otros opiáceos son: gran potencia analgésica, latencia corta, rápida dosificación y eliminación. Por todo ello, es el fármaco indicado en la cirugía neurocirugía, ya que además de proporcionar estabilidad hemodinámica permite un despertar más rápido y una mejor recuperación postoperatoria que con otros opioides, permitiendo una evaluación neurológica postquirúrgica inmediata.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”, es uno de los centros de concentración más grande en México de pacientes con patología neurológica quirúrgica.

El Remifentanil es el opioide de elección para manejo de pacientes neurológicos, ya que nos permite la valoración neurológica temprana al término del procedimiento quirúrgico. Existen múltiples estudios sobre dosis de Remifentanil para diferentes procedimientos quirúrgicos con la concentración plasmática recomendada, sin embargo, para cirugía neurológica consideramos que podría utilizarse concentraciones plasmáticas menores, con menor consumo farmacológico evitando efectos indeseados.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la concentración plasmática óptima mínima de Remifentanil para manejo anestésico en Cirugía Neurológica?

HIPOTESIS NULA

Los requerimientos de concentración plasmática de Remifentanil para obtener resultados favorables no son menores en el procedimiento anestésico de pacientes con Cirugía Neurológica.

HIPOTESIS ALTERNA

Los requerimientos de concentración plasmática de Remifentanil para obtener resultados favorables son menores en el procedimiento anestésico de pacientes con Cirugía Neurológica.

OBJETIVOS

PRINCIPAL

Identificar la concentración plasmática óptima mínima de Remifentanil para manejo anestésico en Cirugía Neurológica de Lesiones Supratentoriales.

ESPECIFICOS

- Analizar y comparar los efectos hemodinámicos del Remifentanil en concentraciones plasmáticas altas en Cirugía Neurológica entre las distintas etapas del manejo anestésico: durante la intubación y transanestésico.
- Evaluar la profundidad anestésica mediante neuromonitoreo (BIS o EEGG).

JUSTIFICACIÓN

Las concentraciones plasmáticas descritas en la literatura para Remifentanil en cirugías abdominales van de 5-6 ng/ml, en cirugías de tórax de 6-7 ng/ml; no obstante, en cirugía neurológica no está documentada ninguna aún, se sabe que la cirugía neurológica produce menos dolor ya que en el cerebro no se encuentran nociceptores, por lo que seguramente se necesitara menos cantidad de Remifentanil que lo documentado en cirugías de tórax y abdomen.

Es de suma importancia y gran utilidad analizar las concentraciones plasmáticas de Remifentanil que se han utilizado en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", para ofrecer una recomendación de éstas. Esto, con la finalidad de tener menores cambios hemodinámicos en los pacientes que requieren cirugía neurológica, mejorar el pronóstico de estos y optimizar los recursos hospitalarios.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo prospectivo, transversal, analítico, aleatorizado

POBLACION DE ESTUDIO

Pacientes con Lesiones Supratentoriales llevados a Cirugía Neurológica con anestesia total endovenosa utilizando Remifentanil en Modelo Minto (TCI)

POBLACION ELEGIBLE

Pacientes con Lesiones Supratentoriales

METODO DE MUESTREO

Muestreo probabilístico sistemático

TAMAÑO DE MUESTRA

128 pacientes

NÚMERO TOTAL DE SUJETOS (POR GRUPO O BRAZO)

- Grupo A: Remifentanil a la inducción CP 3 ng/ml= 64 Pacientes
- Grupo B: Remifentanil a la inducción CP 4 ng/ml = 64 pacientes
- Grupo A: Remifentanil en el transanestésico CP 1.5-3 ng/ml + Lidocaína 30mcg/kg/min = 64 Pacientes
- Grupo B: Remifentanil en el transanestésico CP 3-4.5 ng/ml + Lidocaína 30mcg/kg/min = 64 pacientes

TAMAÑO DE EFECTO

$P < 0.05$

NIVEL DE CONFIANZA

95%

PODER ESTADÍSTICO

90%

CRITERIOS DE SELECCIÓN

INCLUSIÓN

- Pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” de Lesiones supratentoriales que son llevados a Cirugía Neurológica con anestesia total endovenosa utilizando Remifentanil en Modelo Minto (TCI)
- Pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” llevados a Cirugía Neurológica de Lesiones Supratentoriales con Neuromonitoreo (BIS o EECG)
- Pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” de Lesiones supratentoriales que son llevados a Cirugía Neurológica con anestesia total endovenosa usando como coadyuvante Lidocaína a dosis de 30mcg/kg/min.
- Pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” de Lesiones supratentoriales que son llevados a Cirugía Neurológica con anestesia total endovenosa usando como inductor Propofol con modelo TCI Eleveld a dosis según consideración del Neuroanestesiólogo en sala tomando en cuenta características del paciente.

EXCLUSIÓN

- Pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” llevados a Cirugía Neurológica que no tengan diagnóstico de Lesiones Supratentoriales.
- Pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” llevados a Cirugía Neurológica de Lesiones Supratentoriales con uso de un narcótico diferente al Remifentanil.
- Pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” llevados a Cirugía Neurológica de Lesiones Supratentoriales con cambio de narcótico diferente al Remifentanil durante el transanestésico.
- Pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” llevados a Cirugía Neurológica sin Neuromonitoreo (BIS o EECG).

ELIMINACIÓN

- Pacientes con expediente incompleto o falta de información en las notas anestésicas.
- Pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” con alergia conocida al fármaco utilizado en estudio
- Pacientes que nieguen la firma del consentimiento informado.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

| Variable de desenlace (dependiente) | | | | |
|---|---|---|------------------|--|
| Nombre | Definición conceptual | Definición operacional | Tipo de variable | Instrumento y unidad de medición |
| Concentración plasmática | Cantidad de fármaco que circula en sangre | Se recuperará información de hoja transanestésica | Cuantitativa | Ng/ml |
| Efectos hemodinámicos a diferentes dosis de Remifentanil | Efectos hemodinámicos a diferentes dosis de Remifentanil | Se recuperará información de hoja transanestésica | Cualitativa | 1- Hipotensión 2- Bradicardia |
| Frecuencia cardíaca | Número de veces que se contrae el corazón durante un mínimo | Se recuperará información de hoja transanestésica | Cuantitativa | Menos de 60 Latidos por minuto (bradicardia) Mayor a 100 latidos por minuto (taquicardia) |
| Presión arterial | Es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias, que son grandes vasos por los que circula la sangre en el organismo | Se recuperará información de hoja transanestésica | Cuantitativa | Presión sistólica menor a 90 mmHg o una presión diastólica menor a 60 mmHg (Hipotensión) |
| Principales variables independientes, covariables y confusoras | | | | |
| Nombre | Definición conceptual | Definición operacional | Tipo de variable | Instrumento y unidad de medición |
| Neuromonitoreo | Monitorización que mide la irregularidad de las señales del EEG procesadas y las muestra como un valor | Se recuperará información de hoja transanestésica | Cuantitativa | EECG SEF95 (SEF: Spectral Edge Frequency) o límite |

| | | | |
|--|--|--|--|
| | <p>numérico, lo que señala el nivel de profundidad anestésica.</p> | | <p>espectral, que es la frecuencia por debajo de la cual se encuentra el 95% de la potencia espectral. Un SEF <12-14 Hz indica paciente está adecuadamente anestesiado con respecto al estímulo (quirúrgico).</p> <p>BIS 100 despierto 80-100 sedación superficial 60-80 sedación moderada 40-60 sedación profunda 0-20 brote de supresión</p> |
|--|--|--|--|

ANALISIS ESTADISTICO

DESCRIPTIVO

- Variables continuas distributivas normales (medias \pm DE) (medianas y IQR) mediante t de student. De lo contrario mediante U de Mann-Whitney
- Variables categóricas (n y %) mediante la prueba exacta de Fisher.

ANALÍTICO (INFERENCIAL)

Prueba Bonferroni para ajustar la comparación entre 2 grupos; se utilizará la prueba de Manova para corrección de los mismos.

- Análisis de varianza (ANOVA) para comparar cada variable
- Un valor de $p < 0.05$ se considerará estadísticamente significativo.

PAQUETERÍA UTILIZADA

Todos los datos colectados se vaciarán en un libro Excel. El análisis de los datos se realizará utilizando el Statistical Package for Social Science versión 24.0 para Windows (IBM SPSS Statistics v.20.0 para Windows, Armonk, NY).

METODOLOGIA

Previa autorización del comité de ética del protocolo de investigación del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", de "Remifentanil: concentración plasmática optima mínima para manejo anestésico en cirugía neurológica" En el servicio de anestesiología, en la sala de quirófanos, durante periodo preoperatorio, transoperatorio y postoperatorio por medio de interrogatorio directo y la exploración física se capturaran los datos necesarios para elaborar la hoja de valoración preanestésica, se informará sobre el protocolo de investigación, y si acepta participar, se firmara la carta de consentimiento informado al procedimiento anestésico y de investigación.

Se determinarán los grupos A y B , correspondientes a la concentración plasmática de Remifentanil a la inducción de 3 ng/ml y el otro del rango 4 ng/ml. Así como para el mantenimiento transanestésico grupo A rango 1.5-3 ng/ml y B 3-4.5 ng/ml, por lo que se registraran en el instrumento de recogida de datos la medición de la respuesta hemodinámica con remifentanil a concentraciones plasmáticas descritas, así como los parámetros de neuromonitoreo (BIS o Electroencefalograma).

Al ingreso a la sala de quirófano todos los pacientes serán monitorizados de manera no invasiva, Presión arterial no Invasiva (PANI), Frecuencia Cardiaca (FC), Frecuencia respiratoria (FR), Electrocardiograma (EKG), Saturación parcial de Oxígeno (SPO2).

La inducción se llevará a cabo mediante administrados a todos los pacientes, Remifentanil en perfusión TCI bomba Mindray BeneFusion SP5 modelo Minto concentración plasmática 3 y 4 ng/ml según sea el grupo, lidocaína bolo 1 mg/kg IV, propofol concentración plasmática elegida por Neuroanestesiólogo en modelo TCI eleveld, relajante neuromuscular elegido por Neuro anestesiólogo en quirófano. Se mantendrá la ventilación por medio de mascarilla facial, esperando 2 a 3 minutos posteriores a la administración de los fármacos, alcanzando latencia específica, para poder realizar la laringoscopia, se efectuarán mediciones de signología vital al minuto, a los 2 minutos y a los 5 minutos posterior a la intubación. Se colocara bloqueo de escalpe a consideracion de Neuroanestesiologo en sala.

Transanestésico por medio de anestesia total intravenosa, lidocaína a dosis elegida por Neuroanestesiólogo en sala y Remifentanil en perfusión según el grupo; A) 1.5-3 ng/ml + Lidocaína 30mcg/kg/ ó B) 3-4.5 ng/ml + Lidocaína 30mcg/kg/ durante el cual se registrarán las constantes hemodinámicas correspondientes.

RECURSOS DEL ESTUDIO

| | Nombre | Funciones delegadas |
|---|---|---|
| 1 | Adscrito y Residentes de Neuroanestesiología. | Administración de diferentes concentraciones plasmáticas de Remifentanil |
| 2 | Fanny Rdoriguez Nuñez | Diseño del protocolo, recolección de datos y análisis de la información y presentación de resultados. |
| 3 | Carmen María Chávez Piña | Revisión y corrección de los datos e información obtenida y procesada. |

RECURSOS MATERIALES

- Computadora con Windows 10
- Programa Excel para recolección de datos
- Statistical Package for Social Science versión 24.0 para Windows

PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN CONSENTIMIENTO INFORMADO

Durante la valoración pre anestésica del paciente, se explicará de forma detallada que formará parte de un protocolo el cual no conduce a ningún riesgo ni alteración del resultado quirúrgico.

INTERVENCIÓN PROPUESTA

Aleatorización para asignación de concentraciones plásticas de Remifentanil a la intubación y transanestésico.

MÉTODOS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Llenado de base de datos Excel con las variables descritas para posterior análisis de datos.

MANEJO Y PROCESAMIENTO DE DATOS

Statistical Package for Social Science versión 24.0 para Windows

SEGURIDAD Y REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS

Riesgo leve ya que es un fármaco aprobado por la FDA

Se realiza reporte centinela en caso necesario

CONSIDERACIONES ETICAS

1. El investigador garantiza que este estudio tiene apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos del estudio.
2. De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación es considerado como investigación sin riesgo.
3. Los procedimientos de este estudio se apegan a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y se llevará a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:
 - Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
 - Este protocolo será realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
 - Este protocolo guardará la confidencialidad de las personas para el manejo de los datos en informes, tesis y publicaciones que deriven de este proyecto. Para protección de identidad, cada paciente se identificará con su número de registro y una numeración consecutiva según la fecha de realización del procedimiento anestésico.
 - El manejo de los datos será exclusivo de los investigadores participantes, por lo que los resultados del estudio serán estrictamente confidenciales y exclusivamente para la academia.
 - La publicación de los resultados de esta investigación se preservará la exactitud de los resultados obtenidos.
4. Se respetarán cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg y el Informe Belmont

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 96 casos con una edad media de 44.1 ± 15 años (rango: 18 a 72 años). El diagnóstico más frecuente fue meningioma (47.9%, n=46), seguido de cavernoma (13.5%, n=13) y glioma (12.5%, n=12). Las características por grupo de dosificación de remifentanilo se resumen en la Tabla 1. La edad media de los pacientes fue significativamente menor en el grupo B (dosis total de remifentanilo > 3 mg) (35.4 vs 53.2 , $p < 0.001$).

Tabla 1. Características generales de los pacientes sometidos a cirugía neurológica con anestesia total endovenosa utilizando Remifentanil en Modelo Minto, INNyN, 2022.

| Característica | Dosis remifentanilo | | Global (n=96) | Valor de p |
|----------------------------|---------------------|------------------|------------------|---------------|
| | ≤ 3 mg (n=47) | > 3 mg (n=49) | | |
| Edad (años) | 53.2 ± 12.6 | 35.4 ± 12.0 | 44.1 ± 15.1 | <0.001 |
| Diagnóstico | | | | |
| Adenoma | 0, 0% | 2, 4.1% | 2, 2.1% | 0.529 |
| Astrocitoma | 2, 4.3% | 1, 2% | 3, 3.1% | |
| Cavernoma | 4, 8.5% | 9, 18.4% | 13, 13.5% | |
| Craneofaringioma | 0, 0% | 1, 2% | 1, 1% | |
| Gangliocitoma | 0, 0% | 1, 2% | 1, 1% | |
| Glioblastoma | 1, 2.1% | 1, 2% | 2, 2.1% | |
| Glioma | 8, 17% | 4, 8.2% | 12, 12.5% | |
| Hemangioblastoma | 1, 2.1% | 2, 4.1% | 3, 3.1% | |
| Malformación arteriovenosa | 3, 6.4% | 3, 6.1% | 6, 6.3% | |
| Meningioma | 24, 51.1% | 22, 44.9% | 46, 47.9% | |
| Metástasis | 2, 4.3% | 0, 0% | 2, 2.1% | |
| Oligodendroglioma | 1, 2.1% | 1, 2% | 2, 2.1% | |
| Quistes cerebelosos | 1, 2.1% | 0, 0% | 1, 1% | |
| Schwannoma | 0, 0% | 1, 2% | 1, 1% | |
| Tumor rabdoide | 0, 0% | 1, 2% | 1, 1% | |

Variables cuantitativas expresadas en media \pm desviación estándar, contraste de medias mediante prueba T-Student. Variables cualitativas expresadas en frecuencias absolutas y porcentajes, contraste de hipótesis mediante prueba chi-cuadrada

El 51% (n=49) de los pacientes recibieron una CPI > 3 mg de remifentanilo, y el restante 49% (n=47) una CPI ≤ 3 mg. La CPT mínima media global fue de 2.37 ± 0.66 (rango: 1.5 a 3.5 ng/mL) y la CPT máxima media global fue de 2.80 ± 0.63 ng/mL (rango: 1.8 a 4.5 ng/mL).

El bloqueo de escalpe fue efectuado en el 97.9% (n=94) de pacientes, ocupándose en todos los casos del grupo A y en 95.0% (n=47) del grupo B (p=0.162). El tipo de neuromonitoreo efectuado se resume en la Tabla 2, empleándose SEF y BIS en casi similar proporción de forma global, así como al estratificar por grupos (51% vs 49%, p=0.997), en todos los casos se mantuvieron a los pacientes con adecuados niveles de sedación en todo momento.

Tabla 2. Neuromonitoreo efectuado en los pacientes sometidos a cirugía neurológica con anestesia total endovenosa utilizando Remifentanil en Modelo Minto, INNyN, 2022.

| Neuromonitoreo | Dosis remifentanilo | | Global (n=96) | Valor de p |
|----------------|---------------------|---------------|---------------|------------|
| | ≤ 3 mg (n=47) | > 3 mg (n=49) | | |
| SEF | 24, 51.1% | 25, 51% | 49, 51% | 0.997 |
| Mínimo | 8 – 12 | 8 – 14 | 8 – 14 | |
| Máximo | 12 – 14 | 12 – 14 | 12 – 14 | |
| BIS | 23, 48.9% | 24, 49% | 47, 49% | 0.997 |
| Mínimo | 40 – 50 | 40 – 50 | 40 – 50 | |
| Máximo | 50 – 60 | 50 – 60 | 50 – 60 | |

El monitoreo hemodinámico por dosis empleada de remifentanilo y global resume en la Tabla 3. La ocurrencia de hipotensión y bradicardia ocurrió en mayor proporción de forma no significativa en los pacientes que recibieron una CPI > 3 mg; los pacientes que tuvieron bradicardia también presentaron hipotensión al minuto y 2 minutos, y de estos mismos algunos persistieron (n=5) con los mismos efectos hasta el minuto 5.

Tabla 3. Monitoreo hemodinámico a los 1,2 y 5 minutos de los pacientes sometidos a cirugía neurológica con anestesia total endovenosa utilizando Remifentanil en Modelo Minto, INNyN, 2022.

| Característica | Dosis remifentanilo | | Global (n=96) | Valor de p |
|------------------|---------------------|---------------|---------------|------------|
| | ≤ 3 mg (n=47) | > 3 mg (n=49) | | |
| FC 1 min | 70.7 ± 9.5 | 68.7 ± 9.1 | 44.1 ± 15.1 | 0.574 |
| Bradicardia | 4, 8.5% | 7, 14.3% | 11, 11.5% | 0.375 |
| PAM 1 min | 69.9 ± 6.4 | 69.9 ± 5.8 | | 0.999 |
| Hipotensión | 4, 8.5% | 7, 14.3% | 11, 11.5% | 0.375 |

| | | | | |
|------------------|------------|------------|-----------|-------|
| FC 2 min | 69.8 ± 9.1 | 71.3 ± 7.3 | | 0.406 |
| Bradicardia | 4, 8.5% | 7, 14.3% | 11, 11.5% | 0.375 |
| PAM 2 min | 69.7 ± 6.4 | 69.3 ± 6.5 | | 0.801 |
| Hipotensión | 4, 8.5% | 7, 14.3% | 11, 11.5% | 0.375 |
| FC 5 min | 72.7 ± 7.5 | 72.3 ± 7.3 | | 0.816 |
| Bradicardia | 2, 4.3% | 3, 6.1% | 5, 5.2% | 0.681 |
| PAM 5 min | 71.3 ± 5.5 | 69.9 ± 5.3 | | 0.224 |
| Hipotensión | 2, 4.3% | 3, 6.1% | 5, 5.2% | 0.681 |

FC: frecuencia cardiaca, PAM: presión arterial media. Variables cuantitativas expresadas en media ± desviación estándar, contraste de medias mediante prueba T-Student. Variables cualitativas expresadas en frecuencias absolutas y porcentajes, contraste de hipótesis mediante prueba chi-cuadrada

En la Figura 1 se aprecia la distribución de efectos adversos (hipotensión y bradicardia) acorde la edad del paciente y dosis total empleada de remifentanilo, identificándose que los casos se concentraron en el extremo superior derecho (mayor edad y dosis). El análisis de correlación entre la edad y dosis total de remifentanilo identificó una relación inversa negativa ($R = -0.459$, $p < 0.001$, $R^2 = 0.267$, Figura 2).

Figura 1. Distribución de casos que presentaron efectos adversos acorde edad y dosis total de remifentanilo empleada en pacientes sometidos a cirugía neurológica

con anestesia total endovenosa utilizando Remifentanil en Modelo Minto, INNyN, 2022.

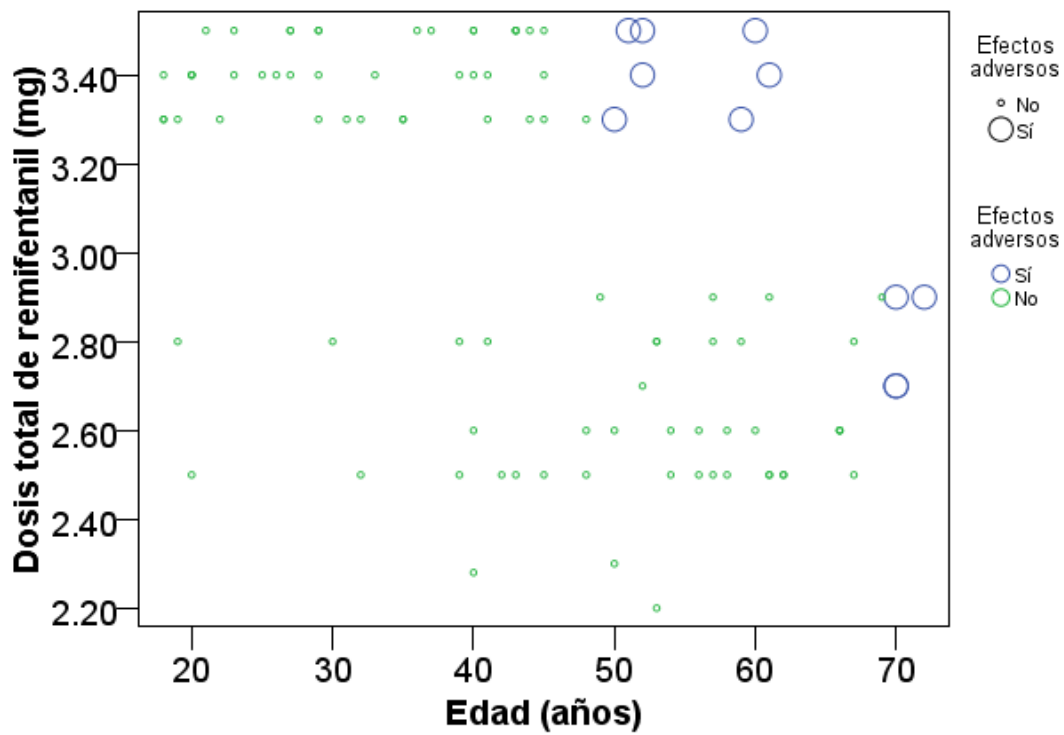
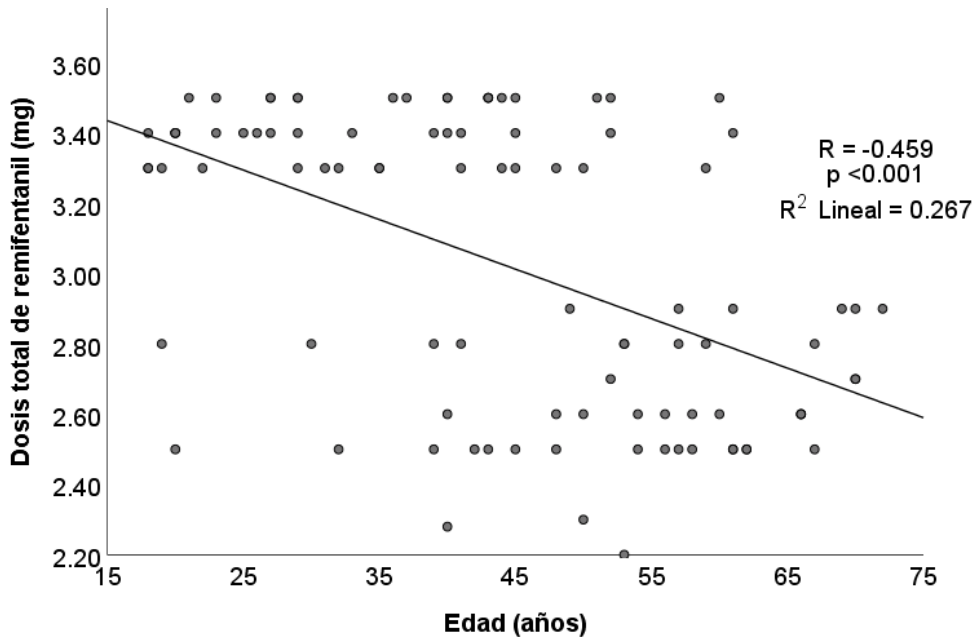


Figura 2. Correlación entre la edad y dosis total empleada de remifentanilo en pacientes sometidos a cirugía neurológica con anestesia total endovenosa utilizando Remifentanil en Modelo Minto, INNyN, 2022.



Se ejecutó un análisis de regresión logística binaria incluyendo ambas variables (edad y dosis de remifentanilo) a fin de identificar el impacto individual de cada una sobre la aparición de eventos adversos, el modelo explicó el 82% de la varianza (R^2 de Nagelkerke: 0.820, $p < 0.001$), apreciándose que la dosis total de remifentanilo fue la que contribuyó en mayor manera a explicar los eventos adversos.

Tabla 4. Análisis de regresión logística binaria de la edad y dosis de remifentanilo sobre la ocurrencia de eventos adversos en pacientes sometidos a cirugía neurológica con anestesia total endovenosa utilizando Remifentanil en Modelo Minto, INNyN, 2022.

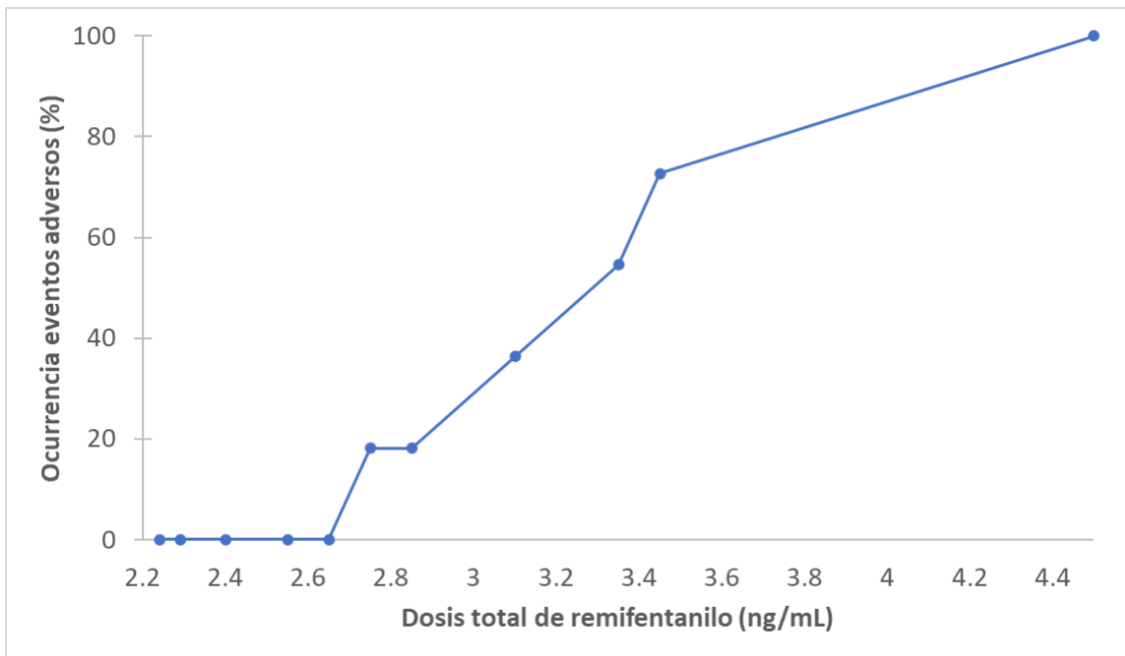
| Variable | Wald | Odds ratio | IC 95% | Valor de p |
|--|-------|---------------|-----------------------------|------------|
| Edad (años) | 8.952 | 1.712 | 1.204 – 2.435 | 0.003 |
| Dosis total de remifentanilo (mg) | 7.440 | 4,563,711.553 | 74.831 – 278,325,142,018.24 | 0.006 |
| (Constante) | 8.325 | 0.000 | | 0.004 |

Regresión logística binaria, método hacia atrás con razón de verosimilitud, R^2 de Nagelkerke: 0.820, $p < 0.001$

Por último, se trazó una curva (Figura 3) para determinar la dosis total óptima de remifentanilo y los puntos de corte a los cuales aparecen los eventos adversos, identificándose que a partir de los 2.7 ng/mL la ocurrencia de eventos adversos fue

del 18.2%, 37% a 3.1 ng/mL, 54.5% a 3.35 ng/mL, 72.7% a 3.45 ng/mL y del 100% ante 4.5/mL o superiores.

Figura 3. Ocurrencia de eventos adversos por dosis total de remifentanilo en pacientes sometidos a cirugía neurológica con anestesia total endovenosa utilizando Remifentanil en Modelo Minto, INNyN, 2022.



DISCUSIÓN

En el estudio ha sido posible evaluar en una reducida muestra poblacional la dosis óptima mínima de Remifentanil y su repercusión en el control hemodinámico del paciente, al emplear un opiáceo de acción ultra corta, durante la cirugía neurológica

Muchos autores han demostrado que Remifentanil puede inducir una caída en la Frecuencia cardiaca y la tensión arterial en adultos, el mecanismo por el cual se produce este efecto es mediado por disminución central del tono simpático y vagal. Estos efectos son causados por disminución de las resistencias vasculares sistémicas o en el gasto cardiaco, alteración en los mecanismos barorreflejos y depresión de la contractilidad miocárdica.

La dosis de remifentanil en nuestros pacientes se ajustó a un rango terapéutico correspondiente 3 ng/ml y 4 ng/ml respectivamente, para lograr una inducción estable a un plano anestésico adecuado. El 100% de los pacientes se mantuvo en un valor de BIS inferior a 60 y un SEF en EEG menor de 14, por lo que se corroboró un adecuado nivel de sedación de acuerdo con los métodos de neuromonitoreo empleado, como se puede ver en la Tabla 2.

En nuestro estudio observamos una caída máxima de 11.5% en la frecuencia cardiaca y de 11% en la tensión arterial.

Como se evidenció en la tabla 3, las mediciones seriadas al 1, 2 y 5 minutos, observándose cambios hemodinámicos entre los grupos A y B, que recibieron dosis de 3 ng/ml y 4 ng/ml, respectivamente, si bien fueron mayores los números y proporción en el grupo de dosis altas, se estratificaron los casos que presentaron cambios hemodinámicos como la hipotensión o bradicardia, sin encontrarse diferencia estadísticamente relevante, es decir, fue azaroso.

En este protocolo, se observó que los pacientes con bradicardia también presentaron hipotensión. Dentro de los casos con variaciones en el perfil hemodinámico, la tendencia en ellos fue que presentaron los eventos al minuto 1 también al minuto 2, aunque y solo una proporción de ellos permaneció hasta el minuto 5. Esto es relevante ya que se infiere que si se presenta un evento adverso hemodinámico al emplear remifentanilo, éstos son identificados de forma inmediata, estableciendo un perfil farmacocinético de seguridad durante el período transanestésico.

La figura 1 es una adaptación al grupo de burbujas, en el eje X es la edad del paciente, en el Y la dosis de anestesia y cada punto verde es un caso, y los círculos azules representan los eventos adversos, visualmente nos ayuda a ver que los eventos estuvieron en casos de edad avanzada. Los que tenían entre 50 y 60 años y dosis altas (4 ng/ml), y otro subgrupo de más de 60 años (cercana a 70 años) a dosis bajas. Por lo que puede inferir que la dosis y la edad, están relacionados. Es

probable que los requerimientos de Remifentanil varíen con la edad del paciente por las diferencias en cuanto a volumen de distribución y aclaramiento.

Estudiando esta posible correlación entre ambas variables, es decir, identificar si están relacionadas, se muestra la figura 2 evidenciando esta correlación, concluyendo que a mayor edad de los pacientes, la dosis de Remifentanil que se empleo fue menor, obteniendo un R de -0.459, es decir una relación negativa moderada, por cada unidad que sube la edad, la dosis disminuye en 0.459 veces.

Al saber que existe una relación entre edad y dosis, el siguiente paso para saber cual de las 2 variables está impactando en la presencia de los eventos adversos, se realizó un regresión logística binaria, generando un modelo que se muestra en la tabla 4. Enfocandonos en la columna Odds ratio (OR) podemos interpretar que al aumentar en la edad (años), el riesgo de evento adverso fue 1.712 veces mayor (valor del OR), y en cambio cada cambio en la dosis de remifentanilo (ng/mL) incrementó el riesgo de evento en 4,563,711.553 veces, es decir, en absoluto el predictor de evento fue remifentanilo.

Buscando prevenir variaciones hemodinamicas significativas, manteniendo en todo momento un nivel de profundidad anestésica óptima guiada por Neuromonitoreo, trazamos una curva COR, que es la Figura 3, en la cual se traza en X las dosis empleadas y en Y la cantidad de eventos adversos, en la que a partir de 2.7 ng/mL se presentan eventos hemodinamico. Por lo tanto estos datos sugieren que a mayor dosis, existieron mayor cantidad de eventos adversos, por tanto, se recomendaría que las dosis empleadas en cirugía neurológicas sean menores a 2.7 ng/mL.

CONCLUSIONES

En este estudio se pudo comprobar que son necesarias dosis de concentración plasmática menores en Cirugía Neurológica en comparación con las dosis ya descritas para otro tipo de cirugías.

Hasta el momento no se ha podido establecer con certeza una dosis óptima mínima de Remifentanil en cirugía Neurológica, sin embargo este trabajo sugiere que el empleo de dosis menores a 3 ng/ml, son efectivas para un nivel de profundidad anestésica adecuada en este tipo de procedimientos, con menor incidencia de eventos hemodinámicos.

En los pacientes del grupo A (menor concentración plasmática) hubo una reducción del consumo total de Remifentanil de hasta un 28%, sin comprometer la efectividad del fármaco, y con menor variación de la respuesta cardiovascular, siendo también un mejor empleo de los recursos hospitalarios otorgados, así como disminuyendo costos.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Los datos aportados por el estudio son preliminares, por lo que será necesario ampliar la muestra poblacional para corroborar dichas observaciones y poder comprobar que la dosis óptima mínima recomendada de Remifentanil en cirugía neurológica efectivamente corresponda a lo encontrado en este protocolo.

Otro sesgo que no habían sido contemplados inicialmente en este estudio es que no se cuenta con otro monitoreo para valorar nocicepción, solo la variables hemodinamicas descritas.

BIBLIOGRAFIA

1. Berro, L. F., & Rowlett, J. K. (2020). GABAA Receptor Subtypes and the Reinforcing Effects of Benzodiazepines in Remifentanil-Experienced Rhesus Monkeys. *Drug and Alcohol Dependence*, 213. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108076>
2. Cheryl, L., Westmoreland, M. D., Hoke, J. F., & Sebel, P. (1993). Pharmacokinetics of Remifentanil (GI87084B) and Its Major Metabolite (GI90291) in Patients Undergoing Elective Inpatient Surgery. *Anesthesiology*, 893–903.
3. Dershwitz, M., Randel, G. I., Rosow, C. E., Fragen, R. J., Connors, P. M., Librojo, E. S., Shaw, D. L., Peng, A. W., & Jamerson, B. D. (1995). Initial Clinical Experience with Remifentanil, a New Opioid Metabolized by Esterases. <http://journals.lww.com/anesthesia-analgesia>
4. Egan, T. D. (1995). Remifentanil Pharmacokinetics and Pharmacodynamics A Preliminary Appraisal. In *DRUG DISPOSITION Clin. Pharmacokinet* (Vol. 29, Issue 2).
5. Eleveld, D. J., Colin, P., Absalom, A. R., & Struys, M. M. R. F. (2020). Target-controlled-infusion models for remifentanil dosing consistent with approved recommendations. *British Journal of Anaesthesia*, 125(4), 483–491. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.05.051>
6. Ferreira, A. L., Correia, R., Vide, S., Ferreira, A. D., Kelz, M. B., Mendes, J. G., Nunes, C. S., & Amorim, P. (2020). Patterns of Hysteresis between Induction and Emergence of Neuroanesthesia Are Present in Spinal and Intracranial Surgeries. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 32(1), 82–89. <https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000559>
7. Glass, P. S. A. (1995). Review Articles Remifentanil: A New Opioid.
8. Hans, P., Bonhomme, V., Born, J. D., Maertens De Noordhoudt, A., Brichant, J. F., & Dewandre, P. Y. (2000). Target-controlled infusion of propofol and remifentanil combined with bispectral index monitoring for awake craniotomy.
9. Harkouk, H. (2018). Farmacología de los opioides. *EMC - Anestesia-Reanimación*, 1–24. [https://doi.org/10.1016/s1280-4703\(18\)89443-9](https://doi.org/10.1016/s1280-4703(18)89443-9)
10. Jawad Al-khayat, D. H., & Jabbar Al-Hasnawi, S. M. (2021). Comparison Study of Remifentanil and Lidocaine Effect on Hemodynamic Stability during Endotracheal Intubation in Karbala, Iraq. In *Karbala J. Med* (Vol. 14, Issue 1).
11. Lee, C. Z., & Poon, C. C. M. (2021). An Update of Neuroanesthesia for Intraoperative Brain Mapping Craniotomy. *Neurosurgery*. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyab022>
12. Sanjay, R., Patel, S., & Spencer, C. M. (1996). New Drug Profile.

13. Susano, M. J., Vide, S., Ferreira, A. D., & Amorim, P. (2021). Effects of varying remifentanil concentrations on Analgesia Nociception Index® under propofol: an observational study. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 35(1), 199–205. <https://doi.org/10.1007/s10877-020-00457-3>
14. Thompson, J. P., & Rowbotham, D. J. (1996). Remifentanil- an opioid for the 21st century.
15. Van den Berg, J. P., Absalom, A. R., Venema, A. M., Kalmar, A. F., van Amsterdam, K., Hannivoort, L. N., Proost, J. H., Meier, S., Scheeren, T. W. L., Struys, M. M. R. F., & Vereecke, H. E. M. (2021a). Comparison of haemodynamic and electroencephalographic-monitored effects evoked by four combinations of effect-site concentrations of propofol and remifentanil, yielding a predicted tolerance to laryngoscopy of 90%. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 35(4), 815–825. <https://doi.org/10.1007/s10877-020-00540-9>