



GMD

Facultad Cs. Médicas
Biblioteca



TFEM2470



**Universidad Nacional de Rosario
Facultad de Ciencias Médicas
Carrera de Posgrado de Especialización en Anestesiología**

**Modificaciones cardiovasculares durante la inducción
anestésica de remifentanilo en infusión continua vs
infusión continua más bolo**

Alumno: Cornalis Bouzo, Nazareno Cruz¹

Tutora: Ciancio, Mariana²

Cotutora: Becher, Nicolás³

CENTRO FORMADOR: Hospital Escuela Eva Peron

AÑO 2023

¹ Médico. Alumno de la Carrera de Posgrado de Especialización en Anestesiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario.

² Especialista en Anestesiología. Docente Estable de la Carrera de Posgrado de Especialización en Anestesiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario

³ Especialista en Anestesiología. Docente Estable de la Carrera de Posgrado de Especialización en Anestesiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario.

RESUMEN

Un inadecuado control de la respuesta simpática a la laringoscopia directa está asociado a eventos cardiovasculares adversos. El remifentanilo es una droga que posee propiedades idóneas para atenuar dicha respuesta, no obstante, la presencia de bradicardia e hipotensión dosis dependiente está asociado al uso de la misma, existiendo escasa evidencia que compare los efectos de distintos esquemas de administración. Este estudio compara modificaciones cardiovasculares de dos esquemas de administración de remifentanilo y su efectividad para lograr la intubación traqueal, en términos de aquel que logre adecuado control de actividad simpática, con menores variaciones sobre la frecuencia cardíaca y presión arterial. Material y métodos: se realizó un estudio clínico, prospectivo, aleatorizado y comparativo que incluyó 40 pacientes normotensos de 20 a 50 años, ASA I y II de ambos sexos, aleatorizados en dos grupos; grupo Infusión continua (IC) que recibió una infusión de remifentanilo a 0.3 ug/kg/minuto durante 5 minutos, seguido de 0.1 ug/kg/min luego de intubación traqueal, vs; grupo infusión continua más bolo (ICB), que recibió una infusión basal de remifentanilo a una tasa de 0.1 ug/kg/min, seguido de un bolo de 1 ug/kg 2 minutos previos a la laringoscopia. Se registró la frecuencia cardíaca, presión arterial media y BIS durante la inducción. Resultados: el grupo IC presentó mayores disminuciones de TAM en todas las etapas. La FC y el valor de BIS mostro resultados similares con ambos esquemas. Conclusión: el grupo ICB presentó menores variaciones hemodinámicas, con diferencias no significativas. Ambos esquemas fueron seguros y efectivos en controlar la respuesta simpática a la intubación traqueal directa.

PALABRAS CLAVE

Remifentanilo, anestesia general, intubación traqueal, respuesta hemodinámica, TIVA, anestesia intravenosa, bolo, infusión continua

ÍNDICE

RESUMEN	2
PALABRAS CLAVE	2
INTRODUCCION	4
MATERIAL Y METODOS	5
RESULTADOS	7
DISCUSION	10
CONCLUSIÓN	13
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	14

INTRODUCCIÓN

El período peri intubación, dentro del cual se busca asegurar la vía aérea mediante laringoscopia e intubación traqueal, acarrea una respuesta hemodinámica intensa, secundaria a la activación del sistema simpático¹. Si esta respuesta es mal controlada durante dicho período, puede llevar a resultados postoperatorios adversos². La taquicardia e hipertensión secundarias a una inadecuada selección de tipo o dosis de fármacos administrados, se asocian a complicaciones como cardiopatía isquémica, arritmias e hipertensión endocraneana en individuos susceptibles². Varias estrategias farmacológicas son utilizadas para el control de dichas respuestas, entre las que se destaca la utilización de anestésicos locales e inhalatorios, bloqueantes de los canales de calcio, beta bloqueantes, dexmedetomidina y opioides¹⁻⁴. Dentro de este último grupo, se distingue el remifentanilo, un opioide de alta potencia, y acción ultracorta, características que lo hacen efectivo y de fácil titulación en la práctica diaria⁴. Su rápido comienzo de acción ($t_{1/2}$ Keo 1 – 1,5 minutos) permite alcanzar los objetivos terapéuticos en corto tiempo⁵; no obstante, para alcanzar una concentración a sitio efecto más rápidamente, puede infundirse a velocidades más altas, o inyectarse en bolos a dosis determinadas⁶. En cuanto a efectos adversos relacionados con el modo de administración en bolos, es importante mencionar la rigidez muscular que dificulte la ventilación del paciente. Sobre este punto es preciso mencionar, que, en diversos estudios realizados, no se ha reportado dicho evento en pacientes en los que se utilizaron dosis menores a 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso y con tiempos de inyección no menores de 30¹² o 10 segundos⁶ inclusive, siendo el riesgo aún menor en quienes se administró el remifentanilo posterior a la infusión del hipnótico seleccionado⁶. Dichos aspectos, fueron tenidos en cuenta al plantear la modalidad, dosis y velocidad de inyección de drogas a realizar en este estudio. En cuanto a los efectos adversos cardiovasculares, hipotensión (definida como una tensión arterial media menor a 60 mmHg) y bradicardia (frecuencia cardíaca $<$ o igual a 40) se presentan hasta en un 10% de los casos⁷, siendo éstos, dosis dependientes⁹, debiendo efectuar las correcciones terapéuticas pertinentes, en caso de bradicardia o hipotensión significativa⁸. La evidencia sobre las modificaciones cardiovasculares secundarias a los distintos modos de administración de remifentanilo es escasa, y si bien comparan respuesta hemodinámica de distintos esquemas de infusión, no lo hacen utilizando dosis totales de droga comparables⁹, resultando poco claro, cual método podría ser mejor para alcanzar los objetivos terapéuticos durante el breve período de tiempo de la inducción anestésica. Para

ello, contamos con el índice biespectral (BIS), un sistema de neuromonitoreo, que de forma no invasiva permite medir el efecto de los anestésicos a nivel de la corteza cerebral¹⁰, brindando de manera sencilla valores numéricos, que en el rango de 40 a 60 (adecuados al plano de anestesia general buscado) permite titular las drogas utilizadas de manera más precisa, evitando los efectos deletéreos de la sub o sobredosificación¹¹.

En este estudio, se pretende demostrar que la infusión basal de remifentanilo, asociada a la posterior inyección de una dosis de carga en bolo, es un esquema de infusión más efectivo que la infusión continua para llevar a cabo el procedimiento. La efectividad se valorará en términos de aquel que logre un adecuado control de la respuesta simpática posterior a la intubación traqueal bajo visión directa, con menores rangos de variación sobre la frecuencia cardíaca y presión arterial de los pacientes y con valores de BIS adecuados al plano anestésico buscado. Como objetivo general se busca comparar las modificaciones cardiovasculares durante la inducción anestésica con remifentanilo en infusión continua vs remifentanilo en infusión continua más bolo, utilizando las mismas dosis totales en ambos grupos. El objetivo específico es analizar la efectividad en bloquear la respuesta simpática a la laringoscopia e intubación traqueal a través de la medición del BIS durante los distintos momentos de la inducción anestésica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Luego de la aprobación del protocolo por el comité de docencia e investigación del Hospital Eva Perón, se realizó un estudio experimental prospectivo, aleatorizado entre los meses de abril y agosto de 2023.

El trabajo incluyó 40 pacientes entre 20 y 50 años de edad, normotensos, programados para cirugía electiva bajo anestesia general, estado físico de la American Society of Anesthesiologist (ASA) clase I y II, de ambos sexos, con la firma previa del consentimiento informado

Como criterios de exclusión se consideró aquellos pacientes en los que fuera necesario más de un intento de laringoscopia, los sujetos que hubieran recibido premedicación con benzodiazepinas u otro tipo de opioides, aquellos pacientes que presenten un valor de BIS menor a 40 luego de inducir el estado anestésico y aquellos que declaren su negativa para formar parte del estudio.

Los pacientes fueron asignados en dos grupos de acuerdo a una lista de aleatorización, generada por una persona ajena al estudio. Dichos grupos se diferenciaron por el modo de administración del remifentanilo:

Grupo IC: de remifentanilo en infusión continua (IC), recibió una tasa de infusión de remifentanilo a 0.3 ug/kg/minuto durante 5 minutos desde el inicio de la preoxigenación con oxígeno al 100%, seguido de 0.1 ug/kg/min de la infusión luego de la intubación traqueal;

Grupo ICB: Remifentanilo en IC más bolo intravenoso (ICB), recibió una combinación de infusión basal de remifentanilo a una tasa de 0.1 ug/kg/min desde el inicio de la preoxigenación, seguido de un bolo de 1 ug/kg administrado por medio de bombas de jeringa y luego de la administración del relajante muscular y el propofol (2 minutos antes de la laringoscopia)

Los participantes de ambos grupos, fueron monitorizados con oximetría de pulso, electrocardiografía continua, presión arterial no invasiva registrada en cada minuto y sensor de BIS colocado y registrando desde el inicio de la preoxigenación con oxígeno al 100%.

Un residente de anestesiología se encargó de administrar las drogas y realizar la intubación traqueal, mientras que el anestesiólogo a cargo de la cirugía registró los datos obtenidos.

La anestesia general se suministró por medio de 2 bombas de jeringa, configuradas en modo velocidad (ml/hora), a través de la infusión de remifentanilo preparado en una dilución de 20 µg/ml (1 mg de remifentanilo en 50 ml de solución fisiológica) desde el inicio de la preoxigenación en ambos grupos, la hipnosis fue obtenida con propofol 1% (1 – 2 mg/kg) hasta lograr pérdida de respuesta al estímulo verbal y buscando un valor objetivo de BIS entre 40 y 60, mientras que el bloqueo neuromuscular se administró en forma manual, con rocuronio a 0.6 mg/kg posterior a la hipnosis del paciente. La intubación traqueal fue realizada mediante laringoscopia directa con rama Macintosh, 4 minutos luego de la administración del propofol y el bloqueante neuromuscular.

Las bombas de infusión utilizadas fueron de jeringa, modelos Injectomat TIVA Agilia de Fresenius Kabi®. Las drogas para inducir la anestesia general fueron Remifentanilo Kabi (Fresenius Kabi®), con la dilución antes mencionada dispuesta en *jeringa* Injectomat de

50 ml (Fresenius Kabi®) conectadas con líneas de infusión a la vía periférica del paciente. Para lograr la hipnosis se utilizó propofol 1% de Fresenius Kabi (Fresofol®) y el Rocuronio ESMERON® MSD (50 mg/5 ml). Se utilizó el sistema de neuromonitoreo de Índice Biespectral (BIS – COVIDIEN®).

La frecuencia cardíaca (FC) y tensión arterial media (TAM) se midieron en estado basal, antes de la intubación (T0), postintubación (T1) y a los 5 minutos de haber realizado la misma (T2); mientras que el valor de BIS se registró en T0, T1 y T2. Todos los datos se registraron en una tabla confeccionada para tal fin. En caso de presentarse hipotensión (TAM < 60) y/o bradicardia (FC < a 50/minuto) se realizó tratamiento con etilefrina en bolos de 1 o 2 mg según necesidad, registrando en estos casos la dosis realizada.

Todas las variables evaluadas fueron registradas en una ficha confeccionada para tal fin.

Análisis estadístico

Se presenta el promedio acompañado del desvío estándar (DE) para describir las variables continuas, mientras que las variables categóricas se describen con frecuencias y porcentajes. La comparación entre los grupos se realizó mediante el test U de Mann-Whitney (al no verificarse el supuesto de normalidad mediante el test de Kolmogorov-Smirnov) y del test de independencia Chi-cuadrado, según correspondiera. El nivel de significación utilizado fue del 5%. Para el procesamiento se utilizó R Core Team (2023)¹⁹.

RESULTADOS

El estudio incluyó 40 individuos, sin diferencias significativas de edad y sexo entre ambos grupos (Tabla I). Del total de pacientes, 3 fueron excluidos del estudio ya que presentaron valores de BIS menores a 40 durante la inducción, de ellos 1 se presentó en el grupo IC y 2 en el grupo ICB. En todos los pacientes se logró una intubación traqueal efectiva en el primer intento.

Tabla I – Distribución de pacientes según edad, sexo y exclusión

	Grupo IC (n=20)	Grupo ICB (n=20)	P-value
Sexo femenino, n (%)	12 (60%)	10 (50%)	0,5250 ¹
Edad , media (DE)	38,6 (7,8)	36,1 (7,6)	0,3096 ²
Excluido , n (%)	1 (5%)	2 (10%)	0,5483 ¹

¹Test de independencia Chi-cuadrado; ²Test U de Mann-Whitney

La Tabla II refleja las modificaciones cardiovasculares de cada grupo, observando que la presencia de hipotensión y bradicardia fue apenas superior en el grupo IC vs grupo ICB, siendo dicha diferencia no significativa.

Tabla II – Evaluación de la presencia de bradicardia y/o hipotensión y necesidad de tratamiento en cada grupo.

	Grupo IC (n=19)	Grupo ICB (n=18)	P-value
Bradicardia , n (%)	2 (10%)	1 (6%)	0,5798 ¹
Hipotensión , n (%)	3 (16%)	1 (6%)	0,3163 ¹
Dosis de etilefrina administrada , n/total			-
1 mg	1/3	1/1	
2 mg	2/3	0/1	

¹Test de independencia Chi-cuadrado

La FC registrada en ambos grupos fue similar en la etapa T0 y T1 del estudio, pero sí se observó una diferencia mayor en el grupo IC en T2 (p = 0,0385) (Figura 1).

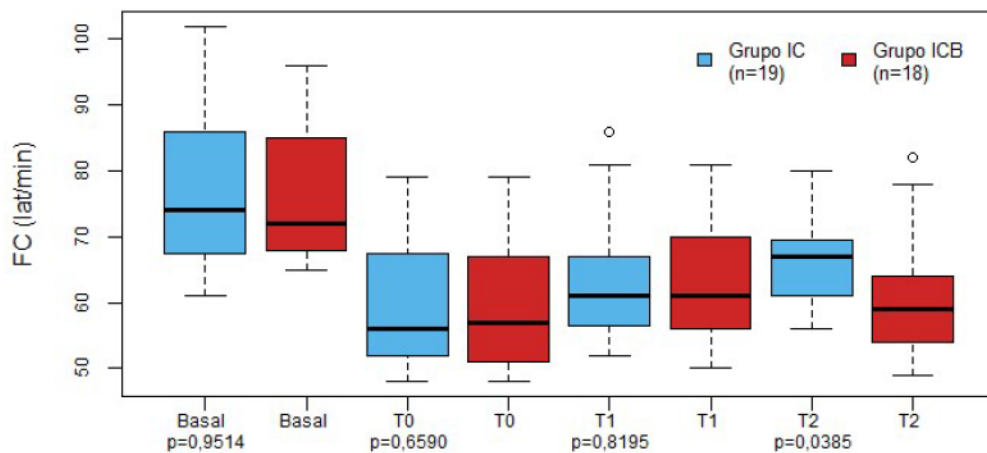


Figura 1 – FC en cada uno de los momentos de evaluación, según grupo. p: probabilidad asociada al test U de Mann-Whitney.

En cuanto a la TAM, se registraron diferencias entre ambos grupos, evidenciando valores significativamente más bajos en el grupo IC en los 3 momentos de la inducción anestésica (Figura 2).

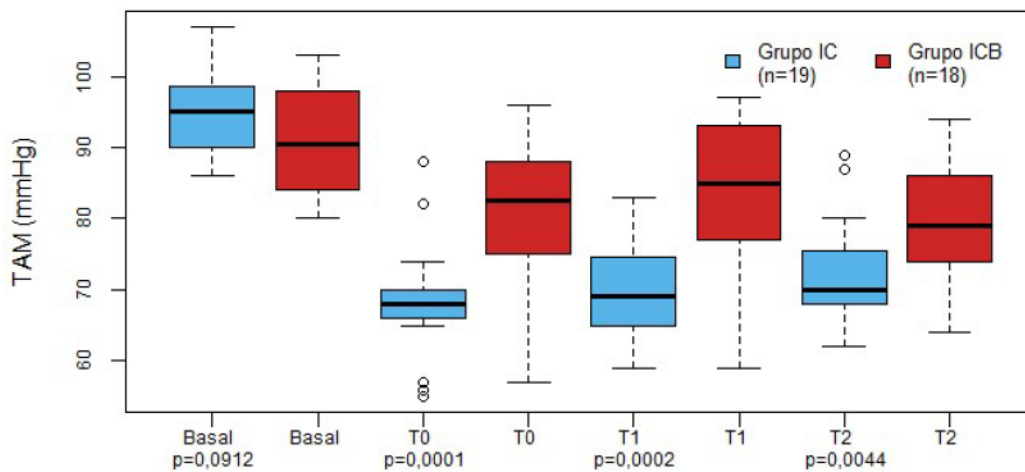


Figura 2 – TAM en cada uno de los momentos de evaluación, según grupo. p: probabilidad asociada al test U de Mann-Whitney.

El BIS mostró valores significativamente más bajos en el grupo IC durante la etapa T0 y T1, excepto en T2 donde en ambos grupos los valores tendieron a equipararse (p = 0,6260) (Figura 3).

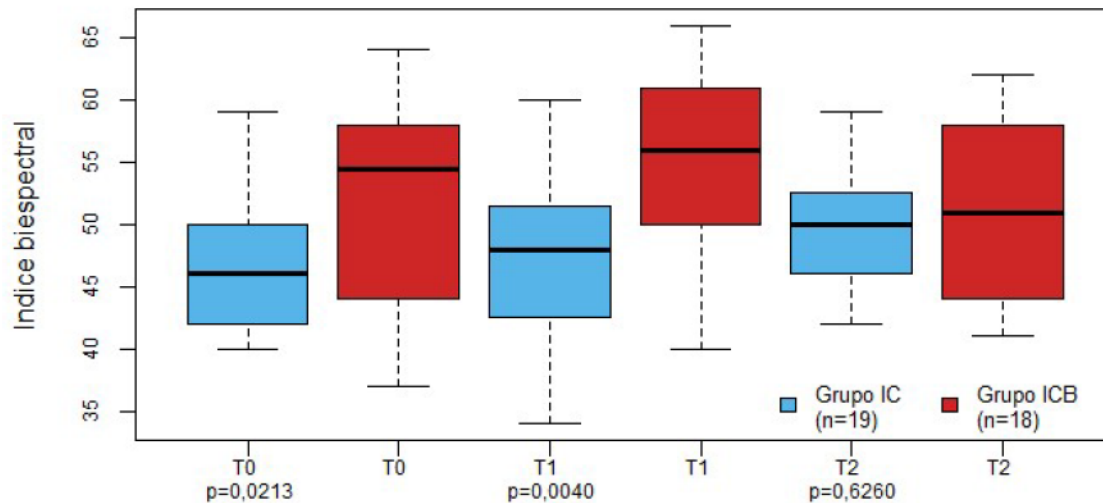


Figura 3 – BIS en cada uno de los momentos de evaluación, según grupo. p: probabilidad asociada al test U de Mann-Whitney

DISCUSIÓN

En el presente estudio se evaluaron las modificaciones cardiovasculares durante la inducción anestésica y post laringoscopia de dos esquemas de infusión de remifentanilo con dosis equipotentes.

Los pacientes bajo ICB mostraron menores variaciones hemodinámicas, aunque las diferencias entre ambos esquemas no fueron clínicamente significativas. A diferencia de lo obtenido por Toyooki Maruta⁹, se observó que el grupo IC presentó mayor disminución de la TAM durante los minutos previos a la laringoscopia y la intubación traqueal (T0), como así también en T1 y T2 resultando menor esta variación en el grupo ICB. La FC presentó resultados similares con ambos esquemas en la etapa T0 y T1, con un aumento de la misma en el grupo IC en T2. Las diferencias encontradas podrían atribuirse a que en este trabajo, la dosis aplicada en bolo fue única, mientras que en el trabajo antes citado⁹, el bolo fue realizado en dos inyecciones y en forma más precoz, con mayor tiempo de exposición a concentraciones más altas de remifentanilo durante mayor tiempo, similar a las del grupo que recibió IC a 0.3 gamas de la droga. Pese a estas diferencias, los valores obtenidos de FC y TAM en T1 y T2 en ambos grupos, evidencian que los dos esquemas y dosis utilizadas fueron efectivos en el control de la respuesta simpática.

Del total de pacientes incluidos en el estudio, la prevalencia total de bradicardia y/o hipotensión con el uso de estas dosis de remifentanilo fue del 11%, correlacionándose

estos valores con los hallados por Komatsu et al¹⁵. De ellos, todos recibieron tratamiento con etilefrina.

En relación al evento hipotensión, encontramos un sesgo en el estudio, ya que al registrar el evento como tal a partir de valores absolutos de TAM, no se cuantifican los resultados de aquellos individuos que aun teniendo valores superiores al punto de corte definido (60 mmHg), presentan disminuciones mayores al 20% respecto de su TAM basal, lo cual también se encuentra relacionado a eventos cardiovasculares y neurológicos desfavorables tal como menciona en la revisión sistemática realizada por Wesselink et al⁷. En este aspecto, cabe destacar que en el trabajo tampoco se registró el tiempo que duraba la hipotensión, otro de los factores clave relacionados a este tipo de eventos⁸, sugerimos esto sea tenido en cuenta para futuras investigaciones.

En concordancia con lo hallado por Casati et al¹⁰, reportamos un adecuado control hemodinámico y bajo riesgo de hipotensión con remifentanilo utilizado en bolo a razón de 1 ug/kg para realizar una intubación traqueal efectiva.

Por otro lado, haber registrado el estado anestésico buscado en los pacientes a través del índice bispectral⁶ resultó valioso, este dato no había sido utilizado por algunos de los autores antes mencionados^{10, 15}. Si bien las diferencias obtenidas en el valor de BIS durante las distintas etapas del trabajo no fueron clínicamente significativas entre ambos grupos, los valores obtenidos en el grupo IC, fueron esperablemente más bajos durante T0 y T1. Estos resultados se atribuyen a que en dichas etapas las cantidades totales de remifentanilo administrado eran mayores vs el grupo ICB. Estos resultados concuerdan con lo hallado por Ferreira et al¹⁸, donde reportan una reducción del BIS luego de la adición de remifentanilo a la infusión de propofol. Por otro lado, el haber obtenido valores de BIS dentro del rango adecuado a anestesia general en T1 y T2 en ambos grupos, pone de manifiesto que en el control del estímulo nociceptivo los dos esquemas se mostraron efectivos. Además, conocer con certeza la profundidad anestésica lograda, en este caso junto a la coadministración de propofol, permitió realizar una medición de resultados que no fue sesgada por sobre o subdosificación del agente hipnótico seleccionado¹¹.

Ateniendo a las recomendaciones mencionadas por Richardson et al¹³, no se reportaron eventos adversos como rigidez de la pared torácica ni dificultades en la ventilación en ninguno de los pacientes tratados en el grupo ICB. Para ello se tuvo en cuenta realizar el bolo de remifentanilo, luego de haber administrado el hipnótico y el relajante muscular como menciona en su trabajo¹³.

Como contrapartida, una de las limitaciones que mostró el trabajo es un reducido tamaño de la muestra sobre las que se hicieron las mediciones, sobre lo cual sería deseable ampliar en nuevas investigaciones.

CONCLUSIÓN

En conclusión, este estudio demostró que los pacientes tratados con ICB presentaron menores variaciones de TAM durante la inducción anestésica, con menores eventos de hipotensión reportados vs grupo control. La FC fue similar con ambos esquemas en las distintas etapas del estudio. En ninguno de los dos esquemas las diferencias fueron clínicamente significativas. Ambos se mostraron efectivos en controlar la respuesta simpática a la intubación traqueal bajo visión directa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Cassai A, Boscolo A, Geraldini F, Zarantonello F, Pettenuzzo T, Pasin L, Iuzzolino M, Rossini N, Pesenti E, Zecchino G, Sella N, Munari M, Navalesi P. Effect of dexmedetomidine on hemodynamic responses to tracheal intubation: A meta-analysis with meta-regression and trial sequential analysis. *J Clin Anesth.* 2021; 72:110287. doi: 10.1016/j.jclinane.2021.110287. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33873003.
2. Mendonca FT, et al. Os efeitos da lidocaína e do sulfato de magnésio na atenuação da resposta hemodinâmica à intubação orotraqueal: estudo unicêntrico, prospectivo, duplamente encoberto e aleatorizado.
3. Servin FS, Billard V. Remifentanil and other opioids. *Handb Exp Pharmacol.* 2008; 182:283–311.
4. O'Hare R, McAtamney D, Mirakhur RK, Hughes D, Carabine U. Bolus dose remifentanil for control of haemodynamic response to tracheal intubation during rapid sequence induction of anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1999;82(2):283-5. doi: 10.1093/bja/82.2.283. PMID: 10365011.
5. Patel, S.S., Spencer, C.M. Remifentanil. *Drugs* 52, 417–427 (1996). <https://doi.org/10.2165/00003495-199652030-00009>
6. Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M. The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg.* 2000 ;90(1):161-7. doi: 10.1097/00000539-200001000-00034. PMID: 10624998..
7. Wesselink EM, Kappen TH, Torn HM, Slooter AJC, Van Klei WA. Intraoperative hypotension and the risk of postoperative adverse outcomes: a systematic review. *British Journal of Anaesthesia.* 2018: 1-16. (PubMed) DOI: [10.1016/j.bja.2018.04.036](https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.04.036)

8. Weinberg et al. *BMC Anesthesiology* (2022) 22:69 <https://doi.org/10.1186/s12871-022-01605-9>. Reported definitions of intraoperative hypotension in adults undergoing non-cardiac surgery under general anaesthesia: a review. *BMC Anesthesiology*. 2022; 22:69 <https://doi.org/10.1186/s12871-022-01605-9>
9. Maruta T, Kodama Y, Tanaka I, Shirasaka T, Tsuneyoshi I. Comparison of the effect of continuous intravenous infusion and two bolus injections of remifentanil on haemodynamic responses during anaesthesia induction: a prospective randomised single-centre study. *BMC Anesthesiol* [Internet]. 2016; 1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12871-016-0275-1>
10. Casati A, Fanelli G, Albertin A, Deni F, Danelli G, Grifoni F, et al. Small doses of remifentanil or sufentanil for blunting cardiovascular changes induced by tracheal intubation : a double-blind comparison. 2001;108–12.
11. Oliveira CRD, Bernardo WM, Nunes VM. Benefit of general anesthesia monitored by bispectral index compared with monitoring guided only by clinical parameters. Systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Anesthesiol* [Internet]. 2017;67(1):72–84. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2015.09.001>
12. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet*. 2004 May 29;363(9423):1757–63. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16300-9. PMID: 15172773.
13. Richardson SP, Egan TD. The safety of remifentanil by bolus injection. *Expert Opin Drug Saf*. 2005; 4(4):643–51.
14. Escobar-Escobar NF, Olvera-Morales G, Martínez-Segura RT, Silva-Jiménez A. Condiciones de la intubación endotraqueal y efectos hemodinámicos, en población mexicana con diferentes dosis de remifentanilo en perfusión. *Rev Mex Anesthesiol*. 2008; 31(4):263–70.
15. Komatsu,1,2 A. M. Turan, et al. Remifentanil for general anaesthesia: a systematic review. *Anaesthesia* 2007; doi:10.1111/j.1365-2044.2007.05221.x

16. Talmage D.E. Remifentanil Pharmacokinetics and Pharmacodynamics A Preliminary Appraisal. *Clinical Pharmacokinetics* 1995. doi: 10.2165/00003088-199529020-00003

17. Wiel E, Davette M, Carpentier L, Fayoux P, Erb C, Chevalier D, et al. Comparison of remifentanil and alfentanil during anaesthesia for patients undergoing direct laryngoscopy without intubation. *2003; 91(3):421–3.*

18. 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(4):305–310. - doi: 10.1017/S0265021505001997 PubMed

19. R Core Team (2023). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>