



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

**Monitoreo de la nocicepción durante la inducción
anestésica a través del Índice qNOX y sus
modificaciones por la administración endovenosa de
remifentanilo vs remifentanilo más fentanilo**

Alumno: Ciaffaroni, Enzo¹

Tutora: Ciancio, Mariana²

CENTRO FORMADOR: Hospital Provincial de Rosario

AÑO 2024

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.



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

Trabajo Final

TÍTULO

**“Monitoreo de la nocicepción durante la inducción anestésica
a través del Índice qNOX y sus modificaciones por la
administración endovenosa de remifentanilo vs remifentanilo
más fentanilo”**

ALUMNO

Ciaffaroni, Enzo Leonel (ciaffaronienzo@gmail.com)

TUTOR

Dra. Ciancio, Mariana Ivon (marianacianciow@gmail.com)

RADICACIÓN

Servicio de Anestesia, Analgesia y Reanimación del Hospital Provincial de Rosario,
Santa Fe, Argentina.

RESUMEN

Introducción: Históricamente, la evaluación de la respuesta nociceptiva durante la anestesia general se basó en la monitorización de signos clínicos y variables hemodinámicas, pero estos métodos han demostrado baja sensibilidad y especificidad. Con el objetivo de optimizar la hipnosis, el equilibrio nociceptivo y reducir la respuesta al estrés quirúrgico se han desarrollado tecnologías basadas en la monitorización de las variables derivadas de la actividad electroencefalográfica. En este contexto, el monitor CONOX® permite evaluar la nocicepción y la profundidad anestésica mediante los índices qNOX y qCON respectivamente. Durante la anestesia general, el período de intubación orotraqueal (IOT) se considera uno de los momentos de mayor estrés, por lo cual es necesario una adecuada analgesia, ya que la falta de la misma podría inducir respuestas neurovegetativas que se reflejan en una activación adrenérgica, provocando cambios hemodinámicos, como así también endocrinológicas e inmunológicas. Para lograr un control adecuado de la analgesia durante la instrumentación de la vía aérea y el acto quirúrgico, se emplean diversos esquemas farmacológicos, entre los que destacan los opioides como el fentanilo y el remifentanilo. Objetivos: comparar la medición de la nocicepción durante la inducción anestésica a través del Índice qNOX, distinguiendo las modificaciones en dicho índice tras la administración endovenosa de remifentanilo en monoterapia frente a la combinación de remifentanilo más fentanilo. Adicionalmente, se evalúa el impacto de ambas estrategias de inducción sobre las variables hemodinámicas. Materiales y métodos: estudio clínico comparativo, prospectivo, aleatorizado y simple ciego en pacientes ASA I y II sometidos a cirugía electiva bajo anestesia general, distribuidos en dos grupos: grupo remifentanilo (n: 28), grupo remifentanilo más fentanilo (n: 32). En ambos grupos, la inducción anestésica se realizó mediante TCI (Target Controlled Infusion) de propofol y remifentanilo. En el grupo remifentanilo más fentanilo, se administró además una dosis en bolo de 2 µg/kg de fentanilo al inicio de la inducción. Se monitorizaron los niveles de hipnosis (qCON) y nocicepción (qNOX), así como variables hemodinámicas (frecuencia cardíaca y presión arterial) y la aparición de efectos adversos. El análisis se realizó mediante el test t, test de chi-cuadrado, el test de Fisher, Test de Kruskal-Wallis y el test de Mann-Whitney. Resultados: Ambos grupos fueron comparables en sus características demográficas. En relación al índice qNOX, ambos alcanzaron un rango óptimo, pero los valores previos y posteriores a la intubación orotraqueal fueron significativamente más bajos en el grupo remifentanilo más fentanilo

($p < 0.05$). En cuanto a los efectos adversos, dicho grupo presentó una mayor incidencia de hipotensión (50% frente a 10.7%, $p = 0.0011$) y bradicardia, aunque esta última no alcanzó significancia estadística ($p = 0.0528$). Conclusión: Ambos esquemas terapéuticos demostraron ser adecuados para generar condiciones óptimas de IOT, presentando valores de hipnosis (qCON) y nocicepción (qNOX) dentro del rango ideal. Sin embargo, el grupo que recibió la combinación de opioides mostró una mayor incidencia de efectos adversos. Estos hallazgos destacan la necesidad de herramientas más precisas y accesibles para una monitorización eficaz de la nocicepción, permitiendo guiar la anestesia de manera individualizada.

PALABRAS CLAVE

ANESTESIA Y ANALGESIA – NOCICEPCIÓN – MONITOREO
NEUROFISIOLÓGICO INTRAOPERATORIO – ANALGÉSICOS OPIOIDES.

ANESTHESIA AND ANALGESIA – NOCICEPTION – INTRAOPERATIVE
NEUROPHYSIOLOGICAL MONITORING – OPIOID ANALGESICS.

ÍNDICE

Resumen.....	1
Palabras claves.....	2
Introducción.....	4
Objetivos.....	7
Material y métodos.....	7
Resultados.....	11
Discusión.....	15
Conclusión.....	17
Bibliografía.....	18

INTRODUCCIÓN

Uno de los principales desafíos de la medicina contemporánea reside en la transición hacia una medicina personalizada, que consiste en individualizar los tratamientos según las características y requerimientos específicos de cada paciente (1). En este sentido, la anestesia general se ha definido como un proceso farmacológicamente controlado y reversible, que abarca cinco estados fisiológicos y conductuales: inconsciencia, amnesia, analgesia, inmovilidad y estabilidad de los sistemas autonómico, cardiovascular, respiratorio y termorregulador (2). Sin embargo, a pesar de los avances significativos en la optimización de estos estados, el ajuste preciso de la respuesta nociceptiva continúa siendo un reto crítico importante para optimizar los resultados clínicos y reducir las complicaciones perioperatorias.

El control adecuado de la nocicepción durante la anestesia es crucial para evitar respuestas fisiológicas adversas. En respuesta a esta problemática, se han propuesto diversas estrategias anestésicas y alternativas farmacológicas dirigidas a mejorar la modulación de la nocicepción. Además, la monitorización de estas respuestas, junto con las variables hemodinámicas y del plano hipnótico, resulta fundamental para guiar la práctica anestésica de manera efectiva.

En relación al estrés quirúrgico durante la inducción anestésica, la laringoscopia y la IOT, constituyen un estímulo de activación del eje simpático-adrenal (3), siendo considerado uno de los momentos de mayor estímulo nociceptivo, ya que induce respuestas clínicas neurovegetativas que se reflejan en un incremento de la respuesta adrenérgica con cambios hemodinámicos y alteraciones profundas en la fisiología cardiovascular. (4) La respuesta de estrés ante el estímulo doloroso está influenciada por diversos factores, incluyendo los aspectos quirúrgicos y las técnicas anestésicas utilizadas (5,6). Por tanto, la magnitud de dicha respuesta dependerá de la calidad de la anestesia que se esté brindando. (7)

Mantener al paciente en óptimas condiciones durante el estado anestésico requiere de la utilización de distintos fármacos, con el fin de proporcionar analgesia, hipnosis, amnesia, protección neurovegetativa y bloqueo neuromuscular, los cuales son componentes esenciales de una adecuada anestesia. (8) Por tal motivo, es mandatorio asegurar una profundidad adecuada de la anestesia con agentes farmacológicos antes de la

instrumentación de la vía aérea, pero también monitorizando las variables involucradas mediante el uso de dispositivos que objetiven los niveles de hipnosis y nocicepción intraoperatorios.

Varios enfoques farmacológicos se han propuesto para mitigar estas respuestas neurovegetativas a la intubación, utilizando diferentes fármacos como la lidocaína, sulfato de magnesio, agonistas alfa como la dexmedetomidina y principalmente los opioides, a fin de disminuir la descarga adrenérgica y proporcionar analgesia al estímulo nociceptivo. (4). Dentro de los opioides, el fentanilo es un potente analgésico sintético que se utiliza en combinación con otros fármacos para producir una anestesia general equilibrada. Los principales atributos del fentanilo son el alivio del dolor y la sedación que son igualmente aplicables a otros fármacos de la serie como remifentanilo, alfentanilo y sufentanilo. El remifentanilo es un fármaco opioide de mayor potencia y con inicio de acción más rápido y una vida media insensible al contexto que la vuelve segura (9). La utilización combinada de ambos opioides o la utilización única de remifentanilo constituyen esquemas habituales en la práctica anestésica.

Históricamente, la detección de la respuesta nociceptiva se ha basado en la observación de signos clínicos y la recopilación de datos provenientes de monitores multiparamétricos como taquicardia, hipertensión, sudoración o movimiento. Sin embargo, estos parámetros han demostrado baja sensibilidad y especificidad, lo cual puede dar lugar a una inadecuada dosificación de fármacos administrados durante la anestesia general. (10,11). En la búsqueda de métodos más precisos y sensibles, surge la necesidad de explorar nuevas herramientas y enfoques que posibiliten una evaluación más detallada y específica de la nocicepción, con un creciente interés en la exploración de nuevas variables de monitoreo. El objetivo de esto, es mantener a los pacientes en las mejores condiciones de hipnosis y de balance nociceptivo/antinociceptivo en todo el perioperatorio. (10,12).

Actualmente existen diferentes prototipos de monitores e indicadores para la medición de las respuestas nociceptivas. Entre ellos, los derivados de la actividad encefalográfica y los obtenidos con otras técnicas vinculadas a distintas señales fisiológicas como la respuesta general del sistema nervioso autónomo. Se ha podido comprobar que a partir de la misma señal electroencefalográfica se logra medir la nocicepción y la profundidad anestésica, dos parámetros relacionados pero a la vez diferentes. (11)

Una de las tecnologías prometedoras es la utilizada por el monitor CONOX® (Quantum Medical, Barcelona, España), que se basa en la medición directa, en tiempo real y de forma no invasiva de la actividad eléctrica cerebral escaneada mediante electrodos colocados sobre la región frontal. La señal EEG se procesa a través del Sistema de Inferencia Neuro Difusa Adaptativa (ANFIS) y otorga dos índices principales, qCON y qNOX, donde el índice qCON está relacionado con la profundidad anestésica y el índice qNOX se refiere a la probabilidad de que una estimulación nociceptiva desencadene una respuesta de movimiento del paciente. Se utilizan diferentes bandas de frecuencia de EEG para procesar cada uno de los dos índices. (13). Su principio reside en la transmisión del estímulo nociceptivo a través de la médula espinal y se ve reflejado en la señal EEG registrada. De este modo, durante la anestesia general con una analgesia adecuada, el estímulo nociceptivo no es transmitido hasta el encéfalo, generando bajos valores en el índice de nocicepción del mencionado monitor. (14)

El índice qNOX está implementado conjuntamente en el monitor de profundidad anestésica y ambos se integran en el monitor CONOX®. El valor del índice generado toma valores entre 0 a 99, donde valores cercanos a 99 sugieren una alta nocicepción mientras que valores cercanos a 0 una baja nocicepción. Cuanto mayor es el índice, mayor es la probabilidad de reacción. Según el fabricante, un valor de qNOX superior a 60 está relacionado con una probabilidad de reacción muy alta, un valor de qNOX inferior a 40 significa una probabilidad muy baja de capacidad de respuesta nociceptiva (13). Estudios realizados previamente respaldan la capacidad de respuesta de qNOX para predecir la estimulación nociceptiva y la sensibilidad a los cambios en las concentraciones de opioides. (15, 16).

El índice qCON puede tomar valores entre 0 y 99, donde el rango recomendado para anestesia general oscila entre 40 y 60. (17) Valores elevados de qCON representan un estado clínico despierto mientras que los valores bajos indican ausencia de actividad cerebral. (16) Los índices más bajos se asocian con anestesia profunda y ráfagas de supresión que, para detectarlas, qCON calcula una relación de supresión de ráfagas (BSR) que se define como la fracción de actividad EEG suprimida en 30 segundos y oscila entre 0 y 100%. (13)

Si bien se reconocen en diferentes publicaciones científicas las ventajas de utilizar monitores de conciencia y nocicepción, no existen disposiciones ni consensos por parte de las distintas asociaciones de anestesiología internacionales que los incluyan como

parte del monitoreo básico, y por el momento no son incorporados de rutina entre las normativas internacionales de práctica segura de la anestesia. (7,) (7, 18-20)

En virtud de lo anteriormente expuesto, se formula la hipótesis de que la adición de fentanilo no conferirá una mejora sustancial en la estabilidad del procedimiento, evaluada mediante el índice qNOX y complementada por la monitorización de variables hemodinámicas, como la frecuencia cardíaca y la presión arterial media, validando así la eficacia del remifentanilo como agente único para el control de la nocicepción durante la inducción anestésica.

OBJETIVOS

- Comparar la medición de la nocicepción y la profundidad anestésica durante la inducción mediante los índices encefalográficos qNOX y qCON, en pacientes que reciben remifentanilo solo frente a aquellos que reciben remifentanilo más fentanilo.
- Comparar la influencia de la administración de remifentanilo solo frente a remifentanilo más fentanilo en las variables hemodinámicas, específicamente la presión arterial media y la frecuencia cardíaca, durante la inducción anestésica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico, prospectivo, aleatorizado y simple ciego en el Hospital Provincial de Rosario, con previa aprobación por el Comité de Ética de la institución y tras la firma del consentimiento informado por los participantes.

Se reclutaron 60 pacientes para cirugía electiva con anestesia general que cumplían con los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Cirugías programadas.
- Estado físico ASA (American Society of Anesthesiologists) grados I y II.
- Edad comprendida entre 18 y 65 años.
- Índice de Masa Corporal (IMC) menor de 30 kg/m².

- Ausencia de predictores de vía aérea difícil según el examen físico.

Criterios de exclusión:

- Patología que aconseja una Inducción de secuencia rápida.
- Hipersensibilidad conocida a alguna de las drogas utilizadas en el estudio o a sus excipientes.
- Enfermedades cardiovasculares no controladas, como hipertensión arterial, angina inestable, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca.
- Enfermedades del sistema nervioso central, como encefalopatía, accidente cerebrovascular, convulsiones.
- Embarazo o lactancia.
- Insuficiencia hepática o renal.
- Historial de abuso de drogas o alcohol.
- Uso crónico de benzodiazepinas y opioides.

Intervención:

En la unidad de recuperación anestésica, se colocó un acceso venoso periférico calibre 18G y se premedicó a los pacientes con midazolam 0,03 mg/kg, ketorolac 1 mg/kg (máximo 90 mg), dexametasona 0,1 mg/kg, metoclopramida 0,15mg/kg, ranitidina 1 mg/kg y cefazolina 2g.

Luego del ingreso a quirófano, se monitorizó oximetría de pulso, electrocardiografía, capnografía y control no invasivo de la presión arterial con equipo multiparamétrico Edan M8. Se colocó un sensor de CONOX® de tres derivaciones en región frontal para control del nivel de hipnosis con la variable qCON y nocicepción con la variable qNOX a través del monitor CONOX® (Fresenius Kabi). Se preoxigenó con circuito circular con O2 al 100% durante 3 minutos y se realizó anestesia general según grupo asignado con máquina de anestesia DrägerFabius Plus y bomba infusora Base Primea Orchestra Fresenius Kabi.

Los pacientes enrolados se asignaron a uno de dos grupos según terminación de DNI en: Grupo remifentanilo: aquellos terminados en DNI impar, y Grupo remifentanilo más fentanilo aquellos terminados en DNI par.

- Grupo remifentanilo (Grupo R): la inducción anestésica se realizó con propofol-

remifentanilo en modo TCI (Target Controlled Infusion), utilizando Marsh Ce (concentración en sitio efecto) como modelo farmacocinético para el propofol y Minto Ce para el remifentanilo.

- Grupo remifentanilo más fentanilo (Grupo RF): la inducción anestésica se realizó con propofol-remifentanilo en modo TCI utilizando Marsh Ce como modelo farmacocinético para el propofol y Minto Ce para el remifentanilo, y fentanilo a dosis de 2 µg/kg en bolo en 10 segundos al momento del inicio de la infusión del propofol.

Se tuvo por objetivo una concentración inicial en sitio efecto de propofol de 2 µg/ml y se adicionó remifentanilo a concentraciones en sitio efecto equivalente a 0,25 mcg/kg/min luego de la pérdida de la respuesta al estímulo verbal. En los casos en donde no se alcanzó un valor de qCON de 60 o menor con las dosis realizadas, se ajustó una nueva dosis de propofol aumentando 0,5 µg/ml hasta obtener valores de qCON por debajo o igual a 60, previo a la IOT.

En caso de hipotensión, PAS (presión arterial sistólica) menor de 90 mmHg o menor al 20% del valor basal; o bradicardia, FC (frecuencia cardiaca) menor de 50 latidos por minuto, se administró etilefrina (1 mg) o atropina (0.01 mg/kg) en bolos endovenosos respectivamente.

En ambos grupos se utilizó vecuronio como relajante neuromuscular a una dosis de 0,08 mg/kg, administrado en bolo simultáneamente con el inicio de la infusión de remifentanilo. La IOT se realizó tres minutos después de la administración de esta dosis. La ventilación mecánica fue controlada por volumen mediante un ventilador Dragër Fabius Plus en un sistema semicerrado, con un circuito circular y un flujo de gases frescos de 3 L/min, manteniendo una fracción inspiratoria de oxígeno (FiO₂) del 40%.

Registro de variables:

Un colaborador diferente al operador que realizó la técnica anestésica, evaluó y registró las siguientes variables en una planilla diseñada para tal fin.

- Edad, sexo, peso, talla, IMC, ASA.
- Valor de qNOX: al ingreso a quirófano, 1 minuto pre-IOT y 1 – 3 – 5 y 10 minutos post-IOT
- Valor de qCON: al ingreso a quirófano, 1 minuto pre-IOT y 1 – 3 – 5 y 10 minutos post-

IOT

- Impacto hemodinámico de la técnica de inducción a través del registro de la FC (latidos/minuto), PAS (mmHg), presión arterial diastólica (PAD) (mmHg) y presión arterial media (PAM) (mmHg): al ingreso a quirófano, 1 minuto pre-IOT y 1 – 3 – 5 y 10 minutos post-IOT.
- Registro de efectos adversos:
 - o Hipotensión: PAS menor a 90 mmHg o menor al 20% del valor basal.
 - o Bradicardia: FC menor de 50 latidos por minuto asociada a hipotensión o menor de 40 latidos por minuto (Sí/No)

Análisis estadístico:

Se presentó el promedio acompañado del desvío estándar para describir las variables continuas (o bien la mediana junto con el rango, de acuerdo a la distribución de los datos) y las frecuencias junto con los porcentajes para las variables categóricas. En la comparación de las variables continuas se utilizó el Test t de comparación de medias en caso de verificarse el supuesto de normalidad mediante el Test de Kolmogorov-Smirnov. En caso contrario se utilizará el Test U de Mann-Whitney. Cuando se trate de variables categóricas se utilizará el Test χ^2 de Pearson, el Test de Fisher o bien el Test de Freeman-Halton para comparar las proporciones entre grupos, según corresponda. Los resultados con una probabilidad asociada menor que 0.05 fueron considerados estadísticamente significativos. Para el procesamiento se utilizó R Core Team (2023) (22)

RESULTADOS

Las características demográficas entre ambos grupos fueron comparables, como se muestra en la Tabla 1. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto al sexo, edad e índice de masa corporal, así como en la clasificación ASA.

Tabla 1. Características demográficas

	Grupo RF (n=32)	Grupo R (n=28)	<i>p-value</i>
Sexo femenino , n (%)	18 (56,3%)	12 (42,9%)	0,3006 ¹
Edad (años) , media (DE)	38,5 (11,4)	38,6 (14,4)	0,8587 ²
IMC , media (DE)	25,5 (2,9)	25,9 (3,6)	0,7840 ²
Asa I , n (%)	21 (65,6%)	18 (64,3%)	0,9136 ¹

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

Se analizaron las diferencias en los valores de los índices qCON y qNOX entre los grupos, como se ilustra en las Figuras 1 y 2. Los valores promedio del índice qCON no mostraron diferencias significativas. Sin embargo, en relación al índice qNOX, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos RF y R en varios momentos intraoperatorios. En el grupo RF, los valores de qNOX fueron notablemente más bajos en comparación con el grupo R, específicamente en el minuto 1 previo a la IOT, así como en los minutos 1, 3 y 5 posteriores. En la Tabla 2 se muestran los valores promedio del índice qNOX.

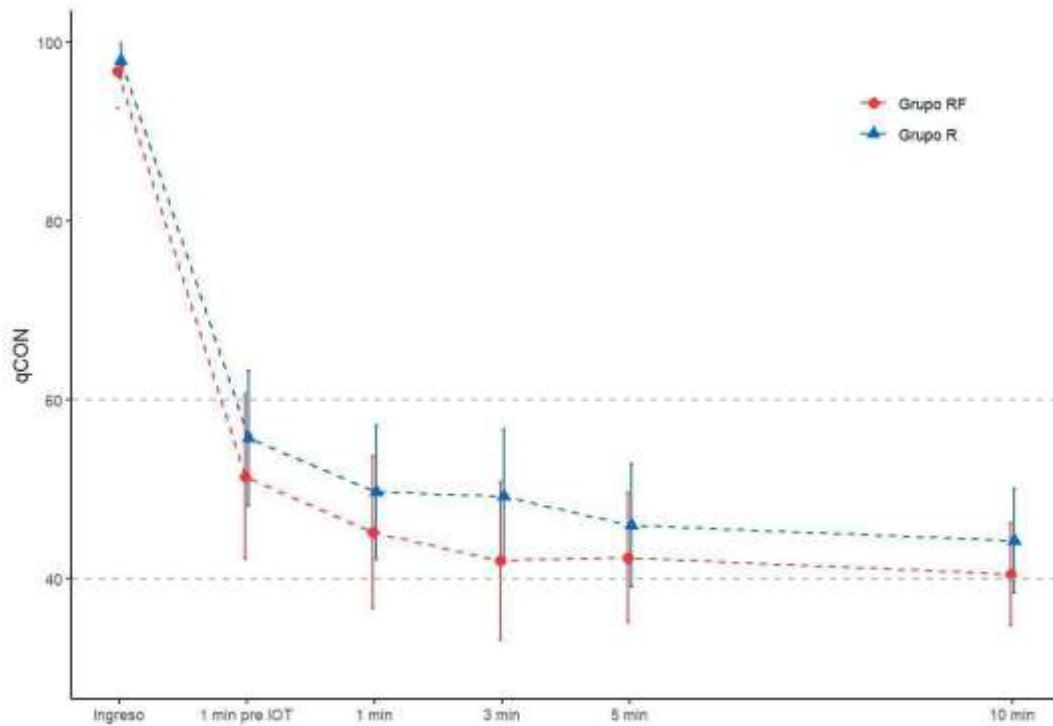


Figura 1 - qCON promedio \pm DE en cada momento de evaluación según grupo
 Test U de Mann-Whitney en cada momento: $p=0,1811$; $p=0,0808$; $p=0,0547$; $p=0,0011$;
 $p=0,0563$; $p=0,0182$.

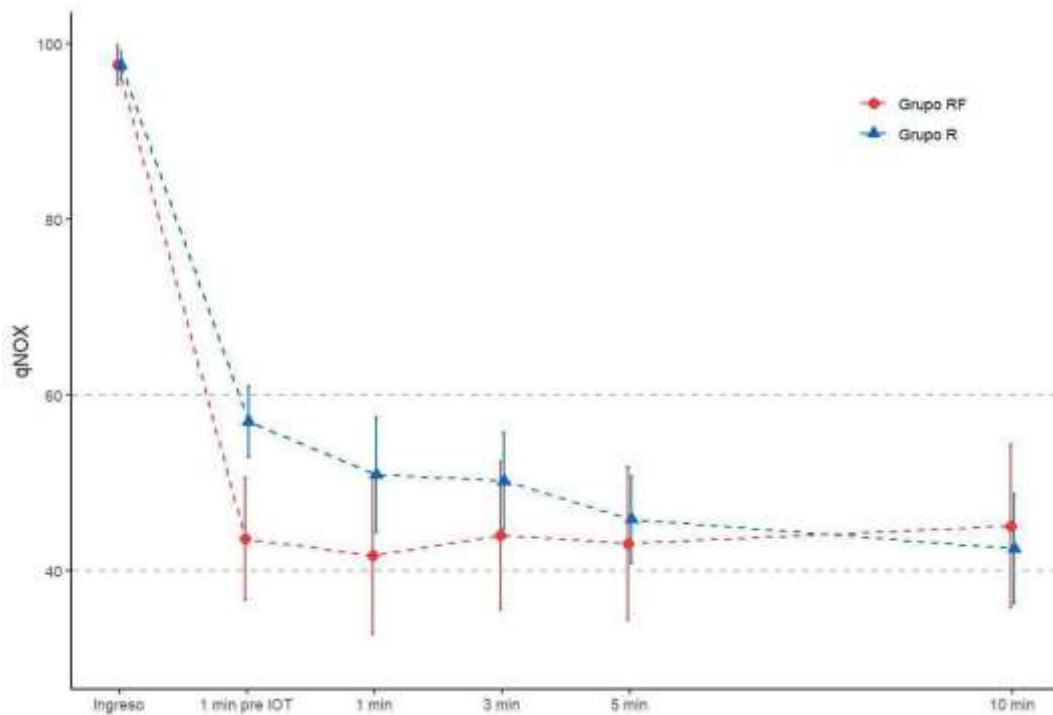


Figura 2 - qNOX promedio \pm DE en cada momento de evaluación según grupo
 Test U de Mann-Whitney en cada momento: $p=0,6993$; $p<0,0001$; $p<0,0001$; $p=0,0007$;
 $p=0,0430$; $p=0,1499$.

Tabla 2. Valores promedio (DE) del qNOX en los distintos momentos de medición según grupo

qNOX	Grupo RF (n=32)	Grupo R (n=28)	p-value
Al ingreso	97,5 (2,27)	97,5 (1,62)	0,6993 ¹
1min pre IOT	43,6 (6,95)	56,9 (4,01)	<0,0001 ¹
1 min	41,7 (9,01)	50,9 (6,52)	<0,0001 ¹
3 min	44,0 (8,46)	50,2 (5,48)	0,0007 ¹
5 min	43,1 (8,72)	45,8 (4,92)	0,0430 ¹
10 min	45,0 (9,29)	42,5 (6,19)	0,1499 ¹

Los datos se expresan como promedio (DE). ¹Test U de Mann-Whitney.

En cuanto a los cambios en la FC y PAM se ilustran en las Figuras 3 y 4, mostrando que el grupo RF experimentó una mayor variabilidad hemodinámica en comparación con el grupo R.

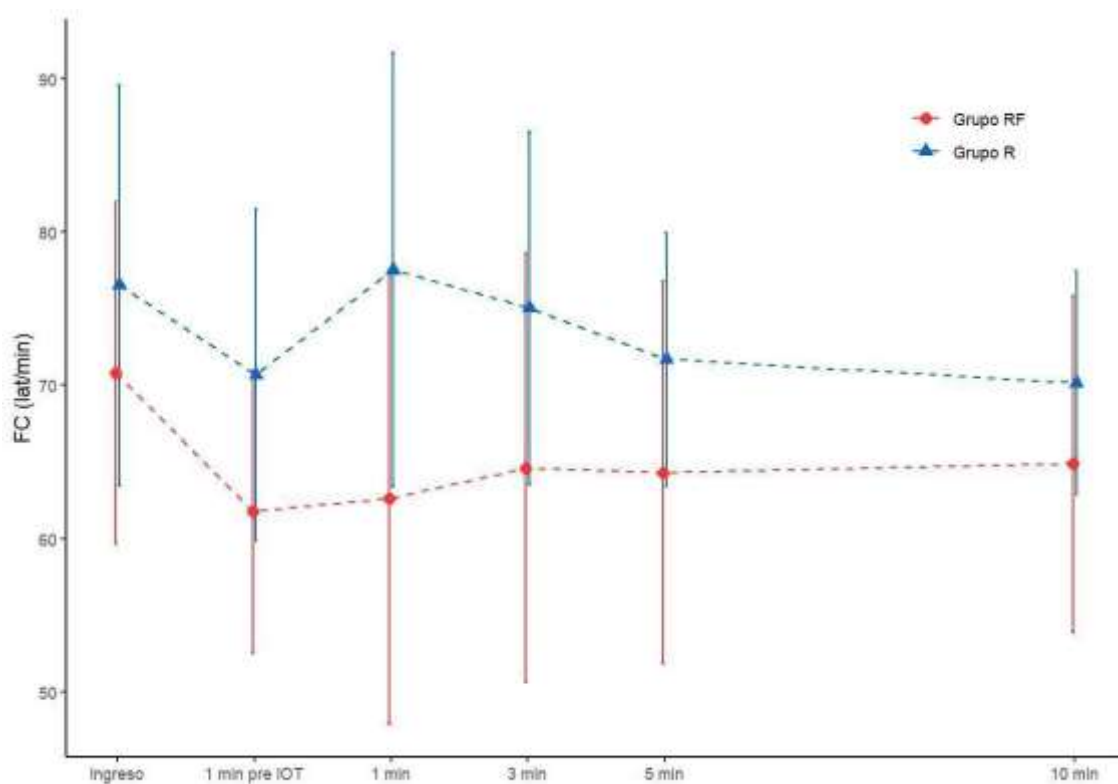


Figura 3 - FC promedio \pm DE en cada momento de evaluación según grupo
Test U de Mann-Whitney en cada momento: p=0,0827; p=0,0014; p<0,0001; p=0,0005; p=0,0049; p=0,0042.

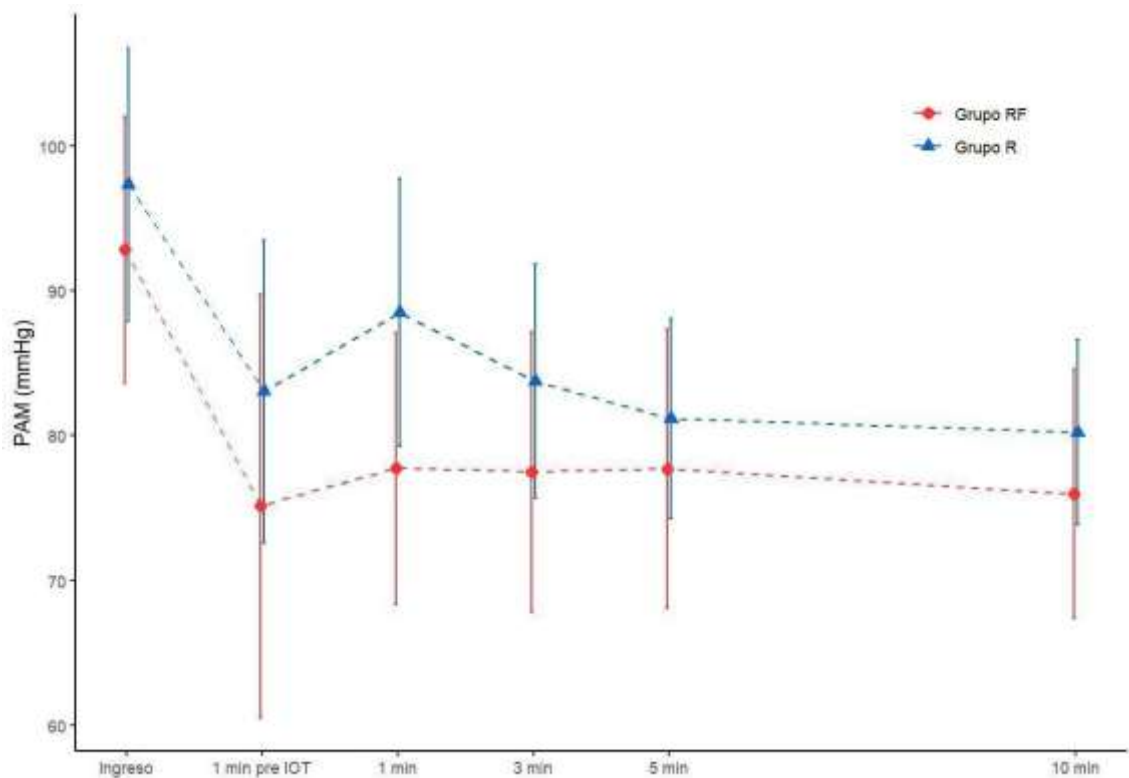


Figura 4 - PAM promedio \pm DE en cada momento de evaluación según grupo
 Test U de Mann-Whitney en cada momento: $p=0,0575$; $p=0,0557$; $p=0,0001$; $p=0,0068$;
 $p=0,1423$; $p=0,04152$.

Finalmente, respecto a los eventos adversos intraoperatorios, el grupo RF mostró una mayor incidencia de hipotensión, con un 50.0% frente al 10.7% en el grupo R, lo que indica una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.0011$). En cuanto a la bradicardia, aunque se observó en el 12.5% del grupo RF en comparación con el 0% del grupo R, esta diferencia no alcanzó significancia estadística ($p = 0.0528$). La Tabla 3 resume los principales resultados.

Tabla 3. Efectos adversos intraoperatorios según grupo

	Grupo RF (n=32)	Grupo R (n=28)	<i>p-value</i>
Hipotensión, n (%)	16 (50,0%)	3 (10,7%)	0,0011 ²
Bradicardia, n (%)	4 (12,5%)	0 (0,0%)	0,0528 ²

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

DISCUSIÓN

El presente estudio evaluó y comparó la eficacia de la utilización únicamente de remifentanilo frente a la combinación de remifentanilo con fentanilo en la modulación de la nocicepción durante la fase de inducción anestésica. Para ello, se utilizó como variable principal el índice qNOX, proporcionado por el monitor CONOX®, como indicador de la respuesta nociceptiva. Además, se analizaron los efectos de ambos regímenes sobre la estabilidad hemodinámica de los pacientes, considerando parámetros como la presión arterial media y la frecuencia cardíaca.

En cuanto a los valores de qNOX, se observó que ambos grupos alcanzaron el rango óptimo de 40 a 60, considerado adecuado para la IOT (22). Aunque el grupo que recibió la combinación de remifentanilo más fentanilo presentó valores de qNOX significativamente más bajos tanto antes como después de la intubación, lo que sugiere una mayor supresión de la nocicepción, es importante destacar que el grupo que recibió remifentanilo como agente único también logró valores dentro del rango óptimo, indicando que ambos esquemas fueron eficaces en este contexto.

No obstante, un aspecto crucial a considerar es la mayor incidencia de efectos adversos en el grupo que recibió remifentanilo más fentanilo. La hipotensión se presentó en el 50% de los pacientes de este grupo, una incidencia significativamente mayor en comparación con el grupo que recibió solo remifentanilo. Además, los valores de la PAM mostraron una mayor disminución en el grupo que recibió la combinación de opioides, con un promedio de reducción de 20 mmHg respecto al valor basal, en comparación con una disminución de solo 8 mmHg en el grupo de remifentanilo. En cuanto a la frecuencia cardíaca, aunque ambos grupos mantuvieron valores dentro de rangos clínicamente aceptables, se observó una tendencia a la bradicardia en el grupo que recibió remifentanilo más fentanilo, con un 12.5% de los pacientes con una frecuencia por debajo de 50 latidos por minuto, frente al 0% en el grupo que recibió solo remifentanilo. Aunque esta diferencia no alcanzó significancia estadística, sugiere un impacto hemodinámico más marcado en el grupo que recibió ambos fármacos.

El nivel de hipnosis valorado a través del índice qCON se mantuvo dentro de los rangos óptimos durante todo el procedimiento anestésico, lo cual podría atribuirse a la inducción escalonada con TCI de propofol. Este método permite ajustar de manera precisa y

controlada las concentraciones plasmáticas y efectivas del agente hipnótico. Si bien los valores de qCON fueron más bajos en el grupo que recibió remifentanilo más fentanilo, no descendieron por debajo de 40, manteniéndose dentro de un rango seguro.

Sepúlveda et al. (2020) han demostrado que la administración de propofol mediante TCI facilita una inducción más gradual y predecible, lo que se traduce en una disminución de las fluctuaciones en los niveles de hipnosis. Esto también explicaría la ausencia de episodios de Índice de Supresión en Ráfagas (BSR), que suelen observarse en estados de sobredosis hipnótica. Además, la monitorización continua de los valores de qCON permite ajustes dinámicos durante la inducción y el mantenimiento de la anestesia (23).

Jensen et al. (2014) refuerzan la importancia de utilizar monitores de nocicepción para guiar la práctica anestésica. Según sus hallazgos, la monitorización de la nocicepción, combinada con técnicas que minimicen los efectos adversos hemodinámicos, es fundamental para optimizar los resultados perioperatorios. Además, la sensibilidad del índice qNOX para detectar variaciones en la analgesia sugiere que este tipo de herramientas debería incorporarse como parte de la monitorización rutinaria en los servicios de anestesiología, permitiendo una administración más precisa y personalizada de la técnica anestésica. (24) Esto coincide con los hallazgos de Jehosua et al (2021), adhiriendo a la sugerencia de Brown et al. (2018) de monitorizar conciencia y nocicepción además de los parámetros hemodinámicos, para realizar anestésias multimodales con adecuados niveles de hipnosis y analgesia. (25,26)

Aunque los hallazgos de este estudio son relevantes para la práctica anestésica, presentan ciertas limitaciones. En primer lugar, el tamaño de la muestra, si bien adecuado para detectar diferencias significativas en algunos parámetros, podría no ser suficiente para evaluar de manera exhaustiva la incidencia de bradicardia, que no alcanzó significancia estadística. Un mayor tamaño muestral podría arrojar resultados más concluyentes en relación con este efecto adverso.

Además, el estudio se centró exclusivamente en pacientes ASA I y II, lo que limita la generalización de los resultados a pacientes con mayores comorbilidades, en los cuales las variaciones hemodinámicas podrían tener un impacto clínico más significativo.

Futuras investigaciones deberían enfocarse en poblaciones más amplias y diversas, y explorar combinaciones de fármacos con menor impacto hemodinámico, como el uso de dosis ajustadas o la combinación con otros agentes no opioides que también modulan la nocicepción.

CONCLUSIÓN

El remifentanilo es seguro y eficaz para reducir el impacto nociceptivo durante la anestesia general, tanto solo como combinado con fentanilo. Los resultados muestran que, aunque el grupo que recibió la combinación tuvo valores de qNOX más bajos, el remifentanilo solo también permitió condiciones óptimas para la IOT. Sin embargo, la combinación de opioides se asoció con mayor incidencia de efectos adversos como hipotensión y bradicardia.

Este estudio resalta la relevancia de la monitorización de la nocicepción, así como el empleo de técnicas anestésicas que atenúen el estímulo nociceptivo, subrayando la necesidad de contar con herramientas más precisas y accesibles para guiar la anestesia de manera individualizada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rebozo Morales, H. Modelado y control del proceso anestésico mediante infusión de propofol y realimentación del índice biespectral: Universidad de La Laguna; 2012. 43 p. Disponible en <https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/42/Héctor%20Javier%20Rebozo%20Morales.pdf?sequence=1>
2. Brown EN, Solt KEN, Purdon PL. Control del estado encefálico durante la anestesia general y la sedación. *Miller Anest.* 2016; 1524–40.
3. Graziola E, Elena G, Colucci D, Puig N. Modificaciones de marcadores clínicos y bioquímicos de estrés durante la inducción anestésica con fentanil o con remifentanil. *Rev argent anestesiología.* 2006; 64(5):180–186.
4. Álvarez Juárez JL. Fármacos adyuvantes para disminuir la respuesta adrenérgica en la laringoscopia convencional. *Anest en México.* 2017; 29(1):15–23.
5. Acar D, Erkiliç EK, Gümüş T, et al. The Effects of Different Anaesthetic Techniques on Surgical Stress Response During Inguinal Hernia Operations. *Turkish J Anaesthesiology Reanim.* 2015; 43(2):91.
6. Puig NR, Graziola ED, Elena GA. Efecto de los anestésicos sobre el sistema inmunitario: nuestra experiencia. *Rev argent anestesiología.* 2002. 402–8.
7. Gelb AW, Morriss WW, Johnson W, et al. International Standards for a Safe Practice of Anesthesia. *Anesth Analg.* 2018; 126(6):2047–55.
8. Howie MB, Michelsen LG, Hug CC, et al. Comparison of three remifentanil dose-finding regimens for coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2003; 17(1):51–9.
9. Sridharan K, Sivaramkrishnan G. Comparison of Fentanyl, Remifentanil, Sufentanil and Alfentanil in Combination with Propofol for General Anesthesia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Clin Pharmacol.* 2019; 14(2):116–24.
10. Raeder J. EEG y antinocicepción. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2014; 58: 911-913

11. Wang X, Zhang J, Feng K, et al. The effect of hypothermia during cardiopulmonary bypass on three electro-encephalographic indices assessing analgesia and hypnosis during anesthesia: consciousness index, nociception index, and bispectral index. *Perfusion*. 2020; 35(2):154-162.
12. Abad Gurumeta, A. Monitorización de la nocicepción, ¿realidad o ficción? *Revista española de anestesiología y reanimación*. 2017; 64, 7.406-414.
13. Rogozov V, Vanek T, Male M, et al. The nociceptive response during adult cardiac surgery measured by the qNOX index: A feasibility study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2022;10.5507/bp.2022.045.
14. Ledowski T, Schmitz-Rode I. Predicting acute postoperative pain by the Qnox score at the end of surgery: a prospective observational study. *Br J Anaesth*. 2020; 124(2):222-226.
15. Jensen EW, Valencia JF, López A, Anglada, et al. Monitoring hypnotic effect and nociception with two EEG-derived indices, qCON and qNOX, during general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014; 58(8):933–41.
16. Melia U, Gabarron E, Agustí M, et al. Comparison of the qCON and qNOX indices for the assessment of unconsciousness level and noxious stimulation response during surgery. *J Clin Monit Comput*. 2017; 31(6):1273–81.
17. Zanner R, Schneider G, Meyer A, et al. Time delay of the qCON monitor and its performance during state transitions. *J Clin Monit Comput*. 2021 Apr;35(2):379-386.
18. Practice Advisory for Intraoperative Awareness and Brain Function Monitoring: A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness. *Anesthesiology*. 2006;104(4):847-864.
19. Klein AA, Meek T, Allcock E, et al. Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2021: Guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia*. 2021; 76(9):1212–23.
20. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol*. 2017; 34(4):192–214.

21. 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/>
22. Zanner, R, Schneider, G, Meyer, A, et al. Time delay of the qCON monitor and its performance during state transitions. *Revista de Monitoreo Clínico y Computación*. 2021
23. Sepúlveda, P, Cortinez, L, Irani, M, et al. Differential frontal alpha oscillations and mechanisms underlying loss of consciousness: a comparison between slow and fast propofol infusion rates. *Anaesthesia*. 2020;75:196-201.
24. Jensen EW, Valencia JF, López A, et al. Monitoring hypnotic effect and nociception with two EEG-derived indices, qCON and qNOX, during general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(8):933-941.
25. Jehosua B, Suarjaya I, Hartawan I, et al. The use of CONOX as a guide to general anesthesia on laparotomy patients compared with standard clinical care: A pilot study. *Neurologico Spinale Medico Chirurgico*. 2021;4(2), 51-54.
26. Brown E, Pavone K, Naranjo M. Multimodal general anesthesia: Theory and practice. *Anesthesia & Analgesia*, 2018;127(5),1246-1258.