

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POSGRADO

**EL REMIFENTANILO Y LA HIPERALGESIA EN PACIENTES POST  
OPERADOS EN LA CLÍNICA SAN PABLO, EN EL PERÍODO  
AGOSTO DEL 2022 A AGOSTO 2023**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA

PRESENTADO POR

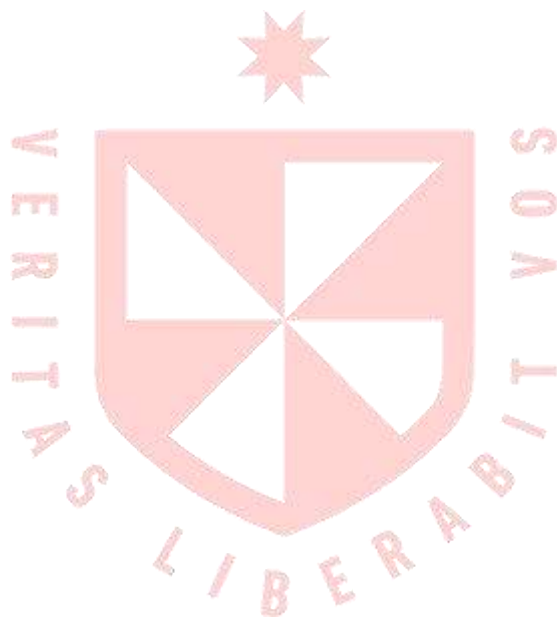
**CATHERINE GABRIELA SHEEN CÓRDOVA**

ASESOR

**EDILBERTO TEMOCHE ESPINOZA**

LIMA- PERÚ

2024



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada  
CC BY-NC-ND**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO**

**EL REMIFENTANILO Y LA HIPERALGESIA EN  
PACIENTES POST OPERADOS EN LA CLÍNICA SAN PABLO,  
EN EL PERÍODO AGOSTO DEL 2022 A AGOSTO 2023.**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR  
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA**

**PRESENTADO POR  
CATHERINE GABRIELA SHEEN CÓRDOVA**

**ASESOR  
EDILBERTO TEMOCHE ESPINOZA**

**LIMA, PERÚ  
2024**

<p>NOMBRE DEL TRABAJO</p> <p>EL REMIFENTANILO Y LA HIPERALGESIA EN PACIENTES POST OPERADOS EN LA CLÍNICA SAN PABLO, EN EL PERÍODO</p>	<p>AUTOR</p> <p>SHEEN CÓRDOVA CATHERINE GABRIEL A</p>
---	---

<p>RECuento de PALABRAS</p> <p>8325 Words</p>	<p>RECuento de CARACTERES</p> <p>47316 Characters</p>
---	---

<p>RECuento de PÁGINAS</p> <p>39 Pages</p>	<p>TAMAÑO DEL ARCHIVO</p> <p>689.4KB</p>
--	--

<p>FECHA DE ENTREGA</p> <p>Jun 13, 2024 1:48 PM GMT-5</p>	<p>FECHA DEL INFORME</p> <p>Jun 13, 2024 1:48 PM GMT-5</p>
---	--

● 16% de similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos.

- |                                 |  |
|---------------------------------|--|
| • 16% Base de datos de Internet | • 3% Base de datos de publicaciones                |
| • Base de datos de Crossref     | • Base de datos de contenido publicado de Crossref |

● Excluir del Reporte de Similitud

- |  |                   |
|--|-------------------|
| • Base de datos de trabajos entregados     | • Material        |
| • bibliográfico Material citado            | • Material citado |
| • Coincidencia baja (menos de 10 palabras) |                   |

## ÍNDICE

ÍNDICE .....	3
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	4
1.1 Descripción de la situación problemática .....	4
1.2 Formulación del problema .....	5
1.3 Objetivos.....	5
1.3.1 Objetivo general .....	5
1.3.2 Objetivos específicos.....	5
1.4 Justificación .....	6
1.4.1 Importancia .....	6
1.4.2 Viabilidad y factibilidad.....	7
1.5 Limitaciones.....	7
CAPITULO II: MARCO TEÓRICO .....	8
2.1. Antecedentes.....	8
2.2 Base teórica .....	18
2.3. Definición de términos clave.....	23
CAPÍTULO III HIPÓTESIS Y VARIABLES.....	25
3.1 Formulación de la hipótesis .....	25
3.2 Variables y su operacionalización.....	26
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA.....	27
4.1 Tipos y diseño .....	27
4.2 Diseño muestral.....	27
4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos.....	28
4.4 Procesamiento y análisis de datos.....	28
4.5 Aspectos éticos .....	28
CRONOGRAMA .....	30
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	32
1.- Matriz de consistencia .....	37
2. Instrumento de recolección de datos.....	38

## CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 Descripción de la situación problemática

El uso del remifentanilo en pacientes postoperados es un asunto relevante y preocupante. Este al ser un opioide es una sustancia que actúa en el sistema nervioso del cuerpo o en receptores específicos en el cerebro para reducir la intensidad del dolor, de tal modo que es un fármaco muy potente y eficaz, manejado tradicionalmente para tratar el dolor agudo y crónico<sup>1,2</sup>, además comúnmente utilizado para controlar este síntoma después de una cirugía, considerando que, el 70% de los pacientes posquirúrgicos sufren dolor moderado, y el 30% severo. No obstante, el uso de remifentanilo se asocia con frecuencia a la aparición de efectos adversos o problemas clínicos efectos secundarios gastrointestinales, respiratorios, urinarios, entre otros <sup>3</sup>.

Uno de estos efectos relevantes es que el remifentanilo puede provocar la aparición de una complicación llamada hiperalgesia inducida por opioides (HIO), que se suscita cuando el dolor se intensifica y resulta más difícil de controlar, inclusive si se incrementa la dosis de opioides. Esto puede conllevar a una respuesta inadecuada al tratamiento del dolor y acrecentar la necesidad de administrar mayores cantidades de analgésicos, lo que a su vez aumenta el riesgo de efectos secundarios y complicaciones. En este contexto, la aparición de la HIO es problemática especialmente en pacientes postoperados que ya están experimentando dolor producto de la cirugía. Esto puede interferir en la recuperación del paciente, incrementar el tiempo de estancia en el hospital y asimismo aumentar el riesgo de complicaciones postoperatorias <sup>4</sup>.

En cifras estadísticas estudios han reportado información sobre esta temática. Una investigación realizada en Alemania encontró que, la administración de remifentanilo se asoció con hiperalgesia, y puntuaciones de dolor postoperatorio más elevadas a pesar de una mayor necesidad de analgésicos postoperatorios ( $p=0.001$ ) <sup>5</sup>. En Japón, un estudio reportó que, la infusión de remifentanilo en el postoperatorio indujo hiperalgesia en los

periodos tempranos (4 h a 2 días) y tardíos (8-14 días) tras la infusión<sup>6</sup>. Asimismo, en Core, se halló que, una dosis relativamente grande de remifentanilo en pacientes postoperatorios aumentó la incidencia de hiperalgesia inducida por opioides<sup>7</sup>. En Perú, no se han encontrado estudios actualizados sobre el tema, lo que realza la importancia de profundizar desde estudios científicos en la problemática de la HIO.

Considerando lo descrito, se presenta el caso específico de la Clínica San Pablo, donde se ha venido evidenciando pacientes que han presentado en el postoperatorio HIO, lo que es de gran preocupación<sup>8</sup>. Por lo tanto, es fundamental que los anestesiólogos y otros profesionales médicos involucrados en el tratamiento del dolor postoperatorio estén al tanto del riesgo de HIO y consideren estrategias alternativas, dosis adecuadas y estrategias no opioides para el manejo del dolor en pacientes postoperados. En atención a esto se presenta este estudio titulado “El uso de remifentanilo y la hiperalgesia en pacientes post operados en la Clínica San Pablo, en el período agosto del 2022 a agosto 2023”.

## **1.2 Formulación del problema**

- ¿Se podrá determinar la relación entre el uso de remifentanilo y la hiperalgesia en pacientes post operados en la Clínica San Pablo, en el período agosto del 2022 a agosto 2023?

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo general**

- Determinar la relación entre el uso de remifentanilo y la hiperalgesia en pacientes post operados en la Clínica San Pablo, en el período agosto del 2022 a agosto 2023.

### **1.3.2 Objetivos específicos**

- Identificar las dosis administradas de remifentanilo y la hiperalgesia en pacientes post operados en la Clínica San Pablo, en el período agosto del 2022 a agosto 2023.

- Identificar el uso del remifentanilo y la hiperalgesia en pacientes post operados en la Clínica San Pablo, en el período agosto del 2022 a agosto 2023.
- Identificar el uso del remifentanilo solo y con coadyuvantes con la hiperalgesia en pacientes post operados en la Clínica San Pablo, en el período agosto del 2022 a agosto 2023.
- Identificar las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes post operados con hiperalgesia en la Clínica San Pablo, en el período agosto del 2022 a agosto 2023.

## **1.4 Justificación**

### **1.4.1 Importancia**

En primer lugar, la hiperalgesia es un efecto secundario usual de los opioides manejados para aliviar el dolor en pacientes que han sido sometidos a alguna cirugía y está caracterizada por un acrecentamiento en la sensibilidad al dolor, que puede ser originado por la exposición prolongada a los opioides.

En segundo lugar, la investigación favorecerá tener un marco teórico sobre la temática, considerando que el remifentanilo es un opioide de acción rápida que se usa ampliamente para tratar el dolor agudo en pacientes postoperatorios, pero que, si bien es efectivo para el alivio del dolor agudo, el uso prolongado de remifentanilo también puede contribuir a la aparición de hiperalgesia inducida por opiáceos.

Por lo tanto, la importancia del estudio radica en su objetivo de evaluar la relación del uso de remifentanilo en la aparición de hiperalgesia en pacientes postoperatorios. Si se confirma que el uso de remifentanilo contribuye a la aparición de hiperalgesia, se podría considerar la utilización de alternativas más efectivas y seguras en la práctica clínica anestésica para aliviar el dolor postoperatorio y mejorar la calidad del cuidado de los pacientes. En definitiva, la justificación de este estudio radica en su propósito de investigar



un efecto secundario común y a menudo subestimado de los opioides en pacientes postoperatorios.

#### **1.4.2 Viabilidad y factibilidad**

En términos de viabilidad, se tiene acceso a las historias clínicas de los pacientes postoperatorios que recibieron remifentanilo para el manejo del dolor agudo, ya que este medicamento es comúnmente utilizado en la práctica clínica de la anestesia. También hay métodos bien establecidos para medir la aparición de hiperalgesia en los pacientes, lo que facilita la recolección de datos.

En términos de factibilidad, si se utilizan los datos de historias clínicas de los pacientes, puede haber desafíos en la estandarización de los datos y en la comparación de los pacientes que recibieron remifentanilo con aquellos que no lo recibieron. Sin embargo, se buscará la mayor cantidad de historias para aumentar la información, y se establecerán los criterios de inclusión y exclusión para su selección.

De igual forma, la investigadora principal tiene la disposición y el impulso necesarios para llevar a cabo el proyecto dentro del plazo establecido. Será responsable de todas las actividades de investigación relacionadas con este estudio y se compromete a ejecutarlas de la mejor forma posible.

#### **1.5 Limitaciones**

La principal limitación que se podría indicar que este estudio se desarrollará en la Clínica San Pablo, la cual es un centro de salud privado; por ello, es posible que la población de pacientes sea menor en comparación a un hospital público y con diferentes características, de tal forma que los resultados no podrán ser extrapolados para otras instituciones.

## CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1. Antecedentes

En un investigación del Hospital Gregorio Marañón, Madrid (2005) 75 pacientes fueron atendidos en cirugía colo-rectal electiva, demuestra que dosis intraoperatorias altas de remifentanilo podrían originar hiperalgesia y alodinia tras la rescisión del específico, aumentando las necesidades del opiode postoperatorio; se trata de un efecto de grupo que puede ser más acusado en un fármaco de las características farmacodinámicas del remifentanilo, lo que aboga por reducir su explotación a indicaciones precisas y a delimitar la explotación de dosis altas. La administración de dosis bajas de ketamina asociada a opioides puede salir beneficiosa en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio. (9)

Una revista de narcótico Opioid-induced hyperalgesia: pain hurts (2010) notificaron a la hiperalgesia inducida por opioides, indicando que pueden albergar una progresiva y duradera reducción del umbral basal nociceptivo y a la vez a un signo negativo de adaptación del sistema de desensibilización, el uso afín de medicamentos como los antagonistas del NMDA, AINEs,  $\hat{1}\pm 2$ -agonistas, tienen mejores resultados en el postoperatorio. (10)

Un trabajo realizado del Hospital Universitari Vall d'Hebrón (2005), de 92% de pacientes que pertenecieron a la investigación, a las 24 horas posteriores a la cirugía, el 17.3% presento dolor continuo, 45.4% dolor ocasional, el 33% dolor moderado a intenso, y el 40,6% tenían irritación del sueño de forma importante. Sin embargo se realizó un cálculo para ajustar su grado de satisfacción con el resultado de la analgesia , considerando el 82% de los pacientes su grado de satisfacción, respecto a la cantidad de analgésicos utilizados en el 39.9% fueron dos analgésicos, mientras que en 48.4% usaron 3, siendo la combinación preferida el uso de AINEs más NO AINES (paracetamol o Metamizol), siendo el Metamizol (91,5%) el más utilizado, el paracetamol (87.9%) y Diclofenaco (40.8%) fueron los analgésicos más usados. (11)

Renes (2004)

Se realizó un estudio con 74 pacientes, divididos equitativamente en dos grupos: 37 recibieron remifentanilo y 37, fentanilo. El 71.2% de los participantes reportó sentirse más cómodo, con una mayor proporción en el grupo de fentanilo (86% comparado con el 55% del grupo de remifentanilo). En cuanto al número de bolos y la dosis total de opioides y otros analgésicos, ambos grupos mostraron resultados similares, salvo por el tramadol, cuya administración fue mayor en el grupo de remifentanilo. La analgesia con infusión de remifentanilo inmediatamente después del postoperatorio es factible, pero el fentanilo demostró una superior analgesia postoperatoria. Sin embargo, la efectividad del remifentanilo requiere a efectuar mayor vigilancia, a la farmacodinamia y al entrenamiento de su uso.

En un estudio (2013) realizado por Samata M en el Hospital Nacional Dos de Mayo sobre el uso de AINE profilácticos en anestesia general a base de remifentanilo y propofol intravenosos, Se investigó el grado de alivio del dolor utilizando ketoprofeno intravenoso en el periodo postoperatorio inmediato, comparándolo con el efecto de otros AINE. En los resultados, los valores de la escala de evaluación del dolor (EVA) fueron más bajos en el grupo A que las dosis de rescate, ketoprofeno 16% y parecoxib 75% en el grupo B. Finalmente, el ketoprofeno produjo mejores resultados y menos efectos secundarios usando una dosis de rescate más baja que la administración de parecoxib (12).

En 2013, Tong realizaron un estudio titulado "Incidencia, satisfacción del paciente y percepciones del dolor posoperatorio: resultados de una encuesta nacional de los EE.UU obtuvieron que el 86% de los participantes presentaron dolor después de la cirugía, el 75% presentó dolor moderado/severo durante el post quirúrgico inmediato, y el 74% obtuvo niveles de dolor al alta. Al 88% de los pacientes les indicaron medicamentos analgésicos para controlar el dolor; el 80% presentaron efectos adversos de los analgésicos y el 39% de los pacientes presentaron dolor moderado/intenso en el postoperatorio, habiendo sido administrado sus primeras dosis de analgésicos. (13)

En el 2016, los estudios de Barón D en una revisión sistemática demostraron el

empleo de ketamina para aumentar el dolor inducido por remifentanilo y demostraron su costo-efectividad para el alivio del dolor en varias poblaciones sometidas a procedimientos quirúrgicos y anestesia con remifentanilo. Finalmente, es posible disminuir el empleo de opioides y los puntos de dolor post operación (14).

En el año 2014, Mamani El estudio evaluó el control del dolor inmediato tras una toracotomía en el periodo de recuperación posanestésica en el hospital Hipólito Unanue durante los años 2010-2011. El objetivo principal fue observar cómo se manejaba el dolor inmediatamente después de una toracotomía. La metodología empleada fue descriptiva, observacional, retrospectiva y transversal.

En las conclusiones del estudio, basado en un total de 113 pacientes, se encontró que el 57.5% (65 pacientes) eran hombres. Para el manejo del dolor durante la cirugía, se utilizaron AINES, opioides y catéter epidural en un 92.9% de los casos. En el posoperatorio inmediato, los pacientes reportaron valores de dolor de 2 (39.8%) y 3 (38.9%) en la escala de valoración del dolor (EVA). Diez pacientes recibieron una combinación de AINES, opioides y catéter epidural, mostrando valores de dolor menores una hora después del posoperatorio según la escala EVA.

Finalmente, se observó que los pacientes a quienes se les administró una combinación de AINES y opioides como analgésicos durante la cirugía necesitaron mayores niveles de sedación (15).

En el año 2012, Sánchez L, en el estudio titulado sobre consecuencias del remifentanilo - TCI en la administración de sevoflurane durante la anestesia general balanceada en cirugía de mama, realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) entre abril y junio de 2011, se buscó identificar el impacto del remifentanilo en TCI sobre el uso de sevoflurane durante la anestesia general balanceada en pacientes sometidas a cirugía de mama.

La metodología fue un estudio prospectivo y longitudinal basado en la observación y descripción de los casos. Los resultados mostraron que la edad promedio de las pacientes era de 53 años, con un peso de 65 kg y una altura de 150 cm. Durante la etapa de inducción, los pacientes perdieron el reflejo

palpebral en 64.7 segundos. El tiempo promedio del periodo anestésico fue de 94.5 minutos, y la concentración de sevoflurane al final de la espiración fue de 1.52 después de la intubación endotraqueal.

Finalmente, se concluyó que la administración de remifentanilo en TCI reduce la necesidad de sevoflurane durante la anestesia general balanceada en pacientes sometidas a cirugía de mama (16).

Mayuri M, en el año 2011, en su investigación sobre diferencias entre anestesia endovenosa total con propofol - remifentanilo y anestesia general balanceada con isoflurano - remifentanilo para cirugías de extracción vesicular por vía laparoscópica" realizada en el hospital Cayetano Heredia entre enero y marzo de 2008, el objetivo fue evaluar los efectos de dos técnicas anestésicas diferentes. Se centró en comparar sus impactos en los valores hemodinámicos y ventilatorios durante la cirugía, la estabilización post-anestesia y el dolor postoperatorio.

Los resultados revelaron que no hubo diferencias significativas en los tiempos de intercambio gaseoso ni en el tiempo de apertura ocular. Asimismo, no se encontraron diferencias en los valores de la escala EVA de dolor postoperatorio entre los dos grupos. En conclusión, tanto la anestesia endovenosa total como la anestesia general balanceada proporcionan una estabilidad hemodinámica y ventilatoria similar y aceptable. (17)

En el año 2016, Barón D, en su estudio sobre el uso de ketamina para el aumento del dolor causado por remifentanilo, el objetivo fue demostrar que la ketamina es eficaz para prevenir y tratar el dolor postoperatorio, un efecto adverso común del uso de remifentanilo.

Los resultados del estudio confirmaron que la ketamina es efectiva en el manejo del dolor postoperatorio en diversas poblaciones quirúrgicas. Además, su uso permitió reducir la necesidad de opioides y el nivel de dolor después de la cirugía. (18)

Guichard et al. (2022) realizaron un estudio con el objetivo de investigar la Hiperalgia inducida por opioides en usuarios con dolor crónico. La metodología

fue una revisión sistemática, considerando informes de casos y series de casos de OIH publicados hasta diciembre de 2020, con el objetivo de resumir la evidencia de OIH en pacientes con dolor crónico a partir de informes clínicos y discutir cuestiones relevantes para el diagnóstico clínico y el manejo de OIH. Los resultados indicaron que, se encontraron y revisaron 41 artículos que describían 72 casos clínicos. Las características clínicas de la OIH se observaron en pacientes de ambos sexos, de todas las edades y con varios tipos de dolor tratados con diferentes clases de opioides en su mayoría con remifentanilo. La OIH se notificó con todas las dosis, pero la mayoría de los estudios publicados informaron de un patrón de OIH tras el tratamiento con dosis diarias muy elevadas de opioides (dosis media oral equivalente de morfina de 850 mg). La OIH se diagnosticó clínicamente en todos los casos. Se describieron tres estrategias diferentes para el manejo de la OIH: rotación de opioides, cese de opioides y uso de farmacoterapias adyuvantes. Todas tuvieron tasas de éxito estadísticamente similares para el tratamiento de la OIH: 72%, 57% y 79%, respectivamente. La disminución del dolor se logró rápidamente (media: 8 d; rango: 1 a 28 d). Las terapias adyuvantes dieron lugar a la mayor disminución de la dosis. La ketamina y la dexmedetomidina fueron los fármacos adyuvantes más utilizados. En conclusión, el hallazgo clave es que los síntomas clínicos de la OIH pueden resolverse cuando se diagnostica y maneja esta condición. (19)

Ren et al. (2022) realizaron un estudio con el objetivo de evaluar los efectos de la dosis de remifentanilo intraoperatorio en el dolor postoperatorio. La metodología fue cuantitativa, con un nivel descriptivo, diseño experimental se consideró una población de 406 pacientes sometidos a cirugía esofágica, gástrica/hepatobiliar o intestinal/colónica y que utilizaban analgesia epidural postoperatoria controlada, para la recogida de información se usó una ficha de e datos. Los usuarios se dividieron en función de la dosis media intraoperatoria de remifentanilo (grupo de dosis alta de remifentanilo [HR]:  $\geq 0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ; grupo de dosis baja de remifentanilo [LR]:  $< 0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ). Los hallazgos mostraron que, existe una diferencia en la dosis media de remifentanilo entre los grupos durante el periodo de anestesia. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en las características pre o intraoperatorias de los pacientes. Las

puntuaciones de la escala de calificación numérica (NRS) en el día postoperatorio 1 fueron similares entre los grupos (HR:  $1,7 \pm 2,0$ ; LR:  $1,7 \pm 2,0$ ;  $p=0,74$ ). La incidencia de mal control del dolor (NRS > 3/10) también fue similar entre los grupos (HR: 14%; LR: 16%;  $p=0,57$ ). La edad avanzada (> 60 años) y el tipo de cirugía (cirugía esofágica) se asociaron con peores puntuaciones NRS postoperatorias. En conclusión, no se observó una asociación significativa entre la dosis de remifentanilo intraoperatorio y las puntuaciones NRS postoperatorias tras una cirugía toracoabdominal con tratamiento del dolor epidural postoperatorio. (20)

Shariat et al. (2021) realizaron un estudio con el objetivo de comparar la infusión intraoperatoria de Remifentanil versus Fentanyl en el manejo del dolor en pacientes sometidos a cirugía de columna. La metodología fue cuantitativa, con un nivel descriptivo, diseño experimental se consideró una población de 60 pacientes de 18 a 60 años de edad, según la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) I - II, que se sometieron a una cirugía de estenosis del canal espinal o de escoliosis, para la recolección de datos, se hicieron dos grupos, el grupo de control, los pacientes recibieron  $0,07 - 0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  de infusión intraoperatoria de fentanilo, y en el grupo de intervención se infundió  $0,1 - 0,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  de remifentanilo durante la cirugía. Ambos grupos recibieron  $15 \text{ mg}/\text{kg}$  de paracetamol intravenoso 20 minutos antes del final de la cirugía. La puntuación del dolor postoperatorio y el consumo de morfina se midieron 6, 12, 24 y 48 horas después del alta de la unidad de cuidados postanestésicos (PACU). Los resultados indicaron que, durante las primeras 12 horas, la EVA y el consumo de morfina fueron significativamente mayores en el grupo de remifentanilo ( $p < 0,001$ ). En conclusión, estos resultados sugieren que la infusión de remifentanilo durante la cirugía puede aumentar el dolor postoperatorio. Además, la EVA y el consumo de morfina fueron mayores durante las primeras 12 horas (21).

Niedermayer et al. (2020) realizaron un estudio con el objetivo de determinar resultados inesperadamente desfavorables del remifentanilo en pacientes sometidos a cirugía abdominal. La metodología fue cuantitativa, con un nivel

descriptivo, diseño experimental se consideró una población de 55.693 pacientes que recibieron cirugía intraabdominal (visceral, ginecológica y urológica) bajo anestesia general o anestesia general-epidural combinada, se usó una base de datos de historias clínicas electrónicas. Los resultados indicaron que, el remifentanilo se relacionó con hiperalgesia, dolor postoperatorio más elevado a pesar de una mayor necesidad de analgésicos postoperatorios ( $p=0.001$ ). En conclusión, el uso intraoperatorio de remifentanilo se asocia con hiperalgesia, por lo que el beneficio potencial de esta sustancia parece ser superado por sus posibles desventajas(22).

Vargas-Schaffer et al. (2020) realizaron una indagación con el propósito de valorar la percepción de los médicos sobre la prevalencia de la hiperalgesia por opioides (OIH) inducida en su práctica, y evaluar el nivel de conocimiento de los médicos con respecto a la identificación y el tratamiento de este problema. La metodología fue cuantitativa, con un nivel descriptivo, diseño no experimental se consideró una población de 462 anestesiólogos, para la recolección de datos se usó una encuesta. Los resultados indicaron que, la sospecha de prevalencia de OIH utilizando el número medio de pacientes tratados al año con opioides fue del 0,002% por paciente. La mayoría de los médicos (70,2%) no utilizaron pruebas clínicas para ayudar a hacer un diagnóstico de OIH. Las modalidades de tratamiento más utilizadas fueron la adición de un antagonista del NMDA, combinada con la disminución de las cantidades de opiáceos y el uso de la rotación de opiáceos. En conclusión, la prevalencia percibida de la OIH en la práctica clínica es un fenómeno relativamente raro. Además, más de la mitad de los médicos no utilizaron una prueba clínica para confirmar el diagnóstico de OIH. Los criterios para el diagnóstico de la OIH aún deben ser definidos con precisión(23).

Horii et al. (2020) realizaron un estudio con el objetivo de determinar los loci neuronales y los mecanismos moleculares individuales responsables de la hiperalgesia inducida por el remifentanilo. La metodología fue cuantitativa, con un nivel descriptivo, diseño experimental; se analizó la fosforilación de la proteína quinasa activada por mitógenos p38 (p38MAPK) en las neuronas del ganglio de



la raíz dorsal (DRG) tras la infusión de remifentanilo, y el efecto de un inhibidor de la p38MAPK sobre la hiperalgesia inducida por el remifentanilo para investigar la participación de la p38MAPK en los mecanismos periféricos de la hiperalgesia inducida por el remifentanilo. Se investigaron los niveles espinales de ARNm de prodinorfina después de la infusión de remifentanil, y el efecto del antagonista del receptor de bradiquinina BK2 en la hiperalgesia inducida por remifentanil para evaluar los posibles mecanismos espinales. También se investigaron los efectos de los antagonistas MNX y BK2 sobre la exacerbación de la hiperalgesia postincisional inducida por el remifentanilo mediante análisis conductual. Los resultados mostraron que, la infusión de remifentanilo indujo hiperalgesia en los periodos tempranos (4 h a 2 días) y tardíos (8-14 días) tras la infusión. Se observó la fosforilación de la p38MAPK en la neurona del GRD, y el inhibidor de la p38MAPK inhibió la hiperalgesia durante el período temprano posterior a la infusión. La expresión de la prodinorfina aumentó en la médula espinal, y un antagonista de la BK2 inhibió la hiperalgesia durante el período posterior a la infusión. La exacerbación de la hiperalgesia inducida por el remifentanil fue inhibida por el MNX y el antagonista BK2. En conclusión, la fosforilación de la p38MAPK en la neurona del GRD conduce a la hiperalgesia periférica durante el período temprano posterior a la infusión, mientras que la señalización espinal de la dinorfina y la bradisinina promueve la hiperalgesia durante el período tardío posterior a la infusión(24).

Wu et al. (2019) realizaron un estudio con el objetivo de investigar el impacto del remifentanilo intraoperatorio en el dolor postoperatorio y el uso de opioides en la cirugía de tiroides. La metodología fue cuantitativa, con un nivel descriptivo, diseño experimental se consideró una población de 497 pacientes fueron sometidos a lobectomías tiroideas o tiroidectomías totales, para la recolección de datos, se comparó los pacientes tratados con dosis altas y bajas de remifentanilo. Los resultados indicaron que, la mediana de consumo de opioides en el postoperatorio fue de 20 miligramos equivalentes de morfina (MME) entre los tratados en el periodo de dosis alta y de 15 MME en el periodo de dosis baja. El remifentanilo/peso recibido fue un predictor significativo de la necesidad de un narcótico postoperatorio ( $p = 0,006$ ). El total de narcóticos no relacionados con

el remifentanilo administrados fue equivalente, pero los pacientes del periodo de dosis bajas recibieron mayores cantidades de narcóticos intraoperatorios de acción prolongada. En conclusión, la infusión de remifentanilo para la cirugía de tiroides se asocia con un mayor dolor postoperatorio y necesidad de narcóticos postoperatorios. Aunque es posible que se produzca un estado de hiperalgesia, también se apoya el cambio de los narcóticos de acción prolongada del intraoperatorio al postoperatorio. (25)

Qiu et al. (2018) realizaron un estudio con el objetivo de investigar la hiperalgesia inducida por el remifentanilo y el efecto de la dexmedetomidina según las diferencias de sexo. La metodología fue cuantitativa, con un nivel descriptivo, diseño experimental se consideró una población de 48 pacientes (24 hombres y 24 mujeres) con un estado físico I-II de la American Society of Anesthesiologists que se sometieron a tiroidectomía, para la recolección de datos, se la escala analógica visual (EAV). Los resultados indicaron que, las puntuaciones de la EAV y la frecuencia de dosificación de morfina fueron significativamente mayores en los grupos controlado masculinos (MC) y femeninos (FC) que recibieron un placebo preoperatorio de 0,2  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  de solución salina y remifentanilo intraoperatorio de 0,2  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , en comparación con los otros grupos del mismo sexo. Además, el umbral de hiperalgesia mecánica y la puntuación de satisfacción analgésica de los pacientes tras la cirugía fueron significativamente menores en los grupos MC y FC. En particular, la frecuencia de escalofríos, náuseas y vómitos postoperatorios fue significativamente menor en los otros grupos que recibieron dexmedetomidina preoperatoria 1 y remifentanilo intraoperatorio. En conclusión, la inyección de dexmedetomidina en dosis bajas y altas disminuyó significativamente el riesgo de que el paciente sufriera un aumento de la intensidad del dolor y de la dosis de morfina postoperatoria causada por la hiperalgesia inducida por el remifentanilo. (26)

Park et al. (2018) realizaron un estudio con el objetivo de evaluar el efecto de las altas dosis de remifentanilo en la incidencia del dolor postoperatorio en los pacientes después de la anestesia general. La metodología fue cuantitativa, con un nivel descriptivo, diseño experimental; se consideró una población de 92

programados para una cirugía ortopédica de las extremidades inferiores bajo anestesia general fueron asignados aleatoriamente a 1 de 2 grupos. En el grupo de dosis altas de remifentanilo (HR) (n = 46), se infundió remifentanilo a una tasa de 0,25 µg/kg/min y posteriormente se aumentó o disminuyó en 0,05 µg/kg/min por demanda clínica. En el grupo de dosis bajas de remifentanilo (LR) (n = 46), se infundió remifentanilo a una tasa de 0,05 µg/kg/min. La incidencia de dolor se monitorizó a las 0, 2, 4 y 24 horas del postoperatorio. Se compararon las complicaciones relacionadas con los opioides entre los grupos. Los resultados indicaron que, la incidencia global de dolor fue mayor en el grupo HR en comparación con la del grupo LR [33 (72%) frente a 18 (39%), P = 0,022]. La incidencia de dolor a las 0, 2 y 24 horas después de la cirugía fue mayor en el grupo HR en comparación con el grupo LR (P < 0,001, P = 0,001 y P = 0,001, respectivamente). La incidencia de náuseas, vómitos, somnolencia y cefalea postoperatorios fue similar entre los grupos. La incidencia de escalofríos postoperatorios fue mayor en el grupo HR que en el grupo LR [10 (22%) frente a 2 (4%), diferencia 17%, IC 95% 2%-33%, P = .027]. En conclusión, una dosis relativamente grande de remifentanilo intraoperatorio aumentó la incidencia de hiperalgesia inducida por opioides en pacientes para cirugía ortopédica bajo anestesia general(27).

Jun-Young et al. (2018) realizaron una indagación con el propósito de valorar si la intensidad del dolor y la necesidad de analgésicos de rescate durante el postoperatorio inmediato de la tiroidectomía difieren según los métodos de anestesia: remifentanilo y propofol o anestesia con propofol con desflurano y óxido nitroso. La metodología fue cuantitativa, con un nivel descriptivo, diseño experimental; se consideró una población de 72 pacientes sometidos a tiroidectomía total bajo anestesia general. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a someterse a anestesia intravenosa total con remifentanilo y propofol (TIVA, n = 35) o a la inducción y el mantenimiento del propofol con desflurano y óxido nitroso (anestesia volátil [VA], n = 37). La dosis media administrada de remifentanilo fue de  $1977,7 \pm 722,5$  µg en el grupo TIVA, lo que supuso aproximadamente  $0,268 \pm 0,118$  µg/min/kg durante la cirugía. Para la recolección de datos, se compararon las puntuaciones de dolor basadas en una

escala de calificación numérica (NRS) y la necesidad de analgésicos de rescate entre los grupos en la unidad de cuidados anestésicos postoperatorios (PACU). Los resultados indicaron que, los valores NRS postoperatorios inmediatos de los grupos TIVA y VA fueron de  $5,7 \pm 1,7$  y  $4,7 \pm 2,3$ , respectivamente ( $= 0,034$ ). Las dosis equianalgésicas de morfina postoperatoria en la PACU fueron mayores en el grupo TIVA que en el grupo VA ( $16,7 \pm 3,8$  mg frente a  $14,1 \pm 5,9$  mg,  $= 0,027$ ). La incidencia de complicaciones postanestésicas inmediatas no difirió significativamente entre los grupos. En conclusión, se necesitaron más analgésicos de rescate en el grupo de anestesia intravenosa total con remifentanilo y propofol que en el grupo del mantenimiento del propofol con desflurano y óxido nitroso, para controlar adecuadamente el dolor postoperatorio después de la tiroidectomía(28).

## 2.2 Base teórica

El opio llamado así por este compuesto que representa jugo en griego, fue encontrado en una publicación en el siglo III aC de Teofrasto (29).

### Clasificación de los opiáceos

Los opioides pueden clasificarse en tres categorías principales: naturales, semisintéticos y sintéticos. Cada una de estas categorías tiene sus propias subdivisiones. Los opioides naturales incluyen compuestos como los fenantrios (ejemplos: codeína y morfina) y la bencilisoquinolina (ejemplo: papaverina). Los opioides semisintéticos son derivados de la morfina. Los opioides sintéticos se dividen en cuatro grupos: derivados de la morfina (como levorfanol), benzomorfanos (como fenazocina y pentazocina), y derivados de la fenilpiperidina (como meperidina, fentanilo, sufentanilo y remifentanilo) (29).

### Receptores opioides

Se encuentran en las terminales presinápticas del SNC. Además, se localizan en las vías sensoriales proximales, como (plexo intestinal y médula suprarrenal). Un total de cinco tipos de receptores,  $\mu$  (1 y 2),  $\kappa$ ,  $\delta$ ,  $\sigma$  y  $\epsilon$ , reconociéndose los tres primeros. (30).

## Mecanismo de alivio del dolor

Los efectos sedantes de los opioides provienen de la capacidad de los medicamentos, para inhibir directamente la transmisión del dolor en las astas dorsales de la médula espinal y cambiar el foco del dolor a las astas dorsales de la médula espinal.

Cabe señalar que los opioides no solo alivian el dolor por su efecto directo sobre la médula espinal, también debido a su unión a las neuronas ubicadas en áreas retiradas del uso de opioides. El efecto analgésico se debe a la estructura local de la médula espinal y también a la presencia de un proceso de células inmunitarias que afecta los sitios de inflamación, al inhibir los análogos opioides endógenos, que actúan sobre los receptores opioides, situado en neuronas sensoriales primarias. (28)

## Tolerancia y adicción a los opioides

No todos los opioides desarrollan tolerancia. Por ejemplo, en algunos casos, se puede otorgar 100 veces la cantidad para el primer resultado. El conjunto de manifestaciones del síndrome de abstinencia de opiáceos es uno de los componentes conductuales causales y adictivos más fuertes, porque el cerebro que acumula opiáceos suele aumentar la cantidad de opiáceos cada vez, mientras que el cerebro sin opiáceos se comporta de manera diferente. . En este caso, se pueden distinguir condiciones, una es la búsqueda de tolerancia, que requiere dosis más altas de opioides para lograr el mismo efecto deseado, y la otra es la búsqueda de dependencia, que se manifiesta con síntomas y signos de bloqueo.

La tolerancia se produce cuando las neuronas que contienen receptores de opioides se sensibilizan al uso de estos fármacos, y cuando esto ocurre en otros sistemas cerebrales, se producen cambios menores, como la adrenalina en el *Ceruleus*.

Cuando el receptor opioide se une al locus coeruleus, la liberación de norepinefrina se detiene y causa somnolencia, dificultad para respiración y hipotensión arterial, pero cuando los opioides se unen a las neuronas del locus

coeruleus , su efecto aumenta y libera norepinefrina en un grupo aparentemente normal porque actualmente no hay forma de contrarrestar los efectos adicionales de las neuronas en los núcleos cerebrales cuando se excluye la entrada de opioides.

Los síntomas de abstinencia y los signos de una situación masiva pueden aparecer de 6 a 12 horas después de la última dosis de opioides a corto plazo y pueden ser uno o más síntomas y niveles de gravedad.

Dependencia del paciente.

En cuanto a la tolerancia a los opioides y el tiempo de abstinencia, esto puede ocurrir en pacientes con pupilas dilatadas, aumento de los ruidos intestinales, piloerección, incremento de la frecuencia cardíaca, respiratoria y de la presión arterial (28).

Efectos secundarios del uso de opioides

Las dosis repetidas de este medicamento pueden causar efectos secundarios leves como náuseas, estreñimiento y somnolencia. Además, pueden surgir síntomas como alteraciones del sueño, debilidad, vómitos, prurito, ansiedad y depresión. También pueden producirse cambios endocrinos, como la sequedad bucal y la depresión respiratoria, junto con trastornos neurocognitivos y efectos cardiovasculares, como la prolongación del intervalo QT. Los efectos secundarios dependen del tipo de opioide utilizado, la cantidad y si está asociado con otras drogas como las benzodiazepinas.

Un síntoma inesperado de la administración de opioides es la hiperalgesia, este evento fue descrito por primera vez en 1870 por Albut, quien lo definió. Debido a la ausencia de un efecto analgésico, especialmente en pacientes que reciben terapia opioide a largo plazo, esta situación se agrava al aumentar la dosis debido a las diferencias en la tolerancia, y se desarrolla un estado hiperalgésico después de la exposición prolongada a los opioides. También puede ocurrir después de un uso a corto plazo.

## Hiperalgnesia del opioide

La hiperalgnesia por opioides puede afectar negativamente el manejo del dolor del paciente. No hay estudios sobre la aparici3n de hiperalgnesia inducida por opioides, pero ocurre tanto con el uso cr3nico como a corto plazo. Los pacientes dependientes de opi3ceos son m3s sensibles al dolor y la abstinencia del dolor produce hiperalgnesia en el sitio de la lesi3n y en otros lugares.

Despu3s del uso de opioides, el efecto analg3sico duro de 1 a 5 horas, adem3s de acortar la duraci3n del dolor, incluso horas o d3as. El uso continuado de opioides despu3s de la cirug3a podr3a enmascarar la hiperalgnesia. Con el uso a largo plazo, puede haber una falta de efecto o incluso un empeoramiento de la hiperalgnesia.

La hiperalgnesia opioide involucra m3ltiples factores y mecanismos, como tratamiento analg3sico, cambios en los receptores NMDA y se3alizacion secundaria intracelular, activaci3n de la COX en la m3dula espinal, liberaci3n de amino3cidos excitatorios, disminuci3n de neurotransmisores inhibitorios y aumento de la fosforilaci3n. Tambi3n se producen variaciones en la neuroplasticidad en los sistemas nerviosos perif3rico y central debido a la sensibilidad de las v3as de captaci3n de propionato.

## Factores asociados en la hiperalgnesia

### Dosis

La hiperalgnesia inducida por opi3ceos puede estar relacionada con altas dosis del f3rmaco. Varios estudios han confirmado que el uso de altas dosis de remifentanilo durante la cirug3a aumenta el dolor postoperatorio.

El fentanilo fue muy utilizado durante la operaci3n. Tambi3n puede aumentar el dolor despu3s de la cirug3a. Sin embargo, se ha demostrado que incluso peque3as cantidades de fentanilo causan hiperalgnesia. En varios estudios, informaron que los pacientes que recibieron analgesia a largo plazo con un parche de fentanilo (75 mg diarios) recibieron anestesia general con remifentanilo y experimentaron m3s dolor despu3s de la operaci3n.

## Tipo de opioide

Algunos estudios sugirieron algunos estados de la molécula para producir hiperalgesia inducida por opioides, como la distribución de fenantreno, -1 hidrógeno, enlace éter, uno o ningún grupo metilo unido a la molécula. El nitrógeno y un estado 3-OH de glucurónido/sulfato libre o conjugado en esta posición, por lo que la estructura a nivel molecular influye en la producción de hiperalgesia. Los efectos sobre los receptores  $\mu$  son más pronunciados, pero los opioides que afectan los receptores kappa también pueden causar hiperalgesia opioide. (ladrones).

## Duración del uso y hiperalgesia

El uso prolongado de estos medicamentos puede provocar una hiperalgesia opioide más pronunciada. Por ejemplo: la morfina oral a largo plazo durante 4 semanas se asocia con hiperalgesia, pero los estudios han demostrado hiperalgesia en pacientes que recibieron opioides a corto plazo durante la cirugía.

En un estudio con roedores, se desarrolló hiperalgesia dentro de 1 hora de 2 a 10 días después de la administración de altas dosis intravenosas de morfina y fentanilo.

## Método y vía de perfusión

La hiperalgesia opioide implica muchas vías de administración. El dolor ocurre con el uso continuado de opioides, lo que refuta la hipótesis de que los cambios sensoriales están relacionados con la abstinencia de opioides (20).

## Remifentanilo

Tiene una buena analgésica estabilidad. Es un agonista también de acción ultracorta, Glaxo Wellcome Inc. Se sintetizó un opioide de piperidina y la FDA aprobó su uso en 1996. Tiene todas las propiedades de un agonista y tiene muchos efectos analgésicos y sedantes. Además, son comunes los problemas relacionados con los opioides, como dificultad para respirar, náuseas, vómitos,



ritmo cardíaco lento, presión arterial baja, rigidez muscular y, en algunos casos, picazón.

Después de unos minutos de uso, su efecto es evidente porque el período estable de la biofase plasmática es corto, lo que acelera su efecto y es conveniente para el cálculo rápido, principalmente por infusión, y la concentración plasmática efectiva es inferior a un minuto. El efecto desaparece, a diferencia de otros opioides, que duran más. A pesar del uso de dosis más altas de remifentanilo intravenoso, no hubo evidencia de aumento de las concentraciones de histamina en plasma (21).

#### Farmacocinética del remifentanilo

Es degradado por el plasma insaturado ubicuo y las esterasas tisulares inespecíficas. El 1.5% se elimina a través de la orina. No es un sustrato de la pseudocolinesterasa y no se ve afectado por los medicamentos anticolinesterásicos. La naloxona puede contrarrestar este efecto. Su metabolito principal, el ácido remifentanilo, se excreta en la orina y carece de relevancia clínica en pacientes con enfermedad renal.

El remifentanilo según la farmacocinética, se divide en tres partes, la proporción de proteína plasmática ( $\alpha$ -1-glucoproteína) es del 70% y su distribución de espesor es de  $0,39 \pm 0,25$  kg y  $0,0,15 \pm 0,09 \pm 0,0909 \pm 0,09$  kg. El remifentanilo tiene un aclaramiento plasmático de aproximadamente 3 litros por minuto y una vida media estable inferior a 10 minutos. Estas propiedades farmacocinéticas permanecen constantes en pacientes con enfermedad renal o hepática, eliminando la necesidad de ajustar la dosis. Sin embargo, en pacientes de edad avanzada se recomienda reducir la dosis en un 50% debido a una disminución en el aclaramiento. En consecuencia, su perfil farmacológico es muy desigual en comparación con otros opioides disponibles (21).

### **2.3. Definición de términos clave**

Opioides: Un analgésico muy fuerte que induce el sueño, el uso a largo plazo puede conducir a la adicción y la tolerancia.

Hiperalgnesia: sensibilidad excesiva al dolor.

Medicamentos adyuvantes: Los medicamentos adyuvantes se utilizan para potenciar el efecto analgésico de los opioides, prevenir o tratar los síntomas concomitantes que intensifican el dolor y ofrecer analgesia independiente para tipos específicos de dolor.

AINE: un grupo de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, prostaglandinas que reducen la hinchazón, el dolor y la inflamación.

## **CAPÍTULO III HIPÓTESIS Y VARIABLES**

### **3.1 Formulación de la hipótesis**

### 3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categoría y sus valores	Medio de verificación
Dosis de remifentanilo	cantidad de principio activo de un medicamento	Cuantitativa	Remifentanilo en ml /kg/min	Ordinal	Dosis altas: mayor o igual a 0,30ml/kg/min Dosis bajas: Menor a 0,30ml/ kg/min	Ficha de anestesiología
Tiempo operatorio	Tiempo utilizado desde la incisión de piel hasta el cierre de la pared abdominal	Cuantitativa	Horas en salas de operaciones	Ordinal	Tiempo operatorio corto: 0 a 2 horas Tiempo operatorio prologando Mayor a 2 horas	Reporte operatorio
Fármacos adyuvantes	medicamentos usados para aumentar la eficacia analgesia de los opioides	Cualitativa	Fármacos en mg	Ordinal	AINES: 1ketoprofeno 2Benzodiacepinas: - Midazolam	Ficha de anestesiología
Edad	tiempo de vida desde su nacimiento	Cuantitativa	Años cumplidos	Ordinal	18 a < 65 Adulto mayor: 65 o más	DNI
Hiperalgnesia posoperatoria	Sensación de molestia intensa luego de la intervención quirúrgica	Cuantitativa	Centímetros	Ordinal	1 0 - sin dolor 1-3 dolor leve 4 -7 dolor moderado 8-10 dolor intenso	Escala de EVA

## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1 Tipos y diseño**

El presente estudio será tipo cohorte, donde se estudiará a pacientes postoperados que presenten hiperalgesia por el uso de remifentanilo.

Será analítico porque se estudiará la relación entre pacientes postoperados y el uso de un opioide intraoperatoriamente.

El estudio es transversal porque se hará la recolección de la información en un momento único de tiempo.

Es un estudio retrospectivo, ya que se utilizarán las historias clínicas de los pacientes.

### **4.2 Diseño muestral**

#### **- Población universo**

La población en estudio serán los pacientes sometidos a cirugías con el uso de remifentanilo en la clínica San Pablo 2022 - 2023, que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.

#### **-Criterios de inclusión**

Pacientes de ambos sexos con edades entre 18 y 65 años o más.

Pacientes programados para intervención quirúrgica.

Pacientes que recibieron remifentanilo durante la cirugía.

Pacientes que permanecieron en la unidad de recuperación postoperatoria.

#### **-Criterios de exclusión**

Pacientes que han sido operados con uso de sedación, anestesia regional.

Paciente que luego de la cirugía pasaron a UCI

### **-Población de estudio**

Pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente con el uso de remifentanilo en la clínica san pablo, durante los años 2022 - 2023

### **-Tamaño de la muestra**

Serán todos los casos de pacientes post operados con el uso de remifentanilo en la clínica san pablo, durante los años 2022 -2023 , que cumplan los criterios de inclusión y exclusión, no es necesario seleccionar una muestra representativa.

### **4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos**

Se recopilarán datos durante la cirugía, registrando la edad del paciente, la dosis de remifentanilo utilizada, la duración de la cirugía y el uso de medicamentos coadyuvantes. Si se utilizan las tres salas, se verificará que los pacientes cumplan con los criterios de inclusión de este estudio y se revisarán sus fichas de registro de anestesiología.

Se empleará una ficha de recolección de datos para obtener la información necesaria. En el posoperatorio inmediato, se realizará una evaluación del dolor mediante un interrogatorio utilizando la escala del dolor.

### **4.4 Procesamiento y análisis de datos**

La prueba estadística utilizada en este estudio será el Chi cuadrado. Los datos se ingresarán en Excel 2013, y se analizarán con el programa SPSS – IBM Versión 26.0.

Las variables cuantitativas se resumirán como promedios y porcentajes, o como medianas y rangos intercuartílicos si la distribución de los datos no es normal.

En el análisis estadístico se calculará el odds ratio para evaluar la asociación entre la variable dependiente y cada variable independiente, con un nivel de confianza del 95% y una potencia estadística del 80%.

### **4.5 Aspectos éticos**

La investigación respetará el derecho a la intimidad de los pacientes; toda la

información se recopilará de sus historias clínicas y no se utilizará para la publicación de la investigación. El estudio incluirá registros de anestesia y escalas de evaluación del dolor postoperatorio, como la escala EVA, como parte de la evaluación postoperatoria de los pacientes. Se obtendrán los permisos necesarios de las autoridades pertinentes, incluyendo el departamento de Anestesiología y la dirección de la clínica San Pablo. Se garantizará la confidencialidad de la información recopilada, respetando los derechos de los pacientes participantes para asegurar buenas prácticas clínicas y éticas en la investigación biomédica.

## CRONOGRAMA

PASOS	J U L	A G O S	S E T	O C T	N O V	D I C	E N E	F E B	MA RZ O
Redacción final del proyecto de investigación	X								
Aprobación del proyecto de investigación		X							
Recolección de datos			X	X					
Procesamiento y análisis de datos					X				
Elaboración del informe						X	X		
Correcciones del trabajo de investigación								X	X
Aprobación del trabajo de investigación								X	
Publicación del artículo científico									X



PRESUPUESTO	Monto estimado (soles)
Concepto	
Material de escritorio	350
Soporte especializado	600
Internet	300
Impresiones	400
Logística	400
Refrigerio y movilidad	500
Total	2550

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Ren W, Matsusaki T, Abugri Osman Bright, Morimatsu H. Association between the Remifentanil Dose during Anesthesia and Postoperative pain. *Acta Med Okayama* [Internet]. 2022 Apr;76(2):187-93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35503447>
2. Shariat R, Shahinpour S, Saeedi N, Sahraei E, Najafi A, Etezadi F, et al. Comparison of Intraoperative Infusion of Remifentanil Versus Fentanyl on Pain Management in Patients Undergoing Spine Surgery: A Double Blinded Randomized Clinical Trial. *Anesth Pain Med* [Internet]. 2021 Sep 21;11(4). Available from: <https://brief.land/aapm/articles/115576.html>
3. Hernández F. Prevalence of Opioid Side Effects in Patients with Protocolized Analgesia for the Management of Acute Postoperative Pain. *Journal of Anesthesia and Intensive Care Medicine* [Internet]. 2019 Dec 3 [cited 2023 Apr 26];10(1). Available from: DOI: 10.19080/JAICM.2019.10.555778
4. Mercadante S, Arcuri E, Santoni A. Opioid-Induced Tolerance and Hyperalgesia. *CNS Drugs*. 2019 Oct 1;33(10):943-55.
5. Niedermayer S, Heyn J, Guenther F, Küchenhoff H, Luchting B. Remifentanil for abdominal surgery is associated with unexpectedly unfavorable outcomes. *Pain* [Internet]. 2020 Feb;161(2):266-73. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/j.pain.0000000000001713>
6. Horii Y, Matsuda M, Takemura H, Ishikawa D, Sawa T, Amaya F. Spinal and Peripheral Mechanisms Individually Lead to the Development of Remifentanil-induced Hyperalgesia. *Neuroscience* [Internet]. 2020 Oct;446:28-42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306452220305236>
7. Park J, Lee Y, Lee J, Kim H, Kim H. The influence of high-dose intraoperative remifentanil on postoperative sore throat: a prospective randomized study. *Medicine* [Internet]. 2018 Dec;97(50): e13510. Available from: <https://journals.lww.com/00005792-201812140-00045>

8. García R. Influencia del remifentanilo en el dolor durante el posoperatorio de cirugía abdominal abierta clínica san pablo 2019 [Internet]. [Lima]: Universidad San Martín de Porres; 2019 [cited 2023 Apr 26]. Available from: [https://repositorio.usmp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12727/5830/melendez\\_efas.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.usmp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12727/5830/melendez_efas.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- 9.- Gil Martín, M. Moreno García, J. Sánchez-Rubio Ferrández y T. Molina García, 2014; 21 (1): Dolor, Hiperalgnesia asociada al tratamiento con opioides -Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Getafe. Madrid. Rev Soc Esp 259-269
- 10.- Konopka and M. van Wijhe. Opioid-induced hyperalgnesia: pain hurts Editorial, BJA 105 (5): 555-7 (2010). (PubMed) (pdf)
- 11.- REYNIER REDONDO GÓMEZ, VÍCTOR NAVARRETE ZUAZO, BEATRIZ VILLALONGA MENÉNDEZ, MARIETA DE LA BARRERA FERNÁNDEZ, SARA ABREU FERNÁNDEZ, Hiperalgnesia postoperatoria: de la molécula a la práctica clínica, Revista cubana de anestesiología y reanimación, > Vol. 5, No. 3 (2006)
12. Hamorro Jambrina M.A. Romera Ortega J. Márquez Zamarrón C. Pardo Rey Analgesia con Remifentanilo, Universidad Nacional Autónoma de México, December 2004 Medicina Intensiva 28
13. - Samata M, Walter T en su estudio Analgesia preventiva (AINES) en anestesia general endovenosa total (propofol y remifentanilo) en colecistectomía videolaparoscópica en el Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima – Perú 2013
- 14.- Barón Cifuentes, D, Ketamina para la hiperalgnesia causada por remifentanilo Revisión sistemática de la literatura., Trabajo de grado para

optar al título de Especialista en Anestesiología y Reanimación Bogotá julio 2016

15- Capatinta M, evaluación del manejo del dolor agudo post toracotomía en la Unidad de Recuperación Post anestésica del Hospital Nacional Hipólito Unanue - 2010-2011 Presentada la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Medicina para obtención del grado de Especialista. 2014

16.- Sánchez Torre, Luis Alberto, Efecto del remifentanilo-TCI en el consumo de sevoflurane durante la anestesia general balanceada en mastectomías. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Periodo Abril a Junio 2011, Presentada a la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Medicina para obtención del grado de Especialista en Anestesia, Analgesia y Reanimación.

17.- Mayuri Monsefú, Mónica. Comparación de dos técnicas anestésicas: intravenosa total con propofol-remifentanilo vs. General balanceada con isofluranoremidantano para colecistectomía laparoscópica en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, enero a marzo 2008, Actas Perú. anestesiol; 19(3/4):97-101, jul.-dic. 2011

18.-Barón Cifuentes, D, Ketamina para la hiperalgesia causada por remifentanilo, Revisión sistemática de la literatura., Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Anestesiología y Reanimación Bogotá julio 2016

19.- Guichard L, Hirve A, Demiri M, Martinez V. Opioid-induced Hyperalgesia in Patients With Chronic Pain. Clin J Pain [Internet]. enero de 2022;38(1):49-57. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/AJP.0000000000000994>

20. Ren W, Matsusaki T, Abugri Osman Bright, Morimatsu H. Association between the Remifentanil Dose during Anesthesia and Postoperative pain. *Acta Med Okayama* [Internet]. abril de 2022;76(2):187-93. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35503447>
21. Shariat Moharari R, Shahinpour S, Saeedi N, Sahraei E, Najafi A, Etezadi F, et al. Comparison of Intraoperative Infusion of Remifentanil Versus Fentanyl on Pain Management in Patients Undergoing Spine Surgery: A Double Blinded Randomized Clinical Trial. *Anesthesiol Pain Med* [Internet]. 21 de septiembre de 2021;11(4). Disponible en: <https://brief.land/aapm/articles/115576.html>
22. Niedermayer S, Heyn J, Guenther F, Küchenhoff H, Luchting B. Remifentanil for abdominal surgery is associated with unexpectedly unfavorable outcomes. *Pain* [Internet]. febrero de 2020;161(2):266-73. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/j.pain.0000000000001713>
23. Vargas-Schaffer G, Paquet S, Neron A, Cogan J. Opioid Induced Hyperalgesia, a Research Phenomenon or a Clinical Reality? Results of a Canadian Survey. *J Pers Med* [Internet]. 21 de abril de 2020;10(2):27. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2075-4426/10/2/27>
24. Horii Y, Matsuda M, Takemura H, Ishikawa D, Sawa T, Amaya F. Spinal and Peripheral Mechanisms Individually Lead to the Development of Remifentanil-induced Hyperalgesia. *Neuroscience* [Internet]. octubre de 2020;446:28-42. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306452220305236>
25. Wu JX, Assel M, Vickers A, Afonso AM, Twersky RS, Simon BA, et al. Impact of intraoperative remifentanil on postoperative pain and opioid use in thyroid surgery. *J Surg Oncol* [Internet]. 3 de diciembre de 2019;120(8):1456-61. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jso.25746>

26. Qiu H, Sun Z, Shadhiya F, Arulthas R, Priya G, Christopher P, et al. The influence of dexmedetomidine on remifentanil-induced hyperalgesia and the sex differences. *Exp Ther Med* [Internet]. 22 de agosto de 2018; Disponible en: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2018.6641>

27. Park J-H, Lee Y-C, Lee J, Kim H, Kim H-C. The influence of high-dose intraoperative remifentanil on postoperative sore throat: a prospective randomized study. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. diciembre de 2018;97(50):e13510. Disponible en: <https://journals.lww.com/00005792-201812140-00045>

28. Jo J-Y, Kim YJ, Choi S-S, Park J, Park H, Hahm K-D. A Prospective Randomized Comparison of Postoperative Pain and Complications after Thyroidectomy under Different Anesthetic Techniques: Volatile Anesthesia versus Total Intravenous Anesthesia. *banik R, editor. Pain Res Manag* [Internet]. 2 de febrero de 2021;2021:1-7. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/prm/2021/8876906/>

29.- Ronald D.Miller, Libro de anestesiología de Miller, octava edición, 2016 Elseiver

España S.L.U, Capítulo 31: Opioides pg. 864.

30.- Valdivieso Serna. A, Dolor agudo, analgesia y sedación en el niño (IIIa): Farmacocinética y farmacodinamia de los analgésicos opioides, *An Esp Pediatr* 1998; 48:429-440.

31.- Sandí Brenes, L. Sandí Esquivel, Dependencia a opioides y su tratamiento *Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR - HSJD*. Año 2016 Vol 1 No I

## ANEXOS

### 1.- Matriz de consistencia

Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
el remifentanilo e la hiperalgnesia en pacientes post operados en la clínica san pablo, en el período agosto del 2022 a agosto 2023.	<p>Objetivo general</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Determinar la relación entre el uso de remifentanilo y la hiperalgnesia en pacientes post operados en la Clínica San Pablo, en el período agosto del 2022 a agosto 2023.</li> </ul> <p>Objetivos específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Identificar las dosis administradas de remifentanilo y la hiperalgnesia en pacientes post operados en la Clínica San Pablo, en el período agosto del 2022 a agosto 2023.</li> <li>• Identificar el uso del remifentanilo y la hiperalgnesia en pacientes post operados en la Clínica San Pablo, en el período agosto del 2022 a agosto 2023.</li> <li>• Identificar el uso del remifentanilo solo y con coadyuvantes con la hiperalgnesia en pacientes post operados en la Clínica San Pablo, en el período agosto del 2022 a agosto 2023.</li> <li>•Identificar las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes post operados con hiperalgnesia en la Clínica San Pablo, en el período agosto del 2022 a agosto 2023.</li> </ul>	<p>Hipótesis general</p> <p>El uso de dosis elevadas remifentanilo ocasionan hiperalgnesia en pacientes post operados en la clínica san pablo, en el período agosto del 2022 a agosto 2023.</p> <p>Hipótesis específicas</p> <p>El uso de dosis elevadas remifentanilo no ocasionan hiperalgnesia en pacientes post operados en la clínica san pablo, en el período agosto del 2022 a agosto 2023.</p>	Cohorte, analítico, transversal, retrospectivo.	<p><b>Población universal</b></p> <p>Pacientes sometidos a cirugías con el uso de remifentanilo en la clínica San Pablo 2022 - 2023, que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.</p> <p><b>Población de estudio</b></p> <p>Pacientes sometidos a cirugías con el uso de remifentanilo en la clínica san pablo, durante los años 2022 - 2023</p>	Historias clínicas electrónicas Registros de Anestesia

## 2. Instrumento de recolección de datos

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

N° FICHA	
SEXO: FEMENINO	MASCULINO:
DOSIS: ALTAS	BAJAS:
EDAD: 18-65 AÑOS	>65 AÑOS
FÁRMACOS ADYUVANTES AINES:	BENZODIAZEPINAS
TIEMPO OPERATORIO CORTO:	PROLONGADO:
DOLOR POSTOPERATORIO 0 SIN DOLOR: 1-3 DOLOR LEVE: 4-7 DOLOR MODERADO: 8-10 DOLOR INTENSO:	



## 2.- INSTRUMENTO PARA VALORACIÓN DEL DOLOR POSOPERATORIO

### La Escala Visual Analógica (EVA)

Se pedirá al paciente que indique la intensidad del dolor que mantiene al momento de la entrevista. Se colocará una línea horizontal de 10 centímetros, en los extremos, en donde estarán las expresiones de un síntoma. En el lado izquierdo la ausencia o poca intensidad y en el derecho la máxima intensidad.

La intensidad se coloca en centímetros o milímetros. La estimación será

