

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA HUMANA



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
ANESTESIOLOGÍA**

**EFFECTIVIDAD DEL REMIFENTANILO EN LA REDUCCIÓN DEL
REQUERIMIENTO DE RELAJANTES MUSCULARES EN ANESTESIA GENERAL,
HOSPITAL II-1 MOYOBAMBA, 2018-2020**

AUTOR:

M.C. SHEYLA BRIGETH ESTEVES MARCELO

ASESOR:

M.C. AMÉRICO OSWALDO MARTINEZ CARI

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8249-235X>

TRUJILLO - PERÚ

2021

PROYECTO DE TESIS

I. GENERALIDADES:

1. Título:

Efectividad del remifentanilo en la reducción del requerimiento de relajantes musculares en anestesia general, Hospital Moyobamba II-1, 2018-2020.

2. Área o Línea de investigación:

Emergencias quirúrgicas

3. Tipo de Investigación:

- a) **De acuerdo a la orientación o finalidad:** Aplicada
- b) **De acuerdo a la técnica de contrastación:** Observacional

4. Escuela Profesional y Departamento Académico:

Unidad de segunda especialidad de Medicina Humana- Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego.

5. Equipo Investigador:

- a) **Autor:** MC. Sheyla Brigeth Esteves Marcelo
- b) **Asesor:** Dr. Américo Oswaldo Martínez Cari

6. Institución y/o lugar donde se ejecuta el Proyecto:

Departamento de Anestesiología del Hospital II-1 Moyobamba

7. Duración Total del Proyecto: 2 años

Fecha de Inicio: 1 de setiembre del 2018.

Fecha de Término: 31 de agosto del 2020.

II. PLAN DE INVESTIGACION

1. Resumen Ejecutivo Del Proyecto de Tesis

Se llevará a efecto un estudio con el propósito de verificar la efectividad del remifentanilo en la reducción del requerimiento de relajantes musculares en anestesia general en el Hospital II-1 Moyobamba; mediante un estudio cuyo diseño será analítico, observacional de cohortes prospectivas; la población estará comprendida por pacientes expuestos a anestesia general por colecistectomía laparoscópica atendidos en el Hospital II-1 Moyobamba durante el periodo Setiembre 2018 – Agosto 2020; que cumplan con los criterios de selección; se incluirán 34 pacientes expuestos a remifentanilo y 34 pacientes no expuestos a remifentanilo; en el análisis estadístico se hará uso de la prueba Chi Cuadrado (X^2) para variables cualitativas; si la posibilidad de equivocarse es menor al 5% ($p < 0.05$) las asociaciones serán consideradas significativas; por ser un estudio de cohortes prospectivas; se conseguirá el riesgo relativo del uso de remifentanilo respecto a requerimiento de relajantes musculares. Se ejecutará el cálculo del intervalo de confianza al 95% del estadígrafo correspondiente.

2. Planteamiento del problema:

Aunque la proporción de los costes operativos hospitalarios destinados a los fármacos anestésicos es pequeña, constituye aproximadamente el 0,24% del presupuesto hospitalario. Los responsables de la administración de recursos desarrollan nuevas estrategias para minimizar los costos de la anestesia y mantener la calidad de la atención médica. Debido a que los fármacos de bloqueo neuromuscular constituyen aproximadamente el 30% del presupuesto total de fármacos anestésicos en los Estados Unidos, estos fármacos son objetivos apropiados para las estrategias de minimización de costes en anestesia¹.

En cuanto a la relación riesgo-beneficio relativa al uso de relajantes musculares, los expertos nos recuerdan que, desde hace más de treinta años, todos los estudios que investigan los accidentes alérgicos intraoperatorios apuntan en la misma dirección. Los relajantes musculares han estado involucrados en más de la mitad de estos accidentes. La frecuencia de anafilaxia por rocuronio se estimó en 8.0 / 100,000 administraciones, frente a 2.8 / 100,000 para vecuronio y 4.0 / 100,000 para atracurio. Más recientemente, la frecuencia de anafilaxia debida a atracurio se ha estimado en 1 / 22.451 administraciones frente a 1/2080 para suxametonio y 1/2499 para rocuronio².

Para opioides como el fentanilo y sus derivados, la capacidad de determinar un bien tolerado y la dosis efectiva está limitada por la variabilidad en ambos farmacocinética y farmacodinamia. Aunque el remifentanilo es un típico opioide mu agonista del receptor con propiedades farmacodinámicas como los del fentanilo y sus derivados, su metabolismo por esterasas inespecíficas otorgan al remifentanilo un perfil farmacocinético particular. La ventaja clínica radica en su aclaramiento rápido, y por lo que la compensación del efecto, es independiente de los órganos excretores³.

En el Departamento de anestesiología en el Hospital II-1 Moyobamba durante el periodo Enero - Diciembre del 2019 se reportaron un total de 438 pacientes quienes fueron tributarios de anestesia general durante las intervenciones quirúrgicas correspondientes, que corresponde al 65% del total de pacientes que necesitaron la aplicación de técnicas anestésicas de cualquier tipo, por otra parte, de estos 438 pacientes el 75% requieren la aplicación de relajantes musculares.

Problema:

¿Tiene el remifentanilo efectividad en la reducción del requerimiento de relajantes musculares en anestesia general en el Hospital II-1 Moyobamba?

3. Antecedentes del problema:

Young S, et al (Norteamérica, 2018); determina el efecto de la dosis de remifentanilo en el tiempo de requerimiento del rocuronio con electromiografía; en un estudio comparativo retrospectivo que abarcó a 75 pacientes sometidos a anestesia general para cirugía electiva. Los pacientes recibieron lidocaína (40 mg) y propofol (2 mg / kg) seguido de rocuronio (0,6 mg / kg) con infusión de solución salina (Grupo S), remifentanilo a 0,5 ug / kg / minuto (Grupo R 0.5), o remifentanilo a 1.0 ug / kg / minuto (Grupo R 1.0). El bloqueo neuromuscular fue monitoreado por electromiografía de tren de cuatro (TOF), y los tiempos necesarios para alcanzar TOF 0 y se registró una relación TOF (TOFR) del 25%. Los tiempos necesarios para lograr TOF 0 y TOFR 25% fueron significativamente mayores en los Grupos R 0,5 y R 1,0 que en el Grupo S. El tiempo necesario para conseguir el TOF 0 fue de 130,0 6,4 s en el Grupo S, 142,6 6,0 s en el grupo R 0,5 y 183,0 11,6 s en el grupo R 1,0. El tiempo necesario para obtener TOFR 25% también fue más alto en los Grupos R 0.5 y R 1.0 que en el Grupo S. Concluyendo que el remifentanilo posee un efecto sobre la aparición de rocuronio⁴.

Maurtua M, et al (Colombia, 2008); precisaron la dosis óptima de remifentanilo necesaria para prever el movimiento después estimulación neuroquirúrgica; en 132 pacientes sometidos a craneotomía recibió al azar una de las 12 dosis de remifentanilo, regímenes (0,10 a 0,21 ug / kg / min). Se inició remifentanilo antes de la inducción con propofol y succinilcolina. Durante el estudio, el movimiento se calculó en valores predeterminados. El 65% de los pacientes se movieron en respuesta a estímulos quirúrgicos en una velocidad de infusión de remifentanilo de 0,10 mg / kg / min y disminuyó al 21% (IC del 95%: 11-35) a 0,21 mg / kg / min. La probabilidad de movimiento fue del 50% a una velocidad de infusión (IC del 95%) de 0,13 (0,10 a 0,15) mg / kg / min de remifentanilo y disminuyó a 25% a una velocidad de infusión de 0,19 (0,17 a 0,29) mg / kg / min⁵.

Jan P, et al (Reino Unido, 2018); calcularon si los anestésicos influyen sobre el bloqueo neuromuscular profundo; los pacientes fueron aleatorizados entre tres grupos de estudio, cegados para los pacientes y el cirujano. Un total de 50 pacientes sometidos a cirugía bariátrica laparoscópica electiva; se distribuyeron en 3 grupos: remifentanilo, 2 µg / kg (Grupo A); sevoflurano, concentración final al 2% (Grupo B); o rocuronio, 1 mg / kg (Grupo C). La frecuencia de requerimiento de relajantes musculares de rescate fue de 33% en el grupo usuario de remifentanilo y de 100% en el grupo usuario de sevoflurano; diferencia que resultó significativa ($p < 0.05$)⁶.

Choi B, et al (Corea, 2010); ejecutaron un análisis aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para valorar el efecto del pretratamiento de remifentanilo en los movimientos de retirada debido a la administración intravenosa de rocuronio durante la inducción anestésica. A cada paciente se le administró por vía intravenosa una de tres soluciones de igual volumen (4 ml): solución salina normal (Grupo I, n = 30), 0,5 µg / kg remifentanilo (Grupo II, n = 30) o 1 µg / kg de remifentanilo (Grupo III, n = 30). Treinta segundos después de la administración de remifentanilo, la inducción de la anestesia se hizo con 5 mg / kg de tiopental IV. 20 segundos después de la inyección de tiopental, 0,6 mg / kg de rocuronio IV se administraron (tasa de inyección de 0,5 ml / seg) y se evaluaron los movimientos de retirada. La incidencia de

movimientos de retirada fue significativamente menor en ambos grupos de remifentanilo (3 y 0% en el Grupo II y III, respectivamente) que en el grupo de solución salina (70%). Remifentanilo⁷.

4. Justificación del Proyecto:

El remifentanilo es un fármaco opioide por lo cual se tiene gran experiencia en relación a su uso durante la sedoanalgesia en pacientes críticos y como coadyuvante durante la anestesia general para el adecuado manejo del dolor; se encuentran reportes que indican algún efecto adicional pleiotropico de este analgésico respecto a su capacidad para disminuir el movimiento muscular y por ende contribuir al bloqueo neuromuscular necesario para este contexto anestésico en particular, es por ello que consideramos sobresaliente verificar la utilidad del remifentanilo en cuanto a su capacidad para reducir el requerimiento de relajantes musculares, verificando si esta influencia tiene efectos de relevancia clínica; es así que valoramos la importancia de desarrollar esta investigación, teniendo en cuenta que no existen estudios similares en nuestra realidad sanitaria.

5. Objetivos:

Objetivo general:

-Determinar si el remifentanilo tiene efectividad en la reducción del Requerimiento de relajantes musculares en anestesia general en el Hospital II-1 Moyobamba.

Objetivos específicos:

- Determinar la frecuencia de requerimiento de relajantes musculares en pacientes expuestos a anestesia general por colecistectomía laparoscópica usuarios de remifentanilo.

- Determinar la frecuencia de requerimiento de relajantes musculares en pacientes expuestos a anestesia general por colecistectomía

laparoscópica no usuarios de remifentanilo.

- Comparar la frecuencia de requerimiento de relajantes musculares en pacientes expuestos a anestesia general por colecistectomía laparoscópica usuarios o no usuarios de remifentanilo.
- Comparar las variables que interfieren entre pacientes expuestos a anestesia general por colecistectomía laparoscópica usuarios o no usuarios de remifentanilo.

6. Marco teórico:

El remifentanilo es un opioide de acción ultracorta. Desencadena un estado analgésico profundo sin acumularse en los tejidos. Este opioide se emplea en la práctica anestésica para aliviar el dolor y mejorar la estabilidad hemodinámica durante la cirugía. Entre los pacientes quirúrgicos con estadías cortas en cuidados intensivos, el remifentanilo se asocia con pequeñas reducciones en la duración de la ventilación mecánica, el tiempo de extubación después del término de la sedación y la duración de la estadía. El remifentanilo, se usa también eficazmente como parte de anestesia intravenosa total basada en propofol o en combinación con anestésicos volátiles sin recuperación prolongada de la anestesia⁸.

El remifentanilo (un derivado de 4-anilidopiperidina del fentanilo) es un agonista del receptor de opioides μ de acción ultracorta; es metabolizado por esterasas inespecíficas en la sangre y los tejidos y se metaboliza rápidamente independientemente de la duración de la infusión o de la insuficiencia de cualquier órgano⁹. Estas propiedades únicas lo distinguen de otros agentes opioides. Aunque los opioides sintéticos fentanilo, alfentanilo y sufentanilo tienen buenos perfiles, experimentan un metabolismo hepático y su infusión continua genera acumulación en los tejidos y efectos farmacológicos

prolongados. No libera histamina y además, provoca menos cambios cardiovasculares si se utiliza en pequeñas dosis¹⁰.

Debido a la rápida aparición del remifentanilo y su capacidad para contrarrestar los opioides, recientemente se ha vuelto más comúnmente utilizado como anestésico adyuvante para la intubación traqueal para atenuar las respuestas hemodinámicas. La dosis diferencial de rocuronio y la dosis fija de remifentanilo están asociadas con el momento y las condiciones de intubación¹¹.

El remifentanilo tiene un enlace éster que se hidroliza rápidamente en el plasma y los tejidos; por consiguiente, el tiempo de inicio y duración de la acción del remifentanilo son cortos¹². El remifentanilo se usa generalmente para mantener la estabilidad hemodinámica durante la intubación traqueal y se considera que concede un perfil farmacológico óptimo para tratar las respuestas hemodinámicas potencialmente adversas de la intubación traqueal, los efectos adversos del remifentanilo son similares a los de otros opioides e incluyen efectos vagotónicos y simpaticolíticos intensos que ocasionan bradicardia, hipotensión, rigidez de la pared torácica, náuseas y vómitos¹³.

Se han demostrado en varios estudios que el remifentanilo produce compromiso cardiovascular durante la inducción, que a su vez alivia la estimulación simpática provocada por la intubación endotraqueal. Estos estudios demostraron que el remifentanilo reduce la circulación sistémica. Por lo cual, la infusión continua de remifentanilo a diferentes dosis afecta la farmacodinamia neuromuscular¹⁴.

Durante mucho tiempo, un agente bloqueante neuromuscular no despolarizante (NMBA) con un inicio e inactivación rápida ha sido el santo grial de la ciencia de bloqueo neuromuscular. Aunque esta droga todavía es eluida, la aparición de nuevas y prometedoras combinaciones de fármacos como rocuronio-sugammadex y gantacurio-L-quisteine puede lograr el mismo resultado final. El tipo de NMBA; el momento y la dosis de sus fármacos de reversión; los medios de seguimiento; y el sitio de monitoreo están potencialmente al borde de un cambio de paradigma¹⁵.

La monitorización neuromuscular cuantitativa y objetiva debe incluirse en las normas mínimas de seguimiento. Gantacurio es un nuevo NMBA no despolarizante prometedor con inicio deseable similar a succinilcolina y duración de la acción sin sus efectos secundarios¹⁶. El agente de reversión de amplio espectro calabacion-2 se incide de forma destacada ya que no solo revierte cualquier profundidad de bloqueo causada por cualquier NMBA, puede revertir los agentes de inducción de anestesia general así como la toxicidad anestésica¹⁷.

7. Hipótesis:

Hipótesis nula:

El remifentanilo no tiene efectividad en la reducción del requerimiento de relajantes musculares en anestesia general en el Hospital II-1 Moyobamba.

Hipótesis alterna:

El remifentanilo tiene efectividad en la reducción del requerimiento de Relajantes musculares en anestesia general en el Hospital II-1 Moyobamba.

8. Material y métodos:

a. Diseño de estudio:

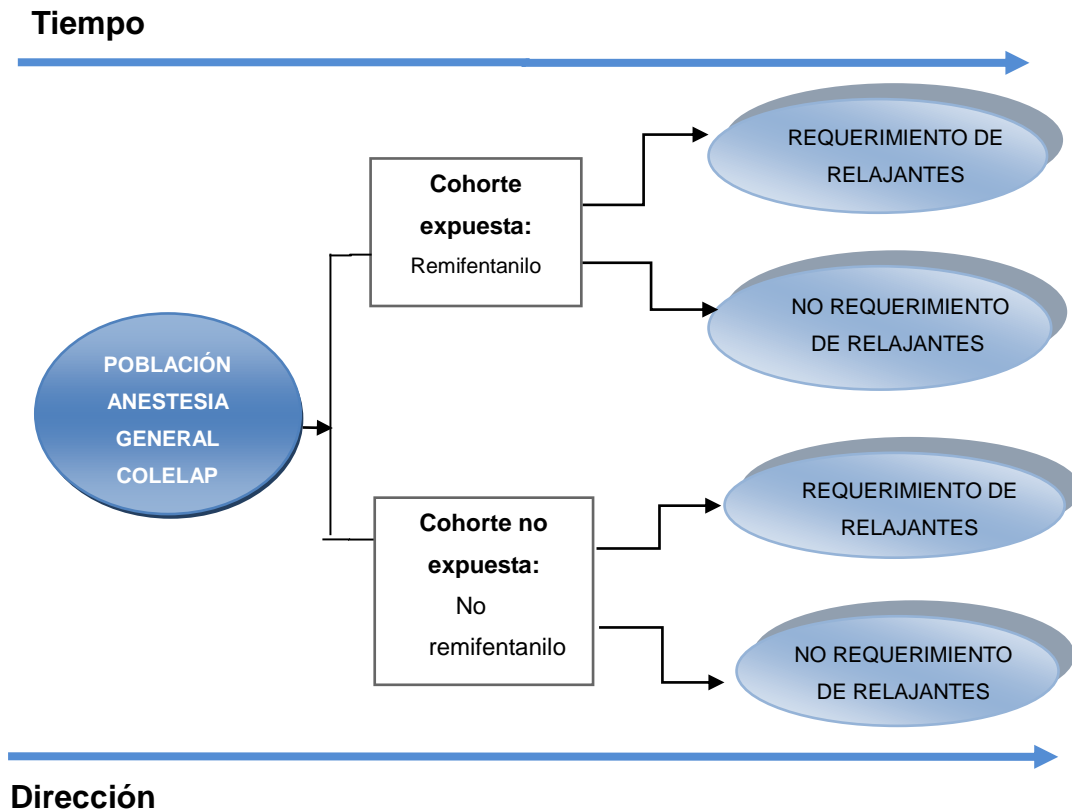
El estudio a realizar será analítico, observacional, de cohortes prospectiva, longitudinal.

Diseño específico:

G1	X1
G2	X1

- G1 : Remifentanilo
- G2 : No remifentanilo
- X1 : Requerimiento de relajantes musculares

ESQUEMA DEL DISEÑO



b. Población, muestra y muestreo

Población diana o Universo:

Pacientes expuestos a anestesia general por colecistectomía laparoscópica atendidos en el Hospital II-1 Moyobamba durante el periodo setiembre 2018 – agosto 2020.

Poblaciones de Estudio:

Pacientes expuestos a anestesia general por colecistectomía laparoscópica atendidos en el Hospital II-1 Moyobamba durante el periodo

setiembre 2018 – agosto 2020 que ejecuten con los siguientes criterios de selección:

Criterios de selección:

▪ **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

✚ Cohorte expuesta:

- Pacientes expuestos a remifentanilo
- Pacientes de ambos sexos
- Pacientes mayores de 15 años
- Pacientes con historias clínicas completas

✚ Cohorte no expuesta:

- Pacientes no expuestos a remifentanilo
- Pacientes de ambos sexos
- Pacientes mayores de 15 años
- Pacientes con historias clínicas completas

▪ **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Pacientes con secuela de enfermedad neurológica
- Pacientes con miastenia gravis
- Pacientes con síndrome de guillain barre
- Pacientes con enfermedades neurodegenerativas
- Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Muestra:

Unidad de Análisis

Estará constituido por cada paciente expuesto a anestesia general por colecistectomía laparoscópica atendidos en el Hospital II-1 Moyobamba

durante el periodo Setiembre 2018 – Agosto 2020 y que cumpla con los siguientes criterios de selección.

Unidad de Muestreo

La historia clínica de cada paciente.

Tipo de muestreo:

- Aleatorio simple.

Tamaño muestral:

$$n_1 = \frac{\left[Z_{1-\alpha/2} \sqrt{(1+\phi)P(1-P)} + Z_{1-\beta} \sqrt{\phi P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right]^2}{\phi(P_1 - P_2)^2}; n_2 = \phi n_1$$

Dónde:

p_1 = Proporción del grupo usuario de remifentanilo con requerimiento de relajantes musculares

P^2 = Proporción del grupo no usuario de remifentanilo con requerimiento de relajantes musculares

n = Número de casos

$Z_{\alpha/2} = 1,96$ para $\alpha = 0.05$

$Z_{\beta} = 0,84$ para $\beta = 0.20$

$P_1 = 0.33^6$

$P_2 = 1.00^6$

Reemplazando los valores, se tiene:

$n = 34$

COHORTE EXPUESTA: (Remifentanilo) = 34 pacientes

COHORTE NO EXPUESTA: (No remifentanilo) = 34 pacientes.

C. Definición operacional de Variables

Variable de Estudio

VARIABLE DEPENDIENTE	TIPO	ESCALA	INDICADORES	INDICES
Requerimiento de relajantes musculares	Cualitativa	Nominal	Índice tren de cuatro (TOF) <0.90	Si-No
INDEPENDIENTE: Uso de remifentanilo	Cualitativa	Nominal	Remifentanilo a 0,5 Ug / kg / minuto	Si - No
INTERVINIENTES				
Genero	Cualitativa	Nominal	Fenotipo	Masculino - Femenino
Edad avanzada	Cualitativa	Nominal	>60 años	Si - No
Obesidad	Cualitativa	Nominal	IMC > 30	Si – No
Diabetes mellitus	Cualitativa	Nominal	Glucemia> 126	Si – No
Hiperazoemia	Cualitativa	Nominal	Creatinina> 1.2	Si – No

Definición de Términos

Requerimiento de relajantes musculares: Requerimiento de relajantes musculares para obtener un índice tren de cuatro (TOF) en cifras inferiores a 0.90; la indicación del relajante se verificara en las indicaciones médicas del expediente clínico.⁷.

Uso de remifentanilo: Se aplicarán el remifentanilo intravenoso preoperatorio en la siguiente pauta farmacológica: Remifentanilo intravenoso a dosis de 0,5 Ug / kg / minuto⁶.

d. Procedimientos y técnicas

Ingresarán al estudio los pacientes expuestos a anestesia general por colecistectomía laparoscópica atendidos en el Hospital II-1 Moyobamba durante el periodo Setiembre 2018 – Agosto 2020 y que cumplan con los criterios de selección; se solicitara la autorización en el departamento académico correspondiente para luego proceder a:

1. Realizar la captación de los pacientes de cada grupo de estudio, en función de si recibieron o no la pauta farmacológica con remifentanilo intravenoso, por muestreo aleatorio simple.
2. Se realizará el seguimiento intraoperatorio de los pacientes para la evaluación concomitante del grado de fuerza muscular por medio de la determinación del índice tren de cuatro (TOF) verificando el tiempo en el que se alcanzan cifras inferiores a 0.90, que será motivo de indicación de relajantes muscular.

3. Recoger los datos pertinentes correspondientes a las variables intervinientes los cuales se incorporarán en la hoja de recolección de datos (Anexo 1).

e. Plan de análisis de datos:

Procesamiento y análisis de la información:

El registro de datos que estarán consignados en las correspondientes hojas de recolección serán procesados utilizando el paquete estadístico IBM V SPSS 25.

Estadística Descriptiva: Los resultados se presentarán en cuadros de entrada simple y doble, al igual que en gráficos de relevancia.

Estadística inferencial: Determinar si existe asociación entre los resultados obtenidos. Se aplicará la prueba de chi cuadrado para asociación de factores; si p es menor a 0.05 se considerará que existe relación. Se realizará la determinación del riesgo relativo; así como el intervalo de confianza al 95%.

f. Aspectos éticos:

Esta investigación dispondrá de la autorización del comité de Investigación y Ética del Hospital II-1 Moyobamba además de la Universidad Privada Antenor Orrego. En virtud de que es un estudio de cohortes prospectivo; se tomará en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15,22 y 23)¹⁹ y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA)²⁰.

9. CRONOGRAMA DE TRABAJO:

N	Actividades	Personas responsables	Tiempo													
			SET 2020 - AGO 2021													
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
1	Planificación y elaboración del proyecto.	INVESTIGADOR ASESOR ASESOR	X	X												
2	Presentación y aprobación del proyecto	INVESTIGADOR			X	X										
3	Recolección de Datos	INVESTIGADOR - ASESOR					X	X	X	X	X					
4	Procesamiento y análisis	INVESTIGADOR ESTADÍSTICO											X	X		

11. Referencias Bibliográficas

- 1.- Reddy P. Anaphylaxis is more common with rocuronium and succinylcholine than with atracurium *Anesthesiology* 2017; 122: 39-45
- 2.-Plaud B. Guidelines on muscle relaxants and reversal in anaesthesia. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2020; 39: 125–142.
- 3.-Zurzova A. Non-Traditional Administration of Remifentanil in an Experimental Setting *Physiol. Res.* 2019; 68 (1): 97-103.
- 4.-Young S. Optimal neuromuscular blocking effects of remifentanil during tracheal intubation under general anesthesia. *Journal of International Medical Research* 2018; 46(8): 3097–3103.
- 5.-Maurtua M. Dosing of Remifentanil to Prevent Movement During Craniotomy in the Absence of Neuromuscular Blockade. *J Neurosurg Anesthesiology* 2018;20:221–225.
- 6.-Jan P. Deep Neuromuscular Blockade versus Remifentanil or Sevoflurane to Augment Measurable Laparoscopic Workspace during Bariatric Surgery Analysed by a Randomised Controlled Trial *J Clin Anesth Pain Med* 2018; 2(1):14.
- 7.-Choi B. Remifentanil Prevents Withdrawal Movements Caused by Intravenous Injection of Rocuronium. *Yonsei Med J* 2019; 49(2):211 – 216.

- 8.-Zhu Y, Wang Y, Du B, et al. Could remifentanil reduce duration of mechanical ventilation in comparison with other opioids for mechanically ventilated patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2017; 21: 206.
- 9.-Semenas E, Leonnemark M, Dahlman P, et al. Analgesic effects of dexmedetomidine and remifentanil on periprocedural pain during percutaneous ablation of renal carcinoma. *Ups J Med Sci* 2020; 125: 52–57. 9.
- 10.-Talsi O, Kiiski Berggren R, Johansson G, et al. A national survey on routines regarding sedation in Swedish intensive care units. *Ups J Med Sci* 2019; 124: 199–202.
- 11.-Kim H, Choi SC, Ahn JH, et al. Analysis of trends in usage of analgesics and sedatives in intensive care units of South Korea: A retrospective nationwide population-based study. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e12126.
- 12.-Tanios M, Nguyen HM, Park H, et al. Analgesia-first sedation in critically ill adults: A U.S. pilot, randomized controlled trial. *J Crit Care* 2019; 53: 107–113.
- 13.-Hayashi K and Tanaka A. Effect-site concentrations of remifentanil causing bradycardia in hypnotic and non-hypnotic patients. *J Clin Monit Comput* 2017; 30: 919–924.
- 14.-Zakhary W, Turton E, Flo Forner A, et al. A comparison of sufentanil vs. remifentanil in fast-track cardiac surgery patients. *Anaesthesia* 2019; 74: 602–608.
- 15.-Grape S, Kirkham K, Frauenknecht J, et al. Intra-operative analgesia with remifentanil vs. dexmedetomidine: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Anaesthesia* 2019; 74: 793–800.
- 16.-Bathia S. Neuromuscular blockers and their reversal: have we finally found the on-off switches? *Journal of Anesthesiology* 2021; 13:15.

17.-Gelb A, Morriss W, Johnson W, Merry AF, Abayadeera A, Belii N. World Health Organization-World Federation of Societies of Anaesthesiologists (WHO-WFSA) international standards for a safe practice of anesthesia. *Anesth Analg* 2018; 126:2047–2055.

18.-García J, Reding A, López J. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Investigación en educación médica* 2016; 2(8): 217-224.

19.-Di M. Declaración de Helsinki, principios y valores bioéticos en juego en la investigación médica con seres humanos. *Revista Colombiana de Bioética* 2017; 6(1): 125-145.

20.-Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú: 20 de julio de 2018.

ANEXOS

ANEXO N° 01:

Efectividad del remifentanilo en la reducción del requerimiento de relajantes musculares en anestesia general en el Hospital II-1 Moyobamba.

PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha..... N°.....

I. DATOS GENERALES:

Número de historia clínica: _____

Género: _____

Edad avanzada: _____

Obesidad: _____

Diabetes mellitus: _____

Hiperazoemia: _____

II: Variable dependiente:

Requerimiento de relajantes musculares: Si () No ()

III.-Variable independiente:

Uso de remifentanilo: Si () No ()

