



RESEARCH ARTICLE

TARGET-CONTROLLED PERFUSIONS IN NEUROANESTHESIA" NARRATIVE REVIEW

^{1,*}Laura Elena Gómez Leal, ²Omar García Nájera, ³Juan Heberto Muñoz Cuevas and ⁴Ivan Gael Jaime Ley

¹Anestesióloga, Centro Médico ABC, Ciudad de México

²Neuroanestesiólogo, Centro Médico ABC, Ciudad de México

³Anestesiólogo, Coordinador del grupo TIVA México

⁴Anestesiólogo, Centro Médico ABC, Ciudad de México

ARTICLE INFO

Article History:

Received 19th October, 2021

Received in revised form

24th November, 2021

Accepted 17th December, 2021

Published online 30th January, 2022

Keywords:

Intravenous Anesthesia; Propofol;
Neuroanesthesia; Neurosurgery;
Neurotrauma: TCI.

ABSTRACT

Introduction: Total intravenous anesthesia is used more and more in the neurosurgical patient, which has been considered a complex technique per se, which together with the changes that occur in the patient with neurological pathology make it even more complex. **Objectives:** The present review aims to evaluate in a practical way the main pharmacokinetic models and correlate them with the changes that occur in neurosurgical patients. **Methodology:** PubMed, Science Direct was searched using intravenous anesthesia, spinal surgery, neurosurgery as search terms. **Results:** The articles reviewed show that anesthetic management plays a crucial role in providing optimal surgical conditions and at the same time being able to carry out intraoperative neurophysiological monitoring, while allowing early neurological evaluation. Derived from the above, the use of total intravenous anesthesia is increasingly frequent, however, in the neurosurgical patient the use of enzyme-inducing drugs can modify metabolism like anticonvulsant drugs, in addition to hormonal function and mainly the state of Alerts the patient, modifies the concentration of the drug necessary to generate an adequate anesthetic state. **Conclusions:** Total intravenous anesthesia in neurosurgery implies understanding the changes caused with each of the anesthetic agents and the modifications derived from the neurological pathology, in view of which it is essential to monitor the effect generating minimal impact on the systemic and cerebral hemodynamics in order to provide the same closer today to a "personalized anesthesia"

INTRODUCTION

Diferentes estudios han demostrado las ventajas con el uso de anestesia total intravenosa (TIVA) en el paciente neuroquirúrgico, como la disminución del consumo metabólico de oxígeno, disminución del volumen sanguíneo cerebral y de la presión intracraneal (PIC), aumentando con ello la presión de perfusión cerebral (PPC), mientras que preserva la autorregulación y la reactividad vascular, mejorando el resultado neurológico. Por lo tanto, podemos decir que el acoplamiento flujo-metabolismo se mantiene mejor con TIVA, dado que con halogenados debido a sus efectos vasodilatadores directos dependientes de la concentración, provocan pérdida de este acoplamiento, lo que ocasiona incremento innecesario del flujo sanguíneo cerebral (FSC) aumentando la PIC. Además, se recomienda el uso de TIVA cuando se realiza Monitoreo Neurofisiológico Transoperatorio (MNT) (1)(2)(3). Hoy en día gracias a la implementación de nuevas tecnologías, los dispositivos TCI (Target Controlled Infusion) ejecutan un programa que incorpora el modelo farmacocinético y el

anestesiólogo introduce variables poblacionales como edad, peso, talla y sexo, además coloca la concentración deseada del fármaco en cuestión y el dispositivo TCI calcula la dosis de perfusión para alcanzar y mantener la concentración deseada, misma que puede ser modificada de acuerdo a las necesidades del paciente. (4)(5). Sin embargo, TIVA se ha considerado una técnica laboriosa que incluye matemáticas elementales aplicadas a farmacocinética y farmacodinámica, misma que puede ocasionar resultados devastadores en neurocirugía al realizarse de forma errónea, por lo que es necesario establecer el vínculo de TIVA con el escenario neuroquirúrgico mejorando así la seguridad del paciente.

MÉTODOS

Tipo de estudio: Revisión narrativa. Se realizó una búsqueda en PubMed, ScienceDirect utilizando anestesia intravenosa, cirugía de columna, neurocirugía, monitoreo neurofisiológico como terminos de búsqueda.

RESULTADOS

Propofol: Es el hipnótico más usado en anestesia, ha sido el prototipo para el desarrollo de múltiples modelos para diferentes grupos poblacionales, lo cual a su vez ha generado

*Corresponding Author: Laura Elena Gómez Leal,
Anestesióloga, Centro Médico ABC, Ciudad de México



Imagen 1

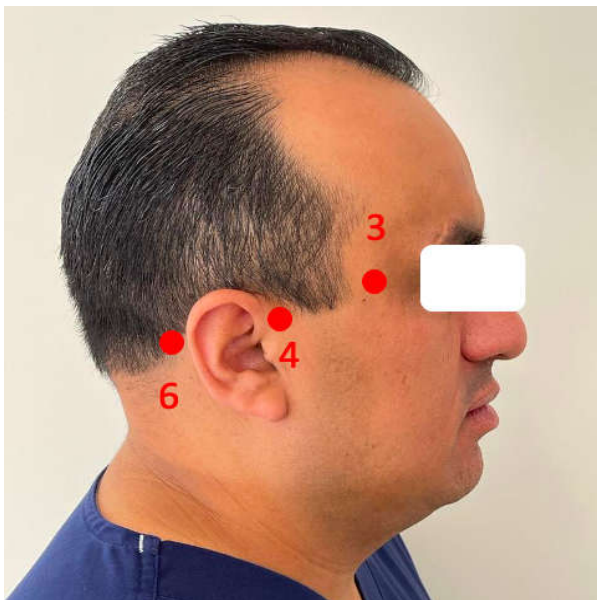
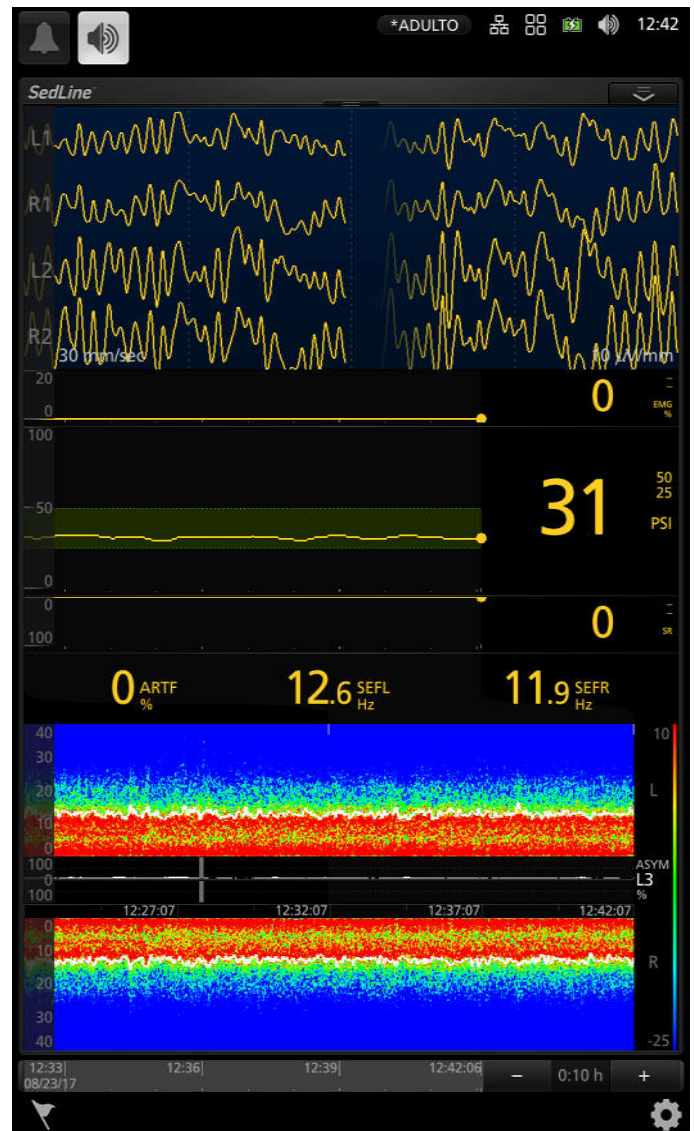


Imagen 2



Imagen 3



Fuente: Elaboracion propia

Imagen 4. TIVA en paciente de 45 años combinación de los modelos: Minto Ce 3 ng/ml, Marsh 1.6 Ce 2.5 mcg/ml y Dyck Cp 0.5 ng/ml, corroborado con EEG y espectrograma en donde se observa como ritmos predominantes alfa, delta y theta, asegurando un adecuado estado anestésico

controversia, dado que a pesar de programar la misma Ce en un mismo paciente, la cantidad de fármaco necesaria para alcanzar dicha concentración será diferente en cada modelo. Además, TCI cuenta con dos modalidades de objetivos: modo plasma y modo efecto, cuando se utiliza el modo plasma se alcanza la Concentración Plasmática (Cp) de forma rápida dado que el fármaco es depositado directamente en el plasma, pero se ignora el tiempo necesario para el equilibrio con el sitio efector (Cerebro), dado que nuestros fármacos no actúan en el plasma, lo que genera mayor tiempo de inducción. Por otro lado, cuando se utiliza TCI modo efecto (Ce) el sistema calcula una dosis de bolo para alcanzar la concentración prefijada por el usuario basado en los datos del ke0 y T Peak del fármaco para alcanzar el equilibrio plasma - efecto en un menor tiempo. Por ejemplo: paciente masculino de 50 años, 1.50 m y 60 kg, para alcanzar Ce de 2 mcg/ml la dosis de bolo inicial de propofol es de 79 mg, mientras que en el modo plasma se administran inicialmente 28 mg, necesitando con ello mayor tiempo para generar inconsciencia.

Tabla 1. Dosis de bolo de propofol utilizando concentración efecto 2.0 mcg/ml

	Peso: 60 kg Talla: 1.60 m Edad: 50 años Hombre	Peso: 150 kg Talla: 1.60 m Edad: 50 años Hombre	Peso: 60 kg Talla: 1.60 m Edad: 80 años Hombre
Schnider	32.2	51	24.8
Marsh 4.0	76.3	197	76.3
Cortínez Sepúlveda	53.8	116	48.8
Marsh 1.6	42.0	107	42
Cantidades en miligramos Fuente: Elaboración propia			

Tabla 2. Cantidad de propofol utilizada para mantener concentración efecto de 2.0 mcg/ml en un hombre de 80 años, 1.60 m, 60 kg

	Bolo	1hr	2hr	3hr	4hr	5hr	6hr
Schnider	24.8	297.6	529.7	822.7	1,020.7	1,207.0	1,422.4
Marsh 4.0	76.3	357.3	594.2	898.3	1,107.9	1,308.1	1,542.3
Cortínez Sepúlveda	48.8	343.9	601.7	930	1,154.6	1,367.7	1,615.2
Marsh 1.6	42	347.1	585.1	889.2	1,098.9	1,299.8	1,534.2
Cantidad expresada en miligramos Fuente: Elaboración propia							

Tabla 3. Bloqueo de cuero cabelludo (principales nervios involucrados)

1. Supraorbitario. Puede ser bloqueado a medida que emerge de la órbita, palpando la escotadura supraorbitaria, se inserta la aguja perpendicular a la piel sobre el margen o reborde orbitario, el anestésico local se deposita superficial al periostio.
2. Supratroclear. Sin retirar la aguja después de aplicar el anestésico para bloquear el nervio supraorbitario, se dirige medialmente a la escotadura supraorbitaria de 1 a 1.5cm para bloqueo del nervio supratroclear, con la finalidad de alcanzar el ángulo superior y medial de la órbita.
3. Cigomático-temporal. Se localiza generalmente en un punto medio entre el supraorbitario y auriculotemporal donde emerge por encima del cigoma, se ramifica al perforar la fascia temporal, por lo tanto se recomienda infiltración superficial y profunda sobre el borde del cigoma y a través del músculo temporal, cercano al periostio del hueso temporal, sobre todo en aquellos procedimientos donde el músculo se retrae.
4. Auriculotemporal. La técnica clásica consiste en infiltración (perpendicular a la piel) 1 a 1.5cm anterior al trago, sin embargo la infiltración profunda de anestésico local en este sitio puede bloquear de forma innecesaria el nervio facial. Una forma más segura consiste en palpar el latido de la arteria temporal superficial por delante del borde superior del pabellón auricular (la arteria es anterior al nervio) y aplicar el anestésico local evitando punción vascular.
5. Occipital mayor. La mejor forma de localizarlo es palpar la arteria occipital e infiltrar el anestésico local medialmente después de una cuidadosa aspiración, sin embargo en ocasiones es difícil localizar el latido, por lo que se puede bloquear al infiltrar sobre el punto medio de una línea entre el proceso mastoideo y la protuberancia occipital.
6. Occipital menor. Puede ser bloqueado en el borde superior y posterior del esternocleidomastoideo, aproximadamente 2.5cm lateral al occipital mayor.
Fuente: Elaboración propia

Los modelos Fk de propofol más difundidos en México son: Schnider y Marsh, el primero incluye covariables para edad, peso y masa magra, Ke0 de 0.456 y un equilibrio plasma-efecto de 1.7 minutos, además contempla un V1 fijo de 4.27 L, con lo cual parece un modelo atractivo, sin embargo el problema de un equilibrio tan rápido es que después de un bolo la Cp-Ce se equilibra en concentraciones mas altas, implicando con ello que la dosis de bolo necesaria sea menor. Además, el V1 fijo en este modelo quiere decir que para Schnider todos tenemos el mismo V1 de 4.27L, lo que hace a su vez que la dosis de bolo sea muy similar. Por otro lado, el modelo de Marsh 4.0 cuenta con un Ke0 de 0.26 minutos, alcanzando un equilibrio plasma-efecto a los 4 minutos después de la administración del bolo, además el V1 solo incluye como única covariable el peso y con ello la cantidad de propofol en la dosis de bolo puede resultar excesiva en ciertos grupos poblacionales, por poner un ejemplo paciente que pesa 120 kg recibirá exactamente el doble de propofol que un paciente de 60 kg, independientemente de la talla o edad. El problema de un equilibrio plasma-efecto prolongado radica en que con la dosis de bolo inicial se alcanzaran Cp superiores, para que en los minutos siguientes sea el tiempo suficiente para el decaimiento de la Cp y en 4 minutos se logre el equilibrio con la Ce.

Una de las principales críticas al modelo de Marsh 4.0 es la dosis de bolo elevada; después de medir el comportamiento del efecto con BIS se demostró que un Ke0 de 1.2 y equilibrio de 1.6 minutos generaban una dosis de bolo menor, modificaciones que se hicieron al modelo de Marsh 4.0 para dar origen al modelo Marsh 1.6. Un modelo adicional con el que contamos en México es el de Cortínez-Sepúlveda, un modelo que marca la influencia de la obesidad sobre la farmacocinética de propofol utilizando Alometría, misma que estudia la relación entre el tamaño y la forma, es decir: a medida que aumenta el tamaño la forma cambia. Lo anterior se refiere a que el Cl debe ser corregido alométricamente a una potencia de 0.75, por lo que la función del Cl no crece linealmente con el tamaño corporal en el obeso. (6)(7)(8)(9) Hasta aquí, tal vez la información sólo confunde en relación a lo grande o pequeño que es la dosis de bolo de propofol al utilizar TCI, por lo que nos dimos la tarea de hacer comparaciones entre los diferentes modelos de propofol con una misma Ce (2.0 mcg/ ml) y diferente escenario de paciente, mismos que se representan en la tabla 1. Derivado de lo anterior, Ce 2.0 mcg/ml de propofol con el modelo de schnider pueden resultar insuficiente para generar inconsciencia y amnesia en un paciente sano de 50 años, 60 kg y 1.60 m (administra 32 mg), no así cuando utilizamos Marsh 4.0 (76

mg). Por otro lado, Ce 2.0 mcg/ml con Marsh 4.0 pueden resultar en sobredosificación en un adulto mayor. Ahora si analizamos la tabla 2 podemos ver la cantidad utilizada de propofol para mantener Ce 2.0 mcg/ml a lo largo del tiempo en un Hombre de 80 años, 60 kg y 1.60 m, con lo cual nos damos cuenta que la diferencia entre los modelos de propofol radica prácticamente en la dosis de bolo: Schnider aporó en 6 horas 1,422.4 mg de propofol y Marsh 4.0 un total de 1,542.3, con lo cual la diferencia entre los dos modelos es de 119.9 mg en 6 horas, pero si consideramos la diferencia en la dosis de bolo (76.3 vs 24.8) nos da una diferencia real de 68.4 mg en 6 horas, es decir alrededor de 11 mg de propofol de diferencia por hora entre el modelo de Marsh 4.0 y Schnider. Derivado de lo anterior, si el modelo a utilizar es Schnider, para la inducción serán necesarias Ce alrededor de 3.5 a 4 mcg/ml (recordemos el V1 fijo y el tiempo de equilibrio corto), pero si utilizamos Marsh 4.0, concentraciones 1.7 a 2 mcg/ml serán suficientes (tiempo de equilibrio prolongado y V1 dependiente directamente del peso). Para el mantenimiento, concentraciones de 2.5-3 mcg/ml en términos generales resultan suficientes y el despertar se logra con Ce alrededor de 1.8 mcg/ml.

Además, hoy en día es crucial monitorizar la actividad cerebral (BIS, Entropía, SedLine etc.) con la finalidad de otorgar lo más cercano a "anestesia personalizada" evitando estados de sobre o infradosificación y no debemos olvidar el sinergismo generado en anestesia, por lo que las concentraciones de propofol varían en función de las características del paciente y fármacos utilizados. Por otro lado, cada modelo Fk fue diseñado para ciertos grupos poblacionales (a pesar de contar con un modelo universal de propofol) sin embargo, en ocasiones no disponemos de todos ellos. Por ejemplo, el modelo de Cortínez Sepúlveda es el recomendado en el paciente obeso, pero si queremos usar Marsh 4.0 debemos bajar la Ce o colocar un peso menor al real o si sólo se cuenta con Marsh 1.6 la recomendación es usar peso corporal total. Por otro lado, en el adulto mayor los cambios en la anatomía y fisiología cerebral asociados al envejecimiento habitual son numerosos e incluyen disminución del volumen cerebral, atrofia cortical especialmente de la corteza prefrontal, disminución de espinas dendríticas de las neuronas piramidales, disminución de la sustancia blanca y de la síntesis de neurotransmisores, mayor susceptibilidad al estrés oxidativo y neuroinflamación. Por lo tanto, los requerimientos anestésicos disminuyen y el modelo de White es el recomendado, pero al no contar con él, para utilizar el modelo de Marsh en el anciano se debe disminuir la Ce además de monitorizar el efecto, con el fin de evitar brote supresión dado que el delirio y deterioro cognitivo son más frecuentes en este grupo de edad. (10)

Remifentanil: Es considerado el opioide ideal en Neurocirugía, dado que muestra nulo efecto sobre la PIC en el rango terapéutico recomendado y el rápido equilibrio con el sitio efector da como resultado que los niveles plasma-efecto se acerquen razonablemente durante la titulación y su rápido metabolismo por esterasas plasmáticas no específicas permite cambiar la concentración de remifentanil en relación a las necesidades del paciente, contribuyendo así a mantener estabilidad hemodinámica, menor incidencia de tos a la emersión, además de poder realizar evaluación neurológica de forma temprana. El modelo más difundido es Minto, un modelo de tres compartimentos donde la constante k_{e0} y efecto de pérdida de la capacidad de respuesta se han derivado

de los parámetros del EEG. El uso de TCI con el modelo de Minto requiere sexo, peso, talla y edad, mismos que se utilizan para calcular el peso corporal magro, además, edad es un determinante importante ya que la farmacocinética del remifentanil es muy variable. Por ejemplo, un paciente de 85 años tiene una reducción del 25% en el volumen de distribución de remifentanil y dos tercios de la tasa de depuración en comparación con un paciente de 20 años de edad. Derivado de lo anterior, es recomendable utilizar TCI en lugar de mcg/kg/min, dado que nos ayuda a tener especial cuidado en adultos mayores con el fin de limitar las complicaciones cardiovasculares y respiratorias. En términos generales cuando se utiliza combinado con propofol, Ce de remifentanil 5-6 ng/ml son suficientes para intubación y alrededor de 3 ng/ml para el transanestésico, teniendo especial atención en evitar concentraciones elevadas por largos periodos de tiempo, con la finalidad de disminuir el riesgo de desarrollar hiperalgesia, tolerancia o síndrome de abstinencia (11)(12)(13)(14)(15). Medidas adicionales utilizadas frecuentemente consisten en infiltrar la herida quirúrgica con anestésico local y bloqueo de escalpe, mismas que a su vez nos ayudan a disminuir la concentración necesaria de remifentanil (tabla 3, Imágenes 1, 2 y 3).

Otros

Sufentanil: Una alternativa en cirugía de columna es el uso de sufentanil, con la ventaja de brindar analgesia postoperatoria dependiente de la concentración, pero con la desventaja de presentar un movimiento Pk-Pd más lento en comparación con remifentanil, lo que nos lleva a una gran acumulación, teniendo especial precaución en adultos mayores(16). El modelo utilizado es Gepts, Ce de 0.5-0.7 ng/ml en términos generales son adecuadas para intubación y mantenimiento cuando se utiliza la combinación propofol-sufentanil. Concentraciones alrededor de 0.15-0.25 ng/ml no retrasan la extubación del paciente y garantizan adecuada analgesia postoperatoria. No omito mencionar la necesidad de perfusión de morfina para las horas siguientes en algunos escenarios, dado que la analgesia postoperatoria de sufentanil es dependiente de la concentración del mismo.

Dexmedetomidina: Disminuye el consumo metabólico cerebral de oxígeno y se ha utilizado como un complemento para disminuir los requerimientos de opioides intraoperatorios, control de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca, así como del dolor postoperatorio y menor incidencia de náusea y vómito (17). Sin embargo, en cirugía de columna con MNT la evidencia publicada es controversial. En 2007 se reportaron dos casos de pérdida de Potenciales Evocados Motores (PEM) en cirugía de columna con dexmedetomidina, sin embargo, un caso fue paciente obeso y los cálculos se hicieron con base en el peso corporal total; en el segundo se administró un bolo de 1mcg/kg en 10 minutos para "profundizar el nivel anestésico", (18) ambas conductas no se recomiendan en la actualidad. En perfusiones menores a una hora, Cp de 0.3 – 0.6 ng/ml no generan cambios en MNT (19), pero en procedimientos de mayor duración, Cp mayor a 0.4 ng/ml puede disminuir la amplitud del PEM (20). Un estudio que comparó contra placebo bolo de 0.6 mcg/kg durante 10 minutos seguido de 0.6 mcg/kg/hr de dexmedetomidina como complemento de TIVA, demostró que a esa tasa no parece alterar los potenciales evocados, pero una limitación importante fue la falta de eficacia para identificar pequeños cambios en la amplitud y latencia (21).

Resultados similares se demostraron con dosis de bolo de 0.5 mcg/kg durante 10 minutos seguidos de 0.5 mcg/kg/hr, pero mala señal obtenida en el registro de PEM y PESS es una limitante del estudio (22). Al utilizarla en perfusión manual el rango se encuentra entre 0.2-0.7 mcg/kg/hr y el modelo de Dyck en un hombre de 50 años, 70 kg y 1.70 m para alcanzar Cp de 0.6 ng/ml la perfusión inicia en 2.1 mcg/kg/hr, misma que va disminuyendo con el paso del tiempo. Sabemos que es un excelente adyuvante, pero también que la evidencia publicada no es del todo concluyente, por lo que en caso de utilizarse debe ser entre 0.3-0.5 ng/ml y mantener comunicación efectiva con el neurofisiólogo.

Ketamina: Ketamina es un fármaco que ha cambiado su uso a lo largo del tiempo, actualmente las dos principales indicaciones son tratamiento de depresión y analgésico, sin embargo debido a sus efectos en el monitoreo es necesario considerar lo siguiente: en MNT presenta efectos indirectos sobre las vías sinápticas alterando el equilibrio entre las influencias inhibitoras y excitadoras. Mientras que la mayoría de anestésicos disminuyen la amplitud e incrementan la latencia, Ketamina aumenta la amplitud atenuando la inhibición. El efecto máximo se observa hasta 10 minutos después de la administración de un bolo, incrementando la amplitud del Potencial Evocado Somatosensorial (PESS) a nivel cortical, con menor efecto en Potencial Evocado Motor (PEM) (23)(24)(25). Derivado de lo anterior se debe tener especial precaución en la administración de bolos de Ketamina, dado que el incremento en la amplitud de los potenciales evocados puede llevar a errores en la interpretación del MNT. En el electroencefalograma (EEG) ketamina induce ritmos de alta frecuencia que pueden simular paciente consciente dependiente de la concentración. Además de efectos indeseables como alucinaciones, confusión y delirio mismos que parecen restringir su uso actualmente. Beneficios adicionales se obtienen cuando se utiliza a bajas concentraciones con efectos antidepressivos (bolo de 0.3 a 0.5 mg para 40-60 minutos) mismos que pueden persistir hasta por tres días y efectos analgésicos, para lo cual se ha recomendado usar Cp entre 0.1 y 0.35 mcg/ml, sin embargo, al utilizar el modelo de Domino para perfusión TCI Ce 0.35 mcg/ml en un hombre de 50 años, 70 kg y 1.70 m el bolo inicial es de 14 mg seguido de 1.2 mg/kg/hr generando cambios evidentes en el EEG, incrementando con ello la probabilidad de errores en la titulación de los anestésicos, por lo que en caso de emplearse se recomienda iniciar la perfusión desde la inducción y mantenerla estable para no generar cambios en el MNT, manejando el límite inferior de la ventana terapéutica (26)(27)(28)(29). Recientemente se ha demostrado el efecto neuroprotector contra lesión isquémica, disminuyendo el volumen del infarto con el uso de ketamina, sin embargo es importante mencionar que se trata del esteroisómero R(-) de ketamina, presentación no disponible actualmente en México. No debemos olvidar que el preparado comercial disponible es la mezcla racémica de 2 esteroisómeros S(+) y R(-), misma que además de alucinaciones, confusión y delirio, incrementa la PIC y el metabolismo cerebral dependiente de la concentración, efectos no deseados en cirugía neurológica (30)(31).

Consideraciones adicionales: No debemos olvidar que los cambios en el volumen de distribución, niveles de proteínas y aclaramiento, modifican la concentración y efecto de cada fármaco, por lo que es de vital importancia conocer comorbilidades de cada paciente así como su grado de control

(por ejemplo función renal, hepática, hormonal, etc). Aunado a lo anterior, en neurocirugía la concentración real es más difícil de predecir ya que los pacientes neuroquirúrgicos a menudo toman anticomiciales, inductores de enzimas que pueden influir en el metabolismo del fármaco y por lo tanto en la concentración alcanzada. Un parámetro adicional a considerar es el estado de alerta (el paciente está despierto, dispuesto a percibir y actuar), dado que derivado de la patología, el paciente puede ingresar a sala somnoliento, en estupor o coma, disminuyendo aún más la cantidad necesaria de hipnótico y por lo tanto la base debe ser la analgesia. (32)(33) (34). La pérdida de la consciencia es un elemento esencial de la anestesia general, pero hablar de consciencia vs inconsciencia en anestesia es un tema muy amplio y controversial a la vez. Consciencia tiene dos componentes principales: consciencia y vigilia, la primera se refiere a la percepción de uno mismo y sus alrededores y la segunda es el estado de excitación o el potencial para experimentar consciencia. Un aumento en la excitación suele ir acompañado de aumento de la experiencia consciente, dando lugar a la correlación lineal de los dos componentes a lo largo del espectro de la consciencia. Indudablemente en anestesia se induce falta de respuesta y amnesia, pero resulta complicado garantizar inconsciencia, dado que en la gran mayoría de casos no tenemos formas confiables de asegurar que el paciente esta inconsciente. Los estándares utilizados habitualmente incluyen medidas indirectas como respuesta muscular, cambios en la frecuencia cardíaca y presión arterial, tamaño pupilar, pérdida del reflejo palpebral, así como concentraciones estimadas de agentes anestésicos, mismos que pueden ser modificados por ejemplo con bloqueantes neuromusculares, beta bloqueadores, vasodilatadores, opioides, y la gran variabilidad interindividual hace que las concentraciones necesarias en cada paciente sean diferentes, por lo tanto se hace indispensable hoy en día el uso de monitores de EEG para la correcta titulación de agentes anestésicos. Derivado de lo anterior, todos los parámetros mencionados resultan poco confiables para garantizar que el paciente se encuentra inconsciente. Hoy en día no se tiene una teoría generalizada de la anestesia y la falta de comprensión de los mecanismos que la sustentan también se debe a la ausencia de una definición universalmente aceptada de consciencia. Además, las investigaciones sobre los mecanismos neurofisiológicos de la consciencia y anestesia general se informan mutuamente. La anestesia y el sueño afectan los circuitos neuroquímicos clave en el tallo cerebral, prosencéfalo basal, tálamo y la corteza cerebral, compartiendo fenotipos conductuales, dado que los sistemas de excitación cerebral se desactivan de manera similar, pero difieren críticamente en la excitación por estímulos externos y el ciclo rítmico entre las diferentes etapas, por mencionar algunas diferencias. Lo que sí esta claro, es que el sueño y anestesia son dos condiciones comunes de estados alterados de consciencia (35)(36)(37)(38)(39). Inconsciencia no necesariamente se refiere a inactivación neuronal, es suficiente con cambiar los aspectos dinámicos de la actividad eléctrica, especialmente si se afecta la capacidad para integrar la información a nivel cortical. Derivado de lo anterior, es ampliamente aceptado que el deterioro en el procesamiento de información inicia en la corteza, especialmente la inconsciencia está relacionada con disminución de la conectividad funcional frontoparietal y se va extendiendo a estructuras subcorticales como la formación reticular ascendente, locus coeruleus, núcleo pedúnculo pontino, etc. hasta llegar al tálamo, el cual tiene un papel indiscutible en el estado consciente, dado que funciona como un sitio de relevo para casi todos los estímulos antes de

llegar a la corteza cerebral. Por lo tanto, el sistema talamocortical desempeña un papel central en la integración de la información, además, la ubicación del tálamo es importante para la regulación del sueño-vigilia, ya que permite el procesamiento y la integración de la señalización neuronal en orden descendente (corticotalámico) y ascendente (espitonalámico), por lo tanto el tálamo puede servir como un interruptor de la consciencia al interrumpir el flujo de información. Los anestésicos reducen la transmisión sináptica en respuesta a la estimulación somatosensorial, además, la actividad alfa generada en el tálamo, da como resultado actividad alfa persistente y sincrónica en la corteza, por lo que esta sincronía talamocortical puede impedir la respuesta a estímulos externos. La recuperación de la anestesia se asocia con la activación del tallo cerebral y el tálamo antes que la restauración de la conectividad prontoparietal, misma que se puede medir mediante EEG (40)(41)(42)(43)(44). Derivado de lo anterior, se ha relacionado dicha actividad alfa con pérdida y recuperación de la consciencia, dado que al momento de incrementar la Ce de propofol suficiente para generar la falta de respuesta ante un estímulo, está marcado simultáneamente por el incremento en la potencia del ritmo alfa a nivel frontal y pérdida de oscilaciones alfa a nivel occipital, dinámicas que se invierten en la recuperación de la consciencia. Sin embargo, en los pacientes neuroquirúrgicos estas técnicas de monitorización no son siempre posibles debido a interferencia con el abordaje quirúrgico, por lo que una opción adicional pero aún más limitada es el uso de potenciales evocados auditivos de latencia media, centrándose en las oscilaciones de 40 Hz, mismas que bajo efectos de propofol cambian a frecuencias más bajas (10 Hz) o incluso desaparecen, por lo que mientras existan oscilaciones de 30-40 Hz el paciente estará en cierta medida consciente. (45)(46)(47)(48). Hasta aquí, tenemos claro que dependiendo del monitoreo utilizado será la seguridad para garantizar cada componente del estado anestésico, además, continuarán las investigaciones del COMA, sueño fisiológico y estado anestésico, encontrando similitudes y grandes diferencias, más aún si analizamos la definición de sueño, dormir o estado de coma, por lo que hoy en día es necesario utilizar las herramientas necesarias para brindar así lo más cercano a una "Neuroanestesia personalizada" con la combinación de TCI y EEG. (Imagen 4)

CONCLUSIÓN

La literatura revisada demuestra que el uso de TIVA en el paciente neuroquirúrgico es una excelente opción por sus efectos neuroprotectores y facilitadores del monitoreo neurofisiológico. La combinación de TCI propofol – remifentanil mas bloqueo de escalpe muestra los mejores beneficios y el uso de EEG - espectrograma hoy en día ayuda a tener un monitoreo mas eficiente del sistema nervioso central, dado que además de titular de forma precisa los agentes anestésicos, aporta información adicional de la hemodinamia intracraneal, brindando así mayor seguridad al paciente.

Glosario de abreviaturas

- TIVA: Anestesia total intravenosa
- PIC: presión intracraneal
- PPC: presión de perfusión cerebral
- FSC: flujo sanguíneo cerebral
- MNT: Monitoreo Neurofisiológico Transoperatorio

REFERENCIAS

1. Martins, A., y Lobo, F., (2017) TIVA for Neurosurgery. En Z. Hussain (Ed 1) Challenging Topics in Neuroanesthesia and Neurocritical Care (pp 155-166). Iran: Springer.
2. D.B., Dong, C., Quatralo, R., et al. Recommendations of the International Society of Intraoperative Neurophysiology for intraoperative somatosensory evoked potentials. *Clinical Neurophysiology*, 2019; 130; 161-179.
3. Sepulveda, P., Lobo, F., (2020) A Comparison of inhaled Anesthesia and Total Intravenous Anesthesia with Target-Controlled Infusion for Neuroanesthesia. En A.M. Brambrink y J.R. Kirsch (Eds) *Essentials of Neurosurgical Anesthesia & Critical Care* (pp 129-136) Springer, Cham.
4. Frederico C., (2014) "Target controlled infusion" desarrollo y conceptos. En P.O. Sepúlveda (Ed 1a) *La Anestesia Intravenosa (o endoflebo)* (pp 184-235). Chile: Salesianosimpresores S.A.
5. Shafer S.L., (2017) Principles of Target-Controlled Infusions. En A. R. Absalom y K.P. Mason (DOI 10.1007/978-3-319-47609-4) *Total Intravenous Anesthesia and Target Controlled Infusions* (pp 147-157) Netherlands: Springer Nature.
6. Sepulveda P.O., (2013) Qué aprendimos de los modelos de propofol. En J.H. Muñoz C., *Farmacología aplicada en anestesiología*. (pp 41-52). México: Alfil.
7. Avendaño C, et al. Comparación del modelo de Cortínez y de Schnider en perfusión de propofol controlada por objetivo de 3 mcg/ml, a biofase, en voluntarios sanos. *Rev Esp Anestesiología y Reanimación*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2016.03.004>
8. Eleveld D.J., Proost J.H., Cortínez L.I, et al. A General Purpose Pharmacokinetic Model for Propofol. *Anesth Analg* 2014;118:1221–37.
9. Cortínez L.I., De la Fuente N., Eleveld D.J., et al. Performance of Propofol Target- Controlled Infusion Models in the Obese: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis. *Anesth Analg* 2014;119:302–10.
10. Lobo FA, Vacas S, Rossetti AO, Robba C, Taccone FS, Does Electroencephalographic Burst Suppression still play a role in the perioperative setting?, *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2020.10.007>.
11. Shafer S.L., (2017) Principles of Target-Controlled Infusions. En A. R. Absalom y K.P. Mason (DOI 10.1007/978-3-319-47609-4) *Total Intravenous Anesthesia and Target Controlled Infusions* (pp 147-157) Netherlands: Springer Nature.
12. Wang J., Xu F., Peng G., et al. Efficacy and Safety of Sufentanil-Propofol Versus Remifentanil-Propofol as Anesthesia in Patients Undergoing Craniotomy: A Meta-Analysis. *World Neurosurgery* 2018; 119: 598-606.
13. Comelon M., Reader J., Stubhaug A., et al. Gradual withdrawal of remifentanil infusion may prevent opioid-induced hyperalgesia. *British Journal of Anaesthesia* 2016; 116: 524-530.
14. Nowoczyn M., Marie N., Coulbault L., et al. Remifentanil produces cross- desensitization and tolerance with morphine on the mu-opioid receptor. *Neuropharmacology* 2013; 73: 368-379.

15. Yao Y., Yu C., Yuan Y., et al. Median effective concentration of remifentanyl in target controlled infusion for smooth tracheal extubation during emergence from general anesthesia in elderly patients. *Journal of Clinical Anesthesia* 2016; 31: 13-18.
16. Wang J., Xu F., Peng G., et al. Efficacy and Safety of Sufentanil-Propofol Versus Remifentanyl-Propofol as Anesthesia in Patients Undergoing Craniotomy: A Meta-Analysis. *World Neurosurgery* 2018; 119: 598-606.
17. Wang L., Shen J., Ge L., et al. Dexmedetomidine for craniotomy under general anesthesia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Clinical Anesthesia* 2019; 54: 114-125.
18. Mahmoud M., Sadhasivam S., Sestokas A., et al. Loss of Transcranial Electric Motor Evoked Potentials during Pediatric Spine Surgery with Dexmedetomidine. *Anesthesiology* 2007; 106: 393-6.
19. Bala E, Sessler D, Nair D, et al. Motor and somatosensory evoked potentials are well maintained in patients given dexmedetomidine during spine surgery. *Anesthesiology*. 2008;109(3):417-25.
20. Mahmoud M., Sadhasivam S., Salisbury Sh., et al. Susceptibility of Transcranial Electric Motor-evoked Potentials to Varying Targeted Blood Levels of Dexmedetomidine during Spine Surgery. *Anesthesiology* 2010; 112: 1364-1373.
21. Rozet I., Metzner J., Brown M., et al. Dexmedetomidine Does Not Affect Evoked Potentials During Spine Surgery. *Anesth Analg* 2015: 121: 492-501.
22. Li Y., Meng L., Peng Y., et al. Effects of Dexmedetomidine on motor- and somatosensory-evoked potentials in patients with thoracic spinal cord tumor: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiology* 2016; 16:51. DOI 10.1186/s12871-016-0217-y
23. Kumar P., Anaesthetic considerations for evoked potentials monitoring. *Journal of Neuroanesthesiology and critical care* 2014; 1: 12.
24. Stoicea N., Versteeg G., Florescu D., et al. Ketamine-Based Anesthetic Protocols and Evoked Potential Monitoring: A Risk/Benefit Overview. *Frontiers in Neuroscience* 2016; 10: 1-6.
25. Chauhan P, Aggarwal D, Mahajan HK, Dhanerwa R. Comparison of two combinations of anaesthetic agents with and without ketamine for motor evoked potential during spine surgeries. *Indian Anaesth Forum* 2017;18:9-13.
26. Shaw A.D., Saxena S., Jackson L., et al. Ketamine amplifies induced gamma frequency oscillations in the human cerebral cortex. *European Neuropsychopharmacology* 2015; 25: 1136-1146.
27. Navarrete V.M., La alternativa de la ketamina. *Rev Mex Anest* 2014; 37 (1): S243- S250.
28. Akeju O., Song A.H., Hamilos A.E., Electroencephalogram signatures of ketamine anesthesia-induced unconsciousness. *Clinical Neurophysiology* 2016; 127: 2414-2422.
29. Matsushita S., Oda S., Otaki K., et al. Change in auditory evoked potential index and bispectral index during induction of anesthesia with anesthetic drugs. *J Clin Monit Comput* 2015; 29: 621-626.
30. Xiong Z., Chang L., Qu Y., et al. Neuronal brain injury after cerebral ischemic stroke is ameliorated after subsequent administration of (R)-ketamine, but not (S) ketamine. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 2020; 191: 1-5.
31. Laaksonen L., Kallioinen M., Langsjo J., et al. Comparative effects of dexmedetomidine, propofol, sevoflurane, and S-ketamine on regional cerebral glucose metabolism in humans: a positron emission tomography study. *British Journal of Anaesthesia* 2018; 121 (1): 281-290.
32. Lieberman J.A., Feiner J., Rollins M., et al. Changes in transcranial motor evoked potentials during hemorrhage are associated with increased serum propofol concentrations. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 2018; 32: 541-548.
33. Sahinovic M.M., Eleveld D.J., Miyabe-Nishiwaki T., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol: changes in patients with frontal brain tumors. *British Journal of Anaesthesia* 2017; 118 (6): 901-909.
34. Pan J.Z., Meng L. (2020) Traumatic Brain Injury: Risk Assessment and Perioperative Management. In: Brambrink A., Kirsch J. (eds) *Essentials of Neurosurgical Anesthesia & Critical Care*. Springer, Cham.
35. Lamperti, M., y Ashiq, F., (2017) TCI and TIVA for Neurosurgery: Considerations and techniques. En A. R. Absalom y K.P. Mason (DOI 10.1007/978-3-319-47609-4) *Total Intravenous Anesthesia and Target Controlled Infusions* (pp 561-570) Netherlands: Springer Nature.
36. Mashour G.A., Orser B.A., Avidan M.S. Intraoperative Awareness. *Anesthesiology* 211; 114 (5): 1218-1233.
37. Havlík M., Missing piece of the puzzle in the science of consciousness: Resting state and endogenous correlates of consciousness. *Consciousness and cognition* 2017; 49: 70-85.
38. Bayne T., Hohwy J., Owen A.M., Are There Levels of Consciousness? *Trends in Cognitive Sciences* 2016; 20(6): 405-413.
39. Ferreira A.L., Nunes C., Mendes J.G., et al. Do we have today a reliable method to detect the moment of loss of consciousness during induction of general anaesthesia? *Rev EspAnesthesiolReanim* 2019; 66 (2): 93-103.
40. Mashour G.A., Avidan M.S., Intraoperative awareness: controversies and non- controversies. *British Journal of Anaesthesia* 2015: i20-i26. doi: 10.1093/bja/aev034
41. Jordan D., Ilg R., Riedl V., et al. Simultaneous Electroencephalographic and Functional Magnetic Resonance Imaging Indicate Impaired Cortical Top-Down Processing in Association with Anesthetic-induced Unconsciousness. *Anesthesiology* 2013; 119: 1031-1042.
42. Lee U., Ku S., Noh G., et al. Disruption of Frontal-Parietal Communication by Ketamine, Propofol, and Sevoflurane. *Anesthesiology* 2013; 118 (6): 1264-1275.
43. Warnaby C.E., Seretny M., Mhuircheartaigh R.N., et al. Anesthesia-induced Suppression of Human Dorsal Anterior Insula Responsivity at Loss of Volitional Behavioral Response. *Anesthesiology* 2016; 124:766-78.
44. Purdon P.L., Pierce E.T., Mukamel E.A., et al. Electroencephalogram signatures of loss and recovery of consciousness from propofol. *Proc Natl Acad Sci* 2013; 110 (12): E1142-E1151.
45. Ching S., Cimenser A., Purdon P.L., et al. Thalamocortical model for a propofol- induced α -rhythm associated with loss of consciousness. *Proc Natl Acad Sci* 2010; 107 (52): 22665-22670.
46. Hight D.F., Gaskell A.L., Kreuzer M., et al. Transient electroencephalographic alpha power loss during maintenance of general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2019; 122(5): 635-642.

47. Gaskell A.L., Hight D.F., Winders J., et al. Frontal alpha-delta EEG does not preclude volitional response during anaesthesia: prospective cohort study of the isolated forearm technique. *British Journal Anaesthesia* 2017; 119 (4): 664-673.
48. Lamperti, M., y Ashiq, F., (2017) TCI and TIVA for Neurosurgery: Considerations and techniques. En A. R. Absalom y K.P. Mason (DOI 10.1007/978-3-319-47609-4) Total Intravenous Anesthesia and Target Controlled Infusions (pp 561-570) Netherlands: Springer Nature.
