

**PERFUSIONES I.V.**Vol. 29. Supl. 1, Abril-Junio 2006
pp S141-S147**TIVA: Papel en la anestesia moderna**

Dr. Juan Heberto Muñoz-Cuevas

Jefe de Anestesiología
Hospital General de México. Ciudad de México.

“....El creciente interés de las técnicas anestésicas intravenosas ha resultado de la disponibilidad de mejores fármacos intravenosos asociado a la toxicidad de los tradicionales agentes inhalados, así como la preocupación de la contaminación de gas en quirófano...” Paul White. 1989.

La Anestesia Total Intravenosa en México ha sido considerada como una alternativa de manejo laboriosa, complicada, difícil de entender y distante del anestesiólogo; quizás por la falta de experiencia en la práctica de la técnica misma, o por la poca comprensión de la farmacología de los agentes anestésicos usados para la inducción y mantenimiento de la anestesia adecuada, o por la dificultad de conseguir dispositivos de perfusión que permitan aplicar los fármacos de una manera más precisa y sencilla de usar, ya que la experiencia en nuestro país se basa en buretas o equipos de goteo o microgoteros que no ofrecen la adecuada titulación del fármaco, sin tomar en consideración las dificultades técnicas que implica su uso.

Sin embargo, es evidente que en la actualidad las bombas o perfusores electromecánicos para administrar fármacos por la vena se encuentran al alcance de casi todos los medios.

Esto aunado a la falta de equipo de monitorización de los componentes de la anestesia adecuada, que se presenta en muchos hospitales del país y que no permite obtener una información objetiva de los componentes de la anestesia para regular administración de drogas y la interacción de los mismos.

Todo esto dentro del concepto de Anestesia Adecuada que implica el efecto anestésico obtenido por la interacción de fármacos que se administran con el objetivo de lograr hipnosis, analgesia, control de la respuesta hemodinámica y relajación neuromuscular.

Un ejemplo claro de esta situación pudiera ser la detección de un efecto del dominio del anestesiólogo; como es la parálisis residual secundaria a la administración de relajantes neuromusculares, ésta es una realidad; sin embargo hay pocos reportes en México que muestren su incidencia, por

lo que pudiera ser detectada y evitarse cuando se monitorizará de manera correcta la intensidad del bloqueo neuromuscular durante el período transoperatorio.

La realidad es que este parámetro poco se usa en los quirófanos y en las unidades de cuidados postoperatorios por la falta de monitoreo adecuado.

Quizás lo más alarmante es que el anestesiólogo no lo lleva a cabo de manera cotidiana aunque tenga a la mano el monitor para este propósito ya sea por el simple hecho utilizar de rutina agentes anticolinesterásicos independiente del estado de relajación neuromuscular del paciente con el riesgo potencial que implica el empleo de estos agentes; o pudiera ser por la experiencia adquirida, exceso de confianza, desconocimiento de la farmacología, o por no contar con el equipo de monitoreo o por el simple hecho de no hacerlo de rutina aunque se cuente con esta monitorización, sin tomar en cuenta las implicaciones farmacodinámicas del paciente en cuestión.

Y por tal razón no la detectamos con la frecuencia real en que se presenta en las unidades de recuperación en nuestros hospitales.

Esta actitud en la práctica de la especialidad puede generar diferencias en la inducción, mantenimiento y recuperación de cada paciente que se somete a un evento anestésico ya que la responsabilidad de la técnica es de recho de cada médico tratante; pero la actualización constante, la introducción de nuevos fármacos, técnicas y monitoreo ha permitido que la anestesia total intravenosa en otros países esté retomando el camino de ser una alternativa de solución en una diversidad de procedimientos quirúrgicos, terapéuticos y diagnósticos en la práctica cotidiana.

FARMACOLOGÍA

Los conceptos básicos de farmacología clínica definen que un medicamento administrado tiene como objetivo de ofre-

cer un efecto clínico deseado, basado en una concentración terapéutica específica en el sitio de acción y para esto debe alcanzar ese sitio mediante una serie de eventos en función del perfil farmacológico del agente en cuestión⁽¹⁾.

El empleo de agentes anestésicos intravenosos en inducción y mantenimiento se administraban, y aún se administran de manera manual con bolos en jeringa y/o bombas de perfusión simples; ya que el anestesiólogo calculaba las dosis en base al peso corporal del paciente.

Sin embargo, el hecho de medir las concentraciones de manera lineal y el desarrollo de ecuaciones exponenciales necesarias para predecir las concentraciones que se requieren para cada paciente, requieren de una elevada potencia de procesos computarizados y que no fue hasta los primeros trabajos de Kruger-Theimer y posteriormente Schwilden cuando se desarrolla el concepto TCI en los años 80, siendo el punto de partida para que los avances en tecnología computarizada permitan hacer predicciones en línea de los agentes intravenosos basados en su perfil farmacocinética^(2,3).

En los años 90 se apreció que al administrar una droga y produce un cambio en la concentración plasmática se produce un retraso temporal en el equilibrio entre las concentraciones plasmáticas y el lugar del efecto de la droga, por consiguiente la relación entre la concentración plasmática y el efecto clínico se describe como Cp50 o de la Cp95 según sea el caso⁽⁴⁾.

Tradicionalmente se ha descrito el modelo tricompartimental farmacocinético de los agentes anestésicos en uno central (V1), otro altamente vascularizado (V2) y otro de baja vascularización. La transferencia del fármaco o distribución se describe con las constantes de velocidad (k12, k21, k13, k31) o aclaramiento.

La ruta del metabolismo del fármaco se describe mediante la constante de velocidad k10 (5).

El objetivo de una perfusión es mantener una concentración plasmática deseada mediante la administración de flujos continuos necesarios para tal fin.

La relación dosis-respuesta se pudiera dividir en 3 fases:

Fase farmacocinética: Relación entre la dosis administrada y la concentración plasmática.

Fase farmacodinámica: Relación entre la concentración en el órgano del efecto y el efecto clínico.

Acoplamiento entre farmacocinética y farmacodinamia.

Todo esto tiene como resultado el hecho de que al administrar una dosis adecuada de un fármaco para obtener el efecto clínico deseado se requiere de una concentración terapéutica específica del fármaco en el sitio efecto a nivel de receptor específico.

Este efecto clínico cambia en paralelo con la concentración en el lugar del efecto, por lo que en la mayoría de los fármacos es posible caracterizar el ritmo de transferencia farmacológica desde y hacia el lugar del efecto por la distri-

bución temporal del efecto del fármaco; es por esto que el efecto puede transformarse en concentraciones logrando un enfoque cuantitativo, esta concentración se denomina «concentración en sitio efecto» lo que implica que la cantidad real de fármaco que entre en el cerebro es baja y se puede considerar que el compartimiento del lugar del efecto tiene volumen cero por lo que pudiera ignorarse la constante de velocidad K13 y se puede utilizar la constante de velocidad ke0 para describir el ritmo equilibrado entre el compartimiento plasmático y el lugar del efecto.

El empleo del Ke0 para diversos agentes hace posible el control por medio un objetivo (concentración diana) del lugar del efecto, hay sistemas de perfusión que calculan el perfil de concentración plasmática necesaria para alcanzar la concentración objetivo en el lugar del efecto lo más rápido posible, además de calcular los flujos de infusión necesarios para alcanzar la concentración plasmática. Esta generará una mayor dosis de inducción seguida de una pausa para permitir que ambas concentraciones se equilibren⁽⁶⁾.

La anestesia total intravenosa se ha visto favorecida con el advenimiento de medicamentos cuyo perfil farmacológico se ha modificado en su vida media, en su tasa de aclaramiento y en el metabolismo que ya no depende directamente del hígado, que le ha permitido mejorar su dosificación en el caso de la concentración plasmática; sin embargo el concepto de concentración en sitio efecto (Ke0) implica que la administración de agentes anestésicos intravenosos día a día puede alcanzar un estado óptimo a nivel de receptores específicos que permitirían un uso más racional de las dosis administradas y que ofrecen un inicio y terminación del efecto más predecible que hace algunos años⁽⁷⁾.

A pesar de esto una gran mayoría de anestesiólogos utiliza los agentes inhalados de manera cotidiana porque siguen siendo extremadamente populares ya que consideran que son más fáciles de controlar y manejar durante la cirugía; argumentando que los cambios rápidos en la «profundidad anestésica» son posibles por la rápida captación y eliminación de los agentes inhalados por el pulmón y que posteriormente pasan a circulación para alcanzar el sitio efecto en base a su perfil farmacocinético.

Y para esto el anestesiólogo necesita conocer la farmacocinética y farmacodinamia de la relación dosis respuesta del agente inhalatorio.

Tradicionalmente el objetivo ha sido el hecho de controlar la concentración plasmática del agente inhalado mediante un vaporizador que administra el gas anestésico y cuenta con un monitor que mide la concentración de volumen tidal para estimar la posible concentración estimada en sangre. Esto de cierta manera puede considerarse como más facilidad en su administración debido a la alta tecnología de los sistemas de administración (vaporizadores) que optimizan su titulación durante la cirugía⁽⁸⁾.

Cosa que no sucede con los agentes intravenosos, ya que para esto se requiere calcular la dosis o mantenimiento de acuerdo al peso ideal del paciente para alcanzar el sitio efector, esto tiene el inconveniente de la compleja relación entre dosis y concentraciones en sitio-efecto, por esta razón una perfusión simple no alcanza el estado estable hasta alcanzar por lo menos 5 múltiplos de la vida media de eliminación y los cálculos para estimar esta concentración siempre son complejos.

A la vez las perfusiones se administran exclusivamente por la vena y se les atribuyen ciertas ventajas como: rápida recuperación de la conciencia y de la función psicomotora con la posibilidad de alta temprana de la unidad de recuperación; así mismo cierto efecto antiemético que se asocia a baja incidencia de náusea y vómito postoperatorio, también nulos efectos adversos en el personal de quirófano.

La idea de administrar fármacos por vía intravenosa data desde 1665 en que se inyectaba opio, posteriormente el hidrato de cloral en 1872 y cloroformo y éter al principio de 1900.

Sin embargo la anestesia intravenosa como tal se empieza a hacer común en 1930 después del descubrimiento de los barbituratos como inductores y posteriormente tratando de dar un mantenimiento anestésico que no era el adecuado originando que la técnica cayera en desuso algunos años por las limitaciones farmacológicas y tecnológicas de la época, sin embargo en la década pasada esta técnica tiende a ser práctica, popular y más predecible⁽⁹⁾.

Inicialmente se manejaba un bolo inicial y posteriormente bolos subsecuentes para titular el efecto de agentes sedantes y analgésicos intravenosos y la infusión continua es la extensión lógica de este modo de titulación minimizando la fluctuación en la concentración de sangre y cerebro seguida de cada administración de cada bolo.

Para mantener esto se requiere una dosis de carga y posteriormente dosis de mantenimiento y aunque se realiza con bases clínicas empíricas, se requiere del conocimiento de los principios básicos de farmacocinética para predecir las dosis requeridas en cada situación.

Las fórmulas básicas para el cálculo de dosis descrita por varios autores la refiere como:

$$\text{Dosis de carga } (\mu\text{g/kg}) = \text{Cp } (\mu\text{g/ml}) \times \text{Vd } (\text{ml} \times \text{kg})$$

$$\text{Dosis de mantenimiento } (\mu\text{g/kg/min}) = \text{Cp } (\mu\text{g/ml}) \times \text{Cl } (\text{ml} \times \text{kg} \times \text{min})$$

Si queremos hacer TIVA manual se requiere inyectar ese bolo para llenar el V₁ o volumen central y alcanzar la concentración deseada, esto es:

- Concentración en sitio efector para pérdida de la conciencia en caso de hipnótico.

- Concentración en sitio efector para inhibir la respuesta autonómica al estímulo quirúrgico.
- Concentración en sitio efector para relajación neuromuscular si ésta se requiere.

Posteriormente iniciar, mantener y profundizar una dosis de mantenimiento acorde al evento quirúrgico, terapéutico y/o diagnóstico.

Finalizar la perfusión con anticipación suficiente para que en la emersión y recuperación del paciente no se presenten residuos adversos de los agentes empleados en base al tiempo de decaimiento contextual de cada uno de ellos⁽¹⁰⁾.

Para conseguir la concentración en estado estable con una infusión constante se requiera un proceso lento (de 3 a 5 horas de vida media). Y como se requiere una dosis de carga mediante un bolo de cebamiento tratando de minimizar los efectos agudos asociados a la administración de una inyección en bolo.

En caso de manejar TIVA manual con este medio tenemos que tomar en cuenta algunas consideraciones:

- En la ecuación para la dosis de carga, el uso de valores menores del volumen central puede resultar en dosis menores y concentraciones insuficientes para el efecto clínico esperado, mientras que el empleo de valores mayores como volumen de distribución del estado estable resulta en concentraciones que transitoriamente excede la dosis deseada
- Los efectos no deseados son más comunes por la fluctuación rápida en las concentraciones plasmáticas, la infusión lenta es preferible a la administración de un bolo de carga en algunos pacientes.
- La administración del bolo tradicional puede aumentar y disminuir las concentraciones plasmáticas del fármaco, y el objetivo de profundizar es minimizar los "picos y valles" en la concentración para evitar la consecuente oscilación arriba y debajo de la ventana terapéutica.
- Las concentraciones sanguíneas/cerebrales del agente fármaco que ofrecen las técnicas intravenosas pueden proveer mayor estabilidad hemodinámica y disminución de efectos colaterales como es la asociación de hipnótico/opioide
- Es posible que estas asociaciones puedan ser más controlables y de manera similar a los inhalados al administrarse de manera continua y con índices variables de titulación acorde al estímulo nocivo, duración del evento y perfil farmacológico del medicamento.
- La dosis de carga y la elevada infusión inicial del dosis de mantenimiento se requieren porque la cantidad del fármaco que se titula debe ser igual al fármaco que es efectivamente removido del cerebro por los procesos de re-distribución y eliminación, esto implicaría que con el

tiempo, la redistribución adquiere menos importancia y la dosis de infusión requerida para mantener la concentración plasmática del fármaco depende posteriormente de su tasa de aclaramiento.

- La concentración plasmática requerida dependerá del efecto farmacológico deseado (analgésia, sedación, hipnosis, respuesta hemodinámica, relajación neuromuscular) así como de la presencia de otros fármacos centrales activos con efecto adyuvante que favorezca la interacción farmacológica (N_2O , hipnóticos, opioides, agentes inhalados) o la adición de halogenados y relajantes neuromusculares para técnicas balanceadas.
- El tipo de cirugía (superficial, intraabdominal, intratorácica) y la variabilidad individual del paciente a la asociación de fármacos (edad, grado de ansiedad, historia de fármacos).
- Los dispositivos de administración de fármacos intravenosos siempre han sido manuales, difíciles de controlar en relación a la precisión de su perfusión, dependientes de la gravedad, depender de otra vía venosa alternativa, de realizar una serie de cálculos acorde a los parámetros farmacocinéticos de cada droga específica, de aforar en un volumen determinado para obtener un flujo continuo que permita alcanzar el efecto clínico deseado y que aún existiendo perfusores o bombas electromecánicas que pudieran ser de utilidad no las empleamos de manera cotidiana en las áreas quirúrgicas, terapéuticas y/o de diagnóstico.
- Clínicamente el anestesiólogo debe dosificar la administración del fármaco acorde a la estimulación clínica (pérdida de la conciencia, laringoscopía, recuperación de la conciencia, movimiento, hipnosis, respuesta individual de paciente al estímulo quirúrgico) sin embargo la posibilidad de monitorizar la medición objetiva de la "profundidad anestésica" o anestesia adecuada pudiera mejorar nuestra práctica acorde a la habilidad para administrar agentes anestésicos y analgésicos intravenoso⁽¹¹⁾.

Estas consideraciones se han modificado en la práctica actual con el desarrollo de fármacos con perfiles farmacológicos más predecibles y mayores tasas de aclaramiento que permiten la diversificación de maneras de administración, y es así como en 1997 el propofol revolucionó la Anestesia Intravenosa (TIVA) habiendo demostrado ser un agente hipnótico adecuado para inducción y mantenimiento durante el procedimiento anestésico basado en su perfil farmacocinético que le hace diferente de los demás⁽¹²⁾.

A la vez la utilización de analgésicos opioides como fentanilo y/o sufentanilo sentaron las bases para la comprensión y desarrollo de técnicas de perfusiones intravenosas de opioides^(13,14) permitiendo la síntesis y descubrimiento de opioides de acción ultracorta como alfentanilo y remifentanilo^(15,16)

que tienen un inicio y fin de acción más rápido que otros congéneres y que al parecer en el momento actual pudieran ser los más predecibles para perfusiones intravenosas de mantenimiento; todo eso asociado al desarrollo tecnológico de bombas de infusión, así como la mejor comprensión de los principios farmacocinéticos han mejorado la práctica de TIVA.

Con el conocimiento de la farmacología de los opioides se pueden llevar a cabo interacciones farmacológicas supraditivas para optimizar y racionalizar la administración continua de fármacos intravenosos⁽¹⁷⁾.

Por tal razón en los últimos años se concluye que la TIVA es buena opción para la administración de técnicas de anestesia intravenosa para facilitar una gran variedad de procedimientos.

DISPOSITIVOS DE PERFUSIÓN

En relación a las técnicas de administración se ha desarrollado la evolución de las técnicas manuales llevadas a cabo con buretas graduadas, microgoteros, bombas de perfusión volumétricas que pudieran tener exactitud en la administración de un volumen determinado al desarrollo de sistemas duales que cuentan con programas computacionales que predicen los perfiles concentración/tiempo de los anestésicos y analgésicos basados en estudios de farmacocinética poblacional que se integran en un software que se adecua con un perfusor de volumen que permite el cálculo rápido y preciso de una concentración en plasma y en sitio efector de un medicamento en función de las características del paciente (sistemas TCI), pero su utilidad clínica aún no es clara por la variabilidad farmacocinética y farmacodinámica que existe entre todo tipo de paciente⁽¹⁸⁾.

Sin embargo los sistemas de infusión controlados por este mecanismo pueden ofrecer valiosas alternativas de manejo al ser comparados con los medios convencionales:

- Control y predictibilidad del efecto farmacodinámico.
- Inducción y mantenimiento de la concentración terapéutica de manera rápida.
- Titulación adecuada sobre el tiempo de inicio o perfusiones lentas para alcanzar el rango terapéutico en paciente senil.
- Medición y predicción de los cambios en concentración sanguínea.
- Evitar los picos de concentraciones altas y el riesgo posible de toxicidad asociada.
- No requiere el cálculo y ajuste de parámetros farmacocinéticos.
- Ajuste automático en relación a peso ideal, masa magra, género.
- Pantallas que muestran la relación entre concentración plasmática y la concentración en sitio efector.

- Permite ajustar el tiempo requerido para la disminución de concentraciones plasmáticas menores.
- La concentración objetivo no se modifica al cambio de jeringas^(19,20).

En conclusión, estos dispositivos de perfusión continua pueden ofrecer una adecuada titulación de drogas anestésicas de una manera más controlada para aumentar o disminuir el flujo de acuerdo a las necesidades individuales del paciente.

MONITOREO CEREBRAL

De manera tradicional se habían considerado como datos clínicos más sensibles de la profundidad anestésica el tono muscular y el patrón ventilatorio, pero si el paciente tiene relajante neuromuscular, entonces se debe vigilar la respuesta a la hiperactividad autonómica (diaforesis, lagrimeo, taquicardia, hipertensión) por tal razón se puede esperar que como respuesta a estímulo quirúrgico exista una aumento en la resistencia vascular periférica acorde al plano anestésico y la modificaciones de la presión arterial acorde a la capacidad del corazón para mantener el gasto cardíaco e incrementar la postcarga; por lo que los cambios en resistencias vasculares periféricas también se han considerado como un indicador de anestesia adecuada⁽²¹⁾.

Es por esto que la respuesta de la frecuencia cardíaca a la estimulación quirúrgica quizás sea considerada una guía útil para determinar la necesidad de medicación anestésica y/o analgésica.

En estudios clínicos se ha usado para asegurar el plano anestésico, cambios en los niveles de hormonas que intervienen la respuesta neuroendocrina a la estimulación nocivo (catecolaminas, vasopresina, ACTH, hormona del crecimiento) sin embargo su utilidad clínica no es fácil de aplicar en la práctica diaria. También hay evidencia que la monitorización de la motilidad esofágica y de los nervios craneales pudieran referir modificaciones en el estado anestésico⁽²²⁾.

Sin embargo desde hace varios años se ha estudiado la interrelación entre el estado anestésico el electroencefalograma (EEG), y es así como la tecnología ha permitido el desarrollo de equipos de EEG procesada⁽²³⁾ que permiten graficar y adecuar mediante un algoritmo los cambios de actividad cerebral que se generan en la administración de fármacos anestésicos y que pudieran ser interpretados de una manera sencilla para evaluar el estado de hipnosis o inconciencia mediante un monitor, procurando medir de manera indirecta el efecto depresor de los medicamentos que permiten dosificar de una manera racional cada componente del estado anestésico.

En el caso del Índice Biespectral se obtienen valores de señales estocásticas provenientes de la actividad electroen-

cefalográfica irregular y las modifica en un algoritmo mediante la transformación rápida de Fourier o suma de señales harmónicas en señales que se pueden medir y graficar con lo que obtiene mediciones precisas sobre los cambios que se generan en corteza frontal al ser expuesto a agentes anestésicos⁽²⁴⁾.

Con esto se deriva un valor de 0 a 100 con los siguientes valores:



Es así como el monitoreo de este parámetro incluso le ha permitido formar parte de sistemas de administración de agentes anestésicos de asa cerrada como sería el caso de Rugloop, donde se monitoriza el paciente, se lleva la información EEG procesada al monitor Bis, de ahí al programa Rugloop en la computadora de donde se interfaza a la bomba de perfusión de propofol; demostrando una alternativa de manejo superior a la técnica manual^(25,26).

Sin embargo este monitoreo tiene sus limitaciones ya que al emplear N₂O y ketamina por sus efectos excitatorios a nivel de NMDA no modifica la actividad EEG de manera similar a lo que hacen los agentes inhibitorios GABA y Glicina.

Por tal razón no se aconseja su empleo con este tipo de agentes.

La señal se puede interferir por la actividad del electrocauterio, marcapasos e hipotermia.

Existen otras alternativas de este tipo de monitoreo como son el Patient State Index 4000, Cerebral State Monitor (CSM) y el Narcotrend basados en el mismo principio y con las mismas limitaciones⁽²⁷⁾.

El caso de la Entropía permite representar de manera numérica y gráfica la suma de respuestas corticales y subcorticales donde se pretenden monitorizar señales de 0 a 32 Hz (Entropía de Estado) que tendría un comportamiento similar al Bis, pero la información de la electromiografía facial ofrece a la vez información de señales mayores de 32 a 47 Hz (Entropía de Respuesta) que permite inferir alguna respuesta a la relajación neuromuscular, al estímulo nocivo o a interferencia en la señal. Y aunque esta tecnología ya existe en nuestro país no está al alcance de todos.

Aunque hay otros estudios que sugieren que el monitoreo de los potenciales auditivos de latencia media (MLAEP) pueden ser más precisos en relación a cambios en la actividad cerebral al estimular periódicamente una respuesta auditiva en milisegundos y graficarla posteriormente en relación a la dosis de agente anestésico administrado, con lo que se espera que la primera respuesta se conserva, y en la segunda respuesta se mide el valor numérico y gráfico con lo que se puede inferir que existe un bloqueo de la actividad

cerebral inducido por los agentes anestésicos. Este monitoreo no existe en nuestro país⁽²⁸⁾.

El porqué la Anestesia Total Intravenosa (TIVA) puede ofrecer una alternativa para una gran variedad de procedimientos está basado en la combinación que recibe el paciente de agentes anestésicos y analgésicos para inducir un adecuado estado anestésico y si a éste se le agrega un relajante neuromuscular, el procedimiento quirúrgico se puede facilitar.

Los efectos de estos medicamentos para mantener inconciencia, analgesia y relajación neuromuscular favorecen que la respuesta hemodinámica del paciente permanezca con una estabilidad autonómica.

Si el Anestesiólogo conoce la farmacocinética y farmacodinamia de los agentes permitiendo una combinación que ofrezca un estado anestésico más estable con una inducción y recuperación rápida, así como condiciones quirúrgicas óptimas y con menos incidencia de efectos adversos, permite que los procedimientos sean más controlables y predecibles.

La anestesia moderna debe basarse en las necesidades individuales del paciente y ésta se basa en 3 herramientas básicas:

La primera y más importante es el conocimiento farmacológico del anestesiólogo que le ofrece información precisa del comportamiento de cada fármaco que emplea y que serán administrados de manera específica para ofrecer una rápida y suave inducción, mantenimiento estable, con recuperación rápida y pocos efectos colaterales.

Otra herramienta es el cómo administrar el medicamento, hasta hace poco todos los fármacos intravenosos se aplicaban mediante bolos o bombas perfusoras manuales, y actualmente los conceptos de concentración plasmática y concentración en sitio efector han permitido el desarrollo de sistemas controlados por computadoras que han eliminado el cálculo de formulas clásicas adecuando la titulación acorde a las características clínicas de cada paciente. Son los llamados Sistemas TCI o controlados por concentración objetivo y/o diana pudiendo ser plasmática o en sitio efector.

Los avances en el monitoreo cerebral han permitido el empleo racional de fármacos anestésicos que actúan en sistema nervioso central, y que en base a su empleo permiten dosificar de una manera óptima durante la inducción y mantenimiento transoperatorio, así como una rápida emersión del estado anestésico⁽²⁸⁾.

Con todo lo expuesto, la anestesia moderna está basada en la predictibilidad farmacológica de los medicamentos que se emplean para conseguir el estado anestésico, su mantenimiento mediante dispositivos seguros y precisos, así como la vigilancia de la extensión de los efectos de éstos en sistema nervioso mediante la monitorización que ofrece información sencilla y simplificada para la pérdida del estado de conciencia.

Es por esto que la TIVA es efectivamente una alternativa útil para el anestesiólogo moderno.

REFERENCIAS

1. Kanto J. Pharmacokinetic implications for the clinical use of propofol. *Clin Pharmacokinet* 1989;17(5):308-326.
2. Kruger-Theimer E. Continous intravenous infusion and multi-compartment accumulation. *Eur J Pharmacol* 1968;4:317-324.
3. Schwilden H. A general method for calculating the dosage scheme in linear pharmacokinetics. *Eur J Pharmacol* 1981; 20:379-380.
4. Smith C. The interaction of fentanyl on the Cp 50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 1994;81(4):820-828.
5. Schnider TW. The effect compartment in pharmacodynamic modeling. *Anesthetic Pharmacology Review* 1994;2:204-213.
6. Schnider TW. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology* 1998;88(5):1170-1182.
7. Schafer SL. Algorithm of rapidly achieve and maintain stable concentrations at the site of drug effect with a computer-controlled infusion pump. *J Pharmacokinetic Biopharma* 1992; 20:147-169.
8. Doze VA. Propofol-nitrous oxide versus thiopental-isoflurane-nitrous oxide for general anesthesia. *Anesthesiology* 1988;69:6371-6380.
9. Lee JA. history of Anaesthesia, Lee's synopsis of Anaesthesia, II Edition. Edited by Atkinson RS, Rushman GA, Davis NJH. Oxford, Butterworth Heinemann, 1996: 875-915.
10. Sepúlveda P. ¿Cómo construir una TIVA en forma manual? La Anestesia Intravenosa Bases Teóricas y Experiencias Clínicas. Primera Edición. Editor: Universidad del Desarrollo, Santiago de Chile, Enero 2004: 61-69.
11. White P. Clinical uses of intravenous anesthetic and analgesic infusions. *Anesth Analg* 1989;68:161-171.
12. Vuyk J. Propofol anesthesia and rational opioid selection: determination of optimal EC50-EC95 propofol concentrations that assure adequate anaesthesia and a rapid return of consciousness. *Anesthesiology* 1997;87:1549-1562.
13. Kezama T. Pharmacodynamic interaction between propofol and fentanyl with respect to the suppression of somatic or hemodynamic response to skin incision, peritoneum incision and abdominal wall retraction. *Anesthesiology* 1998;89:894-906.
14. Gepts E. Linearity of pharmacokinetics and model estimation of sufentanil. *Anesthesiology* 1995;83(6):1196-1204.
15. Maitre PO. Population pharmacokinetics of alfentanil: the average dose-plasma concentrations relationship and interindividual variability in patients. *Anesthesiology* 1987;66(1):3-12.
16. Minto CF. Pharmacokinetics and pharmacodynamic of remifentanil (II); model application. *Anesthesiology* 1997;86(1):24-33.
17. Bovil JG. Adverse drugs interactions in anesthesia. *J Clin Anesth* 1997;9(6 Suppl):3-13S.
18. Mertens MJ. Performance of computer-controlled infusion of remifentanil during propofol-remifentanil anesthesia. *Br J Anaesth* 2003;90(2):132-141.
19. Egan TD. Remifentanil versus alfentanil: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamic in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1996;84(4):821-833.

20. Vuyk J. Performance of computer-controlled infusion of propofol: an evaluation of five pharmacodynamic parameter sets. *Anesth Analg* 1995;81(6):1275-1282.
21. Moerman N. Awareness and recall during general anesthesia. *Anesthesiology* 1993;79:454-464.
22. Carrasco MS. Monitoring of autonomic nervous system response to gynecological procedures under TIVA. 10th. ISAP Annual Meeting Refresher Lectures. October 2001. 14.
23. Rampill I. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998;89:980-1002.
24. Glass PS. Biespectral Analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997;86(4):836-847.
25. Struys MM. Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment-controlled target-controlled infusion for propofol. *Anesthesiology* 2000;92:399-406.
26. Drover D. Patient State Index. *Anesthesiology* 2002;97(1):82-88.
27. Struys MM. Comparison of closed-loop controlled administration using Biespectral index as the controlled variable versus "standard practice" controlled administration. *Anesthesiology* 2001;95(1):6-17.
28. Bell SL. The auditory middle latency response. Evoked using maximum length sequences and chirps, as an indicator of adequacy of anesthesia. *Anesth Analg* 2006;102:495-498.
29. Lichtenbelt BJ. Strategies to optimise propofol-opioid anaesthesia. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(9):577-593.

