

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

EFFECTOS ANTIINFLAMATORIOS DE LOS
ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS Y SU IMPLICACIÓN
CLÍNICA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA
MAYOR.

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa
de Estudios de Posgrado en Medicina para optar al grado y título
de Maestría Académica / Doctorado Académico en
Anestesiología y Recuperación.

NICOLE FERNÁNDEZ ÁLVAREZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

Dedicatoria.

Este trabajo final de graduación se lo dedico a mi mamá, quien ha sido incondicional siempre, me enseñó a mantenerme constante durante cada etapa de mis estudios y mi vida, en general, es mi apoyo y mi inspiración; la persona que ha estado respaldando cada uno de mis logros hasta este momento.

Agradecimientos.

Agradezco a mi familia, especialmente, a mis hermanas y a mi mamá, por acompañarme, apoyarme y ser siempre tan pacientes conmigo, así como con las metas que elegí cumplir.

Por último, a mis “hermanos” de la residencia, y a mis maestros, a todos los profesores que fueron parte de esta etapa en mi carrera, quienes me formaron, no sólo con sus enseñanzas académicas, sino también con sus lecciones de vida. Principalmente, a las doctoras Mónica Barrantes y Adriana Quirós, gracias por guiarme de la mejor manera durante la realización de este proyecto.

"Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en (sólo el nombre del Programa) de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Maestría Profesional en

_____."

Especialidad en Anestesiología y Recuperación

[Grado académico y nombre completo]

**Decano o Representante del Decano
Sistema de Estudios de Posgrado**

MONICA BARRANTES Firmado digitalmente por MONICA BARRANTES SALAS (FIRMA)
SALAS (FIRMA) Fecha: 2020.11.18 14:19:47 -06'00'

[Grado académico y nombre completo]

Profesor o Profesora Guía

ADRIANA MARCELA QUIROS Firmado digitalmente por ADRIANA MARCELA QUIROS RODRIGUEZ (FIRMA)
RODRIGUEZ (FIRMA) Fecha: 2020.11.27 07:43:55 -06'00'

[Grado académico y nombre completo]

Lector o Lectora

[Grado académico y nombre completo]

Lector o Lectora

Maria Morera Firmado digitalmente por Maria Morera Gonzalez
Gonzalez Fecha: 2020.10.23 09:55:30 -06'00'

[Grado académico y nombre completo]

**Director (a) Coordinador (a) /Representante
Programa de Posgrado en Anestesiología y Recuperación**

Nicole Pamela Fernández Álvarez

[Nombre completo]

Sustentante

Tabla de Contenidos.

Página.

- i. Portada.

- I. Dedicatoria y Agradecimientos.
- II. Hoja de Aprobación
- III. Tabla de Contenidos.
- V. Índice de Listas.
- VI. Lista de Abreviaturas.
- VII. Licencia de Publicación.
- VIII. Datos de la Residente, Profesores Tutores y Justificación de Tema.
- X. Pregunta de Investigación, Objetivos y Metodología.
- XI. Ficha Técnica.

- 1. Marco Teórico: Introducción.
- 4. **Capítulo 1. Anestesia Total Intravenosa.**
 - I. Indicaciones Actuales.
- 6. II. Aspectos Prácticos en el Uso de TIVA.
- 10. III. Elección de los Agentes Anestésicos Intravenosos.
- 12. IV. Elección de la Técnica y Modos de Infusión.
- 16. V. Monitorización.
- 19. **Capítulo 2. Anestésicos Intravenosos Inmunomodulación e Inflamación.**
 - I. Propofol.
- 21. II. Dexmedetomidina.
- 24. III. Opioides.
- 25. IV. Ketamina.
- 27. V. Adyuvantes de los Anestésicos Intravenosos.
- 31. **Capítulo 3. TIVA en Cirugía Mayor.**
 - I. Cirugía Oncológica.
- 32. II. Neurocirugía.
- 34. III. Cirugía Cardíaca.

- 36. IV. Paciente Obeso y Cirugía Bariátrica.
- 39. **Capítulo 4. Efecto Antiinflamatorio de la Anestesia Total Intravenosa vs. Anestesia Balanceada o Total Inhalada en el Contexto de Cirugía Mayor.**
 - I. Marcadores Inflamatorios.
 - 40. II. Implicaciones Clínicas: Perioperatorias, Complicaciones y Pronóstico.
- 43. Discusión
- 47. Conclusiones.
- 49. Bibliografía.

Índice de Listas. **Página.**

Lista de Figuras.

- Figura 1. Modelo tricompartmental. 7.
- Figura 2. Programación de bombas de infusión TCI. 10.
- Figura 3. Potenciales beneficios de TIVA basada en propofol. 19.
- Figura 4. Dexmedetomidina. 21.
- Figura 5. Estructura de los enantiómeros de ketamina. 26.

Lista de Tablas.

- Tabla 1. Indicaciones para TIVA. 5.
- Tabla 2. Lista de verificación para configurar sistemas TCI. 9.
- Tabla 3. Combinaciones recomendadas de propofol + fentanilo. 11.
- Tabla 4. Diferencias entre modelos Marsh y Schnider. 16.

Lista de abreviaturas en orden de aparición.

- IL: interleuquina.
- NK: natural killer.
- TIVA: anestesia total intravenosa.
- ASA: sistema de clasificación del estado físico por la Asociación Americana de Anestesiología.
- HO-1: enzima hemo-oxigenasa 1.
- CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social.
- SOP: sala de operaciones.
- NVPO: náuseas y vómitos en el postoperatorio.
- RNM: relajantes neuromusculares.
- TCI: Target Controlled Infusions.
- UCI: Unida de Cuidados Intensivos.
- IV: intravenoso.
- EEG: electroencefalografía.
- EC95: concentración efectiva en 95% de los pacientes.
- ED95: dosis efectiva en 95% de los pacientes.
- SNC: sistema nervioso central.
- BIS: índice biespectral.
- GABA: ácido γ -aminobutírico.
- COX-2: Ciclooxygenasa-2.
- PGE: prostaglandinas.
- PIC: presión intracraneal.
- TMC: tasa metabólica cerebral.
- LRA: lesión renal aguda.
- PO: postoperatorio.
- BCP: bypass cardiopulmonar.
- FDA: Food and Drug Administration.
- VMA: ventilación mecánica asistida.
- TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.
- NMDA: N-metil-D-aspartato.
- SOCS3: supresor de la señalización de citoquinas 3.
- ATP: adenosín trifosfato.
- AHA/ACCF: Asociación Americana del Corazón/Colegio Americano de Cardiología.
- HIF-1 α : factor inducido por hipoxia.



Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Nicole Fernández Álvarez, con cédula de identidad 1-1460-0580 en mi condición de autor del TFG titulado "Efectos Antiinflamatorios de los Anestésicos Intravenosos y su Implicación Clínica en Pacientes Sometidos a Cirugía Mayor."

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Nicole Pamela Fernández Álvarez

Número de Carné: A82345 Número de cédula: 1-1460-0580

Correo Electrónico: fdez.nicole@gmail.com

Fecha: 27 de Noviembre, 2020 . Número de teléfono: 8818-53-72

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Mónica Barrantes Salas

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

I. Datos de la residente:

Residente: Nicole Pamela Fernández Álvarez.

Cédula: 1-1460-0580.

Hospital sede: Hospital San Juan de Dios.

II.

Tutor: Dra. Mónica Barrantes Salas.

Lector: Dra. Adriana Quirós Rodríguez.

III. Justificación de tema:

Actualmente a nivel mundial, el volumen de pacientes sometidos a cirugía mayor ha incrementado, así como las complicaciones que se presentan debido a estas intervenciones. Se ha comprobado que la cirugía produce respuestas inflamatorias, hemodinámicas y metabólicas, además de reacciones inmunes complejas. Aunado a lo anterior, la anestesia también se ha asociado a un aumento de interleuquinas proinflamatorias y moléculas de adhesión^{1,2}.

La respuesta inmune mediada por células inducida por el estímulo quirúrgico se asocia con un aumento de complicaciones, incluyendo las alteraciones cognitivas, compromiso de la cicatrización, mayor riesgo de infecciones e incluso progresión del cáncer³. Existe un balance delicado entre la liberación de citoquinas proinflamatorias (como IL-6, IL-8) y antiinflamatorias (como IL-10). Se ha observado que la anestesia general puede comprometer la función inmune, afectando directamente a las células *Natural Killer* (NK), macrófagos, respuesta de citoquinas y adhesión molecular¹.

Desde los 80, se han estado realizando estudios, donde se compara los efectos antiinflamatorios de los anestésicos volátiles e intravenosos por la estrecha asociación entre estos fármacos y la evolución de los pacientes sometidos a cirugía mayor (de tipo cardiovascular, oncológica, abdominal, neurocirugía, entre otras) durante el perioperatorio⁴. Algunos medicamentos anestésicos utilizados en el presente se han estudiado por sus aparentes efectos positivos sobre células inmunes y la liberación de sustancias asociadas a inflamación, entre los cuales se puede mencionar el propofol, dexmedetomidina, ketamina, la lidocaína y el sulfato de magnesio, principalmente.

Un ejemplo de ello son los beneficios evidenciados a través del uso del propofol al producir un retrocontrol negativo sobre interleuquinas proinflamatorias, además de que su empleo en TIVA (anestesia total intravenosa) ha logrado suprimir, en algún grado, la respuesta inflamatoria junto con una mayor liberación de citoquinas como IL-10¹. Inclusive, se ha observado un efecto protector neuronal con el uso del propofol contra la lesión isquémica por excitotoxicidad en pacientes con isquemia leve⁵.

Por otra parte, se han realizado estudios que comprueban el efecto sobre la inflamación de anestésicos como la dexmedetomidina⁶, lidocaína, y ketamina^{7,8}; al utilizarse en técnicas de infusión continua como TIVA⁸. Estos también podrían tener un impacto positivo sobre la historia natural de las patologías presentadas en los pacientes sometidos a cirugía mayor en nuestro país⁹.

Con al auge de técnicas como TIVA, acompañado de una mayor disposición de herramientas para su administración y de medicamentos anestésicos adecuados para su uso, a los anestesiólogos les resulta de gran interés contar con evidencia de sus beneficios en pacientes sometidos a cirugía mayor, siendo este el grupo en el que se utiliza más frecuentemente^{10,11}. De esta manera, se dispone de un respaldo para el uso de los anestésicos intravenosos con los que contamos en Costa Rica y así utilizarlos en anestesia intravenosa total, esto amplía las opciones de técnicas anestésicas ofrecidas a los pacientes en nuestros hospitales y con estas ofrece una mejoría en la evolución de su enfermedad.

Hoy por hoy, la anestesiología en Costa Rica requiere que sus especialistas apliquen técnicas innovadoras y actualizadas para el manejo de pacientes cada vez más complejos, tanto en sus patologías, como en los procedimientos que se realizan en los hospitales nacionales. Es importante que, dichas instituciones de salud de nuestro país con mayor volumen de pacientes y -por consiguiente- de cirugías complejas, tengan conocimiento de una variedad en técnicas anestésicas y se cuente con un respaldo científico para su uso adecuado, razón por la cual esta revisión resulta de interés para los médicos anestesiólogos quienes laboran en estos centros.

IV. Pregunta de investigación:

¿Qué beneficios tiene para los pacientes sometidos a cirugía mayor el efecto antiinflamatorio de los anestésicos intravenosos?

V. a) Objetivo General:

Determinar la implicación clínica de los efectos antiinflamatorios de los anestésicos intravenosos disponibles en Costa Rica, en el contexto de anestesia total intravenosa, para pacientes sometidos a cirugía mayor.

b) Objetivos específicos:

1. Definir conceptos y consideraciones básicas de la anestesia total intravenosa.
2. Describir los mecanismos involucrados en el efecto antiinflamatorio de los anestésicos intravenosos utilizados en Costa Rica.
3. Detallar los beneficios antiinflamatorios de la anestesia total intravenosa en casos específicos de cirugía mayor y sus consecuencias en la evolución perioperatoria.
4. Determinar las ventajas que tiene el uso de anestésicos intravenosos en comparación con anestesia general balanceada o inhalatoria en cirugía mayor desde el punto de vista antiinflamatorio.

VI. Metodología:

Se realizará una revisión bibliográfica de artículos científicos relacionados con el tema de este trabajo, los cuales fueron publicados durante los últimos 10 años en las bases de datos *Pubmed*, *Science Direct*, *EBSCO* y *Access Medicine*.

Ficha Técnica Trabajo Final de Graduación

Título de la Revisión	Efectos Antiinflamatorios de los Anestésicos Intravenosos y su Implicación Clínica en Pacientes Sometidos a Cirugía Mayor.
------------------------------	--

Año de elaboración del trabajo	2019 - 2020
---------------------------------------	-------------

Autor	Dra. Nicole Pamela Fernández Álvarez
--------------	--------------------------------------

Entidad Responsable del TFG	Sistema de Estudios de Posgrados UCR
------------------------------------	--------------------------------------

Número de Páginas y Formato del TFG	56 páginas en PDF
--	-------------------

Relación de Contenido: Partes y Estructura	<ul style="list-style-type: none">• Portada.• Dedicatoria y Agradecimientos.• Tabla de Contenidos.• Índice de Listas.• Lista de Abreviaturas.• Datos de la Residente, Profesores y Justificación de Tema.• Pregunta de Investigación, Objetivos y Metodología.• Marco teórico:<ul style="list-style-type: none">- Introducción, 4 capítulos de desarrollo.• Discusión.• Conclusiones.
---	--

VII. Marco Teórico:

Introducción.

Al someterse a una cirugía mayor, el cuerpo se expone a una inmensa cantidad de estrés oxidativo, principalmente, por especies reactivas de oxígeno que resultan de la lesión tisular y los fenómenos de isquemia reperusión (ej. clampeo vascular mayor, uso de torniquetes, transplante de órganos y tejidos). Tales especies derivan de múltiples fuentes, desde proteínas mitocondriales hasta la óxido nítrico sintasa; esta sobreproducción altera el equilibrio normal del cuerpo y puede causar daño en ADN, lípidos y proteínas¹². El aumento en las concentraciones de algunas citoquinas (IL-6) se correlaciona con morbi-mortalidad postoperatoria en niños y con la severidad del síndrome de distrés respiratorio en el adulto^{13,14}.

La lesión multisistémica a la que se somete un individuo en una cirugía produce alteraciones endocrinas, hematológicas e inmunológicas. Es esperable ver un aumento en la producción y liberación de citoquinas (IL-1, factor de necrosis tumoral, etc.), lo cual induce sobretodo mayor liberación de IL-6, mediador principal de la respuesta de fase aguda. Asimismo, se ha observado una supresión en la actividad del sistema inmune mediado por células, esta es proporcional a la magnitud del trauma al que se ha sometido el paciente¹³. Otros factores como la hipotermia, activación del eje hipotalámico-adrenal por dolor y las transfusiones sanguíneas interfieren en estas alteraciones de la inmunidad¹².

El daño tisular durante la cirugía no es la única causa de cambios en el perfil de secreción de citoquinas, esto también es promovido por la administración de anestésicos. Diferentes citoquinas están involucradas en la inflamación según el tipo de anestesia y agentes utilizados¹⁴. Fármacos como el isoflurano y el propofol se han relacionado con aumento en la producción de citoquinas inflamatorias en cirugía cardíaca, torácica y abdominal mayor. Sin embargo, otros estudios documentan un menor aumento en las concentraciones de cortisol e IL-6 al usar TIVA con propofol en comparación con isoflurano¹⁵. Además, desde mucho tiempo

atrás, se han descrito los efectos inmunodepresores de la mayoría de los anestésicos que utilizamos, principalmente con su uso crónico^{3,6}.

La reserva fisiológica con la que cuenta un paciente al someterse a una cirugía mayor es otro factor determinante en esta “tormenta” inflamatoria. Las comorbilidades asociadas (ej. pacientes ASA II y III) tienen impacto en las elevadas concentraciones de citoquinas que se documentan. Varios autores indican que en pacientes sanos (ASA I), a quienes se les realizan procedimientos menos invasivos, la respuesta inflamatoria es menor. Incluso, sugieren que la respuesta inflamatoria provocada por los agentes anestésicos es proporcional al daño quirúrgico y, en cuanto a la respuesta de citoquinas, la anestesia tiene menor impacto que el trauma por la cirugía¹⁵.

El uso de anestésicos intravenosos en pacientes graves con afectación respiratoria y cardiovascular, que además presentan disminución de resistencias vasculares y gasto cardíaco (ej. pacientes sépticos), puede inducir un empeoramiento de su estado general, pues la mayoría de medicamentos empleados en TIVA actualmente producen algún grado de depresión cardiovascular^{14,16}. El aumento en interleuquinas como IL-6 en cirugía cardíaca, por ejemplo, se ha asociado con anomalías en la movilidad en ventrículo izquierdo, episodios de isquemia miocárdica, complicaciones perioperatorias e inestabilidad hiperdinámica^{1,13}.

Se ha reportado que los anestésicos modulan la enzima hemo-oxigenasa (HO-1), a la cual se le atribuyen propiedades antiinflamatorias, antiproliferativas, antioxidantes y vasodilatadoras. Tanto el propofol, como el isoflurano inducen la HO-1 por medio del factor nuclear Kappa B, quien participa en la síntesis de citoquinas inflamatorias, aún en pacientes sometidos a cirugía menor. Los anestésicos intravenosos e inhalados han demostrado ser capaces de atenuar el estrés oxidativo en cirugía mayor, además se relacionan con efectos neuroprotectores y cardioprotectores en este contexto^{8,14}.

En el pasado, se utilizaron diferentes estrategias para reducir la respuesta a citoquinas, tales como el tratamiento con glucocorticoides o de aprotinina que es un inhibidor de la proteasa de serina. Ahora, se conoce que el uso de anestésicos

generales a dosis anestésicas o subanestésicas tiene un potencial efecto antiinflamatorio. Se han realizado gran cantidad de estudios acerca de dicho tema, no obstante, para efectos de la presente revisión se dará énfasis a los anestésicos disponibles en la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) de Costa Rica y su uso en el contexto quirúrgico¹³.

Capítulo 1. Anestesia total intravenosa.

II. Indicaciones actuales.

La anestesia total intravenosa, como el nombre de esta técnica lo indica, se refiere a evitar cualquier uso de agentes volátiles u óxido nitroso, realizando una inducción y mantenimiento de la anestesia con fármacos intravenosos únicamente. La máquina de anestesia, en estos casos, es una fuente de oxígeno y aire, que también cumple la función de ventilador con sus diferentes modos. La primera vez que se documenta el uso de TIVA es en 1657 (Universidad de Oxford), donde se administraron alcohol y opio a un perro, no obstante, fue hasta los años 80 con la aparición del propofol que se popularizó esta técnica como una alternativa a los anestésicos volátiles¹⁷.

Resulta interesante cómo, a pesar de ser una técnica que se ha estado utilizando por más de 20 años, fue hasta hace muy poco tiempo que se publicaron guías fiables de TIVA. En el año 2019, la Asociación de Anestesiólogos de Gran Bretaña e Irlanda, en conjunto con la Sociedad para Anestesia Intravenosa, publican estas guías para el uso seguro de TIVA; inspirados en el hecho de que anestesiólogos alrededor del mundo no reciben adecuado entrenamiento para esta modalidad, además de la creciente cantidad de reportes por conciencia intraoperatoria al utilizar TIVA^{10,17,18}.

Gracias a la aparición de esta técnica, procedimientos en los que la administración de anestésicos inhalados no resultaba práctica ahora son posibles. Tal es el caso de procedimientos en los que la vía aérea debe ser ocupada en el acto quirúrgico o para realizar un diagnóstico (ej. broncoscopías)^{19,20}. También, ha llegado a permitir la administración de sedaciones o anestesia general, en sitios fuera de sala de operaciones (SOP) o en los que no se cuenta con equipos para administración de anestésicos inhalados, como ocurre para diversos procedimientos en especialidades como gastroenterología, radiología, cardiología, entre otros.

Hay pacientes en los que la anestesia inhalada es una contraindicación, como sucede con quienes poseen antecedente de hipertermia maligna, por lo que

es mandatorio administrar TIVA en tales casos. También, es una opción favorable cuando el paciente tiene alto riesgo de náuseas y vómitos en el postoperatorio (NVPO). En cirugías que requieren monitorización intraoperatoria de potenciales motores o somatosensoriales, es necesario de la misma forma evitar agentes volátiles, así como de relajantes neuromusculares (RNM)^{20,21}.

Incluso, está descrita la técnica de inducción con secuencia rápida que utiliza únicamente anestésicos intravenosos, ya sea por medio de bolos administrados manualmente o con bombas TCI; y su mantenimiento en pacientes que lo requieren¹⁷ con posterioridad. Otra indicación común que es necesaria de considerar es la administración de anestesia general a un paciente en la unidad de cuidados intensivos (UCI), en la cual no se cuenta con dispositivos para administrar anestésicos volátiles cuando es necesario realizar procedimientos quirúrgicos o diagnósticos¹⁹.

En general, se pueden dividir las indicaciones para TIVA según características del paciente, de la cirugía o el procedimiento y otras indicaciones (Tabla 1). Entre las características del paciente se pueden mencionar nuevamente: antecedentes personales o familiares de hipertermia maligna, NVPO severas, desórdenes neuromusculares e intolerancia a RMN. Por otra parte, en procedimientos de neurocirugía, cirugía de vía aérea, monitorización neurofisiológica y traslado de paciente anestesiado el uso de TIVA es lo recomendado^{10,17,21}.

Tabla 1. Indicaciones para TIVA		
Paciente	Cirugía/Procedimiento	Otras
Hipertermia maligna	Cirugía de vía aérea	Anestesia fuera de SOP
NVPO severas	Neurocirugía	Cirugía ambulatoria
Desórdenes neuromusculares	Monitorización neurofisiológica	Disminuir contaminación atmosférica
Intolerancia a RNM	Traslado de pacientes	

McGrenaghan, E., & Wilson, M. (2019). *Total intravenous anaesthesia. Anaesthesia & Intensive Care Medicine.*

Como fue mencionado previamente, se ha visto beneficio con el uso de TIVA para la realización de procedimientos fuera del quirófano, así como en cirugías de corta estancia o ambulatorias por su favorable recuperación en estos pacientes. Inclusive, se habla del uso de este tipo de anestesia general para evitar la contaminación atmosférica que se genera con el uso de agentes volátiles^{18,22}.

II. Aspectos prácticos en el uso de TIVA.

La administración de anestésicos intravenosos en el contexto de TIVA se ha logrado simplificar con la aparición de bombas de infusión con jeringa, también se realiza de forma manual con bolos de medicamento o por infusión IV (intravenosa), según cálculos matemáticos que se detallarán después. Inicialmente, es necesario recordar el modelo de tres compartimentos (modelo tricompartmental farmacocinético), una construcción teórica que permite aplicar modelos matemáticos para predecir la concentración de un fármaco en estos volúmenes y en la que se basa la técnica de TIVA, de esa manera se busca entender las ventajas o desventajas de sus formas de administración^{18,23}.

Se considera un compartimento central (V_1 , plasma) dentro del cual se administran las drogas y otros dos periféricos; uno rico en vascularización (V_2) y el otro más grande, pero menos vascularizado (V_3 ej. grasa). Hay además un pequeño volumen (V_e) que representa el sitio efecto del medicamento, mismo al que los fármacos tratan de llegar según gradientes de concentración¹⁸. Dichos compartimentos compiten para lograr un equilibrio con V_1 (concentración plasmática), por eso, siguiendo este modelo podemos explicar la disminución exponencial en la concentración sanguínea de un fármaco posterior a un bolo de este (Figura 1)^{17,18,22}.

En un estado estable, la concentración de un fármaco en V_1 será igual que en los compartimentos periféricos y V_e . Sin embargo, existen factores que constantemente rompen este equilibrio, como los procesos de metabolismo y eliminación. De esa forma, con el fin de mantener este equilibrio las drogas deben llegar a V_1 a una tasa que iguale estos procesos según cada fármaco individual. Es así como las bombas de infusión usadas en TIVA están programadas para permitir

la elección de una concentración estable de cada fármaco a utilizar, como es el caso de las bombas TCI (*Target Controlled Infusions*)^{18,24}.

Resulta necesario considerar los efectos sinérgicos e interacciones de medicamentos hipnóticos y opioides con el propósito de elegir correctamente una concentración meta para cada uno, además, debe considerarse el perfil farmacocinético de estas drogas²². En el modelo compartimental, se utilizan algunas constantes para describir la proporción de fármaco que se mueve entre compartimentos. K_{12} por ejemplo, representa el paso de V_1 - V_2 , K_{21} el movimiento contrario, K_{10} es la tasa que ilustra la proporción de medicamento siendo metabolizado o eliminado en V_1 , por último, K_{e0} representa el fármaco difundiéndose del compartimento central hacia el sitio efecto²³.

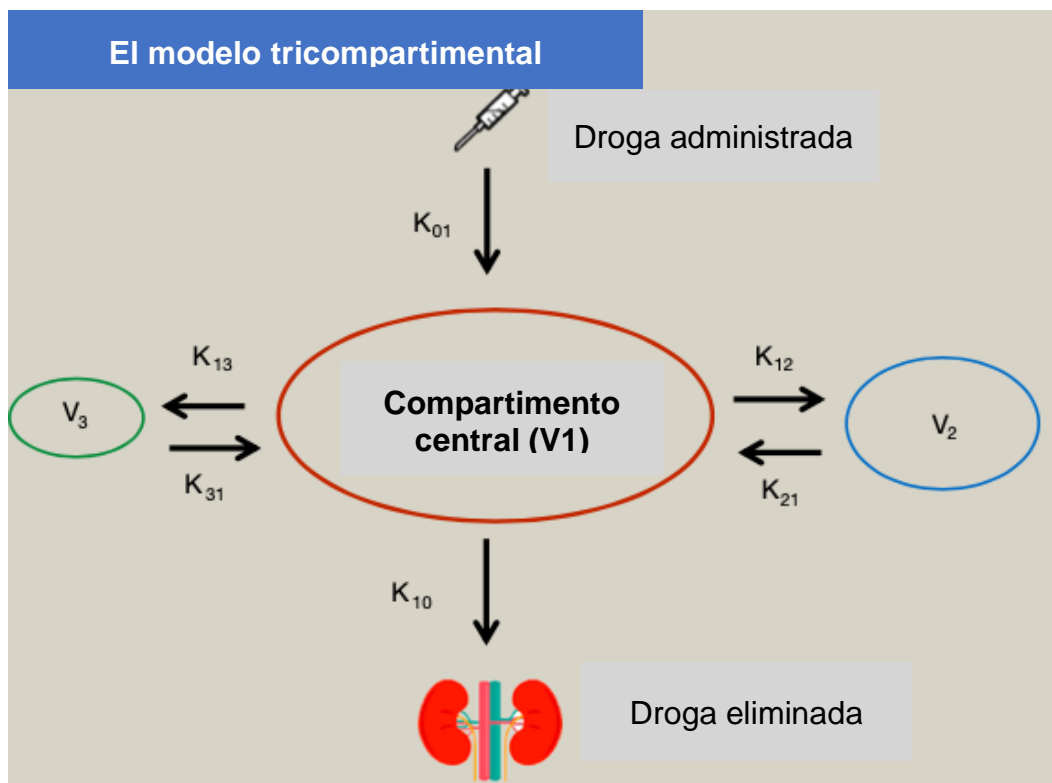


Figura 1. Modelo tricompartmental.

McGrenaghan, E., & Wilson, M. (2019). *Total intravenous anaesthesia. Anaesthesia & Intensive Care Medicine.*

Se pueden utilizar múltiples técnicas para la inducción simultánea con fármacos IV, sin embargo, es necesario considerar los diferentes efectos de hipnóticos y opioides. Al administrar estos medicamentos en el contexto de TIVA, según se elijan *concentración plasmática* o en *sitio efecto* como meta para ajustar su dosis, el paciente podría presentar apnea y alteraciones hemodinámicas. Por tanto, es importante saber adecuar las infusiones de estas drogas para evitar efectos secundarios; así como resolver imprevistos como la necesidad de pasar de una técnica con TCI a una técnica manual, sin causar mayores efectos deletéreos en el paciente^{18,24}.

Al iniciar TIVA utilizando bombas de infusión con dos fármacos diferentes, se recomienda comenzarlas al mismo tiempo, siempre y cuando, ambas estén utilizando “sitio efecto” como modelo farmacocinético. En el caso de modelos diferentes para cada droga, hay que considerar los efectos secundarios y tiempo para el inicio de acción de cada una. Cuando se trata de infusiones usando “concentración plasmática” como meta, según el opioide utilizado, existe el riesgo de inducir apnea previa a la inconsciencia del paciente si se inician al mismo tiempo, por lo que se debe tener mucha precaución con este método¹⁰.

Asimismo, es imprescindible entender la compleja farmacocinética y farmacodinamia en TIVA, se debe ser muy minucioso en otros detalles prácticos, tal es el caso de los accesos venosos. Se recomienda que las cánulas o catéteres a utilizar sean siempre visibles durante el tiempo anestésico, que estas sean de uso exclusivo para la administración de los anestésicos y estén correctamente fijadas, se considera 1mm como el diámetro interno mínimo de catéter elegido para administrar este tipo de anestesia^{19,20}.

En un departamento de anestesiología, es preferible que se disponga de medicamentos como el propofol en una sola concentración, con el fin de evitar potenciales errores al definir las dosis de infusión. Este mismo principio aplica para las drogas (como opioides) que deban ser diluidas previo a su administración, de estas se recomienda que la dilución sea siempre la misma²³. No es aconsejable, considerando los diferentes perfiles farmacológicos de cada droga, mezclar diferentes medicamentos en una misma jeringa, esto puede provocar

sobredosificación o dosis subóptimas de los fármacos. Se dice que los anestesiólogos deben conocer muy bien el funcionamiento de las bombas y jeringas disponibles, así como los algoritmos de preferencia para cada paciente según el anestésico a utilizar^{19,20}.

Además, se expresa que todo anestesiólogo debe estar familiarizado con la interpretación y limitaciones de la monitorización con EEG (electroencefalografía), así como con la actividad electromiográfica. El uso de bloqueadores neuromusculares durante la anestesia total intravenosa no descarta el uso del EEG procesado para la monitorización. Por último, se aconseja que la administración de TIVA en sitios fuera del quirófano se realice bajo los mismos estándares prácticos y de monitorización aplicados para una anestesia en sala de operaciones¹⁸.

Tabla 2. Lista de verificación para configurar sistemas TCI
1- Utilizar únicamente bombas TCI para modelos farmacocinéticos
2- Contar con un entrenamiento adecuado para la bomba y modelo elegidos
3- Corroborar que las bombas han recibido mantenimiento en los últimos 12 meses
4- Corroborar que las bombas están conectadas a una fuente de electricidad
5- Verificar que las baterías están cargadas
6- Verificar la correcta dilución de las drogas y su configuración en las bombas
7- Asegurarse de que el tamaño, tipo y colocación de las jeringas son correctos
8- Verificar que la bomba esté programada con el fármaco que se colocó en la jeringa
9- Verificar las alarmas de presión de la bomba
10- Corroborar que los datos ingresados del paciente sean correctos
11- Verificar que la meta fijada en la bomba coincida con el ASA y edad del paciente
12- Contar con un plan B si la bomba TCI falla

Al-Rifai, Z., & Mulvey, D. (2016). Principles of total intravenous anaesthesia: practical aspects of using total intravenous anaesthesia. BJA Education, 16(8), 276–280.



Figura 2. Programación de bombas de infusión TCI. Los errores de configuración de las bombas TCI así como, la incorrecta colocación de jeringas o dilución de fármacos, puede llevar a fallos peligrosos en la administración de TIVA. *Nimmo, A. F., Absalom, A. R., Bagshaw, O., Biswas, A., Cook, T. M., Costello, A., Wiles, M. D. (2018). Guidelines for the safe practice of total intravenous anaesthesia (TIVA). Anaesthesia.*

III. Elección de los agentes anestésicos intravenosos.

Se recomienda que los anestésicos ideales para TIVA tengan tiempos de inicio y finalización rápidos, esto permite una manipulación más precisa de la profundidad anestésica y el despertar del paciente. También deben considerarse los fármacos que tengan algunas de estas características en común: bajo potencial de reacciones anafilácticas, poca toxicidad, metabolismo rápido, metabolitos inactivos y que cuenten con un metabolismo de orden 1, lo cual garantiza que una fracción del medicamento esté en constante degradación. Esto último con el fin de lograr un estado estable en el plasma al igualar la tasa de eliminación con la dosis continua de infusión^{22,24}.

En su mayoría, las anestесias tipo TIVA se administran con dos tipos de anestésicos básicos, opioides e hipnóticos. Se puede lograr una anestesia general utilizando únicamente hipnóticos como el propofol, sin embargo, esto no resulta práctico, como tampoco lo es usar solamente opioides. El uso de opioides reduce hasta en 50% la dosis de propofol necesaria para una anestesia, por su parte, este hipnótico disminuye hasta en 20% la dosis de opioides requerida para lograr anti-nocicepción²¹.

Existe un término para expresar la fuerza del efecto farmacológico de un medicamento IV, la ED50, este representa la dosis efectiva para conseguir el efecto de una droga en 50% de los pacientes, mientras que EC50 se refiere al mismo concepto, pero utilizando la concentración plasmática. Se dice que para alcanzar

EC95 (concentración efectiva en 95% de los pacientes) se debe aumentar la dosis del fármaco en 30-40%, por su parte, ED95 (dosis efectiva en 95% de los pacientes) requiere incrementar la dosis del medicamento en 60-80%. La importancia al elegir los anestésicos que se utilizarán en TIVA reside en una gran variabilidad de los efectos entre pacientes al utilizar opioides, con respecto a hipnóticos. Por lo tanto, al utilizar estos medicamentos juntos, se pueden esperar respuestas heterogéneas e inesperadas en los pacientes²².

Según diferentes autores, la clave cuando optamos por esta técnica es utilizar altas dosis del fármaco con la vida media sensible al contexto más corta. En nuestro medio, por ejemplo, disponemos de fentanilo, este sería el opioide de elección en TIVA, se recomienda utilizarlo a dosis altas en combinación con propofol en dosificación baja para procedimientos cortos (máximo 30 min). No obstante, en procedimientos más extensos hacer lo contrario es lo más adecuado, al utilizar propofol a dosis mayores que el opioide, se logra una recuperación más rápida del paciente^{18,22}.

Tabla 3. Combinaciones recomendadas de propofol + fentanilo	
	Fentanilo EC50-EC95 (1.1-1.6 ng/ml)
<i>Opioide</i>	
Bolo	3 μ g/kg en 30 segundos
Infusión 1	1.5 μ g/kg/hra por 30 minutos
Infusión 2	1.3-2 μ g/kg/hra hasta 150 minutos
Infusión 3	0.7-1.4 μ g/kg/hra posteriormente
<i>Propofol</i>	
Bolo	2-3 mg/kg en 30 segundos
Infusión 1	9-15 mg/kg/hra por 40 minutos
Infusión 2	7-12 mg/kg/hra hasta 150 minutos
Infusión 3	6.5-11 mg/kg/hra posteriormente

Tabla 3. Entre paréntesis se muestran las concentraciones meta requeridas para anestesia general y en los apartados de bolos e infusiones se anotan las dosis de infusión manual para alcanzar estas metas. Valores de infusión extrapolados de estudios clínicos con alfentanil más propofol. *Absalom, A. R., & Mason, K. P. (Eds.). (2017). Total Intravenous Anesthesia and Target Controlled Infusions.*

IV. Elección de la técnica y modos de infusión.

Como se menciona en apartados anteriores, hay diferentes formas de administrar una anestesia utilizando TIVA, ya sea que se administre con un método “manual” o se utilicen bombas de infusión. De la forma manual resulta práctico realizar los cálculos de bolos e infusión según peso del paciente. Por ejemplo, se podría iniciar con un bolo de propofol a 1.5 mg/kg junto con una infusión a 10 mg/Kg/hra por 10 min, posteriormente, se ajusta a 8 mg/kg/hra otros 10 min. Por último, se deja a 6 mg/kg/hra el resto de la cirugía deteniendo la infusión al finalizar el caso, de esta forma se logra una inducción rápida y estable en un adulto^{10,22}.

Otro concepto clave es la cantidad de droga necesaria para iniciar la anestesia, la cual está determinada principalmente por el volumen de V1, este se considera mayor para algunos modelos de algoritmo en las bombas TCI. Para calcular cuánto medicamento administrar durante el mantenimiento de la anestesia hasta alcanzar un estado estable, se deben compensar eliminación y distribución a otros tejidos, como se explicará luego, esto se ha logrado calcular por medio de modelos matemáticos integrados en las bombas especializadas para TIVA²².

Es fundamental para el anesthesiólogo, saber en qué momento se detiene la infusión una vez alcanzado un estado estable, esto depende del “tiempo de eliminación sensible al contexto”, definido como el tiempo en el que se logra una reducción específica (usualmente 50%) de la concentración plasmática desde que se detiene la infusión. Al lograr esta disminución en los anestésicos utilizados, por lo general, se observa el despertar o la ventilación espontánea del paciente según cada medicamento. La reducción de un 20% en la concentración del medicamento al inicio del cierre de la piel se ha visto adecuada para muchas cirugías, aunque en aquellas que requieran altas dosis anestésicas se recomienda bajar los niveles plasmáticos un 80% para lograr la respiración y respuesta verbal del paciente^{22,23}.

Las bombas con jeringa que se recomiendan actualmente, permiten la elección del medicamento a administrar y de la concentración en la que se alcanza un estado estable del fármaco, es así como funcionan las bombas TCI, donde el volumen y aclaramiento del anestésico son los principios fisiológicos fundamentales para este método. Es posible programar un nivel meta del medicamento gracias a

múltiples estudios en los que se han medido niveles de cada droga en sangre posterior a un bolo del fármaco, en conjunto con monitorización BIS y el tiempo en el cual se alcanza el efecto pico de estos. Estos parámetros, además de los datos demográficos de diferentes pacientes, permitieron crear fórmulas que predicen la farmacocinética de los anestésicos seleccionados y se integran a las bombas TCI para administrar una anestesia de una forma muy precisa^{10,23}.

Cuando se decide utilizar una bomba TCI, es necesario indicar varios parámetros. En la gran mayoría de bombas, se selecciona el fármaco que se va a usar con la concentración a la que se va a administrar, en cuanto a la jeringa se especifican su tamaño o volumen, así como la marca de esta. Con respecto al paciente, debemos ingresar sexo, edad, talla y peso (considerar peso corregido en pacientes obesos). El peso es un parámetro importante y se incluye en todos los algoritmos actuales, las otras características del paciente son más complejas de integrar a los cálculos, sin embargo, al tomarlas en cuenta aumenta la precisión de la predicción^{10,22}.

Es vital recordar que los programas computarizados que utilizan las bombas TCI no determinan de forma fidedigna el nivel de efecto clínico en cada paciente. Un paciente adulto mayor no experimentará el mismo efecto clínico que uno joven, por ello, es necesario considerar las diferencias en la sensibilidad del sistema nervioso central entre sexos y edades de los pacientes, al momento de definir el nivel plasmático que se desea alcanzar¹⁰.

Para completar la preparación, la bomba se programa según se quiera alcanzar un “nivel plasmático” o un “sitio efecto”, en dicho paso es relevante la farmacodinamia del medicamento, aquí se consideran los efectos no deseados. Estos últimos serán proporcionales al efecto pico alcanzado, que a su vez depende de la dosis total administrada y de la velocidad de infusión; logrando un mejor control de los efectos adversos al permitir que se defina un nivel plasmático máximo^{19,20}.

Como punto final, se podría decir que la inducción y mantenimiento de la anestesia con uso de una bomba TCI es más personalizada a las características de cada individuo. Así, para pacientes ASA 3 en adelante, se justifica programar la infusión según “nivel plasmático” que permite un inicio más suave y lento hasta

alcanzar el estado estable deseado y un equilibrio entre compartimentos menos acelerado. Asimismo, se evitan efectos no deseados como cambios hemodinámicos bruscos, broncoespasmo, entre otros; los cuales se observan más frecuentemente al utilizar una técnica manual^{10,25}.

Las opciones son otras para pacientes ASA 1 y 2 capaces de manejar cambios farmacodinámicos intensos con menos consecuencias. Para estos casos, una opción es programar la bomba TCI según “sitio efecto”, esta administra un bolo de medicamento que resulta en un nivel plasmático alto, por eso los gradientes de concentración entre compartimentos serán mayores y se alcanza rápidamente el estado estable, lo que resulta en una inducción más acelerada²². En este modo, la bomba se detiene al finalizar el primer bolo hasta que el modelo predice que en el sitio efecto se alcanzó la meta fijada; seguidamente se reinicia a una velocidad que mantendrá este nivel mientras se logra el equilibrio entre compartimentos²⁴.

Sin importar el método seleccionado, al programar el nivel o concentración de fármaco que se desea alcanzar, debe recordarse que siempre se puede administrar más medicamento si es necesario, no obstante, este no se puede devolver cuando ya se colocó, por lo que se recomienda siempre iniciar desde los niveles más bajos e ir aumentando según la respuesta del paciente²⁰.

Para entender de forma integral el funcionamiento de las bombas TCI, hay que conocer los algoritmos que se han ideado para fármacos IV específicos, dichos algoritmos difieren en su interpretación del modelo compartimental e incluso tienen diferencias según cada fabricante. Nos referimos a los modelos más utilizados: Marsh, y Schneider para propofol y Minto para remifentanilo. Existen otros (Schuttler, Paedfusor, Kataria etc.) más adecuados para el paciente pediátrico, pero en esta revisión se hará referencia a los más utilizados en nuestro medio; tampoco se profundizará en el modelo Minto, al no ser de uso frecuente en el país^{22,25}.

El modelo Marsh fue diseñado para utilizar el modo de “concentración plasmática” (originalmente usado con el software Diprifusor), mientras que Schneider se creó para utilizar con el modo “sitio efecto”. Ambos modelos pueden ser utilizados con los dos modos, aunque esto puede llevar a errores de dosificación y retrasos en el inicio del efecto. El modelo Minto también permite elegir entre los

dos modos, de esta forma, hay escenarios en los que se administran dos fármacos, uno utilizando “sitio efecto” y el otro con “concentración plasmática” como meta. El modo “sitio efecto” produce niveles altos del fármaco por medio de bolos; esto al combinar dos anestésicos cardiodepresores, lo que podría resultar en hipotensión^{10,25}.

Otro factor importante en relación con estos algoritmos, es la diferencia entre el valor del volumen V1 para cada uno de ellos. En un paciente de 70 Kg, V1 para el modelo Marsh serán aproximadamente 16 litros, mientras que en Schneider alrededor de 4 litros. Esta diferencia es evidente en la dosis administrada al iniciar la infusión, lo cual explica por qué con el modelo Marsh hay un mayor efecto farmacodinámico al inicio de la anestesia, mientras que Schnider permite una inducción más paulatina. Una de las limitaciones que presentan los modelos que usan concentración plasmática como meta es que no se toma en cuenta el retraso en el equilibrio del fármaco entre plasma y SNC (sistema nervioso central); por otra parte, los algoritmos que usan sitio efecto presentan la irregularidad de que el inicio del efecto es más variable entre individuos^{22,25}.

Los algoritmos para propofol ya mencionados también difieren en los datos demográficos que utiliza cada uno. Marsh toma en cuenta únicamente el peso, la edad solo interesa cuando el paciente es menor de 16 años, con lo que se impide la aplicación del algoritmo a esta población. Schnider y Minto consideran todos los cuatro parámetros descritos previamente, se calcula la masa corporal magra utilizando la fórmula de James; no obstante, en estos casos la obesidad sí representa un problema, esto se abordará en un apartado específico posterior^{10,25}.

A modo de cierre, al conocer las especificaciones de cada algoritmo, resulta llamativo utilizar el algoritmo Schnider en pacientes de mayor riesgo (a partir de ASA 3), incluso utilizando Remifentanil, cuando se dispone de este con su modelo Minto, ambos con “concentración plasmática” como meta. Por su parte, en pacientes ASA 1 y 2, parece seguro utilizar el algoritmo Marsh para propofol y Minto con “sitio efecto” como objetivo. En la práctica, al haber múltiples modelos y algoritmos, se recomienda para un servicio de anestesiología únicamente activar o permitir una

combinación de modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos para un mismo medicamento²².

Tabla 4. Diferencias entre modelos Marsh y Schnider		
Modelo	<i>Marsh</i>	<i>Schnider</i>
Compartimento central (V1)*	Mayor: 15.9 litros	Menor: 4.27 litros
Inicio de efectos clínicos a la inducción de la anestesia	Lento	Rápido
Bolo inicial (mg)	Mayor	Menor
Tiempo de distribución de la dosis (segundos)	Largo	Corto
Tiempo para alcanzar concentración meta (minutos)	Largo	Corto

*V1 calculado para un paciente de 70 kg.

McGrenaghan, E., & Wilson, M. (2019). Total intravenous anaesthesia. Anaesthesia & Intensive Care Medicine.

V. Monitorización.

Se podría decir que el anestesiólogo tiene dos prioridades principales: asegurar la supervivencia del paciente y el control de la conciencia. La monitorización y soporte de las funciones vitales es lo más importante, por lo que se presta especial atención al manejo de la vía aérea, ventilación y circulación. Es esencial, por lo tanto, utilizar la monitorización básica establecida, oximetría de pulso, electrocardiografía, medición de la presión arterial, capnografía y análisis de gases en todo paciente sometido a un acto anestésico. Sin embargo, se ha demostrado que la incidencia de conciencia intraoperatoria durante la anestesia general no es despreciable y el uso de la monitorización de profundidad anestésica es de las menos utilizadas^{20,22}.

Como parte de las barreras que han surgido con el uso de la anestesia total intravenosa, se menciona la ausencia de monitorización en tiempo real para la concentración de los medicamentos en los pacientes. Es así como en múltiples

centros se justifica el poco uso de este tipo de anestesia con la falta de disponibilidad de bombas TCI y monitores adecuados. Además, monitorizar la profundidad anestésica representa algunas dificultades prácticas como la incomodidad para acceder el cráneo del paciente, interferencia con instrumentos quirúrgicos y la compleja interpretación del EEG, entre otros¹⁷.

Las escalas relacionadas a la supresión del SNC (usualmente del 0 al 100) derivadas de algoritmos que analizan el EEG han simplificado el uso de los monitores de profundidad anestésica. Incluso, la colocación y cantidad de electrodos se han modificado para hacer este proceso más sencillo. El EEG mide la supresión cortical, por eso se considera un marcador de conciencia y profundidad. Aun así, se ha determinado que ante cambios rápidos de estos parámetros el EEG resulta muy lento, de hecho, se describe un retraso esperable de 15 a 30 segundos^{17,18}.

A partir de los 90, se incorporan a la práctica anestésica los monitores de EEG procesado, por ejemplo, el “BIS”, “Entropía” y “Narcotrend”. Estos monitores más nuevos combinan diferentes variables como supresión de estallido, actividad muscular y sincronización de frecuencias; todos funcionan con electrodos que idealmente se colocan en la frente y procesan las señales para dar como resultado una escala que disminuye de forma concomitante con el nivel de conciencia^{18,19,22}.

En cuanto a la inmovilidad, existe la creencia errónea de que los monitores de EEG advierten si el paciente se está moviendo y que además esto significa que no se encuentra correctamente anestesiado. Durante la anestesia, el movimiento es controlado principalmente por la médula espinal, la cual no tiene relación con el estado de conciencia, por lo tanto, los monitores de profundidad anestésica no son adecuados para realizar esta medición. De tal manera, si se desea medir específicamente inmovilización, hay que recurrir a otro tipo de monitores, como es la monitorización de bloqueo neuromuscular cuando el caso permita el uso de RNM^{10,25}.

Hasta este momento, no es posible en nuestro medio, medir las concentraciones plasmáticas de propofol durante una anestesia minuto a minuto. Sin embargo, se sugiere la utilidad de titular concentraciones en sitio efecto según

respuesta del paciente, tomando como referencia los parámetros clínicos. Así las cosas, la recomendación general es utilizar el EEG procesado siempre que se administre una anestesia total intravenosa, sobretodo, si se usan además BNM; por último, diferentes estudios destacan que siempre es primordial evitar la hipnosis excesiva en TIVA ¹⁰.

Capítulo 2. Anestésicos Intravenosos Inmunomodulación e Inflamación.

I. Propofol.

El propofol es un fármaco hipnótico de uso intravenoso utilizado para sedación y anestesia general desde la inducción, hasta el mantenimiento. Fue desarrollado en 70, pero se comercializó hasta 1989. Sus efectos se deben a la potenciación que ejerce sobre GABA (ácido γ -aminobutírico) a través de su receptor GABA_A, el cual es un neurotransmisor inhibitorio. Tiene un margen terapéutico estrecho y entre sus efectos adversos se conocen alteraciones en la fisiología cardiopulmonar e hiperlipidemia en infusión, principalmente en niños^{26,27}.

De los anestésicos hipnóticos, el propofol es el utilizado más frecuentemente en anestesia total intravenosa, debido a su perfil farmacocinético y farmacodinámico favorable. Además de las ventajas que ofrece por su tiempo de eliminación sensible al contexto relativamente corto, vida media rápida y baja incidencia de NVPO; se han descrito en múltiples estudios los efectos analgésicos y antiinflamatorios de este medicamento, incluso se dice que ambos efectos podrían estar relacionados^{26, 28}.

El propofol es un derivado fenólico con una estructura similar al alfa-tocoferol que es un tipo de vitamina E. Debido a esto, puede actuar como antioxidante al reaccionar con los radicales libres formando un "radical fenoxi" y, a concentraciones clínicas, su actividad antioxidante se considera significativa. Los tocoferoles, también se han relacionado con una disminución en el riesgo de cáncer. Diversos estudios comprueban las propiedades antioxidantes del propofol, ya sea por medio de la quelación de especies reactivas de oxígeno, inhibiendo la peroxidación lipídica o aumentando la capacidad antioxidante de defensa en el cuerpo^{12, 28}.

Se ha descrito que, en cirugías ortopédicas, bypass coronario y trasplante hepático en las que se utilizó propofol, se registraron niveles menores de malondialdehído, metabolito de la oxidación lipídica. Se dice que, además, tiene un efecto protector de órganos al suprimir vías pro-apoptóticas e inhibiendo la producción de factor de necrosis tumoral e interleuquinas por los macrófagos. El propofol inhibe la ciclooxigenasa-2 (COX-2) al reducir prostaglandinas como PGE-

2, preserva la función de las células “natural killer” (células NK), disminuye la producción de algunas citoquinas y aumenta la inmunidad celular por medio de la activación de “células T-Helper”^{12,27,29}.

El propofol se ha relacionado directamente con la regulación de distintos ARNs, así como de múltiples vías de señalización involucradas en la disminución del desarrollo cancerígeno. En un estudio prospectivo aleatorizado, en el que comparaban los efectos antioxidantes del isoflurano y el propofol, se encontró que este último producía un aumento del γ -tocoferol y el estado antioxidante de los pacientes, asimismo, previno el daño oxidativo sistémico al ADN. Se ha visto que, en pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor, el uso de propofol para TIVA acentúa la función antioxidante de glutatión-peroxidasa en las plaquetas^{14,29}.



Figura 3. Potenciales beneficios de TIVA basada en propofol. PIC, presión intracraneal; TMC, tasa metabólica cerebral; LRA, lesión renal aguda; POP, postoperatorio; BCP, bypass cardiopulmonar. *Irwin, M. G., Chung, C. K. E., Ip, K.*

Y., & Wiles, M. D. (2020). *Influence of propofol-based total intravenous anaesthesia on peri-operative outcome measures: a narrative review. Anaesthesia, 75(S1).*

El propofol es un agente con un perfil de aplicaciones amplio, su uso es adecuado en sedación o anestesia dentro y fuera de sala de operaciones, aunque su colocación debe ser siempre realizada por personal calificado y experimentado. TIVA con propofol supone muchas ventajas como se ha venido mencionando en esta revisión y sus beneficios no se limitan, únicamente, al acto quirúrgico, sino que se observan en todo el tiempo perioperatorio. Sus efectos antiinflamatorios cada vez son más estudiados que, junto con sus propiedades antieméticas o de protección al SNC, lo convierten en un fármaco altamente útil en cirugías mayores en nuestro ámbito²⁴.

II. Dexmedetomidina.

La dexmedetomidina es un anestésico IV y un S-enantiómero de la medetomidina, el cual actúa como α -2 agonista en el SNC, es considerado 1600 veces más selectivo que la clonidina. Por lo general, se utiliza disuelto en solución salina para crear una concentración de 4-8 $\mu\text{g/mL}$. Su aplicación suele hacerse, inicialmente, con un bolo (0.5 $\mu\text{g/Kg}$ por 10-15 min) seguido por una infusión para mantenimiento (0.5-1 $\mu\text{g/kg/hra}$). Su fase de distribución dura un aproximado de 6 minutos con una vida media de 2 horas, inicia su acción en 5-10 minutos y su efecto pico se alcanza a los 15-30 minutos. Induce un estado anestésico similar a la fase de movimientos oculares rápidos del sueño, mimetizando el sueño natural^{24, 30}.

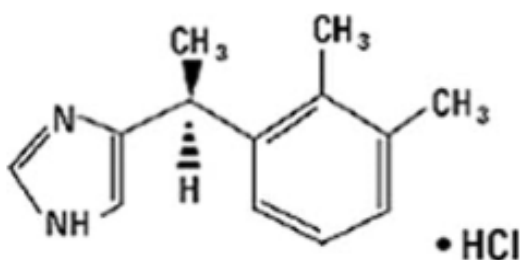


Figura 4. Dexmedetomidina.

Darnobid J. A. (2015). *The pharmacology of total intravenous anesthesia. International anesthesiology clinics, 53(2), 13–27.*

Según indica la FDA (Food and Drug Administration), para el inicio y mantenimiento de la sedación en pacientes intubados con VMA (ventilación

mecánica asistida) hasta por 24 horas y para sedación de pacientes durante procedimientos quirúrgicos que la dexmedetomidina también ha demostrado propiedades analgésicas. Al disminuir la agitación durante el despertar, es útil en pacientes pediátricos y posiblemente en cardiópatas, aun así, algunos de sus efectos adversos son bradicardia dosis dependiente, hipotensión y arresto sinusal. Su potencial hipertensivo a dosis altas se debe al predominio del estímulo α -1. Una de sus mayores ventajas es que no produce depresión respiratoria²⁴.

La dexmedetomidina posee un efecto ahorrador de opioides y otros analgésicos, modula la antinocicepción inhibiendo la liberación de norepinefrina a nivel periférico, también detiene la propagación de señales dolorosas. Actúa uniéndose a fibras C presinápticas y neuronas postsinápticas de la asta dorsal, su efecto analgésico, en este caso, se debe a que deprime la liberación de transmisores en las fibras C e hiperpolariza las neuronas de la asta dorsal. Se ha observado su prolongación de la analgesia epidural por medio de estos mecanismos al utilizarse en infusión IV³¹.

Este anestésico ha demostrado su acción neuroprotectora a través de la inhibición de las respuestas neuroendocrinas e inflamatorias. En un estudio comparativo entre dexmedetomidina y midazolam en pacientes neuroquirúrgicos, se vio que dexmedetomidina tenía un efecto débil incrementando malondialdehído, pero su efecto aumentando la superóxido dismutasa era mayor; ambos son antioxidantes que protegen al cuerpo del daño oxidativo^{30,32}. Al utilizarse en TIVA con propofol y remifentanilo, un estudio demostró un efecto ahorrador de los otros anestésicos, también se ha documentado su potencial sobre la respuesta antiinflamatoria, estabilidad hemodinámica, analgesia y menos NVPO al usar esta combinación³⁰.

La dexmedetomidina se usa regularmente en unidades de cuidados intensivos para sedación moderada, en este contexto, no es infrecuente encontrar pacientes sépticos o en riesgo de presentar esta condición. Estudios in vitro sugieren que la dexmedetomidina tiene un efecto antiinflamatorio en sepsis mediado por los receptores α 2-adrenérgicos, inhibe el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), IL-6, IL-8 y del mediador de inflamación tardío HMGB1. Modelos in

vivo en animales respaldan la acción antiinflamatoria y de disminución en citoquinas por esta droga, mediada por receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha 7$. Por último; estos estudios reflejan una disminución en la mortalidad, mejoría en la actividad inmune y menores concentraciones de citoquinas con el uso de este fármaco¹⁶.

A pesar de la limitada bibliografía en el tema, la dexmedetomidina se considera un posible candidato en cirugía cardíaca por su efecto modulador de la respuesta inflamatoria. En un estudio que valoraba el uso de este medicamento como adyuvante en TIVA, se midieron niveles de marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo en pacientes sometidos a BCP. Los autores descubrieron que en este contexto la dexmedetomidina modifica la respuesta inflamatoria disminuyendo niveles plasmáticos de IL1, IL-6, TNF- α e IL-10. Sugieren que uno de los mecanismos involucrados es la modulación de la producción de citoquinas por macrófagos y monocitos. Se menciona, además, el uso de $\alpha 2$ -agonistas como terapia preventiva contra inflamación en pacientes sometidos a cirugía mayor^{33,34}.

Se dice que la dexmedetomidina inhibe la síntesis de cortisol, aunque no se ha demostrado con uso a corto plazo en adultos. Plantean que su administración reduce la respuesta a estrés y mejora la calidad de recuperación en pacientes sometidos a cirugía espinal, al modular el aumento del cortisol plasmático en este tipo de cirugía³³. Inclusive, un estudio en ratas sometidas a lesión cerebral por isquemia-reperfusión describe que el uso de dexmedetomidina demostró un alivio de la lesión neural por medio de la inhibición de los niveles de estrés oxidativo, lo cual potenció enzimas antioxidantes y mejoró la lesión posiblemente por medio de canales de potasio sensibles a ATP-mitocondriales y estabilización de la membrana mitocondrial³⁴.

Continúa surgiendo evidencia a favor de incrementar el uso de dexmedetomidina en el contexto quirúrgico, aunque permanecen sin responder muchas preguntas acerca de sus mecanismos de acción y efectos antiinflamatorios. No obstante, hay creciente evidencia in vivo e in vitro que apoya su papel en la protección de órganos, lo que lo convierte en un anestésico adecuado para el paciente sometido a cirugía mayor. Un entendimiento profundo de su perfil farmacocinético y farmacodinámico es vital para aprovechar al máximo su uso de

forma segura en nuestros pacientes, pues no es ajeno a las salas de operaciones y unidades de cuidado intensivo de nuestro país²².

III. Opioides.

Los opioides son conocidos como analgésicos potentes. Al igual que con otros medicamentos utilizados en anestesiología, sus indicaciones son variadas y se utilizan con frecuencia como adyuvantes de la anestesia general. Uno de sus potenciales efectos es la habilidad que tienen para alterar el sistema inmune, esto se da tanto a nivel dicho sistema innato, como del adaptativo³⁵. Se unen a múltiples receptores distribuidos a través del SNC, produciendo una disrupción en la transmisión de información hacia los centros nociceptivos¹¹.

Los opioides no son anestésicos completos, la inconsciencia que producen no es fiable, así como tampoco lo son los cambios hemodinámicos que producen. Al considerar su uso en TIVA, debe recordarse que existe el fenómeno de hiperalgesia inducida por opioides, cuyo riesgo aumenta al utilizar estos fármacos en infusión. Pueden producir depresión respiratoria, bradicardia, hipotensión y rigidez muscular (dosis dependiente). El riesgo de NVPO es mayor con estos medicamentos que con otros anestésicos, en el caso de fentanilo es más que con remifentanilo^{24,35}.

El remifentanilo, es un opioide de acción ultracorta, por esta razón es administrado generalmente en infusión, a diferencia de los otros opioides que se degradan en hígado, es metabolizado por esterasas en sangre y tejidos. Tiene una vida sensible al contexto estable y su uso es seguro en pacientes con alteraciones renales o hepáticas. Su potencia es el doble a la del fentanilo que asocia una recuperación rápida y predecible, aunque no está disponible en nuestro medio, es necesario conocer esta droga, ya que es la más utilizada en la actualidad para modelos de TIVA a nivel mundial²⁴.

En el caso de los opioides, sus efectos antiinflamatorios van de la mano con la inmunosupresión que se ha descrito que producen. Con el uso de morfina, específicamente, se ha visto que reduce el número de macrófagos que responden a una infección, disminuyendo su capacidad proliferativa e inhibiendo su reclutamiento a los tejidos, además provoca insensibilidad de los receptores de

quimioquinas en estas células. El efecto de la morfina en las células del sistema inmune es dosis dependiente y en algunos pacientes aumenta la susceptibilidad a infecciones por gram-negativos³⁵.

Hoy por hoy, la evidencia reciente del efecto antiinflamatorio de opioides como el fentanilo es escasa, dado su poco uso en técnicas de anestesia general en muchos países. Estudios, que comparan la respuesta inmune y liberación de citoquinas entre pacientes tratados con remifentanilo o fentanilo, demuestran que aquellos tratados con remifentanilo presentaban una respuesta inflamatoria atenuada, mientras que el grupo de fentanilo resultó en mayor respuesta de citoquinas como IL-6 e IL-10, así como aumento en la procalcitonina plasmática, lo cual indica una activación del sistema inmune más prolongada al utilizarlo.

En estudios en los que se utilizó TIVA con propofol y fentanilo en combinación, se observaron niveles menores de citoquinas inflamatorias. Tales estudios demuestran que los opioides presentan un efecto inhibitorio en las respuestas celular y humoral, así como en la expresión de citoquinas¹⁵. Sin embargo, la mayoría de evidencia a favor de la acción antiinflamatoria de los opioides se refiere, en principio, a remifentanilo o su combinación con agentes hipnóticos. El uso de estos medicamentos sigue siendo uno de los pilares de la anestesia total intravenosa y, por lo general, en la práctica clínica no se observan grandes complicaciones con su uso.

IV. Ketamina.

La ketamina es un derivado de la fenciclidina, antagonista del receptor de NMDA (N-metil-D-aspartato), la cual induce efectos disociativos y tiene potencial de adicción. Su corta vida media y pocos efectos respiratorios permiten que todavía se siga utilizando de forma amplia. Además, este fármaco se ha asociado con efectos analgésicos, antiinflamatorios y actividad antidepresiva. Gracias a que permite una hemodinámica estable, se utiliza en distintas áreas clínicas; desde trauma, obstetricia, pediatría, hasta anestesia fuera del quirófano ^{13,37}.

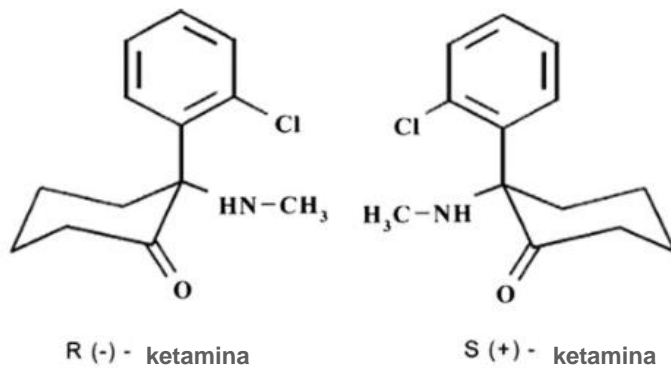


Figura 5. Estructura de los enantiómeros de ketamina. Darnobid J. A. (2015). *The pharmacology of total intravenous anesthesia. International anesthesiology clinics, 53(2), 13–27.*

La administración de ketamina, previa o durante una cirugía, se ha utilizado para obtener resultados postoperatorios más favorables, en especial, porque reduce la producción excesiva de citoquinas proinflamatorias. Hace más de una década, se describieron sus acciones antiinflamatorias a dosis subanestésicas (0.15-0.25 mg/kg); a esta dosis ha demostrado reducir la producción de citoquinas como el factor nuclear kappa B, y los niveles sanguíneos de TNF- α , IL-6, proteína C reactiva y de óxido nítrico sintasa inducible, además, disminuye la producción de óxido nítrico de forma dosis dependiente³⁷.

La evidencia respalda que la ketamina, no sólo previene la exacerbación de la inflamación ante un estímulo inmune, sino que también reduce la inflamación existente. Su función en el tratamiento para el dolor crónico postoperatorio se relaciona con esa modulación de la respuesta inflamatoria que alivia la hiperalgesia inducida por trauma en la cirugía. Se ha postulado que su acción antiinflamatoria se da únicamente en presencia de estímulo inmunológico, al contrario, no ha demostrado ningún efecto^{37,38}.

Una revisión sistemática demostraba que el uso de ketamina intraoperatoria tiene efecto antiinflamatorio, según una reducción considerable en las concentraciones de IL-6 durante las primeras 6 horas posterior a la cirugía. IL-6 se ha destacado por ser un marcador inflamatorio sensible que permite predecir disfunción orgánica y muerte. En comparación con la metilprednisolona, en pacientes sometidos a bypass cardiopulmonar, la ketamina redujo a cerca de 1/3

los niveles de IL-6, mientras que el esteroide tuvo un efecto corto que no trascendió a la hora posterior al procedimiento¹³.

A pesar de que muchos estudios difieren en cuanto a la dosis estudiada de ketamina, la mayoría coincide en un bolo de 0.15 mg/kg administrado previo al inicio de la cirugía. Múltiples estudios concuerdan en que los niveles de IL-10 se ven aumentados con el uso de ketamina, el incremento de esta citoquina antiinflamatoria, también sustenta el rol que tiene este fármaco en la inflamación^{13,37}.

Un estudio in vitro evidenció que la ketamina inhibe significativamente la liberación de HMGB1, mediador inflamatorio implicado en el daño vascular de enfermedades inflamatorias, así como de suprimir la disrupción en la barrera endotelial mediada por este, la migración y adhesión de neutrófilos y la expresión de moléculas de adhesión celular. Incluso, se demostró que el tratamiento con ketamina no es citotóxico, por el contrario, es antiinflamatorio³⁸.

La efectividad de esta para inducir un estado anestésico junto con analgesia considerable, además de su alto perfil de seguridad al mantener estabilidad hemodinámica y ventilatoria, hacen que dicho fármaco sea básico en la práctica anestésica. Se deben destacar otros usos de esta droga como su utilidad en pacientes con depresión resistente al tratamiento, en shock séptico o hipovolémico, tratamiento del broncoespasmo y asma. Finalmente, la evidencia actual que indica su potencial como antiinflamatorio amplía sus indicaciones y posibles ventajas en al utilizarlo en múltiples escenarios²².

V. Adyuvantes de los Anestésicos Intravenosos.

Los coadyuvantes de los anestésicos son un grupo heterogéneo de fármacos que se administran de forma concomitante con drogas anestésicas para incrementar su eficacia, mejorar su entrega a los tejidos y disminuir los requerimientos de estos medicamentos¹³. Se han propuesto varios fármacos en este grupo, entre ellos el sulfato de magnesio o anestésicos locales como la lidocaína. Estos tienen efectos perioperatorios favorables a nivel hemodinámico, analgésico, además evitan la necesidad de grandes dosis de hipnóticos y opioides durante la anestesia³⁹.

Lidocaína es un anestésico local de gran utilidad para el anestesiólogo, se usa comúnmente en infusión como adyuvante para el control de la nocicepción y dolor postoperatorio. Se une a canales de sodio provocando una despolarización neuronal, el potencial antinociceptivo también se explica por su capacidad de bloquear el funcionamiento de los neutrófilos, suprimiendo su degranulación ante una lesión tisular. Otros sitios que se han estudiado como posibles sitios de acción de este anestésico local son los receptores NMDA y los receptores de glicina en neuronas del tallo cerebral, en donde se encuentran los circuitos relacionados con el despertar del paciente, esto produce aumento de la sedación al tiempo que disminuye la nocicepción¹¹.

La lidocaína también ha demostrado tener acción antiinflamatoria, este se ha considerado uno de los mecanismos que mejora el dolor perioperatorio al reducir la liberación de citoquinas y la activación de neutrófilos, asimismo, se le atribuye un efecto ahorrador de otros anestésicos y opioides^{39,40}. Su uso ha demostrado ser tan efectivo como la anestesia epidural en el manejo del dolor postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía oncológica, tanto así que se considera beneficioso como inmunomodulador en el tratamiento de enfermedades alérgicas.

Al evaluar la concentración de proteína C reactiva como marcador de inflamación, se ha visto que esta es significativamente menor en pacientes a los que se les colocó lidocaína sistémica, hasta 3 días posterior a la cirugía⁴⁰. Otros estudios resaltan el impacto de la lidocaína como inhibidor de la neuroinflamación al regular el ascenso del SOCS3 (supresor de la señalización de citoquinas 3), el cual actúa como antagonista de las reacciones inflamatorias, también indican que reduce los niveles de TNF- α e IL-1 β ⁴¹.

Hoy, el uso de lidocaína sistémica en el perioperatorio se considera una terapia aceptada, pues distintos estudios apoyan y respaldan su uso en bolos o infusión durante el proceso anestésico. Como se viene mencionando en este apartado, son muchos los usos y beneficios de este fármaco en el contexto de TIVA para cirugía mayor. Los efectos antiinflamatorios están ligados a sus propiedades analgésicas, tampoco se han visto mayores desventajas al usarla como adyuvante

a la anestesia intravenosa, siempre y cuando se utilice en dosis dentro del rango de seguridad terapéutica

El sulfato de magnesio es el cuarto catión más abundante en el cuerpo humano y el segundo más común a nivel intracelular, su función principal es la de cofactor de más de 300 reacciones enzimáticas que incluyen desde el metabolismo energético, hasta síntesis de ácidos nucleicos. Se han sugerido múltiples roles de este elemento en casi todos los sistemas fisiológicos, algunos de sus mecanismos de acción son antagonizar canales de calcio, regular la transferencia de energía, además de la estabilización y sellado de membranas celulares⁶⁰.

A pesar de que los efectos beneficiosos del sulfato de magnesio eran mayormente relacionados con obstetricia y cardiología, a principios del siglo XX, se evidencia su utilidad como anestésico general por medio de efectos depresores del SNC. A finales de los 80, se documenta en un estudio con ratas que era posible disminuir considerablemente la cantidad de anestésico inhalado al administrar este elemento en una anestesia general; lo cual, al no poder atribuírsele a un efecto cardiovascular, respiratorio o neuromuscular, se le relaciona a su acción central como anestésico⁶¹.

En una revisión sistemática y metaanálisis, se documenta que el uso del sulfato de magnesio en el periodo perioperatorio (dosis inicial 30-50 mg/kg e infusión 5-20 mg/kg/hora) reduce las necesidades de propofol, bloqueadores neuromusculares y opioides intraoperatorios, tanto durante la inducción como en el mantenimiento⁶¹. Este fármaco produce un efecto inhibitorio neuronal al bloquear los receptores de glutamato NMDA, a los cuales se le atribuye su capacidad de sedación y anticonvulsivante. Su acción sobre los receptores NMDA también permite la modulación de la transmisión de estímulos nociceptivos y la percepción del dolor.

Asimismo, el sulfato de magnesio funciona como protector de órganos, esta habilidad se relaciona con su capacidad para mantener niveles de ATP (adenosín trifosfato) intracelular, como complejos ATP-Mg para la producción de energía y función celular. Inhibe la acumulación e influjo de calcio previniendo el edema celular, también, atenúa la producción de radicales libres y mediadores inflamatorios

reduciendo el daño oxidativo sobre las células. Su uso para este fin se ha documentado en neonatos como neuroprotector en encefalopatía hipóxica, protector miocárdico como suplemento de las soluciones cardioplégicas en BCP, donde ha logrado preservar la función cardíaca^{61,62}.

Se observó que, en condiciones de hipomagnesemia, los niveles séricos de mediadores inflamatorios están elevados, hay un aumento en la liberación de citoquinas, por esto algunos autores sugieren que la terapia adyuvante con sulfato de magnesio podría tener efectos beneficiosos en la inmunomodulación. Por otra parte, el uso del sulfato de magnesio, así como de lidocaína IV ha demostrado ser útil para disminuir la respuesta hemodinámica durante la anestesia general, lo cual ha resultado particularmente beneficioso en pacientes con enfermedad coronaria sometidos a cirugías de bypass coronario^{60,62,63}.

Otras características del sulfato de magnesio le suman utilidad a su uso concomitante con anestésicos, como sus efectos antiarrítmicos, vasodilatadores, bloqueo de la transmisión neuromuscular y disminución en la secreción de catecolaminas como se ha visto en cirugías por feocromocitoma. Incluso, se ha demostrado que reduce los requerimientos ventilatorios en anestesia general, consumo de O₂ y producción de CO₂⁶¹. El uso de este medicamento ha presentado un auge en los últimos años, por ello se ha dado un aumento en los estudios que se refieren a sus potenciales beneficios, además de ser parte de los fármacos que tenemos disponibles en nuestro medio.

Capítulo 3. TIVA en cirugía mayor.

I. Cirugía oncológica.

Según el “World Cancer Report”, alrededor del 80% de los pacientes diagnosticados con cáncer en el mundo requerirán intervención quirúrgica en un intervalo de 18 años. La cirugía oncológica se asocia con una morbi-mortalidad significativa. Entre los factores que pueden tener injerencia en los resultados de la cirugía, el anestesiólogo tiene la posibilidad de controlar únicamente, la técnica anestésica y la rápida reincorporación del paciente a su terapia oncológica específica¹².

Un sistema inmunológico competente es capaz de reconocer las células tumorales y destruirlas, inclusive antes de que sean clínicamente detectables, lo contrario sucede en el paciente oncológico. La neovascularización tumoral, que determina el crecimiento e invasión de esta enfermedad, está mediada por factores de crecimiento epidérmicos los cuales aumentan con la cirugía de forma proporcional al daño tisular que se experimenta. También, se describe un aumento de metaloproteinasas que incrementan la movilidad y capacidad de invasión de las células tumorales^{42, 43}.

Según una revisión que valora el efecto de los anestésicos en la progresión del cáncer, el propofol (inducción con 2.0-2.5 mg/kg y mantenimiento con 4-8mg/kg/hra) podría tener efectos antitumorales, como se ha visto en estudios in vitro y en animales, al promover la citotoxicidad de las células NK, inhibir la COX, disminuir el factor 1α inducible por hipoxia, así mismo, reduce la movilidad y el potencial de invasión de las células tumorales. Cabe destacar que hay evidencia de que el plasma de pacientes con cáncer de colon, quienes recibieron propofol, presenta mayores niveles de células T-Helper, menor cantidad de factores de crecimiento vascular, TGF- β , IL-6, y de todos los marcadores de angiogénesis y metástasis⁴².

En un estudio retrospectivo con 7000 pacientes, se comparó la supervivencia a largo plazo de pacientes con cáncer tratados con TIVA o con anestésicos volátiles, se vio que en los pacientes tratados con anestesia inhalada tenía un riesgo de

mortalidad mayor en el tiempo estudiado⁴². Los anestésicos volátiles reducen la actividad de células NK, las cuales son críticas en la respuesta inmune antitumoral, a esto se le atribuye el potencial pro metastásico de dicho tipo de anestesia. Los agentes inhalados parecen exacerbar los procesos pro-adrenérgicos, proinflamatorios, inmunomoduladores y la señalización pro-angiogénica inherentes al cáncer^{44,45}.

En estudios donde se utilizó lidocaína sistémica (bolo de 1.5 mg/kg a la inducción seguido de 2 mg/kg/hra en infusión) para cirugía oncológica, se percibió una disminución en las escalas de dolor, menor consumo de analgésicos postoperatorios y mayor satisfacción en los pacientes. En personas sometidas a cirugía colorectal, también se utilizó lidocaína IV perioperatoria, lo que se reflejó en estadías hospitalarias significativamente menores, retorno de la función intestinal más rápida, así como mejores resultados en las escalas de dolor ⁴⁶.

Múltiples estudios se refieren a la anestesia con TIVA como la técnica preferida en pacientes sometidos a cirugía oncológica, lo que justifica que, en la actualidad, se estén llevando a cabo cada vez más investigaciones sobre este tema. Según un metaanálisis realizado en el 2019, el uso de TIVA en comparación con anestesia inhalada en pacientes sometidos a cirugía oncológica, se asocia a mayor sobrevida libre de recurrencia y mayor sobrevida en todos los tipos de cáncer incluidos. Por ello, el cáncer de mamá es de los más estudiados y, según este estudio, la mayoría de los autores reportan que TIVA es la técnica anestésica que demuestra ser más ventajosa^{44,45}.

Sin importar los mecanismos específicos involucrados, la elección de la técnica anestésica es un factor potencialmente modificable en el manejo del cáncer y dependiente en forma directa del anesthesiólogo. Diversos metaanálisis indican que TIVA es la técnica con menor mortalidad postoperatoria, por lo que se podría deducir que, en estos pacientes, se recomienda como la anestesia de elección ².

II. Neurocirugía.

Se dice que el anestésico ideal para neuroanestesia debe tener las siguientes propiedades: rápida inducción y despertar, que permitan una pronta valoración

neurológica, estabilidad hemodinámica, así como reducción de la presión intracraneal. Los anestésicos inhalados tienden a alterar el acople flujo-metabolismo de forma dosis dependiente, en principio, si se utilizan en concentraciones mayores a 1 CAM (concentración alveolar mínima). La vasodilatación que producen tales agentes puede ser contrarrestada con hiperventilación, pero esta puede inducir isquemia cerebral por vasoconstricción en un paciente con baja presión de perfusión cerebral previa⁴⁷.

Las condiciones hemodinámicas alteradas propician respuestas neuroendocrinas e inmunológicas que conllevan a un aumento de la respuesta inflamatoria y hormonal. La cascada inflamatoria emergida de estas interacciones contribuye a la patología observada en las lesiones cerebrales traumáticas. En el contexto de cirugía mayor, estas respuestas fisiológicas negativas se manifiestan como baja presión de perfusión cerebral, daño relacionado a la cirugía o al estímulo doloroso y aumento en la presión intracraneal. La elección de una técnica anestésica adecuada en estas condiciones puede alterar el balance inflamación-respuesta neuroendocrina, previniendo complicaciones postoperatorias y lesiones cerebrales secundarias³².

Tanto TIVA, como anestesia inhalada se han utilizado de forma exitosa para realizar craneotomías en tumores cerebrales, no obstante, las condiciones neurofisiológicas son diferentes en los casos de craneotomía en trauma. La anestesia total intravenosa contrarresta algunos efectos que suponen una desventaja al usar anestésicos inhalados, por ejemplo, los relacionados a la vasodilatación. En un estudio, se encontró una reducción significativa de la PIC al momento de abrir la duramadre en pacientes, quienes recibieron propofol a dosis de 100-150 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ para mantenimiento contra aquellos que usaron isoflurano a <1 CAM, además, la relajación cerebral fue mejor con este anestésico IV⁴⁸.

El propofol, como se menciona en otros apartados de esta revisión, es ampliamente utilizado en TIVA. Entre sus efectos neurofisiológicos destacan la disminución en dosis dependiente del flujo sanguíneo cerebral, de la presión intracraneal y la tasa metabólica, incluso, mantiene la respuesta vascular a CO_2 y la autorregulación, todo esto lo convierte en un hipnótico muy adecuado para

neurocirugía; como también se ha destacado su participación en la neuroprotección multimodal y su papel como tratamiento del status epiléptico. Sin embargo, existe siempre el riesgo de hipotensión al usar este anestésico en pacientes con hipovolemia por sangrado^{12,26}.

La anestesia con TIVA que utiliza propofol y opioides ha demostrado ser ventajosa al momento de la emergencia y recuperación temprana de estos pacientes. Cabe destacar que, en esta población un despertar suave y rápido es vital para lograr una pronta valoración neurológica, pues es de particular importancia durante la craneotomía con paciente despierto. La mayoría de los estudios en este tipo de cirugía se refieren a los anestésicos intravenosos como parte del proceso anestésico, lo cual demuestra que TIVA es el método de elección¹² en estas cirugías.

Estudios in vivo recientes han demostrado que la dexmedetomidina (0.999 mg/kg por 12 min seguido de 1 mg/kg en infusión hasta el final de la cirugía) tiene un efecto neuroprotector, probablemente debido a la inhibición de vías apoptóticas. Otros argumentan que sus efectos neuroprotectores se deben a la inhibición de reacciones inflamatorias. Al estudiar el papel de este fármaco en los cambios neurodegenerativos y neuroapoptosis en sepsis, se encontró que la dexmedetomidina puede revertir los cambios en modelos animales in vitro¹⁶.

A pesar de que tanto TIVA, como anestesia con agentes inhalados se pueden usar de forma exitosa en neurocirugía, se carece de suficiente evidencia que pruebe la superioridad definitiva de una de las dos. Se puede destacar la hemodinámica cerebral favorable que se obtiene con el uso de propofol, también las ventajas en cuanto a efectos no deseados como NVPO al utilizar TIVA y el rápido despertar que documentan algunos estudios. En cirugías de emergencia por neurotrauma, TIVA sí ha demostrado beneficios contra los anestésicos inhalados, mientras que en cirugías electivas ambas técnicas se pueden usar de forma efectiva⁴⁷.

III. Cirugía Cardíaca.

La respuesta inmuno-inflamatoria exacerbada durante el bypass cardiopulmonar es tan intensa que se compara con el síndrome de respuesta

inflamatoria sistémica (SRIS). Múltiples factores se relacionan con este fenómeno: arresto cardiaco, BCP, trauma quirúrgico, canulación de grandes vasos, lesión por isquemia reperfusión y la exposición de la sangre a superficies no fisiológicas. Todo esto culmina en una liberación excesiva de factores proinflamatorios. Los anestésicos utilizados para procedimientos cardíacos deberían lograr reducir las complicaciones y mortalidad derivados de esta respuesta similar al SRIS³³.

Por otro lado, se ha descrito el efecto cardioprotector mediado por agentes volátiles, de los cuales múltiples estudios demuestran efectos similares al condicionamiento isquémico que protegen al miocardio de la lesión por isquemia reperfusión, no obstante, esto se ha observado en modelos animales. En varios modelos experimentales, el propofol ha demostrado proteger al corazón de insultos cardíacos, lo que disminuye el tamaño del infarto y la degeneración histológica. Dicho fármaco actúa como los antioxidantes endógenos (vitamina E) contra las especies reactivas de oxígeno^{49,50}.

El uso de propofol en altas dosis también se ha relacionado con una disminución de la mortalidad y la incidencia de taquicardia ventricular al compararlo con sevoflurano. En humanos, este anestésico intravenoso atenúa la peroxidación lipídica durante la cirugía cardíaca. En pacientes sometidos a bypass cardiopulmonar atenúa el daño celular miocardio y reduce los requerimientos de fármacos inotrópicos al momento de la separación del BCP (dosis 120 mcg/kg/min al iniciar BCP y hasta 6 POP en UCI). Se ha percibido que, al administrar propofol en altas dosis al momento de retirar el clamp aórtico, disminuye la respuesta inflamatoria sistémica. Para finalizar, este medicamento promueve una vasodilatación que previene el espasmo de los colgajos colocados en las arterias mamarias^{49,51}.

En un metaanálisis que comparaba el uso de TIVA contra anestésicos inhalados en pacientes sometidos a bypass coronario, se observó que, a pesar de los efectos cardioprotectores de los agentes volátiles, no hubo una diferencia estadísticamente significativa en mortalidad operatoria, mortalidad posterior a un año, infarto miocárdico, falla cardíaca, arritmias, eventos cerebrovasculares, lesión renal aguda, ni en el uso de soporte circulatorio mecánico entre las dos técnicas.

Aunque entidades como AHA/ACCF (Asociación Americana del Corazón/Colegio Americano de Cardiología) recomiendan el uso de anestésicos volátiles en dicho tipo de cirugía cardíaca, ese estudio sugiere que esta técnica podría no ser superior a TIVA⁵¹.

Con respecto al uso de TIVA en cirugía cardíaca, los estudios son abundantes, en los últimos años ha incrementado la búsqueda de técnicas alternas a la anestesia general balanceada para estos pacientes, por tal razón TIVA se postula como una de ellas. Según las investigaciones más fidedignas, el uso de anestesia total intravenosa para el paciente de cirugía cardíaca es una opción muy razonable, en especial si se consideran sus múltiples efectos en la modulación de la respuesta inflamatoria.

IV. Paciente Obeso y Cirugía Bariátrica.

La obesidad y sus comorbilidades son una epidemia mundial, cada vez es más frecuente enfrentarse a esta condición en sala de operaciones y tiene un impacto importante en los resultados postoperatorios, tanto en cirugía menor como en cirugía mayor. Se sabe que la obesidad promueve una inflamación crónica de bajo grado conocida como metainflamación y asocia niveles aumentados de factores proinflamatorios circulantes. Se ha sugerido que los anestésicos podrían tener un papel en la modulación de su estado inmune alterado sobre todo a nivel pulmonar^{52,53}.

A pesar de que los algoritmos comúnmente utilizados para TIVA en pacientes adultos no son precisos al aplicarlos a un paciente obeso, se han publicado modelos farmacocinéticos específicos para este grupo de la población, como el modelo de Cortínez para propofol, sin embargo, hasta el momento no se han incorporado a las bombas TCI de uso comercial. Como alternativa a este problema, varios autores han reportado que el uso de Marsh y Schnider utilizando “peso corporal ajustado” en vez de peso corporal total, lo cual permite su aplicación en pacientes obesos²².

Tal tipo de paciente representa un reto para el anestesiólogo en general, la monitorización de dicha población es fundamental al tener mayor riesgo de apnea obstructiva del sueño. Por ejemplo, estos grupos se benefician de medicamentos IV

como la dexmedetomidina o el propofol, pues permiten ahorrar agentes volátiles, disminuir uso de opioides y los requerimientos de antieméticos³⁰, así como mejorar el control de la analgesia. Hay consideraciones relativas a la vía aérea y ventilación en estos individuos que deben anticiparse, ya que requieren de una valoración preparatoria cuidadosa y un manejo anestésico, donde se aseguren pocos efectos adversos e incluyan una rápida recuperación ⁵⁴.

En una investigación con pacientes obesos mórbidos sometidos a gastrectomía laparoscópica, se vio que los pacientes tenían una recuperación más favorable cuando recibían TIVA en vez de agentes inhalados para el mantenimiento de la anestesia. Estos pacientes presentaron menos dolor postoperatorio, se redujeron los requerimientos analgésicos, disminuyó la incidencia de NVPO y hubo una estancia más corta en la unidad de cuidados postanestésicos. Lo antes mencionado es de importancia clínica, al no haberse establecido en el presente una técnica anestésica óptima para estos pacientes, aunque algunos estudios sugieren el uso de anestesia basada en propofol^{52,54}.

La cirugía bariátrica comúnmente se asocia con taquicardia e hipertensión al momento del estímulo quirúrgico y la manipulación de la vía aérea, también se presentan efectos simpaticomiméticos por la absorción de CO₂ durante la insuflación en laparoscopia. Se ha documentado que la presión arterial en pacientes que reciben TIVA para estas cirugías es menor que en los grupos que usaron agentes inhalados. El potente efecto simpaticolítico del propofol, junto con el efecto superior sobre el sistema nervioso simpático de la dexmedetomidina podría explicar este fenómeno ⁵⁴.

Los efectos inmunomoduladores del propofol se han visto relacionados a la inflamación por obesidad, según algunos estudios. En modelos in vitro, se demostró que el propofol a concentraciones clínicas altera algunas funciones de monocitos y neutrófilos (quimiotaxis, fagocitosis, actividad respiratoria oxidativa, procesos de muerte celular, y aclaramiento bacteriano) y ciertas propiedades inhibitorias están relacionadas a un vehículo lipídico. Otros estudios han evidenciado efectos del propofol sobre la respuesta inmune pulmonar por inflamación aguda, el cual protege a las células epiteliales alveolares de la apoptosis y autofagia al prevenir la

disfunción mitocondrial inducida por lipopolisacáridos, además de la activación de señales apoptóticas inducidas por estos⁵².

A la fecha, varios autores se han propuesto encontrar el agente anestésico ideal para el paciente obeso, sin embargo, no se ha encontrado una técnica o combinación de fármacos adecuada. Los efectos inmunomoduladores de los anestésicos demuestran tener un impacto en los resultados perioperatorios y a largo plazo de estos pacientes. Las complejas interacciones entre los anestésicos y la inflamación modulada por obesidad continúan en estudio, en el futuro, se espera encontrar cuáles de estos medicamentos tienen efectos inmunosupresores específicos para tal población, con el fin de lograr un manejo anestésico con estrategias individualizadas.

Capítulo 4. Efecto Antiinflamatorio de la Anestesia Total Intravenosa vs. Anestesia Balanceada o Total Inhalada en el Contexto de Cirugía Mayor.

I. Marcadores Inflamatorios.

Las concentraciones de citoquinas plasmáticas son sensibles a diferentes factores como género, obesidad, ansiedad, tabaquismo, índice de masa corporal, hipotermia, dolor, duración de la cirugía y un estado de salud deteriorado. A pesar de que las alteraciones de citoquinas vistas en cirugías poco invasivas realizadas a pacientes sanos parecen insignificantes y transitorias, estos mismos cambios en un paciente de alto riesgo no son inocuos y pueden propiciar un fallo multi orgánico^{15,55}.

Múltiples estudios destacan el papel de las citoquinas pro y antiinflamatorias en la respuesta al estrés durante la cirugía mayor, por ejemplo, cambios en la producción y liberación de IL-6 que son de los más frecuentes. IL-6 estimula la síntesis de proteínas de fase aguda en hígado induciendo la expresión de factores tisulares y la activación neutrofílica, IL-8 por otra parte, controla la quimiotaxis de las células. Estas sustancias son importantes a la hora de sanar y reparar el tejido dañado por la incisión quirúrgica; se ha documentado un aumento en IL-8 al día siguiente de la anestesia con propofol, pero en pacientes anestesiados con isoflurano no se observaron dichas modificaciones. Sin embargo, en los pacientes con ambos tipos de anestesia se presentó un “up regulation” en la expresión de genes de IL-8^{15,56}.

A manera de ilustrar, en cirugía oncológica, los anestésicos inhalados producen una regulación en ascenso del factor inducido por hipoxia (HIF-1 α) en las células tumorales y promueve la vascularización, lo cual está ligado a un mal pronóstico para esos pacientes. El sevoflurano ha demostrado alterar la secreción de citocinas (IL-1 B y TNF- α) por las células NK y “natural killer-like” en estudios in-vitro. Asimismo, el óxido nítrico inhibe la formación de células hematopoyéticas, por lo que deprime la función de neutrófilos y células mononucleares¹².

Un estudio demostró que el sevoflurano aumenta la proliferación de las células en gliomas del tallo cerebral a través de factores inducibles por hipoxia, que también promueven el crecimiento tumoral. El isoflurano se ha relacionado con un

incremento en los factores de crecimiento similares a insulina y otros que, en experimentos in vitro, aumentan el potencial de malignización de las células cancerosas por medio de su proliferación, migración, angiogénesis y quimiorresistencia ⁴².

Al estudiar pacientes sometidas a histerectomía radical por cáncer de cérvix, se midió el grado de linfopenia (relación CD4+/CD8+) según el tipo de anestesia administrada, ya que en este tipo de cáncer esta alteración es esperable. Los autores encontraron que, en términos de protección de los linfocitos circulantes, el propofol era superior que el sevoflurano, así las cosas, sugieren que este resultado se debe a la mayor concentración de catecolaminas y cortisol asociada a los anestésicos inhalados⁵⁷.

III. Implicaciones Clínicas: Perioperatorias, Complicaciones y Pronóstico.

La elección de una técnica anestésica debe ser siempre adecuada al paciente, según sus características individuales. La literatura recomienda y apoya ciertos tipos de anestesia para grupos de pacientes con factores de riesgo o patologías específicas, no obstante, a la hora de tomar la decisión, se valoran todas las características positivas y negativas que cada técnica va a presentar en un paciente específico.

Las náuseas y vómitos postoperatorios tienden a complicar las cirugías y el proceso anestésico, a pesar de que, en los antieméticos administrados normalmente, el riesgo de presentar esta complicación es de hasta 30%. TIVA con propofol se asocia a menor incidencia de NVPO en comparación con los agentes inhalados, lo cual disminuye el riesgo hasta en 25%. Otros análisis hablan de la combinación propofol-ketamina-dexmedetomidina y su potencial para reducir el riesgo absoluto de NVPO en un 17%⁵⁸. Un estudio aleatorizado demostró que administrar TIVA sin uso de opioides reduce el riesgo de NVPO y la severidad de este efecto adverso, en comparación con anestésicos volátiles en pacientes sometidos a cirugía bariátrica ⁵⁹.

En neurocirugía, anestésicos inhalados como el sevoflurano demuestran mayor actividad cortical, en comparación a la anestesia intravenosa, lo cual se ha

relacionado con el retraso en el retorno a una conectividad cerebral coherente, manifestada como delirio al despertar de la anestesia inhalada¹². Algunos estudios señalan una recuperación más rápida en pacientes que recibieron TIVA durante cirugía de columna, inclusive, recalcan que el uso de EEG-procesado disminuye el riesgo de consciencia intraoperatoria con cualquiera de las dos técnicas⁵⁸.

En cirugía oncológica uno de los estudios más relevantes demostró una mortalidad 50% mayor al utilizar anestesia inhalada, en comparación con la anestesia TIVA donde usaban propofol. Otra revisión sistemática de tres estudios retrospectivos, incluyendo uno de 10193 pacientes, apoya que la anestesia con TIVA es más favorable para la sobrevida de los pacientes oncológicos. Un meta-análisis reciente sugiere una relación entre TIVA y la mejoría en la sobrevida libre de recurrencia, así como de la sobrevida en general de los pacientes sometidos a cirugía oncológica¹².

En ese tipo de paciente, las complicaciones postoperatorias como las relacionadas a heridas quirúrgicas, infecciones pulmonares y fugas de anastomosis se relacionan con un aumento en la recurrencia del cáncer y con disminución de la sobrevida. Estas complicaciones se caracterizan por procesos inflamatorios exagerados; con el uso de TIVA se ha reportado una menor incidencia de resultados desfavorables en comparación con anestesia inhalada⁴⁴. Estudios preclínicos indican que la inmunosupresión desencadenada por los anestésicos volátiles, puede verse implicada en la recurrencia y metástasis del cáncer, mientras que la anestesia basada en propofol tiene el efecto opuesto.

Estudios sobre el uso sistémico de lidocaína IV demuestran que el proceso de recuperación fue mejor al utilizar este anestésico. Su administración, según múltiples estudios, mejora los resultados en escalas de dolor, disminuye consumo de opioides, sensación subjetiva de fatiga, incidencia de NVPO, además de agilizar el retorno a la función normal intestinal y acortar los tiempos de hospitalización⁴⁶.

Uno de los efectos adversos frecuentes al someter a un paciente a una anestesia general es el delirio al despertar. En tal estado confusional, la función cognitiva del paciente está alterada y es más común en los extremos de la vida. Agentes IV como la dexmedetomidina han demostrado reducir la incidencia de esta

condición, sobretodo en pacientes sometidos a anestesia inhalada. Se sugiere que su uso profiláctico o al final de la cirugía podría ser beneficioso en estos pacientes³⁰. Recientemente, se demostró que la dexmedetomidina es un supresor potente de la inflamación inducida por lipopolisacáridos en la microglia activada, por lo que se sugiere su uso en el delirio del paciente en la unidad de cuidados intensivos³³.

Por último, el uso de TIVA basada en propofol se asocia a una mejoría en el perfil de recuperación y menores costos al compararlo con sevoflurano, donde se se acortan las estancias en la unidad de cuidados anestésicos, hay egresos tempranos, además de reportarse una mayor satisfacción en los pacientes. Los grupos que reciben anestesia intravenosa exhiben un despertar significativamente más grande al compararse con agentes inhalados, así como un retorno a su función cognitiva más acelerado⁵⁸.

Discusión.

Desde su aparición, los anestésicos intravenosos han tenido un papel protagónico en el campo quirúrgico. El retraso, con respecto a los métodos de administración- en comparación con los halogenados- y el relativo desconocimiento de sus variadas propiedades, ha situado a estos medicamentos en una posición en la que ha sido imposible aprovechar al máximo sus capacidades. De alguna manera, la creación de dispositivos específicos y monitores de profundidad anestésica han impulsado el uso de la anestesia total intravenosa y su seguridad.

A través de esta revisión, se han mencionado muchos de los cambios fisiológicos e inmunológicos producidos como consecuencia del estímulo quirúrgico y los anestésicos de uso común. Al conocer las diferentes vías y precursores de estas alteraciones, es posible brindar una anestesia más dirigida, donde se consideren los sitios de acción de los anestésicos intravenosos que tenemos disponibles. Comprender el impacto de los fármacos utilizados en los procesos inflamatorios del paciente es indispensable para garantizar una anestesia adecuada, lo cual evitaría la mayor cantidad de efectos adversos y complicaciones posibles.

Hablar de potencial antiinflamatorio de los anestésicos intravenosos es relativamente nuevo. Con una literatura, más bien reciente, y otra en vías de publicación, podemos comprender que la evidencia de este concepto va siendo cada vez más sólida. Al ilustrar acerca de estas propiedades de la anestesia intravenosa, se pretende reforzar el criterio de los anestesiólogos para tomar decisiones, ya no solamente en cuanto a la técnica para manejo de dolor e inconsciencia de sus pacientes, sino que también que les permita operar en otras áreas con medicamentos de uso diario, lo cual brindaría atención más integral en cada caso.

Durante esta investigación, se hace referencia al término cirugía mayor, la cual se define según diferentes entidades, como aquellos procedimientos quirúrgicos extensos, de dificultad relativa, que involucran órganos vitales o que, por sí misma, pone en riesgo la vida del paciente; asimismo, se podría considerar como

cirugía mayor, aquellos actos quirúrgicos realizados sobre contenido de las cavidades abdominal, pélvica, craneal o torácica. Por lo general, estas operaciones requieren anestesia general y puede que los pacientes ocupen de una estadía corta o prolongada en el hospital.

La anestesia total intravenosa, tal y como se pone en manifiesto durante esta revisión, es una técnica que puede ser utilizada en diferentes escenarios dentro de un hospital. Sin embargo, su administración adecuada requiere personal capacitado que cuente con conocimiento de los fármacos que pueden colocarse, sus dosis, farmacocinética y farmacodinamia; así como del conocimiento acerca de las vías de administración de dicho tipo de anestesia y de contar con las herramientas o el equipo diseñado para esto.

Después de esta investigación, es posible afirmar que, a pesar de los ya conocidos efectos deletéreos que los anestésicos, en general, pueden tener sobre los procesos inflamatorios en pacientes sometidos a cirugía, la inflamación debida al daño quirúrgico es mayor que la provocada por los fármacos administrados en anestesia; inclusive, la “tormenta inflamatoria” será proporcional al estímulo quirúrgico, no a la cantidad o tipo de medicamentos administrados al paciente para tal fin.

Durante esta investigación, se puede destacar que, al comparar los anestésicos IV más utilizados en nuestro medio contra anestésicos volátiles, los primeros han demostrado tener un efecto antiinflamatorio significativo en muchas de las cirugías mayores mencionadas. Propofol se relaciona con menor cantidad de citoquinas inflamatorias y cortisol en cirugías de tórax, corazón y cirugía abdominal mayor. También se vio su un efecto neuroprotector y cardioprotector comparable al de isoflurano al actuar sobre HP-1. En los estudios valorados de pacientes sometidos a cirugías de ortopedia, trasplante hepático y bypass cardíaco el uso de propofol parece disminuir apoptosis celular, oxidación lipídica y citoquinas inflamatorias.

Por otra parte, en pacientes con cáncer sometidos a cirugía, el uso de agentes volátiles como isoflurano demostró menor inmunidad celular y capacidad antioxidante que fármacos como propofol. En el paciente oncológico también se

relacional al propofol con mayor tiempo libre de recurrencia y mayor sobrevida en general, asimismo, actúa como scavenger de radicales libres. En estudios in vitro, en animales y en pacientes operados por cáncer de colon, el uso de anestésicos intravenosos tuvo un impacto mayor en la sobrevida que la anestesia inhalada. El propofol es, de los anestésicos intravenosos, el que parece tener más evidencia en cuanto a efectos antiinflamatorios y TIVA, tanto en estudios específicos para este medicamento, como en estudios comparativos.

Según los hallazgos mencionados en este texto, la dexmedetomidina también posee propiedades antioxidantes en diferentes tipos de cirugía mayor. En neuroanestesia actúa como ahorrador de otros anestésicos y medicamentos analgésicos. Por estudios in vitro, podemos deducir que, en pacientes críticos al inhibir citoquinas inflamatorias, reduce la mortalidad y mejora la actividad inmune. Aunado a lo anterior, ha demostrado mejorar la respuesta al estrés y la recuperación de pacientes sometidos a cirugía espinal. Según estudios con animales, el uso de dexmedetomidina mejora la lesión isquemia-reperfusión cerebral, es neuroprotector al inhibir vías apoptóticas en modelos in vivo e in vitro. Con respecto a este fármaco y su papel en inflamación, hay poca evidencia, pero su estudio ha aumentado en los últimos años.

En relación con otros medicamentos usados juntos con anestésicos IV, los opioides poseen efectos adversos peligrosos que deben tomarse en cuenta, sobretodo, cuando se pretenden utilizar en infusión. Algunos como morfina han demostrado proteger o empeorar el riesgo de infección posterior a cirugía mayor de una forma dosis dependiente, sin embargo, su uso en TIVA es limitado. El fentanilo, por su parte, según los estudios, parece producir mayor inflamación que remifentanilo, pero menor cantidad de citoquina al combinarse con propofol. En nuestro país no contamos con los opioides “ideales” para este tipo de anestesia y de los que sí tenemos hay pocos estudios.

La ketamina, de acuerdo con los estudios revisados, mejora la inflamación existente y disminuye la provocada durante el daño quirúrgico, tiene un papel analgésico ya conocido y sus efectos antiinflamatorios dependen de que exista un estímulo inmunológico previo. En cuanto a la lidocaína, esta puede disminuir la

cantidad de citoquina liberadas durante cirugías mayores, bloquea la actividad de los neutrófilos a lo que se le atribuyen sus efectos antiinflamatorios, así como se le conoce como un ahorrador de anestésicos y analgésicos. Su uso en cirugía oncológica se relaciona con menor puntaje en escalas de dolor y estancia hospitalaria más corta.

El uso de sulfato de magnesio también disminuye la necesidad de grandes dosis de anestésicos IV y fármacos analgésicos. Hay evidencia de sus efectos sobre el SNC, dentro de estos su papel en la modulación del dolor, además ha demostrado reducir el daño oxidativo, prevenir el edema celular y la hipomagnesemia, lo cual parece estar relacionado con un aumento en mediadores inflamatorios durante cirugía mayor. Al mejorar la respuesta hemodinámica durante la inducción y el estímulo quirúrgico ha mostrado ser beneficioso en cirugías por feocromocitoma y en bypass cardíaco.

La anestesia con TIVA podría decirse que, en especial, es beneficiosa en el paciente oncológico. Al comparar con anestésicos inhalados, en estos pacientes TIVA demostró mejorar la sobrevida en general, incluyendo la sobrevida libre de recurrencia. Estos efectos han sido principalmente estudiados en cirugía para cáncer de mama, colorectal y de cérvix, así como de tumores cerebrales. En algunos de ellos, por el contrario, el uso de agentes inhalados se relaciona con aumento de factores de crecimiento tumorales, vascularización y aumento del potencial de malignización.

En neurocirugía, TIVA ofrece las mejores condiciones quirúrgicas y para el paciente, aun más en neurotrauma y cirugías con paciente despierto, en la mayoría de cirugías electivas no se ha logrado demostrar superioridad de una técnica IV contra el uso de agentes inhalados. El uso de TIVA para cirugía cardíaca también ha sido ampliamente estudiado en los últimos años, algunas investigaciones resaltan la disminución en la mortalidad y en la aparición de arritmias al compararlo contra agentes inhalados como sevoflurano. En BCP, la anestesia IV se relaciona con menos respuesta inflamatoria y menor espasmo areterial. No obstante, hasta el momento, no se ha demostrado superioridad del uso de TIVA sobre anestesia balanceada con agentes inhalados en dicho campo.

En general, parece que el estudio de TIVA y su papel en inflamación es algo muy reciente, se requieren más estudios para concluir con seguridad si esta es la técnica de elección para pacientes sometidos a cirugía mayor. La importante morbilidad que implica someter a un paciente a cirugía obliga al anestesiólogo a proponer y contar con técnicas mitiguen la lesión tan extensa sufrida por el organismo. Con el respaldo de algunos autores y estudios valorados, que enfatizan las cualidades antiinflamatorias de los anestésicos IV, sí es razonable afirmar que TIVA es un método beneficioso y seguro para un grupo heterogéneo de cirugías o procedimientos y que su conocimiento es ineludible como parte de la formación de los anestesiólogos en nuestro país.

Conclusiones.

Hoy, la anestesia continúa administrándose de forma principal a través de anestésicos inhalados, sin embargo, la preocupación por sus múltiples efectos deletéreos descritos sobre el sistema inmunológico y los cambios fisiológicos que produce ha crecido en los últimos años, lo cual les abre el camino a técnicas como TIVA. Los anestésicos intravenosos por su parte, han demostrado tener poderosas propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, lo cual resulta en mayor protección de órganos, así como un mejor manejo de la analgesia posoperatoria. Gracias a su variedad y a los efectos sinérgicos entre estos medicamentos, es posible hacer combinaciones para aplicar TIVA que favorezca sus efectos positivos y disminuya los adversos.

Es en el contexto de cirugía mayor (oncológica, neurocirugía, bariátrica y cardíaca) en donde se ha percibido mayor impacto del efecto antiinflamatorio de los anestésicos intravenosos, mas sus indicaciones son amplias y ha demostrado ser útil en múltiples escenarios fuera del quirófano. Inclusive, estas mismas propiedades representan una ventaja en la recuperación y hasta la evolución de pacientes sometidos a cirugía ambulatoria o de corta estancia.

En Costa Rica, actualmente contamos con la mayoría de anestésicos intravenosos con evidencia de efecto inmunomodulador, su uso, como parte de una anestesia total intravenosa, no está fuera del alcance de los principales centros

médicos de la CCSS. Además, varios hospitales de la institución han adquirido bombas TCI que, con el conocimiento de los principales modelos de infusión, permiten administrar anestesia total intravenosa de una forma segura y precisa.

Uno de los principales retos para fomentar la utilización de la anestesia total intravenosa, es el desconocimiento a fondo de esta técnica y la faltante de equipos adecuados en todos los servicios de anestesiología. Este tipo de técnica anestésica no ha superado en uso a la anestesia general balanceada, ni siquiera en países de primer mundo, pues la falta de entrenamiento en ella es similar a nivel mundial.

Al dar a conocer los posibles múltiples efectos beneficiosos en el campo de la inmunomodulación de los anestésicos intravenosos aquí mencionados, además de su impacto como antiinflamatorios, utilizar el TIVA podría resultar atractivo como técnica de elección en una amplia variedad de cirugías y en diferentes escenarios para el anestesiólogo. Por eso, el entrenamiento y capacitación en dicha técnica debería ser parte de la formación de todos los aquellos que se desempeñan en dicha rama. Por último, como parte del personal de salud, es necesario brindar siempre una atención óptima a los pacientes, en el caso del profesional en anestesiología, debe procurarse la disminución de consciencia, dolor, inflamación y complicaciones perioperatorias.

Bibliografía:

1. Ionescu D., Margarit S., Hadade A., Mocan T., Miron N., Sessler D. (2013). Choice of anesthetic technique on plasma concentrations of interleukins and cell adhesion molecules. *Perioperative Medicine*, 2, 2-8.
2. Jin, Z., Li, R., Liu, J., & Lin, J. (2019). Long-term prognosis after cancer surgery with inhalational anesthesia and total intravenous anesthesia: a systematic review and meta-analysis. *International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology*, 11(3), 83–94.
6. Markovic-Bozic J., Karpe B., Potocnik I., Jerin A., Vranic A., Novak-Jankovic V. (2016). Effect of propofol and sevoflurane on the inflammatory response of patients undergoing craniotomy. *BMC Anesthesiology*, 16, pp 1-8.
7. Dubowitz ., Sloan E., Riedel B. (2018). Implicating anaesthesia and the perioperative period in cancer recurrence and metastasis. *Clin Exp Metastasis*, 35, 347-358.
8. Ji, H., Qiu, R., Gao, X., Zhang, R., Li, X., Hei, Z., & Yuan, D. (2019). Propofol attenuates monocyte-endothelial adhesion via modulating connexin43 expression in monocytes. *Life Sciences*, 232, 116624.
9. Dong W., Chen M., Yang Y., Zhang X., Huang M., Yang X., Wang H. (2017). The effect of dexmedetomidine on expressions of inflammatory factors in patients with radical resection of gastric cancer. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 21, 3510-3515.
10. Estebe J. (2017) Intravenous lidocaine. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 31, 513-521.
11. Welters I., Feurer M., Preiss V., Muller M., Scholz S., Kwapisz M., Mogk M., Neuhauser N. (2011). Continuous S-(1)-ketamine administration during elective coronary artery bypass graft surgery attenuates pro-inflammatory cytokine response during and after cardiopulmonary bypass. *British Journal of Anaesthesia*, 2, 172-179.
12. Baki E., Aldemir M., Kokulu S., Koca H., Ela Y., Sivacı R., Öztürk N., Emmiler M., Adalı F., and Uzel H.. (2013). Comparison of the Effects of Desflurane and

- Propofol Anesthesia on the Inflammatory Response and S100 β Protein During Coronary Artery Bypass Grafting. *Inflammation*, 6, pp 1327-33.
13. Al-Rifai, Z., & Mulvey, D. (2016). Principles of total intravenous anaesthesia: practical aspects of using total intravenous anaesthesia. *BJA Education*, 16(8), 276–280.
 14. Brown, E. N., Pavone, K. J., & Naranjo, M. (2018). Multimodal General Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*, 1.
 15. Irwin, M. G., Chung, C. K. E., Ip, K. Y., & Wiles, M. D. (2020). Influence of propofol-based total intravenous anaesthesia on peri-operative outcome measures: a narrative review. *Anaesthesia*, 75(S1).
 16. Dale, O., Somogyi, A. A., Li, Y., Sullivan, T., & Shavit, Y. (2012). Does Intraoperative Ketamine Attenuate Inflammatory Reactivity Following Surgery? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesthesia & Analgesia*, 115(4), 934–943.
 17. Braz, M. G., Braz, L. G., Freire, C. M. M., Lucio, L. M. C., Braz, J. R. C., Tang, G., Yeum, K.-J. (2015). Isoflurane and Propofol Contribute to Increasing the Antioxidant Status of Patients During Minor Elective Surgery. *Medicine*, 94(31), e1266.
 18. Mazoti, M. A., Braz, M. G., de Assis Golim, M., Braz, L. G., Dias, N. H., Salvadori, D. M. F., Fecchio, D. (2013). Comparison of inflammatory cytokine profiles in plasma of patients undergoing otorhinological surgery with propofol or isoflurane anesthesia. *Inflammation Research*, 62(10), 879–885.
 19. Dardalas, I., Stamoula, E., Rigopoulos, P., Malliou, F., Tsaousi, G., Aidoni, Z., ... Pourzitaki, C. (2019). Dexmedetomidine effects in different experimental sepsis in vivo models. *European Journal of Pharmacology*.
 20. McIlroy, E. I., & Leslie, K. (2019). Total intravenous anaesthesia in ambulatory care. *Current opinion in anaesthesiology*, 32(6), 703–707.) (McGrenaghan, E., & Wilson, M. (2019). Total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*.
 21. McGrenaghan, E., & Wilson, M. (2019). Total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*.

22. Nimmo A. F., Absalom A. R., Bagshaw O., et al. (2019) Guidelines for the safe practice of total intravenous anaesthesia (TIVA): Joint Guidelines from the Association of Anaesthetists and the Society for Intravenous Anaesthesia. *Anaesthesia*, 74(2):211-224.
23. Nimmo, A. F., Absalom, A. R., Bagshaw, O., Biswas, A., Cook, T. M., Costello, A., Wiles, M. D. (2018). Guidelines for the safe practice of total intravenous anaesthesia (TIVA). *Anaesthesia*.
24. Anderson, B. J., & Bagshaw, O. (2019). Practicalities of Total Intravenous Anesthesia and Target-controlled Infusion in Children. *Anesthesiology*, 131(1), 164–185.
25. Absalom, A. R., & Mason, K. P. (Eds.). (2017). *Total Intravenous Anesthesia and Target Controlled Infusions*.
26. Chan, D., & Skowno, D.J. (2018). A Practical Approach to Propofol- Based Total Intravenous Anaesthesia (TIVA) in Children.
27. Darnobid J. A. (2015). The pharmacology of total intravenous anesthesia. *International anesthesiology clinics*, 53(2), 13–27.
28. Al-Rifai, Z., & Mulvey, D. (2016). Principles of total intravenous anaesthesia: basic pharmacokinetics and model descriptions. *BJA Education*, 16(3), 92–97.
29. Sahinovic, M. M., Struys, M., & Absalom, A. R. (2018). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clinical pharmacokinetics*, 57(12), 1539–1558.
30. Inada T., Hirota K., & Shingu K.. (2015). Intravenous anesthetic propofol suppresses prostaglandin E2 and cysteinyl leukotriene production and reduces edema formation in arachidonic acid-induced ear inflammation. *Journal of Immunotoxicology*, 3, pp 261-5.
31. Wu, Z.-F., Lin, W.-L., Lee, M.-S., Hung, N.-K., Huang, Y.-S., Chen, T.-W., & Lu, C.-H. (2019). Propofol vs desflurane on the cytokine, matrix metalloproteinase-9, and heme oxygenase-1 response during living donor liver transplantation. *Medicine*, 98(48), e18244.
32. Tang J., Jiang Y., Tang Y., Chen B., Sun X., Su., Liu Z.. (2013). Effects of propofol on damage of rat intestinal epithelial cells induced by heat stress and

- lipopolysaccharides. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 46, 507-512.
33. Kaye, A. D., Chernobylsky, D. J., Thakur, P., Siddaiah, H., Kaye, R. J., Eng, L. K., ... Cornett, E. M. (2020). Dexmedetomidine in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Protocols for Postoperative Pain. *Current Pain and Headache Reports*, 24(5).
34. Choi, E.-J., Yoon, J.-P., Choi, Y.-M., Park, J. Y., Kim, H. Y., & Byeon, G.-J. (2019). Intravenous infusion of dexmedetomidine amplifies thoracic epidural analgesic effect after open thoracotomy. *Medicine*, 98(48), e17983.
35. Peng, J., He, F., Qin, C., Que, Y., Fan, R., & Qin, B. (2020). Intraoperative Dexmedetomidine Versus Midazolam in Patients Undergoing Peripheral Surgery With Mild Traumatic Brain Injuries: A Retrospective Cohort Analysis. *Dose-response : a publication of International Hormesis Society*, 18(2), 1559325820916342.
36. Bulow, N. M. H., Colpo, E., Pereira, R. P., Correa, E. F. M., Waczuk, E. P., Duarte, M. F., & Rocha, J. B. T. (2016). Dexmedetomidine decreases the inflammatory response to myocardial surgery under mini-cardiopulmonary bypass. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 49(4).
37. Li, Y., & Liu, S. (2017). The Effect of Dexmedetomidine on Oxidative Stress Response Following Cerebral Ischemia-Reperfusion in Rats and the Expression of Intracellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) and S100B. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 23, 867–873.
38. Plein, L. M., & Rittner, H. L. (2017). Opioids and the immune system - friend or foe. *British Journal of Pharmacology*, 175(14), 2717–2725.
39. De Cosmo, G., Sessa, F., Fiorini, F., & Congedo, E. (2016). Effect of remifentanyl and fentanyl on postoperative cognitive function and cytokines level in elderly patients undergoing major abdominal surgery. *Journal of Clinical Anesthesia*, 35, 40–46.

40. Zanos, P., Moaddel, R., Morris, P. J., Riggs, L. M., Highland, J. N., Georgiou, P., Gould, T. D. (2018). Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacological Reviews*, 70(3), 621–660.
41. Liu, Z., Wang, Z., Han, G., Huang, L., Jiang, J., & Li, S. (2016). Ketamine attenuates high mobility group box-1–induced inflammatory responses in endothelial cells. *Journal of Surgical Research*, 200(2), 593–603.
42. Nakhli, M. S., Kahloul, M., Guizani, T., Zedini, C., Chaouch, A., & Naija, W. (2018). Intravenous lidocaine as adjuvant to general anesthesia in renal surgery. *Libyan Journal of Medicine*, 13(1), 1433418.
43. Yon, J., Choi, G., Kang, H., Park, J.-M., & Yang, H. (2014). Intraoperative systemic lidocaine for pre-emptive analgesics in subtotal gastrectomy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Canadian Journal of Surgery*, 57(3), 175–182.
44. Zhang, Y., Tao, G.-J., Hu, L., Qu, J., Han, Y., Zhang, G., Liu, W.-T. (2017). Lidocaine alleviates morphine tolerance via AMPK-SOCS3-dependent neuroinflammation suppression in the spinal cord. *Journal of Neuroinflammation*, 14(1).
45. Sekandarzad, M. W., van Zundert, A. A. J., Lirk, P. B., Doornebal, C. W., & Hollmann, M. W. (2017). Perioperative Anesthesia Care and Tumor Progression. *Anesthesia & Analgesia*, 124(5), 1697–1708.
46. Sofra, M., Fei, P. C., Fabrizi, L., Marcelli, M. E., Claroni, C., Gallucci, M., Forastiere, E. (2013). Immunomodulatory effects of total intravenous and balanced inhalation anesthesia in patients with bladder cancer undergoing elective radical Cystectomy: preliminary results. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 32(1), 6.
47. Yap A., Lopez-Olivo MA., Dubowitz J., Hiller J., Riedel B. (2019). Global Onco-Anesthesia Research Collaboration Group. Anesthetic technique and cancer outcomes: a meta-analysis of total intravenous versus volatile anesthesia. *Can J Anaesth.* 66(5):546-561.

48. Soltanizadeh, S., Degett, T. H., & Gögenur, I. (2017). Outcomes of cancer surgery after inhalational and intravenous anesthesia: A systematic review. *Journal of Clinical Anesthesia*, 42, 19–25.
49. Tikuišis, R., Miliauskas, P., Samalavičius, N. E., Žurauskas, A., Samalavičius, R., & Zabulis, V. (2013). Intravenous lidocaine for post-operative pain relief after hand-assisted laparoscopic colon surgery: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Techniques in Coloproctology*, 18(4), 373–380.
50. Kannabiran, N., & Bidkar, P. (2018). Total Intravenous Anesthesia in Neurosurgery. *Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care*, 05(03), 141–149.
51. Preethi, J., Bidkar, P. U., Cherian, A., Dey, A., Srinivasan, S., Adinarayanan, S., & Ramesh, A. S. (2019). Comparison of total intravenous anesthesia vs. inhalational anesthesia on brain relaxation, intracranial pressure, and hemodynamics in patients with acute subdural hematoma undergoing emergency craniotomy: a randomized control trial. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery: official publication of the European Trauma Society*, 10.1007/s00068-019-01249-4. Advance online publication.
52. Van Rompaey, N., & Barvais, L. (2011). Clinical application of the cardioprotective effects of volatile anaesthetics. *European Journal of Anaesthesiology*, 28(9), 623–627.
53. Samir A., Gandreti N., Madhere M., Khan A., Brown M., Loomba V. (2015). Anti-inflammatory effects of propofol during cardiopulmonary bypass: A pilot study. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 18, 495-501.
54. Jiao, X., Lin, X., Ni, X., Li, H., Zhang, C., Yang, C., ... Zhang, L. (2019). Volatile anesthetics versus total intravenous anesthesia in patients undergoing coronary artery bypass grafting: An updated meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *PLOS ONE*, 14(10), e0224562.
55. Heil, L., Silva, P. L., Pelosi, P., & Rocco, P. (2017). Immunomodulatory effects of anesthetics in obese patients. *World journal of critical care medicine*, 6(3), 140–152.

56. De Sousa, G. C., Cruz, F. F., Heil, L. B., Sobrinho, C. J. S., Saddy, F., Knibel, F. P., Rocco, P. R. M. (2019). Intraoperative immunomodulatory effects of sevoflurane versus total intravenous anesthesia with propofol in bariatric surgery (the OBESITA trial): study protocol for a randomized controlled pilot trial. *Trials*, 20(1).
57. Elbakry, A.-E., Sultan, W.-E., & Ibrahim, E. (2018). A comparison between inhalational (Desflurane) and total intravenous anaesthesia (Propofol and dexmedetomidine) in improving postoperative recovery for morbidly obese patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy: A double-blinded randomised controlled trial. *Journal of Clinical Anesthesia*, 45, 6–11.
58. Tylman M., Sarbinowski R., Bengtson JP., Kvarnström A., Bengtsson A. (2011) Inflammatory response in patients undergoing colorectal cancer surgery: the effect of two different anesthetic techniques. *Minerva Anestesiologia*, 77(3):275-82.
59. Soliz, J. M., Ifeanyi, I. C., Katz, M. H., Wilks, J., Cata, J. P., McHugh, T., Gottumukkala, V. (2017). Comparing Postoperative Complications and Inflammatory Markers Using Total Intravenous Anesthesia Versus Volatile Gas Anesthesia for Pancreatic Cancer Surgery. *Anesthesiology and Pain Medicine*, 7(4).
60. Liu, S., Gu, X., Zhu, L., Wu, G., Zhou, H., Song, Y., & Wu, C. (2016). Effects of propofol and sevoflurane on perioperative immune response in patients undergoing laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer. *Medicine*, 95(49), e5479.
61. Miller, T. E., & Gan, T. J. (2015). Total Intravenous Anesthesia and Anesthetic Outcomes. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 29, S11–S15.
62. Ziemann-Gimmel, P., Goldfarb, A. A., Koppman, J., & Marema, R. T. (2014). Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis. *British Journal of Anaesthesia*, 112(5), 906–911.
63. Eizaga Rebollar, R., García Palacios, M. V., Morales Guerrero, J., & Torres, L. M. (2017). Magnesium sulfate in pediatric anesthesia: the Super Adjuvant. *Pediatric Anesthesia*, 27(5), 480–489.

64. Rodríguez-Rubio, L., Nava, E., del Pozo, J. S. G., & Jordán, J. (2017). Influence of the perioperative administration of magnesium sulfate on the total dose of anesthetics during general anesthesia. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Anesthesia*, 39, 129–138.
65. Altıparmak, B., Çelebi, N., Canbay, Ö., Toker, M. K., Kılıçarslan, B., & Aypar, Ü. (2018). Effect of magnesium sulfate on anesthesia depth, awareness incidence, and postoperative pain scores in obstetric patients. A double-blind randomized controlled trial. *Saudi medical journal*, 39(6), 579–585.