

ARTÍCULO DE REVISIÓN

ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA (TIVA) BASADA EN PROPOFOL-REMIFENTANIL PARA NEUROCIRUGÍA ELECTIVA EN ADULTOS

DRA. CARMEN ÁGUILA MORENO

Palabras Clave: Neuroanestesia, Neurocirugía, TIVA, Propofol, Remifentanil, Opioides, Neuroprotección, Infusoras, Anestfusor, Diprifusor.

INTRODUCCIÓN

Recientemente se han introducido nuevas drogas y formas de monitorización en anestesia, lo que ha producido un cambio en la elección de los anestésicos y las técnicas anestésicas.

La anestesia total intravenosa (TIVA) es una alternativa a la anestesia convencional (basada en agentes inhalatorios), debido a la disposición de hipnóticos como propofol y opioides como remifentanil, que pueden ser administrados en forma exacta con diferentes sistemas de TCI (Target Controlled Infusion) a plasma o a sitio efecto¹.

Por otra parte, existe una tendencia en la neurocirugía moderna, a realizar procedimientos mínimamente invasivos, neuroradiológicos, funcionales y guiadas por estereotaxia.

La técnica anestésica en neurocirugía tiene que cumplir algunos objetivos específicos en relación a relajación cerebral, neuroprotección, obtención de la cooperación y seguridad del paciente durante el procedimiento, proporcionar una mínima interferencia con la monitorización electrofisiológica y permitir modular la profundidad anestésica desde una neurosedación hasta una anestesia general, de acuerdo a las diferentes etapas de la cirugía².

Por otra parte, en neuroanestesia hay que considerar que las diferentes patologías intracraneanas

pueden producir alteraciones neurológicas en el paciente, las que unidas al trauma quirúrgico y a la acción de las drogas utilizadas durante la anestesia, son muy difíciles de diferenciar en el momento de la emergencia de la anestesia. El rápido término de la acción de las drogas anestésicas utilizadas, va a permitir el examen neurológico precoz del paciente, así como la evaluación de su estado de conciencia en el post-operatorio inmediato.

ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA

La anestesia total intravenosa o TIVA (Total Intravenous Anaesthesia), se define como una técnica de anestesia general usando una combinación de drogas administradas sólo por vía intravenosa, en ausencia de agentes inhalatorios halogenados y de óxido nitroso³. Permite la inducción y mantención de la anestesia general con una infusión controlada de hipnóticos, opioides y relajantes musculares.

La TIVA presenta algunas ventajas en relación a la anestesia inhalatoria convencional que son específicas para la neuroanestesia y otras comunes al resto de la anestesia. Entre las ventajas específicas están las siguientes:

1. Las drogas utilizadas pueden ser reguladas en forma independiente y adaptadas a los diferentes estímulos durante el procedimiento quirúrgico.

2. Permite un corto período de emergencia de la anestesia (despertar precoz), en pacientes sometidos a cirugía de larga duración (6-8 horas), accediendo de este modo a una evaluación neurológica precoz y una reintubación rápida y expedita por el anesthesiólogo en caso de complicación neuroquirúrgica post-operatoria.
 3. Proporciona la posibilidad de aumentar la concentración diana de propofol en caso de pinzamiento transitorio de una arteria cerebral en intervenciones de aneurisma y malformaciones arteriovenosas cerebrales, logrando de este modo neuroprotección.
 4. Es fácil de usar en lugares alejados de pabellón (sala de angiografía, scanner, etc.).
1. Inyectar un bolo para rellenar el volumen central o V_1 .
 2. Continuar con una infusión de mantenimiento.
 3. Suspender la infusión en el momento preciso, con el objeto de finalizar el procedimiento sin efectos residuales adversos de las drogas utilizadas⁶.

Entre las ventajas comunes a otras anestésias, y de un nivel de importancia un poco menor, están las siguientes:

1. La TIVA basada en propofol se recomienda como parte de la estrategia multimodal en la prevención de náuseas y vómitos post-operatorios⁴.
2. Permite un despertar rápido de los pacientes y con escasos efectos adversos⁵.
3. Permite el uso de potenciales evocados durante el intraoperatorio, afectando en forma mínima su registro.
4. No aumenta la polución ambiental.
5. Se considera una técnica de elección para pacientes susceptibles de hipertemia maligna.

Es importante señalar, que el equipo anestesiológico debe entrenarse en el manejo de esta técnica y realizar su curva de aprendizaje con el objeto de minimizar los riesgos inherentes al uso.

FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

Este tipo de anestesia se puede utilizar en modalidad TIVA manual y TCI (Target Controlled Infusion).

En la modalidad manual el usuario programa la dosis por unidad de tiempo. Para propofol se utiliza en $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hora}^{-1}$ y para remifentanil en $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$.

En TIVA manual es necesario:

En modalidad TCI, el usuario programa una dosis diana a plasma o a sitio efecto (cerebro) de la droga a utilizar⁷. La máquina se encarga mediante un software, de calcular los bolos y la velocidad de perfusión necesarios para alcanzar y mantener las concentraciones plasmáticas o a sitio efecto, previamente programadas, permitiendo además las variaciones necesarias de acuerdo a la intensidad de los estímulos nociceptivos, en los diferentes tiempos quirúrgicos.

Esta modalidad de infusión es la más usada actualmente, ya que permite una mayor precisión y estabilidad en las concentraciones plasmáticas y a sitio efecto, tanto en cirugías de corta duración, como en extensos procedimientos neuroquirúrgicos⁸. Es así como la TCI es la forma de infusión de drogas preferida por los anesthesiólogos por su precisión y exactitud.

La TCI es una técnica de administración de drogas intravenosas, basada en una simulación farmacocinética y farmacodinámica en tiempo real. Su objetivo es controlar y mantener un nivel terapéutico de las drogas con un estrecho margen de seguridad. Su factor limitante es la gran variabilidad interindividual de la farmacocinética y farmacodinamia de las drogas.

Existe una relación matemática entre la dosis administrada de una droga y las concentraciones plasmáticas observadas; esta relación permite la construcción de modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) que pueden ser usados para guiar el cálculo de la dosificación de una droga determinada.

Además, existe una relación matemática entre la concentración plasmática y la respuesta clínica observada; el tiempo necesario para que se produzca este equilibrio ha sido definido por una constante Ke_0 . El Ke_0 es diferente para las diversas drogas; esta constante se incluye en el modelo farmacocinético de tres compartimentos, y permite simular los cambios de concentración en el sitio efecto.

DISPOSITIVOS DE INFUSIÓN

Kenny desarrolló el Diprifusor (AstraZeneca®) (Figura 1), un dispositivo de infusión específico para inyectar propofol en modo TCI a sitio plasma. Este sistema utiliza una jeringa de prellenado para el propofol y se fundamenta en el modelo farmacocinético/farmacodinámico de Marsh ($Ke0$ $0,26 \text{ min}^{-1}$). El algoritmo utilizado en el modelo de Marsh está basado en el peso del paciente, como única covariable. Puesto que no se ajusta a la edad o a la masa magra corporal, es posible dar una dosis mayor a la necesaria en pacientes ancianos o en pacientes obesos. El modelo se basó en muestras de sangre venosa⁹. El Diprifusor no puede ser utilizado en menores de 15 años.

El dispositivo Base Primea Orchestra (Fresenius® Kabi) (Figura 2), permite la infusión simultánea del hipnótico y el analgésico en modo TCI a sitio plasma o a sitio efecto. Consta de una base que contiene el *software*, los comandos y una pantalla que permite observar las curvas de las concentraciones de las diferentes drogas. Utiliza dos bombas de infusión de jeringa, comandadas por la misma base. Para propofol el usuario puede seleccionar entre dos modelos farmacocinéticos: Marsh ($Ke0$ $1,21 \text{ min}^{-1}$) o Schnider ($Ke0$ $0,456 \text{ min}^{-1}$). La Base Primea Orchestra utiliza la cinética de Marsh, pero con un valor mayor de $Ke0$. Para remifentanil utiliza el modelo de Minto y para sufentanilo usa el modelo de Gepts. En modo TCI el

rango de edad incorporado es de 15 a 100 años, y el rango de peso es de 30 a 150 kgs.

La Base Primea está programada para usar propofol al 1% y al 2%, remifentanil a $50 \mu\text{g/ml}$ y sufentanilo a $5 \mu\text{g/ml}$. El rango de *target* para propofol es 0 a $15 \mu\text{g/ml}$ y para remifentanil es de 0 a $20 \mu\text{g/ml}$.

La base permite la incorporación de hasta ocho bombas de jeringa y de este modo la administración simultánea de diferentes drogas: relajantes musculares, drogas antiarrítmicas, antihipertensivas, etc. Cuenta con una batería en caso de uso durante el traslado del paciente, o bien para uso durante desconexión de la red eléctrica.

Stutzin y colaboradores crearon el dispositivo AnestFusor en la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. (Figura 3). Se trata de un simulador y conductor de dos sistemas de infusión, que permite la administración de drogas intravenosas en modo TCI a sitio plasma o a sitio efecto.⁷

Se basa en tres módulos independientes:

1. Interfaz gráfica: controla toda la interacción con el usuario, muestra gráficos, alarmas y entrada de datos.
2. Motor: realiza todos los cálculos matemáticos y administra la memoria.
3. Comunicación: encargada de interactuar con el *hardware* mediante un protocolo.

El dispositivo Anestfusor está diseñado para trabajar con los siguientes periféricos, bombas perfusoras y monitores:

- Módulo Fresenius-Vial DPS.

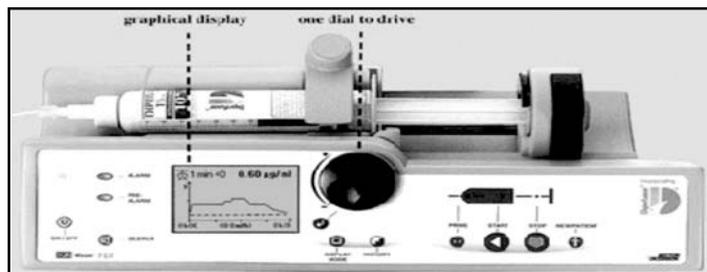


Figura 1. Diprifusor.

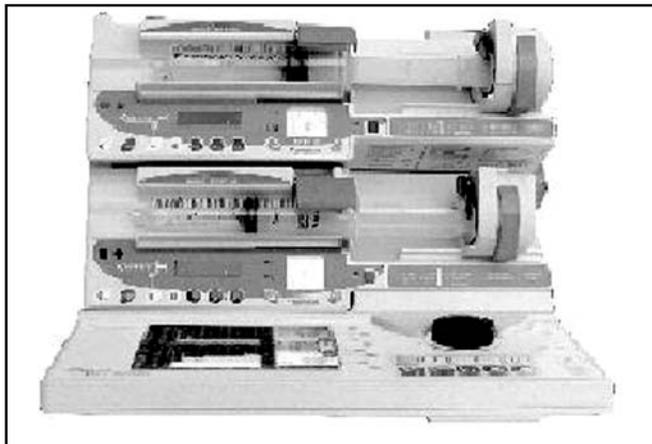


Figura 2. Base Primea Orchestra.



Figura 3. AnestFusor

- ≠- Fresenius-Vial Pilot Anestesia 2.
- Alaris Asena TIVA MK III.
- Monitor BIS A-2000 (Aspect).
- Monitor CSM (Danmeter).

Las drogas y los modelos incluidos en el AnestFusor (serie 1) son:

- Propofol: Marsh (Diprifusor®)¹⁰ (Ke0 0,26 min⁻¹), Kataria¹¹
- Remifentanil: Minto/Schnider¹²

NEUROPROTECCIÓN

Los objetivos en neuroanestesia son los siguientes:

- Mantener un flujo sanguíneo cerebral (FSC) adecuado.
- Preservar la autorregulación cerebral.
- Evitar alterar la vasorreactividad a la PaCO₂.
- Disminuir el metabolismo cerebral, el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y el volumen sanguíneo cerebral (VSC).
- Mantención estricta de la presión de perfusión cerebral (PPC).
- Hiperventilación moderada.
- Utilizar drogas anestésicas que permitan un tiempo de emergencia breve, permitiendo una evaluación neurológica precoz.
- Neuroprotección: con el objeto de preservar territorios cerebrales no lesionados.

Se incluye en el concepto de neuroprotección, a todos aquellos procedimientos iniciados antes de la isquemia, con el objeto de modificar la respuesta celular y vascular durante el evento isquémico, provocado por falta de aporte de O₂, que aumentan la tolerancia tisular y mejoran el resultado final del paciente¹³.

En las estrategias de neuroprotección hay que destacar las siguientes acciones:

- Mantener una adecuada presión de perfusión cerebral.
- Neuroprotección farmacológica.
- Evitar la hipertermia.
- Normoglicemia.
- Profilaxis y tratamiento precoz de convulsiones.
- Cirugía descompresiva (en caso de necesidad).

La isquemia y la hipoxia estimulan en el cerebro respuestas activas, que persisten un período de tiempo, aunque el aporte de sustratos se haya restablecido. Estas respuestas incluyen activación de factores de transcripción, que regulan la expresión de genes que contribuyen a la apoptosis e inflamación, inhibición de síntesis de proteínas, stress oxidativo y neurogénesis. Todos estos eventos agravan el daño causado por el insulto primario. Debido a esto, la neuroprotección debe extenderse a la fase de reperfusión. Esto explica la eficacia de las intervenciones experimentales post-isquemia.

En las Tablas 1, 2 y 3 se describe el estado basado en la evidencia de intervenciones, drogas anestésicas intravenosas y halogenados utilizados para disminuir la isquemia cerebral per-operatoria.

AGENTES ENDOVENOSOS: PROPOFOL

Las drogas más utilizadas para realizar una TIVA en neuroanestesia son: propofol y remifentanil. El uso en infusión continua de ambas drogas, es más ventajosa con respecto al uso en bolo, como forma de prevenir la hipotensión arterial del paciente.

El propofol o 2,6 diisopropilfenol es un agente hipnótico intravenoso, caracterizado por una inducción y despertar del paciente rápidos,

asociado a una baja incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios. Fue introducido en la práctica clínica en 1986 y se utiliza ampliamente como un componente de TIVA¹⁴.

El uso de propofol en modo TCI, permite modular la anestesia entre una sedación ligera y una anestesia profunda. Es un agente de elección en neurosedación y neuroanestesia. Se usa en pacientes con patologías intracraneanas (tumores cerebrales supra e infratentoriales, patología de hipófisis) y lesiones vasculares (aneurismas y malformaciones arteriovenosas cerebrales). Es considerado una droga de elección para: neurocirugía tradicional, neurocirugía intervencional, neurocirugía guiada por estereotaxia y neurocirugía funcional¹⁴.

Tradicionalmente, para realizar una *awake craniotomía*, se usaba anestesia local más anestesia sistémica mediante fentanyl y droperidol¹⁵. Actualmente en *awake craniotomía*, el propofol es considerado el hipnótico de elección, pudiendo ser administrado mediante un sistema de infusión TCI, y especialmente con monitorización de la profundidad anestésica durante el procedimiento¹⁶.

Berkenstadt y colaboradores¹⁷ evaluaron en forma prospectiva el uso de propofol y remifentanil para el cuidado anestésico monitorizado en 25 pacientes sometidos a cirugía intracraneana (*awake craneotomía*). Se utilizó una dosis de sedación de ambas drogas en modalidad TIVA manual, durante el procedimiento, hasta el término de la apertura de la duramadre en que se discontinúa la infusión. El mapeo cortical se realizó con el paciente despierto. El propofol y el remifentanil se reiniciaron cuando se comenzó el cierre de la duramadre. En los primeros 10 pacientes incorporados al protocolo, la incidencia de eventos hipoxémicos y de hipoventilación fue más alta que la reportada en protocolos anteriores; el 10% de los pacientes presentaron hipoxemia y el 30% hipoventilaron. Los pacientes incorporados posteriormente al protocolo, presentaron menor incidencia de ambas complicaciones, debido a un uso más cuidadoso de ambas drogas, lo que demuestra la importancia de la experiencia en el uso de nuevas drogas.

Keifer y colaboradores¹⁸ revisaron en forma retrospectiva 98 procedimientos realizados con propofol y remifentanil en pacientes que fueron

TABLA 1. ESTADO BASADO EN LA EVIDENCIA DE INTERVENCIONES PARA DISMINUIR LA ISQUEMIA CEREBRAL PER-OPERATORIA¹³.

| Intervenciones | Eficacia pre-isquemia (humanos) | Eficaciapost-isquemia (humanos) | Eficacia pre-isquemia (animales) | Eficacia post-isquemia (animales) |
|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Hipotermia Moderada (28-33.5°C) | —/+ | ++ | ++ | ++ |
| Hiperventilación | --- | --- | --- | --- |
| Normoglicemia | + | + | ++ | --- |
| Glucocorticoides | --- | --- | --- | --- |

++ = estudios fisiológicos controlados en animales/prospectivos, randomizados, con número suficiente de casos.

+ = series de casos / o estudios prospectivos de pequeño tamaño / o datos extrapolados de otros paradigmas.

—/+ = hallazgos inconsistentes en trabajos clínicos.

= ausencia de beneficios.

--- = sin evidencia en estudios controlados en animales/randomizados, prospectivos, con adecuado poder.

--- = evidencia de peligro potencial.

TABLA 2. ESTADO BASADO EN LA EVIDENCIA DE LAS DROGAS ANESTÉSICAS PARA DISMINUIR LA ISQUEMIA CEREBRAL PER-OPERATORIA¹³.

| Drogas anestésicas | Eficaciapre-Isquemia (humanos) | Eficacia post-isquemia (humanos) | Eficacia pre-squemia (animales) | Eficacia post-isquemia (animales) |
|--------------------|--------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Propofol | — | --- | ++ | + |
| Barbitúricos | + | — | ++ | — |
| Etomidato | — | --- | --- | — |
| Ketamina | — | — | ++ | — |
| Lidocaína | + | — | ++ | — |

++ = estudios fisiológicos controlados en animales/prospectivos, randomizados, con número suficiente de casos.

+ = series de casos / o estudios prospectivos de pequeño tamaño / o datos extrapolados de otros paradigmas.

—/+ = hallazgos inconsistentes en trabajos clínicos.

= ausencia de beneficios.

--- = sin evidencia en estudios controlados en animales/randomizados, prospectivos, con adecuado poder.

--- = evidencia de peligro potencial.

TABLA 3. ESTADO BASADO EN LA EVIDENCIA DE LOS HALOGENADOS PARA DISMINUIR LA ISQUEMIA PER-OPERATORIA¹³.

| Halogenado | Eficacia pre-isquemia (humanos) | Eficacia post-isquemia (humanos) | Eficacia pre-Isquemia (animales) | Eficacia post-isquemia (animales) |
|-------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Isoflurano | — | — | ++ | — |
| Sevoflurano | — | — | — | — |
| Desflurano | — | — | ++ | — |

++ = estudios fisiológicos controlados en animales/prospectivos, randomizados, con número suficiente de casos.

+ = series de casos / o estudios prospectivos de pequeño tamaño / o datos extrapolados de otros paradigmas.

—/+ = hallazgos inconsistentes en trabajos clínicos.

= ausencia de beneficios.

--- = sin evidencia en estudios controlados en animales/randomizados, prospectivos, con adecuado poder.

--- = evidencia de peligro potencial.

sometidos a craneotomía previa al mapeo intraoperatorio de la corteza cerebral. El mapeo de la corteza con el paciente despierto, es un método para localizar “zonas elocuentes” de la corteza cerebral y del tejido subcortical asociado, durante la resección de la lesión. La técnica es usada para la resección de tumores o malformaciones arteriovenosas cerebrales, ubicados en áreas del lenguaje o motora. Usando propofol y remifentanil se puede efectuar una técnica anestésica denominada *asleep-awake-asleep* que consiste en mantener al paciente con anestesia general durante una primera etapa (preparación, posicionamiento, craneotomía y apertura de la duramadre), y en una segunda etapa, el paciente es despertado para realizar el mapeo de la corteza y resección de la lesión. Una vez terminada la resección, se reinicia la anestesia general¹⁹. Es necesario, un cierto grado de manejo de la vía aérea o bien, monitorizar la ventilación espontánea del paciente durante toda la intervención. El estudio se realizó con el objeto de definir la eficacia y morbilidad asociada de la técnica.

El propofol disminuye el FSC, la PIC y el metabolismo cerebral en forma dosis dependiente. La reducción de la presión intracraneana es más importante en los pacientes con PIC inicialmente elevada. La disminución del FSC por vasoconstricción arterial y la disminución del consumo de O₂ cerebral, permite la mantención del acoplamiento del flujo sanguíneo cerebral con el consumo metabólico de O₂²⁰. Por otra parte, la mayoría de los estudios, han mostrado episodios de desaturación de O₂ venoso del bulbo de la yugular (SjO₂), en pacientes anestesiados con propofol y moderadamente hiperventilados (PaCO₂ 30 mmHg). Sin embargo, no se han observado episodios de desaturación en pacientes normoventilados. Este hecho, hace reconsiderar el interés de mantener la hipocapnea en neuroanestesia²¹. A dosis clínicas relevantes, el propofol produce un electroencefalograma (EEG) isoelectrico, reduciendo el consumo metabólico de O₂ a 50% .

Gelb²², en un modelo de isquemia focal demostró que el propofol puede reducir la injuria isquémica cerebral. Sin embargo, esta protección no es sostenida cuatro semanas después de la lesión isquémica²³. En otra investigación realizada por Engelhard, se demostró una neuro-

protección sostenida con propofol, en lesiones isquémicas leves²⁴. Por otra parte, la rápida emergencia del EEG isoelectrico durante el uso de propofol, permite una precoz evaluación neurológica del paciente.

El propofol produce un efecto inótrópico negativo y vasodilatador periférico, que puede disminuir la presión de perfusión cerebral del paciente. Por esto, se aconseja el uso de drogas vasoactivas en pacientes lábiles. Por sus características lipofílicas, el propofol atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica¹⁴. El metabolismo del propofol es esencialmente hepático; todos los metabolitos son inactivos y eliminados por vía urinaria.

En modo TCI, en un estudio realizado por Schraag, las concentraciones *target* plasmáticas para propofol fluctúan entre 3 y 6 µg/ml; con una dosis de 3 µg/ml se induce en forma satisfactoria el 40% de los pacientes. Al aumentar la dosis a 5 µg/ml el número de pacientes inducidos aumenta al 90%. Esto demuestra que existe una gran variabilidad entre los pacientes para obtener el mismo efecto clínico²⁵ (Tabla 4). En esta investigación, no se utilizó remifentanil asociado a propofol, durante la inducción.

TABLA 4. DOSIS DE PROPOFOL PARA INDUCCIÓN ANESTÉSICA EN PACIENTES NO PREMEDICADOS²⁵.

| Diana Plasmática de Propofol | % de éxito |
|------------------------------|------------|
| 3 µg/ml | 40% |
| 4 µg/ml | 75% |
| 5 µg/ml | 90% |
| 6 µg/ml | 100% |

Los pacientes ancianos constituyen gran parte de los pacientes neuroquirúrgicos. Debido a esto, es importante destacar que el tamaño del cerebro disminuye con la edad, principalmente por pérdida de neuronas. En estos pacientes se produce una disminución en el número de receptores, de la afinidad de los receptores por los neurotransmisores y de los niveles de neurotransmisores en el sistema nervioso central (SNC)²⁶. Aunque no se produciría una disminución en el número de receptores β adrenérgicos en estos pacientes, algunos resultados sugieren

que la afinidad por los agonistas pudiera disminuir, causando una reducción en la respuesta cronótrona e inótrona. El cambio fisiológico producido es gradual, y parece ser más rápido después de los 70 u 80 años.

La principal característica de la población anciana, es la gran variabilidad interindividual en la farmacocinética y farmacodinamia de las drogas anestésicas. Se ha demostrado que los pacientes ancianos requieren una menor dosis de propofol en la inducción anestésica. Scheepstra y colaboradores encontraron que la dosis necesaria de propofol para la inducción era de 1,7 mg/kg en los pacientes añosos, y en los pacientes jóvenes la dosis aumentaba a 2,5 mg/kg. Una dosis mayor a 1,75 mg/kg puede producir una significativa hipotensión en estos pacientes²⁷. Esta disminución de la dosis de inducción de propofol debe ser especialmente considerada en el paciente neuroquirúrgico, debido a que la mantención de la presión de perfusión cerebral es fundamental en neuroanestesia.

Schnider y colaboradores²⁸ confirmaron que en la población anciana la sensibilidad al propofol está aumentada. Es necesaria una concentración dos veces mayor en los pacientes jóvenes que en la población anciana, para obtener la concentración de propofol en que el 50% de los pacientes está dormido.

Es así que en 1998, Schnider publicó un modelo farmacocinético para uso de propofol en modo TCI a sitio efecto, que incluye la edad como covariable²⁹. En este estudio, incluyó voluntarios entre 25 y 81 años. El efecto del propofol se estudió mediante EEG. Se encontró que el tiempo en que se produce la constante de equilibrio (K_e0), no era afectado por las covariables (edad, peso, talla y género). También se observó que el período de tiempo necesario para alcanzar el efecto máximo del propofol era mayor. Después de una dosis de bolo de propofol, se encontró que la concentración en el compartimento central (sangre), es muy alta; a diferencia, de la concentración en el sitio efecto que es muy inferior. Luego, la concentración plasmática disminuye rápidamente, porque el propofol se distribuye en compartimentos periféricos. La concentración peak en sitio-efecto, depende de la concentración inicial en el plasma, la que está determinada por el volumen del

compartimento central y por el proceso de distribución. Puesto que la edad afecta la rapidez inicial de la distribución de la droga, en el modelo de Schnider la cantidad de propofol infundida en el bolo inicial en TCI a sitio efecto, varía de acuerdo a este parámetro.

Vasile y colaboradores³⁰ revisaron el Síndrome por Infusión de Propofol (PRIS), descrito inicialmente en niños con enfermedades críticas, que reciben propofol en altas dosis para sedación. En adultos, se reportan también algunos casos. El síndrome consiste en falla cardíaca, rhabdmiolisis, acidosis metabólica severa y falla renal. Los adultos que presentaron el síndrome presentaban patología neurológica aguda o enfermedad inflamatoria aguda complicada con sepsis en tratamiento con catecolaminas y/o esteroides, además del uso de propofol. El síndrome presenta una alta mortalidad y se sugiere precaución en el uso de dosis de propofol mayores de $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hora}^{-1}$ por un período mayor de 48 horas. Los autores concluyen que para que se produzca el síndrome, debe existir un *factor priming* –enfermedad crítica–, y varios factores gatillantes: uso de catecolaminas, esteroides y propofol. Los pacientes con injuria cerebral severa que reciben altas dosis de propofol durante un período prolongado, presentan el doble de riesgo de presentar el síndrome, comparado con aquellos que reciben dosis menores³¹. Por este motivo, no está indicado el uso de altas dosis de propofol por un período mayor de 48 horas en estos pacientes³².

AGENTES ENDOVENOSOS: REMIFENTANIL

El remifentanil es un opioide agonista de los receptores μ (μ). Es metabolizado por esterasas plasmáticas y tisulares inespecíficas, las que están presentes en los tejidos, como músculos y eritrocitos. Tiene un metabolismo órgano-independiente, y por este motivo no presenta acumulación. Su vida media sensible al contexto es de 3-4 minutos. La farmacocinética del remifentanil es independiente de la dosis total, así como de la duración de la infusión; no presenta acumulación incluso en pacientes con severa disfunción hepática o renal³³. Al suspender la infusión, su efecto se termina en forma rápi-

da³⁴. Por esta razón, es necesario el uso de "analgésia de transición" previo al despertar del paciente. Se recomienda utilizar morfina en dosis de 0,05-0,1 mg/kg 30-40 minutos antes del término, o bien, fentanyl en dosis de 1-2 µg/kg 20 minutos, previo al despertar. Algunos estudios en animales y voluntarios sanos, sugieren que el uso de grandes dosis intraoperatorias de remifentanil, pueden asociarse con el desarrollo de hiperalgesia³⁵.

Por otra parte, en el período intraoperatorio en una craneotomía, existen momentos de intensa estimulación: laringoscopia e intubación, colocación del marco de Mayfield en el cráneo, incisión del cuero cabelludo y craneotomía. Estos períodos se alternan con otros de estimulación mínima: posicionamiento del paciente, preparación del sitio quirúrgico, disección intracraneana y resección tumoral. El remifentanil produce una rápida analgesia, permitiendo variar la profundidad anestésica en los diferentes momentos, bloqueando además la respuesta autonómica durante la cirugía.

Estudios realizados en pacientes con infusión de remifentanil, demuestran que produce una disminución de la PIC, con leve alteración de la presión de perfusión. En unidades de neurointensivo, se recomienda el uso de remifentanil para el control de la PIC, y en el tratamiento de pacientes con PIC elevada refractaria al uso de propofol o al uso de terapias con diuréticos osmóticos³⁶. Estudios experimentales han mostrado que la velocidad de formación del líquido cefalorraquídeo (LCR), y la resistencia a la reabsorción del LCR, no se alteran con el uso de remifentanil³⁷.

El remifentanil no está exento de efectos hemodinámicos: produce bradicardia en forma dosis dependiente (con respuesta a atropina); disminución de la resistencia vascular sistémica (efecto no asociado a liberación de histamina³⁸); disminución de la presión arterial media y de la presión de perfusión cerebral (PPC), en forma dosis dependiente. Su uso en altas dosis disminuye el FSC, manteniendo la PPC constante; esto se atribuye a un efecto central en el mecanismo hemodinámico del remifentanil³⁹. Estudios en animales y humanos demuestran que el remifentanil disminuye el consumo metabólico de O₂ (CMRO₂). Su uso es considera-

do como una alternativa razonable al fentanyl durante craneotomías supratentoriales⁴⁰.

A diferencia del uso de fentanyl y sufentanil que pueden producir depresión respiratoria recurrente en pacientes durante el post-operatorio, no se han reportado casos con el uso de remifentanil⁴¹. No se recomienda su uso en bolo debido a que produce apnea, rigidez, bradicardia e hipotensión. Por otra parte, en los pacientes mayores de 65 años se recomienda disminuir la dosis de remifentanil en un 50%⁴². En pacientes que están recibiendo diuréticos osmóticos como parte de premedicación quirúrgica, y que presentan hipovolemia también debe disminuirse la dosis de remifentanil⁴³.

Gesztesi y colaboradores⁴⁴ evaluaron la eficacia del uso de remifentanil en infusión, para mantener la estabilidad hemodinámica durante cirugía intracraneana en 45 pacientes anestesiados con desflurano al 3% en un trabajo prospectivo, randomizado y doble ciego. En la inducción se utilizó 1 mg/kg e.v. de propofol y 0,5 µg/kg e.v. de remifentanil en bolo. Los pacientes fueron asignados a 3 grupos diferentes: El grupo 1 recibió una infusión de 0,0625 µg·kg⁻¹·min⁻¹ de remifentanil; el grupo 2 recibió una infusión de 0,125 µg·kg⁻¹·min⁻¹ y el grupo 3 una infusión de 0,25 µg·kg⁻¹·min⁻¹. La mantención de la anestesia se hizo con desflurano al 3% en aire/O₂. En caso de rescate cardiovascular, se usó nitroprusiato o fenilefrina. Se concluyó que la infusión de remifentanil recomendada para controlar la respuesta autonómica aguda, durante la anestesia neuroquirúrgica es de 0,125 µg·kg⁻¹·min⁻¹ cuando se administra con desflurano al 3% como anestésico base, pues esta dosis proporciona una mayor estabilidad hemodinámica.

Sneyd y colaboradores⁴⁵ compararon dos técnicas anestésicas usando propofol/remifentanil y sevoflurano/remifentanil en forma prospectiva y randomizada en dos grupos de pacientes, programados para craneotomía electiva (n=50). En el grupo propofol (grupo P) la dosis target a sitio plasma inicial de inducción de propofol fue de 1 µg/ml, dosis que fue incrementada en forma gradual hasta obtener una anestesia satisfactoria. La mantención se efectuó con una dosis target adecuada, manteniendo un mínimo de 2 µg/ml. En el grupo sevoflurano (grupo S), la inducción se hizo con 0,5

mg/kg de propofol en bolo, con incrementos de 10 mg cada 10 segundos, hasta obtener la pérdida de conciencia del paciente. La mantención se inició con una C_{ET} de sevoflurano de 2%, disminuyendo hasta un mínimo de 1%. Los pacientes fueron ventilados mecánicamente con O_2 /aire en condiciones de normocapnea. La relajación cerebral obtenida en ambos grupos fue similar, probablemente debido al uso de manitol. En ambos grupos se usó remifentanil con un bolo inicial de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, y una dosis de mantención de 0,5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Realizada la craneotomía la dosis se disminuyó a 0,25 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Para analgesia post-operatoria se usó morfina en bolos de 2 mg, repitiendo esta dosis de acuerdo a protocolo institucional. Los autores concluyen que ambas técnicas anestésicas son satisfactorias para este tipo de pacientes.

Warner y colaboradores⁴⁶ reportaron que las dosis en bolo de remifentanil, producen disminución en la presión arterial media en forma dosis dependiente, durante la cirugía de pacientes con tumor cerebral supratentorial. Los opioides producen un leve efecto sobre el flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo. Preservan la hemodinamia y la PPC.

Tanto el remifentanil, como el fentanil, alfentanil y sufentanil, no tienen efecto vasodilatador directo en la vasculatura cerebral. El uso simultáneo de propofol y remifentanil, induce un estado de bajo flujo sanguíneo cerebral en forma dosis dependiente, preservando la autorregulación⁴⁷.

La incidencia de náuseas y vómitos post-operatorios en los pacientes que reciben remifentanil es baja, y es aún menor si el remifentanil se usa asociado a propofol⁴⁸.

En aquellos pacientes en que se utiliza hipotermia como parte de la neuroprotección, se produce una disminución del clearance de eliminación del remifentanil, logrando un aumento de la concentración plasmática en el paciente⁴⁹. Al disminuir la temperatura desde 37°C, se produce una disminución del clearance de 6,37% por cada grado, lo que obligaría a disminuir la dosis diana de la droga.

En pacientes neuroquirúrgicos se describe una marcada reducción en el tiempo de extubación y un nivel de conciencia superior al despertar, asociado al uso de remifentanil⁵⁰.

En trabajos realizados en ratas se han demostrado efectos cardioprotectores del remifentanil⁵¹.

Los receptores opioides delta (δ), especialmente δ_1 , así como el receptor cardíaco kappa (κ) y el receptor opioide extracardíaco mu (μ), están involucrados en la cardioprotección inducida por opioides. El remifentanil proporciona un efecto de cardioprotección aguda en el corazón de rata intacto, efecto mediado vía cardíaca por los receptores delta y kappa, y por vía extracardíaca por el receptor mu (precondicionamiento a distancia)⁵². También se ha demostrado que remifentanil produce cardioprotección retardada que se inicia a las 12-24 horas y se mantiene durante 3-4 días, en forma dosis dependiente⁵³.

En el paciente neuroquirúrgico electivo, con patología intracraneana o extracraneana, se recomienda iniciar el uso de remifentanil en modo TCI a sitio efecto, en dosis escalonadas de 2-4-6-8 ng/ml; la sensación de mareo del paciente indica el inicio del efecto analgésico. La dosis promedio para intubación es de 8 ng/ml. Luego de iniciado el remifentanil, se inicia la infusión de propofol en modo TCI a sitio efecto, en dosis diana de 3-4 ng/ml. Una vez producida la pérdida del reflejo palpebral, se administra el relajante muscular: rocuronio, vecuronio o cis-atracurio en dosis habituales. Se recomienda el uso de drogas vasoactivas según necesidad, con el objeto de no provocar una disminución de la presión de perfusión cerebral. Se sugiere como dosis de mantención 4-6 ng/ml de remifentanil con variaciones de acuerdo a la estimulación quirúrgica.

Al utilizar TIVA en modalidad manual, se recomienda usar una dosis inicial de remifentanil de 0,25-0,5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, y continuar con dosis de mantención en promedio de 0,3-0,4 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. El propofol en modo manual debe iniciarse con una dosis en bolo de 1-1,5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ y continuar con una infusión de 6 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ en promedio, con variaciones de acuerdo a la edad y a la patología asociada del paciente. El objetivo con ambas técnicas, es lograr un período de inducción suave, sin períodos de excitación y permitiendo una intubación adecuada manteniendo una hemodinamia estable.

MONITORIZACIÓN DE LA PROFUNDIDAD ANESTÉSICA

El electroencefalograma (EEG) nos permite visualizar la actividad eléctrica espontánea de la corteza cerebral. Durante la anestesia general se

producen cambios en el trazado: disminución de la frecuencia y aumento de la amplitud de las ondas en forma directamente proporcional a las dosis de las drogas anestésicas utilizadas. La actividad eléctrica presenta una directa correlación con la profundidad de la *hipnosis*.⁵⁴

Con el desarrollo de los EEG procesados (EEGp), se pudo filtrar y resumir la información en un formato condensado, lo que permitió realizar estas mediciones en la práctica clínica. Mediante metodologías matemáticas se cuantifica el patrón de enlentecimiento de la onda del EEG, de este modo, se extraen parámetros simplificados univariados, que permiten relacionar la concentración del fármaco con la profundidad de la anestesia.

Es importante, el uso de monitor de profundidad anestésica, en procedimientos neuroquirúrgicos tradicionales, y en aquéllos en que es necesario modular la profundidad de la anestesia en las diversas etapas de la cirugía, como en cirugía guiada por estereotaxia.

El *Índice Biespectral* (BIS) fue el primer monitor comercializado, integra en una variable adimensional varios elementos del EEG, incluyendo el cálculo del “*Burst suppression*”.

En el BIS (Aspect Medical Systems, Natick, MA) la señal se obtiene a través de un sensor colocado en la piel del cráneo el que se conecta al monitor específico. El rango numérico obtenido es de 0 a 100.

0 significa supresión de la actividad electroencefalográfica y 100 corresponde al paciente despierto. El rango entre 40-60 es el recomendado para una anestesia general.

El BIS mide el estado cerebral del paciente.⁵⁵ El BIS también refleja la disminución del metabolismo cerebral inducido por la mayoría de las drogas hipnóticas; se demostró la relación entre cambios producidos por drogas hipnóticas en el EEG y la correspondiente disminución del metabolismo cerebral mediante un estudio cerebral funcional con fluorodeoxiglucosa⁵⁶.

Pemberton y colaboradores⁵⁷ monitorizaron con BIS a un grupo de 9 pacientes sometidos a *awake craniotomía*. El grupo de pacientes fue anestesiado con TIVA propofol-remifentanil, y requirió de sedación, anestesia general y también de pacientes despiertos en algunos períodos de la cirugía. Los autores correlacionaron los valores del BIS con los eventos intraoperatorios y el nivel de

conciencia de los pacientes. Los pacientes fueron sometidos a resección de tumor cerebral. Siete de los nueve pacientes estudiados permanecieron despiertos y obedeciendo órdenes con un BIS en un rango entre 50 y 70. La patología cerebral y el tratamiento antiepiléptico altera el EEG, y por esta razón las mediciones del BIS deben interpretarse con cautela. En estos pacientes, el aumento del nivel de conciencia se produjo más rápidamente que el aumento de los valores detectados en el monitor de BIS. Esto limitaría la utilidad del BIS para predecir el despertar del paciente.

Recientemente, se ha introducido el uso del *Cerebral State Monitor* (CSM) (Figura 4), con el objeto de monitorizar la profundidad anestésica. El monitor calcula el Cerebral State Index (CSI), índice representado en una escala de 0 a 100⁵⁴. Utiliza parámetros del electroencefalograma (EEG), como el *alfa ratio* y *beta ratio*, analizados a través de la lógica difusa, para entregar en tiempo real este índice. Los rangos considerados para una anestesia quirúrgica son entre 40-60. El CSI entre 0-10 es cercano al coma. Si el CSI es menor de 3, el EEG es prácticamente isoelectrico⁵⁸.

El uso de monitorización de la profundidad anestésica en TIVA para neuroanestesia presenta las siguientes ventajas:

1. Permite objetivar el CSI del paciente al ingreso a pabellón.
2. Optimiza la titulación del propofol en los diferentes períodos quirúrgicos, pudiendo utilizar la dosis diana precisa para mantener al paciente en un rango de CSI adecuado para su cirugía.



Figura 4. Cerebral State Monitor.

3. Alerta al anesthesiólogo del cese de la infusión intravenosa del propofol (por ejemplo desconexión de la vía venosa y aumento brusco del CSI).
4. En pacientes sometidos a cirugía vascular cerebral (pinzamiento transitorio de arterias cerebrales aferentes), en que se necesita neuroprotección mediante *burst suppression*, permite aumentar la diana de propofol a la dosis requerida (10-12 µg/ml), objetivado con CSI entre 0 y 5.
5. Permite obtener una medición objetiva de la recuperación de la profundidad hipnótica, facilitando la decisión de desintubar al paciente y optar por una emergencia rápida, si el caso así lo requiere.
6. Disminuye la posibilidad de despertar durante la operación.
7. Facilita el uso adecuado de drogas vasoactivas.
4. Gan TJ, Meyer T, Apfel CC, Chung F, Davis PJ, Eubanks S. et al. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia Analgesia* 2003; 97: 62-71.
5. Viviani X, Léone M. Induction and maintenance of intravenous anaesthesia using target-controlled infusion systems. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2001 Vol 15, Nº 1 pp. 19-33.
6. Sepúlveda V. Pablo. ¿Cómo construir una TIVA manual? En su: *La Anestesia Intravenosa*. Chile. Universidad del Desarrollo. 2004 pp. 61- 72.
7. Cortés M Gustavo. Lógica y seguridad en las perfusiones intravenosas. En: Sepúlveda Pablo. *La anestesia intravenosa II*. Sociedad de Anestesiología de Chile. Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo. Clínica Alemana. Chile. 2006. pp. 325-34.
8. Lim T, Gin T, Tam Y, Alen CST. Computer-controlled infusion of propofol for long neurosurgical procedures. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 1997; 9: 242-9.
9. Sutcliffe N. Choosing a pharmacodynamic model for clinical practice. 9th EuroSiva Meeting on Intravenous Anaesthesia June 2006. pp. 13-6.
10. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GNC. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br. Journal Anaesthesia* 1991; 67: 41-8.
11. Kataria B, Ved S, Nicodemus H, Hoy G, Lea D, Dubois M. et al. The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches. *Anesthesiology* 1994; 80: 104-22.
12. Minto ChF, Schnider T, Egan TD, Youngs E, Lemmens H, Gambus P et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl: I. Model development. *Anesthesiology* 1997; 86: 10-23.
13. Fukuda S, Warner DS. Cerebral protection. *British Journal of Anaesthesia* 2007; 99 (1): 10-17.
14. Debailleul A M , Fitchen A, Krivosic-Horber R. Target-controlled infusion with Propofol for neuroanesthesia. *Annales Françaises d'Anesthésie et Réanimation* 2004; 23: 375-82.
15. Gignac E, Manninen PH, Gelb AW. Comparison of fentanyl, sufentanil and alfentanil during awake craniotomy for epilepsy. *Can J Anaesth* 1993; 40: 421-4.
16. Hans P, Bonhomme V. Awake craniotomy. *Annual Meeting of the European Society of Anaesthesiology*. June 2006, pp. 89-91.
17. Berkenstadt H, Perel A, Hadani M, Unofrievich I, Ram Z. Monitored anesthesia care using remifentanyl and propofol for awake craniotomy. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 2001; Vol 13 Nº 3, pp. 246-9.
18. Keifer JC, Dentchev D, Little K, Warner D. A retrospective analysis of a remifentanyl/propofol general anesthetic for craniotomy before awake functional brain mapping. *Anesthesia Analgesia* 2005; 101: 502-8.
19. Huncke K, Van de Wiele B, Fried I, Rubinstein EH. The asleep-awake-asleep anesthetic technique for intraoperative language mapping. *Neurosurgery* 1998; 42: 1312-6.
20. Oshima T, Karasawa F, Satoh T. Effects of propofol on cerebral blood flow and the metabolic rate of oxygen in humans. *Acta Anesthesiol Scand* 2002; 46: 831-5.
21. Cenic A, Craen RA, Lee TY, Gelb AW. Cerebral blood volume and blood flow responses to hyperventilation brain tumors during isoflurane or propofol anesthesia. *Anesth Analgesia* 2002; 94: 661-6.

COMENTARIO FINAL

Actualmente la anestesia total endovenosa (TIVA) basada en propofol y remifentanil es considerada una alternativa para el paciente neuroquirúrgico electivo, considerando las ventajosas características de la técnica. La investigación científica está centrada en el estudio y desarrollo de nuevos modelos farmacocinéticos, que permitan mayor exactitud y precisión en la infusión de drogas para determinados grupos de pacientes (obesos y ancianos). El uso de monitores de la profundidad anestésica, permite ajustar en tiempo real la cantidad de fármacos administrados al paciente de acuerdo a sus necesidades reales; así como efectuar una modulación de la infusión de las drogas, permitiendo incrementar la dosis necesaria desde una neurosedación hasta una neuroanestesia, dependiendo de la etapa del procedimiento neuroquirúrgico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Águila C. Anestesia total intravenosa. En: Herrera O. Rodríguez J. Espinoza AM. (eds.) *Anestesiología Clínica*. 1ª ed., Santiago: Mediterráneo, 2008 . En prensa.
2. Bonhomme V Hans P. Why we still use intravenous drugs as the basic regimen for neurosurgical anaesthesia. *Curr Opin Anesthesiol* 2006; 19: 498-503.
3. Campbell L, Engbers F, Kenny G. Total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia* 2001; 3 (3): 109-19.

22. Gelb AW, Bayona NA, Wilson JX, Cechetto D. Propofol anesthesia compared to awake reduces infarct size in rats. *Anesthesiology* 2002; 96: 1183-90.
23. Bayona NA, Gelb A W, Jiang Z, Wilson J, Urquhart B, Cechetto D. Propofol neuroprotection in cerebral ischemia and its effects on low molecular-weight antioxidants and skilled motor tasks. *Anesthesiology* 2004; 100: 1151-9.
24. Engelhard K, Werner C, Eberpacher E, Pape M, Stegemann U, Kellermann K, et al. Influence of propofol on neuronal damage and apoptotic factors after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats: a long-term observation. *Anesthesiology* 2004; 101 (4): 912-7.
25. Schraag Stefan. Theoretical basis of target controlled anaesthesia, history, concept and clinical perspectives. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2001; Vol 15 N° 1 pp. 1-17.
26. Meistelman C. Pharmacology in the elderly. 10 th European Society of Anesthesiologist. April 2002. pp. 193-8.
27. Scheespra GL. Propofol for induction and maintenance of anaesthesia: Comparison between younger and older patients. *Br J Anaesthesia* 1989; 62: 54-60.
28. Schnider TW. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999; 90: 1502-16.
29. Schnider TW. PK Models for propofol - Schnider's view. En: *First World Congress of Total Intravenous Anaesthesia - TCI. Italy. 2007* pp 63-4.
30. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico L. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1417-25.
31. Cremer OL, Moons KGM, Bouman EAC, Kruijswijk JE, de Smet A M, Kalkman CJ. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet* 2001; 357: 117-8.
32. Task Force of the American College of Critical Care Medicine of the Society of Critical Care Medicine (2002) *Clinical Practice Guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. Crit Care Med* 30: 119-41.
33. Glass PSA, Hardman D, Kamiyama Y. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanyl. *Anesthesia Analgesia* 1993; 77: 1031-40.
34. Sepúlveda V. Pablo. Propofol y uso racional de los opioides. En su: *La Anestesia Intravenosa. Chile. Universidad del Desarrollo. 2004.* pp. 77-84.
35. Angst MS, Koppert W, Pahl I. Short-term infusion of the mu-opioid agonist remifentanyl in humans causes during withdrawal. *Pain* 2003; 106: 49-57.
36. Tipps LB, Coplin WM, Murry KR. Safety and feasibility of continuous infusion of remifentanyl in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery* 2000; 46: 596-601.
37. Artru AA, Momota T. Rate of CFS formation and resistance or reabsorption CFS during sevoflurane or remifentanyl in rabbits. *J Neurosurg Anesthesiol* 2000; 12: 37-43.
38. Servin Frédérique S. Remifentanyl: an update. *Current Opinion Anaesthesiology* 2003; 16: 367-72.
39. Paris A, Scholz J, von Knobelsdorff G. The effect of remifentanyl on cerebral blood velocity. *Anesthesia Analgesia* 1998; 87: 569-73.
40. Guy J, Hindman BJ, Baker KZ. Comparison of remifentanyl and fentanyl in patients undergoing craniotomy for supratentorial space-occupying lesion. *Anesthesiology* 1997; 88: 271-2.
41. Fukuda K. Intravenous opioid anesthetics. In: Miller RD, ed. *Miller's Anesthesia*. Philadelphia: Elsevier, 2005: 379-437.
42. Lai A, Hung CT. Effect of age on recovery from remifentanyl Anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 2001; 29: 506-9.
43. Fodale V, Schifilliti D, Praticò C, Santamaría LB. Remifentanyl and the brain. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2008; 52: 319-26.
44. Gesztesi Z, Mootz B, White P. The use of a remifentanyl infusion for hemodynamic control during intracranial surgery. *Anesthesia Analgesia* 1999; 89: 1282-7.
45. Sneyd JR, Andrews CJ, Tsubokawa T. Comparison of propofol/remifentanyl and sevoflurane/remifentanyl for maintenance of anaesthesia for elective intracranial surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2005; 94 (6): 778-83.
46. Warner DS, Hindman BJ, Todd MM. Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanyl versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniectomy. *Anesthesia Analgesia* 1996; 83: 348-53.
47. Engelhard K, Werner C, Mollenberg O. Effects of remifentanyl/propofol in comparison with isoflurane on dynamic cerebrovascular autoregulation in humans. *Acta Anesthesiol Scand* 2001; 45: 971-6.
48. Joo HS, Perks WJ, Kataoka MT. A comparison of patient controlled sedation either remifentanyl or remifentanyl-propofol for shock wave in lithotripsy. *Anesthesia Analgesia* 2001; 93: 1227-32.
49. Michelsen LG, Holford NH, Lu H. The pharmacokinetics of remifentanyl in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Anesthesia Analgesia* 2001; 93: 1100-5.
50. Viviani X, Garnier F. Opioid anesthetics (sufentanyl and remifentanyl). *Ann Fr Anesth Reanim* 2004; 23: 383-8.
51. Zhang Y, Irwin MG, Wong TM. Remifentanyl preconditioning confers cardioprotection via cardiac kappa- and delta- opioid receptors. *Anesthesiology* 2005; 102: 371-8.
52. Irwin MG. Remifentanyl and cardiac preconditioning. En: *First World Congress of Total Intravenous Anaesthesia-TCI. Italy. 2007.* pp. 23-4.
53. Li YH, Yu CK, Wong GTC, Wong TM, Irwin MG. Remifentanyl preconditioning confers delayed cardioprotection in the rat. *British Journal of Anaesthesia*. In press.
54. Recart F Alejandro. Evaluación y uso clínico de monitores de profundidad anestésica. En: Sepúlveda Pablo. *La Anestesia Intravenosa II. Facultad de Medicina. Universidad del Desarrollo. 2004.* pp. 289-308.
55. Mortier EP, Struys M. Monitoring the depth of anaesthesia using bispectral analysis and closed-loop controlled administration of propofol. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* Vol. 15, N° 1, pp. 83-96, 2001.
56. Alkire MT. Quantitative EEG correlations with brain glucose metabolic rate during anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1998; 89: 323-33.
57. Pemberton PL, Dinsmore J. Bispectral index monitoring during awake craniotomy surgery. *Anaesthesia* 2002; 57: 1243-6.
58. Weber Eric, Litvan Héctor. El Cerebral State Monitor CSM en la evaluación de la profundidad hipnótica. En: Sepúlveda Pablo. *La Anestesia Intravenosa II. Facultad de Medicina Universidad del Desarrollo. 2004.* pp. 275-82.