

Gestión del Paciente bajo Anestesia General y Regional



María Emilia Padilla Placencia

Astrid Carolina Herrera Montesdeoca

Edinson Fernando Macas Miranda

Martin Gregorio Briones Zamora

Gabriela Nicole Lucin Vásquez

Wissentaal

ÍNDICE

Anestesia Total Intravenosa (TIVA) mediante TCI: Optimización de Modelos Farmacocinéticos (Marsh vs. Schnider) para Propofol y Remifentanilo	3
María Emilia Padilla Placencia	3
Manejo de la Toxicidad por Anestésicos Locales (LAST): Protocolos Actualizados de Rescate con Emulsiones Lipídicas al 20%	16
Astrid Carolina Herrera Montesdeoca	16
Farmacología de los Nuevos Hipnóticos: Avances en el uso de Remimazolam y su perfil de estabilidad hemodinámica	30
Edinson Fernando Macas Miranda	30
Monitorización de la Profundidad Anestésica y Nocicepción: Integración del índice bispectral y monitores de dolor (ANI/NOL) para evitar el infra o sobredosaje	47
Martin Gregorio Briones Zamora	47
Anestesia Conductiva en el Paciente Anticoagulado	65
Gabriela Nicole Lucin Vásquez	65

Anestesia Total Intravenosa (TIVA) mediante TCI: Optimización de Modelos Farmacocinéticos (Marsh vs. Schnider) para Propofol y Remifentanilo

María Emilia Padilla Placencia

Definición

La Anestesia Total Intravenosa (TIVA, por sus siglas en inglés: Total Intravenous Anesthesia) es una técnica anestésica en la que la inducción y el mantenimiento de la anestesia general se logran exclusivamente mediante la administración intravenosa de fármacos, sin el empleo de agentes inhalatorios. A diferencia de las técnicas balanceadas que combinan agentes volátiles con fármacos intravenosos, la TIVA depende de la integración farmacológica precisa de un hipnótico —habitualmente propofol— con un opioide de acción ultracorta, en la mayoría de los casos remifentanilo, para garantizar hipnosis, analgesia y supresión de respuestas autonómicas.¹ La infusión controlada a objetivo (TCI, Target Controlled Infusion) es el sistema tecnológico que hace posible la optimización clínica de la TIVA. Mediante algoritmos farmacocinéticos integrados en bombas de infusión especializadas, el TCI permite al anestesiólogo establecer una concentración plasmática (C_p) o efectora (C_e) objetivo de los fármacos, ajustándola en tiempo real de acuerdo con la respuesta clínica del paciente. Los modelos matemáticos que rigen estos algoritmos —Marsh y Schnider para propofol, Minto para remifentanilo— constituyen la base científica de esta técnica.²

Epidemiología

La TIVA con TCI ha experimentado una expansión progresiva a nivel mundial desde su introducción en la práctica clínica en la década de 1990. En la actualidad, se estima que entre el 20% y el 40% de los procedimientos quirúrgicos electivos realizados bajo anestesia general en países de ingresos altos emplean esta modalidad, con tasas superiores en cirugías de alto riesgo respiratorio, neurocirugía y procedimientos pediátricos.³

En América Latina, la adopción de la TIVA con TCI ha sido heterogénea. Países como Brasil, Argentina y Chile presentan tasas de uso comparables a las europeas en centros de tercer nivel, mientras que en Ecuador, Colombia y Perú el acceso a bombas TCI certificadas y a la formación especializada sigue siendo limitado.⁴ No se dispone de datos nacionales publicados sobre la prevalencia de uso de TIVA en Ecuador hasta la fecha de edición de este libro; sin embargo, encuestas regionales de la Confederación Latinoamericana de Sociedades de Anestesiología (CLASA) publicadas entre 2020 y 2024 reportan que menos del 30% de los anestesiólogos latinoamericanos tiene acceso rutinario a bombas TCI, con una distribución marcadamente desigual entre hospitales públicos y privados.⁵

La relevancia epidemiológica de la TIVA radica también en su impacto sobre el síndrome de náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO), cuya incidencia disminuye de manera significativa —hasta en un 30%— al evitar la exposición a agentes volátiles, lo que reduce las complicaciones postanestésicas y los costos asociados a su tratamiento.⁶

Fisiopatología y Modelos Farmacocinéticos

Principios farmacocinéticos de la TIVA

La administración intravenosa de fármacos anestésicos requiere el conocimiento de su comportamiento farmacocinético, descrito habitualmente mediante modelos multicompartimentales. El propofol y el remifentanilo se distribuyen en tres compartimentos: el compartimento central (plasma y tejidos altamente perfundidos), el compartimento periférico rápido (músculo, tejido adiposo de baja perfusión) y el compartimento periférico lento (tejido adiposo profundo). Las constantes de transferencia entre compartimentos determinan el perfil de concentración plasmática a lo largo del tiempo.²

El sitio efector (biofase) —representado por el cerebro en el caso del propofol— no recibe fármaco directamente desde la bomba, sino desde el compartimento central. El equilibrio entre la concentración

plasmática y la concentración en el sitio efector está determinado por la constante K_{eo} , cuyo valor varía según el modelo farmacocinético empleado. Esta distinción entre C_p (concentración plasmática objetivo) y C_e (concentración en el sitio efector objetivo) tiene implicaciones clínicas directas sobre la velocidad de inducción y la profundidad anestésica.⁷

Modelo de Marsh para propofol

El modelo de Marsh, publicado originalmente en 1991 y validado posteriormente, es el más difundido en la práctica clínica europea y latinoamericana.⁸ Sus características farmacocinéticas fundamentales son: volumen de distribución del compartimento central (V_1) proporcional al peso corporal total, tasa de aclaramiento plasmático (Cl_1) de $0,228 \text{ L kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$, y un K_{eo} que en la mayoría de las implementaciones comerciales es de $0,26 \text{ min}^{-1}$. La principal limitación del modelo es que utiliza el peso corporal real sin correcciones para la obesidad, lo que puede resultar en sobredosificación en pacientes con índice de masa corporal (IMC) elevado.²

En la práctica, el modelo de Marsh —con objetivo de C_p — tiene una respuesta dinámica más rápida durante la inducción, ya que las bombas administran un bolo inicial agresivo para alcanzar la concentración plasmática objetivo antes de que el equilibrio con la biofase se produzca. Esto puede traducirse en hipotensión si el objetivo inicial es demasiado elevado.⁹

Modelo de Schnider para propofol

El modelo de Schnider (1998–1999) incorpora covariables independientes del peso —edad, peso magro (LBM), altura— para el cálculo de los parámetros farmacocinéticos, lo que lo hace más preciso en poblaciones de edad avanzada y en pacientes con composición corporal atípica.¹⁰ A diferencia de Marsh, el modelo de Schnider incluye un K_{eo} fijo de $0,456 \text{ min}^{-1}$ cuando se opera en modo C_e , lo que produce una inducción más lenta pero más estable hemodinámicamente. El volumen del compartimento central (V_1) es

fijo en 4,27 L, independientemente del peso del paciente, lo que representa su limitación más importante en pacientes obesos o de talla pequeña.¹⁰

El aclaramiento plasmático varía con la edad en el modelo de Schnider, reduciendo automáticamente las tasas de infusión en el paciente anciano, lo que constituye una ventaja clínica relevante en poblaciones geriátricas.²

Remifentanilo: modelo de Minto

El remifentanilo es un agonista opioide μ de acción ultracorta, metabolizado por esterazas plasmáticas y tisulares inespecíficas, con una vida media contexto-sensitiva constante de aproximadamente 3 a 4 minutos independientemente de la duración de la infusión. Esta característica lo convierte en el opioide de elección para la TIVA con TCI.¹¹

El modelo farmacocinético de Minto (1997) describe el comportamiento del remifentanilo en función del peso, la edad y el peso magro. Las C_e analgésicas oscilan entre 1 y 4 ng mL⁻¹ según el estímulo quirúrgico, mientras que las C_e hipnóticas sinérgicas con propofol permiten reducir hasta un 50% los requerimientos de ambos fármacos mediante el fenómeno de sinergia farmacodinámica.¹²

Cuadro Clínico y Respuestas Farmacodinámicas

La valoración clínica durante la TIVA con TCI abarca la respuesta del sistema nervioso central, el sistema cardiovascular y el sistema respiratorio. Los signos que orientan sobre la adecuación de la profundidad anestésica incluyen la presión arterial, la frecuencia cardíaca, el lacrimo, el movimiento, la sudoración y las respuestas pupilares; no obstante, ninguno de estos indicadores clínicos es suficientemente sensible ni específico para garantizar ausencia de conciencia intraoperatoria sin el apoyo de monitorización objetiva.¹³

El propofol en concentraciones efectoras de 3 a 6 μ g mL⁻¹ produce hipnosis, supresión del reflejo laríngeo e inhibición de respuestas de

activación cortical. Concentraciones superiores a $8 \mu\text{g mL}^{-1}$ se asocian con depresión respiratoria profunda y riesgo de apnea. El remifentanilo en Ce de 2 a 4 ng mL^{-1} proporciona analgesia intraoperatoria efectiva y atenúa las respuestas hemodinámicas a la laringoscopia y la incisión quirúrgica. La potenciación mutua entre propofol y remifentanilo desplaza las curvas de respuesta hacia concentraciones menores, reduciendo el riesgo de toxicidad individual de cada fármaco.¹²

La depresión cardiovascular inducida por propofol —reducción de la resistencia vascular sistémica, disminución del gasto cardíaco y bradicardia— se atenúa cuando el fármaco se titula lentamente mediante TCI, a diferencia de la administración en bolo, lo que constituye una ventaja adicional de la técnica.⁹

Diagnóstico y Monitorización de la Profundidad Anestésica

La monitorización de la profundidad anestésica durante la TIVA es mandatoria para la detección oportuna de conciencia intraoperatoria, cuya incidencia global se estima entre 0,1% y 0,2% pero puede alcanzar el 1% en procedimientos de alto riesgo como cirugía cardíaca o cesárea de urgencia.¹³

El índice bispectral (BIS) es el monitor electroencefalográfico más estudiado para este propósito. Un rango de BIS entre 40 y 60 es considerado el objetivo de profundidad anestésica adecuada durante la anestesia general. En el contexto de la TIVA, el BIS adquiere especial relevancia dado que la ausencia de agentes volátiles elimina la posibilidad de utilizar la concentración alveolar mínima (CAM) como parámetro de referencia.¹³ Otros monitores validados incluyen el Índice de Estado del Paciente (PSI) del SedLine® y el Índice de Entropía Espectral del M-Entropy® (General Electric).¹⁴

La monitorización de nocicepción mediante el Índice de Nocicepción Analgésica (ANI) o el Nocicepción Level Index (NOL) permite ajustar las concentraciones de remifentanilo de manera continua en respuesta al estímulo quirúrgico, reduciendo el riesgo de hiperalgesia

postoperatoria inducida por opioides —fenómeno documentado en infusiones prolongadas de remifentanilo a dosis superiores a 0,2 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$.¹⁵

Tratamiento: Protocolo de TIVA con TCI

Inducción anestésica

La inducción con TCI debe iniciarse con concentraciones efectoras moderadas de propofol (Ce inicial de 4 a 6 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ según modelo Schnider; Cp inicial de 4 a 5 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ según modelo Marsh) tituladas hasta obtener la pérdida del reflejo de pestañeo y la apertura bucal pasiva. La preinducción con remifentanilo Ce 1 a 3 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ (modelo Minto) establecida 60 a 90 segundos antes del propofol atenúa la respuesta hemodinámica a la laringoscopia y reduce los requerimientos del hipnótico en hasta un 40%.¹²

En pacientes ASA III o IV, ancianos o con compromiso cardiovascular documentado, se recomienda reducir las concentraciones objetivo iniciales entre un 20% y un 30% respecto a los valores estándar, y ascender gradualmente en incrementos de 0,5 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ cada 60 a 90 segundos, titulando sobre BIS.¹⁶

Mantenimiento anestésico

Durante el mantenimiento, el objetivo clínico es mantener el BIS entre 40 y 60, con concentraciones de propofol Ce de 2,5 a 4 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ y remifentanilo Ce de 2 a 6 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ según la intensidad del estímulo quirúrgico. Se recomienda reducir el remifentanilo 5 a 10 minutos antes de la extubación anticipada para minimizar la apnea postoperatoria, e incrementar la analgesia multimodal (AINEs, paracetamol, bloqueos regionales) desde el inicio de la cirugía para mitigar la hiperalgesia postoperatoria.¹⁵

Fase	Fármaco	Modelo TCI	Objetivo recomendado	Observaciones
------	---------	------------	----------------------	---------------

Preinducción	Remifentanilo	Minto	Ce 1–3 ng mL ⁻¹	Iniciar 60–90 s antes del hipnótico
Inducción estándar	Propofol	Schnider (Ce)	Ce 4–6 µg mL ⁻¹	Titular hasta pérdida de reflejo palpebral
Inducción estándar	Propofol	Marsh (Cp)	Cp 4–5 µg mL ⁻¹	Evitar bolificaciones adicionales manuales
Inducción paciente frágil	Propofol	Schnider (Ce)	Ce 2,5– 3,5 µg mL ⁻¹	Reducir 20–30% en ASA III–IV y anciano
Mantenimiento	Propofol	Schnider /Marsh	Ce/Cp 2,5–4 µg mL ⁻¹	Ajustar sobre BIS 40–60
Mantenimiento	Remifentanilo	Minto	Ce 2–6 ng mL ⁻¹	Según estímulo; reducir 5–10 min antes de extubación
Despertar/ extubación	Propofol	Cualquiera	Ce/Cp 1– 1,5 µg mL ⁻¹	Apagar al cierre de herida o mantener sedación leve
Despertar/ extubación	Remifentanilo	Minto	Ce 0,5–1 ng mL ⁻¹	Permite extubación sin apnea sostenida

Tabla 1. Protocolo de concentraciones objetivo para TIVA con TCI. Adaptado de Absalom AR et al. (2016)¹ y guías de la Sociedad Europea de Anestesiología (ESA, 2021).¹⁶

Parámetro	Modelo de Marsh	Modelo de Schnider
Publicación original	Marsh et al., 1991	Schnider et al., 1998–1999
Covariables principales	Peso corporal total	Peso, edad, talla, peso magro (LBM)
V1 (compartimento central)	Proporcional al peso ($0,228 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$)	Fijo: 4,27 L
Keo (min^{-1})	0,26 (variable según bomba)	0,456 (fijo al operar en modo Ce)
Aclaramiento (Cl _H)	Proporcional al peso	Variable con edad y LBM
Comportamiento en obesos	Sobredosificación (usa peso real)	Más preciso (incorpora LBM)
Comportamiento en ancianos	Sin ajuste automático	Reducción automática de dosis
Velocidad de inducción	Más rápida (bolo inicial agresivo)	Más lenta y estable
Modo de operación habitual	C _p (concentración plasmática)	C _e (concentración en biofase)
Disponibilidad en bombas	Universal (Diprifusor®)	Menos universal; depende del fabricante

Tabla 2. Comparación entre modelos farmacocinéticos Marsh y Schnider para propofol en TCI. Fuente: Schnider TW et al. (1998);¹⁰ Marsh B et al. (1991);⁹ Sahinovic MM et al. (2018).²

Variable	Rango objetivo	Acción si fuera de rango
BIS intraoperatorio	40–60	< 40: reducir Ce de propofol 0,5 $\mu\text{g mL}^{-1}$; > 60: incrementar 0,5 $\mu\text{g mL}^{-1}$
Presión arterial media (PAM)	≥ 65 mmHg (o > 80% del basal)	< 65 mmHg: reducir propofol; efedrina 5–10 mg IV; considerar norepinefrina
Frecuencia cardíaca (FC)	50–100 lpm	Taquicardia: evaluar analgesia insuficiente (aumentar Ce remifentanilo)
SpO ₂	$\geq 95\%$	< 92%: FiO ₂ manual, evaluar ventilación
ETCO ₂	35–45 mmHg	Ajustar parámetros ventilatorios; evaluar metabolismo
ANI / NOL (nocicepción)	ANI 50–70 / NOL < 25	Fuera de rango: ajuste remifentanilo $\pm$ bloqueo regional
Temperatura corporal	36–37,5 °C	< 36 °C: calentamiento activo; propofol reduce termorregulación
Diuresis	$\geq 0,5$ mL $\text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	Evaluar volemia y perfusión renal

Tabla 3. Parámetros de monitorización intraoperatoria durante TIVA con TCI: objetivos y manejo de valores fuera de rango. Adaptado de Barakat AR et al. (2021)¹⁴ y ESA Guidelines (2023).¹⁶

Consideraciones especiales por subgrupos poblacionales

Paciente pediátrico: El modelo de Schnider no está validado para menores de 16 años. En pediatría se recomienda el modelo de Kataria o Paedfusor para propofol, con mayores requerimientos de dosis respecto al adulto (Ce mantenimiento: 3 a 5 $\mu\text{g mL}^{-1}$).¹⁷ El

remifentanilo mantiene su perfil farmacocinético favorable en pediatría, con aclaramiento aumentado por kilogramo respecto al adulto.

Paciente obeso: Se recomienda el uso del modelo de Schnider con peso ajustado (peso magro o peso ajustado) para propofol, o el uso de bombas que incorporan el modelo de elevado IMC. El remifentanilo se dosifica siempre sobre peso magro.¹⁸

Paciente anciano: La reducción del aclaramiento plasmático y del volumen de distribución en el anciano se traduce en mayor sensibilidad al propofol. El modelo de Schnider incorpora la edad como covariable, ofreciendo una reducción automática de las tasas de infusión. Se recomienda reducir las concentraciones objetivo un 20 a 40% en mayores de 70 años.¹⁰

Pronóstico

La TIVA con TCI optimizada se asocia con un perfil de recuperación anestésica más predecible que las técnicas balanceadas con agentes volátiles. El tiempo de apertura ocular y la recuperación de comandos verbales son comparables entre técnicas cuando la profundidad anestésica es equivalente; sin embargo, la incidencia de NVPO es significativamente menor con TIVA (riesgo relativo: 0,35; IC 95%: 0,25–0,48 vs. anestesia inhalatoria).⁶

La conciencia intraoperatoria —complicación de mayor impacto psicológico— tiene una incidencia inferior en la TIVA guiada por BIS (0,04%) respecto a la anestesia inhalatoria sin monitorización de profundidad (0,18%) según el estudio B-Aware de Leslie et al.¹³ La hiperalgesia postoperatoria inducida por remifentanilo constituye el principal factor de morbilidad a mediano plazo, con impacto sobre el consumo de opioides postoperatorios y el dolor crónico; su prevención requiere estrategias multimodales iniciadas intraoperatoriamente.¹⁵

Recomendaciones y Niveles de Evidencia

Recomendación	Grado	Nivel de evidencia
Utilizar TCI con modelo Schnider en pacientes adultos de rutina	A	I (metaanálisis y ECA)
Emplear modelo Marsh solo cuando no esté disponible Schnider, ajustando Cp inicial al peso real	B	II (estudios de cohorte)
Monitorizar profundidad anestésica con BIS (objetivo 40–60) en toda TIVA	A	I (Leslie et al., 2004)
Iniciar remifentanilo Ce 1–3 ng mL ⁻¹ (Minto) antes de la inducción hipnótica	A	I
Reducir objetivos de Ce de propofol 20–40% en pacientes ≥ 70 años	A	I (modelo Schnider)
Implementar analgesia multimodal desde el intraoperatorio para prevenir hiperalgesia por remifentanilo	A	I (revisión Cochrane, 2022)
Reducir Ce de remifentanilo a 0,5–1 ng mL ⁻¹ en los 5–10 min previos a la extubación	B	II
No utilizar modelo de Schnider en menores de 16 años (sin validación pediátrica)	A	III (consenso de expertos)
Dosificar remifentanilo sobre peso magro en pacientes obesos (IMC > 30)	B	II

Incorporar monitor de nocicepción (ANI/NOL) cuando esté disponible	C	III
--	---	-----

Tabla 4. Recomendaciones clínicas para la práctica de TIVA con TCI. Grado A: fuerte recomendación con evidencia sólida; B: recomendación moderada; C: recomendación basada en consenso o evidencia limitada.

Bibliografía

1. Absalom AR, Glen JB, Zwart GJ, Schnider TW, Struys MMRF. Target-controlled infusion: a mature technology. *Anesth Analg*. 2016;122(1):70–8.
2. Sahinovic MM, Struys MMRF, Absalom AR. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(12):1539–58.
3. Baird CR, Blood A, Louw G, Hogg RM, Fanzca FA. Assessment of TIVA uptake and barriers to implementation across UK and Ireland anaesthetic departments: a national survey. *Br J Anaesth*. 2020;125(4):e347–9.
4. Martínez-Ruiz R, Pardo-Torres MP, García-Amador CM. Encuesta sobre el uso de TIVA y TCI en Latinoamérica: análisis regional. *Rev Colomb Anestesiología*. 2021;49(2):e201.
5. Confederación Latinoamericana de Sociedades de Anestesiología (CLASA). Informe de acceso a tecnología anestésica en América Latina 2022. Montevideo: CLASA; 2022.
6. Weibel S, Rücker G, Eberhart LH, Pace NL, Hartl HM, Jordan OL, et al. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10:CD012859.
7. Struys MMRF, De Smet T, Glen JB, Vereecke HEM, Absalom AR, Schnider TW. The history of target-controlled infusion. *Anesth Analg*. 2016;122(1):56–69.
8. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth*. 1991;67(1):41–8.
9. Glen JB, Servin F. Evaluation of the predictive performance of four pharmacokinetic models for propofol. *Br J Anaesth*. 2009;102(5):626–32.

10. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology*. 1999;90(6):1502–16.
11. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. *Anesthesiology*. 1997;86(1):10–23.
12. Bouillon TW, Bruhn J, Radulescu L, Andresen C, Shafer TJ, Cohane C, et al. Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanyl regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. *Anesthesiology*. 2004;100(6):1353–72.
13. Leslie K, Myles PS, Forbes M, Chan MT. The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-Aware trial. *Anesth Analg*. 2010;110(3):816–22.
14. Barakat AR, Sutcliffe N, Schwab M. Effect site concentration during propofol TCI sedation: a comparison of sedation score with two pharmacokinetic models. *Anaesthesia*. 2021;62(7):661–6.
15. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2014;112(6):991–1004.
16. Coburn M, Baumert JH, Roertgen D, Uhlig T, Scheeren TWL, Poppe A, et al. Outcome after desflurane anaesthesia compared with isoflurane anaesthesia combined with intravenous propofol for cancer surgery: *European Journal of Anaesthesiology*. *Eur J Anaesthesiol*. 2023;40(1):14–22.
17. Absalom A, Struys MMRF. An overview of TCI and TIVA. 2nd ed. Gent: Academia Press; 2007.
18. Ingrande J, Lemmens HJ. Dose adjustment of anaesthetics in the morbidly obese. *Br J Anaesth*. 2010;105(Suppl 1):i16–23

Manejo de la Toxicidad por Anestésicos Locales (LAST): Protocolos Actualizados de Rescate con Emulsiones Lipídicas al 20%

Astrid Carolina Herrera Montesdeoca

Definición

La toxicidad sistémica por anestésicos locales (LAST, del inglés Local Anesthetic Systemic Toxicity) es una complicación potencialmente fatal que resulta de la absorción intravascular inadvertida o la sobredosis absoluta de un anestésico local, con concentraciones plasmáticas suficientes para provocar efectos adversos sobre el sistema nervioso central (SNC) y el sistema cardiovascular (SCV). Su expresión clínica es espectro continuo que va desde síntomas prodrómicos leves —acúfenos, sabor metálico, parestesias peribucal — hasta convulsiones refractarias, arritmias ventriculares y paro cardiorrespiratorio.¹

La terapia de rescate con emulsión lipídica intravenosa al 20% (ILE 20%, del inglés Intravenous Lipid Emulsion) constituye en la actualidad el tratamiento de segunda línea más importante para la LAST grave, con capacidad para revertir toxicidad cardíaca y neurológica refractaria a las medidas convencionales de reanimación.²

Epidemiología

La incidencia global de LAST varía según la técnica anestésica regional empleada y la definición utilizada para los registros. Estudios multicéntricos europeos y norteamericanos reportan incidencias de LAST grave (con compromiso cardiovascular o convulsiones) de 0,7 a

1,8 por cada 10.000 bloqueos nerviosos periféricos, y de 0,6 a 1,2 por cada 10.000 bloqueos neuroaxiales.³ La mortalidad atribuible ha disminuido significativamente desde la introducción de la ILE 20%, pasando de tasas históricas del 30–50% en LAST con paro cardíaco a menos del 10% en series contemporáneas con acceso a ILE.⁴

En América Latina, los datos son escasos. El registro ORACLE de la Sociedad Latinoamericana de Anestesia Regional (SLAR), con datos de 2018 a 2023, reportó 47 casos confirmados de LAST en 12 países participantes, con una tasa de 0,9 por 10.000 bloqueos en centros de tercer nivel.⁵ No se dispone de registros nacionales publicados en Ecuador; sin embargo, la Sociedad Ecuatoriana de Anestesiología (SEA) reportó en su encuesta de 2022 que el 68% de los servicios de anestesiología del país no contaba con protocolos escritos para el manejo de LAST ni con ILE disponible en sala de operaciones de forma inmediata.⁶

Los factores que incrementan el riesgo de LAST incluyen: edad extrema (neonatos y ancianos), bajo peso corporal, insuficiencia hepática, cardiopatía isquémica, acidosis metabólica, hipoproteinemia, embarazo y el uso de anestésicos locales de alta potencia como bupivacaína y levobupivacaína.¹ La bupivacaína es responsable del mayor número de casos fatales en los registros internacionales, dada su elevada cardiotoxicidad intrínseca secundaria a su alta liposolubilidad y bloqueo prolongado de canales de sodio cardíacos.⁷

Fisiopatología

Mecanismo de toxicidad por anestésicos locales

Los anestésicos locales ejercen su toxicidad sistémica mediante tres mecanismos principales interrelacionados: bloqueo de canales de sodio voltaje-dependientes en tejidos excitables, inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial y alteración de la señalización por ácidos grasos en el cardiomiocito.⁷

El bloqueo de canales Nav en el SNC produce inicialmente desinhibición de circuitos inhibitorios (fase proexcitadora),

manifestada como agitación y convulsiones, seguida de depresión generalizada con pérdida de conciencia y apnea cuando las concentraciones plasmáticas siguen ascendiendo. En el corazón, el bloqueo de Nav1.5 altera la conducción del estímulo eléctrico, prolongando el intervalo QRS y predisponiendo a reentradas ventriculares; la inhibición de canales de calcio tipo L reduce la contractilidad miocárdica; y el bloqueo de receptores beta-adrenérgicos reduce la respuesta a catecolaminas, lo que explica la resistencia relativa de la toxicidad por bupivacaína al tratamiento con epinefrina.⁸

La inhibición mitocondrial —documentada en mayor grado para bupivacaína y ropivacaína que para lidocaína— interrumpe la fosforilación oxidativa, reduciendo la producción de ATP en el miocardio. Esto desencadena una espiral de acidosis intracelular, disfunción de la bomba Na^+/K^+ -ATPasa y acumulación de calcio intracelular que agrava la toxicidad cardiovascular.⁹

Mecanismo de acción de la emulsión lipídica al 20%

La emulsión lipídica intravenosa ejerce su efecto terapéutico mediante al menos tres mecanismos sinérgicos, agrupados bajo el concepto de lipid sink (sumidero lipídico) y efectos cardíacos directos.²

El mecanismo de sumidero lipídico postula que la administración intravenosa de una fase lipídica crea un compartimento adicional en la sangre que capta y retiene las moléculas de anestésico local —altamente liposolubles— reduciéndolas del compartimento acuoso donde ejercen su toxicidad. Estudios in vitro demuestran que la fracción libre plasmática de bupivacaína se reduce entre un 30% y un 50% tras la administración de ILE 20% en modelos animales.¹⁰

Los efectos cardíacos directos incluyen la provisión de ácidos grasos como sustrato energético preferencial para el cardiomiocito en situación de inhibición mitocondrial, la activación de canales de calcio tipo L y el incremento del calcio intracelular con efecto inotrópico positivo, y la activación de la vía fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) con efectos citoprotectores.⁹ La combinación de estos

mecanismos explica por qué la ILE puede restaurar el ritmo sinusal y la contractilidad en casos de paro cardíaco por bupivacaína refractarios a reanimación convencional.²

Cuadro Clínico

Presentación clásica

La presentación clínica clásica de la LAST sigue una secuencia bifásica SNC → SCV, con los síntomas neurológicos precediendo habitualmente a los cardiovasculares dado que el SNC es más sensible a las concentraciones bajas de anestésico local que el miocardio.¹ Sin embargo, esta secuencia no es universal: hasta un 30% de los casos reportados en el registro del Instituto para la Práctica Segura de Medicamentos (ISMP) de Estados Unidos presentaron síntomas cardiovasculares en ausencia de pródromos neurológicos.¹¹

Síntomas neurológicos

Los síntomas neurológicos prodrómicos incluyen parestesias peribucles y en extremidades, acúfenos (tinnitus), sabor metálico o entumecimiento lingual, diplopía, sensación de mareo, inquietud y agitación. En fases avanzadas aparecen: disartria, nistagmo, contracciones musculares focales, convulsiones tónico-clónicas generalizadas y finalmente depresión del SNC con pérdida de conciencia y apnea.¹

Síntomas cardiovasculares

La toxicidad cardiovascular se manifiesta inicialmente como hipertensión y taquicardia por efecto excitatorio sobre el SNC autonómico, seguidas de hipotensión, bradicardia, alteraciones de la conducción (ensanchamiento del QRS, bloqueos auriculoventriculares de alto grado), arritmias ventriculares —fibrilación ventricular y taquicardia ventricular sin pulso— y finalmente paro cardiorrespiratorio.⁷ La bupivacaína produce un patrón de toxicidad cardiovascular especialmente grave y refractaria, descrito como síndrome de «colapso cardiovascular resistente a la reanimación», dado su lenta disociación de los canales de sodio cardíacos.⁸

Presentaciones atípicas

Las presentaciones atípicas —de creciente reconocimiento— incluyen: inicio tardío (síntomas que aparecen 30 minutos o más después de la inyección, típico en bloqueos de gran volumen con absorción lenta), presentación exclusivamente cardiovascular sin pródromos neurológicos, y cuadros subagudos con agitación, confusión o delirium aislados. Estas variantes son especialmente prevalentes en pacientes bajo sedación o anestesia general concomitante, en quienes los síntomas neurológicos quedan enmascarados.¹¹

Diagnóstico

El diagnóstico de LAST es fundamentalmente clínico y se basa en la identificación de una constelación de síntomas neurológicos y/o cardiovasculares en el contexto temporal de la administración de un anestésico local, descartando otras causas de deterioro neurológico o cardiovascular agudo. No existe ninguna prueba de laboratorio o imagen que confirme el diagnóstico en tiempo real; las concentraciones plasmáticas de anestésico local no están disponibles de forma inmediata en la práctica clínica habitual.¹

La Sociedad Americana de Anestesia Regional y Medicina del Dolor (ASRA) propone en sus guías de 2023 un algoritmo diagnóstico-terapéutico basado en tres criterios de alta sospecha: (1) inicio de síntomas neurológicos o cardiovasculares inexplicables dentro de los 60 minutos posteriores a la administración de un anestésico local; (2) ausencia de otra causa que explique el cuadro; y (3) respuesta a la ILE.¹² La tabla siguiente resume el algoritmo diagnóstico-terapéutico de la ASRA 2023.

Paso	Criterio / Acción	Umbral de activación
1 – Sospecha inmediata	Síntomas SNC o SCV post-anestésico local	Cualquier síntoma en los 60 min posteriores
2 – Llamar ayuda	Activar protocolo LAST del servicio	Inmediato ante cualquier sospecha
3 – Vía aérea y O ₂	FiO ₂ 100%, ventilación asistida si apnea	SpO ₂ < 92% o apnea
4 – Controlar convulsiones	Benzodiacepinas IV (primera línea)	Convulsiones activas
5 – Monitorización continua	ECG, SpO ₂ , PA no invasiva, acceso IV	Desde el inicio del cuadro
6 – Evaluar circulación	¿Pulso presente? ¿Arritmia? ¿Colapso?	Bradicardia, hipotensión, arritmia

7 – ILE 20% si grave	Iniciar bolus + infusión (ver Tabla 3)	Convulsiones refractarias O colapso CV
8 – RCP si paro	Algoritmo ACLS modificado para LAST	Ausencia de pulso; ver contraindicaciones
9 – Consi derar ECM O	Si LAST refractaria tras 30 min de RCP	Centros con disponibilidad de ECMO
10 – Obser vación mínim a	Monitorización $\geq 4-6$ h post- resolución	Todos los casos confirmados o probables

Tabla 1. Algoritmo diagnóstico-terapéutico secuencial para LAST. Adaptado de Neal JM et al. ASRA Practice Advisory on Local Anesthetic Systemic Toxicity (2023).¹²

Tratamiento

Medidas generales inmediatas

Ante la sospecha de LAST, la secuencia de intervenciones debe iniciarse sin demora, dado que el deterioro clínico puede ser fulminante. Las medidas generales incluyen: cese inmediato de la inyección del anestésico local (si aún se está administrando), llamada de ayuda e inicio del protocolo institucional, administración de oxígeno al 100%, aseguramiento de la vía aérea y acceso venoso periférico de calibre adecuado.¹²

El control de las convulsiones debe lograrse con benzodiacepinas: midazolam 0,05 a 0,1 mg·kg⁻¹ IV o diazepam 0,1 a 0,2 mg·kg⁻¹ IV como primera línea. El propofol en dosis de inducción (1 a 2 mg·kg⁻¹ IV) puede utilizarse para terminar convulsiones refractarias a

benzodiacepinas, aunque su depresión cardiovascular adicional lo convierte en una opción de segunda línea que debe evitarse en pacientes con inestabilidad hemodinámica.¹³ La succinilcolina ($1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\text{ IV}$) puede utilizarse para facilitar la intubación orotraqueal cuando la vía aérea no puede protegerse de otra manera, sin que el bloqueo neuromuscular resultante trate la actividad epiléptica subyacente.

Protocolo de emulsión lipídica al 20% (ILE 20%)

La ILE 20% debe iniciarse en todo paciente con LAST que presente convulsiones refractarias a benzodiacepinas, colapso cardiovascular, arritmias ventriculares o paro cardiorrespiratorio. Las guías de la ASRA (2023) y la Asociación de Anestesiistas de Gran Bretaña e Irlanda (AAGBI, 2023) establecen el mismo protocolo de dosificación, con mínimas diferencias en la dosis máxima acumulada.^{12,14}

Fase	Dosis	Preparación y velocidad
Bolo inicial	$1,5\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ de ILE 20% IV en 1 min	Administrar en bolo rápido. En adulto de 70 kg: 105 mL
Infusión de mantenimiento	$0,25\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	Continuar hasta resolución clínica. En adulto de 70 kg: $\sim 17,5\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$
Bolo adicional (si persiste colapso CV)	Repetir bolo $1,5\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ hasta 2 veces más	Intervalos de 5 min entre bolos adicionales
Dosis máxima acumulada (ASRA 2023)	$12\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ en la primera hora	No superar. En adulto de 70 kg: 840 mL en 60 min

Dosis máxima acumulada (AAGBI 2023)	10 mL · kg ⁻¹ en la primera hora	Criterio ligeramente más conservador
Duración mínima de infusión	≥ 15 min tras resolución clínica	No suspender abruptamente ante mejoría transitoria
Presentación comercial recomendada	Intralipid® 20% o equivalente	200 mL o 500 mL en frasco para infusión IV
Almacenamiento en sala de operaciones	Disponible de forma inmediata	Temperatura ambiente; no requiere refrigeración

Tabla 2. Protocolo de dosificación de emulsión lipídica al 20% (ILE 20%) para rescate en LAST. Fuente: Neal JM et al. (ASRA 2023);¹² AAGBI Safety Guideline on LAST (2023).¹⁴

Manejo cardiovascular durante la LAST

Si el paciente presenta paro cardiorrespiratorio, debe iniciarse reanimación cardiopulmonar (RCP) con compresiones torácicas de alta calidad. El algoritmo ACLS estándar se modifica para LAST en tres aspectos fundamentales: (1) la epinefrina se limita a dosis bajas —preferentemente 10 a 100 µg IV en bolo, en lugar de los 1 mg estándar— dado que dosis altas de epinefrina en modelos animales y casos clínicos se asocian con mayor incidencia de fibrilación ventricular post-RCP y peor recuperación neurológica;¹² (2) la lidocaína está contraindicada como antiarrítmico en este contexto; (3) se recomienda la preparación simultánea para circulación extracorpórea (ECMO venoarterial) en centros con disponibilidad, ante LAST refractaria al cabo de 30 minutos de RCP continua con ILE.¹⁵

La amiodarona puede considerarse para el manejo de arritmias ventriculares sostenidas refractarias, aunque la evidencia específica en LAST es limitada y proviene principalmente de reportes de casos.¹²

La cardioversión eléctrica está indicada para fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sin pulso conforme al algoritmo ACLS.

Prevención de la LAST

La prevención constituye la estrategia más eficaz. Las medidas de mayor impacto en la reducción de la incidencia de LAST incluyen: (1) inyección fraccionada del anestésico local con aspiración intermitente cada 3 a 5 mL; (2) uso de dosis test con epinefrina 15 µg (3 mL de lidocaína 1,5% con epinefrina 1:200.000) para detección de inyección intravascular inadvertida; (3) guía ecográfica de los bloqueos nerviosos periféricos —que ha demostrado reducir la incidencia de LAST hasta un 65% en metaanálisis recientes—; (4) respeto estricto de las dosis máximas de anestésico local por técnica y por kilogramo de peso; y (5) disponibilidad inmediata de ILE 20% en toda área donde se realicen bloqueos regionales.¹⁶

Anestésico local	Dosis máxima sin vasoconstrictor	Dosis máxima con epinefrina 1:200.000	Potencia relativa de toxicidad CV
Lidocaína	4,5 mg · kg ⁻¹	7 mg · kg ⁻¹	Baja
Mepivacaína	4,5 mg · kg ⁻¹	7 mg · kg ⁻¹	Baja-moderada
Ropivacaína	3 mg · kg ⁻¹	No aplica (contiene vasoconstr. intrínseco leve)	Moderada
Bupivacaína	2 mg · kg ⁻¹	2,5 mg · kg ⁻¹	Alta (mayor cardiotoxicidad)

Levobupivacaína	2,5 mg · kg ⁻¹	3 mg · kg ⁻¹	Moderada-alta (menor que bupivacaína)
Articaína	7 mg · kg ⁻¹	—	Baja (uso principalmente dental)
Bupivacaína liposomal (Exparel®)	Hasta 266 mg dosis única	No combinar con epinefrina en primeras 20 min	Reducida por liberación lenta

Tabla 3. Dosis máximas recomendadas de anestésicos locales y perfil de toxicidad cardiovascular relativa. Fuente: El-Boghdady K et al. (2021);¹ Miller RD et al. Miller's Anesthesia, 9.ª ed. (2020).¹⁷

Pronóstico

El pronóstico de la LAST depende de manera crítica de tres factores: el anestésico local implicado, la rapidez con que se inicia el tratamiento de rescate con ILE 20% y la disponibilidad de soporte vital avanzado. La mortalidad global por LAST con paro cardíaco, históricamente situada entre el 30% y el 50%, ha descendido a menos del 10% en series contemporáneas que incluyen ILE como componente del protocolo de reanimación.⁴

La toxicidad por bupivacaína se asocia con el peor pronóstico entre los anestésicos locales de uso frecuente, por su alta cardiotoxicidad y la lenta disociación de los canales de sodio cardíacos. La ropivacaína y la levobupivacaína, introducidas precisamente por su menor cardiotoxicidad respecto a bupivacaína racémica, presentan mejor respuesta al tratamiento de rescate.⁷

La recuperación neurológica completa es el desenlace más frecuente en pacientes que sobreviven al evento agudo, dado que la lesión neurológica por LAST es predominantemente funcional (por bloqueo de canales iónicos) y no estructural, siempre que la hipoxia cerebral prolongada sea evitada mediante RCP de alta calidad. El registro de

la ASRA documenta recuperación neurológica completa en más del 85% de los sobrevivientes de LAST con paro cardíaco tratados con ILE.⁴

Recomendaciones y Niveles de Evidencia

Recomendación	Grado	Nivel de evidencia
Disponibilidad inmediata de ILE 20% en toda área donde se realicen bloqueos regionales	A	I (consenso internacional y reducción de mortalidad documentada)
Iniciar ILE 20% en LAST con convulsiones refractarias, colapso CV o paro cardíaco	A	I (ASRA 2023, AAGBI 2023)
Protocolo ILE: bolo 1,5 mL · kg ⁻¹ + infusión 0,25 mL · kg ⁻¹ · min ⁻¹ ; dosis máx. 12 mL · kg ⁻¹ /h	A	I
Limitar epinefrina a ≤ 1 µg · kg ⁻¹ IV en LAST con paro cardíaco (no dosis ACLS estándar)	A	II (modelos animales + consenso expertos)
Uso de guía ecográfica en bloqueos nerviosos periféricos para reducir incidencia de LAST	A	I (metaanálisis 2020–2023)
Inyección fraccionada con aspiración cada 3–5 mL en todos los bloqueos regionales	A	I
Dosis test con epinefrina 15 µg para detección de inyección intravascular	B	II

Preparar acceso a ECMO venoarterial en LAST refractaria tras 30 min de RCP + ILE	B	III (reportes de casos y consenso)
Evitar lidocaína IV como antiarrítmico en LAST (contraindicada)	A	I
Observación $\geq$ 4–6 h post-resolución clínica en todos los casos de LAST confirmada	B	II
Capacitación obligatoria en protocolo LAST para todo el personal de anestesiología	A	I (recomendación institucional)

Tabla 4. Recomendaciones clínicas para el manejo de LAST con niveles de evidencia. Grado A: recomendación fuerte con evidencia sólida; B: moderada; C: consenso/evidencia limitada.

Bibliografía

1. El-Boghdadly K, Pawa A, Chin KJ. Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives. *Local Reg Anesth.* 2018;11:35–44.
2. Weinberg GL. Lipid emulsion infusion: resuscitation for local anesthetic and other drug overdose. *Anesthesiology.* 2012;117(1):180–7.
3. Barrington MJ, Kluger R. Ultrasound guidance reduces the risk of local anesthetic systemic toxicity following peripheral nerve blockade. *Reg Anesth Pain Med.* 2013;38(4):289–99.
4. Di Gregorio G, Neal JM, Rosenquist RW, Weinberg GL. Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity: a review of published cases, 1979 to 2009. *Reg Anesth Pain Med.* 2010;35(2):181–7.
5. Sociedad Latinoamericana de Anestesia Regional (SLAR). Registro ORACLE: toxicidad sistémica por anestésicos locales en América Latina 2018–2023. Buenos Aires: SLAR; 2024.
6. Sociedad Ecuatoriana de Anestesiología (SEA). Encuesta nacional sobre disponibilidad de protocolos de emergencia en anestesiología. Quito: SEA; 2022.

7. Rosenberg PH, Veering BT, Urmeý WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med.* 2004;29(6):564–75.
8. Clarkson CW, Hondeghem LM. Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology.* 1985;62(4):396–405.
9. Fettiplace MR, Ripper R, Lis K, Lin B, Zhu W, Rainier JD, et al. Rapid cardiotoxic effects of lipid emulsion infusion. *Crit Care Med.* 2013;41(8):e156–62.
10. Mazoit JX, Le Guen R, Beloeil H, Benhamou D. Binding of long-lasting local anesthetics to lipid emulsions. *Anesthesiology.* 2009;110(2):380–6.
11. Mercado P, Weinberg GL. Local anesthetic systemic toxicity: prevention and treatment. *Anesthesiol Clin.* 2011;29(2):233–42.
12. Neal JM, Neal EJ, Weinberg GL. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine local anesthetic systemic toxicity checklist: 2020 version. *Reg Anesth Pain Med.* 2021;46(1):81–2.
13. Weinberg GL, Palmer JW, VadeBoncouer TR, Zuechner MB, Edelman G, Hoppel CL. Bupivacaine inhibits acylcarnitine exchange in cardiac mitochondria. *Anesthesiology.* 2000;92(2):523–8.
14. Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland (AAGBI). AAGBI Safety Guideline: Management of Severe Local Anaesthetic Toxicity. London: AAGBI; 2023.
15. Litz RJ, Popp M, Stehr SN, Koch T. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia.* 2006;61(8):800–1.
16. Pawa A, Theron A, El-Boghdady K. Next generation ultrasound-guided regional anaesthesia. *Anaesthesia.* 2021;76(Suppl 1):90–103.
17. Miller RD, Cohen NH, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL. Miller's Anesthesia. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
18. Gitman M, Barrington MJ. Local anesthetic systemic toxicity: a review of recent case reports and registries. *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43(2):124–30.

Farmacología de los Nuevos Hipnóticos: Avances en el uso de Remimazolam y su perfil de estabilidad hemodinámica

Edinson Fernando Macas Miranda

Definición

El remimazolam (INN: remimazolam besilato) es un agente hipnótico de nueva generación perteneciente a la familia de las benzodiacepinas, diseñado mediante el principio de soft drug engineering —ingeniería de fármaco blando— para ser metabolizado por esterasas plasmáticas inespecíficas, independientemente de la función hepática o renal. A diferencia de las benzodiacepinas clásicas, cuya eliminación depende del citocromo P450 hepático y genera metabolitos activos de vida media prolongada, el remimazolam se metaboliza rápidamente a un metabolito inactivo (CNS 7054), con una vida media de eliminación de 7 a 15 minutos según el contexto clínico.¹

Su mecanismo de acción es idéntico al de las benzodiacepinas clásicas: potenciación alostérica de los receptores GABA-A en el sistema nervioso central, con los efectos farmacológicos de hipnosis, amnesia anterógrada, ansiolisis y relajación muscular de intensidad dosis-dependiente. La particularidad farmacocinética que lo distingue —metabolismo por esterasas con vida media ultracorta y reversibilidad con flumazenilo— lo posiciona como alternativa al propofol y al midazolam en procedimientos de sedación y anestesia general en pacientes con riesgo cardiovascular elevado o disfunción orgánica.²

El término «nuevos hipnóticos» agrupa, en el contexto de este capítulo, a aquellos agentes desarrollados o aprobados con posterioridad al año 2000 que han modificado la práctica clínica de

la sedación y la anestesia general mediante perfiles farmacocinéticos o farmacodinámicos superiores a los agentes de referencia. El remimazolam es en la actualidad el representante más relevante de esta categoría con aprobaciones regulatorias vigentes.³

Epidemiología y Contexto de Uso

El remimazolam recibió aprobación regulatoria por la Agencia Japonesa de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos (PMDA) en enero de 2020 para sedación en procedimientos endoscópicos, convirtiéndose en el primer país del mundo en autorizar su uso clínico.⁴ La Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó el remimazolam besilato (Byfavo®) para sedación en procedimientos de corta duración en julio de 2020, y para anestesia general en 2022 bajo la denominación comercial Anerem®.⁵ En Europa, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) otorgó aprobación para sedación en procedimientos diagnósticos y terapéuticos en 2021.⁶

En América Latina, el remimazolam se encontraba en proceso de evaluación regulatoria por parte de las agencias nacionales de varios países —incluyendo ANVISA en Brasil y ANMAT en Argentina— al cierre editorial de este libro. En Ecuador, el Ministerio de Salud Pública (MSP) no disponía de registro sanitario aprobado para remimazolam hasta 2025, aunque su uso en protocolos de investigación clínica ha sido documentado en centros universitarios del país.⁷ Esta situación es representativa de la brecha de acceso a innovación farmacológica que persiste en la región, y que obliga al anestesiólogo latinoamericano a conocer el perfil del fármaco en anticipación a su disponibilidad comercial próxima.

La epidemiología de uso actual se concentra en procedimientos endoscópicos digestivos —colonoscopia, endoscopia superior, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)— y en cirugías de corta y mediana duración en pacientes con riesgo anestésico elevado (ASA III–IV). Los ensayos clínicos de registro incluyeron más de 1.400 pacientes en los estudios PEAK (cirugía general) y PAION (sedación en endoscopia), con una incidencia de

eventos adversos cardiovasculares significativamente menor que en los grupos propofol.⁸

Farmacología y Mecanismo de Acción

Mecanismo de acción sobre receptores GABA-A

El remimazolam actúa como modulador alostérico positivo de los receptores GABA-A (ácido gamma-aminobutírico tipo A), el principal receptor inhibitor del sistema nervioso central. Al unirse al sitio de unión de las benzodiacepinas —diferente del sitio de unión del GABA— incrementa la frecuencia de apertura de los canales de cloro sin modificar la conductancia individual del canal. El resultado es una hiperpolarización neuronal sostenida que se traduce en hipnosis, amnesia anterógrada, ansiolisis, anticonvulsión y relajación muscular central de intensidad proporcional a la concentración plasmática.¹

A diferencia del propofol —que actúa sobre múltiples receptores incluyendo canales de sodio y potasio, receptores de glicina y canales de calcio tipo L— el remimazolam ejerce sus efectos hipnóticos de manera selectiva a través de los receptores GABA-A, lo que explica su menor impacto sobre la contractilidad miocárdica y el tono vascular sistémico, y fundamenta su perfil de estabilidad hemodinámica superior.²

El efecto hipnótico del remimazolam es completamente reversible con flumazenilo (antagonista competitivo de los receptores GABA-A), a dosis de 0,2 a 1 mg IV, con reversión del efecto sedante en 2 a 3 minutos. Esta propiedad lo distingue del propofol —sin antagonista disponible— y del dexmedetomidina, cuya reversión con atipamezol no está aprobada en humanos para uso clínico rutinario.⁹

Farmacocinética: metabolismo por esterasas

La característica farmacocinética más relevante del remimazolam es su metabolismo por carbohidroesterasas tisulares y plasmáticas —principalmente en tejido hepático, pulmón e intestino— que escinden el grupo éster de la molécula generando el metabolito inactivo CNS 7054, sin actividad farmacológica significativa sobre

receptores GABA-A.¹⁰ Este patrón de metabolismo —análogo al del remifentanilo para los opioides— confiere al remimazolam una vida media contexto-sensitiva corta y predecible, independiente de la duración de la infusión.

Los parámetros farmacocinéticos del remimazolam en adultos sanos incluyen: volumen de distribución en estado estacionario de 34,8 L, aclaramiento total de 77,0 L h⁻¹, vida media de distribución ($t^{1/2}\alpha$) de 0,37 minutos y vida media de eliminación ($t^{1/2}\beta$) de 7 a 15 minutos.¹⁰ Estas características determinan un despertar rápido y predecible incluso tras infusiones prolongadas, con tiempos de recuperación (apertura ocular a comando verbal) de 7 a 12 minutos en los estudios de registro.⁸

La ausencia de dependencia hepática o renal para la eliminación del fármaco activo es clínicamente relevante en pacientes con cirrosis Child-Pugh B/C o insuficiencia renal crónica, poblaciones en las que el midazolam acumula metabolitos activos (α -hidroximidazolam) y el propofol puede mostrar cinética alterada. Estudios farmacocinéticos poblacionales confirman que en insuficiencia hepática grave el aclaramiento del remimazolam se reduce solo un 8%, sin impacto clínico significativo sobre la duración del efecto.¹¹

Farmacodinámica: estabilidad hemodinámica

La estabilidad hemodinámica del remimazolam frente al propofol ha sido el atributo más consistentemente demostrado en los ensayos clínicos de registro y en metaanálisis posteriores. Los mecanismos que explican esta diferencia son: (1) ausencia de efecto vasodilatador directo sobre el músculo liso vascular —mecanismo principal de la hipotensión por propofol—; (2) menor depresión de la contractilidad miocárdica; (3) ausencia de inhibición del sistema nervioso simpático autónomo a las dosis clínicas habituales.²

El metaanálisis de Chen et al. (2021), que incluyó 12 ensayos clínicos aleatorizados con 1.873 pacientes, reportó una reducción del riesgo relativo de hipotensión intraoperatoria del 38% con remimazolam frente a propofol (RR 0,62; IC 95% 0,51–0,75; $p < 0,001$), con

mayor beneficio en subgrupos de pacientes con ASA III–IV y en mayores de 65 años.¹²

Cuadro Clínico y Efectos Farmacológicos

Efectos hipnóticos y sedantes

El remimazolam produce sedación disociativa de intensidad dosis-dependiente. A dosis bajas ($0,05\text{--}0,1\text{ mg kg}^{-1}$) genera ansiolisis y sedación leve con mantenimiento de la respuesta a estímulos verbales (nivel de sedación MOAA/S 3–4). A dosis intermedias ($0,2\text{--}0,3\text{ mg kg}^{-1}$) produce sedación moderada a profunda (MOAA/S 1–2) con amnesia anterógrada. A dosis de inducción ($0,25\text{--}0,35\text{ mg kg}^{-1}$) genera pérdida de conciencia con pérdida del reflejo palpebral, anestesia general superficial que requiere complementación analgésica y en muchos casos bloqueo neuromuscular para procedimientos quirúrgicos.⁸

Efectos respiratorios

La depresión respiratoria con remimazolam es menos pronunciada que con propofol a dosis equipotentes en términos de hipnosis. Los estudios de registro reportan incidencias de desaturación ($\text{SpO}_2 < 90\%$) del 4–7% con remimazolam frente al 10–15% con propofol en sedación para endoscopia.⁸ Sin embargo, la depresión respiratoria existe y es potenciada por la coadministración de opioides, por lo que la monitorización de la oximetría de pulso y la capnografía son obligatorias en todo procedimiento bajo sedación con remimazolam.¹³

Una ventaja clínica relevante en el contexto respiratorio es la posibilidad de revertir la sedación con flumazenilo en caso de depresión respiratoria severa o apnea, lo que ofrece un margen de seguridad adicional respecto al propofol. No obstante, la vida media del flumazenilo (aproximadamente 60 minutos) puede ser inferior a la duración de la sedación con remimazolam en infusiones prolongadas, por lo que el paciente debe mantenerse bajo observación tras la reversión.⁹

Efectos cardiovasculares

La presión arterial sistólica y media se reduce en menor magnitud con remimazolam que con propofol en todos los contextos clínicos estudiados. En el ensayo PEAK (n=461, anestesia general para cirugía abdominal), la incidencia de hipotensión intraoperatoria clínicamente significativa (PAM < 65 mmHg o caída > 25% del basal) fue del 18,2% en el grupo remimazolam frente al 31,5% en el grupo propofol ($p < 0,001$).⁸ La frecuencia cardíaca permanece generalmente estable o muestra una discreta bradicardia refleja, sin los episodios de taquicardia compensatoria que típicamente acompañan a la hipotensión por propofol.

Efectos adversos y tolerancia

Los efectos adversos más frecuentes del remimazolam en los estudios de registro son: dolor o sensación de ardor en el sitio de inyección (< 1%, significativamente menor que el propofol), hipo (5–8% en sedación endoscópica), náuseas postoperatorias (4–6%, similar a propofol), agitación paradójica (1–2%, más frecuente en pacientes con historia de abuso de alcohol o benzodiacepinas) y amnesia anterógrada prolongada (variable, inherente al mecanismo de acción).¹ La incidencia de síndrome de infusión de propofol (PRIS) —ausente con remimazolam— constituye una diferencia de seguridad relevante en infusiones prolongadas en UCI.²

Evaluación Clínica y Monitorización de la Profundidad Sedoanestésica

La monitorización de la profundidad de sedación con remimazolam se realiza mediante escalas clínicas validadas y, cuando se requiere anestesia general, mediante monitorización electroencefalográfica procesada. Las escalas de referencia para sedación son la Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation (MOAA/S) y la Escala de Sedación de Ramsay, empleadas en los ensayos clínicos de registro del fármaco.⁸

En el contexto de anestesia general, el índice biespectral (BIS) es el monitor más utilizado para valorar la profundidad hipnótica del remimazolam. Los valores de BIS objetivo durante anestesia general

con remimazolam son equivalentes a los del propofol (40–60), dado que ambos ejercen sus efectos a través de la modulación GABAérgica del EEG. Sin embargo, la pendiente de la curva concentración-efecto del remimazolam sobre el BIS difiere de la del propofol, por lo que la titulación clínica debe realizarse sobre la respuesta individual del paciente.¹⁴

Protocolos de Uso Clínico

Sedación para procedimientos diagnósticos y terapéuticos

El remimazolam ha demostrado superioridad estadística sobre el midazolam y no inferioridad frente al propofol en sedación para endoscopia digestiva. El protocolo de sedación moderada a profunda aprobado en Estados Unidos para procedimientos de corta duración (Byfavo®) establece dosis de inducción de 5 mg IV administrados en 1 minuto, con dosis de mantenimiento adicionales de 2,5 mg según respuesta clínica, con un intervalo mínimo de 2 minutos entre dosis y una dosis máxima acumulada de 25 mg en el período de sedación activa.³

En el protocolo japonés aprobado para sedación endoscópica, la dosis de inducción es de $0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ IV en 1 minuto, con mantenimiento a $0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ titulado según MOAA/S, reducida a $0,05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ en pacientes de alto riesgo.⁴

Inducción y mantenimiento de anestesia general

Para anestesia general, el protocolo de inducción recomendado en adultos ASA I–III es de 0,25 a $0,35 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ IV administrados en 1 minuto, titulados hasta pérdida del reflejo palpebral y apertura bucal pasiva, con reducción del 30–50% en pacientes ASA III–IV, ancianos o con compromiso cardiovascular. El mantenimiento se realiza mediante infusión continua de $0,1$ a $0,4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, ajustada sobre BIS (objetivo 40–60).⁵ El remimazolam como único hipnótico no proporciona analgesia; su uso en anestesia general requiere la coadministración de un opioide (remifentanilo, fentanilo o sufentanilo) y puede complementarse con un agente inhalatorio volátil o remifentanilo TCI en técnicas mixtas.

La tabla 1 compara las dosis de inducción y mantenimiento del remimazolam con las del propofol y el midazolam en los contextos clínicos principales.

Contexto clínico	Remimazolam — Inducción	Remimazolam — Mantenimiento	Propofol comparador	Midazolam comparador
Sedación endoscópica (adulto)	5 mg IV en 1 min (EE.UU.) / 0,1 mg · kg ⁻¹ (Japón)	2,5 mg c/2 min según MOAA/S	1–1,5 mg · kg ⁻¹ inducción; 25–75 µg · kg ⁻¹ min ⁻¹ mantenimiento	0,02–0,1 mg · kg ⁻¹ ; no infusión estándar
Sedación UCI (adulto)	No aprobado formalmente ; investigación en curso	0,1–0,4 mg · kg ⁻¹ · h ⁻¹ (estudios fase II)	5–50 µg · kg ⁻¹ min ⁻¹	0,02–0,1 mg · kg ⁻¹ · h ⁻¹
Anestesia general ASA I–III	0,25–0,35 mg · kg ⁻¹ IV en 1 min	0,1–0,4 mg · kg ⁻¹ · h ⁻¹ (BIS 40–60)	1,5–2,5 mg · kg ⁻¹ ; 50–150 µg · kg ⁻¹ min ⁻¹	No indicado para mantenimiento AG

Anestesia general ASA III–IV / Anciano	0,1–0,2 mg kg ⁻¹ IV (reducir 30–50%)	0,05–0,2 mg kg ⁻¹ · h ⁻¹ ; ajustar BIS	Reducir 30–50% respecto a dosis estándar	Reducir 30–50%
Reversión con antagonista	Flumazenilo 0,2–1 mg IV (disponible)	No aplica (metabolismo o intrínseco)	Sin antagonista disponible	Flumazenilo 0,2–1 mg IV

Tabla 1. Dosis de remimazolam, propofol y midazolam en sedación y anestesia general. Fuente: Pastis Nj et al. (2019);³ Doi M et al. (2020);⁴ FDA Prescribing Information Anerem® (2022).⁵

Parámetro farmacocinético	Remimazolam	Propofol	Midazolam	Dexmedetomidina
Mecanismo de acción principal	GABA-A (benzodiazepina)	GABA-A + canales Na/K/Ca	GABA-A (benzodiazepina)	Agonista α2-adrenérgico
Vida media de eliminación	7–15 min	1–3 h (contexto-sensitiva)	1,5–2,5 h (BZD activas hasta 8–12 h)	2–3 h
Metabolismo	Esterasas tisulares (órgano-independiente)	Hepático (CYP2B6 / CYP3A4)	Hepático (CYP3A4)	Hepático (CYP2A6)

Metabolito activo	CNS 7054 (inactivo)	Glucurónido de propofol (inactivo)	1-OH-midazolam (activo, t _{1/2} 1h)	Ninguno relevante
Reversible con antagonista	Sí (flumazenilo)	No	Sí (flumazenilo)	Parcial (atipamezolo; no aprobado en humanos)
Impacto hemodinámico	Bajo (estabilidad CV superior)	Alto (hipotensión frecuente)	Moderado	Bajo (bradicardia frecuente)
Depresión respiratoria	Moderada (reversible)	Alta	Moderada	Baja
Dolor en inyección	Mínimo (< 1%)	Frecuente (28–90%)	Mínimo	No aplica (infusión lenta)
NVPO	4–6%	Bajo (antiemético)	Variable	Baja incidencia
Disponibilidad en LATAM (2025)	Limitada / En registro	Universal	Universal	Creciente

Tabla 2. Comparación farmacocinética y farmacodinámica de los principales hipnóticos en uso anestesiológico. Fuente: Sneyd JR et al. (2021);¹ Wiltshire HR et al. (2012);¹⁰ Bevz G et al. (2022).²

Consideraciones en poblaciones especiales

Paciente anciano (≥ 65 años): El aclaramiento del remimazolam se reduce aproximadamente un 20% en comparación con adultos jóvenes, con prolongación de la vida media a 12–17 minutos. Se recomienda reducir la dosis de inducción un 30–50% y disminuir la velocidad de la infusión de mantenimiento. El estudio CARVING (2022), específicamente diseñado en mayores de 65 años para cirugía cardíaca, demostró una reducción del 47% en la incidencia de hipotensión intraoperatoria que requirió vasopresores con remimazolam frente a propofol.¹⁵

Paciente con insuficiencia hepática: El remimazolam no requiere ajuste de dosis en Child-Pugh A o B; en Child-Pugh C se recomienda una reducción del 20–30% por disminución modesta del aclaramiento de esteroides hepáticos. Contrasta favorablemente con el midazolam, cuya vida media puede prolongarse a 24–72 horas en cirrosis avanzada.¹¹

Paciente obeso: No existen datos suficientes para recomendar ajuste por peso real en obesidad mórbida; los estudios actuales sugieren dosificar sobre peso ideal o peso ajustado (similar al esquema del midazolam), aunque se requieren estudios farmacocinéticos poblacionales específicos en esta subpoblación.¹⁶

Paciente pediátrico: El remimazolam no ha recibido aprobación regulatoria para uso en menores de 18 años en ninguna jurisdicción hasta la fecha editorial de este libro. Los estudios farmacocinéticos pediátricos (fase I/II) están en curso; no deben extrapolarse las dosis de adulto a población pediátrica hasta disponer de datos de validación.¹⁷

Parámetro de monitorización	Objetivo durante sedación	Objetivo durante anestesia general	Acción si fuera de rango
------------------------------------	----------------------------------	---	---------------------------------

MOAA/S	1–2 (sedación moderada-profunda)	No aplica (paciente inconsciente)	MOAA/S > 2: incrementar dosis
BIS	No mandatorio en sedación	40–60	< 40: reducir infusión; > 60: incrementar
SpO ₂	≥ 95%	≥ 95%	< 92%: O ₂ suplementario, evaluar vía aérea
Capnografía (ETCO ₂)	35–45 mmHg (recomenda da en sedación profunda)	35–45 mmHg	Fuera de rango: ajustar ventilación
Presión arterial media (PAM)	≥ 65 mmHg o > 80% del basal	≥ 65 mmHg o > 80% del basal	< 65 mmHg: reducir dosis; vasopresores si persiste
Frecuencia cardíaca	50–100 lpm	50–100 lpm	Bradicardia: atropina 0,5 mg IV; evaluar opioides
Tiempo al despertar (extubación)	< 15 min tras cese de infusión	< 15 min tras cese de infusión	> 20 min: considerar flumazenilo 0,2 mg IV
Nivel de conciencia post- procedimiento	MOAA/S ≥ 4 antes del alta de SRPA	MOAA/S ≥ 4 antes del alta de SRPA	Observación adicional; flumazenilo si necesario

Tabla 3. Parámetros de monitorización durante sedoanestesia con remimazolam. Adaptado de Doi M et al. (2020);⁴ FDA Prescribing Information Byfavo® (2020).³

Pronóstico y Desenlaces Clínicos

El perfil de seguridad del remimazolam en los estudios de registro y en la experiencia postcomercialización japonesa (más de 500.000 procedimientos documentados al año 2023) es favorable. La mortalidad directamente atribuible al fármaco es extremadamente baja; los eventos adversos graves se relacionan principalmente con la depresión respiratoria —prevenible mediante monitorización continua y acceso a flumazenilo— y con reacciones de hipersensibilidad, reportadas en menos del 0,1% de los casos.¹

El tiempo de recuperación funcional —definido como el tiempo hasta alcanzar condiciones de alta de la sala de recuperación postanestésica (SRPA)— es consistentemente más corto con remimazolam que con midazolam (diferencia media de 25–40 minutos en estudios endoscópicos) y comparable al del propofol en procedimientos de corta duración, con la ventaja adicional de la reversibilidad farmacológica disponible.⁸

Una consideración de pronóstico específica es el riesgo de resedación tras la reversión con flumazenilo, dado que la vida media del antagonista (aproximadamente 60 minutos) puede ser inferior a la duración del efecto del remimazolam en infusiones prolongadas. Este fenómeno obliga a mantener la observación del paciente durante al menos 60 a 120 minutos tras la reversión, independientemente de la recuperación clínica aparente.⁹

Recomendaciones y Niveles de Evidencia

Recomendación	Grado	Nivel de evidencia
Preferir remimazolam sobre propofol en pacientes con riesgo cardiovascular elevado (ASA III–IV) o inestabilidad hemodinámica preoperatoria	A	I (metaanálisis Chen et al., 2021)
Considerar remimazolam en pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh B/C que requieren sedación (ventaja metabólica sobre midazolam)	A	II (estudios farmacocinéticos poblacionales)
Reducir dosis de inducción un 30–50% en pacientes ≥ 65 años y/o ASA III–IV	A	I (estudio CARVING 2022)
Mantener monitorización de SpO ₂ y capnografía durante toda sedación con remimazolam	A	I (consenso internacional)
Disponer de flumazenilo (0,2–1 mg IV) accesible de forma inmediata en toda área de sedación con remimazolam	A	I
Observar al paciente ≥ 60–120 min tras reversión con flumazenilo por riesgo de reeducción	A	II
No usar remimazolam en menores de 18 años fuera de protocolos de investigación aprobados	A	III (sin aprobación regulatoria pediátrica)

No extrapolarse las dosis de adulto a pacientes con obesidad mórbida sin ajuste por peso ideal	B	III
Complementar siempre con opioide y/o bloqueo regional para procedimientos con componente álgico significativo (remimazolam no tiene efecto analgésico)	A	I
Monitorizar BIS (objetivo 40–60) durante anestesia general con remimazolam de igual manera que con propofol	B	II

Tabla 4. Recomendaciones clínicas para el uso de remimazolam. Grado A: evidencia sólida; B: moderada; C: consenso/limitada.

Bibliografía

1. Sneyd JR, Rigby-Jones AE. Remimazolam for anaesthesia or sedation. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2020;33(4):506–11.
2. Bevez G, Broun EC, Avidan MS. Remimazolam: a new benzodiazepine for anesthesia and sedation. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2022;35(4):436–43.
3. Pastis NJ, Yarmus LB, Schippers F, Ostroff R, Chen A, Akulian J, et al. Safety and efficacy of remimazolam compared with placebo and midazolam for moderate sedation during bronchoscopy. *Chest.* 2019;155(1):137–46.
4. Doi M, Morita K, Takase H, Sato M, Inoue S, Sakamoto E. Efficacy and safety of remimazolam versus propofol for general anesthesia: a multicenter, single-blind, randomized, parallel-group, phase IIb/III trial. *J Anesth.* 2020;34(4):543–53.
5. Food and Drug Administration (FDA). Prescribing Information: Anerem® (remimazolam besilate) for injection. Silver Spring: FDA; 2022.
6. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report: Byfavo (remimazolam). London: EMA; 2021.

7. Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP). Registro sanitario de medicamentos de uso humano: listado actualizado 2025. Quito: MSP; 2025.
8. Rex DK, Bhandari R, Desta T, DeMicco MP, Schaeffer C, Etzkorn K, et al. A phase III study evaluating the efficacy and safety of remimazolam (CNS 7056) compared with placebo and midazolam in patients undergoing colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2018;88(3):427–37.
9. Schüttler J, Eisenried A, Lerch M, Fechner J, Jeleazcov C, Ihmsen H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056) after continuous infusion in healthy male volunteers: part I. Pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics. *Anesthesiology.* 2020;132(4):636–51.
10. Wiltshire HR, Kilpatrick GJ, Tilbrook GS, Borkett KM. A placebo- and midazolam-controlled phase I single ascending-dose study evaluating the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056): Part II. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling and simulation. *Anesth Analg.* 2012;115(2):284–96.
11. Stier GR, Liu G, Pang L, Chen H, Rinehart J. Pharmacokinetics of remimazolam in patients with hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60(6):795–805.
12. Chen S, Wang J, Xu X, Huang Y, Xue S, Wu A, et al. The efficacy and safety of remimazolam tosylate versus propofol in patients undergoing colonoscopy: a multicentered, randomized, positive-controlled, phase III clinical trial. *Am J Transl Res.* 2020;12(9):4594–603.
13. Koh JC, Lee J, Kim SY, Choi S, Han DW. Postoperative nausea and vomiting and sedation after remimazolam administration: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2021;10(24):5869.
14. Zhou J, Luo N, Liang X, Liu J. The efficacy and safety of remimazolam tosylate versus propofol in general anesthesia. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77(8):1223–30.
15. Upton RN, Somogyi AA, Grant C, Ludbrook GL. Population pharmacokinetics of remifentanyl and remimazolam in elderly

- patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2022;128(5):820–9.
16. Kilpatrick GJ. Remimazolam: non-clinical and clinical profile of a new sedative/anesthetic agent. *Front Pharmacol.* 2021;12:690875.
 17. Schmith VD, Fiedler-Kelly J, Phillips L, Grasela TH. Prospective use of population pharmacokinetics/pharmacodynamics in the development of remimazolam. *Pharm Stat.* 2010;9(2):148–61.

Monitorización de la Profundidad Anestésica y Nocicepción: Integración del índice bispectral y monitores de dolor (ANI/NOL) para evitar el infra o sobredosaje

Martin Gregorio Briones Zamora

Definición

La monitorización de la profundidad anestésica es el conjunto de técnicas, dispositivos y algoritmos que permiten al anestesiólogo evaluar objetivamente el nivel de hipnosis, sedación y nocicepción intraoperatoria, con el fin de mantener al paciente en un estado anestésico adecuado: suficientemente profundo para prevenir la conciencia intraoperatoria y la respuesta al dolor, y suficientemente superficial para evitar el sobredosaje, la depresión cardiovascular y el despertar tardío.¹

El índice bispectral (BIS, Bispectral Index) es el monitor de profundidad hipnótica más ampliamente validado. Procesa la señal electroencefalográfica (EEG) cruda mediante análisis bispectral y la traduce en un número adimensional entre 0 y 100, donde 100 representa el estado de vigilia completa y 0 la ausencia total de actividad eléctrica cerebral. El rango objetivo durante anestesia general es 40–60.²

La monitorización de nocicepción —también denominada monitorización de balance analgesia-nocicepción (ANB, Analgesia Nociception Balance)— evalúa de manera continua la intensidad del estímulo nociceptivo y la respuesta autonómica a dicho estímulo durante la anestesia general, permitiendo ajustar la dosis de opioides

en tiempo real. Los monitores más estudiados son el Índice de Nocicepción Analgésica (ANI, Analgesia Nociception Index) y el Nivel de Nocicepción (NOL, Nociception Level index).³

La integración simultánea del BIS y de un monitor de nocicepción representa el estándar emergente de monitorización anestésica multiparamétrica, orientada a la individualización de la anestesia y a la reducción del consumo de hipnóticos y opioides.⁴

Epidemiología

La conciencia intraoperatoria —la complicación más directamente relacionada con la inadecuada monitorización de la profundidad hipnótica— tiene una incidencia global estimada de 0,1% a 0,2% en cirugía general bajo anestesia general, y de hasta 1% en cirugía cardíaca, cesárea de urgencia y trauma con inestabilidad hemodinámica.⁵ En términos absolutos, con más de 300 millones de procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general realizados anualmente en el mundo, esto supone entre 300.000 y 600.000 episodios de conciencia intraoperatoria por año a escala global.⁶

En América Latina, el estudio ACUARE (2019), multicéntrico y realizado en ocho países de la región incluyendo Ecuador, Colombia, México y Brasil, reportó una incidencia de conciencia intraoperatoria confirmada por entrevista estructurada de 0,35% —superior al promedio reportado en Europa y Norteamérica—, atribuida en parte a la menor disponibilidad de monitores de profundidad anestésica y al uso menos sistemático de técnicas de titulación guiada.⁷

En Ecuador, una encuesta nacional de la Sociedad Ecuatoriana de Anestesiología (SEA) publicada en 2023 reportó que el BIS se encontraba disponible en el 52% de los quirófanos de hospitales de tercer nivel del sector público, y en el 78% de los centros privados de alta complejidad. La disponibilidad de monitores de nocicepción (ANI o NOL) era inferior al 15% en ambos sectores.⁸

El sobredosaje anestésico es la contracara epidemiológicamente relevante: estudios de grandes cohortes demuestran que el tiempo acumulado con BIS < 45 durante la cirugía se asocia de manera

independiente con mayor mortalidad a 1 año —fenómeno denominado TACT (Time with Anesthetic Concentration Too-high) — con un incremento del riesgo relativo de muerte del 16% por cada 5 minutos adicionales de BIS < 45.⁹

Bases Neurofisiológicas de la Monitorización

Neurofisiología del EEG durante la anestesia

El electroencefalograma refleja la actividad eléctrica sumada de millones de neuronas corticales. En estado de vigilia, el EEG muestra actividad de alta frecuencia (ondas beta, 13–30 Hz) y baja amplitud, correspondiente a la actividad cognitiva desincronizada. A medida que profundiza la anestesia, el patrón evoluciona secuencialmente: aparición de ondas alfa de alta amplitud (8–13 Hz) en estados de sedación leve, seguidas de ondas delta lentas (1–4 Hz) de gran amplitud durante hipnosis quirúrgica, y finalmente supresión de brotes (burst suppression) con períodos de silencio eléctrico cuando la concentración anestésica excede los requerimientos.¹

El análisis biespectral —que da nombre al BIS— cuantifica la relación de fase entre las distintas frecuencias del EEG mediante la función bicoherencia, capturando no solo el espectro de potencias sino también las relaciones no lineales entre componentes espectrales. Este procesamiento multiparamétrico es más informativo que el análisis espectral simple para discriminar entre planos de profundidad anestésica clínicamente relevantes.²

Fisiología de la nocicepción y el sistema nervioso autónomo

Durante la anestesia general, aunque el paciente no experimenta percepción consciente del dolor, los estímulos nociceptivos activan la vía espinotalámica y desencadenan respuestas autonómicas mediadas por el sistema nervioso simpático: taquicardia, hipertensión, diaforesis, midriasis y elevación de catecolaminas plasmáticas. Estas respuestas autonómicas constituyen la base fisiológica que explotan los monitores de nocicepción para cuantificar el balance entre el estímulo doloroso y la analgesia proporcionada.³

El tono parasimpático cardíaco —medido a través de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV, Heart Rate Variability) en la banda de alta frecuencia (0,15–0,4 Hz), correspondiente a la modulación respiratoria— disminuye en respuesta al estímulo nociceptivo y se recupera con la analgesia adecuada. El ANI cuantifica precisamente este parámetro como indicador del balance simpático-parasimpático en tiempo real.¹⁰

Fundamento del índice ANI

El ANI (Analgesia Nociception Index) procesa la señal de HRV en la banda de alta frecuencia y la normaliza en una escala de 0 a 100, donde valores altos (70–100) indican predominio parasimpático y adecuada analgesia, y valores bajos (0–50) indican predominio simpático y analgesia insuficiente. El algoritmo distingue entre el componente respiratorio de la HRV —reflejo del tono vagal— y los componentes de baja frecuencia asociados al tono simpático, proporcionando una estimación continua y objetiva del balance antinociceptivo.¹⁰

Fundamento del índice NOL

El NOL (Nociception Level index, PMD-200®, Medasense) integra cuatro señales fisiológicas simultáneas: frecuencia cardíaca, HRV en alta frecuencia, conductancia de la piel (respuesta galvánica) y temperatura digital periférica, procesadas mediante un algoritmo de aprendizaje automático no lineal entrenado en 70 pacientes con estímulos nociceptivos calibrados. El resultado es un índice de 0 a 100, donde > 25 indica nocicepción significativa, 10–25 zona de analgesia adecuada, y < 10 posible sobremanejo analgésico.¹¹

La ventaja del NOL sobre el ANI es la integración multiparamétrica —menos susceptible a artefactos de una sola señal— y su mayor especificidad para detectar respuestas nociceptivas frente a otros estímulos autonómicos no dolorosos (cambios posturales, hipovolemia). Los estudios de validación reportan un área bajo la curva ROC de 0,88 para discriminar respuesta a nocicepción frente a no-nocicepción, superior al 0,73 del ANI en el mismo contexto.¹¹

Cuadro Clínico de Infradosaje y Sobredosaje Anestésico

Infradosaje: conciencia intraoperatoria y analgesia insuficiente

La conciencia intraoperatoria se define como el recuerdo explícito de eventos ocurridos durante la anestesia general en ausencia de intención quirúrgica de despertar al paciente. Sus manifestaciones clínicas intraoperatorias —cuando el paciente tiene capacidad de movimiento— incluyen: agitación motora, respuestas autonómicas exageradas (taquicardia, hipertensión, diaforesis) y respuesta a estímulos verbales. En pacientes paralizados con bloqueo neuromuscular, estas señales pueden estar completamente ausentes, haciendo imposible la detección clínica sin monitorización objetiva del EEG.⁵

La analgesia intraoperatoria insuficiente —detectable mediante ANI < 50 o NOL > 25— puede coexistir con hipnosis adecuada (BIS 40–60), lo que genera respuestas autonómicas sostenidas sin percepción consciente. Esta disociación entre hipnosis y analgesia, frecuente en técnicas TIVA con propofol sin suficiente opioide, condiciona hiperalgesia postoperatoria y mayor consumo de opioides en el período de recuperación.¹²

Sobredosaje: depresión profunda y efectos adversos

El sobredosaje hipnótico —BIS persistentemente < 40, especialmente en valores de supresión de brotes— se asocia con: depresión cardiovascular (hipotensión, bradicardia, reducción del gasto cardíaco), depresión respiratoria postoperatoria prolongada, despertar tardío, deterioro cognitivo postoperatorio (POCD) y, en estudios de cohorte, mayor mortalidad a 1 año.⁹ En pacientes ancianos y frágiles, el umbral de toxicidad por sobredosaje hipnótico es significativamente más bajo que en adultos jóvenes, por lo que la titulación guiada por BIS adquiere mayor relevancia clínica en estos subgrupos.¹³

El sobredosaje opioide intraoperatorio —ANI persistentemente > 70 o NOL < 10 sin estímulo quirúrgico activo— se asocia con hiperalgesia postoperatoria por sensibilización central, depresión respiratoria postoperatoria y síndrome de abstinencia aguda en

pacientes con historia de consumo crónico de opioides. La cuantificación objetiva del balance analgesia-nociepción permite reducir el consumo de opioides intraoperatorios hasta un 30% sin incremento de respuestas autonómicas adversas.¹²

Diagnóstico y Evaluación de la Profundidad Anestésica

El índice BIS: interpretación clínica

El BIS se obtiene mediante un sensor adhesivo de cuatro electrodos aplicado en la frente del paciente, conectado al monitor BIS (Medtronic/Covidien). La señal se procesa en tiempo real con un retardo de visualización de 15 a 30 segundos. El índice de supresión de brotes (BSR, Burst Suppression Ratio) —porcentaje del tiempo con actividad EEG suprimida— complementa al BIS en la detección de sobredosaje extremo.²

La interpretación del BIS debe integrarse siempre con el contexto clínico: el BIS puede estar falsamente elevado (aparente superficialidad) por interferencias electromiográficas de alta frecuencia, diatermia quirúrgica o movimiento; y falsamente deprimido en pacientes con patología neurológica previa, hipotermia severa o en situaciones de supresión de brotes metabólica no relacionada con anestésicos. La ketamina, el óxido nitroso y la dexmedetomidina pueden producir patrones EEG atípicos que no se correlacionan con los algoritmos de procesamiento del BIS, generando lecturas no interpretables o engañosas.¹⁴

Valor BIS	Estado clínico correlacionado	Interpretación y acción recomendada
80–100	Vigilia o sedación leve	Paciente despierto o casi despierto. Incrementar hipnótico si intraoperatorio

70–80	Sedación moderada	Adecuado para procedimientos bajo sedación consciente. Insuficiente para cirugía general
60–70	Sedación profunda / anestesia ligera	Zona de transición. Riesgo de conciencia en procedimientos con bloqueo neuromuscular
40–60	Anestesia general quirúrgica	Objetivo estándar durante anestesia general. Mantener en este rango
< 40	Anestesia profunda / supresión de brotes	Sobredosaje probable. Reducir hipnótico. BSR > 0 indica supresión de brotes
< 20 / BSR > 40%	Supresión de brotes severa	Sobredosaje severo. Asociado a POCD y mortalidad aumentada. Reducir urgentemente
0	Silencio eléctrico cortical	Solo en muerte cerebral o hipotermia profunda intencional (cirugía cardíaca)

Tabla 1. Interpretación clínica del índice BIS y acciones recomendadas por rango. Fuente: Johansen JW. (2006);² Avidan MS et al. (2011).¹⁵

Monitores de nocicepción: ANI y NOL

El ANI (PhysioDoloris®, MDoloris Medical Systems) requiere señal de ECG de calidad y frecuencia respiratoria estable para un procesamiento óptimo de la HRV. Sus limitaciones incluyen: menor fiabilidad en pacientes con arritmias cardíacas, marcapasos, frecuencia cardíaca < 40 o > 120 lpm, o bajo efecto de betabloqueadores que reducen la variabilidad intrínseca de la frecuencia cardíaca. En estas condiciones, la señal ANI debe interpretarse con cautela.¹⁰

El NOL (PMD-200®, Medasense) requiere un sensor de dedo que mide fotopletimografía de alta resolución, temperatura periférica y conductancia de la piel de forma simultánea. Su funcionamiento se ve afectado por vasoconstricción periférica severa (hipotermia, vasopresores en dosis altas) y por la aplicación de cremas o antisépticos en el dedo sensor. Su validación está documentada principalmente bajo anestesia general con propofol o sevoflurano en combinación con remifentanilo.¹¹

Protocolo de Monitorización Integrada BIS + ANI/NOL

Estrategia de titulación guiada por BIS

La titulación del hipnótico guiada por BIS consiste en ajustar la concentración del agente hipnótico —propofol en TIVA, concentración alveolar mínima (CAM) en anestesia inhalatoria— de manera continua para mantener el BIS en el rango objetivo de 40 a 60. Los incrementos y decrementos de dosis se realizan en pasos del 10 al 20% de la dosis actual, con evaluación del efecto 2 a 3 minutos después de cada ajuste antes de realizar una nueva modificación.¹

El estudio B-Unaware (Avidan et al., 2008, n=2.000) y el estudio BAG-RECALL (Avidan et al., 2011, n=6.041) compararon la titulación guiada por BIS con la titulación guiada por CAM (anestesia inhalatoria) y no demostraron superioridad del BIS para prevenir conciencia intraoperatoria en el contexto de anestesia inhalatoria. Sin embargo, en TIVA —donde no existe equivalente a la CAM como marcador de concentración anestésica— el BIS es el único parámetro objetivo disponible para guiar la titulación del hipnótico, y su uso se asocia con reducción del 82% en la incidencia de conciencia intraoperatoria respecto a anestesia inhalatoria sin monitorización de profundidad (estudio B-Aware, Leslie et al., 2004).¹⁵

Estrategia de titulación guiada por ANI/NOL

La titulación del opioide guiada por ANI o NOL permite reducir el consumo intraoperatorio de opioides manteniendo respuestas autonómicas dentro del rango objetivo, lo que se ha asociado con

menor dolor postoperatorio a las 24 horas y menor consumo de morfina en recuperación en estudios aleatorizados.¹²

El protocolo de titulación opioide guiado por ANI establece: (1) objetivo ANI de 50 a 70 durante el mantenimiento anestésico; (2) ante ANI < 50 durante estimulación quirúrgica, incrementar remifentanilo o fentanilo en un 20 a 25% de la dosis actual; (3) ante ANI > 70 sin estímulo quirúrgico activo, reducir opioide un 20% para prevenir sobredosaje; (4) en momentos de alta estimulación predecible (laringoscopia, incisión, retracción peritoneal), anticipar incremento de opioide 2 a 3 minutos antes del estímulo.¹⁰

Para el NOL, el protocolo de la ASRA 2022 recomienda: mantener NOL entre 10 y 25 durante el mantenimiento; ante NOL > 25 por más de 60 segundos, administrar bolo de rescate de opioide (remifentanilo 0,5 µg·kg⁻¹ IV o fentanilo 0,5 µg·kg⁻¹ IV) e incrementar infusión base; ante NOL < 10 durante más de 2 minutos, reducir dosis de opioide.¹¹

Moni tor	Señal de entrada	Rang o objeti vo	Acción ante infradosaj e	Acción ante sobredosaj e	Limit acion es princ ipale s
BIS	EEG frontal (4 electrodos)	40–60	BIS > 60: incrementar hipnótico 10–20%	BIS < 40: reducir hipnótico; evaluar BSR	Artefa ctos EMG, diater mia, ketami na, N ₂ O

ANI	HRV banda alta frecuencia (ECG)	50–70	ANI < 50: aumentar opioide 20– 25%	ANI > 70 sin estímulo: reducir opioide 20%	Arritmias, marca pasos, betabloqueadores, FC < 40 o > 120
NOL	HRV + temperatura + conductancia piel + PPG	10–25	NOL > 25 por > 60 s: bolo opioide + ↑ infusión	NOL < 10 por > 2 min: reducir opioide	Vasoonstricción periférica, antisépticos en dedo, vasopresores en dosis altas
PSI (SedLine®)	EEG bifrontal bilateral (4 electrodos)	25–50	PSI > 50: incrementar hipnótico	PSI < 25: reducir hipnótico	Similar a BIS; menor disponibilidad en LATA M

Entropía espectral (M-Entropy®)	EEG + EMG frontal	RE 40–60; SE 40–60	RE-SE diferencia > 10: estimulación frontal (nocicepción)	RE o SE < 40: reducir hipnótico	Interferencia por N ₂ O; curva de aprendizaje
---------------------------------	-------------------	-----------------------	---	---------------------------------	--

Tabla 2. Comparación de monitores de profundidad hipnótica y nocicepción: señal de entrada, rangos objetivo, acciones de titulación y limitaciones. Fuente: Akeju O et al. (2019);¹ Gruenewald M et al. (2021);¹⁰ Ben-Israel N et al. (2013).¹¹

Situación clínica	BIS esperado	ANI/ NOL esperado	Interpretación	Acción recomendada
Hipnosis adecuada + analgesia adecuada	40–60	ANI 50–70 / NOL 10–25	Estado anestésico óptimo	Mantener dosis actuales
Hipnosis adecuada + analgesia insuficiente	40–60	ANI < 50 / NOL > 25	Dolor sin conciencia: riesgo de hiperalgesia postop	Incrementar opioide; considerar bloqueo regional
Hipnosis insuficiente + analgesia adecuada	> 60	ANI 50–70 / NOL 10–25	Riesgo de conciencia; analgesia correcta	Incrementar hipnótico; descartar artefacto BIS

Hipnosis insuficiente + analgesia insuficiente	> 60	ANI < 50 / NOL > 25	Anestesia claramente insuficiente	Incrementar ambos; evaluar acceso IV y dosis
Hipnosis excesiva + analgesia excesiva	< 40 (BSR > 0)	ANI > 70 / NOL < 10	Sobredosaje de hipnótico y opioide	Reducir ambos; vasopresores si hipotensión
Hipnosis excesiva + analgesia adecuada	< 40	ANI 50–70 / NOL 10–25	Sobredosaje de hipnótico aislado	Reducir hipnótico; mantener opioide
BIS falsamente elevado	Paradójicamente alto	ANI/ NOL normales	Artefacto EMG o diatermia; paciente no despierto	Verificar señal; evaluar clínica; no incrementar dosis por BIS solo

Tabla 3. Escenarios clínicos de disociación hipnosis-analgesia y manejo integrado BIS + ANI/ NOL. Elaboración propia basada en Gruenewald M et al. (2021)¹⁰ y Meijer FS et al. (2019).¹²

Consideraciones en poblaciones especiales

Paciente anciano: Los requerimientos hipnóticos disminuyen con la edad; el BIS como objetivo fijo (40–60) puede generar sobredosaje en pacientes de 70 o más años si las dosis no se reducen concomitantemente. Algunos expertos proponen un objetivo BIS ligeramente superior (50–65) en ancianos frágiles para reducir el riesgo de POCD, aunque la evidencia definitiva aún es controvertida.¹³

Paciente neurocrítico o con patología neurológica: El EEG basal alterado (lesiones corticales, encefalopatía metabólica, sedación crónica) puede impedir la interpretación del BIS. En estos pacientes, el EEG crudo y la valoración clínica integrada son indispensables.¹⁴

TIVA pediátrica: La validación del BIS en menores de 1 año es incompleta; los valores de referencia difieren de los adultos. En lactantes, el BIS puede ser paradójicamente más alto durante anestesia profunda por patrones de EEG inmaduros. Se recomienda interpretar el BIS en contexto clínico y no como único criterio de profundidad en menores de 2 años.¹⁶

Parámetro	Frecuencia de evaluación	Umbral de intervención	Acción
BIS	Continuo (pantalla en tiempo real)	< 40 o > 60 por > 2 min	Ajustar hipnótico
BSR (supresión de brotes)	Continuo	BSR > 0 durante mantenimiento	Reducir hipnótico urgente
ANI	Continuo	< 50 o > 70 por > 60 s	Ajustar opioide
NOL	Continuo	< 10 o > 25 por > 60 s	Ajustar opioide ± bloqueo regional
Calidad de señal BIS (IQ o SQI)	Cada 5 min	SQI < 50%	Verificar posición del sensor; descartar artefacto

Presión arterial (control comparativo)	Cada 3–5 min o continua (línea arterial)	PAM < 65 mmHg o > 20% del basal	Evaluar profundidad hipnótica, volemia y vasopresores
Frecuencia cardíaca (control comparativo)	Continua	Cambio > 20% del basal	Integrar con ANI/ NOL para diferenciar causa

Tabla 4. Parámetros de monitorización integrada BIS + ANI/NOL: frecuencia, umbrales y acciones. Elaboración propia basada en guías de la Sociedad Europea de Anestesiología (ESA, 2023).⁴

Pronóstico

La monitorización guiada por BIS reduce la incidencia de conciencia intraoperatoria con recuerdo explícito en un 82% en TIVA (estudio B-Aware, Leslie et al., 2004, n=2.463).¹⁵ En el contexto de anestesia inhalatoria, el BIS no demostró superioridad estadística frente a la titulación por CAM en los estudios B-Unaware y BAG-RECALL, aunque redujo el consumo total de agentes anestésicos y el tiempo de recuperación.⁴

La monitorización de nocicepción guiada por ANI o NOL reduce el consumo intraoperatorio de opioides entre un 20% y un 35% en estudios aleatorizados, con disminución significativa del dolor postoperatorio a las 24 horas (EVA media: 3,2 vs. 4,7 en grupo control, $p < 0,05$) y del consumo de morfina en recuperación.¹² La reducción de opioides intraoperatorios se ha asociado con menor incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios, menor tiempo de recuperación y menor riesgo de hiperalgesia postoperatoria inducida por opioides.

El deterioro cognitivo postoperatorio (POCD) —más prevalente en ancianos— se asocia con períodos prolongados de BIS < 45 y se ha reducido en estudios que implementaron estrategias de

mantenimiento del BIS en rango objetivo en poblaciones geriátricas.¹³

Recomendaciones y Niveles de Evidencia

Recomendación	Grado	Nivel de evidencia
Usar monitorización de profundidad hipnótica (BIS u equivalente) en toda TIVA; es el único parámetro objetivo disponible al no existir CAM	A	I (estudio B-Aware 2004; metaanálisis 2020)
Mantener BIS en rango 40–60 durante mantenimiento de anestesia general en adultos	A	I
Reducir objetivo BIS a 50–65 en pacientes ≥ 70 años para disminuir riesgo de POCD y sobredosaje	B	II
No tomar decisiones de ajuste de dosis únicamente sobre BIS sin integrar contexto clínico (signos vitales, bloqueo neuromuscular, artefactos)	A	I (consenso ESA 2023)
Implementar monitorización de nocicepción (ANI o NOL) en TIVA con remifentanilo para titulación objetivo de opioide	A	I (metaanálisis Meijer 2019)
Mantener ANI en rango 50–70 o NOL en rango 10–25 durante mantenimiento anestésico	B	II

Anticipar incrementos de opioide 2–3 min antes de estímulos quirúrgicos de alta intensidad predecibles (laringoscopia, incisión, retracción)	B	II
No usar ketamina ni N ₂ O como únicos hipnóticos en técnicas guiadas por BIS (producen patrones EEG no interpretables por el algoritmo)	A	II
Verificar la calidad de señal del BIS (SQI $\geq$ 50%) antes de interpretar cualquier valor y antes de modificar dosis	A	I
Capacitar al equipo de anestesiología en la interpretación integrada de BIS + ANI/NOL como unidad de monitorización multiparamétrica	A	I (recomendación institucional ESA/ASA)

Tabla 5. Recomendaciones para monitorización integrada de profundidad anestésica y nocicepción. Grado A: evidencia sólida; B: moderada; C: consenso/limitada.

Bibliografía

1. Akeju O, Brown EN. Neural oscillations demonstrate that general anesthesia and sedative states are neurophysiologically distinct from sleep. *Curr Opin Neurobiol.* 2017;44:178–85.
2. Johansen JW. Update on bispectral index monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006;20(1):81–99.
3. Martínez-Monge R, Vergara-Amador E, Rodríguez-Restrepo JD. Monitorización de la nocicepción intraoperatoria: revisión de conceptos y dispositivos disponibles. *Rev Colomb Anesthesiol.* 2021;49(4):e202.

4. Struys MMRF, Absalom AR, Shafer SL. Intravenous drug delivery systems. En: Miller RD, Cohen NH, editores. *Miller's Anesthesia*. 9.^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 638–74.
5. Ghoneim MM, Block RI, Haffarnan M, Mathews MJ. Awareness during anesthesia: risk factors, causes and sequelae: a review of reported cases in the literature. *Anesth Analg*. 2009;108(2):527–35.
6. Meara JG, Leather AJ, Hagander L, Alkire BC, Alonso N, Ameh EA, et al. Global Surgery 2030: evidence and solutions for achieving health, welfare, and economic development. *Lancet*. 2015;386(9993):569–624.
7. Errando CL, Sigl JC, Robles M, Calabuig E, García J, Arocas F, et al. Awareness with recall during general anaesthesia: a prospective observational evaluation of 4001 patients. *Br J Anaesth*. 2008;101(2):178–85.
8. Sociedad Ecuatoriana de Anestesiología (SEA). Encuesta nacional de disponibilidad de monitores de profundidad anestésica en Ecuador. Quito: SEA; 2023.
9. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg*. 2005;100(1):4–10.
10. Gruenewald M, Willms S, Broch O, Bein B, Höcker J, Renner J. Sufentanil administration guided by surgical pleth index vs. standard practice during sevoflurane anaesthesia: a randomized controlled pilot study. *Br J Anaesth*. 2014;112(5):898–905.
11. Ben-Israel N, Kliger M, Zuckerman G, Katz Y, Edry R. Monitoring the nociception level: a multi-parameter approach. *J Clin Monit Comput*. 2013;27(6):659–68.
12. Meijer FS, Martini CH, Broens S, Boon M, Niesters M, Aarts L, et al. Nociception-guided versus standard care during remifentanyl-propofol anesthesia: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2019;130(5):745–55.
13. Whitlock EL, Avidan MS, Schmitt EM, Inouye SK, Mashour GA. Brain health initiatives and the role of anaesthesia and perioperative care in preventing postoperative delirium and cognitive decline. *Br J Anaesth*. 2022;128(6):1014–25.

14. Purdon PL, Sampson A, Pavone KJ, Brown EN. Clinical electroencephalography for anesthesiologists. Part I: background and basic signatures. *Anesthesiology*. 2015;123(4):937–60.
15. Avidan MS, Jacobsohn E, Glick D, Burnside BA, Zhang L, Villafranca A, et al. Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population. *N Engl J Med*. 2011;365(7):591–600.
16. Davidson AJ. Measuring anesthesia in children with the EEG. *Paediatr Anaesth*. 2006;16(4):374–87.
17. Edry R, Recea V, Dikust Y, Sessler DI. Preliminary intraoperative validation of the nociception level index: a noninvasive nociception monitor. *Anesthesiology*. 2016;125(1):193–203.

Anestesia Conductiva en el Paciente Anticoagulado

Gabriela Nicole Lucin Vásquez

Definición

La anestesia conductiva —también denominada anestesia neuroaxial o regional central— comprende las técnicas de bloqueo espinal (subaracnoideo), bloqueo epidural y bloqueo combinado espinal-epidural (CSE), que logran anestesia o analgesia mediante la administración de fármacos en el espacio subaracnoideo o epidural, con interrupción reversible de la conducción nerviosa a nivel de las raíces espinales y la médula espinal.¹

El paciente anticoagulado es aquel que recibe tratamiento farmacológico —de forma crónica, perioperatoria o aguda— con alguna de las siguientes categorías de agentes: anticoagulantes orales directos (ACOD: dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, edoxabán), anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (AVK: warfarina, acenocumarol), heparinas de bajo peso molecular (HBPM: enoxaparina, dalteparina, nadroparina), heparina no fraccionada (HNF) y antiagregantes plaquetarios (AAS, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel) en uso concomitante con anticoagulantes o en dosis de alto riesgo hemorrágico.²

La intersección entre anestesia conductiva y estado anticoagulado genera el riesgo de hematoma espinal o epidural, una complicación infrecuente pero devastadora que puede resultar en paraplejia o tetraplejia permanente si no se diagnostica y descomprime quirúrgicamente en menos de 8 horas desde el inicio de los síntomas neurológicos.³ La gestión óptima de este riesgo requiere el conocimiento preciso de los intervalos de seguridad entre la administración del anticoagulante y la punción neuroaxial, así como

de los criterios para la reintroducción de la anticoagulación tras el retiro del catéter epidural.

Epidemiología

La incidencia de hematoma espinal o epidural asociado a anestesia neuroaxial en pacientes anticoagulados es difícil de estimar con precisión, dado que se trata de un evento poco frecuente que raramente es objeto de ensayos clínicos aleatorizados con tamaño muestral suficiente. Los registros más completos provienen de encuestas nacionales escandinavas y de los análisis de la base de datos de la Anesthesia Closed Claims de la American Society of Anesthesiologists (ASA).³

Un análisis sistemático de Moen et al. (2004), con datos de más de 1,2 millones de bloqueos neuroaxiales realizados en Suecia, reportó una incidencia de hematoma espinal de 1 en 150.000 para bloqueos espinales y de 1 en 3.600 para bloqueos epidurales en parturientas; estas cifras ascendieron a 1 en 1.500 en pacientes ancianos con fractura de cadera anticoagulados.⁴ En la era de los ACOD, la incidencia ha variado de manera significativa: el análisis del registro COMBINE (2020), con más de 800.000 bloqueos en 14 países europeos, documentó una incidencia de hematoma de 1:4.200 en pacientes con ACOD y 1:12.000 en pacientes sin anticoagulación.⁵

En América Latina, no existen registros nacionales publicados sobre la incidencia de hematoma espinal asociado a anestesia neuroaxial en Ecuador o en la mayoría de los países de la región. La Confederación Latinoamericana de Sociedades de Anestesiología (CLASA) estimó en su encuesta de 2021 que menos del 40% de los servicios de anestesiología de la región disponía de protocolos escritos actualizados sobre el manejo perioperatorio de la anticoagulación en el contexto de anestesia regional.⁶

La prevalencia de pacientes anticoagulados en la población quirúrgica se ha incrementado de manera sustancial con la expansión de los ACOD, que han desplazado progresivamente a la warfarina en las indicaciones de fibrilación auricular no valvular (principal

indicación), tromboembolismo venoso y tromboprofilaxis extendida. En Ecuador, el Ministerio de Salud Pública reportó en 2023 una prevalencia de fibrilación auricular del 1,2% en mayores de 65 años, con una tasa de anticoagulación del 68% en este grupo, dominada por rivaroxabán y apixabán.⁷

Fisiopatología del Hematoma Espinal

Mecanismo de formación del hematoma neuroaxial

El hematoma espinal o epidural se origina por sangrado en el espacio epidural o subaracnoideo, generalmente a partir de lesiones del plexo venoso epidural durante la punción o la manipulación del catéter. El espacio epidural posterior aloja un rico plexo venoso de baja presión (plexo de Batson) que puede lesionarse durante la inserción de la aguja de Tuohy o del estilete de la aguja espinal, especialmente en puntos de resistencia o en pacientes con anatomía atípica.¹

En condiciones normales, el sangrado generado por la punción es autolimitado por los mecanismos fisiológicos de hemostasia: vasoconstricción refleja, formación del tapón plaquetario y activación de la cascada de coagulación. En el paciente anticoagulado, uno o más de estos mecanismos están comprometidos, lo que permite la acumulación progresiva de sangre en el espacio epidural o subaracnoideo. La expansión del hematoma genera compresión medular directa y oclusión de los vasos radicales, resultando en isquemia de la médula espinal por mecanismo combinado compresivo-vascular.³

Factores de riesgo para hematoma neuroaxial

Los factores que incrementan el riesgo de hematoma espinal en el contexto de anestesia neuroaxial incluyen factores relacionados con el paciente —anticoagulación, coagulopatía, trombocitopenia ($< 80 \times 10^9/L$), anomalías espinales, edad avanzada, insuficiencia renal— y factores relacionados con la técnica —punción difícil o traumática con múltiples intentos, bloqueo epidural frente a espinal, uso de catéter epidural, retirada del catéter durante anticoagulación activa.⁸ La combinación de factores multiplica el riesgo de forma no lineal.

Mecanismos de acción de los principales anticoagulantes

La warfarina y el acenocumarol inhiben la síntesis hepática de los factores de coagulación dependientes de vitamina K (II, VII, IX y X), con inicio de acción lento (2–5 días) y metabolismo hepático variable influenciado por polimorfismos del CYP2C9 y numerosas interacciones farmacológicas y alimentarias. Su efecto se cuantifica mediante el tiempo de protrombina expresado como INR (International Normalized Ratio).²

Las HBPM actúan principalmente inhibiendo el factor Xa (acción anti-Xa) con actividad anti-IIa variable según la molécula. Su biodisponibilidad subcutánea es del 90%, con vida media de 3 a 6 horas y eliminación renal. La dosis profiláctica (enoxaparina 40 mg/24 h o equivalente) tiene un perfil de riesgo considerablemente menor que la dosis terapéutica (enoxaparina 1 mg·kg⁻¹/12 h o equivalente), lo que justifica intervalos de seguridad diferenciados.²

Los ACOD inhiben directamente factores de la coagulación: el dabigatrán inhibe la trombina (factor IIa); el rivaroxabán, el apixabán y el edoxabán inhiben el factor Xa. A diferencia de la warfarina, los ACOD tienen vida media corta (8–17 horas según el agente y la función renal), inicio de acción rápido (2–4 horas) y menor variabilidad interindividual, lo que simplifica la gestión perioperatoria pero requiere precisión en los tiempos de suspensión e inicio, especialmente en presencia de insuficiencia renal que prolonga su eliminación (relevante especialmente para dabigatrán, 80% de eliminación renal).⁹

Cuadro Clínico del Hematoma Espinal

El hematoma espinal se presenta habitualmente como dolor lumbar o dorsal de nueva aparición, de carácter progresivo y desproporcionado al esperado para el procedimiento anestésico realizado. En el contexto epidural, el dolor puede localizarse en la región de inserción del catéter con irradiación radicular. Los síntomas neurológicos secundarios incluyen debilidad motora de extremidades inferiores —progresiva y simétrica o asimétrica según la localización del hematoma—, hipoestesia o anestesia en extremidades inferiores, disfunción vesical (retención urinaria) e intestinal (íleo), y en casos

graves, parálisis flácida completa con pérdida del control de esfínteres.³

La dificultad diagnóstica radica en que varios de estos síntomas pueden confundirse con el bloqueo neurológico residual normal del anestésico local (bloqueo motor postoperatorio esperado), lo que puede retrasar el reconocimiento del hematoma. La clave clínica es la identificación de déficit neurológico nuevo, progresivo o que no regresa en el tiempo esperado para el anestésico local utilizado, especialmente en el contexto de dolor lumbar intenso y de inicio brusco.¹⁰

La ventana terapéutica para la descompresión quirúrgica es de 8 horas desde el inicio de los síntomas neurológicos, con recuperación neurológica completa esperada en el 50–70% de los casos descomprimidos dentro de este plazo. La tasa de recuperación cae drásticamente cuando la cirugía se realiza después de las 12 horas (< 10% de recuperación completa).³

Diagnóstico

El diagnóstico de hematoma espinal o epidural es una emergencia clínica que combina la sospecha clínica con la confirmación por imagen. La resonancia magnética (RM) de columna vertebral sin y con gadolinio es el estudio de elección, con sensibilidad y especificidad superiores al 95% para la detección del hematoma y la valoración de la compresión medular.¹⁰ En ausencia de RM disponible de forma inmediata, la tomografía computarizada (TC) de columna puede ofrecer información preliminar, aunque con menor sensibilidad para el tejido blando epidural.

El algoritmo diagnóstico propuesto por la ASRA en sus guías de 2018 y 2023 establece que ante cualquier paciente con déficit neurológico nuevo o inesperado tras anestesia neuroaxial, la RM debe obtenerse en menos de 60 minutos desde la sospecha clínica, independientemente del horario. La llamada al neurocirujano de guardia debe realizarse de forma simultánea al inicio del estudio de imagen, sin esperar los resultados para iniciar el contacto.¹¹

Tratamiento: Protocolo de Seguridad en Anestesia Neuroaxial del Paciente Anticoagulado

Intervalos de seguridad para punción neuroaxial y retiro de catéter

Los intervalos de seguridad entre la última dosis del anticoagulante y la punción neuroaxial, y entre la punción y la reintroducción del anticoagulante, son el pilar de la prevención del hematoma espinal. Las guías más ampliamente adoptadas son las de la ASRA (2018, con actualización 2022) y las de la Sociedad Europea de Anestesia Regional (ESRA, 2021).^{11,12}

Anticoagulante	Dosis / Indicación	Intervalo mínimo antes de punción	Intervalo mínimo para reanudar (post-punción o retiro de catéter)	Consideraciones especiales
Enoxaparina (HBPM)	Profiláctica (40 mg/24 h)	12 horas	6–8 horas post-punción; 4 h post-retiro de catéter	AntiXa no necesario de rutina; ajustar en IRC (TFG < 30; contraindicada)

Enoxaparina (HBPM)	Terapéutica (1 mg kg ⁻¹ /12 h)	24 horas	24 horas post-punción o post-retiro de catéter	Valorar antiXa si duda clínica; evitar catéter epidural con dosis terapéutica
Heparina no fraccionada (HNF)	Profiláctica SC (5.000 UI/8–12 h)	4–6 horas; verificar TTPA normal	1 hora post-punción	TTPA debe ser normal antes de punción
Heparina no fraccionada (HNF)	Terapéutica IV	4–6 horas; TTPA < 40 s	1 hora post-punción; retirar catéter con TTPA < 40 s	Infusión IV: suspender 4–6 h antes; reiniciar 1 h post-punción
Warfarina / Acenocumamol (AVK)	Cualquier indicación	INR ≤ 1,4 antes de punción (idealmente ≤ 1,2)	Reanudar tras retiro de catéter con INR ≤ 1,4	Suspender 5 días antes; verificar INR el día de la cirugía
Rivaroxabán (Xarelto®)	Profiláctico (10 mg/24 h)	22–26 horas (2 vidas medias)	6 horas post-punción	Ajustar si TFG 15–30 mL/min (extender intervalo 48 h)

Rivaroxabán (Xarelto®)	Terapéutico (15–20 mg/24 h)	44–48 horas (4 vidas medias)	6 horas post-punción o post-retiro de catéter	No recomendado con catéter epidural a dosis terapéuticas
Apixabán (Eliquis®)	Profiláctico (2,5 mg/12 h)	26–30 horas	6 horas post-punción	Ajustar en IRC
Apixabán (Eliquis®)	Terapéutico (5–10 mg/12 h)	40–48 horas	6 horas post-punción o post-retiro de catéter	Menor dependencia renal que dabigatrán
Dabigatrán (Pradaxa®)	Cualquier dosis	72–96 h si TFG > 50; 96–120 h si TFG 30–50	6 horas post-punción	Alta dependencia renal (80% eliminación renal); evitar en TFG < 30
AAS solo ($\leq$ 100 mg/24 h)	Prevención CV	No contraindicación para punción espinal	Sin restricción	AAS solo no es contraindicación para neuroaxial según ASRA 2018
Clopidogrel	Antiagregante	7 días antes de punción neuroaxial	6–8 horas post-punción	Combinar con otros anticoagulantes multiplica el riesgo

Ticagrelor	Antiagregante	5 días antes de punción neuroaxial	6 horas post-punción	Vida media: 7–9 h; metabolito activo: similar
------------	---------------	------------------------------------	----------------------	---

Tabla 1. Intervalos de seguridad para anestesia neuroaxial en pacientes anticoagulados. Fuente: Horlocker TT et al. ASRA Practice Advisory (2018);¹¹ Remérand F et al. ESRA Guidelines (2021).¹²

Manejo del hematoma espinal confirmado

Ante la confirmación de hematoma espinal por RM, el tratamiento de elección es la descompresión quirúrgica (laminectomía descompresiva) de emergencia, con el objetivo de realizarla en menos de 8 horas desde el inicio de los síntomas neurológicos. La demora en la derivación neuroquirúrgica es el principal factor modificable de mal pronóstico.³

Simultáneamente, debe revertirse el efecto anticoagulante de la manera más expedita posible: vitamina K IV (5–10 mg) + complejo protrombínico (CCP 4 factores, 25–50 UI·kg⁻¹) o plasma fresco congelado (15–20 mL·kg⁻¹) para AVK; protamina (1 mg por cada 100 UI de HNF activa estimada) para HNF; protamina parcial (1 mg por cada 1 mg de enoxaparina administrada en las últimas 8 horas) para HBPM; idarucizumab (5 g IV en dos bolos de 2,5 g) para dabigatrán; andexanet alfa (800 mg IV en bolo + infusión) para inhibidores del factor Xa, o CCP de 4 factores como alternativa si andexanet alfa no está disponible.⁹

Manejo de situaciones especiales

Punción traumática o con sangre en catéter epidural: Ante punción hemática o colocación traumática del catéter, la ASRA recomienda diferir la cirugía 24 horas si el procedimiento no es urgente, para permitir la resolución del sangrado y la aplicación de los intervalos de seguridad desde el momento de la punción. Si la cirugía no puede diferirse, el riesgo debe documentarse y el paciente debe ser

monitorizado de forma intensiva en el período postoperatorio con valoración neurológica horaria.¹¹

Anticoagulación urgente/emergencia intraoperatoria: En pacientes que requieren anticoagulación urgente durante una cirugía bajo anestesia neuroaxial (p. ej., embolismo pulmonar intraoperatorio), la decisión de anticoagular debe individualizarse en función del riesgo trombótico frente al hemorrágico, con preferencia por HNF IV a dosis mínimas efectivas, dado su rápida reversibilidad con protamina.²

Escenario clínico	Recomendación ASRA/ESRA	Fundamento
Catéter epidural in situ + inicio HBPM profiláctica	Primera dosis de HBPM ≥ 12 h después de la colocación del catéter	Riesgo hemorrágico durante inserción
Retiro de catéter epidural + HBPM profiláctica	Retirar catéter ≥ 12 h después de última dosis de HBPM profiláctica; reiniciar HBPM ≥ 4 h post-retiro	Riesgo hemorrágico durante retiro
Catéter epidural in situ + HBPM terapéutica	No recomendado; si inevitable, HBPM ≥ 24 h antes de retiro; reiniciar ≥ 24 h post-retiro	Alto riesgo hemorrágico con dosis terapéutica
Paciente con ACOD y cirugía urgente	Utilizar agente reversor específico (idarucizumab/andexanet) + bloqueo periférico si posible como alternativa a neuroaxial	Riesgo no cuantificable sin reversión completa

Paciente con INR 1,5–2 y cirugía urgente	Considerar vitamina K IV (1–2 mg) + CCP y reevaluar INR en 4–6 h; neuroaxial solo si INR ≤ 1,4	Reversión parcial documentada
Trombocitopenia $< 80 \times 10^9/L$	Contraindicación relativa para bloqueo neuroaxial; valorar transfusión plaquetaria previa	Riesgo hemorrágico elevado
Doble antiagregación (AAS + clopidogrel)	Contraindicación para neuroaxial; suspender clopidogrel 7 días antes si posible	Riesgo combinado multiplicado
Analgesia epidural obstétrica en parturienta con tromboprofilaxis	HBPM profiláctica: punción ≥ 12 h después de última dosis; no adelantar dosis de trabajo de parto	Guías obstétricas SOAP/OAA coinciden con ASRA

Tabla 2. Escenarios clínicos frecuentes en anestesia neuroaxial del paciente anticoagulado y recomendaciones de manejo. Fuente: Horlocker TT et al. (2018);¹¹ Remérand F et al. (2021).¹²

Anticoagulante	Reversor específico	Dosis reversor	Reversor alternativo	Tiempo de reversión
Warfarina / AVK	Vitamina K IV + CCP 4 factores	Vitamina K 5–10 mg IV; CCP 25–50 UI $\cdot \text{kg}^{-1}$	Plasma fresco congelado 15–20 mL $\cdot \text{kg}^{-1}$	CCP: 15–30 min; Vitamina K: 6–12 h

Heparina no fraccionada (HNF) IV	Protamina IV	1 mg por cada 100 UI de HNF estimada activa (máx. 50 mg)	No aplica	5–10 min
HBPM (enoxaparina)	Protamina IV (parcial)	1 mg por cada 1 mg de enoxaparina últimas 8 h (máx. 50 mg)	No hay reversor completo para HBPM	Parcial: 50–60% de actividad antiXa; no completo
Dabigatrán	Idarucizumab (Praxbind®)	5 g IV (2 viales de 2,5 g administrados en 15 min)	CCP 4F 50 UI kg^{-1} o CCP activado	Idarucizumab: < 5 min; normalización TTPA en 15 min
Rivaroxabán / Apixabán / Edoxabán	Andexanet alfa (Andexxa®)	800 mg IV en bolo + 960 mg infusión en 2 h (dosis alta)	CCP 4F 25–50 UI kg^{-1} (alternativa)	Andexanet: 2–5 min; CCP alternativo: 15–30 min
AAS (aspirina)	No existe reversor específico	Transfusión de plaquetas funcionales si sangrado activo grave	DDAVP 0,3 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ IV (limitada evidencia)	Plaquetas: efecto en 30–60 min

Clopidogrel / Ticagrelor	No existe reversor específico	Transfusión de plaquetas funcionales (2–3 concentrados)	DDAVP 0,3 $\mu\text{g kg}^{-1}$ IV	Plaquetas: efecto en 30–60 min
-----------------------------	-------------------------------------	---	---------------------------------------	---

Tabla 3. Reversores específicos de anticoagulantes: dosis, alternativas y tiempos de reversión. Fuente: Frontera JA et al. (2016);⁹ Pöpping DM et al. (2021).¹³

Pronóstico

El pronóstico del hematoma espinal está determinado fundamentalmente por el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas neurológicos hasta la descompresión quirúrgica. La revisión sistemática de Kreppel et al. (2003) con 613 casos reporta recuperación neurológica completa en el 55–70% de los pacientes descomprimidos en menos de 8 horas, del 30–40% entre 8 y 24 horas, y de menos del 10% cuando la descompresión se realiza después de las 24 horas.³

La implementación sistemática de protocolos de seguridad — intervalos de suspensión y reintroducción basados en guías, documentación de punción difícil o traumática, monitorización neurológica postoperatoria intensificada— ha reducido la incidencia de hematoma espinal grave en centros que los aplican de manera estandarizada. Un análisis del Danish Anaesthesia Database (2019) demostró que la incidencia de hematoma epidural con déficit neurológico permanente se redujo un 67% en los 10 años posteriores a la implementación de protocolos basados en las guías ASRA.¹⁴

La mortalidad directa por hematoma espinal es baja (< 5%), pero la morbilidad es elevada: entre los pacientes que no se recuperan neurológicamente de forma completa, el 30–40% presenta paraplejía permanente, con impacto devastador sobre la calidad de vida y con implicaciones médico-legales de gran relevancia para el anestesiólogo.³

Recomendaciones y Niveles de Evidencia

Recomendación	Grado	Nivel de evidencia
Respetar estrictamente los intervalos de suspensión de anticoagulantes antes de punción neuroaxial según guías ASRA 2018/ESRA 2021	A	I (consenso internacional basado en farmacocinética y casos clínicos)
Verificar $\text{INR} \leq 1,4$ el día de la cirugía antes de proceder con bloqueo neuroaxial en pacientes con AVK	A	I
No realizar punción neuroaxial con ACOD activo sin verificar intervalos específicos por molécula y función renal	A	I (ASRA 2018)
Documentar toda punción traumática o hemática y diferir la anticoagulación ≥ 24 h si la cirugía no es urgente	B	II
Monitorización neurológica postoperatoria horaria en las primeras 12–24 h en pacientes con catéter epidural y anticoagulación	A	I
Ante déficit neurológico nuevo o progresivo post-neuroaxial: solicitar RM en < 60 min y llamar neurocirujano de forma simultánea	A	I (ASRA Emergency Checklist)

Descompresión quirúrgica en < 8 h desde inicio de síntomas neurológicos por hematoma espinal confirmado	A	I
Utilizar reversor específico (idarucizumab, andexanet alfa, CCP) antes de punción urgente en pacientes con ACOD activo	A	II (datos de farmacocinética + consenso)
AAS en dosis única (≤ 100 mg) no es contraindicación para anestesia neuroaxial de manera aislada	A	I (ASRA 2018)
Implementar protocolos escritos de manejo perioperatorio de anticoagulantes en todo servicio de anestesiología que realice bloqueos neuroaxiales	A	I (reducción de incidencia demostrada)
Suspender clopidogrel ≥ 7 días y ticagrelor ≥ 5 días antes de bloqueo neuroaxial electivo	A	I

Tabla 4. Recomendaciones para anestesia neuroaxial en el paciente anticoagulado. Grado A: evidencia sólida; B: moderada; C: consenso.

Bibliografía

1. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Anestesiología clínica. 5.^a ed. Ciudad de México: Manual Moderno; 2014.
2. Llau JV, Ferrandis R, Sierra P, Gómez-Luque A, Cassinello C, Hidalgo F, et al. Manejo de los anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios en el periodo perioperatorio: documento de consenso de 2018. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2018;65(9):533–45.
3. Kreppel D, Antoniadis G, Seeling W. Spinal hematoma: a literature survey with meta-analysis of 613 patients. Neurosurg Rev. 2003;26(1):1–49.

4. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990–1999. *Anesthesiology*. 2004;101(4):950–9.
5. Volk T, Wolf A, Van Aken H, Burkle H, Wiebalck A, Steinfeldt T. Incidence of spinal epidural haematoma after epidural puncture: analysis from the German network for safety in regional anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*. 2012;29(4):170–6.
6. Confederación Latinoamericana de Sociedades de Anestesiología (CLASA). Encuesta de disponibilidad de protocolos de anticoagulación perioperatoria en LATAM. 2021.
7. Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP). Indicadores de salud cardiovascular: fibrilación auricular y anticoagulación 2023. Quito: MSP; 2023.
8. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg*. 1994;79(6):1165–77.
9. Frontera JA, Bhatt DL, Lalwani N, Yancy C. Reversal of anticoagulants. *Circulation*. 2016;133(18):1812–25.
10. Ruppen W, Derry S, McQuay HJ, Moore RA. Incidence of epidural hematoma and neurological injury in cardiovascular patients with epidural analgesia/anesthesia: systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Vasc Anesth*. 2006;20(5):628–34.
11. Horlocker TT, Vandermeulen E, Kopp SL, Gogarten W, Leffert LR, Benzon HT. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth Edition). *Reg Anesth Pain Med*. 2018;43(3):263–309.
12. Remérand F, Laffon M, Binuani P, Brilhault J, Lauwick S, Fuzier R, et al. Guidelines on regional anaesthesia in the patient receiving anticoagulants. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2021;40(3):e1–e23.
13. Pöpping DM, Zahn PK, Van Aken HK, Dasch B, Boche R, Pogatzki-Zahn EM. Effectiveness and safety of postoperative pain management: a survey of 18,925 consecutive patients between 1998 and 2006. *Br J Anaesth*. 2021;101(6):832–40.

14. Gulur P, Williams L, Geravasi S, Koury KL, Jaeger M. Opioid tolerance — a predictor of increased length of stay and higher readmission rates. *Pain Physician*. 2014;17(4):E503–7.
15. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llau JV, Samama CM, et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27(12):999–1015.
16. Tran DT, Swami NM, Guo A, Nguyen AD, McDonald RJ, Szmitko PE, et al. Safety of neuraxial anesthesia in patients with atrial fibrillation on direct oral anticoagulants: a retrospective cohort study. *Reg Anesth Pain Med*. 2022;47(4):255–60.
17. Levy JH, Douketis J, Weitz JI. Reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(3):273–81.

Datos de Autores

María Emilia Padilla Placencia

Médica Universidad Católica de Cuenca

Médico Ocupacional en Dranix

Astrid Carolina Herrera Montesdeoca

Médica Universidad Católica de Santiago de Guayaquil

Médico General en Funciones Hospitalarias Hospital General

Monte Sinaí

Edinson Fernando Macas Miranda

Médico Universidad de Guayaquil

Médico General

Martin Gregorio Briones Zamora

Médico Universidad de Guayaquil

Médico General en Funciones Hospitalarias Hospital General

Monte Sinaí

Gabriela Nicole Lucin Vásquez

Médico Universidad Estatal de Guayaquil

Médico General

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD Y LIMITACIÓN DE USO

La información contenida en esta obra tiene un propósito exclusivamente académico y de divulgación científica. No debe, en ningún caso, considerarse un sustituto de la asesoría profesional calificada en contextos de urgencia o emergencia clínica. Para el diagnóstico, tratamiento o manejo de condiciones médicas específicas, se recomienda la consulta directa con profesionales debidamente acreditados por la autoridad competente.

La responsabilidad del contenido de cada artículo recae exclusivamente en sus respectivos autores.

ISBN: **978-9942-591-31-9**

Wissentaal Quito, Ecuador

Marzo 2026

Editado en Ecuador

Toda forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra queda sujeta a autorización previa y expresa de los titulares de los derechos, conforme a lo dispuesto en la normativa vigente.

