



Anestesia total intravenosa: de la farmacéutica a la farmacocinética*

Total Intravenous Anesthesia: from Pharmaceuticals to Pharmacokinetics*

Luis Alberto Tafur**, Eduardo Lema***

Recibido: noviembre 4 de 2009. Enviado para modificaciones: enero 26 de 2010. Aceptado: marzo 15 de 2010.

RESUMEN

Introducción. En la actualidad, la disponibilidad de medicamentos como el remifentanylo y el propofol, ha creado la necesidad en los anes-
tésiólogos de tener conceptos básicos sobre la anestesia total intravenosa. Más allá de conocer cómo se construye un modelo farmacocinético, es fundamental entender la diferencia entre administrar un medicamento de forma farmacéutica, farmacocinética o farmacodinámica.

Objetivo. Reflexionar sobre los conceptos básicos que le permitan al anes-
tésiólogo moderno la administración de los medicamentos utilizados en la anestesia intravenosa de una forma farmacocinética.

Metodología. Se realizó una búsqueda en la literatura indexada para obtener artículos didácticos e ilustrativos en los conceptos de anestesia total intravenosa y farmacocinética. Se seleccionaron aquellos que se consideraron más relevantes y se complementaron con textos guía en anestesia

ABSTRACT

Introduction. The availability of medications such as remifentanyl and propofol has made anesthesiologists feel the need to understand the basics of total intravenous anesthesia (TIVA). In fact, beyond knowing how to develop a pharmacokinetic model, it is essential to differentiate among the pharmaceutical, pharmacokinetic and pharmacodynamic approach for administering a particular drug.

Objective. To review the basic concepts the modern anesthesiologist needs for the pharmacokinetic administration of the drugs used for intravenous anesthesia.

Methodology. A search of the indexed literature was done to identify educational and illustrative articles about total intravenous anesthesia concepts and pharmacokinetics. The most relevant articles were selected for this review and it was supplemented with anesthesia textbooks in the

* Conferencia presentada en el XXVIII Congreso Colombiano de Anestesiología y Reanimación "Camino a la excelencia", Bogotá, D.C., 2009.

** Médico anes-
tésiólogo, Hospital Universitario del Valle, Universidad del Valle; Clínica Visual y Auditiva, Instituto para Niños Ciegos y Sordos del Valle del Cauca, Cali, Colombia: tafur05@hotmail.com

*** Médico anes-
tésiólogo, Hospital Universitario del Valle, Universidad del Valle; Clínica Visual y Auditiva, Instituto para Niños Ciegos y Sordos del Valle del Cauca; docente, Departamento de Anestesiología, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

en lo concerniente a farmacocinética y anestesia total intravenosa.

Resultados. Se obtuvieron 51 artículos y 5 capítulos de texto guía en anestesia. Independientemente de cuál de estos instrumentos utilicemos o qué tan exactos sean, lo realmente importante es saber que contamos con herramientas que nos permiten adecuar, con base en la estimación de los niveles plasmáticos, la anestesia en los diferentes momentos de la cirugía y, en el caso del remifentanilo, a condiciones particulares como la edad.

Se trata de la evolución del anesthesiólogo a la par con la de los fármacos cada vez más predecibles con los que contamos en la actualidad y de la posibilidad de obtener una anestesia más segura, más predecible, más costo-eficiente y con mayor control por parte del profesional.

Palabras clave: Anestesia intravenosa, remifentanilo, propofol, bomba de infusión, nomogramas (Fuente: DeCS, BIREME)

INTRODUCCIÓN

La anestesia total intravenosa (*total intravenous anesthesia*, TIVA) es una técnica de anestesia general en la cual se administra por vía intravenosa, exclusivamente, una combinación de medicamentos en ausencia de cualquier agente anestésico inhalado, incluido el óxido nítrico (1).

Los principios de la anestesia total intravenosa datan de 1628, cuando William Harvey describió la circulación sanguínea: “yo he contado como descubrí la verdadera función del músculo cardíaco, órgano motor de la circulación de la sangre” (2). Era el inicio de una etapa en la que se podrían modificar las condiciones fisiológicas y anatómicas del individuo con un trauma mínimo. Doscientos años después Alexander Wood, con el invento de la aguja y la jeringa, administró morfina intravenosa para aliviar el dolor de su esposa, quien padecía un cáncer incurable. Y, en 1874, Pirre Cyprien Ore administró por primera vez hidrato de cloral intravenoso para facilitar los procedimientos quirúrgicos.

Con el surgimiento del tiopental sódico, en 1934, la anestesia intravenosa se popularizó. Halford (3), en 1943, describió cómo, en la segunda gue-

area of pharmacokinetics and total intravenous anesthesia.

Results. 51 articles and 5 chapters from textbooks on anesthesia were selected. Regardless of the instruments used or how accurate they may be, what is really important is knowing that we have the tools available and based on the estimated plasma levels, we can adjust the anesthesia to the different stages of the surgical procedure; in the case of remifentanyl, it can be adjusted to the specific conditions such as the age of the patient.

The point is that the anesthesiologist has to evolve keeping pace with the increasingly more predictable drugs now available and with the possibility of achieving a safer, more predictable and cost-effective anesthesia with greater control both by the experienced professional and the trainee.

Keywords: Intravenous anesthesia, remifentanyl, propofol, infusion pump, nomograms (Source: MeSH, NLM)

INTRODUCTION

Total intravenous anesthesia, TIVA is a technique for administering general anesthesia exclusively intravenously; it uses a combination of drugs with the exception of the inhaled agents, including nitrous oxide (1).

The guiding principles of total intravenous anesthesia date back to 1628, when William Harvey described the circulation of blood: “I have explained how I discovered the real role of the cardiac muscle, the organ that drives the circulation of the blood” (2). This was the beginning of an era when the physiological and the anatomical conditions of a patient could be changed with minimal trauma. Two hundred years later, with the invention of the needle and syringe, Alexander Wood administered intravenous morphine to alleviate his wife’s pain from incurable cancer. Then, for the first time in 1874, Pirre Cyprien Ore administered intravenous chloral hydrate to facilitate surgical procedures.

With the advent of sodium thiopental in 1934, intravenous anesthesia became popular. Halford (3) in 1943 described the use of Pentothal

rra mundial, el uso del pentotal con la morfina fue una técnica anestésica que, por el desconocimiento de su farmacocinética, marcó con tragedias este avance en la anestesia.

A partir de 1957 se impulsó el desarrollo de medicamentos con inicio y fin de acción rápidos; es así como surgieron, en 1980, el propofol (4) y, en 1993, el remifentanilo (5).

Con estos medicamentos en el escenario anestésico, se inició la transición entre una forma de administración farmacéutica a una de administración farmacocinética. Schwilden (6) en 1981 fue el primero que usó las infusiones controladas por computador, sistemas TCI (*target controlled infusion*), que evolucionaron hasta convertirse en lo que hoy conocemos como “diprifusor”.

Con la creación de herramientas como los potenciales evocados en 1989 y el BIS (Bispectral Index) en 1990, comenzó el concepto de la administración de medicamentos, no sólo basado en sus principios farmacocinéticos, sino también en sus principios farmacodinámicos (7), conceptos que hacen de la anestesia total intravenosa una técnica costo-eficiente y segura.

FASE FARMACÉUTICA Y FARMACOCINÉTICA

El desarrollo de la anestesia total intravenosa está ligado estrechamente al de los sistemas de infusión; estos hacen que la anestesia total intravenosa goce de varias ventajas que la hacen fundamental tanto en la anestesia ambulatoria como en los procedimientos de alta complejidad. Algunas de estas ventajas son: gran estabilidad hemodinámica, profundidad anestésica más equilibrada, recuperación rápida y predecible, menor cantidad de medicamento administrado, menor contaminación y menor toxicidad, no sólo para el paciente, sino también para el equipo quirúrgico (8).

Cuando administramos un medicamento intravenoso para obtener una acción específica, lo podemos hacer siguiendo las diferentes fases de administración: farmacéutica, farmacocinética o farmacodinámica (9).

Fase farmacéutica: en esta, se tiene en cuenta el principio químico del medicamento y su manera de formulación. Manejamos unas dosis preesta-

combined with morphine as an anesthetic technique used during World War II, but with unfortunate outcomes because its pharmacokinetics was unknown.

The development of fast-acting, short-lasting drugs was encouraged after 1957, giving rise to propofol in 1980 (4) and remifentanyl in 1993 (5).

The availability of these anesthetic agents began the transition from a pharmaceutical administration to a pharmacokinetic approach. Schwilden (6) in 1981 was the first one to use the TCI (*target controlled infusion*) systems that evolved into what is now called the “Diprifusor”.

The development of tools such as the evoked potentials in 1989 and the BIS (Bispectral Index) in 1990 paved the way to the idea of administering drugs based not just on their pharmacokinetic principles, but also on their pharmacodynamics (7). Thanks to these concepts, total intravenous anesthesia is now a cost-effective and safe technique.

THE PHARMACEUTICAL AND PHARMACOKINETIC PHASE

The development of total intravenous anesthesia is closely linked to the development of infusion systems. Infusion systems add several advantages to TIVA and make it essential for both ambulatory and highly complex procedures. These advantages include: major hemodynamic stability, more balanced profound anesthesia, fast and predictable recovery, less drug administered, less pollution and lower toxicity, not only for the patient, but for the surgical team as well (8).

When injecting an intravenous drug aimed at a specific action, this can be done following the different phases of the drug administration: pharmaceutical, pharmacokinetic or pharmacodynamic (9).

Pharmaceutical phase: based on the chemistry of the drug and its formulation. Pre-determined doses are used to reach a therapeutic threshold; this is the most usual method for administering

blecidas para alcanzar un umbral terapéutico, siendo la manera más común de administrar los fármacos. Por ejemplo, empleamos 2,5 mg/kg de propofol para la colocación de la máscara laríngea (10). Sabemos que con esta dosis alcanzaremos el objetivo, pero desconocemos su nivel plasmático y, por consiguiente, la duración del efecto, situación que se complica más cuando administramos múltiples dosis, lo que convierte a esta fase en un sistema de poca precisión.

Fase farmacocinética: en esta, se contemplan los cambios que sufren los medicamentos dentro del organismo mediante los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación. El objetivo es mantener una concentración constante, precisa y predecible dentro de una ventana terapéutica que garantice el efecto deseado. Para lograrlo se tienen en cuenta la cantidad de medicamento infundida y los cambios que este sufre dentro del organismo.

La administración de un medicamento en su fase farmacocinética requiere la ayuda de aparatos de infusión programados con modelos farmacocinéticos previamente estudiados y avalados por su precisión. El ejemplo clásico es la infusión de medicamentos por medio de los sistemas de TCI, en los que no sólo se evitan fluctuaciones plasmáticas, sino que disminuyen las necesidades del fármaco hasta en un 30 % (11,12).

Modelo de tres compartimentos

En la fase farmacocinética, los modelos farmacocinéticos son la piedra angular para la administración del medicamento (13). Existen tres tipos de modelos farmacocinéticos (1): los modelos de compartimentos, los fisiológicos y los híbridos.

Modelos de compartimentos: en estos, el cuerpo está representando matemáticamente en uno o varios compartimentos (14), no ubicados como cavidades reales dentro del organismo, en el que el paso del medicamento de uno a otro está representado por la distribución del fármaco que se hace por medio del flujo sanguíneo.

Estos modelos pueden ser de uno o múltiples compartimentos. El primero es el modelo farmacocinético más simple; el cuerpo está representado como un compartimento único con un vo-

lume. For instance, 2.5 mg/kg of propofol for placing the laryngeal mask (10). We know that with this dose we will accomplish our objective but we don't know what the plasma level is, neither how long will the effect last. This situation becomes even more complex when administering multiple doses and this is why the accuracy of this phase is poor.

Pharmacokinetic phase: this phase takes into account the changes the drug experiences in the body through absorption, distribution, metabolism and elimination. The goal is to maintain a constant, accurate and predictable concentration within a therapeutic window that ensures the desired effect. To accomplish the goal you must take into account the amount of drug infused and any changes of the drug inside the body.

The pharmacokinetic administration of a drug requires the support of infusion devices programmed according to pre-determined and studied pharmacokinetic models whose accuracy has been endorsed. A classical example is TCI drug infusion that prevents any plasma fluctuations and reduces the amount of drug needed by up to 30 % (11,12).

Three Compartment Model

During the pharmacokinetic phase, the pharmacokinetic models are the corner stone for administering the drug (13). There are three types of pharmacokinetic models (1): compartment models, physiological models and hybrid models.

Compartments models: In this case the body is mathematically represented into several compartments (14), not as real containers in the body but representing how the drug travels through the bloodstream from one compartment to the next.

These models can be of one or several compartments. The first is the simplest pharmacokinetic model where the body is represented as a single compartment with a predefined volume of distribution and assumes that the plasma concentration decreases exponentially

lumen de distribución definido y se asume que la concentración plasmática disminuye después de la administración del fármaco de una manera exponencial como resultado de una única eliminación del medicamento (1).

En los modelos de múltiples compartimentos (figura 1) se asume que existen dos o más compartimentos. La mayor parte de los medicamentos en anestesia presentan un modelo de tres compartimentos, el cual puede estar representado por tres recipientes, tres volúmenes de distribución, tres eliminaciones y cinco constantes de paso (15).

Aguilera (16) describe el modelo de tres compartimentos de la siguiente forma: la distribución inicial del fármaco se hace a un compartimento central (V1) compuesto por el plasma y los órganos ricamente irrigados: corazón, cerebro, riñón, hígado y pulmones. Este compartimento recibe el 75 % del gasto cardiaco y representa el 10 % de toda la masa corporal; posteriormente, el fármaco se distribuye a otros compartimentos.

El compartimento periférico rápido (V2) es aquel donde el fármaco se difunde con rapidez desde el central. Está constituido por territorios relativamente menos irrigados, como la masa muscular.

following the administration of the drug as a result of a single compartment for eliminating the drug (1).

The multiple compartment models (figure 1) assume the existence of two or more compartments. Most anesthetic agents follow a three-compartment model that may be represented by three containers, three volumes of distribution, three eliminations and five passage constants (15).

Aguilera (16) describes the three-compartment model as follows: the initial distribution of the drug goes to a central compartment (V1) which is plasma and the highly irrigated organs: heart, brain, kidney, liver and lungs. This compartment receives 75 % of the heart output and represents 10 % of the total body mass; then, the drug distributes into other compartments.

The fast peripheral compartment (V2) is the central compartment from which the drug perfuses rapidly. These are the relatively less irrigated tissues such as the muscle mass.

The slow peripheral compartment (V3) is made of the poorly perfused tissues (skin or fat); this is the slowest diffusion central compartment.

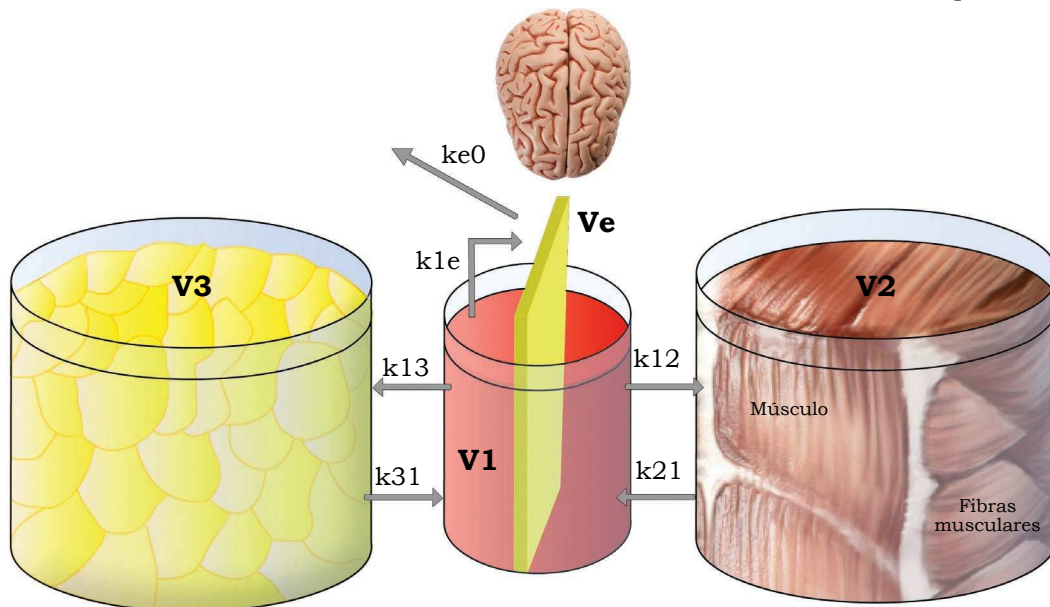


Figura 1. Representación del modelo hidráulico multicompartmental

Figure 1. Schematic representation of the multi-compartment hydraulic model

El compartimento periférico lento (V3) está constituido por los tejidos pobremente perfundidos (piel o grasa); es el compartimento donde el fármaco se difunde con mayor lentitud desde el central. Este volumen tiene gran importancia ya que puede “captar” a los fármacos muy liposolubles, como el sufentanilo, incluso después de suspender su infusión, y puede actuar como “reservorio” y ser el responsable de los episodios de “despertar” prolongado y depresión respiratoria en la fase de recuperación.

La suma de los tres compartimentos, o volúmenes, es lo que se conoce como el “volumen en el estado estacionario o de equilibrio”. No obstante, para el cálculo de estos volúmenes, excepto para el central, es necesaria la aplicación de modelos farmacocinéticos que, mediante complicadas ecuaciones, permiten además predecir la evolución de la concentración plasmática relacionada en el tiempo. Mediante un gráfico se puede representar la evolución de la concentración plasmática (ordenadas) con relación al tiempo (abscisas), y se obtienen tres fases (12):

- 1) Después de la administración en el compartimento central (V1) comienza la fase de distribución rápida (A) hacia los tejidos pobremente irrigados (V2).
- 2) La fase de distribución lenta (B) se caracteriza por el paso del fármaco desde el V1 hacia el territorio englobado en V3 y, también, por el retorno del V2 hacia V1.
- 3) La fase de eliminación o terminal (G) es aquella en la cual se produce el retorno desde V3 y V2 hacia V1. Es precisamente en esta fase cuando pueden aparecer fenómenos de efecto prolongado y se desarrolla la mayor parte de la verdadera depuración metabólica o eliminación (figura 1).

El curso de la concentración de un fármaco en un modelo de tres compartimentos se puede describir matemáticamente como (figura 2):

- ecuación de tres exponentes (17):

$$C_p = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + G^{-\gamma t},$$

- tres volúmenes de distribución,

This volume is extremely important because it “captures” the highly liposoluble drugs such as sufentanyl, even after the infusion has been stopped. It may act as a reservoir, being responsible for the extended “awakening” episodes and respiratory depression during the recovery phase.

The sum of the three compartments or volumes is called “steady state or equilibrium”. However, to calculate these volumes, except the central volume, pharmacokinetic models must be applied using elaborated equations to predict the evolution of plasma concentration in time. The development of plasma concentration can be represented graphically against time resulting in three phases (12):

- 1) Following the administration in the central compartment (V1) starts the fast distribution phase (A) into the poorly irrigated tissues (V2).
- 2) The slow distribution phase (B) is characterized by the passage of the drug from V1 onto V3 and the return of V2 into V1.
- 3) The elimination or terminal phase (G) is the return from V3 and V2 onto V1. It is precisely at this phase that extended effects may arise and most of the actual metabolic clearance develops (figure 1).

The timeline for the drug in a three-compartment model can be mathematically expressed as: (figure 2):

- Three factors equation (17):

$$C_p = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + G^{-\gamma t},$$

- Three volumes of distribution,
- Three clearances and,
- Five passage constants.

This equation is very simple as a basic model for the application of non-linear regression used to estimate the pharmacokinetic parameters, to control the continuous intravenous drug infusion using a computer and do simulations or estimate dosing regimens (12).

- tres aclaramientos o depuraciones y
- cinco constantes de paso del fármaco.

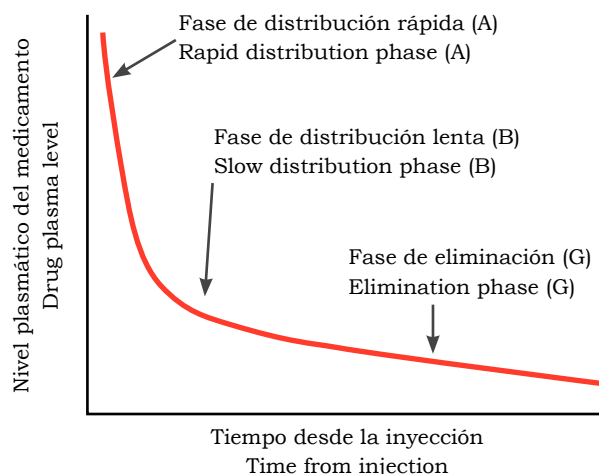
Esta ecuación es muy útil como modelo básico para la aplicación de la regresión no lineal que nos sirve para estimar parámetros farmacocinéticos; también, para controlar la infusión continua intravenosa de fármacos mediante un computador, realizar simulaciones o estimar pautas de dosificación (12).

Constantes de velocidad

Las constantes de velocidad k_{12} , k_{21} , k_{13} , k_{31} , k_{10} , k_{1e} y k_{e0} representan el ritmo equilibrado entre los diferentes compartimentos. Así, k_{12} representa la constante de velocidad entre el V_1 y el V_2 , k_{21} entre el V_2 y V_1 , k_{13} entre V_1 y V_3 , k_{31} entre V_3 y V_1 , k_{10} la constante de eliminación renal (figura 1).

El concepto de k_{e0} nació con Galeazzi (18) en los años ochenta con los estudios de la concentración de la procainamida en la saliva. Este concepto se basa en que al colocar un medicamento intravenoso, hay un tiempo de retraso llamado histéresis, el cual comprende entre la concentración plasmática alcanzada y la respuesta clínica observada. La explicación de este retraso es que el sitio de acción del medicamento no se encuentra en el plasma (V_1), entonces, el medicamento debe pasar del plasma (V_1) al sitio de efecto (V_e), un volumen virtual muy pequeño que está representado como un compartimento que se encuentra dentro del compartimento central V_1 . El tiempo que tarda el medicamento en alcanzar un ritmo de equilibrio entre el V_1 y el sitio de efecto estaría representado por la constante de velocidad k_{1e} y la constante de equilibrio entre V_e y V_1 sería la k_{e1} ; al ser V_e un volumen virtual muy pequeño, la k_{1e} y la k_{e1} no representan valores significativos, por lo que se decide eliminarlas y en su lugar se tiene en cuenta sólo lo que sale de V_e hacia el exterior. Esta constante de equilibrio está representada como k_{e0} o ke_0 , que significa que no va hacia otro compartimento.

El $t_{1/2}$ ke_0 es el tiempo en que la concentración en el sitio del efecto alcanza el 50 % de la concentración plasmática cuando ésta se mantiene constante (tabla 1).



Fuente: Ausems ME, Vuyk J, Hug CC Jr, Stanski DR. Comparison of a computer-assisted infusion versus intermittent bolus administration of alfentanil as a supplement to nitrous oxide for lower abdominal surgery. *Anesthesiology*. 1988;68:851-61.

Figura 2. Disminución de la concentración plasmática posterior a un bolo

Figure 2. Declining plasma concentration following a bolus administration

Velocity Constants

The velocity constants k_{12} , k_{21} , k_{13} , k_{31} , k_{10} , k_{1e} and k_{e0} represent the equilibrium among the various compartments. Hence, k_{12} represents the velocity constant between V_1 and V_2 , k_{21} between V_2 and V_1 , k_{13} between V_1 and V_3 , k_{31} between V_3 and V_1 , k_{10} the renal elimination constant (figure 1).

Galeazzi (18) developed the k_{e0} concept in the 80's based on studies about the concentration of procainamide in the saliva. The concept is based on the idea that when a drug is administered intravenously, there is a delay called hysteresis: i.e., the period of time between the moment when the plasma concentration is achieved and the observed clinical response. The delay occurs because the action site of the drug is not in the plasma (V_1), thus the drug travel from the plasma (V_1) to the effect-site (V_e) - a very small virtual volume represented as a compartment inside the central compartment V_1 -. The time the drug needs to reach an equilibrium rate between V_1 and the effect-

Tabla 1. ke_0 y $t_{1/2} ke_0$ de algunos medicamentos usados en anestesia

Fármaco	ke_0 (min.)	$t_{1/2} ke_0$ (min.)
Morfina	0,03	17,7
Alfentanilo	0,77	0,9
Fentanilo	0,10	6,9
Remifentanilo	0,49	1,4
Sulfentanilo	0,11	6,3
Ketamina	1,3	0,53
Tiopental	0,57	1,2
Propofol	0,25	2,77
Midazolam	0,17	4,0

Se calcula así:

$$t_{1/2} ke_0 = \log_2 / ke_0,$$

donde

$$ke_0 = Lg_2 / t_{1/2} ke_0 = 0,693 / t_{1/2} ke_0.$$

La ke_0 es el enlace entre la fase farmacocinética y la fase farmacodinámica y su importancia clínica radica en que una ke_0 pequeña = gran $t_{1/2} ke_0$ = gran histéresis. El concepto de histéresis se puede entender como el tiempo de latencia, el cual sería el tiempo comprendido entre la administración y el inicio de efecto farmacológico.

El concepto de ke_0 se puede ver claramente con los diferentes opioides, alfentanilo y remifentanilo, que tienen una gran ke_0 y una histéresis pequeña y, por consiguiente, un inicio de efecto rápido, lo cual permite ajustar la concentración plasmática dentro de rangos terapéuticos relativamente estrechos dando flexibilidad a la estrategia del tratamiento. El fentanilo y el sufentanilo tienen una ke_0 intermedia por lo que su inicio de efecto es lento (de 4 a 6 minutos). La morfina, que tiene una ke_0 mucho menor, tiene un mayor retardo en el inicio de su acción (19,20).

Como se mencionó anteriormente, el V_e está dentro del V_1 . Por lo tanto, al hacerse pequeño el V_1 disminuye el V_e y, por consiguiente, se hace más pequeña la ke_0 . Este punto es muy importante para entender por qué el inicio de acción de los medicamentos a medida que envejecemos se

site is represented by the velocity constant k_{1e} and the equilibrium constant between V_e and V_1 is ke_1 . Since V_e is a very small virtual volume, k_{1e} and ke_1 do not represent any significant values and thus are deleted. Instead, only the outflow from V_e is taken into account. The equilibrium constant is expressed as ke_0 or ke_0 , meaning that it does not flow into another compartment.

$t_{1/2} ke_0$ is the time it takes for the concentration in the effect-site to reach 50 % of the plasma concentration if it is constant (table 1).

Table 1. ke_0 and $t_{1/2} ke_0$ of Some Drugs Used in Anesthesia

Drug	ke_0 (min.)	$t_{1/2} ke_0$ (min.)
Morphine	0.03	17.7
Alfentanyl	0.77	0.9
Fentanyl	0.10	6.9
Remifentanyl	0.49	1.4
Sulfentanyl	0.11	6.3
Ketamine	1.3	0.53
Thiopental	0.57	1.2
Propofol	0.25	2.77
Midazolam	0.17	4.0

The calculation is as follows:

$$t_{1/2} ke_0 = \log_2 / ke_0.$$

where

$$ke_0 = Lg_2 / t_{1/2} ke_0 = 0.693 / t_{1/2} ke_0.$$

ke_0 is the liaison between the pharmacokinetic phase and the pharmacodynamic phase. Its clinical relevance is that a small ke_0 = long $t_{1/2} ke_0$ = major hysteresis. The concept of hysteresis can be interpreted in terms of latency time; that is to say, the period of time between the administration and a pharmacological effect.

ke_0 is easily identified in the different opioids, alfentanil and remifentanil. They have a large ke_0 and a short hysteresis and consequently, a fast onset to allow for plasma concentration adjustments within relatively narrow therapeutic ranges, providing a flexible treatment strategy. Fentanyl and

hace mayor, ya que el V_1 se hace cada vez menor y, por lo tanto, el $t_{1/2}$ ke_0 mayor (21).

En 2003, Minto *et al.* (22) incorporaron el concepto del pico de t (*t-peak*) para predecir un mejor enlace entre la farmacocinética y la farmacodinámica.

El *t-peak* se refiere al tiempo de la máxima concentración en el sitio de efecto después de un bolo intravenoso cuando no existe fármaco inicialmente en el sistema (17,23). Así, por ejemplo, los opioides administrados a dosis altas en procedimientos anestésicos son una opción que permite ofrecer analgesia adecuada, disminuyendo la concentración alveolar mínima de agentes inhalados o concentraciones plasmáticas de agentes hipnóticos intravenosos, ya que permite llevar a cabo adecuada interacción sinérgica que ofrece potencia analgésica y una predictibilidad de la respuesta clínica al conocerse de manera precisa el inicio o el cese del efecto clínico deseado (15).

Modelos farmacocinéticos de Minto-Schinder y Marsh

Los modelos farmacocinéticos para la administración de medicamentos intravenosos, como el propofol (24), utilizan programas computadorizados de infusión que permiten de una forma rápida y fácil intentar predecir las concentraciones deseadas en sangre. Uno de esos programas es el *Diprifusor*, con un error promedio de desempeño de 5,7 % (25). Estos programas utilizados para la administración intravenosa de propofol se basan, principalmente, en dos modelos farmacocinéticos: el de Marsh (26) y el de Schnider (27,28).

La tasa de infusión para el mantenimiento de una concentración plasmática determinada puede ser calculada con la siguiente ecuación (29):

$$\text{Mantenimiento} = C_p \text{ (mg/ml)} \times Cl \text{ (mg/kg/min)}.$$

Como la C_p (concentración plasmática) depende del V_1 y el Cl (aclaramiento, depuración o eliminación) de la k_{10} , tenemos:

$$\text{Mantenimiento} = (V_1 \times k_{10}).$$

La diferencia entre los modelos de Marsh y de Schnider radica, principalmente, en el cálculo del V_1 . Para Marsh, V_1 depende del peso del paciente. Así, cuanto más peso se tenga, mayor

sufentanyl have an intermediate ke_0 resulting in a slow onset of action (4 to 6 minutes). Morphine has a considerably smaller ke_0 and a longer delay for the onset of action (19,20).

As mentioned before, V_e is within V_1 . Therefore, if V_1 decreases, V_e decreases as well and hence ke_0 becomes smaller. This is a very important concept to understand why the onset of action of drugs increases as we age, because V_1 is getting smaller and hence $t_{1/2}$ ke_0 increases (21).

In 2003 Minto *et al.* (22) adopted the concept of the *t-peak* to predict a better liaison between pharmacokinetics and pharmacodynamics.

t-peak refers to the length of time to achieve the peak concentration at the site of the effect following and intravenous bolus when there is no drug in the system initially (17,23). Thus, for example, opioids administered at high doses for anesthetic procedures are an option to deliver adequate analgesia, decreasing the minimum alveolar concentration of inhaled agents or the plasma concentrations of intravenous hypnotic agents because of a synergistic interaction that delivers analgesic power and predictability of the clinical response since both the onset and the end of the desired clinical effect can be accurately predicted (15).

Minto-Schinder and Marsh's Pharmacokinetic Models

The pharmacokinetic models for the administration of intravenous drugs such as propofol (24), use computer infusion software to rapidly and easily predict the desired concentrations in the blood. One of these software programs is *Diprifusor*, with an average performance error of 5.7 % (25). These software programs used for the intravenous administration of propofol are mainly based on two pharmacokinetic models: Marsh (26) and Schnider (27,28).

The infusion rate to maintain a specific plasma concentration can be estimated using the following equation (29):

$$\text{Maintenance} = C_p \text{ (mg/ml)} \times Cl \text{ (mg/kg/min)}.$$

Since the C_p (plasma concentration) depends on V_1 and Cl (clearance or elimination) of k_{10} , then:

$$\text{Maintenance} = (V_1 \times k_{10}).$$

será el V1. Para Schnider, V1 depende de la edad y, como se dijo anteriormente, a medida que envejecemos el V1 se hace más pequeño. Estas diferencias se pueden ver en el cálculo del ke0 y, por consiguiente, en la tasa de infusión; además de la edad, Schnider tiene en cuenta otras variables como el peso y la talla del paciente.

Se han adelantado estudios para analizar la correlación de los dos modelos con el estado de sedación del paciente (30), pero dichos estudios no tienen en cuenta las variables que emplean los diferentes simuladores (31). Hasta el momento se ha visto un consumo menor del medicamento hipnótico cuando se utiliza el modelo de Schnider (32).

Para la administración del remifentanilo se cuenta con el modelo de Minto (16,33), el cual tiene presente variables como la edad, el peso y la talla del paciente. Los modelos disponibles para el fentanilo no dependen de ninguna de estas variables (34) y cuentan con errores promedio de desempeño del 30 %. Shibutani *et al.* (35) corrigieron estos modelos a dosis ajustadas por peso que le dan mayor exactitud al momento de predecir un blanco con fentanilo. Aunque, según el contexto, el remifentanilo es el opioide ideal por su vida media, no hay que desconocer la utilidad de los otros opioides, cuya farmacocinética, si se conoce, permite emplearlos con mucha seguridad (36).

Interacciones farmacodinámicas

La administración simultánea de los medicamentos anestésicos produce diferentes interacciones que pueden sumarse, potenciarse o inhibirse.

Las interacciones aditivas se presentan cuando los efectos de una dosis del medicamento A son iguales a los de una dosis del medicamento B, y a su vez, son iguales a la suma de la mitad de la dosis de A más B; por ejemplo, la falta de respuesta a la incisión se puede lograr con un blanco propuesto de propofol de 11 µg/ml en el sitio de efecto o con un CAM de 1,8 de sevofluorano, o con un blanco propuesto de propofol de 5,5 en el sitio de efecto más un CAM de 0,9 de sevofluorano (37).

Las interacciones sinérgicas se presentan cuando los efectos de una dosis del medicamento A o del B son menores que los que se obtendrían con

The difference between Marsh and Schnider models basically lays on the calculation of V1. According to Marsh, V1 depends on the patient's body weight. The heavier the patient, the higher the V1. For Schnider V1 is age-dependent and as mentioned before, as we age, V1 decreases. These differences can be seen in the calculation of ke0 and, consequently, in the infusion rate. In addition to age, Schnider takes other variables into account such as the patient's body weight and height.

Studies have been done to analyze the correlation between two models with the state of sedation of the patient (30); however, these studies fail to consider the variables used by the different simulators (31). Until now we have seen a lower drug consumption when the Schnider model is used (32).

The Minto model is available for remifentanyl administration (16,33). This model uses variables such as the patient's age, body and height. The models available for fentanyl do not depend on these variables (34) and their average performance error is 30 %. Shibutani *et al.* (35) corrected these models for weight adjusted doses that improve the accuracy when predicting a target for fentanyl. Though, depending on the context, remifentanyl is the ideal opioid because of its half life, we must not forget the usefulness of other opioids that can be used safely as long as we know their pharmacokinetics (36).

Pharmacodynamic Interactions

The simultaneous administration of anesthetic agents gives rise to different interactions that can be additive, empowering or inhibitory.

Additive interactions occur when the effects of a dose of drug A are equal to the effects of a dose of drug B. For instance, the absence of response to the incision can be achieved with a target effect-site concentration of propofol of 11 µg/ml or with a MAC of 1.8 of sevofluorane. It can also be accomplished with a target effect-site concentration of propofol of 5.5 in addition to a MAC of 0.9 of sevofluorane (37).

Synergistic interactions take place when the effects of a dose of drug A or drug B are less than

la suma de la dosis de A y la de B. Por ejemplo, la probabilidad de no obtener respuesta durante la intubación se lograría con un blanco de propofol de 10 $\mu\text{g/ml}$ o con un blanco de remifentanilo de 10 ng/ml ; cuando administramos ambos medicamentos simultáneamente, podríamos deducir que se necesitaría un blanco de propofol de 5 $\mu\text{g/ml}$ más un blanco de remifentanilo de 5 ng/ml (interacción aditiva), pero lo que se observa es que se requiere un blanco de propofol de 2 $\mu\text{g/ml}$ más un blanco de remifentanilo de 4 ng/ml para que no haya respuesta. Esto es lo que se conoce como interacción sinérgica o “supraaditiva” (38).

La interacción antagónica se presenta cuando los efectos de una dosis del medicamento A o del B son mayores que los que se obtendrían con la suma de las dosis de A y de B. Por ejemplo, la dosis efectiva 50 DE_{50} para la inhibición del dolor postoperatorio se consigue con 5,8 mg de morfina o con 85 mg de tramadol. Cuando damos juntos estos medicamentos, podríamos pensar que necesitaríamos 2,9 mg de morfina más 42,5 mg de tramadol (interacción aditiva), pero lo que vemos es que se siguen necesitando 5,5 mg de morfina y 80 mg de tramadol para la inhibición del dolor. Esto es una interacción infraaditiva (39).

Modelo de superficie

Cuando graficamos una interacción sinérgica, en el eje de la ordenadas el medicamento A y en el eje de abscisas, el medicamento B, obtenemos una curva (figura 3) que representa el efecto deseado en el 50 % de la población.

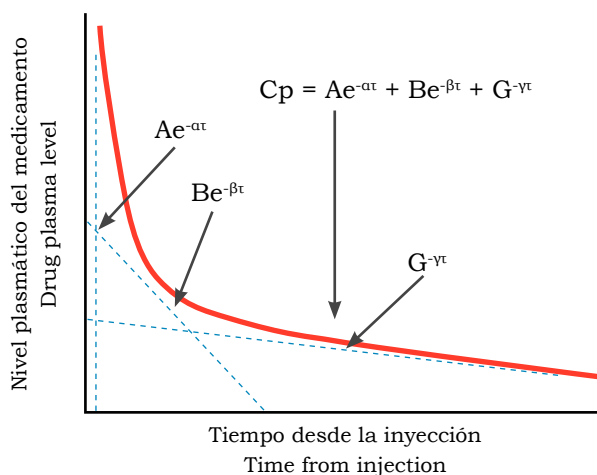
Cada punto de esa curva representa la posible combinación entre la dosis del medicamento A y la dosis del medicamento B para obtener el mismo efecto.

Por ejemplo, el efecto deseado en el 50 % de la población se obtiene con una dosis A1 más B1 o una dosis de A2 más B2 o una dosis de A3 más B3.

Si colocamos en un plano cartesiano la curva del efecto en el 50 % de la población, la curva del efecto en 25 % y 75 %, obtenemos una gráfica tridimensional, donde cada fármaco está representado en uno de los ejes del plano horizontal y el nivel de efecto es la tercera dimensión, lo que da origen a lo que se conoce como modelo de superficie, en el cual se observa la interacción a diferentes niveles

those of dose A + B. For example, the probability of avoiding a response during intubation is achieved with a target propofol concentration of 10 $\mu\text{g/ml}$ or with a target remifentanyl of 10 ng/ml ; however, if both drugs are administered simultaneously, the target propofol concentration required is 5 $\mu\text{g/ml}$ + a target remifentanyl of 5 ng/ml (additive interaction). But what really happens is that the target propofol concentration required is 2 $\mu\text{g/ml}$ + a target remifentanyl of 4 ng/ml to prevent response. This is known as the synergistic or “supra-additive” interaction (38).

An antagonistic reaction occurs when the effects of a dose of drug A or B are stronger than the effects of adding A + B. For instance, the effective dose 50 ED_{50} for post-operative pain inhibition is 5.8 mg of morphine + 85 mg of tramadol. We could think that the dose required for the simultaneous administration of these two drugs would be 2.9 mg of morphine + 42.5 mg of tramadol (additive interaction); however, if we are to inhibit pain, we will still need 5.5 mg of morphine and 80 mg of tramadol. This is called infra-additive interaction (39).



Adaptado de: Wagner JG. *Farmacocinética Clínica*. Barcelona: Reverté; 1983. p. 146-8.

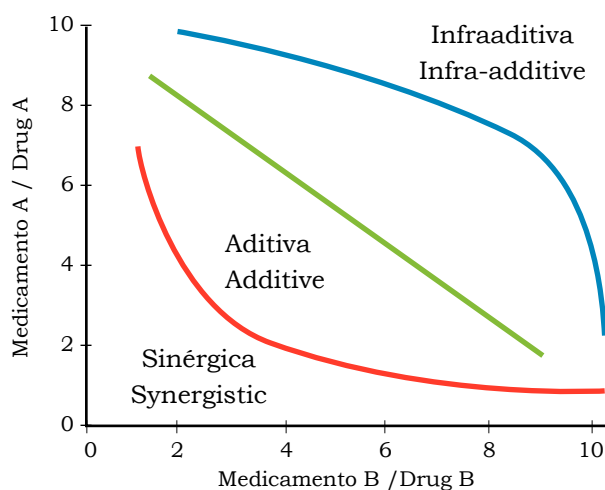
Figura 3. Representación matemática que muestra la disminución de la concentración plasmática posterior a un bolo

Figure 3. Mathematical representation showing the declining plasma concentration following a bolus administration

de efecto y, por tanto de concentraciones, de cada uno de los fármacos (figura 4) (28).

Si con este modelo podemos inferir las concentraciones de cada fármaco que necesitamos para obtener un efecto deseado y, además, ver cómo, con diferentes concentraciones, obtenemos el mismo efecto, ¿cuál sería la concentración ideal de cada fármaco para obtener una adecuada anestesia intraoperatoria y permitir al paciente una recuperación rápida? Vuyk *et al.* (40) diseñaron un estudio cuyo objetivo fue identificar la concentración efectiva 50 y 95 CE_{50} y CE_{95} en el sitio de efecto del propofol y los diferentes opioides, con la cual se aseguraría una adecuada anestesia y se permitiría al paciente recobrar más rápido la conciencia (figuras 5 y 6).

Las CE_{50} en el sitio de efecto del remifentanilo y el propofol después de una hora de infusión, fueron de 4,78 ng/ml y 2,51 μ g/ml, respectivamente. Con ellas se logró el menor tiempo de despertar, que fue de 6,1 minutos. Las CE_{95} fueron de 7,71 ng/ml y 2,70 μ g/ml, con un tiempo de despertar de 9,4 minutos.



Adaptado de: Mertens MJ, Olofsen E, Engbers FH, Burm AG, Bovill JG, Vuyk J. Propofol reduces perioperative remifentanil requirements in a synergistic manner: response surface modeling of perioperative remifentanil-propofol interactions. *Anesthesiology*. 2003;99:347-59.

Figura 4. Interacción sinérgica, aditiva e infra-aditiva de los medicamentos

Figure 4. Synergistic, additive and infra-additive interaction of the drugs

Surface Model

A graphical representation of a synergistic interaction –drug A in the vertical axis and drug B in the horizontal axis– is a curve (figure 3) representing the desired effect in 50 % of the population.

Each point on the curve represents a possible combination between the doses of drug A and the dose of drug B to get the same effect.

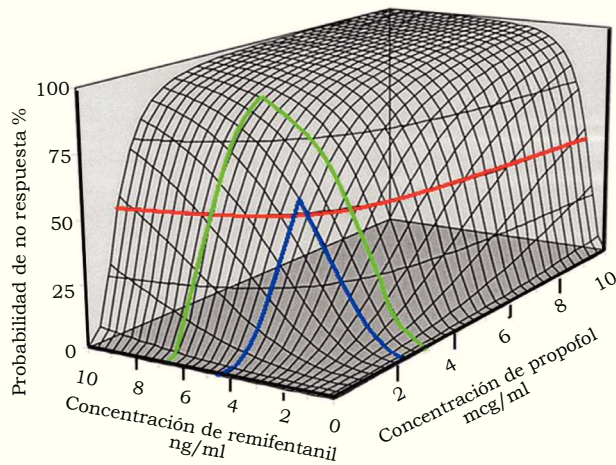
For example, the desired effect in 50 % of the population can be achieved with a dose of A1 + B1, a dose of A2 + B2 or a dose of A3 + B3.

If we place on a cartesian plane the curve of the effect on 50 % of the population, the curve of the effect on 25 % and 75 %, the result will be a tri-dimensional graph with each of the drugs represented by one of the axis on the horizontal plane and the level of the effect is the third dimension. This is called the surface model and shows the interaction at different levels of effect and hence of different concentrations of each drug (figure 4) (28).

If we were to infer from this model the drug concentrations needed for a target effect, and identified the different concentrations that cause the same effect, what would then be the ideal concentration of each drug for delivering adequate intraoperative anesthesia and a rapid recovery of the patient? Vuyk *et al.* (40) designed a trial aimed at identifying the effective concentration 50 and 95 EC_{50} and EC_{95} for propofol and the various opioids at the effect-site to ensure adequate anesthesia and faster recovery of the patient's awareness (figures 5 and 6).

The EC_{50} at the effect-site for remifentanyl and propofol after one hour of infusion were 4.78 ng/ml and 2.51 μ g/ml, respectively. These concentrations gave the fastest awakening – 6.1 minutes. The EC_{95} were 7.71 ng/ml and 2.70 μ g/ml, with awakening time of 9.4 minutes.

The EC_{50} shows a 2:1 remifentanyl - propofol concentration. According to the surface model developed, effect in 50 % of the population could also be achieved with remifentanyl and propofol concentrations of 6.98 ng/ml and 2 μ g/ml, respectively. This means a 3.5:1 ratio with awakening times close to 7 minutes. Having the patient



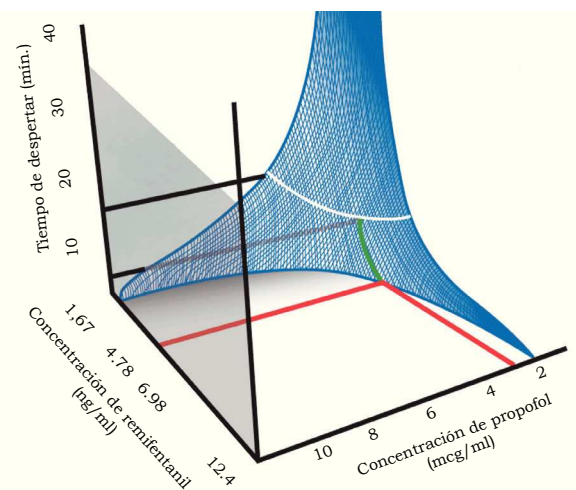
Modificada de: Mertens MJ, Olofsen E, Engbers FH, Burm AG, Bovill JG, Vuyk J. Propofol reduces perioperative remifentanyl requirements in a synergistic manner: response surface modeling of perioperative remifentanyl-propofol interactions. *Anesthesiology*. 2003;99:347-59.

Figura 5. Representación tridimensional de la probabilidad de no respuesta al estímulo (50 %, línea roja), según las diferentes combinaciones posibles de concentraciones plasmáticas de remifentanilo y propofol

Figure 5. 3-D representation of the probability of non-response to the stimulus (50 %, red line), according to the different possible combinations of plasma concentrations of remifentanyl and propofol

En la CE_{50} se puede notar que la relación de concentración entre el remifentanilo y el propofol es de 2:1. Con el modelo de superficie que se obtuvo, el efecto en el 50 % también se podría obtener con concentraciones de remifentanilo de 6,98 ng/ml y de propofol de 2 µg/ml. Esto representa una relación de 3,5:1, con la cual se consiguen tiempos de despertar cercanos a 7 minutos. El despertar de un paciente a los 6 o a los 7 minutos, aunque tenga significancia estadística, no tiene mayor significado clínico.

El conocimiento de estos modelos es muy importante por las repercusiones económicas y la disponibilidad de recursos de cada institución, pues podemos obtener una adecuada anestesia con tiempos de despertar entre 6 y 8 minutos recargando más la concentración hacia el remifentanilo, logrando así la economía del propofol,



Modificada de: Mertens MJ, Olofsen E, Engbers FH, Burm AG, Bovill JG, Vuyk J. Propofol reduces perioperative remifentanyl requirements in a synergistic manner: response surface modeling of perioperative remifentanyl-propofol interactions. *Anesthesiology*. 2003;99:347-59.

Figura 6. Combinación de concentración plasmática asociada a 50 % de probabilidad de no respuesta al estímulo quirúrgico. Línea roja: combinación en la que se garantiza una adecuada anestesia con un rápido retorno de la consciencia

Figure 6. Combined plasma concentration associated to a 50 % probability of non-response to the surgical stimulus. Red line: combination that ensures adequate anesthesia and fast awakening.

awake after 6 or 7 minutes may be statistically significant but clinically is not as relevant.

Learning about these models is very important because of their institutional economic impact and the availability of resources. Adequate anesthesia can be achieved with awakening times between 6 to 8 minutes by increasing the remifentanyl dose concentration and reducing the dose of propofol, which is the most expensive drug used in intravenous anesthesia.

Manual Infusion Regimens

Traditionally, before the TCI system came about, intravenous anesthetics were administered using manual regimens. Roberts *et al.* developed a very famous system (41), with a progressive decline in the dose of propofol at 30-minute intervals.

medicamento que el más aumenta los costos en la anestesia intravenosa.

Esquemas de infusión manual

Tradicionalmente, antes del uso del sistema TCI, se utilizaban esquemas manuales para la administración de los anestésicos intravenosos. Uno muy conocido fue el de Roberts *et al.* (41), en el cual disminuían progresivamente las dosis del propofol con intervalos de 30 minutos.

A pesar de que el TCI y los esquemas de infusión manual proveen una adecuada anestesia (42), el primero es preferido sobre el segundo por permitir un control más adecuado de la profundidad anestésica y brindar una mejor estabilidad cardiovascular y respiratoria (43-45).

O'Hare *et al.* (46), al comparar la infusión manual con el TCI, encontraron un adecuado nivel de anestesia en ambos, pero el consumo de propofol por el segundo fue mayor. Un estudio similar fue realizado por Breslin, en el 2004, quien encontró que no había diferencia en la profundidad anestésica ni en el tiempo de despertar; sin embargo, el consumo del propofol por el sistema TCI fue mayor (47).

Uno de los grandes problemas que afrontan nuestras instituciones de salud es la disponibilidad de alta tecnología, debido en gran parte a que los recursos están dirigidos a solucionar problemas derivados de la violencia en que vivimos, y que parece no tener fin, razón por la cual sólo pocos centros de la ciudad disponen de un TCI para administrar anestesia total intravenosa.

En nuestro hospital logramos incorporar los modelos farmacocinéticos del TCI en nomogramas, los cuales nos permiten administrar infusiones de propofol, remifentanilo y fentanilo (48), por medio de bombas de infusión para alcanzar o buscar una concentración determinada. Este sistema de infusión manual práctico, accesible y fácil de manejar, en estudios previos ha logrado concordancias cercanas al 90 % cuando se compara con el *Rugloop* (47,49).

Otro de los inconvenientes en nuestras instituciones públicas es la disponibilidad de bombas de infusión, ya que, en el mejor de los casos, generalmente se dispone de una por sala. Una alternativa práctica que se ha estado utilizando en

Both TCI and the manual infusion regimens deliver adequate depth of anesthesia (42); however, TCI is preferred because it provides for better control of the anesthesia and enhanced cardiovascular and respiratory stability (43-45).

O'Hare *et al.* (46) compared manual infusion versus TCI and both resulted in adequate levels of anesthesia but the latter used higher levels of propofol. A similar trial by Breslin in 2004 showed similar results in terms of depth of anesthesia and awaking times. However, the TCI system used higher levels of propofol (47).

One of the greatest concerns for our health care institutions is the availability of state-of-the-art technology because most of our resources are devoted to treat problems arising from the never-ending situation of violence we live in. As a result, very few institutions have a TCI for administering total intravenous anesthesia.

At our hospital we managed to integrate the TCI pharmacokinetic models into nomograms that enable the administration of propofol, remifentanyl and fentanyl (48), using infusion pumps to achieve a particular concentration. In prior studies, this practical, affordable and easy to use manual infusion system has shown a consistency of almost 90 % when compared to *Rugloop* (47,49).

Another hurdle for our public institutions is the availability of infusion pumps. In the best of cases, there is one infusion pump per room. A practical alternative commonly used is mixing remifentanyl and propofol into a single infusion (50).

The plasma concentrations of remifentanyl and propofol depend on the type of surgery (table 2). In general, following 30 µg/kg dose of midazolam, 5 minutes prior to induction, the required plasma concentration of remifentanyl is 7 to 8 ng/ml and 2 to 2.5 µg/ml of propofol to intubate (51).

Plasma concentrations of propofol above 1.8 µg/ml and below 2.5 µg/ml are enough for maintaining a hypnotic state during the anesthetic procedure (52,53).

varios centros de la ciudad es la mezcla de remifentanilo con propofol para infusión única (50).

Las concentraciones plasmáticas de remifentanilo y propofol dependen del tipo de cirugía (tabla 2). En general, después de una dosis de midazolam de 30 µg/kg, 5 minutos antes de la inducción, se requiere una concentración plasmática de 7 a 8 ng/ml de remifentanilo y de 2 a 2,5 µg/ml de propofol, para realizar la intubación (51).

Una concentración plasmática de propofol mayor de 1,8 µg/ml y una menor de 2,5 µg/ml son suficientes para mantener la hipnosis durante la anestesia (52,53).

Una concentración plasmática de propofol inferior a 1,8 µg/ml con una de remifentanilo entre 3 y 3,5 ng/ml suficientes para extubar un paciente despierto (54,55), tranquilo y con una baja incidencia de tos.

Tabla 2. CP de remifentanilo requerida durante diferentes estímulos, en combinación con propofol o halogenado

	CP remifentanilo (ng/ml)	CP propofol (ng/ml)	CAM halogenadas
Intubación	7,0 - 8,0	2,5 - 3,0	
Extubación	2,5 - 3,5	1,0 - 1,5	0,1 - 0,2
Qx de tejidos blandos	3,5 - 4,0	1,8 - 2,5	0,4 - 0,5
Qx de abdomen	5,0 - 6,0	2,0 - 3,0	0,5 - 0,8
Qx de tórax	6,0 - 7,0	2,5 - 3,5	0,5 - 0,8
QX de Tejidos Blandos con anestesia local y paciente despierto	2,0 - 3,5		

CONCLUSIÓN

La administración de la anestesia total intravenosa es como pilotear un avión: se deben conocer las infusiones necesarias para alcanzar concentraciones de intubación (despegue), de mantenimiento (vuelo) y de despertar (aterrizaje). No tener una aproximación a las concentraciones plasmáticas que estamos manejando es como pilotear un avión con el simple concepto de encenderlo, despegar y apagar los motores a la hora de aterrizar (56).

A plasma concentration of propofol below 1.8 µg/ml and a remifentanyl concentration between 3 and 3.5 ng/ml are enough to extubate a patient awake (54,55), relaxed and with a low incidence of coughing.

Table 2. PC of Remifentanyl Required During Various Stimuli, in Combination with Propofol or Halogenated

	Remifentanyl PC (ng/ml)	Propofol PC (ng/ml)	Halogenated MAC
Intubation	7.0 - 8.0	2.5 - 3.0	
Extubation	2.5 - 3.5	1.0 - 1.5	0.1 - 0.2
Soft tissues Qx	3.5 - 4.0	1.8 - 2.5	0.4 - 0.5
Abdomen Qx	5.0 - 6.0	2.0 - 3.0	0.5 - 0.8
Thorax Qx	6.0 - 7.0	2.5 - 3.5	0.5 - 0.8
Soft tissues Qx with local anesthesia and patient awake	2.0 - 3.5		

CONCLUSION

Administering total intravenous anesthesia is very much like piloting an airplane: you should know which are the infusions needed to achieve the concentrations for intubation (take-off), maintenance (flight) and awakening (landing). Not being aware of the plasma concentrations during a procedure is like piloting an airplane just knowing how to start the engine, take-off and shutting down the engines for landing (56).

REFERENCES

- Campbell L, Engbers FH, Kenny GNC. Total intravenous anesthesia. *Anesthesia*. 2001;3(3):109-19.
- Kerdel F. El diario de William Harvey. 2008 Jul 12 [citado 2009 Nov 3]. En: Bitácora médica blog [Internet]. Kerdel F. Disponible en: <http://bitacoramedica.com/weblog/?p=427>.
- Halford FJ. A critique of intravenous anesthesia in war surgery. *Anesthesiology*. 1943;4(1):67-9.
- Kay B, Stephenson DK. ICI 35868 (Diprivan): a new intravenous anesthetic. A comparison with Althesin. *Anaesthesia*. 1980;35(12):1182-7.

5. Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y, Quill TJ, Marton G, Donn KH, et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanyl (GI87084B). *Anesth Analg*. 1993;77(5):1031-40.
6. Schwilden H. A general method for calculating the dosage scheme in linear pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol*. 1981;20(5):379-86.
7. Voss LJ, Ludbrook G, Grant C, Upton R, Sleight JW. A comparison of pharmacokinetic/pharmacodynamic versus mass-balance measurement of brain concentrations of intravenous anesthetics in sheep. *Anesth Analg*. 2007;104(6):1440-6.
8. Eyres R. Update on TIVA. *Paediatr Anaesth*. 2004;14(5):374-9.
9. Grahame-Smith DG. How will knowledge of the human genome affect drug therapy? *Br J Clin Pharmacol*. 1999;47(1):7-10.
10. Pennant J, White P. The laryngeal mask airway. Its uses in anesthesiology. *Anesthesiology*. 1993;79(1):144-63.
11. White PF. Use of continuous infusion versus intermittent bolus administration of fentanyl or ketamine during outpatient anesthesia. *Anesthesiology*. 1983;59(4):294-300.
12. Ausems ME, Vuyk J, Hug CC Jr, Stanski DR. Comparison of a computer-assisted infusion versus intermittent bolus administration of alfentanil as a supplement to nitrous oxide for lower abdominal surgery. *Anesthesiology*. 1988;68(6):851-61.
13. Pang KS, Weiss M, Macheras P. Advanced pharmacokinetic models based on organ clearance, circulatory, and fractal concepts. *AAPS J*. 2007;9(2):E268-83.
14. Upton RN. The two-compartment recirculatory pharmacokinetic model an--introduction to recirculatory pharmacokinetic concepts. *Br J Anaesth*. 2004;92(4):475-84.
15. Carrasco MS. Aspectos farmacológicos de la anestesia intravenosa. *Rev Venez Anesthesiol*. 2002;7(2):90-7.
16. Aguilera L. Conceptos básicos de farmacocinética farmacodinamia en TIVA [Internet]. Grupo de Anestesia Total Intravenosa; 2008. 2008 Jun 1 [citado 2009 Nov 3]; Disponible en: <http://www.tivabcn.org/ponencias.html>.
17. Wagner Jon G. *Farmacocinética clínica*. Barcelona: Reverté; 1983. p. 146-8.
18. Galeazzi RL, Benet LZ, Sheiner LB. Relationship between the pharmacokinetics and pharmacodynamics of procainamide. *Clin Pharmacol Ther*. 1976;20(3):278-89.
19. Muñoz JH. Anestesia basada en analgesia. *Rev Mex Anest*. 2007;30(Suppl 1):S180-4.
20. Gupta D, Henthorn T. Pharmacologic principles. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan M, Stock MC (editors). *Clinical anesthesia*. 6th Ed. Philadelphia: Lippincott; 2009. p. 137-64.
21. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. II. Model application. *Anesthesiology*. 1997;86(1):24-33.
22. Minto CF, Schnider TW, Gregg KM, Henthorn TK, Shafer SL. Using the time of maximum effect site concentration to combine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anesthesiology*. 2003;99(2):324-33.
23. Sepúlveda P. Actualizaciones en modelación, drogas y tecnologías complementarias. *La anestesia intravenosa II*. Santiago de Chile: Sociedad de Anestesiología de Chile, Clínica Alemana de Santiago, Universidad del Desarrollo; 2006. p. 209-15.
24. Coetzee JF, Glen JB, Wium CA, Boshoff L. Pharmacokinetic model selection for target controlled infusions of propofol. Assessment of three parameter sets. *Anesthesiology*. 1995;82(6):1328-45.
25. Glen JB. The development of 'Diprifusor': a TCI system for propofol. *Anesthesia*. 1998;53 Suppl 1:13-21.
26. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth*. 1991;67(1):41-8.
27. 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.
28. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology*. 1998;88(5):1170-82.
29. White P, Eng M. Intravenous anesthetics. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan M, Stock MC (editors). *Clinical anesthesia*. 6th Ed. Philadelphia: Lippincott; 2009: 444-64.
30. Barakat AR, Sutcliffe N, Schwab M. Effect site concentration during propofol TCI sedation: a comparison of sedation score with two pharmacokinetic models. *Anaesthesia*. 2007;62(7):661-6.
31. Schnider T, Minto C. Pharmacokinetic models of propofol for TCI. *Anesthesia*. 2008;63(2):206.
32. Absalom AR, Mani V, De Smet T, Struys MM. Pharmacokinetic models for propofol--defining and illuminating the devil in the detail. *Br J Anaesth*. 2009;103(1):26-37.
33. 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. I. Model development. *Anesthesiology*. 1997;86(1):10-23.
34. Shafer SL, Varvel JR, Aziz N, Scott JC. Pharmacokinetics of fentanyl administered by computer-controlled infusion pump. *Anesthesiology*. 1990;73(6):1091-102.
 35. Shibutani K, Inchiosa MA, Sawada K, Bairamian M. Accuracy of pharmacokinetic models for predicting plasma fentanyl concentrations in lean and obese surgical patients: derivation of dosing weight ("pharmacokinetics mass"). *Anesthesiology*. 2004;101(3):603-13.
 36. Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology*. 1991;74(1):53-63.
 37. Harris RS, Lazar O, Johansen JW, Sebel PS. Interaction of propofol and sevoflurane on loss of consciousness and movement to skin incision during general anesthesia. *Anesthesiology*. 2006;104(6):1170-5.
 38. Mertens MJ, Olofsen E, Engbers FH, Burm AG, Bovill JG, Vuyk J. Propofol reduces perioperative remifentanyl requirements in a synergistic manner: response surface modeling of perioperative remifentanyl-propofol interactions. *Anesthesiology*. 2003;99(2):347-59.
 39. Marcou TA, Marque S, Mazoit JX, Benhamou D. The median effective dose of tramadol and morphine for postoperative patients: a study of interactions. *Anesth Analg*. 2005;100(2):469-74.
 40. Vuyk J, Mertens MJ, Olofsen E, Burm AG, Bovill JG. Propofol anesthesia and rational opioid selection: determination of optimal EC50-EC95 propofol-opioid concentrations that assure adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. *Anesthesiology*. 1997;87(6):1549-62.
 41. Roberts FL, Dixon J, Lewis GTR, Tackley RM, Prys-Roberts C. Induction and maintenance of propofol anaesthesia. A manual infusion scheme. *Anesthesia*. 1988;43 Suppl:14-7.
 42. Servin FS. TCI compared with manually controlled infusion of propofol: a multicentre study. *Anaesthesia*. 1998;53(Suppl 1):82-6.
 43. Russell D, Wilkes MP, Hunter SC, Glen JB, Hutton P, Kenny GN. Manual compared with target-controlled infusion of propofol. *Br J Anesth*. 1995;75(5):562-6.
 44. Engbers FH. Target controlled infusion in practice. *Eur J Anesthesiol Suppl*. 1995;12(10):88-90.
 45. Moerman AT, Herregods LL, De Vos MM, Mortier EP, Struys MM. Manual versus target-controlled infusion remifentanyl administration in spontaneously breathing patients. *Anesth Analg*. 2009;108(3):828-34.
 46. O'Hare RA, Mirakhur RK. Intravenous anesthesia: Manual or target controlled infusion systems. *Anesthesiology*. 1999;91:A345.
 47. Breslin DS, Mirakhur RK, Reid JE, Kyle A. Manual versus target-controlled infusions of propofol. *Anaesthesia*. 2004;59(11):1059-63.
 48. Tafur LA, Serna AM, Lema E. Fentanilo PK/PD, un medicamento vigente. *Rev Col Anest*. 2010;38(1):68-83.
 49. Tafur LA, Gómez JM, Parra LE. Validación de nomogramas de remifentanyl y propofol para la administración de anestesia total endovenosa. *Rev Colomb Anesthesiol*. 2009;37(1):21-8.
 50. Gómez JM, Tafur LA, Quintero I, Figueroa S, Serna A, Gutiérrez A. Infusión manual única de remifentanyl y propofol para anestesia en cirugía laparoscópica ginecológica: serie de casos. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2010;57(4):71-8.
 51. Ithnin F, Lim Y, Shah M, Shen L, Sia AT. Tracheal intubating conditions using propofol and remifentanyl target-controlled infusion: a comparison of remifentanyl EC50 for Glidescope and Macintosh. *Eur J Anaesthesiol*. 2009;26(3):223-8.
 52. Milne SE, Troy A, Irwin MG, Kenny GN. Relationship between bispectral index, auditory evoked potential index and effect-site EC50 for propofol at two clinical end-points. *Br J Anaesth*. 2003;90(2):127-31.
 53. Xu Z, Liu F, Yue Y, Ye T, Zhang B, Zuo M, et al. C50 for propofol-remifentanyl target-controlled infusion and bispectral index at loss of consciousness and response to painful stimulus in Chinese patients: a multicenter clinical trial. *Anesth Analg*. 2009;108(2):478-83.
 54. Nunes CS, Ferreira DA, Antunes L, Lobo F, Santos IA, Amorim P. Individual effect-site concentrations of propofol at return of consciousness are related to the concentrations at loss of consciousness and age in neurosurgical patients. *J Clin Anesth*. 2009;21(1):3-8.
 55. Nunes CS, Ferreira DA, Antunes L, Lobo F, Amorim P. Propofol predicted effect concentrations at loss of consciousness are strongly correlated with predicted concentrations at recovery of consciousness. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2004;16(4):342-3.
 56. Tafur LA, Lema E. Aplicación práctica de los nomogramas de remifentanilo y propofol. *Rev Col Anest*. 2010;37(4):310-20.