

PERFUSIONES I.V.

Vol. 29. Supl. 1, Abril-Junio 2006
pp S131-S136

¿Cómo hacer TIVA manual?

Dr. Juan Alfonso Reyes-Partida*

* Jefe del Departamento de Anestesia
Hospital General de Salamanca SS

Dos hechos han permitido que hoy en día se haya incrementado la práctica de la anestesia total intravenosa (ATIV). El primero, ha sido el desarrollo de nuevos agentes intravenosos con perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos típicos, de duración breve, rápido inicio y rápida desaparición de sus efectos; el otro hecho significativo ha sido la introducción de nuevos sistemas de perfusión para la realización de la ATIV.

Sin embargo, en muchos hospitales en México los anestesiólogos aún no cuentan con sistemas de infusión volumétricos inteligentes, y menos con los automatizados con control de concentraciones por objetivo (TCI); esto se debe a la actitud indiferente ante todo tipo de dispositivos electrónicos que permiten un control fácil y preciso para ofrecer un estado anestésico adecuado y una mayor estabilidad hemodinámica. Hasta el momento actual se han descrito una variedad de equipos con modelos farmacocinéticos con sistemas apropiados para el control de TCI con propofol y uno específico para el remifentanilo⁽¹⁾ (Diprifusor y Remifusor⁽²⁾). Hay estudios que reportan acerca del beneficio de la TCI sobre la MCI con propofol⁽³⁾ y remifentanilo⁽⁴⁾ incluyendo la estabilidad hemodinámica, pérdida y recuperación del estado de la conciencia, tiempos de apertura ocular, orientación, mejor control sobre la profundidad anestésica y el ahorro en el consumo de los fármacos. Russell y cols.⁽⁵⁾ utilizaron el sistema TCI con propofol, y Sneyd⁽⁶⁾ con remifentanilo, y compararon MCI *versus* TCI, en ambos estudios los resultados fueron similares en cuanto a condiciones anestésicas y a tiempos de recuperación. Sin embargo, el consumo de propofol y remifentanilo fue significativamente más alto en el grupo de TCI que en el grupo de infusión manualmente controlada (MCI). Sneyd, concluye que el remifentanilo es un fármaco fácil de utilizar y que la TCI puede aumentar significativamente los costos por el uso de equipo especializado sin que haya un beneficio demostrable para el paciente.

Con estos resultados que contrastan y ante la imposibilidad, por ahora, de contar con estos dispositivos de vanguardia en la práctica cotidiana de la Anestesiología en nuestro país, nosotros hemos optado en nuestro hospital por el uso de los sistemas de infusión controlados manualmente (MCI).

A diferencia del sistema TCI, con el MCI el control del flujo es menos preciso, de difícil control, se necesita hacer cálculos, y según ciertos estudios, disminuye discretamente el consumo de fármacos; por lo que el mantenimiento de una perfusión regular exige una intensa y constante vigilancia del anestesiólogo para realizar los ajustes que necesita cada paciente en particular.

El control del estado anestésico incluye regular la profundidad de los planos que la componen. La técnica de la anestesia intravenosa total brinda la posibilidad de adaptar dosis concretas para lograr componentes individuales específicos como hipnosis, amnesia, analgesia, supresión de reflejos del sistema autónomo y la relajación muscular, cuando ésta sea necesaria.

En 1665, Johann Sigmund describió por primera vez la administración intravenosa de opio para inducir inconsciencia y fue el predecesor de la anestesia por inhalación. La inyección directa y rápida con una jeringa es el método más sencillo para lograr concentraciones terapéuticas de los agentes intravenosos. Sin embargo, dichas concentraciones de los fármacos intravenosos más recientes y evanescentes se conservan dentro de límites terapéuticos a través de goteo continuo con ritmo ajustable manual. Cuando se utiliza la tradicional administración directa intermitente, se producen fluctuaciones notables en la concentración del fármaco, y las concentraciones del anestésico son más altas o más bajas de los límites terapéuticos deseados. El goteo continuo en sistemas de infusión (TCI o MCI) disminuye la cantidad total del fármaco administrado, hecho que facilita la recuperación más rápida de la conciencia⁽⁷⁾.

Los sistemas de infusión que contienen controladores de goteo cada vez se utilizan con menos frecuencia desde que

se cuenta con perfusores electrónicos⁽⁸⁾. Aún así, en su forma más sencilla, los controladores de goteo permiten hacer ajustes en el goteo con una pinza oclusiva por medio de un sistema que recibe el aporte de una cámara de goteo.

El biometabolismo del fármaco una vez administrado no nos permite anticipar su destino y efecto con precisión y exactitud. Es imposible medir en forma continua la concentración plasmática de un anestésico intravenoso de manera semejante como se hace en el monitoreo de las concentraciones de un agente volátil espirado. Por esa razón, casi todos los esquemas farmacológicos de los anestésicos intravenosos se basaban en el ajuste de un ritmo predeterminado de dosis y no en el ajuste directo y modificación de la concentración del fármaco en el plasma como lo hacen los sistemas de infusión.

Sin embargo, el efecto clínico depende del efecto/concentración en el sitio de acción (biofase), y no de la dosis. Esa es la razón por la que existe una gran posibilidad de variaciones en la dosis/reacción con el régimen intravenoso.

El uso de agentes intravenosos a través de MCI obliga al anestesiólogo a concebir la administración del fármaco en términos de concentración plasmática y velocidades de infusión.

Una vez que se programa y ajusta el parámetro farmacocinético en el sistema de infusión controlado manualmente, se inicia la infusión del fármaco, teniendo cuidado con la administración de las concentraciones predeterminadas escogidas por el anestesiólogo. Esto, por las características de variabilidad farmacocinética de cada individuo que pueden desviar los parámetros iniciales seleccionados por el clínico.

El goteo intravenoso accionado por computadora o por MCI permite al anestesiólogo controlar la concentración plasmática de los agentes intravenosos con la misma facilidad con la que se logra controlar con un vaporizador las concentraciones de un agente inhalado⁽⁹⁾.

En la práctica anestésica los fármacos se administran con la expectativa de producir efectos específicos. Las acciones clínicas que se logran en la realidad a veces son inadecuadas, o mucho más intensas de lo previsto; esta respuesta obedece al tener concentraciones por abajo o por encima de la ventana terapéutica. Entre los resultados clínicos indeseables puede estar la conciencia, el despertar y la memorización del enfermo durante la operación; la depresión cardiorrespiratoria y el retraso en la recuperación de la conciencia durante la educación.

Hoy en día la administración de nuevos fármacos anestésicos intravenosos como el propofol y el remifentanilo permite un mejor control del evento anestésico al lograr en muy breve plazo los incrementos y decrementos predecibles en el efecto/concentración del fármaco en el sitio efecto (biofase). Un requisito fundamental para diseñar un régimen de administración que permita la recuperación rápida de la conciencia y al mismo tiempo ofrezca anestesia transoperatoria adecuada, es la información sobre la rapidez prevista con la que interactúan los fármacos intravenosos en el sitio efecto, es decir, tenemos que conocer y manejar los conceptos farmacocinéticos y farmacodinámicos de estos nuevos medicamentos intravenosos.

Una vez que se administra un anestésico intravenoso, los únicos procesos disponibles para disminuir sus concentraciones plasmáticas son su distribución y su metabolismo.

En la práctica clínica es difícil predecir la duración clínica del efecto de un medicamento con base en los parámetros farmacocinéticos citados tradicionalmente, como la eliminación y la vida media de distribución, volúmenes de distribución y constantes de velocidad intercompartimental.

Para mejorar la descripción de la biotransformación o destino de un anestésico intravenoso después de una infusión de duración variable, Hughes y colaboradores⁽¹⁰⁾ definieron el término de vida media sensible al contexto; este parámetro describe el tiempo necesario para que la concentración plasmática de un fármaco disminuya en la mitad (50%) después del cese de la infusión, y se calcula por medio de un simulador computarizado de modelos farmacocinéticos multicompartamentales de biodistribución después de infusiones de duración variable. La vida media sensible al contexto refleja los efectos de distribución y metabolismo combinados en la biotransformación (eliminación) del medicamento. Se calcularon las vidas medias sensibles al contexto de varios agentes intravenosos de uso común después de las infusiones de duración variable y sus valores refuerzan la percepción clínica de los anestesiólogos de que, en términos generales, conforme se prolonga la infusión también se prolonga el tiempo que media hasta la recuperación de la conciencia.

Conocer la vida media sensible al contexto es particularmente importante en el caso del fentanilo, prototipo de los opioides convencionales, y de los dos medicamentos intravenosos que actualmente se utilizan con mayor frecuencia en la práctica de la Anestesia Total Intravenosa: Propofol y remifentanilo.

El remifentanilo tiene una vida de eliminación más breve que la del fentanilo, y su vida media sensible al contexto es también mucho más breve después de una infusión de más de 8 horas.

La vida media sensible al contexto no describe de manera directa el tiempo necesario para que el paciente recupere la conciencia después de la anestesia, sino simplemente estima el lapso necesario para que la concentración plasmática disminuya a la mitad. Aún más, refleja la disminución del nivel del fármaco en el plasma, en tanto que la recuperación de la conciencia después de la anestesia está en función de la disminución de la concentración en el sitio efecto.

La vida media de equilibrio en el sitio efector ($t_{1/2} k_{eo}$) es un parámetro que cabe utilizar para describir el equilibrio de los anestésicos intravenosos entre la sangre y el cerebro. Después de la administración intravenosa surge un lapso de retraso entre el comienzo del efecto clínico, debido a que el flujo sanguíneo es la vía a través de la cual se alcanza el sitio efector. La rapidez del equilibrio sangre/cerebro es un determinante decisivo en la administración de un fármaco en la clínica. La tendencia actual pretende hoy en día medir de modo directo las concentraciones del fármaco en el sitio efector, para ello se utilizan medios indirectos (EEG). Los fármacos con $t_{1/2} k_{eo}$ breve como el remifentanilo, mostrarán un equilibrio rápido con el cerebro y habrá un lapso más corto de retraso en su comienzo de acción en comparación con aquéllos que tienen un $t_{1/2} k_{eo}$ más largo. El propofol y el remifentanilo tienen valores de $t_{1/2} k_{eo}$ breves, en comparación con el midazolam y fentanilo. El conocimiento de la rapidez de equilibrio en el sitio efector facilita la selección de los anestésicos intravenosos. En el caso del fentanilo se produce un retraso más largo entre la concentración sérica máxima y sus cambios EEG resultantes, que después de la administración de remifentanilo. La $t_{1/2} k_{eo}$ del fentanilo es de 6.4 minutos en comparación con 1 minuto del remifentanilo. De esa manera, el efecto máximo después de administrar remifentanilo será más rápido que después de proporcionar fentanilo. Por lo tanto, se necesita una dosis relativamente menor de remifentanilo que de fentanilo para producir un efecto máximo similar, lo que puede contribuir a una recuperación más rápida de la conciencia después de una dosis equivalente. Así, si se necesita un opioide para disminuir la reacción nociceptiva a un estímulo, el remifentanilo representa un fármaco que debe preferirse lógicamente en vez del fentanilo.

El mejor control del estado anestésico se facilita si se conocen las interacciones que surgen cuando se utilizan combinaciones de fármacos. Mallon⁽¹¹⁾, refiere que las combinaciones de medicamentos conservan el estado de la anestesia general, es decir, hipnosis, analgesia, supresión de los reflejos de tipo autónomo, con relajación muscular o sin ella. Puede ejercerse mayor control del efecto del anestésico al ajustar de forma individual los componentes de la anestesia. Hasta la fecha ningún agente inhalado o intravenoso utilizado como agente único, genera todos los componentes de la anestesia con un margen de seguridad o un grado de control como las que se obtienen con las técnicas por combinación de fármacos.

Las combinaciones de los anestésicos permiten disminuir las dosis necesarias de cada fármaco por separado, lo cual aminora los efectos adversos. Por ejemplo, se ha demostrado que la combinación de propofol y fentanilo por infusión produce una recuperación más rápida de la conciencia y una mejor abolición de la reacción al estrés que el

uso del propofol solo⁽¹²⁾, lo que demuestra sinergia importante entre hipnótico-opioide. De esa manera, la recuperación rápida del sensorio y un mejor control anestésico son facilitados si se usan opioides en combinación con otros anestésicos y no como agentes únicos.

Las combinaciones de remifentanilo-propofol disminuyen las dosis individuales necesarias y facilitan una recuperación más rápida de la conciencia, mayor estabilidad hemodinámica y una reducción en el consumo total de fármacos. Mertens et al⁽¹³⁾, encontraron que el propofol reduce los requerimientos de remifentanilo para la supresión de la respuesta hiperdinámica a la laringoscopia, intubación y estimulación quirúrgica intraabdominal de una manera sinérgica, y que el remifentanilo disminuye las concentraciones de propofol asociadas con la recuperación de la conciencia, también de manera sinérgica.

Por otra parte, la ausencia de reacciones hemodinámicas a los estímulos nocivos que caracteriza a la anestesia general intravenosa con opioides, puede dificultar la identificación clínica del estado anestésico, y ello quizás predisponga a que el paciente esté consciente durante la intervención o recuerde los hechos que se sucedieron en el transoperatorio⁽¹⁴⁾.

Cuando se utiliza una combinación de propofol y remifentanilo existe la posibilidad de que durante la operación el individuo esté consciente o recuerde los hechos acaecidos en ese lapso, particularmente si se ajustó la dosis del agente hipnótico intravenoso (propofol) en sentido descendente en forma excesiva, y se utilizó la falta de reacción hemodinámica como indicador de la profundidad adecuada de la anestesia. Existe la posibilidad de recordar los hechos transoperatorios o de conservar la conciencia durante la cirugía ya que esto está en función de la profundidad farmacológica de la anestesia y el grado de estimulación nociva. Esto debe evitarse, debido a que puede ser causal de demandas legales, ya que los pacientes pueden alegar trastornos neuropsiquiátricos englobados en el síndrome de estrés posttraumático (SSPT), cuyos componentes derivados de la memoria explícita e implícita durante el evento anestésico deben ser prevenidos, y en caso de ser detectados se requiere de un manejo multidisciplinario oportuno para evitar secuelas permanentes en el paciente⁽¹⁵⁾.

Se ha utilizado el Índice Biespectral para evaluar la respuesta electroencefalográfica relacionada con la estimulación del SNC y su interacción con los medicamentos que proveen hipnosis y pérdida de la conciencia⁽¹⁶⁾. Hoy en día no todas las estaciones de anestesia en nuestro país cuentan con esta tecnología y aunque es recomendable su uso cotidiano, no es impedimento para llevar a cabo las técnicas de anestesia total intravenosa. Debido a que el mejor parámetro clínico para evaluar la técnica de la anestesia total intravenosa es la información que se ofrezca al paciente durante

la visita preanestésica, pero sobre todo en la información que se recabé en la entrevista dirigida por el anestesiólogo en el período postoperatorio, preguntando sobre percepciones de dolor, despertar transoperatorio, inmovilidad e incapacidad para comunicarse.

En el caso del propofol utilizamos una concentración plasmática inicial a razón de $5 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ hasta el término de la misma. Con el remifentanilo utilizamos una concentración plasmática inicial de $6 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ y se regula su titulación de acuerdo a la respuesta durante la fase de mayor estímulo quirúrgico e incrementamos o disminuimos la concentración plasmática del remifentanilo en rangos de $6-8 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, en un esquema denominado anestesia basada en la analgesia.

PREPARACIÓN DE LAS INFUSIONES MANUALES

Se utilizan dos buretas, en una cámara de goteo de 100 ml se cargan 60 ml de propofol (600 mg) a una concentración de $10 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$. En la otra bureta se cargan 2 mg de clorhidrato de remifentanilo en 100 ml de solución salina, a una concentración de $20 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$.

PREMEDICACIÓN

Los pacientes se premedican con 10 mg de metoclopramida IV, 50 mg de ranitidina IV, y metamizol sódico $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, una hora antes de la inducción de la anestesia. El control de la náusea y el vómito se maneja con dexametasona a razón de $0.120 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ⁽¹⁷⁾.

INDUCCIÓN

La inducción se realiza con midazolam $0.040 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, seguido de la administración de un bolo de remifentanilo de $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ pasándolo en un lapso de 2-3 minutos. Se continúa con una dosis de carga de $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de propofol hasta la pérdida de la conciencia (falta de respuesta a los estímulos verbales y pérdida del reflejo palpebral). En caso de ser necesaria la relajación muscular, utilizamos bromuro de rocuronio a razón de $0.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ IV.

MANTENIMIENTO

Se inician las infusiones de mantenimiento de propofol a velocidades de infusión de $150 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ y de remifentanilo $0.240-0.4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$.

Se ajustan las velocidades de infusión del remifentanilo o del propofol para evitar la respuesta hiperdinámica transanestésica definida como un incremento en la PAM > 15% por encima de los valores basales o una FC > 90 lpm.

En casos de cirugía mayor, la analgesia durante el transoperatorio se maneja con 3 dosis de ketamina: $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ en el momento de la inducción, $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ durante el mayor estímulo doloroso y $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ al iniciar el cierre de los tejidos^(18,19). Además, se administra sulfato de morfina a $0.150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, y ketorolaco 60 mg IV, 45-60 minutos antes del cese de las infusiones de propofol y remifentanilo.

¿CÓMO SE CALCULAN LA DOSIS DE CARGA DEL REMIFENTANILO?

Para obtener la dosis de carga del remifentanilo debemos conocer su perfil farmacocinético, es decir la concentración plasmática efectiva y su volumen de distribución.

$$\begin{array}{ll} \text{Cp} (\mu\text{g} \cdot \text{ml}) & \text{Vd} (\text{ml} \cdot \text{kg}) \\ 0.01-0.50 & 200 \\ \text{Dosis de carga:} & \text{Cp} \times \text{Vd} \\ 0.005 \times 200 = 1 \mu\text{g/kg} & \end{array}$$

¿CÓMO SE CALCULAN LAS VELOCIDADES DE INFUSIÓN Y CONVERTIRLAS A GOTEOS MANUALES PARA EL MANTENIMIENTO?

Para obtener la dosis de mantenimiento del remifentanilo se multiplica la concentración plasmática por el aclaramiento.

$$\begin{array}{ll} \text{Cp} (\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}) & \text{Cl} (\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hora}^{-1}) \\ 0.001-0.050 & 40 \\ \text{Dosis de mantenimiento:} & \text{Cp} \times \text{Cl} \\ 0.006 \times 40 = 0.240 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{Min}^{-1} & \end{array}$$

El número de gotas medido por unidad de tiempo es transformado en volumen y se consultan diferentes tablas en función del producto utilizado (propofol o remifentanilo).

Velocidades de Infusión de remifentanilo (ml/h) para una solución de $20 \mu\text{g/ml}$.
Peso del paciente (kg).

Vel. Inf. $\mu\text{g} \cdot \text{kg} \cdot \text{min}$	30	40	50	60	70	80	90	100
0.040	3.6	4.8	6.0	7.2	8.4	9.6	10.8	12.0
0.080	7.2	9.6	12.0	14.4	16.8	19.2	21.6	24.0
0.120	10.8	14.4	18.0	21.6	25.2	28.8	32.4	36.0
0.160	14.4	19.2	24.0	28.8	33.6	38.4	43.2	48.0

0.200	18.0	24.0	30.0	36.0	42.0	48.0	54.0	60.0
0.240	21.6	28.8	36.0	43.2	50.4	57.6	64.8	72.0
0.280	25.2	33.6	42.0	50.4	58.8	67.2	75.6	84.0
0.320	28.8	38.4	48.0	57.6	67.2	76.8	86.4	96.0
0.360	32.4	43.2	54.0	64.8	75.6	86.4	97.2	108.0
0.400	36.0	48.0	60.0	72.0	84.0	96.0	108.0	120.0
								(ml/h)

Ejemplo: Si la concentración plasmática efectiva en biofase para el **remifentanilo** es de 6 ng y el paciente pesa 60 kg, iniciaremos con una velocidad de infusión de $0.240 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (Tiempo). Al transformarlo en volumen, nos da un volumen a pasar de $43.2 \text{ ml} \cdot \text{hora}^{-1}$. Es decir, pasaremos **43.2 microgotas por minuto** por el controlador de goteo.

$$(0.240 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg} \cdot \text{min}^{-1} \times 60 \text{ min} \times 60 \text{ kg} = 864 \text{ } \mu\text{g} \cdot 20 \text{ } \mu\text{g} = 43.2 \text{ ml/hora})$$

Velocidades de Infusión de propofol (ml/h) para una solución de 10 mg/ml.
Peso del paciente (kg)

Vel. Inf. $\mu\text{g} \cdot \text{kg} \cdot \text{min}^{-1}$	30	40	50	60	70	80	90	100
30	5.4	7.2	9.0	10.8	12.6	14.4	16.2	18.0
60	10.8	14.4	18.0	21.6	25.2	28.8	32.4	36.0
90	16.2	21.6	27.0	32.4	37.8	43.2	48.6	54.0
120	21.6	28.8	36.0	43.2	50.4	57.6	64.8	72.0
150	27.0	36.0	45.0	54.0	63.0	72.0	81.0	90.0
180	32.4	43.2	54.0	64.8	75.6	86.4	97.2	108.0
210	37.8	50.4	63.0	75.6	88.2	100.8	113.4	126.0
240	43.2	57.6	72.0	86.4	100.8	115.2	129.6	144.0
270	48.6	64.8	81.0	97.2	113.4	129.6	145.8	162.0
300	54.0	72.0	90.0	108.0	126.0	144.0	162.0	180.0
								(ml/h)

Ejemplo: Si la concentración plasmática efectiva en biofase para el **propofol** es de $5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ y el paciente pesa 60 kg, iniciaremos con una velocidad de infusión de $0.150 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (Tiempo). Al transformarlo en volumen, nos da un volumen a pasar de $54 \text{ ml} \cdot \text{hora}^{-1}$. Es decir, pasaremos **54 microgotas por minuto** por el controlador de goteo.

$$150 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg} \cdot \text{min}^{-1} \times 60 \text{ min} \times 60 \text{ kg} = 540,000 \text{ } \mu\text{g} = 540 \text{ mg} \cdot 10 \text{ mg} = 54 \text{ ml/hora}$$

REFERENCIAS

1. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. II. Model application. *Anesthesiology* 1997;86:24-33.
2. Hoymork SC, Raeder J, Grimsme B, Steen PA. Bispectral index, serum drug concentrations and emergence associated with individually adjusted target-controlled infusions of remifentanilo and propofol for laparoscopic surgery. *Br J Anaesth* 2003;91:773-80.
3. Lugo-Goytia G, Esquivel V, Gutiérrez H, Hernández Rayón A. Total intravenous anesthesia with propofol and fentanyl: A comparison of target-controlled versus manual controlled infusion systems. *Rev Mex de Anestesiología* 2005; 28:20-26
4. De Castro V, Godet G, Mencia G, Raux M, Coriat P. Target-controlled infusion for remifentanil in vascular patients improves hemodynamics and decreases remifentanil requirement. *Anesth Analg* 2003;96:33-8.
5. Russell D, Wilkes MP, Hunter SC, Glen JB, Hutton P, Kenny GNC. Manual compared with target-controlled infusion of propofol. *British Journal of Anesthesia* 1995;75:562-566.
6. Sneyd JR. Remifentanil manual *versus* target-controlled infusion. *Anesth Analg* 2003;97:300.
7. 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;68:851-861.
8. Zarnsky RF, Parker AJ, Sinatra RS. infusion pumps. In: Ehrenwerth J, Eisenkraft JB. *Anesthesia equipment: Principles and applications*. St Louis, Mosby-Year Book, 1993: 647-673.
9. Glass PSA, Jacobs JR, Quill TJ. Intravenous drug delivery systems. In Fragen RJ (ed): *Drug infusions in Anesthesiology*. New York, Raven Press, 1991: 23-61.
10. Hughes MA, Glass PSA, Jacobs JR. Context-Sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992;76:334-341.
11. Mallon JS, Edelist G. Total intravenous anaesthesia (editorial). *Can J Anaesth* 1990;37:279-281.

12. Glass P, Dyar O, Jhavery R, et al. TIVA-Propofol and combinations of propofol with fentanyl. *Anesthesiology* 1991;75:A44.
13. Mertens M, Olofsen E, Engbers F, Burn A, Bovill J, Vuyk J. Propofol reduces perioperative remifentanil requirements in a synergistic manner. *Anesthesiology* 2003;99:347-359.
14. Moerman N. Awareness and recall during General Anesthesia. *Anesthesiology* 1993;79:454-464.
15. González-Flores ML, Muñoz-Cuevas JH. Memoria explícita e implícita en Anestesia General. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2000;63(4):241-246.
16. Drover D. Patient State Index. *Anesthesiology* 2002;97(1):82-88.
17. Golembiewski J, Chennin E, Chopra T. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Am J Health-Syst Pharm* 2005;62:1247-1262.
18. Guignard B, Coste C, Costes H, Sessler DI, Lebrault C, Morris W, Simonnet G, Chauvin M. Supplementing Desflurane-Remifentanil anesthesia with small-dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. *Anesth Analg* 2002;95:103-108.
19. Himmelseher S, Durieux ME. Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology* 2005;102:211-220.

