

## TIVA-TCI, en pocas palabras

Dr. Ramón Tomás Martínez-Segura\*

\* Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga» OD. Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

En la segunda mitad del siglo XX, la anestesia inhalatoria tuvo un avance vertiginoso con técnicas de administración sofisticadas con vaporizadores termocompensados específicos y finalmente análisis de gases espirados, mientras que la anestesia intravenosa se mantuvo en la administración de bolos por kilogramos de peso y perfusiones por goteo, apareciendo en 1960 los primeros modelos farmacocinéticos (FK) sentando las bases para la administración de drogas intravenosas (IV). Entonces aparecen las bombas de perfusión, inicialmente volumétricas y posteriormente de jeringa para administrar drogas IV y peridurales, hasta las bombas calculadoras que otorgaban tasas de infusión en volumen/tiempo, pero sin alcanzar la exactitud farmacocinética (dosis/concentración) ya que la droga es sometida de forma continua a procesos de distribución y eliminación, que dificultan mantener constantes las concentraciones plasmáticas y en sitio efector, lo que sí es posible con los sistemas de infusión guiados por objetivo. En 1983, H. Schwilden y J. Schüttler publicaron su experiencia clínica con el Diprifusor, primer TCI (*Target controll infusion*) de propofol, describiendo los fundamentos teóricos del modelo FK que sirven de base para la aplicación de anestesia intravenosa total guiada por objetivos = TIVA-TCI (*Diprifusor Kenny Glasgow, Escocia; CATIA Schüttler y Schwilden, universidad de Bonn Alemania; CACI, en Duke USA; Stanpump Coetzee, en Sudafrica; Tivatrainer Enbergs, en Leiden Holanda; Rugloop Minto y Tom Desmet, en Bélgica; Anesfusor Stutzin y colaboradores, Universidad de Chile*). Actualmente, la anestesia general es provocada por la acción de los fármacos anestésicos sobre diferentes receptores del sistema nervioso central (SNC) y este «estado anestésico» es más parecido al estado de coma que al estar dormido (sueño fisiológico), es decir, dicho estado es provocado y guiado por el anestesiólogo en pacientes sometidos a procedimientos diagnósticos o quirúrgicos. Recientemente hemos sido testigos de avances importantes en los fundamentos científicos

de la anestesia total intravenosa (TIVA), la cual involucra la inducción y el mantenimiento de la anestesia sólo con drogas intravenosas en asociación con oxígeno suplementario, originando que los distintos componentes del estado anestésico se controlen por separado: la hipnosis puede ser provocada con múltiples agentes (barbitúricos, benzodiazepinas, etomidato, o propofol), destacando por sus propiedades farmacocinéticas el propofol. La analgesia queda a cargo de los opioides potentes del grupo fenilpiperidinas, siendo el prototipo remifentanyl por su atractivo perfil farmacológico, aunque en nuestro medio es más común contar con fentanyl y sufentanyl, mientras que el bloqueo neuromuscular es provocado por rocuronio y cisatracurio. En la TIVA Manual, considerando una dosis establecida de la droga por el peso del paciente logramos establecer tasas o velocidades de administración como mg/kg/hora o µg/kg/minuto, que en términos de volumen/masa del fármaco corresponderían a los mL/hora que de forma recíproca refleja la concentración plasmática alcanzada tanto en plasma como en sitio efector. La imprecisión de los métodos de administración de anestésicos intravenosos por bolos intermitentes y luego por perfusión manual, originó que en distintas partes del mundo destacados investigadores desarrollaran herramientas farmacológicas que favorecieran los avances en farmacología aplicada a la anestesiología moderna. Con el progreso tecnológico en la forma de administrar las drogas IV, se implementaron equipos controlados por una computadora, guiando la perfusión al elegir una concentración «diana u objetivo» en plasma (Cp) y sitio efector (Ce), para controlar la profundidad hipnótica o analgésica, ajustando la concentraciones de acuerdo a los requerimientos clínicos de cada paciente y dando origen a la aparición de los sistemas TCI, que tienen como esencia convertir un objetivo de concentración plasmática en una infusión de velocidad variable que se ajusta en el tiempo, de la forma como el modelo FK describe la transferencia por distribución a tejidos profundos y la eliminación. Los avances en el modelado

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

farmacológico (modelos multicompartmentales con modelo de efecto, biofase,  $ke_0$ ,  $t_{1/2,ke_0}$ , histéresis,  $t_{peak}$ , vida media sensible al contexto etc.) y la tecnología en bombas de perfusión han hecho posible la administración de anestésicos intravenosos a través de un ordenador para controlar la velocidad y cantidad de fármaco liberado en tiempo, mediante la codificación de un modelo FK.

Los avances en TIVA-TCI, considerada en sus inicios como una fantasía poco práctica, es ahora una alternativa atractiva y viable a la tradicional práctica de la anestesia por inhalación ya que existen múltiples reportes de que la TIVA incrementa la satisfacción del paciente, reduce los efectos secundarios como la náusea y vómito, además de minimizar la polución ambiental. Lamentablemente, aunque los sistemas de TCI se utilizan ampliamente en Europa y América del Sur, pero no para América del Norte (Estados Unidos y Canadá) donde primordialmente se emplean con propósitos de investigación, ya que todavía no están comercialmente disponibles para el uso clínico de rutina, situación que por contigüidad afecta a México por la disponibilidad de los dispositivos TCI y pocas escuelas de TIVA. En lugar de fijar una tasa de infusión en base a la experiencia clínica y recomendaciones de la literatura, el médico usando TCI designa una concentración objetivo o «diana» a alcanzar y el sistema TCI calcula entonces las velocidades o tasas de perfusión necesarias para alcanzar y mantener la concentración objetivo predicha, sobre el tiempo de acuerdo al modelo FK elegido. El TCI cambia las velocidades de infusión a intervalos frecuentes (cada 10 segundos). Por lo tanto, El uso exitoso del TCI requiere el conocimiento de las  $C_p$  y en  $C_e$  adecuadas (concentración/efecto) para lograr los efectos considerando los rangos terapéuticos del fármaco. Por lo tanto, su uso eficaz requiere una base de conocimientos diferente del médico anestesiólogo que sólo está acostumbrado a utilizar los agentes inhalados.

En Anestesiología, más que en otras especialidades médicas, nos interesa comprender el perfil temporal de la relación dosis-efecto; por lo tanto, la modelación del efecto es el proceso de construir modelos matemáticos para predecir esta relación, basados en el algoritmo BET (*bolo, eliminación y transferencia*). Un modelo es un esquema teórico generalmente de forma matemática de un sistema o de una realidad compleja, que se elabora para facilitar su comprensión y el estudio de su comportamiento. Un modelo FK es un modelo matemático que predice la concentración plasmática de la droga después de un bolo intravenoso o una perfusión continua o ambas. La relación entre la dosis administrada y la eliminación de la droga se determina con un modelo FK tricompartmental, para predecir las  $C_p$  que resultan de cualquier régimen de dosificación e inversamente aplicables para diseñar los esquemas de perfusión. Los volúmenes compartimentales son llamados aparentes, ya que no representan espacios físicos, pero dan una constante de proporcionalidad que permite explicar la rela-

ción entre la  $C_p$  medida y la cantidad de droga administrada. La concentración de la droga en un modelo FK se describe en tres formas matemáticamente equivalentes: 1) tres compartimientos (volúmenes 1, 2, 3) y tres aclaramiento (Cl) 2) cinco microconstantes de transferencia o proporcionalidad y un factor en forma escalada y 3) una ecuación triexponencial ( $VT=V1+V2+V3$ ) donde el movimiento de la droga a través de todo el modelo ocurre por gradientes de concentración y la velocidad de transferencia intercompartmental están gobernadas por tasas constante de eliminación. Su elaboración se realiza en ambientes controlados, diferentes de la condición clínica (generalmente cambiantes por la fisiopatología de la enfermedad), en poblaciones sanas y que representan sólo parcialmente a un paciente que viene a recibir anestesia. Esto ha obligado a un trabajo de optimización progresivo que, luego de haber construido los modelos básicos, avanza, agregando a cada modelo más covariables de ajuste (edades extremas, relación peso-talla, sangrado, cambios en gasto cardíaco, etc.) y en generar condiciones que amplíen la descripción de la FK y FD, lo más cercanas a las variadas condiciones de trabajo clínico. Los modelos FK son derivados a estandarización estadística: a) medición de las  $C_p$  (concentraciones medidas) en sangre arterial o venosa, tomas seriadas (t) después del bolo IV. o perfusión o ambas; en grupos de pacientes (población de estudio «voluntarios») y b) NONMEN (*software Non-linear Mixed Effect Modelling*) programa de regresión en sistemas no lineales (p. ej. ecuaciones exponenciales), efecto mixto (efecto fijo + efecto variable). Por esto, la confiabilidad de los modelos radica en las medidas de precisión, las cuales buscan obtener una medida de qué tan lejos se encuentran los valores predichos de los obtenidos en la realidad (tamaño del error calculado y medido). Se usan para determinar qué tan eficaz es un pronóstico a través del cálculo de su precisión con respecto a los valores reales. El MDAPE representa la mediana precisión de la predicción del modelo (un valor de cero significa una precisión perfecta). El MDPE es una medida de tendencia porcentaje de error, representa el sesgo ( $Bias \pm 10-20\%$ ) del modelo (un valor positivo significa subestimación del modelo (sobredosificación, las concentraciones medidas son mayores que las predichas), un valor de 0 significa que no hay sesgo, y un valor negativo significa sobreestimación del modelo (infradosificación, las concentraciones medidas son menores que las predichas). Ambos evalúan el rendimiento de los modelos FK bajo regímenes de administración diferentes, considerando a los resultados del modelo FK aceptable para TCI, si MDPE (Bias) era entre  $\pm 10-20$  y  $20\%$ , y MDAPE entre  $20-40\%$  es lo aceptado. La mayoría de los anestesiólogos interesados en la TIVA se han enterado de la farmacocinética de los modelos publicados cuando empiezan a trabajar con TCI. El uso de un sistema TCI no implica un conocimiento íntimo de los modelos incorporados en las perfusores. Cada droga tiene una FK distinta, y por tanto, requiere su propio

modelo farmacocinético. Existen cinco modelos diferentes para propofol TCI, que usan diferentes parámetros FK y liberan Cp diferentes para un mismo paciente cuando lo usamos en modo TCI. Estos modelos surgen del estudio de distintas poblaciones posterior a la administración de propofol en bolos y en perfusión, se hacían mediciones seriadas de las Cp y se estudiaba el comportamiento FK/FD del mismo según las covariables aplicadas al modelo tricompartmental.

El modelo original para propofol fue desarrollado por Marsh (1991) de procedencia no clara; adaptó los parámetros del modelo al de Gepts (1987-91) incluyendo seis pacientes por grupo bajo anestesia regional; recibieron infusiones de propofol a 3-6-9 mg/kg/hora durante dos horas, determinando las Cp de propofol en sangre arterial hasta ocho horas posteriores al cierre, para los cálculos de las predicciones basadas en el modelo tricompartmental donde determinaron el compartimiento lineal de las concentraciones; se probó como clínicamente efectivo para pacientes jóvenes. Un año después se introdujo la constante  $ke_0$  de  $0.26 \text{ min}^{-1}$ , que permitió predecir el retraso entre la Cp y Ce, facilitando la titulación. Este modelo efecto representa un equilibrio entre el plasma y el efecto a los cuatro minutos posterior a un bolo; el control del sitio de efecto no fue considerado en el proceso de regulación inicial y con el tiempo nacieron dudas de si ese valor era adecuado para el modelo de Marsh por lo que sólo se recomienda su uso en TCI plasma. Struys, usando los parámetros FK del modelo de Marsh, demostró que con  $ke_0$  de 1.21 minutos se mejoraba la precisión de las predicciones de los efectos clínicos en el curso del tiempo. Al comparar tres algoritmos diferentes, el modo plasma del Diprifusor Marsh clásico, modo efecto con la  $ke_0$  0.2 de Billard, y el sitio efecto basado en el tiempo de efecto pico (TTPE) 1,86' de Schnider, usando BIS, realizado en 120 pacientes ASA I, para cirugía ginecológica, sin opioide basal, divididas en tres grupos, se les administró por 12 minutos infusiones del propofol (Grupo I Diprifusor, Grupo II  $ke_0$  Billard y Grupo III TTPE 1.6', y con un Ce diana muy superior al habitual (5.4 ug/mL). Se usó bolo adecuado para alcanzar el efecto máximo en 1.6 minutos, sugiriendo  $ke_0$  de 1.21 minutos (valor extraído con BIS en base a la técnica del *t peak*). Valor que se impuso para la Orchestra Base Prímea. Con este modelo, resultan bolos de inducción muy pequeños en relación al modelo clásico de Marsh y Billard.

En 1998 aparece el modelo de Schnider, considerado atractivo porque incluye covariables para edad, peso, talla y masa magra, e incluía además un  $ke_0$  extraído de un mismo estudio PK/PD integrado. La *Orchestra Base Prímea* de Fresenius Kabi y la «*Asena PK*» Cardinal Health, introducen este modelo junto al TCI de remifentanyl y sufentanyl. El modelo de Schnider tiene un V1 fijo de 4.27 L. Esto hace que, independiente del peso o la edad, el bolo de carga sea muy similar.  $ke_0$  de  $0.456 \text{ min}^{-1}$  lo que implica que el equilibrio plasma-efecto se produciría en 1.7 minutos, mucho antes que lo descrito por

Marsh. El problema de un equilibrio tan precoz es asumir que después de un bolo se ha producido un escaso decaimiento de la Cp por distribución y la Cp se equilibraría con el efecto a concentraciones más altas, implicando que el bolo requerido es menor. La diferencia entre un paciente de 140 kg y otro de 70 kg de la misma edad sería solamente por el CI, cerca de 2.5 veces mayor. Aquí el cuestionamiento llegó al preguntarse si el CI depende del peso en forma lineal. Schnider predice que las Cp pico de propofol después de un bolo son las mismas para todos los pacientes y son independientes de la edad, talla o peso. Luego del pico plasmático, la velocidad de caída de la Cp dependerá de la edad. En contraste con el modelo de Marsh donde la Cp estimada de propofol después de un bolo es proporcional al peso, y el estimado de la velocidad de caída de la Cp después del bolo es el mismo para todos los pacientes.

Minto estudió a 38 hombres y 27 mujeres con edades entre 20 y 85 años, ASA I-III, que recibieron remifentanyl; obteniendo muestras arteriales observó que la FK/FD del remifentanyl se ve afectada por la edad, el sexo, la talla y masa magra para el ajuste de sus constantes de transferencia. Utilizó el método de tiempo de efecto pico o máximo para extraer el  $ke_0$  del EEG (electroencefalograma); en la técnica de *t peak*, el bolo manual distorsiona el uso de bolos controlados y subestima el volumen central (V1). Para remifentanyl la covariable obesidad es muy importante, el cálculo del peso Magro, resulta en valores decrecientes en mujeres con IMC  $> 35 \text{ kg/m}^2$  y varones con IMC  $> 40 \text{ kg/m}^2$ . La otra covariable significativa para remifentanyl es la edad, que produce un cambio en el  $ke_0$ , provocando tiempos de equilibrio más lentos. Los pacientes de 80 años disminuyen los volúmenes centrales en un 20% y el clearance en un 30% en comparación con los de 20 años. V1, V2 y k10 dependen de la edad y del peso magro. Este modelo muestra muy pequeños volúmenes y constantes de distribución, con k10 altas. El  $ke_0$  varía con la edad, a mayor edad menor  $ke_0$ :  $ke_0 = 0.595 - 0.007 (\text{Edad} - 40)$ .

En niños, el proceso de construir modelos FK de propofol ha sido complejo y lento. Kataria (3-11 años, menores de 15 kg de peso) y Absalon (Paedfusor, mayores de un año y de 5 kg de peso). El Paedfusor es sistema TCI pediátrico, el prototipo se diseñó en 1990, semejante al Diprifusor pero con un algoritmo pediátrico distinto a Kataria y a Marsh, se probó en un estudio con 29 niños, entre 1-15 años, 5-53 kg, sometidos a cirugía o cateterización cardíaca, la inducción y mantenimiento con el Paedfusor, con muestras de sangre arterial seriadas. Las medidas de precisión fueron mejores que las del modelo de Marsh para adultos MDPE 16%, MDAPE 24%.

Sepúlveda y colaboradores estudian 41 niños pequeños, entre dos meses y tres años, con muestras arteriales y confirma que ambos modelos son aceptables en general pero tienen errores no aceptables en fases específicas y críticas como la inducción y decaimiento, lo que implicaría rediseñar estos modelos para niños pequeños. En adultos, la rápida disminu-

ción de la Cp después de un bolo se debe a la redistribución, pero en niños es más complejo: después de una perfusión la caída de la Cp depende del aclaramiento metabólico y de los procesos de redistribución rápida y lenta desde y hacia V1. Lo cual depende de la duración de la perfusión y la vida media sensible al contexto. Para niños menores de un año la eliminación debería ajustarse al proceso de maduración hepática. En estos pacientes, al igual que los obesos, el ajuste alométrico se considera adecuado para describir la relación del tamaño con la función hepática.

En ancianos, el modelo de Marsh no es afectado por la edad pero el modelo de Schnider sí. Para Schnider, entre los 30-80 años la disminución del aporte es importante al inicio de la perfusión (aprox. 20%), pero pierde relevancia en el tiempo porque después de una hora es menos del 10%. Entonces, no es claro que el modelo Schnider tenga adaptación para ancianos, como se pensó en un inicio. Para aclarar estas dudas el grupo Cortínez-Sepúlveda realizó un estudio de validación de 4 modelos en pacientes ancianos, entre 69-100 años, encontrando que la predicción de los modelos es pobre. El modelo de Marsh presenta errores absolutos de 60%; Schnider, originalmente recomendado para ancianos, tiene una subpredicción de más de 40%, es decir, las concentraciones calculadas son mucho más bajas que las reales y el paciente está mucho más profundamente anestesiado de lo que se creía. El modelo de White es sólo levemente mejor, pero siempre fuera del rango aceptado. Entonces, con qué alternativas contamos en el anciano, el modelo de Marsh 1.6 no incluye edad (tanto volúmenes como clearance son iguales entre jóvenes y ancianos del mismo peso aportando la misma masa de droga a ambos grupos); por lo tanto, debemos reducir las concentraciones diana para evitar sobredosificar; el modelo Schnider incluye la edad y aporta inicialmente más droga a un joven que a un anciano de igual peso, pero después de una hora esta diferencia no crece más. Se recomienda realizar inducción anestésica lenta con incrementos escalonados según lo reportado por el monitoreo de la profundidad anestésica (BIS, Entropía, etc.). Un modelo FC/FD para ancianos en TCI debe representar algunas orientaciones con sentido fisiológico: a) eventualmente para la definición del V1 usar masa magra, que se asocia mejor a la contracción de V1 por la edad; b) para describir los Vd profundos es probable que el peso real sea útil; c) la eliminación tendría relación a la edad; d) un  $ke_0$  ajustado por la edad, que refleje la instalación más tardía del efecto; y luego podremos conocer los valores de EC50 por edad. Sin embargo, hasta el momento ningún modelo FK diferencia a esta población.

La obesidad tiene influencia directa en la farmacocinética de las drogas intravenosas por las afecciones en el volumen de distribución, metabolismo y eliminación. El paciente obeso mórbido es un verdadero reto para su manejo en TIVA TCI, ya que los modelos no están hechos para este escenario cada

vez más frecuente en la clínica. Lo cual nos obliga a responder las siguientes preguntas: ¿Qué hacemos para calcular los fármacos en el obeso? ¿Utilizamos el peso corporal total? ¿El peso ideal? ¿El peso corporal corregido (fórmula de Servin)? ¿O por masa magra (fórmula de James). El modelo de Schnider y Minto utilizan fórmula de James para el cálculo de masa magra. El problema que aparece, al usar masa magra como covariable, es la ecuación de masa magra misma, que decrece como valor en los hiperobesos. Esta ecuación funcionaba aceptablemente sólo hasta índices de masa corporal (BMI)  $> 42 \text{ kg/m}^2$  en varones y  $> 35 \text{ kg/m}^2$  en mujeres, y hubo que bloquear las infusoras para el uso en TCI en masas mayores. Schnider tiene dos graves inconvenientes en esta población. 1°. El V1 fijo es un mal descriptor del obeso, que tiene un gasto cardíaco alto (aunque menor en términos relativos), lo que representa una expansión del V1 y requeriría mayor masa de droga de inducción para superar esta fase de mezcla. 2°. La eliminación es influenciada por el peso, la altura y la masa magra, sin influencia de la edad; si la ecuación de masa magra está mal formulada y describe a los hiperobesos como con menor índice de masa, el valor del aclaramiento total es mayor. Este hecho hace que este modelo entregue exceso de droga a estos pacientes. Marsh 1.6, usando peso corporal corregido, muestra sesgo inaceptable en las concentraciones medidas y las predichas, resultando una marcada sobrepredicción que puede conducir a errores por infradosificación, por lo que se sugiere que al utilizar este programa se haga a peso real. En conclusión, con el modelo Schnider un obeso recibe menos propofol en la carga proporcionalmente al peso y un paciente con bajo peso recibe inicialmente 30% menos que con Marsh, pero luego de 30 min Schnider aporta 15% más que Marsh. Cortínez y colaboradores construyeron un modelo integrado con los 26 pacientes mesomórficos originales de Schnider y 28 obesos, con los que describen que los volúmenes de distribución son dependientes del peso total pero los aclaramientos deben ser corregidos alométricamente a una potencia de 0.75. Esta relación significa que la función de aclaramiento no crece linealmente con el tamaño corporal del obeso. Es decir, no existe «un» peso a utilizar sino varios en el transcurso de la anestesia. El peso corporal total es la escala que mejor describe los volúmenes y el aclaramiento en los pacientes obesos y es superior que los otros «pesos»; para caracterizar la farmacocinética del propofol en estado estable el volumen de distribución y el aclaramiento se relacionan con el peso corporal total.

Otros modelos FK descritos son: Gepts para sufentanyl, Shafer para fentanyl, Greenblatt para midazolam, Domino para ketamina y Dick para dexmedetomidina.

TIVA guiada por TCI tiene dos variantes: TCI plasma o TCI sitio efector, cada una con ventajas que el médico anestesiólogo puede aprovechar para cada escenario clínico específico, ya que en la modalidad TCI plasma utiliza menor

masa de droga en los primeros cinco minutos, obteniendo un inducción más lenta con mayor estabilidad hemodinámica y menor probabilidad de efectos adversos; mientras que en la TCI sitio efector se emplea mayor masa de droga en los primeros cinco minutos, alcanzando una inducción más rápida (similar al bolo IV), con mayor repercusión en la esfera hemodinámica y mayor probabilidad de efectos colaterales. Después de los primeros cinco minutos, el comportamiento en la fase de mantenimiento de la anestesia es similar en ambos modos TCI, pero la titulación intraoperatoria es más rápida y precisa con TCI guiada por sitio efector.

En la medida que progresa la perfusión hay menos discrepancia en la descripción entre los modelos, porque el aclaramiento es el parámetro más fácil de extraer y el que tiene más

relación con la fisiología. Esto es válido para los pacientes sanos con los cuales se estudiaron los modelos, pero aún no tan claro en poblaciones de pacientes gravemente enfermos, por lo que debemos continuar individualizando el manejo anestésico a cada paciente. No apreciar las diferencias entre los diferentes modelos farmacocinéticos y dispositivos de administración pueden resultar en la administración de dosis excesivas o insuficientes con resultados potencialmente dañinos. Probablemente en el futuro contemos con la adaptación del modelo FK a las necesidades individuales, aprovechemos las interacciones farmacodinámicas obteniendo dosis terapéuticas de acuerdo a los modelos de superficie y se pueda alcanzar la precisión de los sistemas de asa cerrada con evaluación de la profundidad anestésica y control del dolor.

## REFERENCIAS

1. Struys Michel MRF, De Smet T. Target-controlled infusions and closed-loop administration. In: Evers AS, Marvyn M, Karahass ED. Editors. Anesthetic Pharmacology, Basic principles and clinical practice. Second Edition. Cambridge University Press 2011:103-120.
2. Struys MRF, Tom De Smith D, Shafer LS, et al. Comparison of plasma compartment *versus* two methods for effect compartment- controlled target- controlled infusión for propofol. *Anesthesiology*. 2000;92:399-406.
3. Sepúlveda VP. La anestesia intravenosa II. Actualizaciones en modelación, drogas y tecnologías complementarias. Sociedad de Anestesiología de Chile, Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo, 2006:181-191.
4. Albertin A, et al. Predictive performance of "Servin's formula" Turing BIS guided propofol-remifentanyl target-controlled infusion in morbidly obese patients. *British Journal of Anesthesia* 2007;98(1):66-75.
5. Rigouzzo A, Girault L, Louvet N, et al. The relationship between bispectral index and propofol during target controlled infusion anesthesia: a comparative study between children and young adults. *Anesth Analg*. 2008;106:1109-1116.
6. Absalom AR, Mani V, de Smet T, Struys MMR. Pharmacocinetic models for propofol-defining and illuminating the devil in the retail. *British Journal of Anesthesia*. 2009;103(1):26-37.
7. Cortínez LI, et al. Influence of obesity on propofol pharmacokinetics: derivation of a pharmacokinetic model. *British Journal of Anesthesia*. 2010;1-9.
8. Sepúlveda VP, Cortínez LI, et al. Performance evaluation of pediatric propofol pharmacocinetic models in healthy young children. *British Journal of Anesthesia*. 2011;107(4):593-600.
9. Cortínez LI, et al. Derivation and prospective validation of four pharmacocinetics-pharmacodynamic models in elderly patients. *Revista Chilena de Anestesia*. 2011;40:122-137.