



## Perfusiones intravenosas en modo manual: una estrategia simplificada mediante sistemas de gravedad

Dr. Farid Hernán Criollo-Muñoz,\* Dr. Juan Heberto Muñoz-Cuevas\*\*

\* Residente de tercer año de Anestesiología Universidad Nacional Autónoma de México,  
Hospital General «Dr. Darío Fernández Fierro»-ISSSTE, Ciudad de México, México.

\*\* Médico Anestesiólogo, Hospital General de México, Coordinador de Enseñanza del Curso de Postgrado de Anestesiología, UNAM.

**Introducción:** La titulación de la gran mayoría de agentes anestésicos intravenosos se lleva a cabo de manera tradicional administrando un bolo inicial y, posteriormente, bolos subsecuentes para ajustar la relación entre la concentración plasmática y concentración en sitio efecto; sin embargo, la farmacocinética de estas drogas, ha demostrado la necesidad de mantener esa correlación en un rango terapéutico suficiente y necesario para alcanzar el efecto clínico adecuado, tomando en cuenta la intensidad del trauma quirúrgico y el escenario clínico de que se trate. La manera más sencilla y clásica de realizar una perfusión intravenosa continua para tal fin, es con el empleo de microgoteros y/o buretras de volumen que permiten primero ajustar diferentes diluciones de medicamentos empleados, posteriormente, titular gota a gota una tasa de perfusión regular que depende de la gravedad. Esta práctica cotidiana del médico anestesiólogo, ha tenido un gran impacto en lugares donde el acceso a los modernos dispositivos de perfusión intravenosa continua son difíciles de conseguir por diferentes causas políticas, económicas y/o organizacionales

de los servicios sanitarios de cada país; esto ha generado la imperiosa necesidad de que médicos anestesiólogos hayan implementado y publicado experiencias, basadas en evidencias clínicas diferentes alternativas para titular agentes anestésicos intravenosos de manera continua. Sin olvidar que los avances recientes de la biología molecular, relacionados a los sitios de acción de los agentes anestésicos, modifican la neuroplasticidad del SNC y son responsables de diferentes respuestas asociadas a pérdida y recuperación de la conciencia, antinocicepción, respuesta hemodinámica, profundidad anestésica, efectos adversos, efectos neurotóxicos, etc.; que han mostrado la importancia que implica el manejo de anestesia multimodal como objetivo prioritario para el manejo integral del paciente sometido a diversos estímulos diversos que son sometidos a procedimientos terapéuticos, diagnósticos y quirúrgicos<sup>(1-4)</sup>.

**Objetivo:** Demostrar que las perfusiones intravenosas continuas manuales con dispositivos de gravedad son una buena alternativa durante la anestesia, sea ésta intravenosa total y/o balanceada al combinar diferentes agentes anestésicos como componentes del procedimiento anestésico. **Metodología:** Se realizó una búsqueda en la literatura indexada para obtener artículos relevantes y se complementó con textos guía en anestesia en lo concerniente a la estrategia de anestesia intravenosa manual. **Resultados:** Se revisaron 23 artículos y 3 capítulos de texto guía en anestesia del año 1982 al 2013 en 8 países del mundo (3 latinoamericanos) y publicaciones en la PubMed concerniente a la perfusión de agentes anestésicos intravenosos, en los que se concluye que el empleo de los dispositivos de perfusión intravenosa por gravedad son herramientas útiles para titular las dosis adecuadas para mantener la relación entre Cp/Ce y alcanzar y mantener el efecto clínico adecuado, tomando en consideración que esta técnica implica

### Abreviaturas:

**CF** = concentración del fármaco.

**Cl** = aclaramiento.

**Cp** = concentración plasmática.

**Ce** = concentración en sitio efecto.

**LD** = dosis de carga.

**MIR** = tasa de infusión de mantenimiento.

**SNC** = sistema nervioso central.

**TIVA** = anestesia total intravenosa.

**TCI** = target controlled infusion.

**Vd** = volumen de distribución.

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

mayor riesgo de variabilidad en las tasas de perfusión, por lo que requiere que el médico tratante mantenga, además, una monitorización y vigilancia constantes de que la titulación en microgotas sea constante y muy cercana a la titulación prefijada para minimizar el riesgo de fluctuaciones que generen una infra o sobredosificación del fármaco en cuestión; además de la responsabilidad que implica mantener la dilución correcta entre el solvente y el soluto de manera constante para ofrecer seguridad y calidad en el procedimiento anestésico. Estas herramientas van desde tablas basadas en cálculos matemáticos, hojas de Excel, programas computacionales, simulaciones y aplicaciones de Internet que brindan mayor información acerca de una titulación efectiva, segura y racional de agentes anestésicos que sean perfundidos por este tipo de dispositivos.

**Conclusiones:** Los sistemas de gravedad son dispositivos son baratos, estériles y libres de pirógenos que funcionan sin corriente eléctrica. Esta estrategia sigue mostrando beneficio para el uso de fármacos con ventanas terapéuticas amplias como es el caso del midazolam, fentanyl y el propofol, entre otros fármacos de uso frecuente en anestesia. Calcular de manera matemática la dosis de carga y la tasa de titulación de esta forma sencilla, nos permite acercarnos a los objetivos terapéuticos de los fármacos anestésicos durante el acto quirúrgico.

**Palabras clave:** Anestesia total intravenosa, sistemas de gravedad, propofol, fentanyl.

Las perfusiones intravenosas continuas empleadas para mantener concentraciones adecuadas para alcanzar diversos objetivos en la práctica moderna de la anestesiología, sea ésta al emplear TIVA y/o anestesia balanceada, han demostrado que su empleo día a día es una alternativa útil de mantenimiento en el estado anestésico.

Se sabe que ATIV (anestesia total intravenosa) es una técnica de anestesia general desde que, Christopher Wren, usa una pluma para introducir tintura de opio en la vena de un perro en 1656<sup>(5)</sup>. Se han demostrado algunas ventajas en la práctica de la TIVA sobre la inhalada debido a la disminución de polución, menos depresión cardiaca, menor respuesta neurohumoral, disminución del consumo de oxígeno, menor tasa de náuseas y vómitos posoperatorios, recuperación temprana y salida rápida a la sala de recuperación y tiempos más cortos<sup>(6-10)</sup>.

El avance en conocimientos de farmacéutica, farmacocinética y farmacodinamia ha llevado, concomitantemente, al desarrollo tecnológico que permite realizar anestesia basado en los sistemas TCI (*Target Controlled Infusion*) que alcanzan concentraciones plasmáticas y en sitio efecto estimadas por simuladores en programas computacionales bien validados. Esto resulta en una completa rama de desarrollo para lugares de trabajo en la expansión de la enseñanza para formación y educación continua<sup>(11)</sup>.

En América Latina, el desarrollo dispar e inestable de las diferentes economías de cada país, ha retrasado la masificación de la técnica, la tarea aún no está finalizada, queda todavía mucho que hacer para lograr que se convierta en una práctica masiva cotidiana en todos los países latinos. Esto ha conllevado a que, en los anestesiólogos latinoamericanos, se destaque la creatividad dentro de su práctica diaria dispuestos a sobrevivir la adversidad y volver a utilizar los sistemas de gravedad (microgoteos) como una estrategia que puede ser útil, y dejar de ser una excusa para no hacer ATIV y/o perfusiones intravenosas continuas hoy en día. La farmacología aplicada en anestesiología es el parteaguas elemental para elegir, dosificar, titular, administrar, titular, administrar y mantener la concentración plasmática de los agentes anestésicos válida<sup>(12)</sup>.

Hoy día podemos hacer TIVA mediante bombas de infusión convencionales o con sistemas TCI. Ante la ausencia de las dos alternativas en muchos quirófanos, sin embargo, esta técnica alternativa de los sistemas de gravedad (microgoteos) nos permitiría acercarnos de alguna manera a los sistemas de infusión convencionales y modernos. Es de gran importancia destacar que, el empleo y la responsabilidad del manejo de perfusiones intravenosas, implica un cambio de actitud ya que el hecho de preparar, diluir instalar, administrar, verificar, mantener, supervisar, corregir y finalizar pueden ser momentos críticos donde se obtenga éxito o fracaso<sup>(13)</sup>.

La anestesia intravenosa total tiene verdadera vigencia desde hace apenas pocos años, pero las razones para que prevalezca cada día más sobre la inhalación son muchas. Hay, por tanto, una gran cantidad de bombas de infusión con muchas funciones adicionales en relación con las bombas de generación corriente. Desafortunadamente, todas esas mejoras pueden implicar el aumento en la complejidad del control, por eso, actualmente la panacea son las bombas de infusión con programas computarizados farmacocinéticas<sup>(14)</sup> y la tendencia a la modelación del efecto farmacocinético y la correlación de la farmacodinamia para diversos escenarios clínicos.

## TIVA MANUAL

Actualmente, las drogas de elección para perfusión intravenosa en anestesia son remifentanyl y propofol por sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas que permiten un equilibrio rápido de su concentración en el sitio efecto y así mismo su eliminación rápida<sup>(15-18)</sup>.

Desafortunadamente, en México, la mayoría de las instituciones de salud no tienen acceso al remifentanyl sino que sigue siendo aún vigente el uso de fentanyl, aunque no es el fármaco ideal para perfusión intravenosa por sus características de mayor efecto acumulativo en tejidos, ha sido el de mayor utilización en nuestro país.

Con la aparición de nuevos medicamentos opioides en el mercado de los fármacos anestésicos, podríamos pensar que disponemos de moléculas capaces de reemplazar al legendario fentanilo<sup>(19-21)</sup>. Sin embargo, el estudio de sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, nos permite utilizarlo de una manera adecuada, aprovechando su potencia, su excelente analgesia y su seguridad<sup>(22,23)</sup>.

El conocimiento de los principios de la farmacocinética básica permite a los anestesiólogos predecir el efecto clínico de los fármacos intravenosos. Los datos farmacocinéticas pueden ser usados para calcular la dosis en bolo y la dosis de perfusión continua. Dos simples ecuaciones pueden ser usadas para estimar la dosis del bolo y la dosis de mantenimiento<sup>(24)</sup>:

$$\mathbf{LD} \ (\mu\text{g/kg}^{-1}) = \mathbf{Cp} \ (\mu\text{g/mL}^{-1}) \times \mathbf{Vd} \ (\text{mL/kg}^{-1})$$

$$\mathbf{MIR} \ (\mu\text{g/kg}^{-1}/\text{min}^{-1}) = \mathbf{Cp} \ (\mu\text{g/mL}^{-1}) \times \mathbf{Cl} \ (\text{mL/kg}^{-1}/\text{min}^{-1})$$

LD = dosis de carga

MIR = tasa de infusión de mantenimiento

Donde CP = concentración plasmática de la droga, Vd = volumen de distribución, Cl = aclaramiento de la droga.

La concentración plasmática dependerá del efecto clínico deseado (analgesia, sedación, hipnosis) (Cuadro I).

El objetivo de la perfusión de mantenimiento es proporcionar que éste se mantenga dentro de la ventana terapéutica según los valores de la Cp y estimar el efecto clínico deseado.

## ¿CÓMO HACER TIVA MANUAL MEDIANTE SISTEMAS DE GRAVEDAD?

Los sistemas de microgoteo (gravedad) pueden ser utilizados para el desarrollo de TIVA, no obstante, se sugiere que la vía venosa periférica sea en una extremidad libre de alteraciones de la presión de perfusión (baumanómetro), usar sistemas de microgoteo y, en lo posible, administrar fármacos por diferentes vías periféricas.

De preferencia, preparar la solución de fentanilo a una concentración de 10 µg/mL (fentanilo 500 µg aforados a 50 cm<sup>3</sup> de solución salina 0.9%). El propofol se sugiere administrar sin diluir de tal manera que su concentración quede a 10 mg/mL (10,000 µg/mL).

**Cuadro I.** Valores farmacocinéticos de propofol y fentanilo. Rangos de concentraciones plasmáticas y valores farmacocinéticos usados para calcular dosis de carga y tasa de infusión de mantenimiento.

Droga	Cp (µg/mL-1)	Vd (L/kg-1)	Cl (mL/kg-1/min-1)
Propofol	1-10	300	30
Fentanilo	0.002-0.035	600	13

Cp = concentración plasmática, Vd = volumen de distribución, Cl = aclaramiento.  
Tasa de titulación de fentanilo para paciente de 75 kg.

Teniendo en cuenta los valores farmacocinéticas (Cuadro I) iniciaremos la administración intravenosa de la dosis de carga según la fórmula<sup>(23)</sup>:

$$\mathbf{LD} \ (\mu\text{g/kg}^{-1}) = \mathbf{Cp} \ (\mu\text{g/mL}^{-1}) \times \mathbf{Vd} \ (\text{mL/kg}^{-1})$$

De tal manera que en un paciente de 70 kg:

Fentanyl:

$$\mathbf{LD} \ (\mu\text{g/kg}) = \mathbf{0.002} \ (\mu\text{g/mL}) \times \mathbf{600} \ (\text{mL/kg})$$

$$\mathbf{LD} = 1.2 \ \mu\text{g} \times \text{kg}$$

$$\mathbf{LD} = 1.2 \ \mu\text{g} \times 70 \ \text{kg}$$

$$\mathbf{LD} = 84 \ \mu\text{g}$$

Propofol:

$$\mathbf{LD} \ (\mu\text{g/kg}) = \mathbf{3} \ (\mu\text{g/mL}) \times \mathbf{300} \ (\text{mL/kg})$$

$$\mathbf{LD} = 900 \ \mu\text{g} \times \text{kg}$$

$$\mathbf{LD} = 900 \ \mu\text{g} \times 70 \ \text{kg}$$

$$\mathbf{LD} = 63.000 \ \mu\text{g}$$

$$\mathbf{LD} = 63 \ \text{mg}$$

Para la perfusión continua de mantenimiento mediante el sistema de microgoteo se utiliza la fórmula<sup>(23)</sup>:

$$\frac{\mathbf{Cp} \ (\mu\text{g/kg}) \times \mathbf{Cl} \ (\text{mL/kg/min}) \times 60 \ \text{minutos} \times \text{peso del paciente}}{\text{concentración del fármaco} \ (\mu\text{g})}$$

De tal manera que según la concentración plasmática a la que se pretenda ajustar la tasa de titulación en microgotas/minuto.

## CONCLUSIÓN

Empleo de simuladores farmacocinéticos se puede asociar a la administración con modelos de gravedad siendo de gran utilidad, sin embargo, no se debe olvidar que estos dispositivos funcionan acorde a la física general de fluidos; este tipo de perfusión intravenosa ha evolucionado con el transcurso de los años a través de la innovación de la tecnología de los diferentes sistemas de perfusión en los últimos años, considerando que

la modelación farmacocinética se ajuste en base a peso, no es lo ideal; se deben considerar correcciones en relación al mismo peso, así como a la edad, género, etc.; esta evolución, está modificando la manera de llevar a cabo las perfusiones intravenosas en diferentes medios hospitalarios y con casi todos los fármacos que se emplean en Anestesiología.

Algunas consideraciones a favor de los sistemas de gravedad, serían los dispositivos más baratos para tal fin; estériles y libres de pirógenos que funcionan sin corriente eléctrica; pero como dependen de la gravedad, pueden ser modificados acorde al grado de viscosidad del fluido a perfundir, de

la altura a la que se coloca el dispositivo, de la extensión, espacio muerto y/o llave de tres vías, del calibre del catéter intravenoso periférico que se emplee. Esto conlleva a que existan modificaciones del ritmo de titulación para el ajuste de la dosificación y mantenimiento del rango terapéutico, pudiendo detonar repercusiones importantes en la concentración plasmática y, por ende, en el sitio efecto y como consecuencia una respuesta terapéutica no deseada.

Esta estrategia que se continúa empleando en muchos quirófanos, sigue mostrando beneficio para el uso de fármacos con ventanas terapéuticas amplias como es el caso

**Cuadro II.** Perfusión para fentanyl. Perfusión en microgotas por minuto o cm<sup>3</sup>/hora para fentanyl según la concentración plasmática requerida en un paciente de 75 kg.

Perfusión para fentanyl										
Cp	Cl	Peso	Min	CF						
0.001	X	13	X	75	X	60	/	10	5.8 mL/h	microgotas/min
0.002	X	13	X	75	X	60	/	10	11.6 mL/h	microgotas/min
0.003	X	13	X	75	X	60	/	10	17.4 mL/h	microgotas/min
0.004	X	13	X	75	X	60	/	10	23.2 mL/h	microgotas/min
0.005	X	13	X	75	X	60	/	10	29 mL/h	microgotas/min
0.006	X	13	X	75	X	60	/	10	34.8 mL/h	microgotas/min
0.007	X	13	X	75	X	60	/	10	40.6 mL/h	microgotas/min
0.008	X	13	X	75	X	60	/	10	46.4 mL/h	microgotas/min
0.009	X	13	X	75	X	60	/	10	52.2 mL/h	microgotas/min
0.010	X	13	X	75	X	60	/	10	58 mL/h	microgotas/min
0.011	X	13	X	75	X	60	/	10	63.8 mL/h	microgotas/min
0.012	X	13	X	75	X	60	/	10	69.6 mL/h	microgotas/min
0.013	X	13	X	75	X	60	/	10	75.4 mL/h	microgotas/min
0.014	X	13	X	75	X	60	/	10	81.2 mL/h	microgotas/min
0.015	X	13	X	75	X	60	/	10	87 mL/h	microgotas/min
0.016	X	13	X	75	X	60	/	10	92.8 mL/h	microgotas/min
0.017	X	13	X	75	X	60	/	10	98.6 mL/h	microgotas/min
0.018	X	13	X	75	X	60	/	10	104.4 mL/h	microgotas/min
0.019	X	13	X	75	X	60	/	10	110.2 mL/h	microgotas/min
0.020	X	13	X	75	X	60	/	10	116 mL/h	microgotas/min
0.025	X	13	X	75	X	60	/	10	146.2 mL/h	microgotas/min
0.030	X	13	X	75	X	60	/	10	175.5 mL/h	microgotas/min
0.035	X	13	X	75	X	60	/	10	204.7 mL/h	microgotas/min

Cp = concentración plasmática (μg/kg), Cl = aclaramiento (mL/kg/min), peso: kg, CF = concentración del fármaco (μg/mL). Tasa de titulación propofol para paciente de 75 kg.

**Cuadro III.** Perfusion para propofol. Perfusion en microgotas por minuto o cm<sup>3</sup>/hora para propofol según la concentración plasmática requerida en un paciente de 75 kg.

Perfusión para propofol										
Cp	Cl	Peso	Min	CF						
1	X	30	X	75	X	60	/	10.000	14 mL/h	microgotas/min
2	X	30	X	75	X	60	/	10.000	27 mL/h	microgotas/min
3	X	30	X	75	X	60	/	10.000	41 mL/h	microgotas/min
4	X	30	X	75	X	60	/	10.000	54 mL/h	microgotas/min
5	X	30	X	75	X	60	/	10.000	68 mL/h	microgotas/min
6	X	30	X	75	X	60	/	10.000	81 mL/h	microgotas/min
7	X	30	X	75	X	60	/	10.000	95 mL/h	microgotas/min
8	X	30	X	75	X	60	/	10.000	108 mL/h	microgotas/min
9	X	30	X	75	X	60	/	10.000	122 mL/h	microgotas/min
10	X	30	X	75	X	60	/	10.000	135 mL/h	microgotas/min

Cp = concentración plasmática (μg/kg), Cl = aclaramiento (mL/kg/min), peso: kg, CF = concentración del fármaco (μg/mL).

del midazolam, fentanyl y propofol, entre otros fármacos de uso frecuente en anestesia (Cuadros II y III). Calcular de manera matemática la dosis de carga y la tasa de titulación de esta forma sencilla nos permite acercarnos a los objetivos terapéuticos de los fármacos anestésicos durante el acto quirúrgico.

Es importante considerar que el ajuste en estos sistemas se hace con volumen de distribución aparente, sin considerar el volumen de distribución en efecto pico ya validado

para algunos fármacos anestésicos (propofol, fentanyl, sufentanil).

Por otra parte, los dispositivos TCI, muestran una aproximación más cercana pero siguen siendo imperfectos debido a que están basados en modelos farmacocinéticos que se realizaron en grupos de voluntarios sanos; sin embargo, la mayoría de los pacientes no son voluntarios ni están sanos, pero la evidencia clínica ha demostrado que ese tipo de titulación «fina» puede ser más precisa y exacta que las técnicas por gravedad.

## REFERENCIAS

1. Martínez T. TIVA-TCI, en pocas palabras. Revista Mexicana de Anestesiología. Farmacología en anestesia, 2013;36:S262-S266.
2. Lugo-Goitya G, Esquivel V, Gutiérrez H, Hernández A. Total intravenous anesthesia with propofol and fentanyl: a comparison of target-controlled versus manual controlled infusion systems. Revista Mexicana de Anestesiología. 2005;28:20-26.
3. Martínez SRT. Técnicas anestésicas en cirugía ambulatoria. Clínicas Mexicanas de Anestesiología. Ed. Alfil. 2006:61-79.
4. Martínez-Segura RT. Anestesia ambulatoria en otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. Revista Mexicana de Anestesiología. 2008;31:S224-S230.
5. Dagnino J. Wren, Boyle, and the Origins of Intravenous Injections and the Royal Society of London. Anesthesiology. 2009;111:923-924.
6. Singh S, Kaur S, Kaur J. Comparison of two drug combinations in total intravenous anesthesia: propofol-ketamine and propofol-fentanyl. Saudi J Anaesth. 2010;4:72-79.
7. Perez D, Sanchez G, Tovar J, Vanegas A. Comparación del tiempo de despertar y tiempo de descarga entre dos técnicas de anestesia total intravenosa: remifentanilo vs fentanilo. Rev Colomb Anestesiol. 2013;41:250-256.
8. Tafur L, Lema E. Anestesia total intravenosa: de la farmacéutica a la farmacocinética. Rev Col Anest. 2010;38:215-231.
9. Tafur L, Gomez J, Parra L. Validación de nomogramas de remifentanilo y propofol para la administración de anestesia total endovenosa. Rev Col Anest. 2009;37:21-28.
10. Tafur L, Serna A, Lema E. Fentanilo PK/PD, un medicamento vigente. Rev Col Anest. 2010;38:68-83.
11. Vanegas A. Anestesia intravenosa. 2<sup>a</sup> Edición. Editorial Panamericana 2008;422-472.
12. Muñoz J. Farmacología aplicada en anestesiología. Editorial Alfil 2013. Cap 1. 1-14.
13. Sepulveda P. La anestesia intravenosa II. Salesianos SA. 2006. p. 17-27.
14. Alvis J, Reves J, Govier A, Menkhaus P, Henling C, Spain J, et al. Computer-assisted continuous infusions of fentanyl during cardiac anesthesia: comparison with a manual method. Anesthesiology. 1985;63:41-49.
15. Breslin D, Mirakhur R, Reid J, Kyle A. Manual versus target-controlled infusions of propofol. Anaesthesia. 2004;59:1059-1063.
16. Wright P, Dundee J. Attitudes to intravenous infusion anaesthesia. Anesthesia. 1982;37:1209-1213.
17. Bruhn J, Bouillon T, Ropcke H, Hoeft A. A manual slide rule for target-controlled infusion of propofol: development and evaluation. Anesth Analg. 2002;96:142-147.
18. Delgado R, Martínez R. Anestesia total intravenosa manual: pros y contras. Farmacología en Anestesia. 2013;36:S259-S261.
19. Moerman AT, Herregods LL, De Vos MM, Mortier EP, Struys MM. Manual versus target-controlled infusion remifentanil administration in spontaneously breathing patients. Ambulatory Anesthesiology. 2009;108: 828-834.
20. Passot S, Servin F, Allary R, Pascal J, Prades J, Auboyer C, Molliex S. Target-controlled versus manually-controlled infusion of propofol for direct laryngoscopy and bronchoscopy. Anesth Analg. 2002;94:1212-1216.
21. Meng XL, Wang LW, Zhou Y, Guo XY. Comparative study on two total intravenous anesthesia techniques in complex spine surgery. Journal of Peking University. 2013;45:474-479.

22. Leslie K, Clavisi O, Hargrove J. Target-controlled infusion versus manually-controlled infusion of propofol for general anaesthesia or sedation in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008;3. No.: CD006059. doi: 10.1002/14651858.CD006059.pub2.
23. White P. Clinical uses of intravenous anesthesia and analgesic infusions. *Anesth Analg*. 1989;68:161-171.
24. Reyes J. ¿Cómo hacer TIVA manual? *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2006;29:S131-S136.
25. Russell D. Intravenous anesthesia: manual infusion schemes versus TCI systems. *Anesthesia*. 1998;53:42-45.
26. Roberts FL, Dixon J, Lewis GT, Tackley RM, Prys-Roberts C. Induction and maintenance of propofol anaesthesia. A manual infusion scheme. *Anesthesia*. 1988;43:14-17.