

Perfusiones de opioides en cirugía otorrinolaringológica y cirugía de cabeza y cuello

Dr. Ramón Tomás Martínez-Segura*

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

El manejo anestésico-quirúrgico para procedimientos otorrinolaringológicos y de cirugía de cabeza y cuello, requiere del conocimiento anatómico, fisiológico y fisiopatológico de los estados mórbidos, en pacientes con distintos rangos de edad, desde la infancia hasta la senectud en diversos escenarios clínicos, que ponen a prueba la creatividad y habilidades de los médicos en este campo, ya que los procedimientos diagnósticos o terapéuticos se desarrollan en regiones con exquisita inervación en ojos, nariz, boca, faringe, laringe, tráquea y pulmones (reflejos neurovegetativos de la cara y sus cavidades V, VII, IX y X pares craneales); que aunado a la rica vascularidad de la cabeza y cuello, con la probabilidad alta de sangrado, repercuten la perfusión del cerebro; además de que al compartir la vía aérea con el cirujano, existe la probabilidad de comprometer su permeabilidad (edema u obstrucción) en procedimientos programados o emergentes, ya que tienen riesgos. Los procedimientos quirúrgicos son: cirugía de nariz, adenoides, amígdalas, oído medio, laringe, abscesos del cuello y resección de tumores, entre otros; con bajo a moderado riesgo en 85% de pacientes y 15% alto. La cirugía desencadena una respuesta metabólica al trauma que provoca dolor de intensidad variable, conforme se inciden los tejidos, activando las cascadas de inflamación, coagulación y fibrinólisis, junto con liberación de opioides endógenos, para aliviar el dolor, motivo por el cual se utilizan los opioides sintéticos como piedra angular del manejo anestésico. La comunicación entre cirujano y anestesiólogo es crucial, y puede repercutir en los resultados. La evaluación integral preoperatoria, permite detectar riesgos específicos y planear estrategias que favorezcan alcanzar un «estado anestésico individualizado» al proporcionar en forma oportuna y adecuada: analgesia, inconsciencia, protección neurovegetativa, área quirúrgica inmóvil que permita la realización de la cirugía sin contratiempos siempre y cuando la permeabilidad de

la vía aérea esté asegurada. La mayoría de procedimientos son de carácter ambulatorio y casos específicos requieren hospitalización. Hoy van a cirugía pacientes con patologías complejas que requieren de equipo quirúrgico especializado (microscopios, equipos endoscópicos, rayo láser, etc.); cerca de 90% de pacientes necesitan control estricto de la vía aérea (intubación traqueal), por lo tanto, requieren de anestesia general: AGB o TIVA; otros necesitan control de la vía aérea con nasofibrolaringoscopia e intubación nasotraqueal en pacientes despiertos bajo anestesia local y analgesia sistémica antes de hacer la inducción anestésica clásica, hasta utilizar dispositivos especiales para asegurar y mantener el control ventilatorio (mascarillas laríngeas, sondas con alma de acero o para cirugía láser); períodos de apnea o ventilación espontánea, ventilación jet, de hipotensión permisiva y extubación en planos profundos o superficiales de anestesia, con analgesia adecuada, ventilación espontánea y reflejos íntegros, para reducir al máximo las complicaciones en la emersión anestésica (extubación) y UCPA. Anestesiología y cirugía evolucionan, para ajustarse a las necesidades individuales del paciente, con base en: 1) investigación de nuevos fármacos anestésicos, con perfiles farmacológicos que ofrecen mayor predictibilidad y seguridad; 2) desarrollando dispositivos más precisos para su administración (vaporizadores y bombas perfusoras TCI guiadas a modo plasma o sitio efecto, basadas en modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos); 3) invención de dispositivos específicos para el manejo de la vía aérea; favoreciendo positivamente los resultados. Los agentes anestésicos para la inducción y mantenimiento se elegirán de forma individualizada considerando: tipo de cirugía, covariables, edad, peso, talla, modelos FC/FD, las interacciones farmacológicas (aditividad, sinergia y antagonismo) para prevenir y reducir efectos secundarios (depresión del SNC, respiratoria y cardiovascular, NVPO, etc.). Los opioides son

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

parte fundamental de la anestesia general junto con otros fármacos, debido a que brindan una analgesia satisfactoria dosis dependiente.

Clasificados por su potencia al compararse con morfina (1); alfentanil (30); fentanyl, remifentanyl (100); y sufentanil (1000). Su mecanismo de acción complejo, relacionado con su biofase (sitio efector), receptores opioides específicos μ , κ y δ , transmembrana celular, distribuidos en el SNC (sustancia gris periacueductal y periventricular, núcleos reticulares, tálamo medial, formación reticular, hipotálamo lateral, núcleos del rafe y la médula espinal), una vez acoplados al receptor utilizan a la proteína G como segundo mensajero, provocan hiperpolarización de las membranas neuronales, disminuyendo la neurotransmisión nociceptiva, bloqueando la excitabilidad neuronal por aumento de conductancia de la membrana al potasio, bloqueando los canales de apertura del calcio, inhibiendo a nivel presináptico la liberación de la sustancia P, dopamina, noradrenalina y acetilcolina; y a nivel postsináptico disminuye la actividad de adenilciclase reduciendo la velocidad de descarga neuronal, inhibiendo la despolarización postsináptica. Sus efectos colaterales dependen de las dosis y varían desde mareo, confusión, náusea, vómito, miosis, prurito, sedación, depresión respiratoria, retención urinaria y constipación. También se han descrito efectos deletéreos en la función inmune, sobre todo cuando son utilizados en forma crónica (pacientes con cáncer, dolor crónico y farmacodependientes) originando la anestesia multimodal en una de sus variantes OFA (libre de opioides), basada en anestesia multimodal con adyuvantes. Los opioides tienen un perfil FK/FD característico, con propiedades fisicoquímicas y farmacológicas en común (bases débiles) y otras que los diferencian (Cuadro I). Hoy en día contamos con excelentes herramientas farmacológicas que permiten comprender el comportamiento del fármaco después de administrar el bolo IV o una perfusión continua. Gracias al desarrollo de los modelos matemáticos hipotéticos de múltiples compartimentos (V_1 , V_2 , V_3 y V_e) y sus microconstantes de transferencia intercompartimental, que rigen la distribución (k_{12} , k_{13} , k_{e1}), redistribución (k_{21} , k_{31} , k_{e0}) y aclaramiento sistémico (CL) del fármaco sobre el tiempo, permitiendo predecir las concentraciones plasma/cerebro (C_p/C_e) y sus vidas medias de distribución rápida y lenta (α y β) y vida media de eliminación (γ), y por lo tanto, sus efectos clínicos.

Cinética del bolo: tras la dosis IV, la biodisponibilidad del fármaco es total, con una rápida distribución de la droga en los primeros minutos (VMD α), de acuerdo con el gasto cardíaco desde el compartimento central (V_1) hacia los compartimentos periféricos (V_2 , V_3) que permite alcanzar el equilibrio aparente entre C_p y C_e (V_1 y volumen efector o V_e o sitio efector), obteniendo su inicio de efecto, gracias a sus propiedades como: liposolubilidad, peso molecular, % unido a proteínas, fracción libre, pK_a , % no ionizado a

pH de 7.40; siendo fundamental el volumen de distribución (VD: central, en estado estable, o de efecto pico), principal herramienta para calcular la dosis de carga (bolo) cuando es multiplicada por la C_p deseada. [Dosis de carga = $C_p \times VD$]. Mientras que el porcentaje de decaimiento plasmático tras el bolo, la microconstante de equilibrio del plasma al sitio efector k_{e0} , la $t_{1/2k_{e0}}$ y el tiempo para efecto máximo o pico, determinan su inicio de acción. Al administrar múltiples bolos sobre el tiempo; como ocurre en la anestesia general balanceada, se producen fluctuaciones entre C_p/C_e (incrementando la VMD β y VME γ , por mayor acumulación) y por lo tanto, prolongación del efecto clínico (apnea y retardo en el despertar).

Cinética de la perfusión: la segunda herramienta farmacológica se hace evidente, cuando se establece la necesidad de titular una velocidad de perfusión para alcanzar y mantener equilibradas las concentraciones ($C_p = C_e$), y de esta forma los efectos deseados, lo cual se obtiene cuando la C_p deseada del fármaco se multiplica por su aclaramiento sistémico (CL). [Perfusión = $C_p \times CL$]. Obteniendo las tasas de perfusión en $\mu g/kg/min$, $\mu g/kg/h$, $mg/kg/h$ o mL/h . La perfusión, seguida del bolo, ofrece ventajas sobre los bolos múltiples; porque tiene menos fluctuaciones en las concentraciones, lo que facilita la titulación y su equilibrio ($C_p = C_e$); aunque no evita del todo la acumulación del fármaco (VMSC) y conforme se prolongue la perfusión, también se prolongará su metabolismo (% de extracción hepática, renal y pulmonar, VME γ y sus efectos clínicos).

Con base en lo anterior expuesto, daremos recomendaciones generales para las dosis de carga y perfusiones de los opioides empleados comúnmente en la anestesia general para cirugía otorrinolaringológica y de cabeza y cuello: quedando a cargo del anestesiólogo considerar la variabilidad interindividual (condiciones genéticas de pacientes en respuesta a fármacos anestésicos); sus covariables, los dispositivos de administración y el estímulo nociceptivo y los retos de cada tipo de cirugía, incluso la pericia, habilidad y experiencia del cirujano en turno. La inducción de la anestesia general se recomienda por vía IV que brinda mayor biodisponibilidad de fármacos; excepto, que no se cuente con vena permeable, estaría indicada la inducción inhalatoria (p.ej. niños que no cooperan). Se recomienda utilizar ansiolíticos y parasimpaticolíticos, previo a opioides, para reducir la ansiedad, brindar protección neurovegetativa y efecto antisialogogo. Hipnosis (propofol, tiopental, etomidato o midazolam) y BNM (rocuronio, cisatracurio o succinilcolina) para facilitar la ventilación por mascarilla y la instrumentación de la vía aérea. El mantenimiento: de AGB con oxígeno, halogenados (isoflurano, sevoflurano o desflurano) y opioides (bolos múltiples o perfusión) o TIVA: manual (MCI) o infusión controlada por objetivo (TCI), son opciones adecuadas. Los pacientes quirúrgicos en este tipo de cirugía reciben también infiltración de anestésicos locales con vaso-

presores (adrenalina) para disminuir sangrado; sin embargo, en combinación con halogenados, aumenta la sensibilidad del miocardio a las catecolaminas exógenas y puede desencadenar arritmias peligrosas para la vida. La cantidad de adrenalina capaz de producir arritmias es: 2.1 µg/kg halotano, 6.7 µg/kg isoflurano, desflurano y sevoflurano, y 10.9 µg/kg enflurano. Los opioides proporcionan excelente analgesia transoperatoria y postoperatoria (excepto remifentanyl). Después de cirugía de oído 50% de pacientes presentan NVPO en las primeras horas, sin que se relacione con el opioide utilizado. Detectar oportunamente a pacientes con mayor riesgo (mujeres, no fumadores, jóvenes, anestesia general, anestésicos inhalados y óxido nítrico, opioides en postoperatorio, anestesia de larga duración y tipo de cirugía), para realizar la profilaxis y tratamiento energético. En *TIVA* recomendamos propofol que posee efectos antieméticos, titular la perfusión manual a tasas entre 90-180 µg/kg/min (Cp aprox. 3-6 µg/mL) o TCI con modelos para pacientes adultos jóvenes y viejos, incluso obesos (Marsh, Schnider y Cortinez), o niños (Kataria, Paedfusor, Cortinez-Sepulveda) a modo plasma o sitio efector con dianas entre 3-6 µg/mL para adultos y mayores en niños 3-10 µg/mL, por sus características farmacocinéticas (VD y CL mayores) farmacodinámicas (inmadurez en la función de órganos en los primeros meses de vida).

1) Fentanyl: base débil, 85% unión proteica, con alta liposolubilidad y gran captación tisular, debido a su gran VDep (75 L), tiempo de inicio de acción de 3-5 minutos tras el bolo, CL intermedio (13 mL/kg/min) que al depender exclusivamente del hígado para su metabolismo (CYP450), le confiere una VME larga (4-6 h) al bolo único; por lo tanto, cuando se administran múltiples bolos o perfusiones prolongadas, se hace muy sensible a la acumulación (VMSC: 1 h = 25 min; 2 h = 50 min; 3 h = 100 min, etc.) con retardo en el despertar y mayor posibilidad de depresión respiratoria por remorfinización (principalmente por la presencia de hipoproteinemia, hipotensión, hipoperfusión, hipotermia y acidosis). MCI: inducción: fentanyl bolo manual en pacientes ASA I y II de 3-5 µg/kg de peso real (peso normal o sobrepeso), mientras que en pacientes obesos, mórbidos o supermórbidos debemos ajustar a la «masa farmacocinética» (el Ve, no crece en estos pacientes como V3, V1 y V2); para no sobredosificar al bolo aconsejamos utilizar el peso ajustado o corregido (existe un error en la fórmula de James para cálculo de la IMC, crecimiento no lineal conforme aumenta el peso corporal y riesgo de infradosificar en la perfusión); pacientes hemodinámicamente estables ASA III, titular 3-4 µg/kg y en pacientes ASA IV, 2-3 µg/kg. Mientras que en pacientes inestables o con compromiso multiorgánico ASA V es preferible titular 1.5-2.5 µg/kg. Es recomendable dar el bolo lento (más de 90 segundos); a mayor velocidad, más efectos secundarios (tórax leñoso y depresión respiratoria) principalmente pacientes en los extremos de la vida y/o que

se encuentran graves (más sensibles a la toxicidad). Mantenimiento: fentanyl manual en tasas de perfusión 0.013-0.072 µg/kg/min (Cp aprox. 0.001-0.006 µg/mL) de acuerdo con el estímulo nociceptivo de cada cirugía, aconsejando disminuir las tasas de perfusión en 30-60 minutos, de 0.052-0.026 µg/kg/min (Cp aprox. 0.004-0.002 µg/mL), es decir, cerca del piso de la ventana terapéutica para permitir la ventilación espontánea del paciente y la emersión anestésica entre 10-15 minutos (3 t1/2ke0) después del cierre de la perfusión. Si la perfusión se prolongara más de 120 minutos, la acumulación es inevitable (50 minutos VMSC) y 180 minutos (100 minutos VMSC), prolongando el despertar. En TCI plasma o sitio efector (dependiendo el modelo FC/FD elegido Scott, Shafer): recomendamos «dianas» de 3-5 ng/mL en pacientes hemodinámicamente estables, mientras que los inestables con gasto cardíaco bajo, recomendamos titulación escalonada o gradual con dianas que van de 1, 2 hasta 3 ng/mL en los primeros cinco minutos, posteriormente mantener dianas de 3-4 ng/mL según requerimientos individuales del paciente; el TCI calcula la dosis de carga y la perfusión sobre el tiempo para alcanzar y mantener las Cp y Ce predichas por el modelo utilizado, así como la eliminación y acumulación del fármaco para evitar la sobredosificación (porcentaje decremental de la Cp 20, 50 y 80%) y de esta forma favorecer la emersión anestésica adecuada sin depresión ventilatoria (Cp aprox. 2 ng/mL) y con analgesia residual, principalmente cuando se acompaña de monitoreo cerebral para los componentes del estado anestésico (BIS, ENTROPIA, PEA, Algiescan).

2) Sufentanyl: base débil, peso molecular 387 D, pKa 8.0, coeficiente de partición octanol-agua 1,727, 93% unión proteica, altamente lipofílico, mayor afinidad por receptores opioides (10 veces más potente que fentanyl) gran captación tisular (VD 89 L); tiempo de equilibrio sangre/cerebro e inicio de acción de 6.2 minutos tras el bolo (t1/2ke0 5.8, Ke0 0.1199). Tiene un primer paso pulmonar significativo (60%) y metabolismo hepático (N-dealkilación produce desmetilsufentanyl con 10% de actividad) aclaramiento intermedio (11 mL/kg/min) sensible a los cambios del flujo sanguíneo hepático pero no así a los cambios en el CYP450. VME gamma 2.2 a 4.6 horas. Una rápida distribución al tejido inactivo termina con el efecto del bolo, pero no a dosis altas o repetidas (acumulación con retardo en el despertar y mayor posibilidad de depresión respiratoria por remorfinización), muestra comparado a fentanyl menor acumulación a la perfusión (menos sensible al contexto: VMSC 30 minutos a 4 horas de perfusión). En nuestra experiencia utilizando AGB, TIVA (MCI y TCI). Inducción: bolo de 0.3-0.5 µg/kg equivalentes (Cp aprox. 200-400 pcg/mL), sufentanyl 0.3 ng/mL combinado con propofol 3.5 µg/mL fueron suficientes para bloquear la respuesta a la intubación en 50% de los pacientes, Cp aprox. 300 pcg/mL (bolo inicial a 12 µg IV) la cual puede ser recomendada para intubación en pacientes paralizados, pero puede ser insufi-

ciente cuando no se utiliza bloqueador muscular e hipnóticos. Mantenimiento: perfusión manual: tasa entre 0.0002-0.0006 µg/kg/min o 0.15-0.22 mg/kg/h con una Cp aprox. 0.200-600 pcg, respectivamente. Se debe disminuir la Cp hasta 0.25 ng/mL para iniciar con ventilación espontánea; cerrar la infusión entre 15 a 20 minutos antes del fin de la cirugía para obtener un despertar con adecuada analgesia postoperatoria. TCI plasma o sitio efector (modelo de Geps) con dianas de 0.2-0.6 ng/mL mostrando una adecuada estabilidad transanestésica con un suave y confortable despertar en corto tiempo (ventilación espontánea rango entre 0.13-0.03 ng/mL). TCI calculará la VMSC y el % de decaimiento plasmático informando al clínico oportunamente sobre su posible acumulación. En pacientes con obesidad mórbida el VD y VME gamma aumentan (incremento en V3, V1, V2, pero no en Ve), por lo que debe calcular la «masa farmacocinética» como con fentanyl para evitar la sobredosificación (peso ideal o peso magro) al bolo; los parámetros FC del sufentanyl han sido desarrollados de acuerdo con Cp calculadas en población de peso ideal, lo cual provee una mayor predictibilidad durante su uso en TCI plasma o sitio efector. En TIVA TCI efecto: propofol Ce 3 µg/mL y sufentanyl Ce 0.4 ng/mL provee anestesia profunda con recuperación de la conciencia más rápida que con fentanyl o alfentanil, debido a que es un fármaco que se acumula menos y tiene un mejor perfil para perfusión.

3) Remifentanyl: opioide agonista µ, que únicamente puede ser administrado vía IV (glicina, neurotóxica). Potencia semejante a fentanyl de ultracorta acción, efecto breve (por lo que sólo se aconseja utilizar en perfusión, no en bolos) y fácil de titular, con rápido equilibrio $C_p = C_e$ 1.2-1.5 minutos, VD pequeño y aclaramiento rápido 40-60 mL/kg/min. VME gamma 6.3 minutos. Metabolizado por hidrólisis a través de esterasas plasmáticas y tisulares inespecíficas (músculos y eritrocitos), donde tiene una vía mayor con un metabolito 4,600 veces menos potente y una vía menor, ambas sin significancia clínica. No presenta acumulación (VMSC 4 min), por lo que se considera insensible al contexto. Remifentanyl es el opioide que muestra mayor interacción sinérgica a todos los hipnosedantes (inhales o intravenosos) dosis dependiente, alcanzando una reducción de los requerimientos hasta 40-60% (probabilidad de despertar intraoperatorio); esta sinergia resulta

muy beneficiosa para tratar la respuesta inflamatoria, pero se puede descuidar la hipnosis por lo que sugerimos realizar el monitoreo de la hipnosis (BIS, PEA o entropía). Su cinética al bolo y perfusión es independiente de la dosis total, y de la duración de la infusión (acumulación mínima en pacientes con severa disfunción hepática o renal). Al suspender la infusión, su efecto se termina en forma rápida (4-8 minutos) requiriendo de analgesia multimodal, desde este momento y complementar con AINES intravenosos, y opioides débiles, para brindar analgesia de transición durante el postoperatorio: tramadol de 1-2 mg/kg o morfina 100-200 µg/kg, en casos especiales buprenorfina de 2-5 mg/kg por dosis y ketamina 0.2 mg/kg IV para evitar la hiperalgesia inducida por opioides potentes al suspender la perfusión. Inducción: bolo (no recomendado): 1 µg/kg IV alta posibilidad de causar tórax leñoso. Mantenimiento: A) remifentanyl perfusión manual: iniciar perfusión a (Cp aprox. 0.003-0.006 µg/mL), es decir, tasas de 0.12 a 0.24 µg/kg/min incrementando la perfusión de forma gradual (escalonada en los primeros 3 a 5 minutos). En pacientes críticos con compromiso hemodinámico y malas condiciones generales es recomendable iniciar desde el piso de la ventana terapéutica (Cp aprox. 0.001 µg/mL e incrementar gradualmente cada minuto, 0.002, hasta 0.003 en los primeros 3-5 minutos) es decir, tasas de perfusión a 0.04 µg/kg/min (1.5 min), 0.08 µg/kg/min (1.5 min), 0.12 µg/kg/min (1.5 min). Se deben tener las mismas consideraciones que con los otros opioides descritos. B) Remifentanyl TCI (modelo de Minto) a modo plasma o sitio efecto, con dispositivos como el Rugloop o la Orchestra Base Primea. Obtener dianas de 3-5 ng/mL, con propofol u halogenados; incluso hasta 10 ng/mL cuando se realiza TIVA con midazolam.

CONCLUSIÓN

Los opioides potentes son farmacológicamente distintos, aunque cubra el mismo objetivo la analgesia adecuada, siendo la base primordial hoy en día de la anestesia basada en la analgesia, y por lo tanto, nos ofrecen diversos beneficios en la práctica clínica, como es la estabilidad hemodinámica, protección a la respuesta de estrés quirúrgico, sinergismo variable según el opioide, con el resto de los agentes empleados en el estado anestésico.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Martínez SRT, Nava GM. Anestesia en otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. En: Fajardo DG, Chavolla MR. Otorrinolaringología. Clínicas del Hospital General de México. Tomo 2. 2002: pp. 141-160.
- Martínez SRT, Nava GM. Anestesia en otorrinolaringología. En: Fajardo DG, Chavolla MR. Otorrinolaringología. Biblioteca Clínica del Hospital General de México. Editorial Intersistemas; 2003: pp. 320-360.
- Brow E, Lydic R, Schiff DN. General anesthesia, sleep and coma. N Engl J Med. 2010;363:2638-2650.
- Martínez-Segura RT. Anestesia ambulatoria en otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. Rev Mex Anest. 2008;31:S224-S230.
- Doyle DJ. Anesthesia for ear, nose, and throat surgery. In: Miller RD, et al. Miller's anesthesia. 8th edition. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015: pp. 2523-2549.
- Minto CF, Schnider TW. Contributions of PK/PD modeling to intravenous anesthesia. Clin Pharmacol Ther. 2008;80:27-38.
- Martínez SRT, et al. Tópicos de anestesia en cirugía otorrinolaringológica. En: Carrillo ER, et al. Tópicos selectos en anestesiología. México: Editorial Alfil; 2008: pp. 213-228.

8. Martínez SRT, Alonso FA. Agentes intravenosos. En: Carrillo ER, Silva A. Clínicas mexicanas de anestesiología 2: anestesia en cirugía ambulatoria. México: Editorial Alfil; 2006: pp. 66-67.
9. Blas SL, González NP, et al. Perfusion intravenosa de opioides agonistas. En: Muñoz CJH. Farmacología aplicada en anestesiología, escenarios clínicos. México: Editorial Alfil; 2013: pp. 53-66.
10. Yang KC, Eikermann M. Respiratory effects of opioids in perioperative medicine. *The Open Anesthesiology Journal*. 2011;5:23-34.
11. Ziemann-Gimmel P, Hensel P, Koppman J, Marema R. Multimodal analgesia reduces narcotic requirements and antiemetic rescue medication in laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9:975-980.
12. Delgado-Cortés R, Martínez-Segura RT. Perfil farmacocientífico de los opioides aplicado a la anestesia ambulatoria. *Rev Mex Anest*. 2011;34:S122-S124.
13. Calvey N, Williams N. Intravenous anaesthetic agents. Principles and practice of pharmacology for anaesthetists. 5th edition. Blackwell Publishing; 2008: pp. 110-128.
14. Shafer LS, Flood P, Schwinn DA. Basic principles of pharmacology. In: Miller RD. *Miller's Anesthesia*. 7th edition. Chapter 19. Churchill Livingstone Elsevier; 2010: pp. 479-514.
15. Fakuda K. Opioids. In: Miller RD. *Miller's anesthesia*. 7th edition. Chapter 27. Churchill Livingstone Elsevier; 2010: pp. 769-824.
16. Delgado CR, Martínez SRT. Anestesia total intravenosa manual: pros y contras. *Rev Mex Anest*. 2013;36:S259-S261.
17. Absalom AR, Mani V, de Smet T, Struys MMR. Pharmacokinetic models for propofol-defining and illuminating the devil in the retail. *British Journal of Anesthesia*. 2009;103:26-37.
18. Delgado-Cortés R, Martínez-Segura RT. ¿Por qué perfundir opioides de ultracorta duración? *Rev Mex Anest*. 2007;30:S171-S173.
19. Martínez-Segura RT. TIVA TCI, en pocas palabras. *Rev Mex Anest*. 2013;36: S262-S266.
20. Iohom G, Fitzgerald D, Cumingham AJ. Principles of pharmacogenetics-implications for the anaesthetist. *British Journal of Anesthesia*. 2004;93:440-450.
21. Silva A, Martínez SRT, Delgado CR. SAM anestésicos inhalados. Libro 1. Editorial Intersistemas; 2009: pp. 9-13.
22. Gan T, et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia and Analgesia*. 2014;118:85-113.
23. Cortínez LI, et al. Derivation and prospective validation of four pharmacokinetics-pharmacodynamic models in elderly patients. *Revista Chilena de Anestesia*. 2011;40:122-137.
24. Cortínez LI, et al. Influence of obesity on propofol pharmacokinetics: derivation of a pharmacokinetic model. *British Journal of Anesthesia*. 2010;105:448-456.
25. Jaramillo-Magaña JJ. TCI (infusión controlada a objetivo) con propofol-fentanyl y cambios asociados en el índice biespectral en pacientes neuroquirúrgicos. *Rev Mex Anest*. 2012;35:26-39.
26. Escobar ENF, Olvera MG, Martínez SRT, Silva JA. Condiciones de la intubación endotraqueal y efectos hemodinámicos, en población mexicana con diferentes dosis de remifentanyl en perfusión. *Rev Mex Anest*. 2008;31:263-270.
27. Sepúlveda VP, Cortínez LI, et al. Performance evaluation of pediatric propofol pharmacokinetic models in healthy young children. *British Journal of Anesthesia*. 2011;107:593-609.
28. Struys MMR et al. Optimizing intravenous drug administration by applying pharmacokinetic/pharmacodynamic concepts. *British Journal of Anesthesia*. 2011;107:38-47.
29. Blas SL, González NP, et al. Perfusion intravenosa de opioides agonistas. En: Muñoz CJH. Farmacología aplicada en anestesiología, escenarios clínicos. México: Editorial Alfil; 2013: pp. 53-66.
30. Shibutai K, et al. Accuracy of pharmacokinetic models for predicting plasma fentanyl concentrations in lean and obese surgical patients. Derivation of dosing weight ("pharmacokinetic mass"). *Anesthesiology*. 2004;101:603-613.