

Interferencia de la Circulación Extracorpórea en el Despertar de la Anestesia de Pacientes Sometidos a la Revascularización del Miocardio

Ricardo Antonio Guimarães Barbosa, TSA ¹, Luiz Marcelo Sá Malbouisson, TSA ²,
Luciana Moraes dos Santos, TSA ³, Marilde de Albuquerque Piccioni ⁴, Maria José Carvalho Carmona, TSA ⁵

Resumen: Barbosa RAG, Malbouisson LMS, Santos LM, Piccioni MA, Carmona MJC – Interferencia de la Circulación Extracorpórea en el Despertar de la Anestesia de Pacientes Sometidos a la Revascularización del Miocardio.

Justificativa y objetivos: La circulación extracorpórea (CEC), puede alterar la farmacocinética de los fármacos, como también la función cerebral. Los objetivos de este estudio, fueron comparar el tiempo de despertar y la intensidad de la sedación postoperatoria evaluada por el índice bispectral (BIS) y por la escala de sedación de Ramsay, en pacientes sometidos a la revascularización miocárdica (RM) con o sin CEC.

Método: Diez pacientes sometidos a la RM con CEC (Grupo CEC) y 10 sin CEC (Grupo sin CEC), fueron anestesiados con sufentanil, infusión objeto-controlada de propofol 2,0 µg.mL y pancuronio. Después de la operación se redujo la infusión de propofol para 1 µg.mL que se suspendió cuando se indicó la desentubación. Se evaluaron el BIS, la escala de Ramsay y el tiempo de despertar de los pacientes.

Resultados: El grupo CEC presentó valores menores de BIS desde 60 minutos después de la cirugía (sin CEC = 66 ± 13 y CEC = 53 ± 14 , $p = 0,01$) hasta 120 minutos después de la infusión (sin CEC = 85 ± 8 y CEC = 73 ± 12 , $p = 0,02$). El nivel de sedación por la escala de Ramsay fue mayor en el grupo CEC en los momentos 30 minutos después del final de la cirugía (sin CEC = 5 ± 1 y CEC = 6 ± 0 , $p = 0,021$), al final de la infusión (sin CEC = 5 ± 1 y CEC = 6 ± 1 , $p = 0,012$) y 5 minutos después del final de la infusión (sin CEC = 4 ± 1 y CEC = $5 \pm 0,42$, $p = 0,039$). El tiempo de despertar fue mayor en el grupo CEC (sin CEC = 217 ± 81 y CEC = 319 ± 118 , $p = 0,038$).

Conclusiones: Se produjo una mayor intensidad de la sedación después de terminada la cirugía y un mayor tiempo de despertar en el grupo con CEC, lo que sugiere una alteración en la farmacocinética del propofol o en los efectos de la CEC sobre el sistema nervioso central.

Descriptor: ANESTÉSICOS, Venoso, propofol; SEDACIÓN, Profunda; FARMACOLOGÍA, Farmacocinética; EQUIPOS, Oxigenador, circulación extracorpórea.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Reservados todos los derechos.

INTRODUCCIÓN

La circulación extracorpórea (CEC) puede alterar las concentraciones plasmáticas de los fármacos utilizados durante la

anestesia para la cirugía cardíaca y ocasionar efectos sobre el sistema nervioso central conllevando a los pacientes a un mayor grado de sedación, lo que altera su tiempo de despertar ¹.

La hemodilución, la pérdida sanguínea, la movilización de fluidos y los efectos de la hipotermia pueden cambiar la farmacocinética de los fármacos ². La reducción en el flujo sanguíneo hepático puede modificar la biotransformación de fármacos de elevada extracción por el hígado, afectando su eliminación ^{3,4}. Por otro lado, en la cirugía cardíaca sin CEC, la expansión volémica con cristaloides promueve una hemodilución y una alteración en la concentración plasmática de las proteínas y en la unión proteica plasmática ⁵⁻⁷. El perfil farmacocinético del propofol favorece la rápida recuperación de la anestesia y su corto tiempo de acción facilita la administración por infusión continua. El acople de programas farmacocinéticos a la bomba de infusión permite la administración del fármaco en una tasa capaz de mantener una concentración constante en el plasma usando la infusión objeto-controlada (*target controlled infusion* - TCI), y como resultado el mantenimiento del efecto hipnótico para el período de tiempo deseado ⁸ y la recuperación rápida posteriormente a la interrupción de la infusión ⁹. Los efectos de la CEC en los pacientes sometidos a la revascularización del miocardio con CEC o de la

Recibido del Instituto del Corazón del Hospital das Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo, Brasil.

1. Doctor, Facultad de Medicina – Universidad de São Paulo (FM-USP); Profesor, Facultad de Medicina – UNILUS; Médico Supervisor del Servicio de Anestesiología, Instituto de Radiología del Hospital das Clínicas de la FM-USP

2. TE-AMIB; Doctor, FM-USP; Médico Supervisor de la UCI Quirúrgica de la División de Anestesia del Instituto Central del Hospital das Clínicas, FM-USP; Médico Coordinador, Unidad Crítica de Pacientes Quirúrgicos, Servicio de Anestesiología, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo

3. TE-AMIB; Doctor, FM-USP; Anestesiólogo del Hospital das Clínicas, FM-USP, Ribeirão Preto

4. Doctora, FM-USP; Médica Asistente del Instituto del Corazón del Hospital das Clínicas, FM-USP

5. TE-AMIB; Profesora Libre Docente Asociada, Asignatura de Anestesiología, FM-USP; Directora de la División de Anestesia del Instituto Central del Hospital das Clínicas, FM-USP

Artículo sometido el 29 de marzo de 2011.

Aprobado para su publicación el 3 de agosto de 2011.

Correspondencia para:

Luiz Marcelo Sá Malbouisson

Av. Enéas Carvalho de Aguiar, 155

Prédio dos Ambulatórios 8º andar - Bloco 3 - Divisão de Anestesia

Cerqueira César - 05403900 – São Paulo, SP, Brasil

E-mail: malbouisson@gmail.com

hemodilución en los pacientes sometidos a la revascularización del miocardio sin CEC, genera alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas sobre el propofol que son bastante controvertidas¹⁰⁻¹². El objetivo de este estudio, fue evaluar la interferencia de la circulación extracorpórea en el despertar de la anestesia de pacientes sometidos a la revascularización del miocardio con o sin utilización de la CEC, evaluando el grado de sedación postoperatoria y el tiempo de despertar de los pacientes, además de analizar la correlación entre la monitorización por el uso del índice bispectral (BIS) o por la evaluación clínica (escala de sedación de Ramsay y col.¹³).

MÉTODOS

El protocolo del estudio fue aprobado por la Comisión de Ética Médica Institucional. Después de algunas aclaraciones con relación a los objetivos generales del estudio, los pacientes firmaron el Término de Consentimiento Informado.

Se estudiaron 20 pacientes portadores de insuficiencia coronaria crónica, candidatos a la cirugía electiva de revascularización miocárdica, con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo superior al 50%. Los pacientes fueron ubicados aleatoriamente en dos grupos no randomizados conforme a la conducta quirúrgica: Grupo Revascularización Miocárdica con Circulación extracorpórea (Grupo CEC) (n = 10) y Grupo Revascularización Miocárdica sin Circulación extracorpórea (Grupo sin CEC) (n = 10).

La medicación preanestésica consistió en midazolam en una dosis de 0,1 a 0,2 mg.kg⁻¹ por vía oral 30 minutos antes de la operación, hasta alcanzar la dosis máxima de 15 mg. Los pacientes fueron monitorizados en quirófano con electrocardiografía, oximetría de pulso, presión arterial invasiva y catéter venoso central.

La inducción de la anestesia fue realizada con propofol por medio de una bomba de infusión específica (Diprifusor®, Astra-Zeneca, EUA), con un tiempo de infusión inicial de 30 segundos, adoptándose 2,0 µg.mL⁻¹ como concentración-objetivo deseada durante toda la cirugía, y sufentanil administrado inicialmente en una dosis de 0,5 µg.kg⁻¹, seguido de infusión continua de 0,5 µg.kg⁻¹.hora⁻¹, a través de una bomba de infusión (Anne, Abbott®, EUA), especialmente programada con el peso del paciente y el fármaco específico. La infusión se mantuvo continua durante toda la cirugía. La relajación muscular se obtuvo con el bromuro de pancuronio en una dosis de 0,1 a 0,2 mg.kg⁻¹. Fue aplicada la ventilación manual bajo mascarilla e intubación traqueal con un tubo de diámetro adecuado, instaurando a continuación la ventilación controlada mecánica (Cicero Dragger®, Alemania), con un volumen corriente de 8 mL.kg⁻¹, frecuencia respiratoria de 10 incursiones respiratorias por minuto, relación I:E = 1:2 y FiO₂ = 0,6 (oxígeno, aire comprimido y PEEP = 5 cm de H₂O).

Después de la anticoagulación con 500 U.kg⁻¹ de heparina sódica, la CEC fue iniciada utilizando una bomba centrífuga, con un oxigenador de membranas y la perfusión inicial de 1.600 mL de solución de Ringer Lactato. El flujo de perfusión fue de 60 a 80 mL.kg⁻¹.min⁻¹, utilizando la hipotermia modera-

da de 32 °C a 34° C y el control gasométrico seriado. Durante la CEC, la hipnosis se mantuvo con una infusión continua de propofol en un sistema de infusión objeto controlada, objetivándose el mantenimiento de la concentración plasmática de 2 µg.mL⁻¹.

Al final de la cirugía, la concentración-objetivo de propofol fue alterada para 1,0 µg.mL⁻¹ y esa concentración se mantuvo constante durante el transporte a la Unidad de Cuidados Intensivos y hasta el momento de la indicación de la desentubación traqueal, la cual fue indicada cuando los pacientes estaban normotérmicos, hemodinámicamente estables, conscientes y con respuesta a los comandos verbales.

La intensidad de la sedación postoperatoria se evaluó por el índice bispectral y por la escala de sedación de Ramsay. La escala de Ramsay es utilizada para evaluar el grado de sedación de los pacientes. Ella fue descrita por Michael Ramsay como parte de un estudio sobre el efecto anestésico Alphaxalone-Alphadolone (Althensin) publicado en 1974¹³, y abarca valores atribuidos desde 0 a 6, observando las respuestas dadas por el paciente después de los estímulos, las cuales pueden ser:

- Grado 1: paciente ansioso, agitado;
- Grado 2: cooperativo, orientado, tranquilo;
- Grado 3: somnoliento, que responde a comandos;
- Grado 4: durmiendo, responde rápidamente al estímulo glabellar o al estímulo sonoro fuerte;
- Grado 5: durmiendo, responde lentamente al estímulo glabellar o al estímulo sonoro fuerte;
- Grado 6: durmiendo, sin respuesta.

La evaluación de la intensidad de la sedación postoperatoria fue realizada evaluar el índice bispectral y la escala de sedación de Ramsay en los momentos descritos a continuación:

- 1) Al final de la cirugía;
- 2) 5 minutos después del final de la cirugía;
- 3) 15 minutos después del final de la cirugía;
- 4) 30 minutos después del final de la cirugía;
- 5) 60 minutos después del final de la cirugía;
- 6) 120 minutos después del final de la cirugía;
- 7) final de la infusión del Propofol.

Cuando los pacientes llegaron hemodinámicamente estables y normotérmicos, la infusión de propofol se interrumpió para que los pacientes pudiesen ser desentubados lo más rápidamente posible. Continuamos con la evaluación del Índice Bispectral y la escala de sedación de Ramsay en los momentos que a continuación destacamos, y en los dos grupos estudiados (Grupo CEC y Grupo sin CEC):

- 1) 5 minutos después del término de la infusión de Propofol;
- 2) 15 minutos después del término de la infusión de Propofol;

- 3) 30 minutos después del término de la infusión de Propofol;
- 4) 60 minutos después del término de la infusión de Propofol;
- 5) 120 minutos después del término de la infusión de Propofol;
- 6) 240 minutos después del término de la infusión de Propofol;
- 7) 360 minutos después del término de la infusión de Propofol;
- 8) 480 minutos después del término de la infusión de Propofol;
- 9) 720 minutos después del término de la infusión de Propofol.

Evaluamos también el tiempo de despertar de los pacientes, considerado como el tiempo entre el término de la infusión de propofol y el momento en que el paciente respondía a comandos verbales.

Los grupos fueron comparados con relación al peso, altura, índice de masa corporal, tiempo de cirugía, tiempo de intubación de los pacientes y tiempo de circulación extracorpórea en el grupo CEC.

Análisis estadístico

El tamaño de la muestra estudiada se calculó para detectar una reducción en el tiempo para el despertar completo, cuando se interrumpió la sedación de 300 minutos en el grupo CEC para 200 minutos en el grupo sin CEC, considerando una desviación estándar de 75 minutos en ambos grupos. Fue considerado para ese cálculo un poder del test T de 80% y un valor de p de 0,05, y encontramos que la muestra necesaria era de por lo menos nueve pacientes para cada grupo. La distribución normal de los datos fue evaluada por el test de Shapiro-Wilk y por los test de convexidad y asimetría. Los datos de edad, peso, altura, índice de masa corporal, tiempo de cirugía, tiempo de intubación traqueal y tiempo para el despertar completo, fueron evaluados por el test *t* de Student para las muestras no pareadas. El comportamiento de los valores de índice bispectral a lo largo del tiempo en los grupos con y sin circulación extracorpórea, fueron analizados utilizando el análisis de variancia de dos vías para las medidas repetidas seguida del test de Student-Newman-Keuls para detectar las diferencias entre los grupos en los diversos momentos. El comportamiento de los valores de la escala de Ramsay entre los grupos, fue comparado en los diversos momentos de interés utilizando el test de Wilcoxon, como resultado de la distribución no normal de los valores de la escala de Ramsay. Fue utilizado el test de Spearman para la evaluación de la correlación entre los valores de BIS y de la escala de sedación de Ramsay. Fue considerado como significativo un valor de $p < 0,05$. Todos los análisis fueron hechos utilizando el programa estadístico STATA 11 (STATA Corp™, Tx, EUA) y Sigmastat 3.5 (Systat Software Inc.™, Ca, EUA).

RESULTADOS

Los dos grupos se compararon con relación al peso, la altura, la edad y el índice de masa corporal (IMC). Con relación al tiempo de intubación y al tiempo de despertar, observamos que el grupo CEC presentó valores más elevados para esas variables con una diferencia significativa (Tabla I). El tiempo de cirugía fue mayor en el grupo sin CEC, pero sin diferencia significativa.

Todos los pacientes relataron amnesia completa durante el procedimiento quirúrgico. Los valores promedios del BIS de la población, fueron trazados contraponiendo el tiempo como se ve en la Figura 1.

Con relación al BIS, se identificaron diferencias significativas entre los grupos CEC y sin CEC en los momentos: 60 minutos después del final de la cirugía, al final de la infusión y 5, 15, 30, 60 y 120 minutos después del final de la infusión, en que el grupo CEC presentó valores de BIS menores que el grupo sin CEC (Figura 1).

Tabla I – Datos Demográficos de los Pacientes de los Grupos RM y TV (promedio \pm DE)

	Grupo CEC	Grupo sin CEC	p
N	10	10	
Sexo	M = 9 F = 1	M = 8 F = 2	
Edad (años)	62,20 \pm 8,32	68,50 \pm 6,57	0,0766
Peso (kg)	75,23 \pm 10,55	74,87 \pm 8,17	0,9329
Altura (cm)	163,00 \pm 0,04	166,00 \pm 0,10	0,554
IMC	28,14 \pm 4,63	27,58 \pm 2,70	0,7466
Tiempo de CEC	79 \pm 23,37		
Tiempo de Cirugía (min)	277,50 \pm 53,66	287,50 \pm 77,04	0,7527
Tiempo de IOT (min)	689,00 \pm 123,89	568,50 \pm 119,77	0,0402
Tiempo de despertar (min)	319,30 \pm 118,99	217,00 \pm 81,38	0,038

CEC: circulación extracorpórea; IMC: índice de masa corporal; IOT: intubación orotraqueal.

Tabla II – Correlación entre BIS y Ramsay para Algunos Momentos de Evaluación en los 2 Grupos CEC: circulación extracorpórea

Momento evaluación	Grupo CEC		Grupo sin CEC	
	I	II	I	II
Fin de la Infusión	-	-	-0,83	0,003
5 min después de la Infusión	-0,44	0,209	-0,81	0,005
15 min después de la Infusión	-0,53	0,118	-0,36	0,313
30 min después de la Infusión	-0,69	0,026	-0,75	0,012
60 min después de la Infusión	-0,66	0,039	-0,83	0,003
120 min después de la Infusión	-0,41	0,244	-0,24	0,507

I: Coeficiente de Correlación de Spearman entre el BIS y Ramsay para algunos momentos de evaluación.

II: Nivel descriptivo para el test si la correlación es cero.

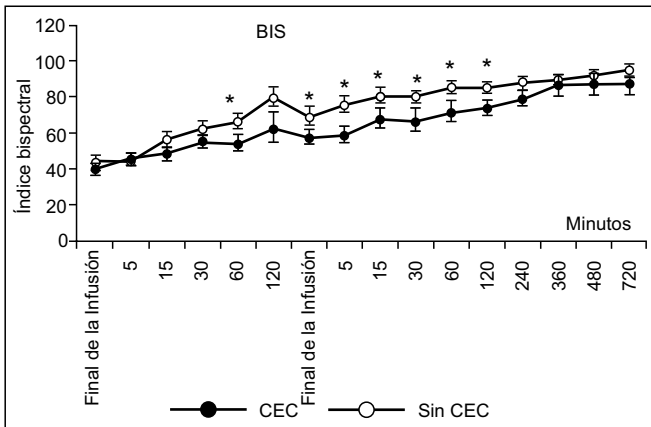


Figura 1 – Perfil Medio (± DE) del BIS según el grupo y el momento de la evaluación. Comportamiento del BIS a lo largo del estudio – Círculos negros (grupo CEC) y círculos blancos (grupo sin CEC).*: $p < 0,05$. Datos presentados como promedio y error estándar.

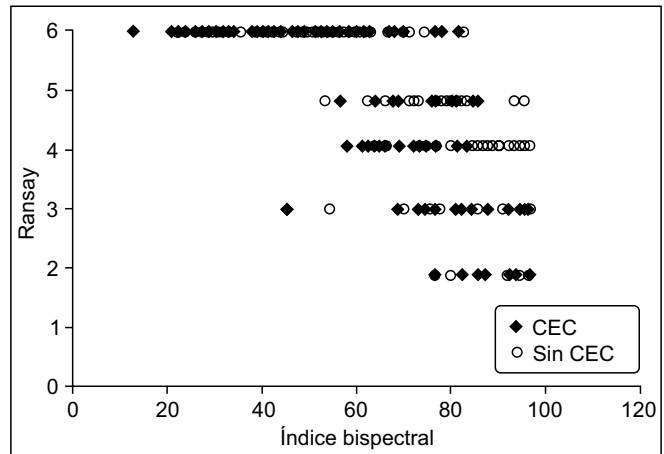


Figura 3 – Correlación BIS X Ramsay (Grupo CEC y Grupo sin CEC). Correlación entre los valores del índice bispectral y los valores de la escala de sedación de Ramsay – Rombos negros (grupo CEC) y círculos blancos (grupo sin CEC)

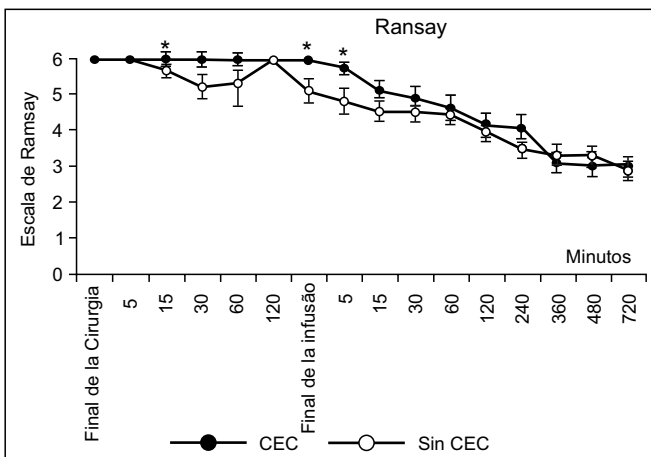


Figura 2 – Perfil Medio (± DE) de la Concentración durante la CEC. Comportamiento de la profundidad de la sedación de acuerdo con la escala de Ramsay a lo largo del estudio – Círculos negros (grupo CEC) y círculos blancos (grupo sin CEC).*: $p < 0,05$. Valores de la escala de sedación de Ramsay en los grupos descritos en la figura. Datos presentados como promedio y error estándar.

Observamos una mayor intensidad de sedación postoperatoria en los pacientes del grupo CEC evaluados por la escala de sedación de Ramsay con una diferencia significativa en los momentos 30 minutos después del final de la cirugía, al final de la infusión de propofol y 5 minutos después del final de la infusión de propofol (Figura 2).

En todos los casos en que se identificó la asociación entre Ramsay y BIS, observamos que esa asociación es inversa, o sea, que mientras mayor es el BIS, menor es el Ramsay (Figura 3).

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos mostraron que el grupo de pacientes que se sometió a la revascularización miocárdica con CEC, fue diferente en su comportamiento con relación al tiempo de despertar y a la intensidad de sedación postoperatoria después de la interrupción de la infusión-objeto controlada.

La mayor intensidad de sedación postoperatoria observada en el grupo CEC puede estar justificada por la hipotermia en los pacientes de ese grupo y por la depresión del sistema nervioso central ocasionado por la CEC. La hipotermia ocasiona también una reducción del flujo sanguíneo hepático y por ende la disminución de la metabolización del propofol. Todos esos factores pueden aumentar el tiempo de despertar de los pacientes (cálculo hecho entre el final de la infusión de propofol y el momento en que los pacientes respondían a comandos verbales) de ese grupo, justificando así el mayor tiempo dado a la intubación traqueal en el postoperatorio (Tabla I).

El mayor grado de sedación observado en el grupo CEC muestra una posible mayor depresión del sistema nervioso central ocasionado por la CEC.

El BIS está relacionado con el componente hipnótico de la anestesia sin considerar el movimiento de respuesta del paciente o la respuesta hemodinámica al estímulo doloroso, ofreciendo un grado de profundidad a la anestesia ^{14,15}. En el presente estudio, los resultados de la monitorización demostraron que el valor del BIS disminuyó inmediatamente después de la inducción de la anestesia en los dos grupos investigados, un hecho que puede ser explicado por el inicio rápido de acción y por la distribución rápida del agente hipnótico hacia el sistema nervioso central. En los pacientes con la enfermedad coronaria evaluados en este estudio, la dosis administrada de propofol fue la adecuada para a hipnosis.

El anestesista puede definir las concentraciones-objeto de propofol que varían de 2 a 6 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ para la anestesia general o 0,5 a 1,5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ para la sedación. Modelos farmacocinéticos de infusión objeto-controlada alcanzan rápidamente las concentraciones-objeto de propofol deseadas^{16,17}. Sin embargo, la infusión de propofol debe ser cuidadosa hasta que el efecto deseado se haya obtenido en función de la variabilidad entre los individuos en cuanto a la farmacocinética y a la farmacodinámica del propofol¹⁸.

La respuesta de los pacientes al propofol durante la cirugía varía muchísimo y la velocidad y la dosis de administración deberán estar a tono con las necesidades individuales de los pacientes. Los factores que influyen en la dosis de propofol son: edad, peso, enfermedades preexistentes, tipo de cirugía y tratamientos clínicos concomitantes.

La corta duración de la acción del propofol de aproximadamente 5 a 8 minutos, puede ser explicada por el *clearance* (aclaramiento) elevado y por la rápida distribución del fármaco. La concentración del propofol en la región de la acción, también aumenta rápidamente debido al rápido equilibrio entre la concentración plasmática y la cerebral (< 3 minutos). Esas características farmacocinéticas del propofol conllevan a la instalación rápida del efecto hipnótico y a la pérdida de la conciencia. Pero a pesar del modelo comportamental elegido, la distribución del propofol en la región de la acción está considerada casi como instantánea, y la fracción libre del fármaco controla la intensidad del efecto farmacológico. Los estudios precedentes han relatado un aumento de hasta 3 veces en la fracción libre del fármaco durante la cirugía cardíaca con CEC⁶. Un aumento en la oferta del fármaco libre de aproximadamente 300% podría contribuir para garantizar una elevación rápida de la concentración del propofol en el local de la acción, con un efecto relevante en la farmacocinética de ese agente.

Algunos estudios también han demostrado un mayor efecto hipnótico del propofol en consecuencia de la CEC¹⁹. Por esa razón, los efectos cerebrales de la CEC pueden interferir en el grado de hipnosis.

Otros resultados obtenidos en estudios anteriores confirman que el sufentanil, en bajas concentraciones utilizadas, no interfiere en el efecto del propofol medido por el BIS²⁰.

La evaluación clínica del paciente durante el despertar en la unidad de cuidados intensivos es extremadamente importante en el postoperatorio de cirugía cardíaca, porque posibilita la desentubación rápida de los pacientes. Esa evaluación realizada por la escala de sedación y también por el Índice Bispectral, posibilita un mejor seguimiento de los pacientes.

Por medio de este estudio, podemos concluir que la intensidad de la sedación medida por el BIS fue mayor en el grupo CEC cuando se le comparó con el grupo sin CEC, sugiriendo

cambios en la farmacocinética del propofol o efectos secundarios de la CEC sobre el grado de la sedación.

REFERENCIAS

1. Barbosa RAG, Santos SRCJ, White PF et al. – Effects of cardiopulmonary bypass on propofol pharmacokinetics and bispectral index during coronary surgery. *Clinics*, 2009;64:215-221.
2. Mets B – The pharmacokinetics of anesthetic drugs and adjuvants during cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2000;44:261-273.
3. Gouke CR, Keaveny JP, Kay B, Healy TE, Ryan M – The effect of cardiopulmonary bypass on the pharmacokinetics of drugs. *Clin Pharmacokinet*, 1982;7:234-251.
4. Buylaert WA, Herregods LL, Mortier EP, Bogaert MG – Cardiopulmonary bypass and the pharmacokinetics of drugs. *Clin Pharmacokinet*, 1989;17:10-26.
5. Wood M – Plasma drug binding: implications for anesthesiologists. *Anesth Analg*, 1979;65:786-804.
6. Wood M – Plasma drug binding: implications for anesthesiologists. *Anesth Analg*, 1986;65:786-804.
7. Hiraoka H, Yamamoto K, Morita T, Goto F, Horiuchi R – Changes in drug plasma concentrations of an extensively bound and highly extracted drug, propofol, in response to altered plasma binding. *Clin Pharmacol Ther*, 2004;75:324-330.
8. Bailey JM, Mora, CT, Shafer SL – Pharmacokinetics of propofol in adult patients undergoing coronary revascularization. *Anesthesiology*, 1996;84:1288-1297.
9. White PF – Intravenous anesthesia and analgesia: what is the role of target-controlled infusion (TCI). *J Clin Anesth*, 1996;8:26-28.
10. Massey NJ, Sherry KM, Oldroyd S, Peacock JE – Pharmacokinetics of infusion of propofol during cardiac surgery. *Br J Anaesth*, 1990; 65:475-479.
11. Lee HS, Khoo YM, Chua BC, Tan SS, Chew SL – Pharmacokinetics of propofol infusion in Asian patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ther Drug Monit*, 1995;17:336-341.
12. Hammaren E, Yli-Hankala A, Rosenberg PH, Hynynen M – Cardiopulmonary bypass-induced changes in plasma concentrations of propofol and in auditory evoked potentials. *Br J Anaesth*, 1996;77:360-364.
13. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R – Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J*, 1974;2:656-659.
14. Fisher DM – Development and clinical application of electroencephalographic Bispectrum monitoring. *Anesthesiology*, 2000;93:1336-1344.
15. Sigl JC, Chamoun NG – An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit*, 1994;10:392-404.
16. White PF – Intravenous anesthesia and analgesia: what is the role of target-controlled infusion (TCI). *J Clin Anesth*, 1996;8:26-28.
17. Kenny GNC, Sutcliffe N – European perspective. In: White PF. *Textbook of intravenous anesthesia*. Baltimore: Williams & Wilkins. 1997; pp.527-537.
18. Glass PSA, Markhan K, Ginsberg B, Hawkins ED – Propofol concentrations required for surgery. *Anesthesiology*, 1989;71:A273.
19. Yoshitani H, Takeuchi M, Sakamoto K, Akasaka T, Yoshida K, Yoshikawa J – Effect of one or more co-morbid conditions on diagnostic accuracy of coronary flow velocity reserve for detecting significant left anterior descending coronary stenosis. *Heart*, 2005;91:1294-1298.
20. Lysakowski C, Dumont L, Pellegrini M, Clergue F, Tassony E – Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanyl and sufentanil on loss of consciousness and bispectrum index during propofol induction of anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2001;86:523-527.