



ARTÍCULO CIENTÍFICO

Estudio comparativo entre inducción rápida y lenta de propofol en infusión objetivo-controlada: concentración de propofol prevista en la región de acción. Ensayo clínico aleatorizado[☆]



Ricardo Francisco Simoni^{a,b,c,d,*}, Luiz Eduardo de Paula Gomes Miziara^{c,d},
Luis Otávio Esteves^{b,c,d}, Diógenes de Oliveira Silva^{d,e,f}, Cristina Alves Ribeiro^{b,d},
Mariana Oki Smith^{b,d}, Leonardo Ferreira de Paula^{b,d} y Luis Henrique Cangiani^{b,c,d}

^a Departamento de Farmacología, Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brasil

^b Centro de Enseñanza y Capacitación de la Sociedad Brasileña de Anestesiología (CET/SBA), Centro Médico de Campinas, Campinas, SP, Brasil

^c Fundación Centro Médico de Campinas, Campinas, SP, Brasil

^d Sociedade Brasileira de Anestesiologia, Brasil

^e Centro de Medicina del Aparato Digestivo de Santa Catarina, SC, Brasil

^f Hospital São Francisco de Assis de Santo Amaro da Imperatriz, Santo Amaro da Imperatriz, SC, Brasil

Recibido el 2 de mayo de 2013; aceptado el 15 de julio de 2013

Disponibile en Internet el 13 de enero de 2015

PALABRAS CLAVE

Anestésicos;
Venoso;
Propofol;
Farmacología;
Técnicas anestésicas;
General;
Venosa

Resumen

Justificación y objetivo: Varios estudios han demostrado que la tasa de infusión del propofol puede influir en la concentración prevista de propofol en la región de acción (Ce). El objetivo de este estudio fue evaluar la Ce prevista por el modelo farmacocinético de Marsh (ke_0 0,26 min^{-1}) en la pérdida de la consciencia durante inducción rápida o lenta.

Método: Participaron en este estudio 28 pacientes, divididos aleatoriamente en 2 grupos iguales. En el grupo de inducción lenta, se administró una inducción de propofol en infusión objetivo-controlada plasmática, modelo farmacocinético de Marsh (ke_0 0,26 min^{-1}), con concentración objetivo (Ca) en $2\mu\text{g}/\text{ml}^{-1}$. Cuando la concentración de propofol prevista en la Ce alcanzaba la mitad del valor de la Ca, esta aumentaba a la Ca anterior $+1\mu\text{g}/\text{ml}^{-1}$. Así fue sucesivamente hasta el momento de la pérdida de la consciencia del paciente. En el grupo de inducción rápida, los pacientes recibieron inducción con propofol en infusión objetivo-controlada plasmática con Ca en $6\mu\text{g}/\text{ml}^{-1}$ y se esperó hasta la pérdida de consciencia del paciente.

[☆] Estudio desarrollado en el CET/SBA del Instituto Penido Burnier y Centro Médico de Campinas.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ricaboss@gmail.com (R.F. Simoni).

Resultados: En el grupo inducción rápida, la Ce en la pérdida de la consciencia fue significativamente más baja con relación al grupo de inducción lenta ($1,67 \pm 0,76$ y $2,50 \pm 0,56 \mu\text{g}/\text{ml}^{-1}$, respectivamente; $p = 0,004$).

Conclusión: La concentración prevista de propofol en la Ce durante la pérdida de la consciencia es diferente en una inducción rápida y en una inducción lenta, hasta con el mismo modelo farmacocinético de propofol y la misma constante de equilibrio entre el plasma y la región de acción.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Anesthetics;
Intravenous;
Propofol;
Pharmacology;
Anesthetic techniques;
General;
Intravenous

Comparative study between fast and slow induction of propofol given by target-controlled infusion: expected propofol concentration at the effect site. Randomized controlled trial

Abstract

Background and objective: Studies have shown that rate of propofol infusion may influence the predicted propofol concentration at the effect site (Es). The aim of this study was to evaluate the Es predicted by the Marsh pharmacokinetic model ($ke_0 0.26 \text{ min}^{-1}$) in loss of consciousness during fast or slow induction.

Method: The study included 28 patients randomly divided into 2 equal groups. In slow induction group, target-controlled infusion of propofol with plasma, Marsh pharmacokinetic model ($ke_0 0.26 \text{ min}^{-1}$) with target concentration (Tc) at $2.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ were administered. When the predicted propofol concentration at the Es reached half of Es value, Es was increased to previous Es $+1 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, successively, until loss of consciousness. In rapid induction group, patients were induced with target-controlled infusion of propofol with plasma ($6.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) at Es, and waited until loss of consciousness.

Results: In rapid induction group, Es for loss of consciousness was significantly lower compared to slow induction group (1.67 ± 0.76 and $2.50 \pm 0.56 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively, $P = 0.004$).

Conclusion: The predicted propofol concentration at the Es for loss of consciousness is different for rapid induction and slow induction, even with the same pharmacokinetic model of propofol and the same balance constant between plasma and effect site.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introducción

Recientemente varios estudios han demostrado una buena correlación entre la concentración prevista de propofol en la región de acción (Ce) por el modelo farmacocinético de Marsh ($ke_0 0,26 \text{ min}^{-1}$) y el grado de sedación, valores del índice bispectral (BIS), entropía, índice del potencial evocado y la pérdida y recuperación de la consciencia¹⁻⁵.

A causa de esa buena correlación con la farmacodinámica, algunos autores han sugerido calibrar la concentración objetivo (Ca) de propofol durante el mantenimiento de la anestesia con base en la Ce alcanzada en la pérdida de la consciencia^{3,4,6}.

Sin embargo, otros estudios han mostrado que la tasa de infusión de propofol puede influir en el equilibrio entre la concentración plasmática y la concentración en el lugar de acción, o sea, en la constante matemática de primer orden denominada de ke_0 ^{7,8}.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la Ce prevista por el modelo farmacocinético de Marsh ($ke_0 0,26 \text{ min}^{-1}$) en la pérdida de la consciencia durante inducción rápida o lenta de pacientes sometidos a colecistectomía

laparoscópica bajo anestesia venosa total con propofol y remifentanilo. Se calculó también la Ce durante el mantenimiento y la recuperación de la anestesia.

La hipótesis que sería probada es que incluso usando el mismo modelo farmacocinético y la misma constante de equilibrio entre el plasma y la Ce, la Ce durante la pérdida de la consciencia es diferente en la inducción rápida con relación a la inducción lenta.

Método

Después de la aprobación del Comité de Ética en Investigación y de la firma previa del término de consentimiento informado, participaron en este estudio clínico aleatorizado, 28 pacientes de entre 18 y 65 años, de ambos sexos, estado físico ASA 1 y 2, sometidos a colecistectomía laparoscópica bajo anestesia venosa total con propofol y remifentanilo.

El tamaño de la muestra se basó en un estudio piloto previo. Considerando que la diferencia de proporcionalidad entre la concentración de propofol prevista en la Ce en la

pérdida de la consciencia con la infusión rápida y lenta fue de un 67%, la fuerza de análisis con alfa del 1% y beta del 5% mostró que serían necesarios 11 pacientes por grupo. Se sumaron 3 pacientes más por grupo para compensar las posibles pérdidas durante el ensayo clínico.

Ningún paciente recibió medicación preanestésica y todos fueron monitorizados con electrocardiograma (derivación DII y V1), oximetría de pulso, presión arterial media no invasiva (PAP), BIS y fracción espirada de CO₂ posteriormente a la intubación traqueal.

Los pacientes fueron divididos aleatoriamente, con secuencia definida por ordenador, en 2 grupos iguales. En el grupo de inducción lenta (L), fueron inducidos con propofol en infusión objetivo-controlada (IAC) plasmática, modelo farmacocinético de Marsh (ke0 0,26 min⁻¹), con Ca de 2 µg/ml⁻¹. Cuando la concentración de propofol prevista en la Ce alcanzaba la mitad del valor de la Ca, se aumentaba la Ca para Ca anterior +1 µg/ml⁻¹. Y así sucesivamente hasta el momento de la pérdida de la consciencia del paciente (pérdida de la respuesta verbal y del reflejo palpebral). En el grupo de inducción rápida (R), los pacientes fueron inducidos con propofol en IAC plasmática con Ca en 6 µg/ml⁻¹, esperándose la pérdida de la consciencia del paciente.

En los 2 grupos, después de la pérdida de la consciencia, se inició la IAC efecto de remifentanilo a 5 ng/ml⁻¹ (modelo farmacocinético de Minto), se administró el rocuroonio 0,6 mg/kg⁻¹ y después de 2 min se realizó la intubación traqueal.

Durante el intraoperatorio, la Ca de propofol se ajustaba para mantener el BIS entre 35 y 50, mientras que la Ca del remifentanilo se ajustaba para mantener la presión arterial media entre ± 20% de la presión arterial media inicial.

Terminada la cirugía, ambas infusiones se desconectaron.

Se anotó la Ce de propofol en la pérdida y en la recuperación de la consciencia (BIS=70) y a cada minuto del intraoperatorio.

En todos los pacientes fueron administrados dipirona 30 mg/kg⁻¹ y cetoprofeno 1,5 mg/kg⁻¹ para la analgesia postoperatoria, y metadona 0,1 mg/kg⁻¹ como analgésico de rescate en la sala de recuperación postanestésica.

Para la administración de las infusiones y la captación de los datos se usó el software Anestfusor[®] acoplado a 2 bombas de jeringuilla Pilot 2 (Fresenius-Kabi) y al BIS.

Usamos el test de la t de Student para el análisis estadístico de los datos paramétricos y se tuvo en cuenta la diferencia significativa cuando los valores de p fuesen < 0,05.

Resultados

No hubo diferencia significativa entre las variables demográficas de los 2 grupos (p > 0,05) (tabla 1).

El tiempo de inducción en el grupo L fue mayor con relación al grupo R: 4,54 y 1,46 min, respectivamente (p < 0,001). No hubo diferencia significativa en el tiempo de cirugía, tiempo de despertar y en el consumo de propofol y remifentanilo entre los 2 grupos (p > 0,05) (tabla 2).

La concentración prevista de propofol en la Ce en la pérdida de la consciencia fue mayor en el grupo L con relación al grupo R: 2,50 y 1,67 µg/ml⁻¹, respectivamente (p = 0,004). Hubo una diferencia significativa entre Ce en la pérdida y recuperación de la consciencia en el grupo L: 2,5

Tabla 1 Edad, peso, altura y sexo de los pacientes estudiados por grupo

Grupo	Edad Años	Peso kg	Altura cm	Sexo m/f
L	43,1 ± 11,8	70,7 ± 16,9	167,1 ± 9,3	5/9
R	46,8 ± 12,0	76,5 ± 8,64	166,2 ± 8,8	6/8

L, grupo de inducción lenta; R, grupo de inducción rápida. p > 0,05.

Tabla 2 Tiempo de inducción, duración de la cirugía y despertar, consumo de propofol y remifentanilo

	L	R
Tiempo de inducción (min)	4,54 ± 0,67	1,46 ± 1,02 ^a
Tiempo de cirugía (min)	47,6 ± 13,2	50,6 ± 13,1
Tiempo de despertar (min)	7,21 ± 3,81	7,07 ± 5,18
Propofol (mg/kg/h)	8,27 ± 2,15	8,40 ± 1,68
Remifentanilo (µg/kg/min)	0,16 ± 0,02	0,13 ± 0,03

^a p < 0,001.

y 1,60 µg/ml⁻¹, respectivamente (p < 0,001). En el grupo R, la Ce en la pérdida de la consciencia fue menor con relación a la Ce en el intraoperatorio: 1,67 y 2,52 µg/ml⁻¹, respectivamente (p = 0,002). No hubo diferencia significativa entre los grupos en los valores de la Ce en el intraoperatorio y en el despertar de la consciencia (p > 0,05). Tampoco hubo diferencia significativa en la Ce durante la pérdida y recuperación de la consciencia en el grupo R (p > 0,05) (fig. 1).

Discusión

La principal diferencia encontrada en este estudio fue la Ce prevista por el modelo farmacocinético de Marsh (ke0 0,26 min⁻¹) durante la pérdida de la consciencia entre la inducción rápida o lenta.

Pese a que se usó el mismo modelo farmacocinético y la misma constante de equilibrio plasma/Ce (ke0), en el grupo R la Ce en la pérdida de la consciencia fue significativamente más baja con relación al grupo L, 1,67 y 2,50 µg/ml⁻¹,

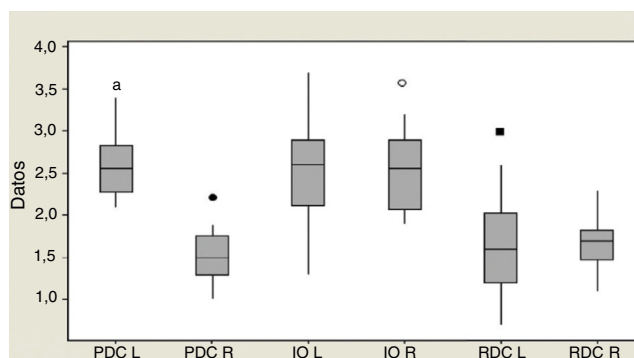


Figura 1 Concentración de propofol en la región de acción (µg/ml). IO, intraoperatorio; L, grupo de inducción lenta; PDC, pérdida de la consciencia; R, grupo de inducción rápida; RDC, recuperación de la consciencia. ^avs. ● p = 0,004; ^avs. ■ p < 0,001; ● vs. ○ p = 0,002.

respectivamente. Esa diferencia fue encontrada también por otros autores⁸.

Varios estudios mostraron que los modelos farmacocinéticos de propofol usados en los sistemas de IAC son poco precisos en la previsión rápida de la concentración arterial real de propofol después de una inyección en bolo o una infusión rápida, cuando se observa el efecto máximo^{7,9-11}. Esos modelos farmacocinéticos mamilares multicompartimentales convencionales presumen que la mezcla del fármaco en el compartimento central se da inmediatamente y que esa mezcla aparece enseguida en la circulación arterial. En realidad, existe un retraso entre la administración del fármaco y su aparición en la sangre arterial. Eso ha sido ya relatado en diversos estudios^{7,12,13}.

Ese retraso depende, entre otros factores, de la extracción pulmonar del propofol en el primer paso^{14,15}. En el modelo farmacocinético de Marsh ese error inicial es evidente durante los 5 primeros minutos, lo que convierte a ese modelo en algo poco preciso en esos minutos iniciales⁷.

Al presumir una mezcla instantánea posterior a una inyección en bolo, los modelos farmacocinéticos tradicionales supervaloran el volumen central. Como la dosis de bolo depende del tamaño del compartimento central, supervalorar ese volumen puede traer como resultado un gran bolo, que podrá exceder la C_a toda vez que el objeto se aumente^{14,15}.

A causa de esa poca previsibilidad del modelo farmacocinético en los primeros minutos después de una inyección en bolo, algunos autores han demostrado que la tasa de infusión de propofol puede influir en la constante de equilibrio entre el plasma y la C_e ⁷. Aparentemente, la constante de equilibrio plasma/ C_e es más rápida para la administración en bolo que para las infusiones más lentas. Eso tal vez responda a la interrogante de por qué en la literatura se encuentran diferentes ke_0 , incluso cuando se usa el mismo modelo farmacocinético⁷.

Tal vez existan motivos fisiológicos para esos diferentes valores de ke_0 obtenidos por medio de bolos e infusiones más lentas. Un estudio demostró que el propofol redujo el flujo sanguíneo cerebral de manera dosis dependiente¹⁶. Entonces, cuando se usa inyección en bolo para extraer la ke_0 , la alta concentración alcanzada de propofol puede reducir el flujo sanguíneo cerebral. Por otro lado, cuando las infusiones más lentas se usan, ese efecto del propofol sobre el flujo sanguíneo cerebral debe ser atenuado.

Con el uso de un esquema de infusión continua convencional, los valores de $t_{1/2} ke_0$ de propofol encontrados en la literatura varían entre 2,3 y 3,5 min¹⁷⁻¹⁹. El modelo farmacocinético de Marsh, que está presente en el primer sistema de IAC disponible comercialmente (Diprifusor®), se basó en datos extraídos de una infusión lenta y está relacionado con una $t_{1/2} ke_0$ de 2,65 min¹⁷.

Como opción para disminuir ese error inicial de los modelos farmacocinéticos de propofol, algunos autores han propuesto incorporar al modelo de Schnider diferentes valores de ke_0 para distintas tasas de infusión⁷. Si la tasa de infusión máxima permanece entre 300 y 900 ml/h⁻¹, la $t_{1/2} ke_0$ debería ser aproximadamente de 2,2 min ($ke_0 = 0,32 \text{ min}^{-1}$). Sin embargo, si la infusión es parecida con una inyección en bolo, se debería usar una $t_{1/2} ke_0$ más corta de 1,2 min.

Para otros modelos farmacocinéticos de propofol, como el de Marsh por ejemplo, si la bomba es capaz de administrar el bolo de inducción en un minuto o menos, debemos implementar el tiempo para el efecto máximo de 1,5 min⁷. Con esas opciones, la concentración efecto prevista por el modelo será más exacta a lo largo del tiempo.

Modelos farmacocinéticos más adecuados a esa fase inicial de la cinética y la correlación con posibles covariables, como la edad, el peso y la tasa de infusión, han sido estudiados por algunos autores²⁰. En esos modelos más sofisticados quedó demostrado que el uso de un único valor de ke_0 es apropiado y puede ser aplicado en sistemas de IAC, los cuales usan bombas de jeringuilla con una tasa de infusión entre 10 y 160 mg/kg⁻¹/h⁻¹. Por tanto, para esos estudios la farmacodinámica no tiene ninguna influencia de la tasa de infusión del propofol^{20,21}.

Durante el intraoperatorio y en la recuperación de la consciencia los valores promedios de C_e en los grupos inducción rápida y lenta fueron parecidos: $2,52 \pm 0,43$ y $2,52 \pm 0,76 \mu\text{g/ml}^{-1}$, respectivamente; y $1,63 \pm 0,42$ y $1,60 \pm 0,58 \mu\text{g/ml}^{-1}$, respectivamente.

Como quedó demostrado en algunos estudios, la C_e de propofol durante la pérdida y recuperación de la consciencia son similares cuando se usa el modelo farmacocinético de Marsh ($ke_0 0,26 \text{ min}^{-1}$)^{3,4}. Así, algunos autores han sugerido calibrar la dosis objeto de mantenimiento de propofol con base en la C_e durante la pérdida de la consciencia^{3,4,6}. El objetivo principal sería disminuir la posibilidad de que el paciente se despierte en el intraoperatorio. Vale la pena resaltar que eso es válido solamente cuando la analgesia durante todo el procedimiento es plena.

Hasta hoy, la literatura sobre el tema no permite afirmar que la concentración real de propofol en la C_e es similar en la pérdida y recuperación de la consciencia o que sea realmente diferente.

Recientemente un estudio demostró que independientemente del modelo farmacocinético de propofol usado (Schnider: $ke_0 0,45 \text{ min}^{-1}$ y tiempo para efecto máximo 1,7 min; Marsh: $ke_0 1,21 \text{ min}^{-1}$ y tiempo para efecto máximo 1,7 min; o Marsh: $ke_0 0,26 \text{ min}^{-1}$ y tiempo para efecto máximo de 4,5 min), el valor previsto de propofol en la C_e durante la pérdida de la consciencia después de una inyección en bolo no debe ser usado como valor de referencia para la titulación de la hipnosis durante el mantenimiento de una anestesia, porque la concentración efecto de propofol prevista por esos modelos durante la pérdida de la consciencia es muy diferente (4,40; 3,55; y $1,28 \mu\text{g/ml}^{-1}$, respectivamente)⁸.

En este estudio, en la recuperación de la consciencia, la C_e en los grupos R y L fue similar. Sin embargo, la C_e en la pérdida y recuperación fue similar solamente en el grupo R (fig. 1).

Con base en los resultados presentados, podemos concluir que, en casos de una inducción rápida con modelo de Marsh ($ke_0 0,26 \text{ min}^{-1}$), la C_e en la pérdida y recuperación de la consciencia es similar ($1,63$ y $1,60 \mu\text{g/ml}^{-1}$, respectivamente). Sin embargo, la C_e durante el intraoperatorio debe estar en el umbral del 50% o más.

En los casos de inducción lenta, la dosis objeto de mantenimiento puede ser similar a la C_e durante la pérdida de la consciencia. Ese resultado ya era esperado, pues la ke_0 usada en este estudio fue extraída por medio de datos de

una infusión lenta¹⁷. Por ende, la concentración de propofol prevista en la Ce a lo largo del tiempo es más precisa.

Aunque el objetivo haya sido estudiar la concentración prevista de propofol en la Ce, la principal limitación de este estudio fue no haber medido la concentración plasmática de propofol en los diversos momentos.

Otro aspecto que debe ser destacado es que el uso de pacientes de ambos sexos puede haber aumentado el sesgo del estudio, toda vez que el sexo es una variable importante en la farmacocinética del propofol²². Sin embargo, no hubo diferencia significativa entre los grupos en el número de pacientes de los sexos masculino y femenino.

Conclusión

La concentración prevista de propofol en la Ce durante la pérdida de la consciencia es diferente en una inducción rápida y en una inducción lenta, aunque tenga el mismo modelo farmacocinético de propofol y la misma constante de equilibrio entre el plasma y el lugar de acción. Reconocer esa diferencia es de fundamental importancia para conducir una anestesia venosa total con IAC de propofol de manera segura para el paciente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H. Comparison of bispectral EEG analysis and auditory evoked potentials for monitoring depth of anaesthesia during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1999;82:672-8.
- Barakat AR, Sutcliffe N, Schwab M. Effect site concentration during propofol TCI sedation: a comparison of sedation score with two pharmacokinetic models. *Anaesthesia*. 2007;62:661-6.
- Iwakiri H, Nishihara N, Nagata O. Individual effect-site concentrations of propofol are similar at loss of consciousness and at awakening. *Anesth Analg*. 2005;100:107-10.
- Simoni RF, Esteves LO, Miziara LE, et al. Avaliação clínica de duas ke0 no mesmo modelo farmacocinético de propofol: estudo da perda e recuperação da consciência. *Rev Bras Anestesiol*. 2011;61:397-408.
- Iannuzzi M, Iannuzzi E, Rossi F, et al. Relationship between bispectral index, electroencephalographic state entropy, and effect-site EC50 for propofol at different clinical endpoints. *Br J Anaesth*. 2005;94:613-6.
- Lysakowsky C, Elia N, Czarnetzki C, et al. Bispectral and spectral entropy indices at propofol-induced loss of consciousness in young and elderly patients. *Br J Anaesth*. 2009;103:387-93.
- Struys MMRF, Coppens MJ, Neve ND, et al. Influence of administration rate on propofol plasma-effect site equilibration. *Anesthesiology*. 2007;107:386-96.
- Sepulveda PO, Cortinez LI, Recart A, et al. Predictive ability of propofol effect-site concentrations during fast and slow infusion rates. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54:447-52.
- Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, et al. The influence of age in propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology*. 1999;90:1502-16.
- Kasama T, Morita K, Ikeda T, et al. Comparison of predicted induction dose with predetermined physiologic characteristics of patients and with pharmacokinetic models incorporating those characteristics as covariates. *Anesthesiology*. 2003;98:299-305.
- Schuttler J, Ihmsen H. Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study. *Anesthesiology*. 2000;92:727-38.
- Krejcie TC, Henthorn TK, Niemann CU, et al. Recirculatory pharmacokinetics models of makers of blood, extracellular fluid and total body water administered concomitantly. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996;278:1050-7.
- Upton RN, Grant C, Martinez AM, et al. Recirculatory model of fentanyl disposition with the brain as the target organ. *Br J Anaesth*. 2004;93:687-97.
- Avram MJ, Krejcie TC. Using front-end kinetics to optimize target-controlled drug infusion. *Anesthesiology*. 2003;99:1078-86.
- Henthorn TK, Krejcie TC, Avram MJ. Early drug distribution: a generally neglected aspect of pharmacokinetics of particular relevance to intravenously administered anesthetic agents. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;84:18-22.
- Ludbrook GL, Visco E, Lam AM. Propofol: relation between brain concentrations, electroencephalogram, middle cerebral artery blood flow velocity, and cerebral oxygen extraction during induction of anesthesia. *Anesthesiology*. 2002;97:1363-70.
- Schwilden H, Stoeckel H, Schuttler J. Closed-loop feedback control of propofol anaesthesia by quantitative EEG analysis in humans. *Br J Anaesth*. 1989;62:290-6.
- Billard V, Gambus PL, Chamoun N, et al. A comparison of spectral edge, delta power, and bispectral index as EEG measures of alfentanil, propofol, and midazolam drug effect. *Clin Pharmacol Ther*. 1997;61:45-58.
- White M, Schenkels MJ, Engbers FH, et al. Effect-site modeling of propofol using auditory evoked potentials. *Br J Anaesth*. 1999;82:333-9.
- Masui K, Kira M, Kasama T, et al. Early phase pharmacokinetics but not pharmacodynamics are influenced by propofol infusion rate. *Anesthesiology*. 2009;111:805-17.
- Doufas AG, Bakhshandeh M, Bjorksten AR, et al. Induction speed is not a determinant of propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology*. 2004;101:1112-21.
- White M, Kenny GNC, Schraag S. Use of target controlled infusion to derive age and gender covariates for propofol clearance. *Clin J Pharmacokinet*. 2008;47:119-27.