Revista Mexicana de Anestesiología

Volumen *Volume* **28** **Número** *Number* **3** **Julio-Septiembre** *July-September* **2005**

Artículo:

Propofol ayer y hoy

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Colegio Mexicano de Anestesiología, AC

Otras secciones de este sitio:

- Índice de este número
- Más revistas
- Búsqueda

Others sections in this web site:

- *Contents of this number*
- *More journals*
- *Search*

medigraphic.com

Revista Mexicana de Anestesiología

ARTÍCULO DE REVISIÓN
Vol. 28. No. 3 Julio-Septiembre 2005
pp 148-158

Propofol ayer y hoy

Dr. Juan Heberto Muñoz-Cuevas,* Dr. Miguel Ángel de la Cruz-Paz,** Dra. Yuliana Isabel Olivero-Vásquez***

* Jefe del Servicio de Anestesiología, Hospital General de México, SS México, D.F.
** Médico Anestesiólogo, Hospital PEMEX, CD, PEMEX, Tabasco.
*** Médico Anestesiólogo, Hospital General de México, México, D.F.

Solicitud de sobretiros
Dr. Juan Heberto Muñoz Cuevas
Hospital General de México
Servicio de Anestesiología
Dr. Balmis 148 Col. Doctores C.P. 06726
México. Distrito Federal.
5999-6133 extensión 1152
toheber@prodigy.net.mx

Recibido para publicación: 24-01-05
Aceptado para publicación: 28-03-05

Abreviaturas:
AGB (Anestesia general balanceada)
ATIV (Anestesia total intravenosa)
ATP (Adenosin trifosfato)
BIS (Índice biespectral)
Cp (Concentración plasmática)
EEG (Electroencefalograma)
EGADS (Anestesia guiada por electroencefalografía procesada)
FC (Farmacocinética)
FD (Farmacodinamia)
FDA (Federal Drugs Administration)
IOT (Intubación orotraqueal)
MLA (Mascarilla laríngea)
MAC (Cuidados anestésicos monitorizados)
N_2O (Óxido nitroso)
PEA (Potenciales evocados auditivos)
PIC (Presión intracerebral)
Rmnd (Relajación muscular no despolarizante)
Sx (Síndrome)
T½ (Vida media)

RESUMEN

El perfil farmacocinético del propofol ha permitido demostrar que es un medicamento el cual puede titularse para obtener una adecuada hipnosis en función al procedimiento que se requiera. Siendo la práctica más común la administración en bolo y bolos subsecuentes, sin embargo la infusión continua es una buena opción de manejo mediante el control de una concentración plasmática estable con el fin de establecer el rango terapéutico y la optimización del efecto; permite ajustar la dosis en función del tiempo y procedimiento quirúrgico; así como la recuperación rápida y suave, a la vez tratando de minimizar los efectos no deseados que se asocian a los agentes anestésicos intravenosos. Sin embargo, requiere de medicamentos coadyuvantes (benzodiazepinas, opioides, anestésicos locales, relajantes musculares, agonistas alfa 2, etc.) y en base a la interacción entre éstos ofrece una diversidad de técnicas anestésicas que son de utilidad en la práctica diaria del anestesiólogo y que le brindan una buena opción para las necesidades del evento anestésico en cuestión. Se utiliza como inductor y agente de base para mantenimiento anestésico, sedación transoperatoria, cuidados anestésicos monitorizados (MAC), sedación en cuidados intensivos además en procedimientos fuera de quirófano y cirugía ambulatoria.

Palabras clave: Profopol, técnicas anestésicas, anestesia.

SUMMARY

The pharmacokinetic profile of propofol has demonstrated that it is a useful drug to achieve an appropriate hypnosis according to the required procedure. The most common practice is administration by initial and subsequent boluses. However, continuous infusion is an good option, controlling a stable plasmatic level in order to keep a therapeutic range and optimizing the effect. This makes it possible to give a dose according to the time and procedure required, as well as achieving a rapid and smooth recovery while trying to minimize the undesirable effects associated to intravenous anesthetic drugs. Nevertheless, propofol requires adjuvant drugs (benzodiazepines, local anesthetics, opioids, neuromuscular relaxant agents, alpha-2 agonists and others) and, based on interactions between these, it offers a range of useful techniques in the anesthesiologist's daily practice, suitable for the needs of each anesthetic event. Propofol is used as induction and base drug for anesthetic maintenance, intraoperative sedation, monitorized anesthetic care (MAC), sedation in the intensive care unit, procedures outside the operation room and ambulatory surgery.

Key words: *Propofol, anesthesia, coadjuvant drugs.*

INTRODUCCIÓN

El acceso intravenoso ofrece la seguridad y posibilidad de evaluar los efectos de los fármacos que se aplican por esa vía, siendo ésta un recurso invaluable para el médico, ya que la administración en gran parte de los agentes utilizados en anestesiología se lleva a cabo de esta manera y es evidente que no hay sustituto ideal para el beneficio que se ofrece a través de una vena[1].

"...un fármaco tiene que hacer lo que el fármaco tiene que hacer..." en anestesiología los fármacos están catalogados de acuerdo al efecto clínico deseado: hipnosis, analgesia, relajación muscular, etc. Siendo el objetivo de cualquier técnica anestésica aprovechar el beneficio de las interacciones de uno o varios agentes para obtener el efecto clínico tratando de minimizar los eventos no deseados[2].

En el caso de los agentes hipnóticos, la aparición de nuevos fármacos que permiten mantener el estado hipnótico adecuado para producir inconsciencia en donde no exista recuerdo, memoria y despertar transoperatorio han provisto al anestesiólogo moderno de opciones para seleccionar y administrar medicamentos de acuerdo a las necesidades del paciente, así como evaluar el efecto deseado, tratando de mantener la hipnosis acorde a las necesidades de cada paciente, ya que la variabilidad farmacocinética inter-individual debe ser tomada en cuenta en cada caso particular[3].

FARMACOLOGÍA

Desde la introducción a finales de los 80 de los alquilfenoles (Di-isopopilfenol) se han publicado miles de artículos relacionados a propofol, indicando su uso como hipnótico donde la memoria, el recuerdo y el despertar transoperatorio deben ser abolidos para ofrecer inducción y mantenimiento anestésico sin riesgo de secuelas psicológicas para el paciente[4].

Su uso actualmente se ha extendido a todas las especialidades quirúrgicas e incluso médicas, ya que también ha demostrado su valor en procedimientos terapéuticos, estudios especiales y en cuidados intensivos. Se utiliza para sedación, inducción, hipnosis, mantenimiento, efecto anticonvulsivante, disminución de tasa metabólica cerebral, disminución de presión intracerebral (PIC), etc.

Tiene acción rápida igual que metohexital, tiopental y etomidato pero con mínimo efecto residual por su rápida tasa de aclaramiento plasmático, es soluble en lecitina, posee alta liposolubilidad debido a su gran volumen de distribución, por lo que cruza la barrera hematoencefálica[5].

Actúa de manera inespecífica en membranas lipídicas y parcialmente en el sistema transmisor inhibitorio (GABAa) aumentando la conductancia del ion cloro y en concentraciones altas desensibiliza el receptor GABAa con supresión del sistema inhibitorio localizado en la membrana post-sináptica, a nivel de sistema límbico. En hipocampo tiene potente actividad depresora cortical.

Durante su administración puede generar dolor en la vena periférica, movimientos espasmódicos, hipertonía, tremor, espasmos de masetero, hipo y bostezos. No produce tolerancia en exposiciones repetidas.

Deprime la tasa metabólica cerebral y produce vasoconstricción cerebral, situación deseable en pacientes con presión intracraneal alta a causa de una reducción en volumen sanguíneo cerebral. Produce disminución de presión intracraneal manteniendo la presión de perfusión cerebral.

Tiene efecto dosis dependiente en el flujo sanguíneo cortical pero no a nivel espinal ni en mesencéfalo, asociado con aumento en la resistencia cerebrovascular y mantenimiento de la autorregulación cerebral.

En concentraciones mayores de 30 µg/ml ofrece condiciones adecuadas para monitoreo de potenciales evocados somatosensoriales[6]. A la vez es un potente depresor de la ventilación[7].

Wang (et al), demostró que la administración intracarotídea de propofol resulta en silencio electroencefalográfico en conejos y con menor repercusión hemodinámica a menor dosis que al administrarlo por vía intravenosa, sugiriendo que pudiera ser de utilidad cuando la perfusión cerebral se encuentre en riesgo[8].

El propofol inhibe el flujo de calcio en músculo liso vascular, potencializa la vasodilatación inducida por ATP y potasio, inhibe los efectos endoteliales por sustancias vasodilatadoras (factor hiperpolarizante-derivado de endotelio, óxido nítrico, prostaciclinas)[9].

Inhibe la secreción de neuropéptidos por inhibición de canales de calcio[10]. En cultivos de linfocitos ha demostrado proteger a las células inmunes de apoptosis[11].

De acuerdo al perfil farmacocinético se considera que cuando existen pérdidas hemáticas importantes o se maneja técnica de hemodilución isovolémica la concentración plasmática de propofol en infusión disminuye linealmente con la disminución del hematócrito[12].

La dosis es de 1 a 1.8 mg/kg. Tiempo de latencia 30 segundos. Después de la administración IV disminuye la concentración plasmática (Cp) por la distribución compartamental, su perfil está basado en un modelo tricompartamental teniendo fijación en proteínas mayor de 95%.

1ra fase distribución (T ½ dist. 2-4 minutos).

2da fase eliminación metabólica (T ½ el. = 30-60 minutos).

3ra fase redistribución lenta (T ½ redist. = 6-10 horas).

Metabolismo por conjugación hepática en propofol-glucurónido.

Excreción urinaria 87.7% y fecal 1.6%.

Aclaramiento 30 ml/kg/min.

En base a su tasa de aclaramiento se menciona la posibi-

lidad de metabolismo extrahepático (sobrepasa el flujo sanguíneo hepático), cosa que se ha demostrado en trasplante renal en fase anhepática. El pulmón toma parte en la eliminación de propofol a 2-6 diisopropil-1-4 quinol[13].

Posee propiedades ansiolíticas, antieméticas y antipruriginosas.

La disminución de la frecuencia cardíaca no aumenta la tasa metabólica miocárdica y al parecer sin influir en la perfusión miocárdica, disminución de efecto inotrópico y precarga.

Inhibe el flujo neural simpático asociado a reducciones significativas de tensión arterial, sin efecto en la conducción A-V o vías accesorias (Sx. Wolf-Parkinson-White).

No altera la relajación isovolumétrica y la compliace diastólica. Al parecer no modifica la fracción de eyección.

No hay efecto cardiodepresor en relación al flujo del calcio intracelular en retículo sarcoplásmico.

Produce disminución de presión arterial media y en presión pulmonar sin reducción significativa del gasto cardíaco sin modificar la perfusión.

El aumento discreto en cortocircuito pulmonar (Qs/Qt) no produce cambios significativos en el intercambio de gas pulmonar (PaO_2/FiO_2).

En infusiones prolongadas puede existir un pequeño aumento en la fracción de eyección ventricular que puede asociarse a reducción progresiva en presiones pulmonares.

No se asocia con hipertermia maligna en personas susceptibles.

Las presiones sistólica y diastólica disminuyen recuperándose rápido de la acción depresora central y disminución de la impedancia arterial. Hay disminución de la resistencia sistémica sin taquicardia por efecto barorreflejo.

Produce hipnosis rápida y reversible con disminución dosis-dependiente de la tasa metabólica cerebral global para el O_2 ($CMRO_2$) hasta que el EEG se haga isoeléctrico.

Midiendo el consumo metabólico de glucosa (CMRgluc) se aprecia que todas las regiones cerebrales son susceptibles de depresión siendo en prosencéfalo los sitios de mayor sensibilidad. Sólo regiones como las relacionadas al sistema auditivo vestibular no tuvieron efecto depresor.

Induce apnea pasajera, flebitis 0.6%, trombosis 0.2%, liberación de histamina, no interfiere con síntesis de cortisol y no interactúa con relajantes neuromusculares.

En recuperación puede presentarse cefalea, náusea y vómito en muy bajo porcentaje.

OTRAS ACCIONES FARMACOLÓGICAS

En corteza adrenal la esteroidogénesis se inhibe más con el etomidato que con propofol. Hay reducción en la actividad eléctrica medida con electromiografía.

Conti reporta 2 pacientes con broncoespasmo seguido a cambio valvular aórtico posterior a la administración de propofol (se sugiere un efecto directo en músculo liso bronquial similar al efecto en músculo liso vascular)[14].

Se ha reportado decoloración verde en cabello y orina así como decoloración verde en hígado. Parece estar asociado al metabolismo de propofol en un cromóforo fenólico verde y puede asociarse a lipiduria[15].

RADICALES LIBRES

Los radicales libres en paciente sano están controlados por sustancias que actúan con tejido y plasma como barredores de éstos para convertirlos en no oxidantes.

El paciente enfermo puede tener incremento en esta situación y nuevas fuentes de producción de oxidantes con lo que las defensas antioxidantes pueden disminuir.

Éstos atacan biomoléculas, membrana lipídica, proteínas y DNA. Produciendo peroxidación lipídica consistente en oxidación de la membrana fosfolipídica, desnaturalización proteica con pérdida de la actividad enzimática y muerte celular por daño genético con el consecuente daño tisular y trastorno orgánico.

El diisopropilfenol tiene estructura similar a hidroxitoluenobutilado, antioxidante de la industria alimenticia ya que barre radicales superóxido y superoxinitrito con producción de un radical fenóxido estable no reactivo.

El propofol protege a los eritrocitos humanos y hepatocitos en ratas de los oxidantes *in vitro* a concentraciones similares a las obtenidas en anestesia clínica. Al ser liposuble tiene mayores concentraciones en membranas lipídicas.

El incremento en niveles plasmáticos de antioxidantes con efectos en la señal de transducción celular o alteración de epítopes inmunogénicos en órganos trasplantados.

Disminuye los niveles de glutatión, siendo benéfico en pacientes que tienen patologías donde los radicales libres tienen un papel importante. Inhibe el daño celular oxidativo en plaquetas de pacientes quirúrgicos por lo que aumenta la defensa antioxidante de glutatión que pudiera aplicarse para protección de tejidos con daño isquémico[16].

Se ha comparado con alfatocoferol en relación a la inhibición de la peroxidación lipídica por estrés oxidativo en microsomas hepáticos de rata.

El ácido glutámico inhibe la actividad glutamatérgica e interfiere con la entrada de calcio.

Efectivo en pacientes con artritis o artrosis a dosis 100-1,000 veces mayores que las usadas en anestesia.

Su uso es benéfico en patologías asociadas a reacciones de radicales libres. Sin embargo, hay quien considera que para este efecto se requiere mayor concentración y que su actividad es limitada[17].

Se considera de importancia el efecto antiemético al parecer por la vía de transmisión antidopaminérgica sobre receptor dopamina D2. Al actuar en núcleo vagal de corteza

olfatoria puede producir disminución de aminoácidos excitatorios (glutamina y aspartato), así como disminución de la concentración de serotonina en área postrema por mecanismo GABAa.

Durante la inducción, mantenimiento y recuperación la frecuencia de náusea y vómito es poca, incluso a dosis subhipnóticas, siendo también una opción en pacientes que reciben quimioterapia citotóxica[18].

También se asocia un efecto antipruriginoso después de la administración de morfina y/o de opioides intratecales, incluso se ha comparado con naloxona y ambos fueron igual de eficaces en reducir el prurito[19].

Se ha empleado para manejo de estado epiléptico, mioclonía generalizada y *delirium tremens*, ya que parece que se modifica el patrón EEG de pacientes en estas patologías de manera positiva[20].

Se han reportado propiedades antieméticas y algún reporte de euforia (sensación de bienestar) y potencial de abuso de sustancias.

Existen similitudes entre sueño y anestesia que han sugerido que el estado de anestesia puede revertir efectos de deprivación de sueño siendo este el caso de propofol[21].

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Se utiliza como inductor y en mantenimiento anestésico, en sedación consciente e inconsciente, cuidados anestésicos monitorizados (MAC), en unidades de cuidados intensivos, en cirugía ambulatoria, etc.

SEDACIÓN Y CUIDADOS ANESTÉSICOS MONITORIZADOS

Esta técnica implica asociación de agentes intravenosos para sedación, ansiólisis y amnesia durante procedimientos menores y/o terapéuticos suplementando analgesia iv o con técnicas de anestesia local y/o regional en dosis de 50-80 µg/kg/min, asociado a recuperación entre 3-6 min.

Se emplea en procedimientos oftalmológicos + bloqueo retrobulbar + bloqueo facial, liposucción, septumplastías, colocación de catéteres centrales, cirugía oral, biopsia de mama, endoscopías, broncoscopías, resonancia magnética, tomografía axial computarizada, colocación de marcapasos, hemodinamia, cirugía dental, hernioplastías, cardioversión, terapia anticonvulsiva, manejo con mascarilla laríngea (MLA), litotripsia, remoción transvaginal de ovocitos, etc.[22,23].

Esta técnica implicaría la más pura técnica anestésica intravenosa, desde una sedación mínima (sedación controlada por el paciente) hasta la sedación profunda (inconsciente). Tratando de aprovechar las combinaciones de fármacos con propiedades sedante-hipnótico, analgésico, ansiolítico, y amnésico asociado a una baja de efectos colaterales (náusea-vómito-depresión respiratoria). Con una pronta recuperación del estado de conciencia.

Se han empleado las benzodiazepinas como la técnica más usada para sedación, sin embargo en ocasiones se asocian a recuperación prolongada y retraso en actividad psicomotriz. También se ha asociado opioide para reducir el dolor del manipuleo y la tracción de los tejidos. Pero hay que recordar que los opioides por sí solos no producen sedación adecuada, además presentan prurito, vómito y depresión cardiorrespiratoria.

El propofol se usa para producir sedación durante anestesia local y/o regional[24].

Al compararse contra midazolam hay mínima evidencia de sedación residual, somnolencia, confusión, motricidad y amnesia debido a su tasa de aclaramiento.

En controversia con la aseveración anterior también se ha documentado mínimo grado de amnesia e incluso de memoria y despertar transoperatorio cuando se emplea a dosis subhipnóticas, pero esto depende directamente de la dosis administrada.

Por otro lado a dosis adecuadas se sugiere que el propofol puede tener efecto amnésico más potente que el desflurano[25].

Por esta razón se sugiere la co-administración de propofol y midazolam para disminuir la presencia de memoria y aprendizaje durante su aplicación intravenosa.

Una de las ventajas del perfil farmacológico de propofol es la facilidad mediante la cual el perfil de sedación puede modificarse (infusión 2-4 mg/kg/h). Por lo que se emplea como técnica coadyuvante en procedimientos de anestesia loco-regional[26].

La respuesta a la dosis varía en relación a la farmacocinética y farmacodinamia "..las dosis y la titulación del propofol deben ajustarse a las necesidades individuales del paciente..." (edad, peso, patología pre-existente, tipo de procedimiento quirúrgico, medicamentos asociados, etc...).

El advenimiento de anestesia total intravenosa (hipnótico, relajante neuromuscular y opioide) se ha extendido y es alternativa para las técnicas balanceadas.

En cirugía ambulatoria, en dental, en abdominal baja es una buena opción.

En cirugía laparoscópica no hay evidencia de diferencias entre ATIV y balanceada.

Se ha demostrado que la calidad de mantenimiento anestésico es similar a la de otros agentes intravenosos.

En estudios se reporta con menor frecuencia tos con el paciente intubado, hipo, e incluso menor aparición de náusea y vómito postoperatorio (siendo mejor cuando se emplea como inductor y mantenimiento que cuando se emplea como inductor solo).

Propofol-midazolam en técnica de co-inducción ha demostrado disminución en los requerimientos de opioide transoperatorio[27].

Como inductor, en asociación a técnicas balanceadas o anestesia total intravenosa, el propofol ofrece ventajas de recuperación más rápida.

Al parecer ofrece estabilidad hemodinámica, recuperación suave y placentera, disminución de la contaminación por polución del quirófano, sin embargo se debe tener cuidado con el análisis de costo-beneficio asociado a la inducción y mantenimiento de anestesia con propofol cuando esté justificada.

Se usa como parte de anestesia general balanceada y/o anestesia total intravenosa tomando en cuenta que no es un agente analgésico deben asociarse en cualquier técnica: anestésicos inhalatorios, opioides y relajantes neuromusculares. "..la concentración terapéutica de propofol depende del estímulo quirúrgico.."

Rangos de infusión:
75-300 µg/kg/min (AGB-ATIV)
25-100 µg/kg/min (sedación)
Concentración plasmática: 2-6 µg/ml inducción
0.5-1.5 µg/ml sedación[28].

ANESTESIA GENERAL

Tiene un inicio rápido de acción y condiciones estables para cirugía asegurando una pronto recuperación y reflejos protectores, así como en las funciones cognoscitivas y motoras.

La recuperación se puede dividir en:

- Temprana: El paciente emerge de anestesia y obedece órdenes sencillas.
- Intermedia: El retorno de la función cognoscitiva y psicomotora para dar de alta al paciente de la unidad de cuidados postanestésicos.
- Tardía: El retorno al estado preoperatorio y a las actividades normales.

El propofol tiene predictibilidad en la recuperación y ha demostrado mayor rapidez en la recuperación asociado a agentes anestésicos volátiles y opioides.

En base a esto algunos autores han especulado en relación mejor costo-beneficio con estas técnicas.

INDUCCIÓN

Se emplea como inductor de técnicas inhaladas, balanceadas, ATIV o sedación consciente o inconsciente. Comparado con tiopental, midazolam y etomidato ha mostrado emersión más rápida[29].

MANTENIMIENTO

Se emplea en técnicas con O_2 al 100% y mezclas de O_2-N_2O habiéndose comparado con isoflurano. Demostrando que la técnica ATIV no es mejor que la balanceada. Sin embargo, la recuperación la reportan "más rápida y placentera con alta temprana de la unidad de recuperación" y sin empleo de agentes revertidores (vgr: flumazenil)[30].

Se ha comparado con tiopental en relación a costo beneficio se considera 1.4 a 1.7 veces más costoso, pero se argumenta que la recuperación breve es un factor que beneficia el costo-beneficio.

En el mantenimiento se ha estandarizado la práctica usando combinaciones con N_2O, halogenados, en bolos, en infusiones, o incluso en dispositivos de administración continua (bombas de infusión hasta sistemas computarizados (TCI).

Todo esto basado en la titulación del agente anestésico y mediante el empleo de los signos clínicos (patrones hemodinámicos y respiratorios) que se usan habitualmente como guía del mantenimiento anestésico. Pero actualmente el monitoreo con índice biespectral (BIS), índice del estado de paciente, narcotrend y entropía, registran modificaciones electroencefalográficas en la actividad cerebral cuando se asocian agentes hipnóticos, en contraste con los potenciales evocados auditivos (PEA) que dependen de la respuesta a la estimulación auditiva en tiempo e intensidad al administrar agentes hipnóticos han facilitado y mejorado la tasa de administración de fármacos, así como la creación de programas computarizados de infusión de agentes anestésicos basados en los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos de los agentes intravenosos.

Se ha comparado con los agentes halogenados novedosos (desflurano y sevoflurano) sin encontrar diferencias en el tiempo de recuperación aunque se ha comentado que el efecto pueda enmascararse por el empleo de coadyuvantes en estas técnicas (fentanyl, midazolam, dexmedetomidina, etc.).

Se ha reportado que la combinación de inducción de un agente intravenoso y mantenimiento con halogenado puede ser tan o igual de costoso que utilizar técnica intravenosa para inducción y mantenimiento[31].

Se ha comparado la inducción y mantenimiento con propofol y agentes inhalados demostrando que los tiempos de recuperación son similares, aunque produce dolor en la vena a la administración del mismo. Y hay reportes de que la función pulmonar se ve menos afectada con mantenimiento anestésico con propofol[32].

La inducción de anestesia con propofol es más rápida que la inhalatoria incluso en adultos a pesar de los coeficientes de partición sangre/gas. Se reporta menor irritación de vía aérea contra desflurano y al asociarse a N_2O los perfiles de recuperación son similares.

edigraphic.com

INFUSIONES CONTROLADAS O SISTEMAS COMPUTARIZADOS DE INFUSIÓN (SISTEMAS TCI)

El empleo de dispositivos de infusión por computadora (Graseby 3,500 con sistema Diprifusor) para el mantenimiento

de una concentración plasmática objetivo o blanco, derivado de parámetros farmacocinéticos poblacionales ha resultado con buenos niveles de sedación y mantenimiento en procedimientos diversos en más de 88% de los casos.

Existiendo en la literatura gran cantidad de estudios que enmarcan las ventajas de los sistemas computacionales con parámetros farmacológicos comparados con las prácticas manuales convencionales (bolos e infusión a gravedad).

Los modelos de 3 compartimentos basados en la concentración de fármaco después de una administración rápida no caracteriza el volumen central de distribución y se pueden administrar dosis que excedan la concentración objetivo con sistemas tradiciones o manuales; el sistema TCI basado en cinética poblacional incluida en el software produce desviaciones mínimas de la concentración objetivo y poca modificación de la respuesta clínica durante la infusión de un fármaco[33,34].

Se ha comparado la concentración plasmática de propofol con TCI para colocación de mascarilla laríngea siendo de 6 µg/ml y para la intubación orotraqueal 4 µg/ml[35].

La monitorización por métodos no invasivos del tipo de índice biespectral y/o potenciales evocados auditivos han demostrado ser de utilidad para evaluar el nivel de sedación y pérdida del estado de conciencia durante infusiones con propofol, sin embargo los PEA han mostrado mejor transición entre la conciencia e inconsciencia[36].

El método más simple y usado desde 1997 para medir la sedación e hipnosis inducida es el uso de índice biespectral, sin embargo la entrevista postoperatoria seguirá siendo el estándar para la evidencia de conciencia y despertar transoperatorio[37,38].

La combinación opioide-hipnótico ha sido evaluada con monitoreo cerebral, mostrando limitaciones en su uso, asociando los parámetros hemodinámicos como es el caso de narcotrend[39].

El empleo de infusiones computarizadas es una práctica utilizada en todo el mundo, tratando de compararlo como un "vaporizador intravenoso" que sienta las bases de administración automática de agentes anestésicos intravenosos. Y con esto los sistemas de administración de fármacos pretenden ser más exactos, confiables y predecibles, disminuyendo las dosis ineficaces o sobredosis de los medios manuales. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas requeridas durante el evento anestésico-quirúrgico tienen distintos valores y éstos deben ajustarse de acuerdo a la variabilidad farmacocinética y farmacodinámica de cada paciente y la magnitud del estímulo quirúrgico siendo imposible tratar de estandarizar el manejo del sistema de infusión computarizada, motivo por el que a pesar de ser una buena opción aún no se aprueba por la Food Drug Administration (FDA) en USA[40].

Struys et al ha desarrollado la tecnología para el manejo anestésico guiado por electroencefalografía procesada (EGADS), mediante un dispositivo de infusión y un programa computacional; donde la concentración de propofol se ajusta de acuerdo a la medición directa del BIS o PEA del paciente incorporado en un sistema de asa cerrada y que al compararse con la práctica manual ha demostrado menor consumo de agente anestésico, con mejoría en el perfil de recuperación[41].

Otra alternativa de este sistema es la administración por el paciente usando el modo sedación controlada por el paciente (0.7 mg/kg en intervalo de 3 minutos).

Se ha demostrado que la interacción entre medicación preanestésica debe ser tomada en cuenta al administrar infusiones controladas en algunos casos como en paciente senil, ya que la edad y los fármacos coadyuvantes para la inducción y mantenimiento anestésico con TCI debe ajustarse a cada paciente por la repercusión hemodinámica, ya que es un efecto netamente aditivo[42].

OBSTETRICIA

El primer reporte de propofol para cesárea electiva fue en 1989, comparando contra tiopental (4.5 mg ± 0.3 mg/kg) propofol (2.2 ± 0.3 mg/kg) asociado a isoflurano-N_2O apreciando que la valoración Apgar, contractilidad uterina, flujo sanguíneo uterino, sangrado quirúrgico y recuperación de la madre no fueron diferentes. Incluso con mejor grado de orientación con propofol[43].

Aunque en otros resultados se aprecia que es más efectivo contra la respuesta hipertensiva asociada al incremento de catecolaminas secundario a la intubación orotraqueal. Además cruza la placenta y hay reportes de que el Apgar puede modificarse así como la evaluación neuroconductual cuando se administran infusiones por tiempo prolongado o a dosis superiores de 150 µg/kg/min.

Se ha encontrado en leche materna pero en concentraciones menores que la efectuada durante la transferencia placentaria del propofol durante la inducción y mantenimiento. Siendo una buena opción cuando los barbitúricos se encuentren contraindicados[44].

UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

El objetivo de la sedación en UCI es mantener al paciente confortable, reduciendo la ansiedad, facilitar el sueño y minimizar la resistencia a la ventilación mecánica.

El nivel de sedación debe ajustarse de acuerdo a la condición clínica del paciente.

Así mismo, el agente sedante ideal debe tener mínimos efectos cardiovasculares y respiratorios, no influir con la biodegradación de otros medicamentos y eliminarse por vías alternas independientes de la función renal, pulmonar y hepática, corta eliminación, metabolitos inactivos.

Se aprobó desde 1993 para sedación en UCI, la primera publicación para este fin fue en 1987, donde 8 pacientes sedados durante 8 horas con 32 µg/kg/min quienes parecían estar confortables despertando cuando se les llamaba, pero respondían a estímulos táctiles y verbales (cp 1.9 µg/ml)[45].

Desde entonces se ha empleado con éxito en las UCI, ajustando las dosis de acuerdo a parámetros de hipnosis y los requerimientos deben ser empleados acorde a costo-beneficio; hay comparación con midazolam dado que en los tiempos de infusión ambas opciones son caras para el manejo en estas unidades. Lo ideal sería una técnica adecuada aprovechando la interacción de fármacos intravenosos acorde a las necesidades minimizando el riesgo de taquifilaxia, asociando opioides, relajantes neuromusculares y coadyuvantes. Se ha utilizado monitorización BIS en la UCI con aparentes buenos resultados.

LÍPIDOS

La fórmula lipídica del propofol debe ser tomada en cuenta durante la sedación continua, ya que la capacidad de eliminación de emulsiones grasas puede ser excesiva en rangos mayores 1-3 mg/kg/hora en las unidades de cuidados intensivos, al asociarse con alimentación parenteral grasa por la aparición de trastornos lipídicos e intolerancia grasa y evolucionar a falla orgánica múltiple.

El intralipid se elimina de la circulación similar a los quilomicrones con curva de eliminación bifásica (se ha demostrado que en ratas la fracción de eliminación de intralipid es casi el doble de individuos sanos).

Pueden presentarse cambios pronunciados en el patrón lipoproteico después de cirugía mayor y en pacientes críticos. Con lo que se contribuye a trastorno en la eliminación de lípidos exógenos en pacientes con falla renal, hepatitis fulminante, estados sépticos, pancreatitis, hipotiroidismo en combinación con hipertrigliceridemia. La albúmina previene la formación de complejos de ácidos grasos y lipoproteína lipasa, por lo que si hay concentraciones bajas de ésta se modifica la lipólisis de lípidos exógenos y acumula triglicéridos en circulación.

Es por esto que se requiere control de perfil lipídico y monitorización de los niveles en este tipo de pacientes.

SÍNDROME DE SOBRECARGA GRASA

Presentación aguda, fiebre, ictericia, irritabilidad, hemorragia espontánea, hiperlipidemia, taquipnea, náusea, cefalea, dolor abdominal, anemia, leucocitosis, transaminasas elevadas, hiperbilirrubinemia, fibrinógeno bajo, TPT y TP prolongados.

Debido a que la acumulación de lipoproteína lipasa se satura y la grasa se infunde más rápido de lo que se elimina. El paciente con insuficiencia renal aguda tiene disminuida la capacidad de eliminación de lípidos exógenos. Los pacientes críticos y con sepsis Gram-negativos al igual que el paciente con hepatopatía son de alto riesgo. La infusión de heparina disminuye la capacidad de eliminación grasa.

La administración de heparina origina aumento de ácidos grasos libres y puede competir con sitios de enlace de las proteínas aumentando la fracción de droga libre: diazepam 99%, fentanyl 85%, propofol 95%.

FALLA PULMONAR

Puede haber disminución de la presión de oxígeno asociado a hiperlipidemia con disminución dosis-dependiente en la capacidad de difusión y oxigenación arterial con incremento en presión arterial pulmonar durante la infusión de emulsiones grasas.

Así como desequilibrio en la ventilación/perfusión por aumento de prostaglandinas debido a que los ácidos grasos poliinsaturados en estas emulsiones grasas sirven de precursores a prostaglandinas. Esto ocasiona alteraciones en el tono vasomotor pulmonar.

Con esto la infusión lipídica puede interferir con la hemodinamia pulmonar y la regulación de la relación ventilación/perfusión que se encuentra aumentada por prostaglandinas vasodilatadoras inducidas por ácido linoleico, y si su carga es elevada para ser aclarada por las vías normales de PG1 y PG2 se sintetizan tromboxanos que empeoran la lesión aguda del pulmón.

Y si se asocia disminución en el aclaramiento de lípidos se incrementa la actividad de macrófagos afectando el sistema reticuloendotelial e inmunitario.

Los niveles de triglicéridos y ácidos grasos se elevan a dosis de propofol mayores de 6 mg/kg/h pudiendo interferir con la fisiología pulmonar. También se disminuye la producción de CO_2 en pacientes con hiperalimentación parenteral.

El paciente crítico puede afectar la tolerancia lipídica. En UCI los pacientes con alimentación parenteral más infusiones de propofol puede exceder la capacidad de eliminación de grasas exógenas ocasionando el síndrome de sobrecarga grasa[46].

Los agentes emulsificantes en propofol están compuestos de fosfolípidos y las emulsiones 10-20% tienen 12 g/litro de fosfolípidos. Se recomienda la dosis de infusión continua 3 gramos/kg/h.

Las emulsiones de propofol al 2% se han empleado en anestesia para inducción y mantenimiento anestésicos de moderada duración con buenos resultados, reportando la misma seguridad y perfil farmacocinético que la fórmula al 1%[46]. Y también han demostrado ser buena opción en las unidades de cuidados intensivos.

Existen emulsiones de propofol de bajo contenido de lípidos (ampofol/aquavan) para aplicarse como alternativa de la emulsión estándar de propofol sin mostrar cambios significativos en relación a velocidad de inducción, variables hemodinámicas intraoperatorias, valores EEG (BIS), recuperación, tiempo de apertura ocular y orientación, así como la satisfacción del paciente siendo equipotentes y con mayor dolor a la aplicación intravenosa. Pero aún no están disponibles en el país[47,48].

PROPOFOL Y AGENTES SEDANTES

La inhalación de N_2O antes de la inducción con propofol puede disminuir la dosis carga hasta 4% y disminuye el tiempo requerido para la inducción de anestesia[49]. Así mismo, tiene efecto sinérgico con benzodiazepinas y barbitúricos; la combinación midazolam + propofol reduce la dosis de último pero puede retrasar la recuperación.

Se sugiere que facilita la inhibición de la neurotransmisión mediada por el ácido alfa amino butírico con lo que se explicaría el sinergismo entre éstos (N_2O-esmolol).

La interacción propofol/ketamina no influye la velocidad del flujo sanguíneo medio cerebral y la respuesta cerebrovascular CO_2[50].

PROPOFOL Y OPIOIDES

Los opioides se usan como co-adyuvantes al reducir la dosis de agente inductor, suprimir la respuesta a la laringoscopía, intubación orotraqueal y mantenimiento anestésico.

Tienen efecto supraditivo pero la interacción puede adecuarse según las necesidades transoperatorias[51].

La interacción con infusiones de fentanyl que reducen los requerimientos de propofol necesario para prevenir el estímulo quirúrgico y la concentración óptima es de 1.4 a 2.0 ng/ml en cirugía ginecológica laparoscópica pero éstas tienen efecto "techo", que se valora en el tiempo de recuperación de la conciencia pero no en los requerimientos de analgesia postoperatoria de fentanyl[52] por lo que pueden emplearse como anestésicos únicos.

El fentanyl reduce la dosis de inducción del propofol y protege la respuesta IOT (igual que fentanyl), se ha demostrado que fentanyl+propofol+NO_2 disminuye la concentración de propofol para suprimir el movimiento provocado a la incisión. Se considera que la Cp adecuada puede variar entre 1.3-6 ng/ml[53].

La concentración óptima para obtener el efecto clínico, se afecta por la selección del opioide y la duración de la infusión.

Los opioides por sí solos son eficaces en disminuir la respuesta a estímulo nocivo y han demostrado sinergia potente con propofol y al monitorizarse con BIS y PEA, y cuando se aplican concentraciones mayores de propofol pueden producir valores menores de estos parámetros.

El propofol tiene el mejor perfil farmacocinético de los agentes intravenosos para mantenimiento debido a su rápido aclaramiento plasmático (30 ml/kilo/minuto) ya que esta diferencia hace que los demás se puedan acumular durante infusiones prolongadas.

Pero al combinarse con opioides mejora el componente hipnótico en anestesia total intravenosa.

El propofol y remifentanyl son estables en mezclas con jeringas de polipropileno y bolsas de polivinilcloruro entre 22.24 grados centígrados hasta 36 horas[54].

PROPOFOL MODIFICADO CON AGENTE ANTIMICROBIANO

Las prácticas no asépticas en su uso y almacenamiento pueden originar contaminación extrínseca por diversidad de microorganismos. Se ha reportado *Candida albicans* entre 6-16 horas. También los microfragmentos de vidrio al abrir la ampolleta pueden contaminar el contenido. Aunque hay autores que mencionan que contaminación entre midazolam y propofol es similar.

La lidocaína tiene propiedades antibacterianas a altas concentraciones habiéndose estudiado *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida albicans* sin modificaciones en las unidades formadoras de colonias y en disminución del dolor al aplicarlo por vía intravenosa[55].

La compatibilidad fisicoquímica de la mezcla de lidocaína y propofol ha mostrado que a dosis de 5 a 10 mg permanece estable pero en dosis de 20 ó 40 mg en relación al tiempo, puede producir modificaciones en la emulsión siendo un riesgo potencial de embolismo pulmonar[56].

Cuando se almacena en ampolletas abiertas la contaminación es alta, al agregar lidocaína o guardar las ampolletas a 12-14 grados *no* afecta el grado de contaminación excepto en las primeras horas, por lo que la mejor práctica es manejar este medicamento de manera aséptica en una sola jeringa que se use durante el procedimiento[57].

Se agrega edetato disódico como retardador de crecimiento bacteriano sin alterar la eficacia clínica, estabilidad y propiedades fisicoquímicas, disminuyendo la potencial contaminación ambiental aunque existen mezclas con metabisulfito disódico con el mismo fin y otra de lipuro para disminuir el dolor a la inyección.

El propofol causa dolor al administrarse intravenosamente en 28-90% de pacientes y se ha asociado pretratamiento de tiopental 0.5 mg/kg previo a dosis de inducción de propofol 1 minuto antes de su aplicación con lo que el dolor disminuye de manera considerable[58].

El propofol se usa en todo el mundo en todas las áreas relacionadas con anestesiología, siendo éste una opción

adecuada como agente intravenoso para inducción y mantenimiento de anestesia general y sedación, incluso una buena opción en paciente asmático. Su favorable perfil de recuperación es una buena alternativa cuando se requiere una pronta recuperación del estado de alerta.

Se ha considerado una buena opción costo-beneficio al disminuir los tiempos de recuperación disminuyendo la fuerza humana de trabajo en áreas como recuperación.

El propofol es capaz de producir fácilmente niveles controlables de sedación durante una gran variedad de procedimientos con o sin anestesia local o regional suplementaria. La sensación de bienestar es útil para la sedación consciente. Song ha demostrado la utilidad de emulsiones con bajo contenido lipídico para sedación consciente con buen efecto clínico[59]. A dosis bajas se asocia una recuperación rápida con mínimos efectos colaterales.

Si requiere amnesia y analgesia suplementaria necesitan pequeñas dosis de midazolam (2-3 mg), fentanyl (50-75 µg), alfentanyl (0.5-1 mg) sin afectar la recuperación o la frecuencia de efectos adversos.

Los sistemas de infusión computarizados y sedación controlada por el paciente son "novedosos" métodos de administración y con buena aceptación por el anestesiólogo y el paciente.

CONCLUSIONES

Para minimizar los efectos con la administración de propofol:

1. Hidratación previa a la administración de propofol.
2. Si se aplica en venas pequeñas la adición de lidocaína 5-10 mg o tiopental 0.5 mg/kg en la jeringa son buenas opciones.
3. Administrar en un tiempo de 30-60 segundos y si se cuenta con el monitoreo cerebral es mejor para adecuar la dosis en relación al efecto clínico deseado.
4. Al asociarse su administración con midazolam y opioides se debe reducir la dosis y ajustar su infusión en pacientes seniles, obstétricos, pediátricos y críticos.
5. La dosis debe adecuarse a cada paciente en virtud de la variabilidad farmacocinética interindividual en relación a los requerimientos anestésicos.
6. Al asociar analgesia preventiva (AINES, anestésicos locales, opioides) se ofrece una recuperación adecuada y agradable al paciente.
7. Técnicas estrictas de asepsia para el manejo de las ampolletas y jeringas. El producto ya viene preparado, pero es conveniente limpiar el cuello de la ampolleta con alcohol 70% considerando que la administración después de 6 horas no es recomendable. Y para terapia intensiva se considera hasta 12 horas. La frecuencia de contaminación por mal manejo de frascos es común, pero se sugiere que al abrir una ampolleta ésta debe cargarse en la jeringa y cubrir con capuchón para optimizar su empleo y minimizar el riesgo de contaminación.
8. Evitar al máximo el "síndrome del espagueti " que se presenta cuando la tubería intravenosa, cables, sensores, etc. del paciente se encuentran en desorden durante el evento anestésico. Por lo que se sugiere estar alerta para minimizar el riesgo de errores en la administración en líneas equivocadas.
9. Es conveniente tratar de medir aproximadamente la concentración plasmática de propofol en todo paciente que sea manejado con este medicamento, al final del procedimiento, con el objeto de evaluar la respuesta clínica, sin embargo en la práctica resulta difícil llevarlo a cabo porque se requiere de estudios cromatográficos líquidos y de gas o con fase sólida de microextracción[60].

Sin embargo, la dosificación racional de acuerdo al acto anestésico permite estimar un cálculo aproximado a través de una sencilla ecuación relacionada a *dosis total* (mg/kg), que sea dividida entre *horas de administración* (mg/kg/h), dividiendo posteriormente entre 60 minutos (mg/kg/min) y por último por el aclaramiento del propofol. Y con esto se puede obtener el valor de una concentración plasmática cercana a la estimada para el evento anestésico que se ha llevado a cabo, expresada en microgramos por mililitro (µg/ml).

Ejemplo: paciente de 60 kilogramos cirugía de 3.5 horas Cl: 30 ml/kg/min

Dosis total: 1,200 miligramos

Dosis por kilo: 20 miligramos/kilo

Dosis por kilo/hora: 5.7 miligramos/kilo/hora

Dosis por kilo/minuto 0.095 miligramos/kilo/minuto

Dosis entre aclaramiento: 0.0031 miligramos/militro ó 3.1 microgramos/militro

Sin embargo, en la práctica diaria en nuestro país, existe diversidad de opiniones en relación a su administración y cuidados en el empleo del mismo, por lo que la responsabilidad del médico anestesiólogo debe ir de la mano con la capacitación continua en función de los dispositivos y técnicas de administración de agentes intravenosos.

edigraphic.com

REFERENCIAS

1. Donati F. No substitute for the intravenous route. Anesthesiology 2001;94:1-2.
2. Yaksh T. A drug has to do what a drug has to do. Anesth Analg 1999;89:1075-77.
3. Kerssens CH. Awareness. Anaesthesiology 2003;99:570-5.
4. Ghoneim M. Drugs and Human Memory (part 1). Anesthesiology 2004;100:987-1002.
5. Biescas-Prat J. Análisis de la memoria implícita durante la hipnosis farmacológica con propofol. Rev Esp Anestesiol Reanim 2000;47:458-463.
6. Logginidou H. Propofol supress the cortical somatosensory evokated potential in rats. Anesthesiology 2003;97:1784-1788.
7. Bauillon T. Mixed-Effects modelling of the intrinsic ventilatory depressant potency of propofol in the non steady-state. Anesthesiology 2004;100:240-250.
8. Wang M. Comparison of intracarotid and intravenous propofol for electrocerebral silence in rabbits. Anesthesiology 2003;99:904-910.
9. Nagakawa T. The mechanism of propofol–mediated hyperpolarization of *in situ* rat mesenteric vascular smooth muscle. Anesth Analg 2003;97:1639-1645.
10. Ya Deu J. Inhibition by propofol of intracellular calcium mobilization in cultured mouse pituitary cells. Anesth Analg 2003;97:1325-1330.
11. Song H. The effect of propofol citotoxicity and apoptosis of hypopolysaccharide-treated mononuclear cells and lymphocytes. Anesth Analg 2004;98:1724-1728.
12. Kurita T. Influence of fluid infusion associated with high-volume blood loss on plasma propofol concentrations Anesthesiology 2004;100:871-876.
13. Davidowicz A. The role of human lungs in the biotransformation of propofol. Anesthesiology 2000;93:992-997.
14. Conti G. Propofol induces bronchodilatation in mechanically ventilated chronic obstructive pulmonary disease patients. Acta Anesthesiol Scan 1993;37:105-109.
15. Mosth J. Long-term sedation with propofol and green decoloration of the liver. Eur J Anesthesiol 1994;11:499-502.
16. De la Cruz JP. The effect of propofol on oxidative stress in platelets from surgical patients. Anesth Analg 1999;89:1050-1055.
17. Murphy PG. The antioxidant potential of propofol (2-6 diisopropilfenol). Br J Anesth 1992; 68:613-618.
18. Ostram PL. Is the antiemetic effect of the emulsion formulation of propofol due to lipid emulsion? Anesth Analg 1990;71:536-540.
19. Siiah M. Epidural morphine induced pruritus: propofol *versus* naloxona. Anesth Analg 1994;78:1110-1113.
20. Mazzanino A. Effects of propofol in patients of the status epilepticus of various origins: electroencephalographic analysis. Minerva Anestesiol 1994;64:A681-A685.
21. Tung A. Recovery from sep deprivation occurs during propofol anestesia. Anesthesiology 2004;100:1419-1426.
22. Meyers CJ. Comparison of the propofol and methohexital for deep sedation. J Oral Maxillofac Sur 1994;52:897.
23. Ferrari A. Comparison of propofol, midazolam and methohexital for sedation during retrobulbar and peribulbar block. J Clin Anesth 1992;4:93-96.
24. Mackenzie N. Propofol for intravenous sedation. Anaesth 1987;42:3-6.
25. Chortkoff BS. Concentrations of propofol and desfluorane that suppress response to commands in humans. Anesth Analg 1995;81:737-743.
26. Smith I. Propofol infusion during regional anesthesia: sedation amnesic and anxiolytic properties. Anesth Analg 1991;79:313-319.
27. Doze V. Comparison of propofol with metohexithal for outpatient anesthesia. Anesth Analg 1986;65:1189-1195.
28. Zacny JP. Assessing that behavioural effects and abuse potential of propofol bolus injections in healthy volunteers. Drug Alcohol Dep 1991;32:45-47.
29. Mc Clymont CA. Comparison of the effect of propofol or thiopentone on the incidence and severity of suxamethonium-induce myalgia. Anesth Intensive Care 1999;22:147-149.
30. Monedero P. Does propofol have advantages over midazolam and isofluorane? Comparative study of 2 total intravenous techniques using midazolam and propofol *versus* balanced anaesthesia with isoflourane. Rev Esp Anesth y Reanim 1994;41:156-164.
31. White P. Effects on recovery when isouflorane is used to supplement propofol and N_2O anaesthesia. Anesth Analg 1993;77:15-24.
32. Speicher A. Postoperative pulmonary function after lung surgery: total intravenous anesthesia with propofol in comparison to balanced anesthesia with isoflourane. Anaesthesisst 1995;44:265-273.
33. Egan T. Target-controlled infusions for intravenous anesthetics. Anesthesiology 2003;99:1039-1041.
34. Egan T. Target-controlled drug delivery. Anesthesiology 2003;99:1211-1219.
35. Casati A. The target plasma concentration of propofol required to place LMA *versus* cuffed oropharyngeal airway. Anesth Analg 1999;88:917-920.
36. Schraag S. The performance of electroencephalogram biespectral index and auditory evoked potential index to predict loss of consciousness during propofol infusion. Anesth Analg 1999;89:131-135.
37. Bonhomme V. Auditory steady state response and Biespectral index for assessing level of consciousness during propofol sedation and hypnosis. Anesth Analg 2000;91:1398-1403.
38. Krever S. Narcotrend index *versus* Biespectral index as electroencephalogram measures of anaesthesic drug effect during propofol anesthesia. Anesth Analg 2004;98:692-697.
39. Schmidt G. Narcotrend and Bis monitor are superior to classical EEG parameters for the assessment of anesthetic states during propofol-remifentanyl anesthesia. Anesthesiology 2003;99:1072-1078.
40. Avram M. Using front-end kinetics to optimize target-controlled drug infusions. Anesthesiology 2003;99:1078-1086.
41. Struyz M. Ability of Bis, autorregresive modelling with exogenous input-derived audithory evoked potentials and predicted propofol concentrations to measure patient responsiveness during anesthesia with propofol and remifentanyl. Anesthesiology 2003;99:802-812.
42. Olmos M. The combined effect of age and premedication on the propofol requirements for induction by target-controlled-infusions. Anesth Analg 2000;90:1157-1161.
43. Moore J. A comparison between propofol and thiopentone as induction agents in obstetric anaesthesia. Anaesthesia 1989;44:753-757.
44. Gin T. Pharmacokinetics of propofol in women undergoing elective cesarean section. Br J Anesth 1990;64:148-153.
45. Newman LH. Propofol infusion for sedation in intensive care. Anesthesia 1987;42:929-937.
46. Gottardis M. Effect of prolonged sedation with propofol on serum trygliceride and cholesterol concentrations. Br J Anaesth 1989;62:393-396.
47. Servin F. A comparison of 2% and 1% formulations of propofol for induction and maintenance of anaesthesia in surgery of moderate infusion. Anaesthesia 1997;52:1212-1229.

48. Song D. The pharmacodynamic effects of a lower lipid emulsion of propofol: A comparison with the standard propofol emulsion. Anesth Analg 2004;98:687-691.
49. Mei Ng Ju. Inhaling N_2O reduces the induction dose requirements of propofol. Anesth Analg 2000;90:1213-1216.
50. Sakai K. The effect of propofol with and without ketamine on human cerebral blood flow velocity and CO_2 response. Anesth Analg 2000;90:377-382.
51. Bouillon T. Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanyl regardering hypnosis, tolerance of laringoscopy, biespectral index and electroencephalographic approximate entropy. Anesthesiology 2004;100:1353-1372.
52. Iwakiri H. Effect site concentration of propofol for recovery of consciousness is virtually independent of fentanyl effect. Anesth Analg 2003;96:1651-1655.
53. Han T. The effects of plasma fentanyl concentration with propofol requirements emergence from anesthesia and postoperative analgesia in propofol-N_2O anesthesia. Anesth Analg 2000;90:1365-1371.
54. Stewart J. The stability of remifentanyl hydrochloride and propofol mixtures in polypropylene syringes and polyvinyl chloride bags at 22-24. Anesth Analg 2000;90:1450-1451.
55. Vidovich M. The effect of lidocaine on bacterial growth in propofol. Anesth Analg 1999;88:936-938.
56. Masaky Y. Physicochemical compatibility of propofol lidocaine mixture. Anesth Analg 2003:97:1646-1651.
57. Aydin OH. Bacterial contamination of propofol: The effects of temperature and lidocaine. Eur J Anesth 2002;19:455-458.
58. Agarwal A. Pretreatment with thiopental for prevention of pain associated with propofol injection. Anesth Analg 2004;98: 683-686.
59. Song D. Comparison of a lower-lipid propofol emulsion with the standard emulsion for sedation during monitored anesthesia care. Anesthesiology 2004;98:1072-1075.
60. Fujitu A. A simple method for detecting plasma propofol. Anesth Analg 2000;90:1452-1454.

edigraphic.com