



Revista Colombiana de Anestesiología

Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



Investigación científica y tecnológica

Inducción con propofol: infusión controlada por objetivo o manual. Un estudio observacional



Lourdes Ferreira Laso^{a,*}, Amanda López-Picado^b, Erika Olea de la Fuente^c, Ana Mendiguren Murua^c, Clara Sánchez-Castro^c, Lorena Pipaon Ruilope^c y César Valero-Martínez^c

^a Departamento de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del dolor, Hospital San Pedro, Logroño, España

^b Farmaceuta, Unidad de Investigación, Hospital Universitario de Araba, Vitoria, España

^c Departamento de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor, Hospital Universitario de Araba, Vitoria, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de febrero de 2016

Aceptado el 2 de junio de 2016

On-line el 25 de julio de 2016

Palabras clave:

Propofol

Anestesia

Estudio observacional

Periodo de recuperación de anestesia

Bombas de infusión

R E S U M E N

Antecedentes: Los sistemas de infusión controlada por objetivo (TCI) permiten la administración de fármacos para lograr una concentración en sangre de destino o sitio-efecto. Determinamos los tiempos de inducción y recuperación y la cantidad de fármacos que se usa con los sistemas TCI vs inducción manual.

Objetivo: Comprobar si la inducción de propofol en TCI y la infusión manual son 2 técnicas comparables.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo en el que 62 pacientes ASA I-II programados para cirugía electiva recibieron inducción manualmente o usando TCI. La inducción de anestesia se logró con remifentanilo (0,25 µg/kg/min) y propofol (inyección de bolo manual: 2 mg/kg, o concentración en sangre: 5 µg/ml con el sistema TCI [modelo de Marsh]) con dosis de mantenimiento de remifentanilo (0,15 µg/kg/min) y propofol (0,10 mg/kg/min manualmente o 2,5-4 µg/ml utilizando el sistema de TCI). En ambos grupos se utilizó bromuro de rocuronio (dosis de inducción y mantenimiento: 0,6 y 0,3 mg/kg, respectivamente) así como morfina (0,1 mg/kg) 45 min antes del final de la cirugía.

Medimos: tiempos medios de inducción, de mantenimiento y de recuperación; índice bispectral; frecuencia cardíaca; presión arterial; costes; inestabilidad hemodinámica, y despertar intraoperatorio. Un mes después se administró un cuestionario telefónico.

Resultados: La media de tiempo de inducción fue mayor en el grupo TCI que en el grupo manual (1,76 ± 0,94 vs. 0,9 ± 0,4 min; p < 0,001), pero la dosis total de propofol (TCI: 112,4 ± 60,9 vs manual: 133,8 ± 80,3 ml, p = 0,241) tendía a ser más pequeña y el tiempo de recuperación fue significativamente más corto (TCI: 7,48 ± 3,1 vs. manual: 10,3 ± 4,9 min) (p = 0,008) en el grupo TCI.

Conclusiones: La inducción de propofol en TCI es comparable a la infusión manual.

© 2016 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia: Hospital San Pedro, Calle Piqueras 98, 26006 Logroño, La Rioja, España.

Correo electrónico: mlferreiralaso@gmail.com (L. Ferreira Laso).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2016.06.002>

0120-3347/© 2016 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Manual vs. target-controlled infusion induction with propofol: An observational study

ABSTRACT

Keywords:

Propofol
Anesthesia
Observational study
Anesthesia recovery period
Infusion pumps

Background: Target-controlled infusion (TCI) systems allow the administration of drug to achieve a target blood or site-effect concentration. We determine induction and recovery times and the amount of drug used with TCI systems vs. manual induction.

Objective: To determine whether the induction of propofol TCI and manual infusion are two comparable techniques.

Methods: A retrospective observational study was conducted in which 62 ASA I-II patients scheduled for elective surgery received induction using TCI or manually. Anaesthetic induction was achieved with remifentanyl (0.25 µg/kg/min) and propofol (manual bolus injection: 2 mg/kg, or target blood concentration: 5 µg/ml with the TCI system [Marsh model]) with maintenance doses of remifentanyl (0.15 µg/kg/min) and propofol (manually 0.10 mg/kg/min or 2.5-4 µg/ml using the TCI system). In both groups, rocuronium bromide was used (induction and maintenance doses: 0.6 and 0.3 mg/kg, respectively) as was morphine (0.1 mg/kg) 45 min before the end of the surgery.

We measured: induction, operative and recovery mean times; bispectral index, heart rate, blood pressure, costs, haemodynamic instability, and intraoperative awareness. A telephone questionnaire was administered 1 month later.

Results: The mean induction time was longer in the TCI than the manual group (1.76 ± 0.94 vs. 0.9 ± 0.4 min; $P < .001$), but the total dose of propofol (TCI: 112.4 ± 60.9 vs. manual: 133.8 ± 80.3 ml, $P = .241$) tended to be smaller and the recovery time was significantly shorter (TCI: 7.48 ± 3.1 vs. manual: 10.3 ± 4.9 min) ($P = .008$).

Conclusions: Induction with propofol using TCI is similar to manually delivered propofol.

© 2016 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La inducción intravenosa de la anestesia puede llevarse a cabo usando varios métodos: infusión intravenosa intermitente, infusión intravenosa continua o usando sistemas de infusión controlada por objetivo (TCI). Estos sistemas TCI permiten la administración de fármacos para lograr una concentración sanguínea objetivo o en el sitio-efecto y la dosis es ajustada automáticamente por un computador. Los sistemas TCI ejecutan simulaciones farmacocinéticas y siguen algoritmos, lo que significa que el anestesiólogo solo debe ingresar los parámetros del paciente (edad, peso, altura y sexo) y la concentración objetivo de la droga dada: puede ser con TCI en el sitio efecto (concentración en el cerebro) o TCI en la sangre (concentración sanguínea objetivo)¹.

Hay varios modelos farmacocinéticos para el uso de propofol en TCI (Marsh, Schnider y Schuttler², entre otros) mientras que la infusión manual puede llevarse a cabo con o sin un bolo inicial, aunque sin bolo se tarda un largo tiempo en alcanzar el efecto hipnótico deseado (aproximadamente 4 o 5 vidas medias)¹. Existen monitores para controlar el nivel de anestesia (hipnosis) basados en el cálculo del índice bispectral (BIS) para ser usados durante la anestesia de rutina. Estos permiten que la titulación de las dosis de los medicamentos sea ajustada a niveles apropiados. El monitor de BIS es el único tipo de dispositivo que ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos para evaluar la profundidad anestésica con el fin de prevenir el despertar intraoperatorio³.

Este estudio fue diseñado para determinar los tiempos de inducción y recuperación, así como la cantidad de medicamento que se usa durante la inducción de propofol con sistemas TCI vs. la infusión manual.

Métodos y materiales

Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron 62 pacientes ASA I y II en total, en edades entre los 18 y 72 años, programados para cirugía electiva (general). La recolección de datos se efectuó desde el 1 de noviembre de 2010 hasta el 15 de enero de 2011. Fueron excluidos los pacientes que presentaban insuficiencia renal o hepática, problemas de abuso de alcohol u otras drogas, estaban sometidos a tratamiento crónico con opiáceos o eran obesos (IMC > 30). El comité de ética del Hospital Universitario de Araba emitió un dictamen favorable para la realización del estudio en el Hospital Universitario de Araba.

Los pacientes fueron monitorizados mediante electrocardiogramas y la medición de la frecuencia cardíaca, la presión arterial (no invasiva), el nivel de saturación de oxígeno y el dióxido de carbono al final de la espiración (EtCO₂), además de los valores del BIS. Cada uno de los grupos recibió inducción manual o con TCI, de acuerdo al criterio de los anestesiólogos. Cada grupo estaba bajo el cuidado de 2 anestesiólogos, que siempre fueron el mismo par de profesionales para todos los pacientes en el grupo. La bomba de infusión usada tanto en la

Tabla 1 – Comparación de los grupos por sexo, edad y peso

	Grupo TCI (n = 31)	Grupo infusión manual (n = 31)	p
Sexo (masculino/femenino)	14/17	15/16	0,799
Edad (años)	56,7 ± 15,5	60,8 ± 12,5	0,256
Peso (kg)	70,9 ± 12,7	67,9 ± 12,1	0,345

TCI: infusión controlada por objetivo.

Fuente: autores.

TCI como en la infusión manual fue el Braun Perfusor® Space Infusion System (Melsungen, Alemania).

Treinta minutos antes de la cirugía, todos los pacientes recibieron 7,5 mg de midazolam oral como medicación previa. La anestesia total intravenosa fue inducida en todos los pacientes usando propofol y remifentanilo. En el grupo con TCI se administró el propofol de acuerdo con el modelo farmacocinético de Marsh. Se indujo la anestesia con una concentración sanguínea objetivo de 5 µg/ml en el grupo TCI, mientras que a los pacientes del grupo de inducción manual se les administró 2 mg/kg en bolo. Las dosis de mantenimiento eran remifentanilo a 0,15 µg/kg/min y propofol a 0,1 mg/kg/min en el grupo de inducción manual y 2,5-4 µg/ml en el grupo TCI. La infusión se detuvo al final de la cirugía.

Se utilizó bromuro de rocuronio para la relajación muscular (dosis de inducción y mantenimiento de 0,6 y 0,3 mg/kg, respectivamente), mientras que para analgesia se administró 0,1 mg/kg de morfina 45 min antes del final del procedimiento quirúrgico. No se usaron agentes de reversión.

Después de remover el tubo endotraqueal, los pacientes fueron transferidos a la unidad de cuidados postanestésicos (UCPA) para seguimiento.

Variables

Se midieron los siguientes datos: tiempos medios para la inducción, cirugía y recuperación de la anestesia, así como el BIS, la frecuencia cardíaca, la presión arterial y si había o no despertar intraoperatorio. Se definió el tiempo de inducción como el periodo de tiempo entre la primera dosis del fármaco y el momento en que el BIS llegó a menos de 60. De forma similar, se definió el tiempo medio de recuperación de la anestesia como el periodo de tiempo para que el BIS alcanzara 60 después de la última dosis de propofol. Finalmente, se definió la hipotensión como una reducción del 20% o más de los niveles de base, y la bradicardia, como una frecuencia cardíaca inferior a 60 latidos por minuto.

Un mes después de la cirugía se llevó a cabo un cuestionario estructurado, siempre a cargo del mismo anestesiólogo del grupo de investigación, para evaluar la calidad del cuidado anestésico. El cuestionario consistía en 2 opciones de respuesta (sí/no). Las preguntas fueron si la anestesia había sido satisfactoria y si el paciente había tenido un episodio de despertar intraoperatorio.

Análisis estadístico

Las variables continuas fueron descritas utilizando medias, desviaciones estándar y rangos. Las variables cualitativas fueron descritas usando frecuencias y porcentajes. Los

datos fueron analizados usando la prueba t de Student y la prueba chi cuadrado para variables continuas y categóricas, respectivamente. El análisis estadístico se realizó usando IBM SPSS v. 20 con el nivel de significación estadística establecido en $p < 0,05$.

Resultados

Un total de 62 pacientes fueron incluidos en el análisis (31 en cada grupo). Ambos grupos tenían características generales similares (sexo, edad y peso), como se muestra en la tabla 1.

El tiempo quirúrgico promedio fue similar en ambos grupos: $130,7 \pm 69,7$ min y $144,9 \pm 98,7$ min para el grupo TCI y el grupo de inducción manual, respectivamente ($p = 0,514$). Por otra parte, encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) en el tiempo de inducción, que fue de $1,76 \pm 0,94$ min en el grupo TCI en comparación con $0,90 \pm 0,4$ min en el grupo de inducción manual. También encontramos diferencias en el tiempo de recuperación de la anestesia, que fue de $7,48 \pm 3,1$ y $10,3 \pm 4,9$ min en el grupo TCI y en el de inducción manual, respectivamente ($p = 0,008$). La tabla 2 muestra los resultados relativos al BIS y la frecuencia cardíaca en ambos grupos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de estas variables con las 2 técnicas. Las tablas 3 y 4 incluyen los datos correspondientes a la presión arterial sistólica y diastólica.

La cantidad total de propofol usada en el grupo TCI y de inducción manual fue $112,4 \pm 60,9$ y $133,8 \pm 80,3$ ml, respectivamente; la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,241$). En general, se detectaron 41 eventos adversos, de los cuales 27 (65,9%) estaban relacionados con hipotensión y 14 (34,1%) con bradicardia. En cuanto a la hipotensión, se presentaron 7 casos (22,6%) en el grupo TCI y los otros 20 (64,5%) en el grupo de inducción manual ($p = 0,437$), mientras que con bradicardia se presentaron 5 casos (16,1%) en el grupo TCI y los 9 restantes (29%) en el grupo de inducción manual ($p = 0,224$).

Cuestionario

De los 62 pacientes que participaron en el estudio, conseguimos contactar a 24 pacientes (74,1%) de cada grupo. Todos los que completaron el cuestionario ($n = 48$) manifestaron que la anestesia fue satisfactoria, y ninguno informó despertar intraoperatorio.

Discusión

La TCI con propofol es una alternativa a la inducción manual tradicional⁴⁻⁶. Se han publicado muchos estudios usando

Tabla 2 – Comparación del índice bispectral (BIS) y la frecuencia cardiaca en TCI e inducción manual con los correspondientes valores de p

Método de inducción		BIS (min)	p	Frecuencia cardiaca (lpm)	p
Antes de la IE	TCI	93,8 ± 4,8	0,091	70,2 ± 15,0	0,333
	Manual	91,4 ± 6,3		73,8 ± 14,1	
Después de la IE	TCI	35,1 ± 9,2	0,618	64,7 ± 13,4	0,243
	Manual	38,1 ± 7,1		62,6 ± 10,0	
Al momento de la primera incisión	TCI	35,8 ± 8,7	0,264	61,6 ± 10,7	0,702
	Manual	38,1 ± 7,1		62,6 ± 10	
Una hora después	TCI	37,9 ± 6,9	0,960	63,8 ± 10,3	0,697
	Manual	37,8 ± 7,3		64,9 ± 11,9	
Después de la EE	TCI	83,6 ± 6,3	0,539	72,6 ± 9,4	0,766
	Manual	82,5 ± 6,5		71,7 ± 11,8	

EE: extubación endotraqueal; IE: intubación endotraqueal; TCI: infusión controlada por objetivo.

Fuente: autores.

Tabla 3 – Presión arterial sistólica (PAS) de los pacientes participantes

Método de inducción		PAS (mmHg)	p
Antes de la IE	TCI	130,8 ± 16,0	0,469
	Manual	127,1 ± 22,7	
Después de la IE	TCI	102,6 ± 3,2	0,876
	Manual	102,9 ± 15,7	
Al momento de la primera incisión	TCI	102,5 ± 14,0	0,913
	Manual	102,9 ± 15,7	
Una hora después	TCI	110,6 ± 20,1	0,784
	Manual	111,9 ± 14,8	
Después de la EE	TCI	129,3 ± 23,1	0,809
	Manual	127,9 ± 21,5	

EE: extubación endotraqueal; IE: intubación endotraqueal; TCI: infusión controlada por objetivo.

Fuente: autores.

Tabla 4 – Presión arterial diastólica (PAD) de los pacientes participantes

Método de inducción		PAD (mmHg)	p
Antes de la IE	TCI	73,9 ± 11,7	0,735
	Manual	72,8 ± 13,6	
Después de la IE	TCI	61,8 ± 13,4	0,905
	Manual	61,7 ± 10,5	
Al momento de la primera incisión	TCI	60,7 ± 10,0	0,699
	Manual	61,7 ± 10,5	
Una hora después	TCI	63,5 ± 11,3	0,109
	Manual	68,0 ± 9,1	
Después de la EE	TCI	90,4 ± 88,6	0,365
	Manual	75,4 ± 15,2	

EE: extubación endotraqueal; IE: intubación endotraqueal; TCI: infusión controlada por objetivo.

Fuente: autores.

sistemas de TCI⁷⁻¹⁴. Hasta el momento, sin embargo, no existen evidencias contundentes para recomendar el uso de TCI sobre la infusión manual para la inducción de propofol de acuerdo con un metaanálisis de Cochrane¹⁵. Si bien algunos estudios han demostrado mayor estabilidad hemodinámica^{16,17}, otros no lo han hecho¹⁸. Solo podrán hacerse recomendaciones a favor de uno de los dos métodos después de un análisis más exhaustivo con base en los datos de nuevos estudios.

En nuestro estudio se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de inducción y de recuperación de la anestesia. Específicamente, aunque en el

grupo TCI el tiempo de inducción fue mayor que en la infusión manual, el tiempo de recuperación de la anestesia fue más corto, una tendencia que ha sido reportada por otros autores¹⁹. Después de la administración intravenosa del fármaco hay un periodo de tiempo hasta el inicio del efecto clínico porque el flujo de sangre es la vía por la cual se alcanza el sitio efector. La velocidad del equilibrio sangre/cerebro es esencial en la administración de un fármaco en la práctica clínica. En la infusión manual podría ocurrir un efecto más rápido pero resultaría en un despertar más largo, debido a la predicción inexacta de la concentración de propofol en el sitio efecto, y no es posible mantener una concentración constante²⁰.

En ambos grupos, el opiáceo usado fue el remifentanilo, pues este agente de inducción no parece alterar los requerimientos de propofol en pacientes TCI²¹. Las dosis usadas fueron similares en ambos grupos para evitar una posible interferencia en nuestro estudio. Con relación al uso de propofol notamos que, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, el grupo TCI requirió menos de este agente hipnótico que el grupo que recibió infusión manual. Resultados similares han sido reportados recientemente por Müller et al.²². Esto contrasta con la revisión Cochrane¹⁵ llevada a cabo antes de estos estudios, en la que se encontró que se requiere una dosis más alta de propofol cuando se usa TCI en comparación con la infusión manual.

La monitorización de la anestesia usando el BIS durante la infusión de propofol puede resultar en una anestesia más segura¹⁹. En nuestro estudio, los valores del BIS antes de la intubación endotraqueal, después de la primera incisión quirúrgica, una hora después de la cirugía y después de la extubación endotraqueal fueron similares en ambos grupos. Las diferencias no fueron significativas.

El mayor problema con la inducción manual es la respuesta hemodinámica dependiente de la dosis¹. En nuestro estudio se detectaron más episodios de bradicardia e hipotensión en el grupo de inducción manual, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Los parámetros hemodinámicos de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial antes y después de la intubación endotraqueal, después de la primera incisión quirúrgica, una hora después del inicio de la cirugía y después de la extubación endotraqueal fueron similares en ambos grupos (no existieron diferencias significativas).

La administración de concentraciones más altas de propofol puede disminuir la probabilidad de despertar intraoperatorio. Sin embargo, también puede llevar a incrementar el riesgo de efectos secundarios hemodinámicos²³.

Con respecto a la calidad de la anestesia, no se encontraron diferencias entre los grupos que respondieron al cuestionario. Cabe destacar que no se presentaron episodios de despertar intraoperatorio con ninguna de las 2 técnicas.

Limitaciones

Es posible que el sesgo asociado con el uso de dispositivos TCI para propofol que usan el modo Marsh y consideran únicamente el peso pueda llevar a una sobredosis cuando es usado en pacientes obesos²⁴. El estudio observacional retrospectivo requiere, por lo general, una muestra más grande. El equipo no controla el factor del estudio, simplemente observa, mide y analiza. El sesgo de selección es un problema fundamental en los estudios retrospectivos. Evitarlo depende en gran medida del conocimiento del investigador sobre las fuentes del sesgo potencial. El diseño de un estudio observacional influye el poder estadístico; lo óptimo es tener el mismo número de observaciones en las 2 poblaciones que se comparan (siempre que las variaciones de las 2 poblaciones sean las mismas).

En nuestro estudio, todos los pacientes recibieron el mismo fármaco y la misma dosis antes de la cirugía (midazolam), así que la premedicación no fue un factor de confusión en obtener un efecto similar en la concentración de propofol en ambos grupos²⁵. Además, el sexo, la edad y el peso no podían ser

responsables de sesgo en el análisis, ya que los grupos estaban bien emparejados respecto a estas características.

En relación con el modelo farmacocinético, existen 2 modelos diferentes (Marsh y Schnider) para la administración de anestesia total intravenosa con propofol. Según un estudio reciente²⁶, ambos modelos farmacocinéticos son equivalentes en términos de estabilidad y profundidad de la anestesia.

En conclusión, la inducción con propofol usando TCI es similar a la infusión manual, aunque el tiempo de recuperación de la anestesia fue más corto de manera estadísticamente significativa en el grupo TCI.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

No se recibió financiación externa.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

REFERENCIAS

1. Abad A. Sistema de infusión. En: Aguilera L, Abad A, editores. Anestesia total intravenosa. Principios básicos. Madrid: SA de Litografía; 2009. p. 87-102.
2. Masuki K, Upton RN, Doufas AG, Coetzee JF, Kazama T, Mortier EP, et al. The performance of compartmental and physiologically based recirculatory pharmacokinetic models for propofol: A comparison using bolus, continuous, and target-controlled infusion data. *Anesth Analg*. 2010;111:368-79.
3. Reinoso-Barbero F. Despertar intraoperatorio en TIVA. En: Aguilera L, Abad A, editores. Anestesia total intravenosa. Principios básicos. Madrid: SA de Litografía; 2009. p. 241-57.
4. Crankshaw DP, Brown MJ, Bjorksten AR. A comparison of parametric and non-parametric approaches to target-controlled infusion of propofol. *Anaesth Intensive Care*. 2010;38:437-44.
5. Ihmsen H, Schraag S, Kreuer S, Bruhn J, Albrecht S. Target-controlled infusion. Clinical relevance and special features when using pharmacokinetic models. *Anaesthesist*. 2009;58:708-15.

6. Coskun D, Celebi H, Karaca G, Karabiyik L. Remifentanyl versus fentanyl compared in a target-controlled infusion of propofol anesthesia: Quality of anesthesia and recovery profile. *J Anesth.* 2010;24:373-9.
7. Troy AM, Huthinson RC, Easy WR, Kenney GN. Tracheal intubating conditions using propofol and remifentanyl target-controlled infusions. *Anaesthesia.* 2002;57:1204-7.
8. Passot S, Servin F, Allary R, Pascal J, Prades JM, Auboyer C, et al. Target-controlled versus manually-controlled infusion of propofol for direct laryngoscopy and bronchoscopy. *Anesth Analg.* 2002;94:1212-6.
9. Nathan N, Vial G, Benrhaïem M, Peyclit A, Feiss P. Induction with propofol target-concentration infusion vs 8% sevoflurane inhalation and alfentanil in hypertensive patients. *Anaesthesia.* 2001;56:251-7.
10. Servin FS. TCI compared with manually controlled infusion of propofol: A multicentre study. *Anaesthesia.* 1998;53 Suppl 1:82-6.
11. Russell D. Intravenous anaesthesia: Manual infusion schemes versus TCI systems. *Anaesthesia.* 1998;53 Suppl 1:42-5.
12. De Castro V, Godet G, Mencia G, Raux M, Coriat P. Target-controlled infusion for remifentanyl in vascular patients improves hemodynamics and decreases remifentanyl requirement. *Anesth Analg.* 2003;96:33-8.
13. Passot S, Servin F, Pascal J, Charret F, Auboyer C, Molliex S. A comparison of target- and manually-controlled infusion propofol and etomidate/desflurane anesthesia in elderly patients undergoing hip fracture surgery. *Anesth Analg.* 2005;100:1338-42.
14. Moerman AT, Herregods LL, de Vos MM, Mortier EP, Struys MM. Manual versus target-controlled infusion remifentanyl administration in spontaneously breathing patients. *Anesth Analg.* 2009;108:828-34.
15. Leslie K, Clavisi O, Hargrove J. Target-controlled infusion versus manually-controlled infusion of propofol for general anaesthesia or sedation in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;CD006059.
16. Sepúlveda P, Núñez G, Ramos M, Recart A. Comparación de la inducción anestésica rápida con sevoflurane frente a propofol controlada por ordenador a biofase (TCI efecto). *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2008;55:461-7.
17. Mayer J, Boldt J, Triem JG, Schellhaass A, Mengistu AM, Suttner S. Individual titration of propofol plasma target improves anaesthetic stability in patients undergoing major abdominal surgery: A comparison with manually controlled infusion. *Eur J Anaesthesiol.* 2008;25:741-7.
18. Breslin DS, Mirakhur RK, Reid JE, Kyle A. Manual versus target-controlled infusions of propofol. *Anaesthesia.* 2004;59:1059-63.
19. Chen G, Buell O, Gruenewald M, Fudickar A, Scholz J, Bein B. A comparison between target-controlled and manually controlled propofol infusions in patients undergoing routine surgical procedures. *Eur J Anaesthesiol.* 2009;26:928-35.
20. Sepúlveda PO, Mora X. Reevaluación del comportamiento del curso temporal del efecto de propofol descrito por el modelo farmacocinético de Schnider. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2012;59:542-8.
21. Wang LP, McLoughlin P, Paech MJ, Kurowski I, Brandon EL. Low and moderate remifentanyl infusion rates do not alter target-controlled infusion propofol concentrations necessary to maintain anesthesia as assessed by bispectral index monitoring. *Anesth Analg.* 2007;104:325-31.
22. Müller T, Ludwig A, Biro P. Two distinct application habits for propofol: An observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27:265-9.
23. Cowley NJ, Hutton P, Clutton-Brock TH. Assessment of the performance of the Marsh model in effect site mode for target controlled infusion of propofol during the maintenance phase of general anaesthesia in an unselected population of neurosurgical patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2013;30:627-32.
24. Tachibana N, Niiyama Y, Yamakage M. Evaluation of bias in predicted and measured propofol concentrations during target-controlled infusions in obese Japanese patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2014;31:701-7.
25. Olmos M, Ballester JA, Vidarte MA, Elizalde JL, Escobar A. The combined effect of age and premedication on the propofol requirements for induction by target-controlled infusion. *Anesth Analg.* 2000;90:1157-61.
26. Mosquera OL, Cárdenas A, Botero DA, Yepes A, Oliveros H, Henao R, et al. Ensayo clínico cruzado y aleatorizado para comparar 2 modelos farmacocinéticos de propofol usando índices de entropía. *Rev Colomb Anestesiología.* 2016;44:193-200.