



Revista Colombiana de Anestesiología

Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



Investigación científica y tecnológica

Remifentanilo versus propofol con infusión controlada a objetivo en sitio efecto para la sedación de pacientes durante procedimientos endoscópicos gastrointestinales: ensayo clínico controlado aleatorizado

Luis Muñoz^{a,*}, Jimmy J. Arévalo^b, Luis E. Reyes^c, Carlos Enrique Balaguera^d
y Grupo de Investigación Deorum Opus[◇]

^a Instructor Asociado, Servicio de Anestesiología y Reanimación, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José, Bogotá, Colombia

^b Instructor Asistente, División de Investigaciones, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

^c Profesor Titular, Servicio de Anestesiología y Reanimación, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José, Bogotá, Colombia

^d Residente tercer año de Anestesiología y Reanimación, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de julio de 2012

Aceptado el 12 de noviembre de 2012

On-line el 12 de abril de 2013

Palabras clave:

Propofol

Endoscopia

Gastroenterología

Anestésicos intravenosos

Anestesia

R E S U M E N

Contexto: La administración de sedación con sistemas de infusión controlada a objetivo (TCI) podría ofrecer una alternativa segura para el manejo del malestar de los pacientes llevados a procedimientos endoscópicos gastrointestinales. Sin embargo, no se conoce qué medicamento de los disponibles para TCI es el más apropiado. El objetivo del estudio fue comparar remifentanilo y propofol en TCI para la sedación de pacientes durante procedimientos endoscópicos gastrointestinales.

Materiales y métodos: Sesenta y nueve pacientes que requerían un procedimiento endoscópico gastrointestinal fueron asignados aleatoriamente a recibir una TCI en sitio efecto (TCIe) de remifentanilo ($n = 30$) o propofol ($n = 39$). El desenlace primario fue la satisfacción del paciente. Los desenlaces secundarios incluyeron la satisfacción del gastroenterólogo, se compararon las proporciones de eventos adversos entre los 2 grupos (ocurrencia de arritmias cardíacas, depresión respiratoria leve, depresión respiratoria mayor, bradicardia, hipotensión, dolor, náuseas o vómitos, y ausencia de amnesia) y el nivel de consciencia. Número de registro retrospectivo: NCT01746641.

Resultados: Las medianas (rango) de satisfacción del paciente entre remifentanilo y propofol fueron 1 (1-2) y 2 (1-4), respectivamente (χ^2 , $p < 0,001$). Se encontraron diferencias en la ocurrencia de dolor durante el procedimiento (mediana 2 vs. 1, χ^2 , $p = 0,042$), náuseas o vómito (4 vs. 0, χ^2 , $p = 0,01$), y ausencia de amnesia (29 vs. 10, χ^2 , $p < 0,001$) entre remifentanilo y propofol, respectivamente. Para las otras variables estudiadas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

* Autor para correspondencia: Calle 10 N 18-75, Hospital de San José, Oficina de Anestesiología, Bogotá, Colombia. Tel.: oficina 3751940.

Correo electrónico: lamunoz@fucsahud.edu.co (L. Muñoz).

◇ Ver listado de coautores en la sección de Agradecimientos.

Conclusión: El propofol en TCIE parece ser un medicamento adecuado para la sedación de pacientes durante procedimientos endoscópicos gastrointestinales, y presentó menores efectos adversos y mayor satisfacción del paciente. Es probable que con la sinergia de estos 2 medicamentos se pudiera lograr disminuir aún más los efectos adversos.

© 2012 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Remifentanil vs. propofol controlled infusion for sedation of patients undergoing gastrointestinal endoscopic procedures: A clinical randomized controlled clinical trial

A B S T R A C T

Keywords:

Propofol
Endoscopy
Gastroenterology
Anesthetics Intravenous
Anesthesia

Background: Target controlled infusion (TCI) for the administration of anesthesia may provide a safe alternative for managing the discomfort of patients undergoing gastrointestinal endoscopic procedures. However, the most appropriate drug available for TCI is yet to be established. The objective of this trial was to compare remifentanil vs. propofol in TCI for sedating patients during GI endoscopy.

Materials and methods: Sixty-nine patients requiring GI endoscopies were randomly distributed to receive remifentanil ($n = 30$) or propofol ($n = 39$) TCI at the effect site (e). The primary outcome was patient's satisfaction. Secondary outcomes included the gastroenterologist satisfaction, comparison of the percentage of adverse events between the two groups (occurrence of arrhythmias, major respiratory depression, bradycardia, hypotension, pain, nausea or vomiting and absence of amnesia), and the level of awareness. Retrospective registration number is NCT01746641 at Clinicaltrials.gov.

Results: The mean (range) of patient satisfaction with remifentanil vs propofol was 1 (1-2) and 2 (1-4), respectively ($\chi^2, p < 0,001$). Pain during the procedure was found to differ between remifentanil and propofol (mean 2 vs. 1, $\chi^2, p = 0,042$), nausea or vomiting (4 vs. 0, $\chi^2, p = 0,01$), and absence of amnesia (29 vs. 10, $\chi^2, p < 0,001$), respectively. No statistically significant differences were found between the two groups.

Conclusion: Propofol in TCI seems to be an adequate agent for sedation of patients undergoing GI endoscopic procedures, with less adverse effects and higher patient satisfaction. Most likely, the combination of these two drugs may be synergistic and further reduce any adverse effects.

© 2012 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los sistemas de administración de anestésicos intravenosos conocidos como dispositivos de infusión controlada a objetivo (*target controlled infusion* [TCI]) pueden controlar sus concentraciones en el plasma o en sitio efecto. Desde su introducción a la práctica clínica en 1996¹ se han creado diferentes modelos farmacocinéticos para la simulación de la concentración esperada de estos medicamentos en el ser humano²⁻⁴. Se inició con la programación de los modelos de Marsh y Schnider⁵⁻⁷ para propofol, seguido de los modelos de Shafer y Scott⁸ para fentanilo, y por último el modelo de Minto⁹ para remifentanilo. Algunos autores han considerado que los modelos deben ser adaptados a algunos subgrupos de pacientes como los obesos, en quienes hay diferencias importantes en la distribución de los compartimentos corporales^{8,10}.

La práctica de la medicina requiere con frecuencia la realización de procedimientos que pueden causar dolor y ansiedad. La sedación para procedimientos clínicos reduce el malestar, el temor y los potenciales recuerdos desagradables asociados con dichos procedimientos y facilita su

realización¹¹. En el caso de endoscopias de vías digestivas, hay estudios que reportan el uso de sedación/analgesia controlada por el paciente con midazolam, fentanilo, propofol y remifentanilo en los que se han evaluado la satisfacción del paciente, el grado de sedación según escalas como la de Ramsay y la frecuencia de eventos adversos^{12,13}.

Los modelos TCI son utilizados con frecuencia para la administración de anestesia general¹⁴⁻¹⁷. Sin embargo, solo en pocos casos se ha reportado su uso para brindar analgesia y/o sedación para procedimientos endoscópicos de vías aéreas, y en nuestro conocimiento no se ha reportado su uso en procedimientos endoscópicos de vías digestivas¹⁸⁻²². De especial interés es el uso de los modelos TCI en situaciones donde se requiera permitir al paciente ventilación espontánea y en aquellos con un estado crítico de salud. Un estudio donde se empleó TCI de remifentanilo para sedación durante broncoscopia de fibra óptica flexible en pacientes críticamente enfermos sugiere que se trata de una técnica de sedación segura y efectiva en este tipo de pacientes²³. Otro estudio comparó TCI de propofol guiado por monitor de índice bispectral contra infusión manual para procedimientos odontológicos y encontró que la infusión con TCI es útil y segura en pacientes

con retardo mental²⁴. Y diferentes estudios han evaluado el uso de TCI para intubación con fibrobroncoscopio en el paciente despierto^{22,25-27}.

La administración de sedación con sistemas de TCI podría ofrecer una alternativa segura para el manejo del malestar de los pacientes llevados a procedimientos endoscópicos gastrointestinales. Sin embargo, no se conoce cuál medicamento de los disponibles para TCI es el más apropiado. El objetivo del estudio fue comparar remifentanilo y propofol en TCI para la sedación de pacientes durante procedimientos endoscópicos gastrointestinales.

Materiales y métodos

Diseño

Ensayo clínico controlado aleatorizado. Se comparó mediante diseño paralelo y de superioridad el remifentanilo y el propofol administrados mediante TCI para la sedación de pacientes llevados a procedimientos endoscópicos gastrointestinales. Número de registro retrospectivo NCT01746641 en ClinicalTrials.gov.

Pacientes

Se seleccionaron pacientes de la consulta de gastroenterología para la realización de este estudio. Los criterios de inclusión fueron: paciente programado para realización programada de endoscopia de vías digestivas alta, baja o mixta en el Hospital de San José (Bogotá) entre enero y junio de 2010, edad entre 18 y 70 años, clasificación del estado físico de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA-PS) entre 1 y 3, y dar consentimiento informado por escrito. Se excluyeron pacientes con criterios de vía aérea difícil, mujeres embarazadas, pacientes con dolor crónico, consumidores crónicos de opiáceos o benzodiacepinas (≥ 3 meses), antecedente de alergia a alguno de los medicamentos estudiados o al huevo, consumidores de fármacos psicoactivos, fumadores (≥ 5 cigarrillos por semana en los últimos 3 meses) y pacientes con índice de masa corporal ≥ 30 .

Intervenciones

Asignación y aleatorización

Se incluyeron pacientes en forma consecutiva según el cumplimiento de los criterios de selección. Durante la fase de planificación del estudio se elaboró una lista numerada mediante la cual se asignaron con aleatorización simple empleando el comando RAND de Microsoft Excel 2010 los 2 tipos de sedación estudiados. La lista era conocida por el servicio de farmacia del hospital, que proporcionó los medicamentos para la realización del estudio, y era desconocida para los investigadores y el personal involucrado en la evaluación de los criterios de selección y administración de la sedación (anestesiólogo). La intervención era conocida por el anestesiólogo encargado de administrar la sedación una vez ingresado el paciente al estudio y entregada la medicación por farmacia. Se mantuvo el cegamiento del paciente y del investigador recolector de la información.

Procedimiento de sedación

Todos los pacientes fueron monitorizados en forma estándar con trazado electrocardiográfico continuo (DII), pulsioximetría y presión arterial no invasiva cada 3 min. Se estableció un acceso venoso con catéter 18 gauges y se suministró oxígeno suplementario por cánula nasal a 3 l/min.

Los pacientes fueron asignados a algunas de las siguientes 2 intervenciones: sedación con propofol o sedación con remifentanilo. El propofol y el remifentanilo fueron administrados en TCI en sitio efecto (TCIe) con los modelos de Marsh⁶ y Minto⁹, respectivamente. Según el modelo se tuvieron en cuenta variables del paciente como la edad, el sexo, el peso y la estatura. Todos los pacientes recibieron anestesia tópica (lidocaína gel 2% para procedimientos gastrointestinales bajos y lidocaína en spray 10% para procedimientos gastrointestinales altos). Las infusiones fueron iniciadas a 1 μ g/ml para propofol y 1 ng/ml para remifentanilo. Las dosis de propofol y remifentanilo fueron disminuidas en 0,5 μ g/ml y 0,5 ng/ml, respectivamente, según la ocurrencia de bradipnea (frecuencia respiratoria [FR] ≤ 8), apnea, desaturación (saturación de oxígeno [SO₂] $\leq 90\%$), hipotensión y bradicardia, según correspondiera, y aumentadas a iguales dosis según la ocurrencia de hipertensión (presión arterial media [PAM] > 80 mmHg) y taquicardia (frecuencia cardíaca [FC] > 90).

Desenlaces

El desenlace primario fue la satisfacción del paciente medida con una escala análoga del 1 al 4, representando las categorías excelente, buena, regular y mala, respectivamente. Los desenlaces secundarios incluyeron la satisfacción del gastroenterólogo (escala análoga), los eventos adversos (ocurrencia de arritmias cardíacas, depresión respiratoria leve, depresión respiratoria mayor, bradicardia, hipotensión, dolor, náuseas o vómitos, y ausencia de amnesia) y el nivel de consciencia.

Registro de datos clínicos

La sedación fue supervisada por un anestesiólogo, quien registró los datos de identificación del paciente, el sexo, la edad, el peso, la puntuación del estado físico de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA-PS), la indicación del procedimiento endoscópico (diagnóstica, terapéutica o mixta) y el tipo de procedimiento endoscópico (alto, bajo o mixto). Un evaluador independiente registró los valores basales de FC, FR, SO₂, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y PAM, y cada minuto se registró el nivel de consciencia con la escala Ramsay²⁸. Durante el procedimiento de sedación se registraron las dosis TCIe mínimas y máximas de remifentanilo o propofol, la duración del procedimiento endoscópico y la recuperación postsedación con la escala Aldrete.

La ocurrencia de depresión respiratoria (apnea ≥ 15 s) menor se definió como leve cuando respondía a la estimulación verbal y severa cuando requería soporte ventilatorio. Se registró bradicardia si la FC era ≤ 40 latidos/min para los pacientes que recibieron remifentanilo y ≤ 50 latidos/min para los que recibieron propofol²⁹. La hipotensión se definió como una PAM ≤ 55 mmHg o una disminución de la PAM del 30% de la basal.

Consideraciones éticas

El protocolo recibió la aprobación del Comité de Investigaciones de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud del 9 de noviembre de 2009 (acta n.º 197) y del Comité de Ética en Investigación con Seres Humanos del Hospital de San José del 4 de diciembre de 2009 (acta n.º 19). Los investigadores siguieron la declaración de Helsinki para experimentación en seres humanos durante la ejecución del estudio.

Tamaño de la muestra y análisis de datos

Se diseñó este ensayo clínico con una razón de asignación 1-1. Se decidió incluir 50 pacientes en cada brazo para obtener una probabilidad del 95% de encontrar una diferencia estadísticamente significativa en relación a la satisfacción (excelente) del paciente (objetivo primario) a un nivel de significación de 2 colas de 0,05, asumiendo que la diferencia de la respuesta entre los 2 tratamientos era del 25%. Sin embargo, el tamaño de muestra no fue alcanzado porque un evento adverso severo por uso de remifentanilo (depresión respiratoria severa) causó el truncamiento del estudio. Con el nuevo tamaño de muestra se recalculó el poder del estudio para detectar iguales diferencias para el objetivo primario, siendo del 80%.

Se empleó el paquete estadístico Stata 12 para el análisis de datos. Las dosis de remifentanilo y propofol fueron descritas con medidas de tendencia central y dispersión. Las diferencias entre los medicamentos para el nivel de sedación, la proporción de efectos adversos (ocurrencia de arritmias, depresión respiratoria leve, depresión respiratoria mayor, bradicardia, hipotensión, dolor, náuseas o vómitos, y ausencia de amnesia), el nivel de consciencia, y las satisfacciones del paciente y del gastroenterólogo fueron evaluadas con la prueba χ^2 de Pearson. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas si $p \leq 0,05$.

Resultados

El estudio fue suspendido en junio de 2010 con el paciente número 69 por la ocurrencia de depresión respiratoria severa en el último paciente aleatorizado al grupo de remifentanilo. En total, 30 pacientes fueron asignados al grupo de remifentanilo y 39 al grupo de propofol, y el análisis de los datos se realizó conforme a esta asignación. Las características de los

Tabla 1 – Características de los pacientes

Característica	Propofol (n = 39)	Remifentanilo (n = 30)
Hombre, n (%)	12 (52)	11 (48)
Edad, media (DE)	53 (16)	52 (16)
Peso, media (DE)	65 (11)	65 (13)
ASA-PS		
1	21 (54)	16 (53)
2	16 (41)	11 (37)
3	2 (5)	3 (10)
Indicación de la endoscopia		
Diagnóstica	16 (41)	13 (43)
Terapéutica	1 (3)	6 (20)
Mixta	22 (56)	11 (37)
Tipo de endoscopia		
Alta	17 (44)	14 (47)
Baja	18 (46)	16 (53)
Mixta	4 (10)	0
ASA-PS: puntuación del estado físico de la Sociedad Americana de Anestesiología; DE: desviación estándar.		

pacientes se describen en la tabla 1. No hubo pérdida de datos en el seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio.

Las medianas (rango) del puntuación de satisfacción del paciente para remifentanilo y propofol fueron 2 (1-4) y 1 (1-2), respectivamente (χ^2 , $p < 0,001$). Para la satisfacción del gastroenterólogo las medianas (rango) fueron 1 (1-3) y 1 (1-4), respectivamente ($p = 0,218$). Las puntuaciones de dolor de los grupos remifentanilo y propofol tuvieron una mediana (rango) de 1 (0-6) y 2 (0-9), respectivamente ($p = 0,042$).

La tabla 2 muestra los resultados de la prueba de diferencia de proporciones para las variables categóricas. Se presentaron arritmias en 1 (2,56%) paciente del grupo de propofol y en ningún paciente del grupo de remifentanilo ($p = 0,377$). Hubo depresión respiratoria leve en 5 (12,82%) pacientes del grupo de propofol y en 3 (10%) del grupo de remifentanilo ($p = 0,716$), y depresión respiratoria mayor en solo 1 (3,33%) paciente, que correspondía al grupo de remifentanilo ($p = 0,250$). No ocurrieron episodios de bradicardia en los pacientes, independientemente del grupo de asignación. Ocurrieron 2 (5,13%) casos de hipotensión con el uso de propofol y ninguno con el uso de remifentanilo ($p = 0,208$). Las náuseas y/o vómitos se presentaron en 4 (13,33%) pacientes del grupo de remifentanilo y en ninguno del grupo de propofol ($p = 0,018$). No

Tabla 2 – Diferencias de proporciones de efectos adversos entre propofol y remifentanilo (variables categóricas)

Efectos adversos	Estadístico de la prueba (Z)	EE de la diferencia $\times 10^2$	IC 95% para la diferencia de proporciones $\times 10^2$
Arritmias	0,88	2,53	-2,39;7,52
Depresión respiratoria menor	0,36	7,65	-12,19;17,83
Depresión respiratoria mayor	-1,15	3,27	-9,75;3,09
Bradicardia	^a	0	0;0
Hipotensión	1,26	3,53	-1,79;12,05
Náuseas o vómitos	-2,35*	6,20	-0,25;-1,16

EE: error estándar.

^a Aparece cuando el estadístico de la prueba no pudo ser calculado.

* $p \leq 0,05$.

manifestaron amnesia 10 (25,64%) pacientes del grupo de propofol y 29 (96,67%) pacientes del grupo de remifentanilo ($p < 0,001$).

Las TCIE de remifentanilo variaron entre 1 ng/ml y 4,5 ng/ml, con una mediana (rango) de dosis mínima de 2 (1-2) ng/ml y máxima de 3 (2,2-4,5) ng/ml. Las TCIE de propofol variaron entre 1,5 y 5 μ g/ml. Las medianas (rango) de Ramsay de remifentanilo y propofol fueron 2 (1-6) y 3 (1-4) (χ^2 , $p = 0,01$), respectivamente.

Discusión

La técnica para administrar anestésicos intravenosos para alcanzar un objetivo en el sitio efecto ha sido utilizada como base de la anestesia intravenosa total. Sin embargo, en la literatura no está descrita como técnica de analgesia y/o sedación para procedimientos endoscópicos. Los procedimientos fuera de salas de cirugía son cada día más frecuentes y se realizan junto con la intervención de un anestesiólogo, en algunos casos para brindar sedación y en otros para dar anestesia general, como es el caso de las resonancias magnéticas y procedimientos odontológicos.

La sedación se utiliza entre otros para procedimientos diagnósticos y terapéuticos endoscópicos de la vía aérea y del tracto gastrointestinal. En nuestro conocimiento, este es el primer estudio que reporta el uso de remifentanilo y propofol con modelo de infusión controlada a objetivo en sitio efecto para la sedación de pacientes durante procedimientos endoscópicos gastrointestinales.

Los estudios llevados a cabo con modelos TCI para procedimientos de sedación se han realizado con el objetivo de comparar condiciones brindadas por el propofol o el remifentanilo para el procedimiento endoscópico de la vía aérea, condiciones de intubación y postintubación, sin hallar diferencias entre los 2 fármacos²⁵.

Nuevamente se comparan los 2 fármacos en modo TCI con un ensayo clínico para la realización de intubación con fibrobroncoscopia, hallando mejores condiciones para la intubación con el remifentanilo y considerándolo un medicamento seguro en modo TCI para dicho procedimiento²². En nuestro estudio encontramos mayor satisfacción con el propofol a diferencia de los estudios previos y un evento adverso del remifentanilo dado por rigidez de la pared torácica que requirió manejo con ventilación mecánica no invasiva, llevando al investigador al truncamiento del estudio. Esta limitación nos obligó a recalcular el poder del estudio para el nuevo tamaño de muestra, obteniendo un valor del 80%. Otra limitación fue la imposibilidad para cegar al anestesiólogo, pero sí se cegó al encargado de recolectar la información, el médico interno miembro del servicio de gastroenterología.

El remifentanilo es un analgésico y sedante utilizado para el mantenimiento de la anestesia general y la sedación en la unidad de cuidados intensivos^{30,31}. Las propiedades descritas del propofol se ven reflejadas en los desenlaces a su favor como náuseas, vómito, amnesia y satisfacción del paciente. Llama la atención que el remifentanilo no supere al propofol en ocurrencia de dolor durante el procedimiento. Probablemente el efecto amnésico del propofol a su vez tenga efecto sobre episodios de dolor durante el procedimiento endoscópico. El

grupo de propofol no presentó eventos adversos hemodinámicos, a pesar de que uno de sus efectos es la disminución del gasto cardíaco y de la presión arterial³². Esta ausencia de los efectos deletéreos del propofol podría deberse a la baja dosis administrada, lo que podría darnos una idea del valor óptimo a administrar para estos procedimientos. Por el contrario, aun con bajas dosis de remifentanilo hubo manifestaciones como prurito, retención urinaria, náuseas y vómito³³.

El truncamiento de la inclusión de pacientes es la razón para tener grupos desiguales. No obstante, en la tabla 1 de características de los pacientes se observaron similitudes para ambos grupos.

Conclusiones

El propofol en TCI parece ser un medicamento adecuado para la sedación de pacientes durante procedimientos endoscópicos gastrointestinales, presentó menores efectos adversos y mayor satisfacción del paciente. El remifentanilo puede presentar efectos adversos indeseables severos que requieren la urgente intervención de expertos. Es probable que con la sinergia de estos 2 medicamentos se pudiera lograr disminuir aún más los efectos adversos.

Financiación

El estudio fue financiado con recursos del Servicio de Anestesiología del Hospital de San José, Bogotá, Colombia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer la colaboración los residentes del servicio de anestesiología por sus aportes en el proceso de recolección de la información: Dra. Ana Ruth Valencia, Dr. Juan Carlos Quintero, Dra. Diana Amaya, Dra. Mayra Cristina Figueredo Prada, Dr. Alfonso Ernesto Albornoz Pardo, Dr. Carlos Andrés Campo Montaña, Dr. Álvaro Miguel Jaimes Torres.

REFERENCIAS

1. Jaramillo-Magaña J. TCI (infusión controlada a objetivo) con propofol-fentanyl y cambios asociados en el índice bispectral en pacientes neuroquirúrgicos. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2012;35:26-39.
2. Schraag S, Flaschar J, Georgieff M. Target controlled infusion (TCI) — status and clinical perspectives. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2000;35:12-20.
3. Schraag S, Kreuer S, Bruhn J, Frenkel C, Albrecht S. Target-controlled infusion (TCI) — a concept with a future? State-of-the-art, treatment recommendations and a look into the future. *Anaesthesist*. 2008;57:223-30.
4. Masui 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.
5. Coetzee JF, Glen JB, Wium CA, Boshoff L. Pharmacokinetic model selection for target controlled infusions of propofol. Assessment of three parameter sets. *Anesthesiology*. 1995;82:1328-45.
 6. Struys MM, de Smet T, Depoorter B, Versichelen LF, Mortier EP, Dumortier FJ, et al. Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment-controlled target-controlled infusion for propofol. *Anesthesiology*. 2000;92:399-406.
 7. Coppens M, van Limmen JG, Schnider T, Wyler B, Bonte S, Dewaele F, et al. Study of the time course of the clinical effect of propofol compared with the time course of the predicted effect-site concentration: Performance of three pharmacokinetic-dynamic models. *Br J Anaesth*. 2010;104:452-8.
 8. Shibutani K, Inchiosa MA, Sawada K, Bairamian M. Accuracy of pharmacokinetic models for predicting plasma fentanyl concentrations in lean and obese surgical patients: Derivation of dosing weight («pharmacokinetic mass»). *Anesthesiology*. 2004;101:603-13.
 9. 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.
 10. Absalom AR, Mani V, de Smet T, Struys MM. Pharmacokinetic models for propofol — defining and illuminating the devil in the detail. *Br J Anaesth*. 2009;103:26-37.
 11. Green SM, Krauss B. Procedural sedation terminology: moving beyond «conscious sedation». *Ann Emerg Med*. 2002;39:433-5.
 12. Mazanikov M, Udd M, Kylänpää L, Mustonen H, Lindström O, Halttunen J, et al. Patient-controlled sedation for ERCP: A randomized double-blind comparison of alfentanil and remifentanyl. *Endoscopy*. 2012;44:487-92.
 13. Mandel JE, Tanner JW, Lichtenstein GR, Metz DC, Katzka DA, Ginsberg GG, et al. A randomized, controlled, double-blind trial of patient-controlled sedation with propofol/remifentanyl versus midazolam/fentanyl for colonoscopy. *Anesth Analg*. 2008;106:434-9.
 14. 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.
 15. Triem JG, Röhm KD, Boldt J, Piper SN. Comparison of a propofol-based anesthesia regimen using optimized-target-controlled-infusion (OTCI) and manually-controlled infusion (MCI) technique. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2006;41:150-5.
 16. Liu SH, Wei W, Ding GN, Ke JD, Hong FX, Tian M. Relationship between depth of anesthesia and effect-site concentration of propofol during induction with the target-controlled infusion technique in elderly patients. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122:935-40.
 17. 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.
 18. Van den Nieuwenhuyzen MC, Engbers FH, Vuyk J, Burm AG. Target-controlled infusion systems: Role in anaesthesia and analgesia. *Clin Pharmacokinet*. 2000;38:181-90.
 19. 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.
 20. Guarracino F, Lapolla F, Cariello C, Danella A, Doroni L, Baldassarri R, et al. Target controlled infusion: TCI. *Minerva Anesthesiol*. 2005;71:335-7.
 21. 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.
 22. Zhang X, He W, Wu X, Zhou X, Huang W, Feng X. TCI remifentanyl vs. TCI propofol for awake fiber-optic intubation with limited topical anesthesia. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2012;50:10-6.
 23. Chalumeau-Lemoine L, Stoclin A, Billard V, Laplanche A, Raynard B, Blot F. Flexible fiberoptic bronchoscopy and remifentanyl target-controlled infusion in ICU: A preliminary study. *Intensive Care Med*. 2013;39:53-8.
 24. Sakaguchi M, Higuchi H, Maeda S, Miyawaki T. Dental sedation for patients with intellectual disability: A prospective study of manual control versus bispectral index-guided target-controlled infusion of propofol. *J Clin Anesth*. 2011;23:636-42.
 25. Rai MR, Parry TM, Dombrovskis A, Warner OJ. Remifentanyl target-controlled infusion vs propofol target-controlled infusion for conscious sedation for awake fibreoptic intubation: A double-blinded randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2008;100:125-30.
 26. Clouzeau B, Bui HN, Guilhaon E, Grenouillet-Delacré M, Leger MS, Saghi T, et al. Fiberoptic bronchoscopy under noninvasive ventilation and propofol target-controlled infusion in hypoxemic patients. *Intensive Care Med*. 2011;37:1969-75.
 27. Motamed C, Salazar G. Awake fiberoptic intubation with target-controlled infusion of remifentanyl in emergency surgery. *J Opioid Manag*. 2010;6:11.
 28. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J*. 1974;22:656-9.
 29. Neumar RW, Otto CW, Link MS, Kronick SL, Shuster M, Callaway CW, et al. Part 8: Adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122 18 Suppl 3: S729-67.
 30. Cohen J, Royston D. Remifentanyl. *Curr Opin Crit Care*. 2001;7:227-31.
 31. Battershill AJ, Keating GM. Remifentanyl: A review of its analgesic and sedative use in the intensive care unit. *Drugs*. 2006;66:365-85.
 32. Ellett ML. A literature review of the safety and efficacy of using propofol for sedation in endoscopy. *Gastroenterol Nurs*. 2010;33:111-7.
 33. Servin FS, Billard V. Remifentanyl and other opioids. *Handb Exp Pharmacol*. 2008;182:283-311.