

11203
5529



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado e Investigación
Hospital Central Norte de Concentración
Nacional de Petroleos Mexicanos

EFFECTOS DEL PROPOFOL EN INFUSION CONTINUA
SOBRE LA TENSION ARTERIAL SISTEMICA,
FRECUENCIA CARDIACA Y FRECUENCIA
VENTILATORIA EN CIRUGIA CORTA
O AMBULATORIA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ANESTESIOLOGO
P R E S E N T A
DR. ISAIAS TELLEZ ESPINOSA



MEXICO, D. F.

1990

FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

INTRODUCCION	1
PROPOFOL	3
JUSTIFICACION	7
HIPOTESIS	8
OBJETIVO	9
UNIVERSO DE TRABAJO	10
DISEÑO DEL ESTUDIO	11
MATERIAL	12
METODOLOGIA	13
HOJA DE REGISTRO	15
LIMITE DE ESPACIO Y TIEMPO	16
ORGANIZACION	17
PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO	18
IMPLICACIONES ETICO-LEGALES	19
PLAN DE ANALISIS DE DATOS	20
FUENTE DE INFORMACION	21
RESULTADOS	22
CONCLUSION	26
RESUMEN	28
REFERENCIAS	29

INTRODUCCION

Durante algún tiempo se ha reconocido la necesidad de mejorar la calidad de la Anestesia, mediante la introducción de fármacos más eficaces y menos tóxicos y con el mejoramiento de las técnicas de la administración de los fármacos.

De esta necesidad surgió Propofol (2,6 diisopropilfenol; ICI -- 35,868), como un nuevo anestésico intravenoso con comienzo de acción rápido, corta duración de acción, ausencia de acumulación con la administración repetida y ausencia de efectos excitativos en la inducción y durante el mantenimiento y la recuperación.

Las propiedades del Propofol se aproximan a las del agente intravenoso ideal tanto para la inducción como para el mantenimiento de la anestesia.

Estudios realizados en animales y humanos demostraron que tenía un perfil anestésico adecuado.

La inyección intravenosa de Propofol por lo general es seguida por una reducción de la tensión arterial sistémica y hay pocos cambios en la frecuencia cardíaca, aunque podría observarse un pequeño aumento.

Así mismo, frecuentemente se observa un período de apnea.

La mayoría de estudios realizados para valorar los efectos cardiovasculares y respiratorios ocasionados por la administración

ón de Propofol en infusión continua, generalmente van acompañados de medicación preanestésica, lo cual en un momento dado, modifica la tensión arterial sistémica, la frecuencia cardíaca y la frecuencia ventilatoria, y por lo tanto, los cambios cardiovasculares y ventilatorios difieren mucho de lo que realmente sucede al administrar el medicamento sin la acción de otro fármaco. El presente protocolo de investigación tiene por objeto valorar los efectos del Propofol, administrado mediante infusión continua, sobre la tensión arterial sistémica, la frecuencia cardíaca y la frecuencia ventilatoria en pacientes sometidos a Cirugía corta o ambulatoria, manejados con anestesia regional o local y en los cuales no se administro medicación pre o transanestésica.

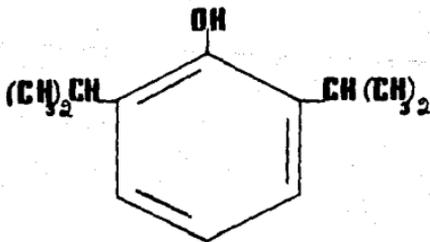
PROPOFOL

Propofol (2,6-diisopropilfenol), representa una nueva clase de agentes anestésicos intravenosos. Fig. 1.

El 2,6-diisopropilfenol (Propofol), tiene un peso molecular de 178.

A la temperatura ambiente, el Propofol es un líquido de incoloro a color amarillo paja pálido, ligeramente soluble en agua - (a 20°C). Tiene un pKa de 11 en el agua.

La fórmula contiene aceite de soya y fosfatido purificado de huevo y es isotónica. Tiene un pH neutro. Está disuelto en la fase oleosa de la emulsión que es dispersada a tamaño submicroscópico en la fase acuosa, para proporcionar un producto estable.



Después del descubrimiento de la actividad anestésica en una serie de alquilfenoles, el Propofol fue identificado como un agente que amerita evaluación adicional. (1) (2).

La preparación inicial de Propofol contenía 1% de Propofol - en 16% de Cremophor EL, y los estudios iniciales compararon - esta formulación con los agentes anestésicos Tiopental y Me- tohexital. (3).

La acción de Propofol es tanto de comienzo rápido como de corta duración. La dosis hipnótica media (DH50) fue estimada en ratones.

Propofol experimenta una rápida distribución y eliminación - lo cual facilita su uso como agente de inducción, y permite - una recuperación rápida, con claridad mental - una característica particularmente notable.

El perfil de concentración sanguínea tiene tres fases:

- 1.- distribución, $t_{1/2}$ 1. 1.8-4.1 minutos;
- 2.- eliminación metabólica, $t_{1/2}$ 2, 34-50 minutos.
- 3.- retorno del Propofol de un compartimiento profundo al - perfundido a la sangre, $t_{1/2}$ 3, 184-382 minutos.

El Propofol es un fármaco altamente lipófilo y se ha demostrado que después de una sola dosis de inducción (2.5 mg/kg) se distribuye rápidamente y extensamente de la sangre al cerebro y los tejidos.

Como resultado, los pacientes quedan inconscientes en aproximadamente 30 segundos.

La excreción fue principalmente en la orina, pero menos de -- 0.3% de la dosis fue excretado en formas intactas.

Los principales metabolitos fueron conjugados glucurónidos de Propofol y el quinol correspondiente.

McCollum y otros (24) establecieron la dosis del Propofol en 2.5 mg/kg, eficaz en la inducción de la anestesia en 95% de los pacientes.

Fahy y otros (33) han reportado cambios cardiovasculares y respiratorios ocasionados por la administración de Propofol en pacientes no premedicados. Así mismo, Briggs y White (30) advirtieron que se presentó apnea en 35% de los pacientes no premedicados después de la administración de 2.5 mg/kg de -- Propofol.

En un estudio en voluntarios realizado por Doenicke y otros (35), se midieron las concentraciones plasmáticas de histamina, las concentraciones de inmunoglobulinas, el componente C3-total del complemento y la conversión de C3 del complemento antes y después de la inducción de la anestesia con Propofol (2 mg/kg), sin observarse alteraciones compatibles con una propensión a producir reacciones anafilactoides.

Stark y otros (26), han evaluado la inocuidad y tolerancia -

del Propofol en casi 1500 pacientes que lo recibieron, concluyendo que es bien aceptado.

Sin embargo, en un programa de estudios clínicos revisado por el mismo autor de la evaluación de la tolerancia e inocuidad del Propofol, se reportan eventos que constituyen posibles reacciones adversas importantes.

Entre estos eventos adversos tenemos:

Edema periorbitario.

Regurgitación.

Muerte postoperatoria.

Hipotensión.

Pero cardíaco.

Status epileptico.

Acceso psicomotor.

Vértigo y deterioro auditivo.

En el periodo transcurrido desde la publicación de este artículo (18), los reportes ulteriores han concluido un caso de -- hipo, siete casos de hipotensión y dos muertes causadas por -- los padecimientos médicos subsyentes.

Así mismo, entre los eventos menores están algunos reportes de bradicardia transitoria de 40-50 latidos por minuto.

Hasta marzo de 1986, aproximadamente 4000 pacientes habían recibido Propofol. Llegando a nuestro País en 1987 para su uso.

JUSTIFICACION

El descubrimiento de la actividad anestésica en ratas del 2-6 di isopropilfenol;ICI 35,868 (Propofol),originó el análisis de una serie de más de 50 compuestos alquilfenoles,con propiedades anestésicas y debido a que mostró el mejor perfil farmacológico se seleccionó para anestesia en humanos.

Los estudios en el hombre,han demostrado que es un agente eficaz de inducción anestésica y que tiene gran valor en el mantenimiento de la anestesia por infusión o por inyecciones repetidas.

El Propofol es uno de los fármacos anestésicos intravenosos más recientes;posee buenas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas que lo acercan al anestésico intravenoso ideal.Diversos estudios sugieren que la infusión continua de Propofol ocasiona pocos cambios en la tensión arterial sistémica,la frecuencia cardíaca y la frecuencia ventilatoria.Sin embargo,dichos estudios se han acompañado de medicación a los pacientes,lo cual traduce cambios en mayor o menor grado sobre estas constantes.

El presente protocolo de investigación clínica pretende mostrar los efectos del Propofol,administrado por infusión continua sobre la tensión arterial sistémica,la frecuencia cardíaca y la frecuencia ventilatoria en pacientes sometidos a Cirugía corta o ambulatoria,manejados con anestesia regional o local y en los cuales no se administró medicación pre o transanestésica.

HIPOTESIS

Los efectos del Propofol sobre la tensión arterial sistémica, la frecuencia cardíaca y la frecuencia ventilatoria, administrado por infusión continua a pacientes sometidos a Cirugía corta o ambulatoria manejados con anestesia regional o local, son más -- confiables cuando no se administran medicamentos pre o transnestésicos.

OBJETIVO

El propósito del presente protocolo de investigación clínica es conocer con certeza los cambios ocasionados por el Propofol, fármaco de reciente introducción en el armamentario de la Anestesiología, sobre la tensión arterial sistémica, la frecuencia cardíaca y la frecuencia ventilatoria, administrado en infusión continua en Cirugía corta o ambulatoria, en la cual no se administró ningún medicamento pre o transanestésico que pudiere interferir con la medición de estas variables.

UNIVERSO DE TRABAJO

El presente protocolo de investigación clínica abarcará a 50 -
pacientes. La edad de los mismos fluctuara entre los 18 y 40 --
años y con un peso de 50 a 80 kilogramos.

Los pacientes serán controlados previamente por los médicos --
cirujanos en consulta externa del Hospital Central Norte de Co
ncentración Nacional de Petroleos Mexicanos.

Serán seleccionados aquellos pacientes que cuenten con exame--
nes preoperatorios dentro de límites normales, sin antecedentes
alérgicos, que no estén ingiriendo medicamento alguno, por lo --
menos dos semanas antes de su manejo quirúrgico y sin anteceda
ntes de enfermedades sistémicas.

En el caso de pacientes femeninas, que éstas no estén embara---
zadas.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Para el presente protocolo de investigación clínica, se tomarán en cuenta pacientes cuyas edades fluctúen entre los 18 y 40 años, clase ASA 1 E, programados para Cirugía corta o ambulatoria, los cuales serán manejados con anestesia regional o local, sin medicación pre o transanestésica, con exámenes de laboratorio dentro de límites normales. Los pacientes manejados con anestesia regional (BPD o BSD) recibirán la administración de 500 mililitros de solución salina al 0.9% antes de iniciar con el protocolo.

El sitio de infusión del medicamento se ubicará en el antebrazo.

Hora de aplicación: cinco minutos después de haber registrado las variables presión arterial sistémica, frecuencia cardíaca y frecuencia ventilatoria y previa monitorización.

En los pacientes manejados con anestesia regional (BPD o BSD), 10 minutos después de aplicada la dosis del anestésico y haber administrado 500 mililitros de solución salina al 0.9%.

Dosis: será de 3 mg/kg/h mediante infusión con solución de dexatrosa al 5% 250 mililitros y mediante macrogotero.

Se monitorizará la tensión arterial sistémica, la frecuencia cardíaca y la frecuencia ventilatoria cada 5 minutos hasta el fin del procedimiento. Los datos serán recolectados en la hoja de registro correspondiente. El número de pacientes a estudiar será de 50.

MATERIAL

El material a emplear será de tres tipos:

- 1.- Humano.
- 2.- Farmacológico.
- 3.- Instrumental.

1.- El material humano comprenderá 50 pacientes cuyas edades oscilen entre los 18 y 40 años; de estado físico ASA 1 E. Programados para Cirugía corta o ambulatoria, manejados con anestesia regional o local y sin medicación pre o -- transanestésica.

2.- Farmacológico:

1.- Propofol (2,6-diisopropilfenol; ICI 35,868), ampulas - de 20 mililitros conteniendo 200 miligramos del medicamento.

2.- Soluciones: Dextrose al 5% 250 mililitros.

3.- Instrumental:

1.- Cardioscopio.

2.- Dinamap.

3.- Reloj de pulso.

4.- Hojas de registro.

5.- Equipos para venoclisis con Bureta para control de - líquidos.

6.- Cateter radiopaco del número 18 con recubrimiento de teflon.

METODOLOGIA

Para el presente protocolo de investigación clínica, se estudiarán 50 pacientes, los cuales serán sometidos a Cirugía corta o ambulatoria y sin medicación pre o transanestésica. La edad de los pacientes fluctuara entre los 18 y 40 años. Todos los pacientes entraran en la clasificación de Estado Físico 1 adoptado por la Sociedad Americana de Anestesiología, ya que es un sistema uniforme y universal de clasificación del paciente.

El Estado Físico 1 consiste en que el paciente presenta sólo la patología quirúrgica y ninguna otra enfermedad o alteración general.

Todos los pacientes seleccionados para el estudio, serán controlados en la consulta externa con exámenes de laboratorio preoperatorios normales y programados para Cirugía electiva.

El manejo anestésico no variara en los pacientes. El fármaco en infusión será aplicado por el autor Dr. Ismael Téllez Espinosa cinco minutos después del monitoreo no invasivo a los pacientes (cardioscopio y Dinamap), y previa canalización.

Se utilizará el medicamento en infusión continua, diluido en 250 mililitros de solución de dextrosa al 5%. La media de administración será de 3 mg/kg/h a razón de 40 gotas por minuto.

Se monitorizara la tensión arterial sistémica, la frecuencia cardíaca y la frecuencia ventilatoria cada 5 minutos durante el procedimiento quirúrgico. Para recoger los resultados del estudio, se ha elaborado una hoja de registro.

Concluyendo; se eligieron 50 pacientes en un estudio abierto, cooperativo, clase ASA 1, sometidos a Cirugía corta o ambulatoria y sin medicación pre o transoperatoria.

LIMITE DE ESPACIO Y LIMITE DE TIEMPO

Límite de espacio.- El presente protocolo de investigación se efectuará en el Hospital Central Norte de Concentración Nacional de Petroleos Mexicanos.

Límite de tiempo.- Se efectuará a partir del mes de agosto de 1988 hasta la terminación del trabajo. Esto se logrará al reunir 50 pacientes sometidos a Cirugía corta o ambulatoria y manejados con Anestesia Regional o Local.

No se usará medicación pre o transanestésica.

ORGANIZACION

DIRECTOR: DR. GUILLERMO CASTILLO BECERRIL.
Médico Adscrito del Servicio de Anestesiología
del Hospital Central Norte de Concentración --
Nacional de PEMEX.
Coordinador del Curso de Postgrado de Anestesio
logía. Facultad de Medicina. División de Estudio
s de Postgrado e Investigación. U.N.A.M.

AUTOR: DR. ISAIAS TELLEZ ESPINOSA.
Residente del 3er. año en la Especialidad de --
Anestesiología. Hospital Central Norte de Concentr
ación Nacional de PEMEX.

PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO

Los gastos que origine el presente trabajo de investigación, serán cubiertos por el Hospital Central Norte de Concentración - Nacional de Petroleos Mexicanos y por el autor Dr. Issías Téllez Espinosa, esperando contar con la colaboración de las Autoridades de dicho Hospital.

IMPLICACIONES ETICO-LEGALES

La autorización será recabada en la hoja de consentimiento de ingreso al Hospital.

PLAN DE ANALISIS DE LOS DATOS

Se valorará el efecto que tiene el Propofol administrado por infusión continua, diluido en 250 mililitros de solución de dextrosa al 5%, a razón de 3 mg/kg/h a 40 gotas por minuto, sobre las constantes tensión arterial sistémica, frecuencia cardíaca y frecuencia ventilatoria.

Para la interpretación de los resultados obtenidos en la hoja de registro, se analizarán y representarán por medio de gráficas los cambios observados durante la administración del fármaco en estudio, así como sus efectos indeseables. Se compararán con los signos vitales considerados por la Organización Mundial de la Salud como normales.

FUENTES DE INFORMACION

- 1.- Biblioteca del Hospital Central Norte de Concentración Nacional de Petroleos Mexicanos.
- 2.- Biblioteca del Centro Médico La Raza.I.M.S.S.
- 3.- Biblioteca del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio-Chávez".
- 4.- Servicio de Consulta a Bancos de Información del Consejo - Nacional de Ciencia y Tecnología.

RESULTADOS

Se presentan los resultados de 50 pacientes en quienes se administró Propofol, 3 mg/kg/h en infusión continua, diluido en solución de dextrosa al 5% 250 mililitros y ha razón de 40 gotas por minuto. Los pacientes fueron sometidos a Cirugía corta o ambulatoria y manejados con anestesia local o regional. No se administró medicación pre o transanestésica. El grupo de pacientes fué comparable por edad, estado físico y duración del procedimiento quirúrgico (Cuadro 1).

Cuadro 1

Datos de los pacientes (media \pm desviación estandar)

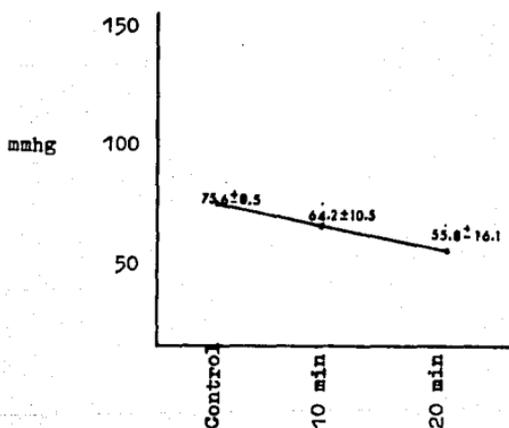
	n = 50
Edad	34.5 \pm 5.4
Sexo	F 30 M 20
Estado Físico	
1	50
Duración de infusión (min)	25.2 \pm 3

Se realizó análisis de varianze y pruebas T de Student para mu estres perieses y no perieses, considerando una p significativa menor de 0.05 (p 0.05).

La presión diastólica registró disminución significativa, con p menor de 0.05 entre el control (75.6 ± 8.5) y los 10 primeros minutos (64.2 ± 10.5), sin observarse cambio significativo entre los 10 primeros minutos y los 10 minutos siguientes -- (55.8 ± 16.1). Cuadro 2.

PRESION ARTERIAL DIASTOLICA

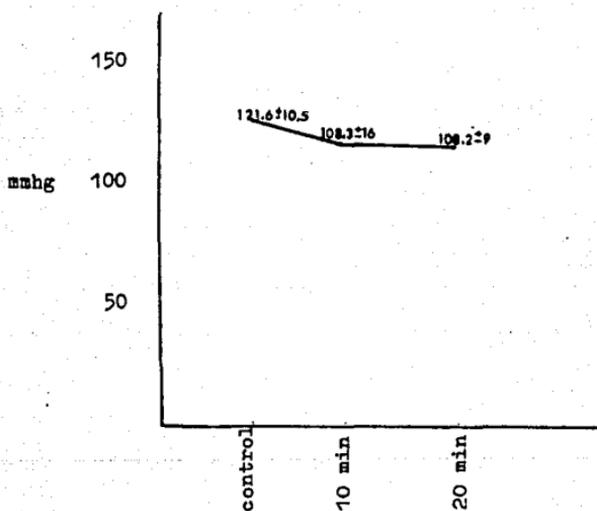
n = 50



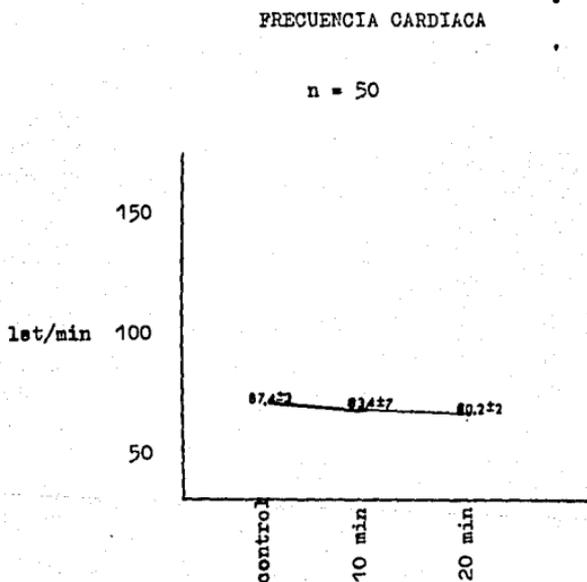
La presión arterial sistólica presentó una disminución significativa, con p menor de 0.05 entre el control (121.6 ± 10.5) y los 10 primeros minutos (108.3 ± 16), así como entre estos y los 10 minutos siguientes (108.2 ± 9). Cuadro 3.

PRESION ARTERIAL SISTOLICA

n=50



La frecuencia cardíaca sufrió una moderada elevación, no significativa y se presentó apenas en un paciente, que requirió de otro manejo anestésico, sin embargo también no fue significativo estadísticamente. Cuadro 4.



COMENTARIO

En este protocolo de investigación se valoran los efectos del Propofol sobre la tensión arterial sistémica, la frecuencia cardíaca y la frecuencia ventilatoria, administrando el fármaco en infusión continua en solución de dextrosa al 5% 250 mililitros, 3 mg/kg/h a razón de 40 gotas por minuto. Específicamente su correlación farmacológica que acompaña a la Cirugía corta o ambulatoria y sin medicación pre o transoperatoria.

El Propofol (2-6 diisopropilfenol), emulsión en aceite de soya y fosfolípidos de huevo, es el más nuevo de los agentes anestésicos intravenosos disponibles para uso clínico.

Las primeras investigaciones de las propiedades farmacológicas del ICI 35 868 se hicieron usando la fórmula que contenía el surfactante cremasol E-1.

La composición del Propofol en emulsión es similar al Intralipid (emulsión de grasa más ampliamente utilizada en el mundo para alimentación parenteral). Las partículas de grasa tienen las mismas propiedades que los quilomicrones y son utilizadas de la misma manera que la grasa de la dieta ordinaria enteral. Debido a que es un compuesto altamente lipofílico, el Propofol se distribuye rápida y extensamente de la sangre a los tejidos. La farmacocinética del compuesto después de una inyección en bolo se puede describir en un modelo de tres compartimientos con $T_{1/2}$ respectivos 2,9, 45 y 248 minutos.

El metabolismo del Propofol en el hombre ha sido estudiado después de una dosis intravenosa marcada con carbono 14. La mayoría de la dosis radiactiva (88% se excretó por la orina, mientras que las heces contenían menos del 2%, lo que sugiere que la excreción biliar del Propofol o sus metabolitos es una vía mínima de eliminación.

El Propofol es un agente anestésico intravenoso útil para la inducción de la anestesia, con rápido inicio de acción y efecto depresor cardiovascular y respiratorio.

Durante los primeros minutos después de administrado el medicamento se produce una disminución en la tensión arterial, acompañado de un aumento en la frecuencia cardíaca, lo cual indica que el Propofol modifica la respuesta normal barorrefleja, tiene un efecto directo sobre el miocardio o ambos fenómenos.

Con los resultados encontrados en nuestros pacientes se puede concluir que el Propofol (2-6 diisopropilfenol) ICI 35,868, es un agente anestésico intravenoso que produce depresión del sistema cardiovascular, con depresión respiratoria que se reflejó por apnea en un caso, lo cual no fue estadísticamente significativo. Su metabolismo y excreción lo hacen ideal para el mantenimiento de la anestesia, administrándolo en infusión continua, para lo cual se requerirán futuras evaluaciones en nuestro medio.

RESUMEN

Se valoró el efecto que tiene el Propofol administrado en infusión continua sobre las constantes: tensión arterial sistémica - frecuencia cardíaca y frecuencia ventilatoria, en pacientes sometidos a Cirugía corta o ambulatoria y en quienes no se administró medicación pre o transoperatoria.

Se estudiaron 50 pacientes con características similares en cuanto a Estado Físico, manejo anestésico y monitoreo no invasivo-transoperatorio. La edad de los pacientes varió de 18 a 40 años y a los cuales se les administró Propofol a dosis de 3 mg/kg/h en solución de dextrosa al 5% 250 mililitros a razón de 40 gotas por minuto.

Con lo anterior queda demostrado que el Propofol (2-6 diisopropilfenol) produce disminución significativa de la presión arterial sistémica, cambios en la frecuencia cardíaca y apnea.

REFERENCIAS

- 1.- James R, Glen JB. Synthesis, biological evaluation and preliminary structure-activity considerations of a series of alkylphenols as intravenous anaesthetic agents. *Journal of Medical Chemotherapy* 1980;23:1350.
- 2.- Glen JB. Studies on the Pharmacology of Injectable Anaesthetic Agents. 1982, PhD Thesis, University of Glasgow.
- 3.- Glen JB. Animal studies of the anaesthetic activity of ICI 35,868. *British Journal of Anaesthesia* 1980;52:731.
- 4.- Glen JB, Hunter SC. Pharmacology of an emulsion formulation of ICI 35,868. *British Journal of Anaesthesia* 18:819-1984.
- 5.- Glen JB, Hunter SC, Blackburn TP, Wood P. Interaction studies and other investigations of the pharmacology of propofol. *Postgraduate Medical Journal* 1985;61:7.
- 6.- Lambert A, Mitchell R, Robertson WR. Effect of propofol, thiopentone and etomidate on adrenal steroidogenesis in vitro. *British Journal of Anaesthesia* 1985;57:505.
- 7.- Schüttler J, Stoeckel H, Schwilden H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of propofol in volunteers and surgical patients. *Postgraduate Medical Journal* 1985;61 (Suppl 3):53.
- 8.- Cockshott ID. Propofol pharmacokinetics and metabolism -- an overview. *Postgraduate Medical Journal* 1985;61 (Suppl 3):45.
- 9.- Kay NH, Uppington J, Seer JW, Douglas EJ, Cockshott ID. Pharmacokinetics of propofol as an induction agent. *Postgraduate Medical Journal* 1985;61 (Suppl 3):55.
- 10.- Briggs LP, White M, Cockshott ID, Douglas EJ. The pharmacokinetics of propofol in female patients. *Postgraduate Medical Journal* 1985;61 (Suppl 3):58.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 11.- Simons PJ, Cockshott ID, Douglas EJ, Gordon EA, Hopkins K, Rowland M. Blood concentrations, metabolism and elimination after a subanaesthetic intravenous dose of ^{14}C -propofol to male volunteers. *Postgraduate Medical Journal* 1985;61 (Suppl 3):64.
 - 12.- Knell FJW, McKeen JP, An investigation of the pharmacokinetic profile of propofol after administration for induction and maintenance of anaesthesia by repeat bolus doses in patients having spinal anaesthetic block. *Postgraduate Medical Journal*, 1985;61 (SUPPL 3):60.
 - 13.- Cummings GC, Dixon J, Kay NH, et al. Dose requirements of ICI 35,868 in a new formulation for induction of anaesthesia. *Anaesthesia* 1984;39:1168.
 - 14.- Rolly G, Versichelen L, Huyghe L. Cumulative experience with propofol as an agent for the induction and maintenance of anaesthesia. *Postgraduate Medical Journal* 1985 61 (Suppl 3):96.
 - 15.- Rolly G, Versichelen L, Huyghe L, Mungroop H. Effect of speed of injection on induction of anaesthesia using propofol. *British Journal of Anaesthesia* 1985;57:743.
 - 16.- Grounds RM, Morgan M, Lumley J. Some studies on the properties of the intravenous anaesthetic, propofol - a review. *Postgraduate Medical Journal* 1985;61 (Suppl 3):90.
- MACKENZIE N, GRANT IS. PROPOFOL FOR INTRAVENOUS SEDATION. *ANAESTHESIA* 42;3-6, 1987.
- 17.- Briggs LP, White M. The effects of premedication on anaesthesia with propofol. *Postgraduate Medical Journal* 1985;61 (Suppl 3):35.
 - 18.- Ledingham IMcA, Watt I. Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients. *Lancet* 1983.

- 19.- Stark RD, Binks SM, Dutke VN, O'Connor KM, Arnstein EJA, Glen JB. A review of the safety and tolerance of propofol. *Postgraduate Medical Journal*; 61 (Suppl 3):152. --- 1985.
- 20.- Goodman NW, Carter JA, Black AMS. Some ventilatory studies as a sole anaesthetic agent. Preliminary studies. --- *Postgraduate Medical Journal* 1985; 61 (Suppl 3):21.
- 21.- Kay B. The anaesthesia and brain monitor (ABM). Concept and performance. *Acta Anaesthesiologica Belgica* 1984; 35 (Suppl):167.
- 22.- Yate PM, Maynard DE, Major E, Frank M, Verniquet AJW. The cerebral function analysing monitor: A study using bolus doses of ICI 35,868. *British Journal of Anaesthesia* - 1984; 56:1298P.
- 23.- Robinson FP, Patterson CC. Changes in liver function -- tests after propofol. *Postgraduate Medical Journal* -- 1985; 61 (Suppl):160.
- 24.- Sear JW, Uppington J, Kay NH. Haematological and biochemical changes during anaesthesia with propofol. *Postgraduate Medical Journal*. 1985; 61 (Suppl 3):165.
- 25.- Fellows JW, Bastow MD, Byrne AJ, Allison SP. Adrenocortical suppression in multiply injured patients; a complication of etomidate treatment. *British Medical Journal* 1985; 287:1835.
- 26.- De Groot PMRM, Ruys AHC, Van Egmond J, Booiij LHDJ, Crul-- JF. Propofol emulsion for total intravenous anaesthesia. *Postgraduate Medical Journal* 1985; 61 (Suppl 3):51.
- 27.- Gepts E, Claeys AM, Csmu F. Pharmacokinetics of propofol administered by continuous intravenous infusion in man. A preliminary report. *Postgraduate Medical Journal* --- 1985; 61 (Suppl 3):65.

- 28.- Patrick MR, Blair IJ, Feneck RO, Sebel FS. A comparison of the haemodynamic effects of propofol and thiopentone in patients with coronary artery disease. Postgraduate Medical Journal 1985;61 (Suppl 3):23.
- 29.- Nightingale P, Petts NV, Realy TEJ, Key B, McGuinness K. Induction of anaesthesia with propofol or thiopentone and -- interactions with suxamethonium, stracurium and vecuronium. Postgraduate Medical Journal 1985;61 (Suppl 3):31.
- 30.- Hilton P, Dev VJ, Major E. Effects of age and weight on intravenous anaesthesia with propofol and alfentanil. Postgraduate Medical Journal 1985;61 (Suppl 3):40.
- 31.- Mirskhur RK, Shepherd WFI. Intraocular pressure changes -- with propofol: comparison with thiopentone. Postgraduate Medical Journal 1985;61:41.
- 32.- Morcos WE, Payne JP. The induction of anaesthesia with Propofol compared in normal and renal failure patients. Postgraduate Medical Journal 1985;61:32.
- 33.- Cummings GC, Spence AA. Comparison of propofol in emulsion with 'Althesin' for induction of anaesthesia. British Journal of Anaesthesia 1985;57:234.
- 34.- Cundy JM, Arunassalam K. Use of an emulsion formulation of propofol in intravenous anaesthesia for termination pregnancy. Postgraduate Medical Journal. 1985;61:129.
- 35.- McLeod BJ, Walmsley AJ, Ponte J. Propofol for induction of cardiac anaesthesia. A pilot study. British Journal Anaesthesia 1985;57:822.