

Conceptos Farmacocinéticos en TIVA

Dr. Pablo Sepúlveda V.

Uno de los desafíos que enfrentamos los anestesiólogos es superar la variabilidad del efecto logrado con una dosis determinada de droga y así poder acercarnos a predecirlo en forma más cuantitativa. Muchas veces este efecto es deficitario (analgesia insuficiente, movilidad motora o hemodinámica, despertar intraoperatorio) o excesivo (bloqueo neuromuscular profundo, depresión respiratoria, despertar retardado, etc.) y **la forma de administrar las drogas para alcanzar un determinado nivel sanguíneo o en el sitio efector es de extrema relevancia.**

La primera forma de superar la variabilidad es alcanzar niveles estables en sangre y a partir de ese punto escalar o descender a otro estado de pseudo-equilibrio ajustando el requerimiento clínico. Llamamos estos momentos pseudo-equilibrios, porque sólo equilibraremos el compartimiento central manteniendo concentraciones estables y desde allí nuestro sitio de efecto. El sitio de efecto, nuestro verdadero objetivo, es absolutamente dependiente del pseudoequilibrio sanguíneo para mantener un efecto constante.

Para alcanzar un efecto debemos partir conociendo las llamadas concentraciones útiles para anestesia intravenosa. La **Cpss50 o concentración plasmática en estado estable** que produce el 50% del efecto máximo es un término farmacodinámico que nos habla de un índice de potencia, similar a la CAM de los agentes inhalados. Se ha logrado definir estas concentraciones basándose en distintos datos clínicos (ej. La pérdida de la conciencia, ausencia de movimiento ante estímulos, etc), objetivos EEG, o de la respuesta vegetativa (Cp-BAR).

El término **CE50 (concentración efectiva 50)**, se usa como índice de la relación concentración-efecto en cualquier momento (pseudo-equilibrios), sólo considerándose la concentración útil en el volumen central, y por consecuencia próxima al sitio efector. Es en realidad la que utilizamos en la clínica y sus valores deben ser conocidos por el anestesiólogo.¹

farmacocinetica de las drogas intravenosas

Una vez que inyectamos una droga en bolo o infusión rápida, se produce un alza veloz en la concentración del plasma. Luego esta sufre dos grandes procesos simultáneos que hacen decaer su concentración: una fase de distribución y una de eliminación. Estos procesos son simultáneos, pero el proceso predominante da nombre a la fase. Este proceso de decaimiento post bolo se puede expresar matemáticamente para *calcular* los niveles sanguíneos y relacionarlos con un efecto clínico buscado.

La masa de droga que alcanzará el cerebro dependerá de:

1. La cantidad de droga administrada: A mayor cantidad de droga mayor efecto hasta alcanzare el efecto máximo
2. La velocidad de inyección. A velocidades bajas de infusión hay más tiempo para el decaimiento por distribución y metabolismo, reduciendo la disponibilidad rápida de droga en cerebro.

3. Flujo regional. No todos los órganos se perfunden de igual forma, y si hay factores alterados como un débito cardíaco reducido, la latencia como la desaparición del efecto tomarán más tiempo. Sin embargo en ese caso la concentración cerebral puede eventualmente elevarse por efecto de redistribución de flujo por vasoconstricción periférica dando preferencia a órganos vitales.
4. Propiedades farmacocinéticas específicas de las drogas. Estas son por ejemplo el grado de unión a proteínas, la liposolubilidad y el grado de ionización. Todas estas condiciones pueden hacer cambiar la biodisponibilidad en determinado momento.

La fase de distribución

La fase de distribución, que predomina en el primer instante, tiene dos etapas primero rápida y luego una más lenta (Figura 1 y 2). Esta distribución es responsable de la caída rápida de una concentración de drogas a nivel cerebral y la posterior recuperación de la conciencia. Es el efecto tiopental, donde el paciente cae en sueño breve y se despierta rápido, por que el nivel plasmático y el cerebral disminuye rápidamente por efecto de la distribución a tejidos periféricos.

En el hombre, modelo complejo de distribución, se ha identificado a un modelo de dos o tres compartimentos para representar de mejor forma como se comportan las drogas en el organismo. Este modelo se relaciona con el flujo y los volúmenes ocupados por los tejidos, siendo una representación teórica y no tiene relación con órganos específicos (Figuras 3 y 4).

Las constantes (k) entre los compartimentos representan la relación matemática que gobierna la distribución entre los compartimentos. La cantidad de droga transferida entre dos compartimentos en cualquier momento es determinada no solo por estas constantes sino también por el gradiente de concentración entre estos compartimentos.

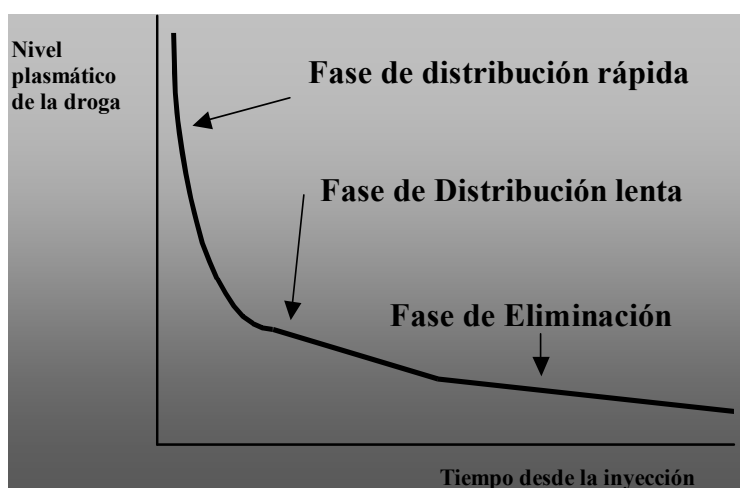


Figura 1. El decaimiento plasmático posterior a un bolo iv. Estos conceptos son modelos descriptivos y en realidad sólo nos muestran del mecanismo principal de decaimiento plasmático para cada fase, y poco nos dice de la duración clínica del efecto de una droga.

Una vez que las fases de distribución pierden predominancia, la fase de eliminación producto del metabolismo y la excreción se convierte en la principal forma de decaimiento plasmático. Una característica de esta fase es que una proporción relativa de droga en plasma y tejidos permanece constante. En anestesia el predominio de esta fase es rara vez vista en la clínica, por los grandes volúmenes de distribución que ocupan las drogas.

La figura 1 muestra el comportamiento de una droga en el plasma después de inyectar un bolo y está representada matemáticamente por la siguiente ecuación donde cada coeficiente fraccional representa una fase del decaimiento plasmático (figura 2)

$$CP(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Ce^{-\gamma t}$$

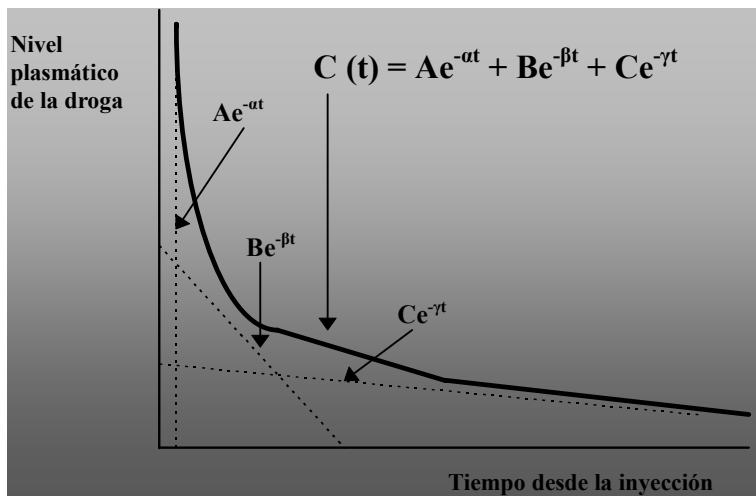


Figura 2 representación matemática del decaimiento plasmático posterior a un bolo

Las vidas medias de las distintas fases se pueden calcular dividiendo el log natural de 2 (0,693) por el exponente (α , β , γ). La vida media terminal, la más usada cuando hablamos de drogas intravenosas, representa la fase de eliminación o $T_{1/2} \beta$. Define el tiempo que tomará en decaer a un 50% la concentración después de superada la fase distributiva tras un bolo.

(Nota: β quedó como representante de la fase de eliminación por razones históricas de los modelos de dos compartimientos. En modelos de tres compartimientos correspondería a γ)

Ahora bien, este tiempo de decaimiento plasmático poco tiene que ver con el efecto clínico y menos aún en el contexto de anestias de duración diversa. Este concepto sólo representa el tiempo de caída de la concentración plasmática durante la fase de eliminación, y no tiene relación con las concentraciones efectivas (CE) útiles para predecir el fin de un efecto. Como veremos después, drogas que asumimos como de rápida recuperación tienen vidas medias terminales largas. Es el caso de tiopental tras un bolo único, con un efecto clínico de 5 minutos y una vida media terminal de 11 hrs. Por lo tanto ésta vida media terminal es sólo un antecedente más que nos ayuda a evaluar el decaimiento global, y el comportamiento de la droga en el plasma, pero no estrictamente en su efecto.

Mirando las demás vidas medias individuales vemos que solo la función global de la ecuación es útil en el contexto de un bolo único.

Como la comprensión de la ecuación y las vidas medias son difícil de interpretar, se ha intentado simplificar en base a parámetros como volúmenes de distribución y clearance de modelos de compartimentos o cajas negras. Aquí el clearance sistémico es la suma del metabolismo y la eliminación, y no tiene una base fisiológica con órganos determinados. Se pueden construir modelos matemáticos que representen las velocidades de aclaración y los volúmenes de distribución de cada fase del decaimiento de la concentración plasmática posterior a un bolo. Es quizás el modelo hidráulico el que mejor lo grafica (fig. 3). Aquí la transferencia de droga desde el compartimento central (representado aproximadamente por el plasma) hacia los compartimentos secundarios y vice-versa se lo compara a la conductancia. La salida irreversible del sistema representa el proceso de eliminación.

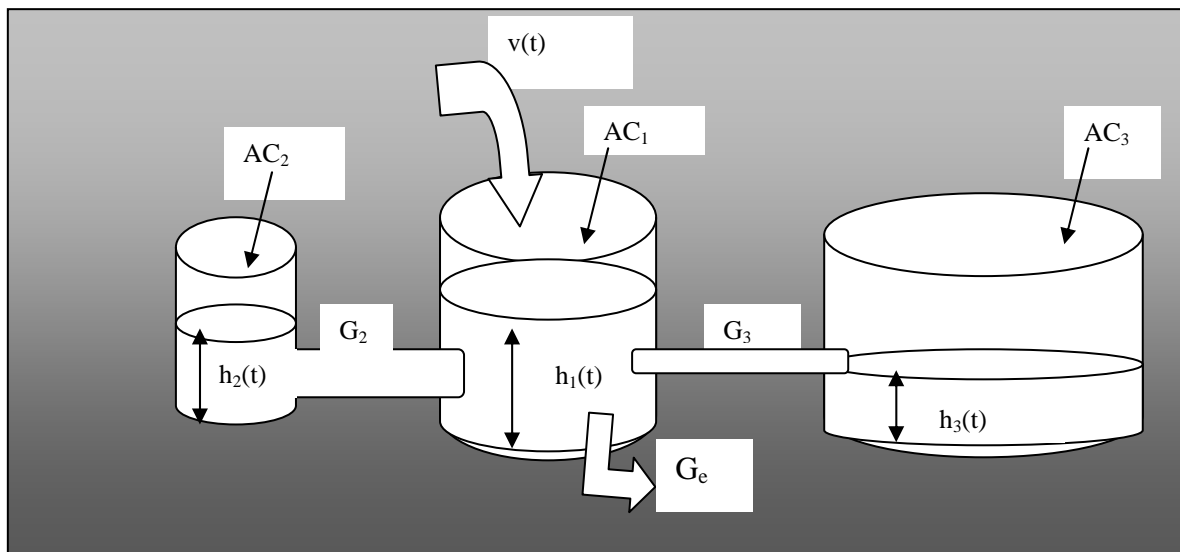
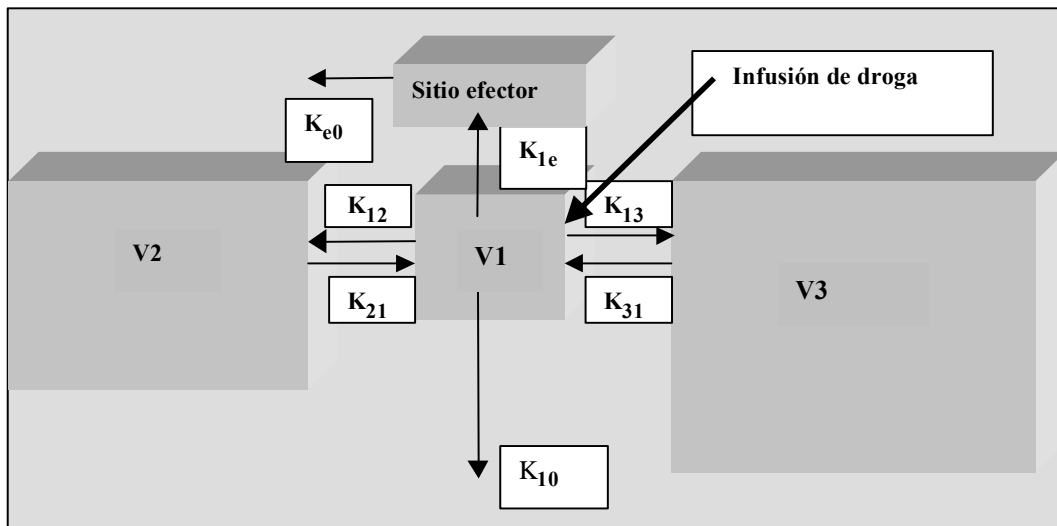


Fig. 3 El modelo hidráulico es análogo a un modelo farmacocinético multicompartmental. La altura h es análoga a la concentración plasmática de cada compartimento a distintos momentos t . Cada compartimento tiene un área cilíndrica AC que representa su volumen de distribución y G representa la conductancia de entrada y salida de cada compartimento, que en el modelo farmacocinético representa las constantes de transferencia k . G_e representa la eliminación irreversible del sistema. V es la velocidad de infusión.

El conocido concepto de $T_{1/2}$ de eliminación sólo será útil en modelos de un compartimento para representar el tiempo en el cual una droga disminuirá a la mitad de la concentración inicial después de un bolo, porque en modelos de un compartimento no hay distribución. En los modelos multicompartmentales usados en anestesia, los efectos de distribución tienen un efecto mucho más decisivo en los cambios de concentración plasmática en comparación con la eliminación. En estos modelos para anestesia, la vida media de eliminación, sólo representa una vida media marginal, que corresponde a la tercera fase de decaimiento dada exclusivamente por el clearance metabólico.

El efecto de distribución varía en magnitud y dirección dependiendo del gradiente entre los compartimentos, influyendo aquí también el volumen de distribución de cada droga, que hace variar la magnitud del efecto distributivo versus la eliminación, como veremos en los ejemplos posteriores.



La figura 4 representa el equilibrio del paso de droga en el modelo tricompartmental abierto. **Obsérvese que se agrega aquí el compartimento “sitio de efecto” para representar un compartimento clave, que está en directa relación con el compartimento central V1.** Cada compartimento tiene su constante de tiempo de transferencia de entrada y salida. **K_{12} representa la constante del V1 a V2 y K_{21} de V2 a V1. En el caso del sitio efector está representado por K_{1e} y K_{e0} , K que representa la eliminación desde el cerebro.**

Los modelos farmacocinéticos han permitido entender mejor el complejo sistema de comportamiento de una droga al ser administrado. Estos modelos compartimentales con más exponenciales (o más compartimentos) permiten describir mejor las situaciones con más confiabilidad pero complejizan la matemática y la exactitud en la definición de cada exponencial y coeficiente por separado. Por ello los modelos se reducen a dos o tres compartimientos.

De todas formas se están desarrollando modelos más fisiológicos o combinaciones, como los modelos redistributivos, que a futuro mejorarán la predictibilidad farmacocinética.

Volúmenes de distribución

El volumen de distribución V_d , es un volumen teórico, en el cual se distribuiría la droga al alcanzar el equilibrio con el plasma. Por eso drogas más lipofílicas tienen volúmenes de distribución mayores.

Aparte de conocer este volumen teórico de estado estable (V_{dss}), podemos también describir volúmenes de distribución intermedios entre el volumen inicial, en general representado por el plasma y el de estado estable. Estos volúmenes nacen de estabilizaciones parciales que sufre el proceso de decaimiento de la concentración plasmática a medida que se completan procesos de equilibrio de los distintos compartimentos. Se describen así un volumen de distribución inicial, de compartimento central, y de compartimentos secundario y terciario. Podremos calcular las concentraciones plasmáticas conociendo las constantes de transferencia desde el compartimento central a los otros compartimentos en distintos momentos después de un bolo. Para mantener niveles plasmáticos estables, deberemos infundir la cantidad de droga necesaria para cubrir este efecto de transferencia por unidad de tiempo.

El tiempo de efecto máximo y el Ke0

Todo anestesiólogo conoce que después de inyectar el hipnótico, el analgésico o el relajante neuromuscular debe esperar un tiempo antes de proceder a intubar. El concepto Ke0 se ha generado para explicar este retraso o histéresis entre el pico plasmático y la biofase o sitio efector en *el contexto de una infusión estable*. Corresponde a la constante de salida del compartimiento central, es decir a una **constante de eliminación del sitio de efecto**. No debe confundirse con la K de equilibrio entre volumen central y sitio de efecto k1e.

El origen del término Ke0 es por los estudios de von Newman a inicios del los años '70, donde estudiaba la concentración de procainamida en sangre y en saliva. El 0 proviene del "out" o salida de droga por el escupo del a saliva. Hoy se lea signa un 0 por se runa constante de salida.

El volumen del compartimiento efector es tan insignificante que la masa neta de transferencia del compartimiento central a este no puede ser cuantificada. El Ke0 es entonces un valor inferido comparando el comportamiento de la concentración plasmática con el efecto farmacodinámico medido con algún procesamiento EEG en el caso de hipnóticos y opioides o el neuroestimulo muscular en el caso de los relajantes musculares. No mediremos la concentración en cerebro, sino corelacionaremos con la concentración plasmática, basándonos en su efecto farmacodinámico.^{2,10} Cada modelo cinético tiene un Ke0 específico que se correlaciona con el grado de decaimiento en el tiempo y el efecto máximo. No podemos introducir valores de Ke0 obtenidos de estudios con distintas cinéticas.

El Ke0 es a la vez el recíproco del tiempo necesario para que la respuesta disminuya a un 63.2% del valor inicial, y su unidad es el minuto⁻¹. La ecuación que relaciona la concentración del sitio efector y del plasma es:

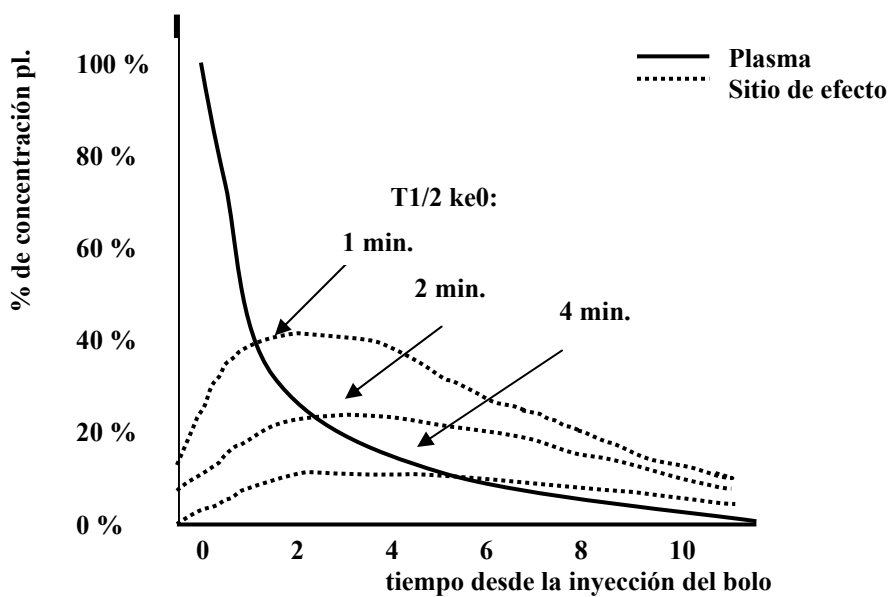
$$\frac{dC_e}{dt} = k_{e0}C_p - k_{e0}C_e$$

Ce es concentración en sitio de efecto, y Cp concentración en plasma. El Ke0 tiene gran influencia en la latencia del efecto, en el fin del efecto y en la dosis requerida.

Si mantenemos una concentración plasmática constante, el tiempo requerido por la biofase para alcanzar la mitad de la concentración plasmática es igual a la vida media del ke0 (0.693/ke0 (min)). El concepto **T½ Ke0** también **T½ de equilibrio al sitio efector** es un concepto que describe **el tiempo de equilibrio entre el compartimiento central y el cerebro a un 50%** en un proceso de primer orden, es decir, es proporcional al gradiente de concentración. Drogas con corto T½ Ke0 se equilibrarán antes con el cerebro y tendrán menor retardo en el inicio de su efecto clínico. Es el caso de remifentanil, alfentanil y propofol (T½ ke0= 1,3 min., 1,1 min. y 2 min. respectivamente).³

Después de un bolo el tiempo para alcanzar el efecto máximo en biofase será función de la farmacocinética plasmática y del Ke0. El inicio o el término del efecto es orientado por la concentración plasmática y, para mantener efectos constantes debemos mantener niveles constantes en el sitio efector, pero el efecto máximo dependerá tanto de la cinética como del Ke0. Esto se puede explicar si comparamos drogas con velocidad de decaimiento iguales, pero distinto Ke0 (fig.5). En este caso la droga con Ke0 grande, logrará rápido el equilibrio con plasma y decaerá también velozmente.

Si dos drogas tienen velocidad de decaimiento muy distinto, también se impactará sobre el tiempo de efecto máximo. Por ejemplo para drogas con un decaimiento muy rápido, el efecto máximo dependerá poco del Ke_0 (ej. adenosina); y a la inversa, drogas con Ke_0 grande ($T_{1/2} Ke_0$ corto) y decaimiento lento, el tiempo de efecto máximo dependerá más del Ke_0 (ej. pancuronio) que de la cinética porque el decaimiento impactará menos en el equilibrio plasma-biofase. En general para las drogas alfentanil, remifentanil, y propofol existe mucha correlación entre $T_{1/2} Ke_0$ y efecto máximo. En el caso de midazolam y fentanyl, el mayor impacto de la distribución, hace algo más corto el tiempo de efecto máximo que el $T_{1/2} Ke_0$. Pero en general en la anestesia intravenosa moderna podemos asociar en valores muy cercanos el $T_{1/2} Ke_0$ con tiempo de efecto máximo.



En la figura 5, se ven 3 drogas teóricas con idéntica cinética pero distintos $T_{1/2} ke_0$. Observe que el pico en biofase es más bajo en la droga de tiempos más largos, influido esto por el efecto de la distribución. Este efecto influye en la potencia relativa al uso de la droga en bolo.

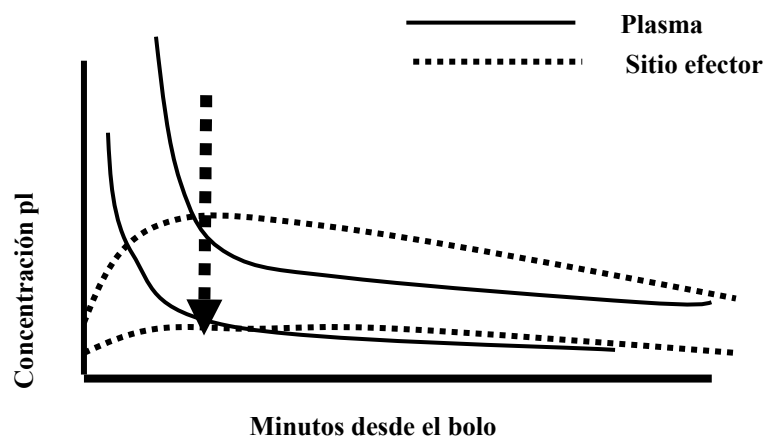
	Fentanyl	Alfentanil	Sufentanil	Remifentanil	Morfina	Propofol	Midazolam
$T_{1/2}Ke_0$ (min)	5.8	1.1	5.8	1.16	17.77	2.3	5.6

$T_{1/2}Ke_0$ de distintas drogas anestésicas (ref. Simulador TIVA-Trainer. Versión 6.5 Engbers, Sutcliffe, Kenny. www.eurosiva.com)

Para analizar el tiempo de equilibrio a sitio de efecto, se han utilizado distintos tipos de EEG procesados,⁴ donde se puede observar que los tiempos, por ejemplo, para fentanyl son 5.8 minutos y alfentanil de 1.1 min. La diferencia se debe fundamentalmente a que fentanyl sufre una significativa redistribución antes de lograr el equilibrio en el cerebro. Al tener tiempos de equilibrio tan distintos aparece un efecto interesante de discutir: ¡Las drogas se comportan de diferente forma si son inyectadas en bolo o infusión!

Los estudios de potencia de fentanyl vs. alfentanil en estado estable muestran relaciones de 60:1. Pero la relación de potencia después de un bolo al momento del efecto máximo muestra relaciones de 4:1 solamente. El tener un tiempo de equilibrio a sitio efector menor produce una menor disociación **quinético-dinámica**, es decir la concentración plasmática tiene más relación con el efecto clínico. Razones para que alfentanil alcance antes su efecto, son resultado del pequeño volumen de distribución, de la menor unión a proteínas, como de la menor ionización a pH fisiológico. 90% de alfentanil está no ionizado vs. 9% de fentanyl.

Podemos afirmar que drogas con $T_{1/2 K_{e0}}$ más breves a dosis equipotentes de estado estable, el efecto pico será mayor porque le afectará menos la redistribución periférica y, como para toda vida media, el momento del efecto pico será el mismo. Al momento del equilibrio la concentración será mayor y por lo tanto su efecto clínico. La histéresis entre el plasma y la biofase no debemos confundirla con el concepto de latencia. La latencia es el retardo en aparecer el efecto clínico, después de un bolo. La latencia será menor si utilizamos dosis mayores pero el tiempo de efecto máximo después de un bolo pequeño o grande será el mismo. A su vez la concentración máxima en el sitio de efecto corresponde a la concentración más alta lograda, según la masa e droga aportada, y según la relación dosis respuesta. Entonces para optimizar el uso de una droga cuantitativamente y cualitativamente, debemos definir nuestro objetivo plasmático e intentar hacer coincidir la latencia con el tiempo y el efecto máximo.



La figura 6 muestra que sucede con el decaimiento plasmático tras un bolo pequeño y uno grande, y el tiempo de efecto máximo de acción en sitio de efecto. Nótese que el tiempo de efecto máximo es el mismo, la latencia del efecto puede acortarse al dar un bolo grande siempre que no estemos en el techo de la relación concentración- efecto.

Otras drogas como Midazolam que tiene un $T_{1/2 K_{e0}}$ de 5,6 min. son drogas más complejas de manejar, ya que requieren tiempos de evaluación del efecto clínico de 4 a 6 min. antes de repetir otra dosis si fuera necesario. Lo lógico es utilizar fármacos con $T_{1/2 K_{e0}}$ más breves. Una droga con $T_{1/2 K_{e0}}$ largos ponen impacientes a cirujanos y anesthesiólogos, y la impaciencia llevará a repetir dosis anticipadamente pensando que la anterior no fue suficiente. Ello conducirá de seguro a la sobre dosificación.

Vida Media sensible al contexto

El concepto **T ½ sensible al contexto** acuñado por Hughes y colaboradores ⁵, es un término para describir el tiempo que requiere una droga para disminuir a la mitad su concentración plasmática después de suspender una **infusión de diferentes tiempos de duración**. Cada droga tendrá diferentes tiempos de decaimiento para infusiones de duraciones distintas. El calculo está basado en el decaimiento plasmático en un modelo multicompartamental y en infusiones de duración variable. Combina el efecto de distribución y metabolismo simultáneamente con el tiempo de infusión transcurrido. Se encontrará aquí algunas respuestas para comprender que fentanyl a pesar de tener un T½ de eliminación más corto que sufentanil, en el “contexto” de una infusión de dos horas, su T ½ contextual es más prolongado. Esto se produce por el efecto de redistribución desde los tejidos periféricos, que envía fentanyl al compartimento central reemplazando la droga metabolizada e impidiendo la caída plasmática. Incluso el caso de Alfentanil, promovido para cirugías breves por su corto vida media de eliminación, tiene un T ½ contexto sensible más largo comparado con una infusión de Sufentanil de hasta 8 hrs. Esto se explica porque Sufentanil tiene un volumen de distribución muy extenso que predomina en el proceso de decaimiento plasmático hasta después de las 8 horas. Por lo tanto, en infusiones cortas el decaimiento plasmático se ve influenciado sobre todo por la distribución. Alfentanil en cambio con un volumen de distribución relativamente pequeño, el decaimiento es casi íntegramente dependiente de la eliminación después de las dos horas de infusión. Entonces el T½ de eliminación corto del alfentanil no es garantía de recuperación más rápida. Alfentanil estabiliza su vida media contextual a las dos horas de infusión al saturarse la distribución y hacerse dependiente sólo del clearance.

Remifentanil, potente opioide, de efecto evanescente debido a su metabolismo por esterasas inespecíficas del plasma, presenta el T ½ contexto sensible más breve, entre 3 y 7 minutos, aún en infusiones mayores a 8 horas. Estrictamente podemos hablar de una droga con una vida media insensible al contexto. (Nota: contexto se refiere a la duración de la infusión)

Vidas Medias Contexto sensibles de Hipnóticos y Opioides

	<u>Propofol</u>	<u>Tiopental</u>	<u>Midazolam</u>	<u>Alfentanil</u>	<u>Fentanil</u>	<u>Sufentanil</u>	<u>Remifentanil</u>
Vida media de Eliminación (min.)	280	346	173	111	462	577	
Vida media Contex (min.)							
1 minuto	2	5	20	< 5	< 5	< 5	
1 hora	10	75	30	30	25	20	
3 horas	15	100	50	55	105	25	3
8 horas	35	175	75	60	280	45	5
Steady state	50	200	80	60	300	100	7

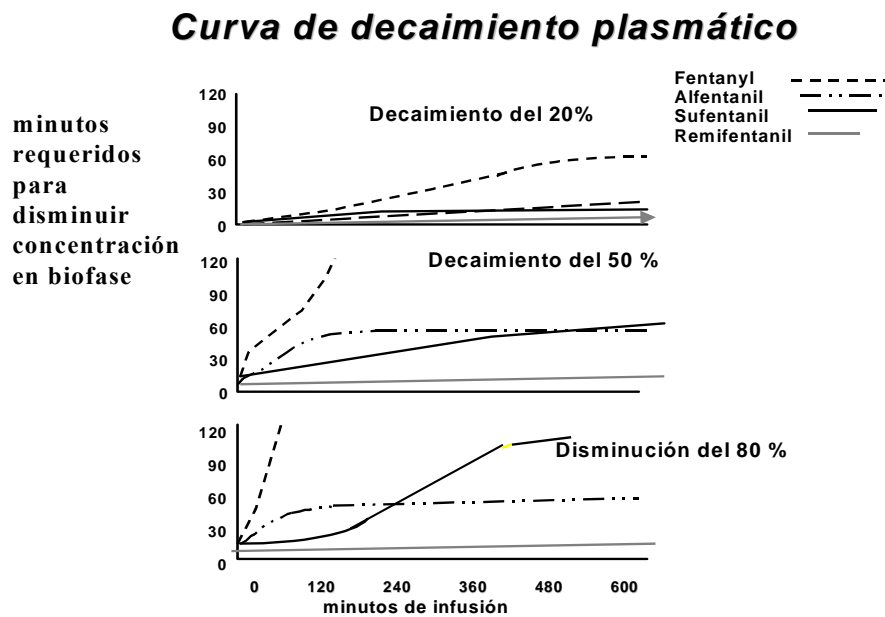
5,6,7

Como ya se ha mostrado el $T_{1/2}$ contextual no tiene necesariamente relación directa con $T_{1/2}$ de eliminación. En el caso Propofol y Tiopental, en las infusiones cortas no se reflejará mayormente una diferencia en el retraso del despertar, pero si la anestesia se prolonga, la gran diferencia queda manifiesta por la lenta eliminación del barbitúrico. La rápida metabolización hepática de Propofol, hace que la droga que retorna de los tejidos periféricos después de suspender una infusión prolongada, sea incapaz de evitar el proceso de descenso de la concentración plasmática.

Se debe recordar que $T_{1/2}$ contextual refleja la proporción de la disminución de una concentración plasmática y no tiene relación con el tiempo de despertar, que está relacionado con la concentración cerebral necesaria para que ello ocurra. Por ejemplo: si mantenemos Propofol en una concentración plasmática dos veces la necesaria para la pérdida de la respuesta al llamado, requeriremos un $T_{1/2}$ contextual 50 para que nuestro enfermo reaccione. Pero si tenemos a nuestro enfermo solo un 20% sobre el nivel de pérdida de conciencia, no requeriremos que transcurra un $T_{1/2}$ contextual 50 sino solo un decaimiento de 20%. Obviamente si estamos frente a una cirugía de alto estímulo, requeriremos de una anestesia profunda. El $T_{1/2}$ contexto 50 o el decaimiento al 80% serán en ese caso nuestras referencias. A la inversa, en cirugías de bajo estímulo podremos manejarnos con una anestesia sólo 20% superior a la concentración efectiva de anestesia.

En el caso de los opioides de efecto intermedio fentanyl, sufentanil y alfentanil, solo en infusiones menores a 15 minutos se verán declinaciones al 50% comparables entre ellos o en infusiones donde el decaimiento del 20% nos será suficientes para cumplir nuestro objetivo clínico de recuperación (figura 7).

Figura 7. $T_{1/2}$ sensible al contexto para 20, 50 y 80% de decaimiento plasmático de opioides



Lamentablemente, el enfrentamiento del análisis farmacocinético aún no está acabado y hay algunas drogas donde el análisis es aún más complejo y requiere de otros tipos de modelos de análisis. Por ejemplo, las eliminadas por el mecanismo de Hoffman, a las cuales el análisis farmacocinético de compartimentos se hace inútil y solo agregando variables de estudios in vitro (como lo comentó Sheiner ya en 1984 para atracurio)^{7,8}, nos puede acercar a las curvas de decaimiento más real. Ocurre también con Mivacurio por su degradación por butilcolinesterasas plasmáticas, donde in vitro tiene una vida media de 40 segundos, es decir, menos que un tiempo de circulación. Las concentraciones van cayendo tan velozmente en el torrente sanguíneo, que aparecen diferentes concentraciones en aorta que en la arteria pedia. El clearance (velocidad de difusión dividida por concentración plasmática) variará en función del lugar donde se mida.

Bibliografía

1. Textbook of Intravenous Anaesthesia Ed. Paul White Ed. Williams&Wilkins 1997
2. Shafer SL, Gregg K. Algorithms to rapidly achieve and maintain stable drug concentrations at the site of drug effect with computer controlled infusion pump. J Pharmacokinet Biopharm 1992; 20:147-69
3. Stanski DR, Maitre PO. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of thiopental: the effect of age revisited. Anesthesiology 1990; 72:412-22.
4. Scott JC, Cooke JE, Stanski DR. Electroencefalographic quantitation of opioid effect: comparative pharmacodynamic of fentanyl and sufentanyl. Anesthesiology 1991; 74:34-42
5. Hughes MA, Glass PSA, Jacob JR, Context – sensitive half-time in multicompartiment pharmacokinetic model for intravenous anesthetic drugs. Anesthesiology 1992; 76:334-341.
6. Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. Anesthesiology 1991; 74: 53-63
7. Minto Ch, Schnider T, Shafer S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. Anesthesiology 1997; 86:24-33
8. Fisher, DM. (Almost) Everything you learned about pharmacokinetics was (somewhat) wrong! Anesth Analg 1996; 83:901-3
9. Fisher DM, Canfell PC, Fahey MR, et al. Elimination of atracurium in humans: contribution of Hofmann elimination and ester hydrolysis versus organ-based elimination. Anesthesiology 1986; 65:6-12
10. M With, MJ Schenkels, F Engbers. Effect-site modelling of propofol using auditory evoke potentials, Br J Anaesth 82(3):310-333, 1999