



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

DIRECCION DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS

Equipo de Uso Racional de Medicamentos

I. DATOS DE LA SOLICITUD:

Medicamento solicitado:	Propofol 20mg/ml x 50ml
Institución:	Hospital Sergio E. Bernales – DISA III
Condicion(es) clínica(s) asociada(s):	Anestesia General EV de acción corta para procedimientos cortos y de larga duración
Alternativas del PNME:	No se consigna
Motivo de la solicitud:	Inexistencia comprobada en el mercado farmacéutico de algún medicamento, concentración o forma farmacéutica considerada en el PNME
Dosificación diaria:	No se consigna
Vía de administración	Endovenosa
Costo diario S/.	No se consigna

Casos estimados	Cantidad solicitada
250	60



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

INFORME TECNICO N° 18 - 2006

PROPOFOL 20mg/ml AMP

II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME:	ketamina 50 mg / ml x 10 ml iny tiopental sódico 0.5 g iny tiopental sódico 1 g iny midazolam 5 mg/5ml iny
ATC/DCI: ¹	N01AX10 PROPOFOL: Anestésico General
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS:	No incluido ²
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Junio de 2006
Condición(es) clínicas evaluadas:	Inducción de Anestesia General

INTRODUCCION

- Como periodos de la técnica anestésica se considera la premedicación y la inducción a la anestesia. La medicación preanestésica suele ser recomendable antes de los procedimientos anestésicos y está dada primordialmente para disminuir la ansiedad, reducir la incidencia de náuseas y vómitos, y para prevenir aspiración. Otros beneficios incluyen sedación, amnesia, analgesia, sequedad de las secreciones orales, y contrarrestar los reflejos autonómicos no deseados^{12,22}. Los sedantes, mejoran el curso de la anestesia subsiguiente en pacientes inquietos¹². Los anticolinérgicos como la atropina se administran también antes de la anestesia general, pues inhiben las secreciones bronquiales y salivares excesivas inducidas^{12,21,22}.
- En la anestesia, la selección de un agente es influenciado sobre otro por las condiciones del paciente, el procedimiento y la predicción de la duración de la hospitalización²².
- El agente anestésico ideal debe tener un rápido inicio de acción y rápida eliminación de la circulación sanguínea (administración intravenosa), una amplia potencia y baja solubilidad en sangre y tejidos (administración inhalatoria), una rápida recuperación de la anestesia, resistencia a la degradación física y metabólica, debe proteger y no dañar los tejidos vitales, además no debe causar convulsiones, irritación respiratoria, estimulación circulatoria o depleción de la capa de ozono, debe tener un bajo costo de adquisición. A ello se suma que muchos pacientes desean amnesia para la experiencia quirúrgica¹⁵.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

- La inducción de la anestesia general, corresponde al período de tiempo en esta, que es producida por la administración de medicamentos que llevan al paciente a la inconsciencia y seguridad de la vía aérea²², a fin de iniciar un procedimiento quirúrgico ó diagnóstico que desencadene dolor o que necesite mantener inmóvil al paciente.
- Los agentes mas comunes empleados para la inducción son tiopental, propofol, ketamina, etomidato^{12,22} y agentes volátiles. El mantenimiento se realiza con agentes inhalados con frecuencia complementados con otros medicamentos administrados por vía intravenosa¹², estos se pueden administrar como agentes únicos para producir anestesia en procedimientos quirúrgicos de corta duración, pero con mayor frecuencia se usan sólo en la inducción¹². Los agentes volátiles pueden ser empleados para la inducción de la anestesia general cuando el mantenimiento de la ventilación espontánea es de superior importancia o cuando la broncodilatación es requerida. La inducción por inhalación es también popular para cirugía ambulatoria cuando la parálisis no es requerida²³.
- El Tiopental es aún el medicamento de elección para la inducción intravenosa (IV) de la anestesia general²³, está indicado en inducción de la anestesia previa a la administración de anestésicos inhalados y en anestesia de corta duración; la inducción intravenosa con tiopental es rápida y no suele producir excitación, la anestesia persiste durante unos 4-7 minutos¹².
- La Ketamina está indicada en inducción y mantenimiento de la anestesia y analgesia en procedimientos dolorosos de corta duración¹², la anestesia con Ketamina persiste hasta 15 minutos después de una inyección intravenosa única y se caracteriza por una analgesia profunda¹², la principal desventaja de la Ketamina es la alta incidencia de alucinaciones, pesadillas y otros efectos psicóticos transitorios, actualmente este medicamento no se usa con frecuencia⁷.
- El Midazolam está aprobado por la FDA para inducción de anestesia general^{4,23}, produce hipnosis, amnesia y efectos ansiolíticos, se asocia a pocas reacciones locales, está considerado como una alternativa al tiopental para inducción de la anestesia en pacientes alérgicos a barbitúricos, en pacientes con enfermedad coronaria arterial ó con función cardiaca inestable ó en ancianos. El Midazolam no sustituiría completamente al tiopental para la rutina de inducción porque este tiene un inicio de acción más lento y una variabilidad considerable en la respuesta⁴.
- Algunos anestésicos volátiles como el halotano (con o sin óxido nitroso), se deben administrar en la inducción cuando los agentes intravenosos están contraindicados y sobre todo cuando la intubación puede ser difícil¹², dicha inducción anestésica por inhalación se usa con frecuencia en niños y puede ser usada en pacientes con falta de acceso venoso, en estos pacientes se observa una inducción más rápida, suave y está asociada a menos claustrofobia¹⁵.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

- En la siguiente tabla se detalla las dosis de los medicamentos mas usados en inducción para anestesia general:⁷

MEDICAMENTO	DOSIS DE INDUCCION ⁴
MIDAZOLAM	0.15 a 0.35 mg/kg IV
HALOTANO	0.5 a 3% Inh
ISOFLURANO	1.5% a 3% Inh
PROPOFOL	1 – 2.5 mg/kg IV
KETAMINA	5 a 10 mg/kg IM - 1 a 2 mg/kg IV
TIOPENTAL	3 – 5mg/kg IV

FARMACOLOGIA

- El Propofol tiene muchas características del anestésico IV ideal, incluyendo una rápida y suave inducción de la anestesia y una eliminación rápida del organismo. El uso de un anestésico IV como Propofol evita la claustrofobia asociada con la vía de inhalación, además los anestésicos inhalatorios son preferidos para mantenimiento de anestesia porque ellos permiten un control mas preciso del estado anestésico y su bajo costo¹⁵. Propofol es un agente hipnótico sedante que puede ser usado para inducción y/o mantenimiento de la anestesia como parte de una técnica balanceada de anestesia para cirugía de pacientes hospitalizados y ambulatorios, en adultos y pacientes pediátricos mayores de 3 años de edad⁹.
- Propofol es un compuesto fenólico con propiedad anestésica general intravenosa, no está relacionado a cualquiera de los agentes anestésicos intravenosos actualmente usados. El Propofol tiene una baja solubilidad en agua a temperatura ambiente y debe ser solubilizada en una solución acuosa; es un agente altamente lipofílico el cual cuenta con un gran volumen de distribución y rápido inicio de su efecto en el sistema nervioso central⁴. En cirugías ambulatorias de rutina, el propofol es usado en inducción anestésica por su alta satisfacción en el paciente e incidencia menos frecuente de náuseas y vómitos post-operatorios¹⁶.
- La respuesta inicial luego de administración IV en anestesia es de 10 a 50 segundos; el tiempo de inicio de inconsciencia es relativa a la velocidad de administración, pues cuando se administra una dosis de 2mg/kg en 60 segundos el inicio de la inconsciencia es 51 segundos, pero si la misma dosis se administra en 5 segundos, la inconsciencia ocurre en 22 segundos. La duración de una dosis simple en anestesia IV es de aproximadamente 3 a 10 minutos, el tiempo de recuperación de la anestesia (definido como el tiempo cuando el paciente puede obedecer las ordenes verbales) fue 3, 6 y 8 minutos luego de dosis de propofol de 1,2 y 3 mg/kg respectivamente en 37 pacientes. El Propofol se une en 97% a 99% a las proteínas plasmáticas, es un compuesto lipofílico que se distribuye extensamente en tejidos, incluso en cordón



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

umbilical, tiene un tiempo medio de distribución de 1 a 8 minutos, con un volumen de distribución de 60 L/kg, se metaboliza rápida y extensamente en el hígado; se sugiere un metabolismo extra-hepático pues tiene un alto aclaramiento de 1.6 L/min a 3.4 L/min en adultos saludables de 70 Kg. El 88% de Propofol se excreta por vía renal, y menos del 0.3% es excretado como propofol sin cambios; este medicamento tiene una vida media de eliminación de 1.5 a 12.4 horas⁴.

- En el siguiente tabla se muestra las características farmacocinéticas de los inductores intravenosos:⁴

DROGA	UNION A PROTEINAS (%)	VOLUMEN DE DISTRIBUCION	EXCRECION RENAL (%)	VIDA MEDIA ELIMINACIÓN (Horas)
TIOPIENTAL	60.4 – 96.7	2.2 - 3.2 L/kg	-	3 – 18
MIDAZOLAM	95	1-2.5 L/kg	45% a 57%	1.8 - 6.4
KETAMINA	47	2 - 3 L/kg	4 %	2 – 3
PROPOFOL	97 – 99	60 L/Kg	88 %	1.5 a 12.4

- En un estudio retrospectivo automatizado de una base de datos intraoperatoria, para determinar el efecto de la edad en el uso de anestésicos, se evaluó 30,842 casos de anestesia general no cardíaca, se observó que el tiopental (58%) fue el más frecuentemente usado en la inducción comparado con el propofol (40%), y se concluyó que el incremento de la edad resulta en disminución de la administración de todos los anestésicos evaluados (fentanil, propofol, tiopental, isoflurano y midazolam)¹³.
- La FDA aprueba el uso de Propofol IV para anestesia general, en adultos y niños mayores de 3 años de edad; indica que es efectivo para inducción y mantenimiento de la anestesia, cuenta con nivel de recomendación IIa es decir se puede recomendar en la mayoría de los casos y con categoría de evidencia B, pues está basada en datos derivados de metanálisis de ensayos controlados aleatorizados con conclusiones conflictivas sobre la dirección y grado de los resultados entre los estudios individuales y en ensayos controlados aleatorizados que involucraron un número pequeño de pacientes o que tenían fallas metodológicas significativas⁴.
- Según el BNF el Propofol está indicado en inducción de anestesia por inyección o infusión endovenosa en adultos y en pediatría a partir de tres años de edad⁷.
- El Propofol no está considerado en la 14^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud², además no se encuentra dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente en nuestro país³.
- En el Perú, el PROPOFOL se comercializa en la concentración de 2% (20 mg/ml) para administración por vía endovenosa y cuenta con 01 registro sanitario vigente. En la



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

presentación de Propofol 1% (10 mg/ml), son 20 los medicamentos con registro sanitario vigente, como se muestra en el siguiente detalle⁶:

NOMBRE	FORMA FARMACEUTICA	MEDICAMENTO GENERICO	ESPECIALIDAD FARMACEUTICA	TOTAL DE REGISTROS
PROPOFOL 2%	EMULSION PARA INYECCION	0	1	1
PROPOFOL 1%	EMULSION PARA INYECCION	8	5	13
PROPOFOL 1%	SOLUCION PARA INYECCION	4	3	7

EFICACIA CLINICA:

- El Propofol es efectivo dentro de un rango limitado de anestésicos intravenosos disponibles, el Tiopental y Propofol tienen similares propiedades anestésicas, con excepción de que el tiopental está asociado con hipertensión, recuperación más prolongada que el propofol, y un efecto antianalgésico, en contraste el propofol está asociado con dolor en la inyección e hipotensión⁴. Además fentanil y propofol no son de elección para inducción de anestesia en pacientes ancianos, especialmente en aquellos con la función contráctil miocárdica dañada²⁷.
- En un estudio caso-control retrospectivo, se realizó un análisis de la inducción de anestesia por propofol y tiopental, en 350 pacientes sometidos a cirugía laparoscópica ginecológica entre 1990 a 1993, se evaluó la duración de la cirugía y de la anestesia así como la presencia de náuseas y vómitos postoperatorios. Se observó que la duración de la anestesia en el grupo de tiopental fue 118.1 minutos y en el grupo de Propofol fue 104.9 minutos, esta diferencia fue significativa ($P < 0.05$); el retorno de la anestesia fue más prolongado para el grupo de tiopental, sin embargo esto no fue estadísticamente significativo¹⁷.
- En un estudio que comparó Midazolam IV, Propofol y Tiopental se observaron cambios clínicos hemodinámicamente aceptables asociados con la inducción de Midazolam en niños, el Propofol causó el más grande descenso en la presión arterial a los 5 minutos después de la inducción; la hipotensión severa y prolongada estuvo asociada con administración de Propofol en la presencia de hipovolemia, además al grupo con Midazolam le tomó más tiempo para identificarse y tenía el psicomotor más deteriorado al despertar⁴.
- En un ensayo controlado aleatorizado que evaluó 77 pacientes sometidos a cirugía cardíaca electiva, se midió el tiempo promedio desde su entrada a UCI hasta la extubación registrando 4.33 horas para el grupo del propofol versus 9.17 horas para el grupo de midazolam y el tiempo promedio hasta el alta que fue 22.44 horas para el grupo de propofol versus 23.57 horas para el grupo de midazolam¹⁹. Asimismo, en un estudio en 54 pacientes sometidos a cirugía ortopédica menor que recibieron para la inducción anestésica propofol solo comparado con un grupo que recibió propofol más midazolam, se muestra que los pacientes del primer grupo fueron dados de alta del



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

hospital 2 h después del fin de la anestesia en tanto que los pacientes en el grupo que usaron midazolam mas propofol fueron dados de alta 2 ½ h después¹⁸.

- En un estudio comparativo de inducción y características de recuperación entre propofol y midazolam, en 40 pacientes adultos con ASA I y II (clasificación del estado físico de la Sociedad Americana de Anestesiología) sometidos a procedimientos quirúrgicos cortos (<70 minutos); el primer grupo fue inducido con midazolam (0.15-0.20 mg/kg) mientras que el segundo fue inducido con propofol IV (2-2.5 mg/kg), el tiempo promedio de inducción fue 55.25 y 69.75 para los grupos de propofol y midazolam respectivamente; en el grupo de midazolam ocurrió apnea en 10% de pacientes comparado con 80% de pacientes en el grupo de propofol, con el propofol bajo más la presión arterial que con midazolam después de 3 minutos de inducción con un valor estadísticamente significativo ($P < 0.05$), además la recuperación fue significativamente mas rápida con Propofol ($P < 0.05$)²⁹.
- La eficacia y seguridad fueron similares con tiopental/halotano para la inducción y mantenimiento comparado con propofol para ambos (inducción y mantenimiento), la taquicardia fue menos frecuente en pacientes que estuvieron recibiendo propofol comparado con los que recibieron Halotano⁴. La recuperación de la anestesia con halotano y el tiempo para el alta fueron mas rápidos después de inducción con propofol/alfentanil, o halotano, comparado con tiopental en niños de 1 a 3 años de edad sometidos a adenoidectomía ambulatoria, el tiempo del alta fue 132 minutos para Tiopental comparado con 112 y 108 para los grupos con Propofol/alfentanil y Halotano respectivamente, los tiempos para sentarse y caminar fueron también significativamente mas largos para los que recibieron tiopental⁴.
- En los estudios antes mencionados, un parámetro que se valoró fue el tiempo de recuperación de la anestesia; aunque una reducción en el tiempo requerido en la recuperación postoperatoria no se traduce en una estadía mas corta en el hospital²⁶. Aunque los nuevos anestésicos ofrecen el beneficio de una inducción y recuperación más rápida de la anestesia, la investigación realizada sobre este aspecto no ha demostrado claramente una reducción de costos como consecuencia de una recuperación breve o un periodo de hospitalización más corto⁵.
- Ambos Propofol y Ketamina proveen adecuada inducción y mantenimiento de la anestesia en 16 pacientes geriátricos sometidos a cirugía de cadera, los pacientes tratados con propofol demostraron un significativo descenso en la presión arterial de hasta 15% del basal, el ritmo cardiaco también disminuyó pero no significativamente; en el grupo tratado con Ketamina, se observó un incremento significativo de la presión arterial hasta 10% del basal, con 13% de disminución del ritmo cardiaco⁴.
- El propofol ha demostrado eficacia en adultos y niños para inducción y mantenimiento de anestesia en la mayoría de procedimientos anestésicos comunes, también en combinación con otros anestésicos o como un agente solo. En ensayos comparativos



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

ha sido comparable en seguridad y eficacia con otros anestésicos intravenosos, con ventajas y desventajas en ciertas situaciones. Probablemente la más grande ventaja del propofol es la rápida recuperación, incluso luego de largos períodos de anestesia, esta es especialmente una ventaja en cirugía a pacientes ambulatorios, donde un rápido retorno a la función psicomotora y cognitiva es deseable. Las náuseas y vómitos en el postoperatorio son infrecuentes, la supresión adrenal vista con propofol es rápidamente reversible con suspensión de propofol y responde a la estimulación de ACTH. Las potenciales desventajas del uso de propofol incluye dolor en la inyección la cual es considerada más frecuente y severa que con tiopental, la incidencia de apnea y reducción de la presión sanguínea es también relativamente más alta con el uso de propofol⁴.

SEGURIDAD

- Los efectos adversos mas comunes del Propofol incluyen dolor en el sitio de inyección (18%), movimientos musculares involuntarios (17%)^{4,7,9} rash (5%); además las reacciones adversas mas serias con Propofol son bradiarritmia, hipotensión (17 a 26%), anafilaxis (raro), apnea^{4,9} y acidosis respiratoria⁴.
- En un estudio con 2962 pacientes con status físico ASA I – II y 1134 pacientes con ASA III – V, se exploró la influencia de la dosis del medicamento en la incidencia de hipotensión, donde se observa que el propofol presenta mayor incidencia de hipotensión en dosis < 2.4mg/kg y ≥ 2.4 ml/kg, en comparación con otros inductores anestésicos, como se muestra en la siguiente tabla:²⁵

	ASA I-II (n = 2962)		ASA III-V (n = 1134)	
	0-5 min	5-10 min	0-5 min	5-10 min
Drug Dose Comparisons				
Propofol <2.4 mg/kg	41/1203 (3.4%)	78/1215 (6.4%)	19/509 (3.7%)	68/511 (13.3%)
Propofol ≥2.4 mg/kg	40/1480 (2.7%)	81/1489 (5.4%)	21/329 (6.4%)	31/331 (9.4%)
Etomidate <0.24 mg/kg	0/13 (0%)	1/13 (7.7%)	3/86 (3.5%)	4/88 (4.6%)
Etomidate ≥0.24 mg/kg	0/16 (0%)	0/14 (0%)	3/93 (3.2%)	5/92 (5.4%)
Thiopental <4.7 mg/kg	0/74 (0%)	2/76 (2.6%)	2/49 (4.1%)	2/50 (4%)
Thiopental ≥4.7 mg/kg	0/96 (0%)	1/97 (1.0%)	0/38 (0%)	0/38 (0%)

En este estudio se concluye que se debe considerar alternativas al uso de propofol para inducir anestesia en pacientes mayores de 50 años de edad con estatus físico ASA ≥ III, siendo prudente evitar la inducción con propofol en pacientes quienes presentan una presión arterial basal < 70mmHg²⁵.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

- En un estudio clínico observacional aleatorizado con 60 pacientes adultos sometidos a cirugía electiva con anestesia general, que valoró la relación entre los objetivos clínicos de la inducción de la anestesia cuando se usa una infusión controlada de tiopental o propofol, la frecuencia de somnolencia fue mas alta con tiopental que con propofol (83% vs. 63% respectivamente), sin embargo la frecuencia de apnea fue mas alta con propofol que con tiopental (77% vs. 53% respectivamente)¹⁴.
- En un estudio caso-control retrospectivo se evalúa la inducción de anestesia por propofol y tiopental, en 350 pacientes sometidos a cirugía laparoscopica ginecológica, en la que los efectos adversos de náuseas y vómitos fueron similares en ambos grupos¹⁷.
- El Propofol está contraindicado para sedación en ventilación en niños y adolescentes menores de 17 años de edad, está relacionado con riesgo de efectos fatales potenciales como acidosis metabólica, falla cardiaca, rabdomiolisis, hiperlipidemia y hepatomegalia⁷.
- Las precauciones directamente relacionadas a su uso en anestesia general indican que la suspensión abrupta de propofol puede resultar en ansiedad, agitación, temblores e hiperirritabilidad; además el uso concomitante en quemados, diarrea, sepsis mayor, incrementa el riesgo de deficiencia de zinc. En ancianos debilitados o pacientes con ASA III/IV, la administración rápida en bolo durante la anestesia general puede agravar la depresión cardiorrespiratoria^{4,9}. En pacientes epilépticos se considera el riesgo de convulsiones durante la fase de recuperación; además se incrementa el riesgo de hipotensión y reduce la presión de perfusión cerebral. En pacientes con riesgo de toxicidad renal se incrementa el riesgo de toxicidad del túbulo renal y en pacientes pediátricos con infecciones del tracto respiratorio alto, se reportan serios eventos adversos y muerte⁴.
- En el año 2001 la OMS comunicó la posible relación de asociación entre altas dosis de Propofol para infusión prolongada usadas para sedación y falla cardiaca en pacientes adultos con daño cerebral (UK). Se describieron siete pacientes que desarrollaron acidosis metabólica, hiperkalemia o rabdomiolisis. Similares reportes, incluyen hiperkalemia y hepatomegalia que previamente habían sido descritos en niños a los que se administró infusión de propofol para sedación en una unidad de cuidados intensivos; entonces se recordó a los médicos que el rango de dosis recomendada para sedación (hasta 4mg/kg/hora) no debe ser excedida. En Estados Unidos de Norteamérica el fabricante informó a los proveedores del cuidado de salud sobre la seguridad concerniente a propofol inyectable, indicando que el Propofol actualmente no está aprobado para la sedación en pacientes pediátricos de cuidados intensivos y que no debe ser usado para este propósito¹⁰.
- Propofol es un medicamento considerado con categoría B por la FDA^{4,9}, se ha visto muerte materna en ratas y conejos, y disminución de la sobrevivencia de la cría durante el



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

período de la lactancia en madres tratadas con 15 mg/kg/día (aproximadamente equivalente a las dosis recomendadas para la inducción en humanos)⁹, sin embargo los estudios de reproducción en animales no han demostrado riesgo fetal aunque no existen estudios controlados en gestantes⁴.

COSTO

- Un estudio de 1744 pacientes, en el que se promovió el uso mas apropiado de anestésicos mediante guías prácticas, logró una reducción del costo hospitalario de un millón de dólares, además clasificó a las drogas anestésicas en alternativas de alto costo y de bajo costo considerando como inductor de alto costo al propofol y de bajo costo al tiopental^{5,30}.
- En un estudio controlado aleatorizado donde se comparó el costo de diferentes regimenes anestésicos usados en 150 pacientes sometidos a cirugía ginecológica laparoscópica, se concluyó que el costo promedio de los medicamentos anestésicos en el grupo con inducción de Propofol y mantenimiento con Propofol/N₂O fue de \$31 mientras que en el grupo de inducción con tiopental y mantenimiento con Isoflurano/N₂O fue de \$18; es decir el costo de la anestesia con propofol es mas alto que la anestesia con isoflurano/oxido nitroso²⁴.
- Entre otras consideraciones para la adquisición y prescripción de Propofol se considera el costo tratamiento/completo en pacientes adultos, por ello, en la siguiente tabla se resume la dosis para inducción de la anestesia general y costo de los inductores intravenosos considerados en el PNME:

Medicamento inyectable	incluido en PNME	Genérico (G)-Marca (M)	Dosis máx. mg/kg	Dosis * Total (mg)	Costo/ mg S/.	Costo/ unidad S/.	Costo Tratamiento Completo S/.	Δ costo Propofol 2% IV – Inductor IV
PROPOFOL 2% (20mg/ml)	NO	M	2,5	175	0,18	179,5 ⁹	31,4	
PROPOFOL 1% (10mg/ml)	NO	G	2,5	175	0,07	14 ⁹	12,3	19,1
TIOPIENTAL 1 g	SI	M	5	350	0,02	15,5 ⁹	5,4	26,0
MIDAZOLAM 5 mg/5 ml	SI	M	0,35	24,5	0,94	4,7 ⁹	23,0	8,4
KETAMINA 500 mg/10 ml	SI	G	2	140	0,01	7,14 ¹¹	2,0	29,4

* Dosis calculada en un adulto de 70 kg de peso.

- En base a la estimación anual del número de pacientes candidatos al tratamiento en la institución solicitante (1500 pacientes), se ha calculado el costo estimado anual con el uso de Propofol 2% (20mg/ml) inyectable, que sería de S/. 47 100; para Propofol 1% inyectable sería de S/. 18 450 y Tiopental 1g inyectable sería de S/. 8 100. Cuando el Propofol 2% se compara con Propofol 1% y Tiopental, se encuentra una diferencia del costo anual de S/. 28 650 y S/. 39 000 respectivamente. Por lo tanto, el



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

costo anual del uso de Propofol 2% sería superior al costo anual de los otros medicamentos usados en inducción anestésica.

III. CONCLUSIONES

- Propofol es un medicamento que no se encuentra considerado en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, tampoco está considerado en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente, actualmente tiene veinte registros sanitarios en vigencia. Está considerado como un agente empleado para la inducción de la anestesia general al igual que tiopental, midazolam, ketamina y otros agentes volátiles, todos ellos considerados en el PNME. Considerando que los anestésicos volátiles se recomiendan para mantenimiento de la anestesia y que la Ketamina cuenta con indicaciones de uso específicas, el Tiopental continúa siendo el medicamento de elección para la inducción endovenosa de la anestesia.
- El Propofol es efectivo para la inducción de anestesia general, se caracteriza por prestar una rápida y suave inducción de la anestesia y por tener una eliminación rápida del organismo, ha demostrado eficacia en adultos y niños para inducción y mantenimiento de anestesia en la mayoría de procedimientos anestésicos comunes, es usado en combinación con otros anestésicos o como un agente solo. Una ventaja importante del propofol comparado con los otros inductores endovenosos, es la rápida recuperación, incluso luego de largos períodos de anestesia, asimismo la baja incidencia de náuseas y vómitos post-operatorios son una ventaja en la cirugía de pacientes ambulatorios, sin embargo es considerado como un agente inductor de segunda elección por su elevado costo.
- El Propofol presenta como reacciones adversas frecuentes el dolor en el sitio de inyección y movimientos musculares involuntarios, siendo las reacciones adversas más serias de Propofol, la bradiarritmia, hipotensión y apnea. Su uso en anestesia general puede agravar la depresión cardiorrespiratoria, producir convulsiones en la recuperación de pacientes epilépticos, incrementar el riesgo de hipotensión y nefrotoxicidad. En pacientes pediátricos con infecciones del tracto respiratorio alto, se reportan serios eventos adversos y fatales. Actualmente no está aprobado para la sedación en pacientes pediátricos pues se ha reportado reacciones adversas severas en esta población.
- En un análisis de los registros sanitarios de Tiopental y Propofol 2% se verificó que no existen alternativas genéricas registradas para estos medicamentos, sin embargo, sí existen alternativas genéricas de Propofol 1% registradas en Perú, lo que disminuye notoriamente los costos de su adquisición. En un estudio comparativo sobre el costo del tratamiento con inductores anestésicos por vía endovenosa, se observa que Propofol 2% es la alternativa de mayor costo comparados con el Propofol 1% y demás medicamentos del PNME usados en inducción de anestesia.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Propofol 2% (20mg/ml) inyectable, autorizada por el Comité Farmacológico del Hospital Sergio E. Bernales, no se encuentra justificada como inductor de la anestesia general, pues a pesar de la inexistencia comprobada en el mercado farmacéutico de Tiopental 1g inyectable, se ha identificado la disponibilidad de alternativas de menor costo.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA

1. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2006. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd>.
2. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List N° 14. Medicamentos esenciales 14th edición (marzo de 2005).
3. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
4. Drugdex Evaluations. Tiopental. Propofol. Midazolam. Ketamine. Micromedex. Accesado Mayo 2006.
5. Vela L., et al. Farmacoeconomía de la Reinhalación Anestésica. Primer puesto: Premio Kaelin 2004, en la categoría Hospitales Nacionales. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen EsSalud.
6. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS a <http://www.digemid.minsa.gob.pe/aplicaciones/Perudis/listado-b.asp>. Accesado en Mayo 2006.
7. British National Formulary. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Accesado Mayo del 2006.
8. Food and Drug Administration. USA 2006. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=PROPOFOL>
9. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de Adquisición SISMED-DEAUM. Hospital Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Al 30 de Abril del 2006.
10. WHO Drug Information Vol. 15, No. 1, 2001
11. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de Adquisición SISMED-DEAUM. Hospital Nacional Hipólito Unanue. Al 30 de Abril del 2006.
12. Formulario Modelo de la OMS 2004
13. Martin G., et al. A Study of Anesthetic Drug. Utilization in Different Age Groups. Journal of Clinical Anesthesia 15:194 –200, 2003
14. Woo D., Yeong H., White P. Relationship Between Clinical Endpoints for Induction of Anesthesia and Bispectral Index and Effect-Site Concentration Values. Journal of Clinical Anesthesia 14:241–245, 2002
15. Eger E., Characteristics of Anesthetic Agents Used for Induction and Maintenance of General Anesthesia. American J Health-System Pharmacists 61(20):S3-10, 2004.
16. Joo H., Perks W. Sevoflurane Versus Propofol for Anesthetic Induction: A Meta-Analysis. Anesthesia and Analgesia 2000;91:213-9.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

17. Wagner B K J, O'Hara D A. Cost analysis of propofol versus thiopental induction anaesthesia in outpatient laparoscopic gynaecologic surgery. *Clinical Therapeutics*, 1995;17(4):770-776.
18. Djaiani G, Ribes-Pastor M. Propofol auto-co-induction as an alternative to midazolam co-induction for ambulatory surgery. *Anaesthesia*. 1999 Jan;54(1):63-7.
19. Sherry K M, McNamara J, Brown J S, Drummond M. An economic evaluation of propofol/fentanyl compared with midazolam/fentanyl on recovery in the ICU following cardiac surgery. *Anaesthesia*, 1996;51(4):312-317.
20. McCollam J S, O'Neil M G, Norcross E D, Byrne T K, Reeves S T. Continuous infusions of lorazepam, midazolam, and propofol for sedation of the critically ill surgery trauma patient: a prospective, randomized comparison. *Critical Care Medicine*, 1999;27(11):2454-2458.
21. De la Parte L., Anestesia no cardiovascular en el paciente con cardiopatía congénita y flujo pulmonar aumentado *Rev Cubana Pediatr* 2003; 75(4).
22. Backman S., et al. Basic Surgical and Perioperative Considerations Perioperative Considerations for Anesthesia: Introduction. American College of Surgeons. Surgery Online.2002.
23. Casati A., Putzu M. Anesthesia in the obese patient: Pharmacokinetic considerations. *Journal of Clinical Anesthesia* (2005) 17, 134–145.
24. Purhonen S., et al. Efficacy and costs of 3 anesthetic regimens in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Journal of Clinical Anesthesia* (2006) 18, 41–45
25. Reich D., et al. Predictors of Hypotension After Induction of General Anesthesia. *Anesth Analg* 2005;101:622-8.
26. Moore J., et al. Propofol and Halothane versus sevoflurane in paediatric day-case surgery: induction and recovery characteristics. *British Journal of Anaesthesia* 2003; 90 (4): 461-6.
27. Nishikawa K., et al. Left ventricular mechanical performance in elderly patients after induction of anaesthesia. A comparison of inhalational induction with sevoflurane and intravenous induction with fentanyl and propofol. *Anaesthesia*, 2004;59:948-953.
28. Gravel N., et al. Sevoflurane anesthesia induction and maintenance vs TIVA in CABG surgery. *Canadian Journal of Anesthesia*. 1999;46:240-246.
29. Edomwonyi NP., et al. A comparative study of induction and recovery characteristics of propofol and midazolam. *Nigerian Postgr Medical Journal*. 2001 Jun;8(2):81-5
30. Lubarsky, D., et al. The Successful Implementation of Pharmaceutical Practice Guidelines. *Anesthesiology* 1997;86;1145-1160.

Lima, 13 de Junio del 2006

SVL/RRT/rrt