

**INFORME TECNICO DFAU-UFURM-DIGEMID/MINSA**

Proceso:	Revisión y actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Propofol 1% x 50mL Frasco ampolla
Institución que solicita	Hospital de Emergencias "José Casimiro Ulloa"
Indicación específica:	Anestesia para pacientes que requieren rápida recuperación Cirugía de día-neurocirugía. Anestesia para pacientes con riesgo de hipertermia maligna. Anestesia para pacientes con historia de náuseas y vómitos post operatorios severos.
Número de casos anuales:	600 casos
Motivo de la solicitud	<u>Criterios fundamentales</u> Igual eficacia y mayor seguridad e igual o menor costo de tratamiento a la alternativa del PNUME <u>Criterios complementarios</u> Conveniencia: Mayor facilidad de uso y mejores condiciones de bioseguridad, menor manipulación

Medicamento solicitado:	Propofol 1% x 50mL Frasco ampolla
Institución que solicita	Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas
Indicación específica:	Inducción y mantenimiento de la anestesia general Sedación de pacientes adultos sometidos a ventilación mecánica en la Unidad de Terapia Intensiva. Sedación en pacientes conscientes durante procedimiento quirúrgicos o de diagnóstico
Número de casos anuales:	No indica
Motivo de la solicitud	<u>Criterios fundamentales</u> Igual eficacia y mayor seguridad e igual o menor costo de tratamiento a la alternativa del PNUME <u>Criterios complementarios</u> Conveniencia: Facilidad de uso y bioseguridad en TIVA

Medicamento solicitado:	Profofol 2% inyectable
Institución que solicita	Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Indicación específica:	Sedación de paciente crítico Sedación de pacientes para la ventilación mecánica Sedación de pacientes para intubación endotraqueal
Número de casos anuales:	1560 casos
Motivo de la solicitud	<u>Criterios fundamentales</u> Mayor eficacia e igual o mayor seguridad e igual o menor costo de tratamiento a las alternativas del PNUME <u>Criterios complementarios</u> Mejor evaluación neurológica

**II. DATOS DEL MEDICAMENTO**

Denominación Común Internacional:	Propofol
Formulación propuesta para inclusión	Propofol 1% x 50mL inyectable Propofol 2% inyectable
Verificación de Registro Sanitario¹:	Propofol 1% x 50mL inyectable: 03 Registros Sanitarios vigentes Propofol 1% x 20mL inyectable: 09 Registros Sanitarios vigentes Propofol 1% inyectable (jeringa prellenada): 01 Registro Sanitario vigente Propofol 2% x 50mL inyectable: 01 Registro Sanitario vigente Propofol 2% inyectable (jeringa prellenada): 01 Registro Sanitario vigente
Alternativas en el PNUME²:	Propofol 1% x 20mL inyectable Tiopental sódico 1g inyectable Ketamina 50mg/mL x 10mL inyectable Midazolam 5mg/5mL inyectable

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN**a. PREGUNTA CLÍNICA**

¿En pacientes que requieren inducción y mantenimiento de la anestesia o sedación el propofol 1% x 50mL permite una mejor facilidad de uso y menor costo que la presentación de propofol 1% x 20 mL?

P	Inducción y mantenimiento de la anestesia o sedación
I	Propofol 1% x 50mL inyectable
C	Propofol 1% x 20mL inyectable
O	Mejor facilidad de uso (dosificación) Menor costo

¿En pacientes con trastornos del metabolismo de los lípidos que requieren sedación, el propofol al 2% es una alternativa eficaz y segura comparada con propofol al 1% u otras alternativas del PNUME?

P	Pacientes con trastornos del metabolismo de los lípidos (dislipidemias) que requieren sedación
I	Propofol 2% inyectable
C	Propofol 1% x 20mL inyectable Ketamina 50mg/mL x 10mL inyectable Tiopental sódico 1g inyectable Midazolam 5mg/5mL inyectable
O	Reducción de la frecuencia de hipertrigliceridemia

¹ SI-DIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Octubre 2017.

² Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso Octubre 2017.

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes³ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática fue realizada hasta octubre 2017

Términos de Búsqueda: Medline/Pubmed

Considerando la segunda pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
Medline/Pubmed	("Propofol"[Mesh] OR "propofol 2%") AND ("Propofol"[Mesh] OR "propofol 1%" OR "Thiopental"[Mesh] OR "Ketamine"[Mesh] OR "Midazolam"[Mesh]) AND ("Dyslipidemias"[Mesh] OR "Hyperlipidemias"[Mesh] OR "Triglycerides"[Mesh] OR "Lipid Metabolism Disorders"[Mesh]); Filtros: Humans, Adult: 19+ years Resultados: 62, de los cuales: 04 ECAs y 02 estudios observacionales	Los estudios no fueron considerados para el análisis debido a que la población de estudio no fueron <u>pacientes con trastornos del metabolismo de lipidos</u>

³ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016; 21(4):123-5.

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

Inducción y mantenimiento de la anestesia

La anestesia general puede definirse como una depresión global, pero reversible, del sistema nervioso central (SNC) que tiene como resultado la pérdida de respuesta y la percepción de todos los estímulos externos. El período intraoperatorio de anestesia general consta de 3 fases, inducción, mantenimiento y emergencia. La anestesia general debe proporcionar hipnosis, amnesia, analgesia y relajación muscular; estos efectos suelen ser proporcionados por una combinación de fármacos.⁴

Los anestésicos intravenosos (IV) incluyen etomidato, midazolam, propofol, tiopental, ketamina y agonistas opioides. Los primeros cuatro agentes actúan potenciando la actividad del neurotransmisor inhibitor ácido γ -aminobutírico (GABA) en el SNC. La ketamina antagoniza el efecto del neurotransmisor excitador N-metil-D-aspartato (NMDA) en los receptores NMDA, y los agonistas opioides estimulan los receptores opioides.⁵

La administración intravenosa de propofol, etomidato o tiopental cuando se utiliza para la inducción de la anestesia, generalmente producen inconsciencia. Una vez inducida la inconsciencia, se mantiene la anestesia con una combinación de fármacos que proporcionan atenuación de las respuestas autonómicas a la cirugía (p. ej., cardiovasculares, respiratorias, gastrointestinales), inmovilidad, amnesia anterógrada, analgesia y relajación muscular. La anestesia equilibrada (por ejemplo, hipnótico y anestésico por inhalación, analgésico, relajante del músculo esquelético) o la anestesia total intravenosa (ATIV) (anestesia balanceada en la que un anestésico IV reemplaza el anestésico por inhalación) proporcionará los efectos necesarios para el mantenimiento de la anestesia. El grado de cada uno de estos efectos deseados determinará la profundidad de la anestesia experimentada por el paciente.⁴

Cuando estos agentes anestésicos intravenosos se administran ya sea mediante una inyección rápida intermitente ("bolo") o una infusión continua, los fármacos pueden ser titulados para mantener la inconsciencia (por ejemplo, pérdida de respuesta al comando por voz) mientras que una infusión IV continua de dosis bajas de estos agentes (por ejemplo, propofol) pueden mantener la sedación para el cuidado anestésico controlado (MAC) en pacientes que reciben un anestésico local mientras se someten a cirugía, la recuperación de la anestesia general debe ser rápida sin efectos adversos asociados; la analgesia residual es beneficiosa. La recuperación, incluyendo la función psicomotora, de la anestesia inducida por propofol es generalmente más rápida y los efectos adversos asociados (p. ej., somnolencia, náuseas, vómitos) son menos frecuentes que los asociados con tiopental, methohexital, o etomidato.⁴

Uso de propofol para la anestesia

El propofol se utiliza para la inducción IV y el mantenimiento de la anestesia en adultos y pacientes pediátricos. El propofol también se utiliza por vía IV para la iniciación y el mantenimiento de la sedación MAC en adultos sometidos a procedimientos de

⁴ AHFS Drug information 2017, Chapter: General Anesthetics, Miscellaneous 28:04.92. [En línea]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. URL disponible en <https://www.medicinescomplete.com/mc/ahfs/current/a302025.htm#chem-stab>

⁵ Edmond, E. et al. Characteristics of Anesthetic Agents Used for Induction and Maintenance of General Anesthesia. American Journal of Health-System Pharmacy. 2004; 61(20) © 2004 American Society of Health-System Pharmacists.

diagnóstico o en aquellos sometidos a procedimientos quirúrgicos que reciben anestesia local o regional. Además, el propofol se utiliza IV en pacientes adultos intubados y ventilados mecánicamente sometidos a tratamiento en un centro de cuidados críticos (por ejemplo, una UCI) para proporcionar a corto plazo sedación continua y control de las respuestas al estrés.⁶

Las indicaciones actuales del propofol se basan principalmente en los resultados de numerosos ensayos clínicos comparativos (con sedantes o inhalación y anestésicos IV) en varios miles de adultos sometidos a anestesia general o sedación por MAC. La indicación actual para sedación de adultos intubados y ventilados mecánicamente (por ejemplo, en UCI) se basa principalmente en los resultados de varios ensayos clínicos comparativos (con benzodiazepinas y/o opiáceos) en adultos. Las indicaciones para la anestesia pediátrica se basan en ensayos múltiples en niños hasta los 16 años.⁶

La emulsión en la que está contenido propofol representa aproximadamente 0,1 g de grasa (1,1 Kcal) por cada mililitro. Esta alta carga lipídica puede producir hiperlipidemia cuando se usa durante períodos prolongados de tiempo. Se ha observado una elevación significativa de los niveles séricos de triglicéridos con infusiones prolongadas de propofol. Actualmente se recomienda que el perfil lipídico sea monitoreado de cerca si los pacientes reciben el fármaco por más de 72 horas y que se hagan ajustes apropiados a las formulaciones nutricionales enteral/parenteral. El riesgo de hipertrigliceridemia puede reducirse con el uso de la formulación de propofol al 2%. La hipertrigliceridemia inducida por propofol ha sido causalmente asociada con pancreatitis. Sin embargo, se han descrito algunos casos de pancreatitis después de una única dosis de inducción de propofol en la que no se implicó hipertrigliceridemia. Se ha informado que el propofol causa decoloración verde de la orina y la piel, debido a la producción de un cromóforo verde fenólico.⁷

Varios reportes de casos han indicado una posible relación entre el propofol y la pancreatitis. Sin embargo, no está claro si esta relación (si la hay) está relacionada con la dosis o es idiosincrásica. Por lo tanto, se realizó un estudio prospectivo para evaluar el efecto de diferentes dosis de propofol en las enzimas pancreáticas postoperatorias y los niveles séricos de triglicéridos. 150 pacientes, entre 18 y 60 años, con ASA I y II, sometidos a cirugía no abdominal se dividieron en tres grupos. La anestesia se indujo con propofol 2 a 2,5mg/kg en todos los grupos. Se mantuvo con isoflurano en el grupo I, infusión de propofol. Los valores medios de amilasa sérica, lipasa y triglicéridos se mantuvieron dentro del rango normal en los tres grupos. Estos valores no difirieron significativamente entre los grupos incluso en las dosis significativamente diferentes de propofol en los tres grupos (P). Estos resultados indican que la administración de propofol en las dosis recomendadas no produce aumentos relacionados con la dosis de enzimas pancreáticas y niveles de triglicéridos en pacientes con el estado físico ASA I y II.⁸

⁶ AHFS Drug information 2017, Chapter: General Anesthetics, Miscellaneous 28:04.92. [En línea]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. URL disponible en <https://www.medicinescomplete.com/mc/ahfs/current/a302025.htm#chem-stab>

⁷ Marik P. Propofol: Therapeutic Indications and Side-Effects. Current Pharmaceutical Design, 2004, 10, 3639-3649

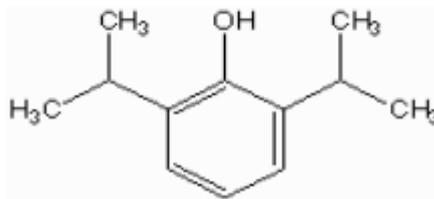
⁸ Pradeep, et al. Dose-related effect of propofol on pancreatic enzymes and triglyceride levels in patients undergoing non-abdominal surgery. Anaesth Intensive Care 2009; 37: 27-31

V. DESCRIPCION DEL MEDICAMENTO A EVALUAR

Propofol es un derivado fenólico con propiedades sedantes e hipnóticas, formulada como una emulsión de aceite en agua para uso intravenoso. Está indicada para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general y para la sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).^{9,10,11,12}

El Propofol tiene múltiples acciones farmacológicas sobre el SNC, sistema cardiovascular, sistema respiratorio, metabolismo de los lípidos y otros; pero, su mecanismo de acción es desconocido. Algunas estudios sugieren que pueden aumentar la depresión del sistema nervioso central mediada por el GABA (Ácido Gamma Amino Butírico).^{09,10,11}

Estructura de Propofol



a. FARMACOCINÉTICA^{09,10,11}

La propiedad farmacocinética del Propofol se ajusta a un modelo lineal de tres compartimentos: distribución rápida inicial de la sangre a los tejidos, rápida redistribución y aclaramiento metabólico y un lento retorno de los tejidos mal perfundidos al torrente sanguíneo. La rápida redistribución a los tejidos periféricos (músculos y grasa) y el rápido aclaramiento metabólico dan lugar a una corta duración de acción (vida media aproximada 30-60 minutos) y un surgimiento rápido de la sedación cuando la infusión se detiene (por lo general de 10-15 minutos). El Propofol se une extensamente a las proteínas plasmáticas (97-99%).

b. FARMACODINAMIA^{09,10,11}

Las propiedades farmacodinámicas del Propofol dependen de las concentraciones en sangre. El equilibrio estable de Propofol en sangre suelen ser proporcionales a las tasas de perfusión. Los efectos secundarios indeseables tales como la depresión cardiorrespiratoria, es probable que se produzca con altas concentraciones de Propofol en sangre, que resultan de la dosis de carga e infusión o el rápido incremento en las tasas de perfusión. Un adecuado intervalo (de 3 a 5 minutos) se debe permitir para ajuste de dosis con el fin de evaluar los efectos clínicos.

- *Efectos sedantes*, se deben a que es un fármaco lipofílico que cruza muy fácilmente la barrera hematoencefálica, por lo que sus efectos hipnóticos son muy rápidos. Se estima que los niveles plasmáticos necesarios para la inducción de la anestesia

⁹ U.S. Food and Drug Administration (FDA). DIPRIVAN® (Propofol) [En línea]. [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

¹⁰ European Medicines Agency (EMA). [En línea]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

¹¹ Agencia Europea de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). PROPOFOL FRESENIUS (Propofol). [En línea]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. URL disponible en: <https://www.aemps.gob.es/>

¹² Mc Keage Kate; Perry Caroline M. Propofol. A Review of its Use in Intensive Care Sedation of Adults. Adis Drug Evaluation. 2003

(grados 2 a 5 de la escala de Ramsay) oscilan entre 0.2 y 2.5mcg/ml, si bien existe una gran variación interindividual, la dosis y la titulación de Propofol deben ajustarse a las necesidades individuales del paciente (edad, peso, patología pre-existente, etc.).

- *Efectos hemodinámicos*, durante la inducción de la anestesia varían. Si se mantiene la ventilación espontánea, el principal efecto cardiovascular es hipotensión arterial, con poco o ningún cambio de la frecuencia cardíaca y disminución no apreciable del gasto cardíaco. Si la ventilación es asistida y/o controlada, hay un incremento en la incidencia y el grado de depresión del gasto cardíaco. La adición de un opiode utilizado como un premedicamento disminuye aún más el gasto cardíaco y la unidad respiratoria. Si la anestesia es seguida por una infusión de Propofol, la estimulación de la intubación endotraqueal y la cirugía pueden devolver la presión arterial hacia la normalidad. Durante el mantenimiento de la anestesia general, Propofol produce una disminución de la ventilación espontánea durante unos minutos por lo general asociada con un aumento en la tensión de dióxido de carbono que se puede marcar en función de la tasa de administración y el uso concomitante de otros medicamentos (opíáceos, sedantes, etc.).
- *Efectos respiratorios*, provoca un ligero efecto depresor respiratorio dependiente de la dosis y parece tener un efecto broncodilatador leve.
- *Efectos neurológicos*, mantiene o disminuye la presión intracraneal, mantiene la presión de perfusión cerebral, algunos pacientes pueden desarrollar tolerancia durante la sedación a largo plazo (> 5 días) y requieren una mayor dosis.
- *Efectos sobre el metabolismo de los lípidos*, infusiones a largo plazo (>3 días) pueden aumentar los triglicéridos (TG) en suero como resultado del contenido lipídico de Propofol. Propofol 2% reduce el contenido lipídico a la mitad y puede ser considerado para sedación a largo plazo.
- *Efectos sobre el sistema endocrino*, concentraciones de adrenalina y cortisol en suero son más bajas en pacientes sedados con propofol que con midazolam.
- *Efectos sobre el sistema inmunológico*, Propofol in vitro inhibe la función inmunológica. Este efecto puede ser relacionado con la emulsión de lípidos.

c. POSOLOGÍA^{13,14,15}

INDICATION	DOSAGE AND ADMINISTRATION
Induction of General Anesthesia:	Healthy Adults Less Than 55 Years of Age: 40 mg every 10 seconds until induction onset (2 mg/kg to 2.5 mg/kg). Elderly, Debilitated, or ASA-PS III or IV Patients: 20 mg every 10 seconds until induction onset (1 mg/kg to 1.5 mg/kg). Cardiac Anesthesia: 20 mg every 10 seconds until induction onset (0.5 mg/kg to 1.5 mg/kg). Neurosurgical Patients: 20 mg every 10 seconds until induction onset (1 mg/kg to 2 mg/kg). Pediatric Patients - healthy, from 3 years to 16 years of age: 2.5 mg/kg to 3.5 mg/kg administered over 20 seconds to 30 seconds. (see PRECAUTIONS, Pediatric Use and CLINICAL PHARMACOLOGY, Pediatrics)

¹³ U.S. Food and Drug Administration (FDA). DIPRIVAN ® (Propofol) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

¹⁴ European Medicines Agency (EMA). [En línea]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

¹⁵ Agencia Europea de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). PROPOFOL FRESENIUS (Propofol). [En línea]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. URL disponible en: <https://www.aemps.gob.es/>

Maintenance of General Anesthesia:	Infusion Healthy Adults Less Than 55 Years of Age: 100 mcg/kg/min to 200 mcg/kg/min (6 mg/kg/h to 12 mg/kg/h). Elderly, Debilitated, ASA-PS III or IV Patients: 50 mcg/kg/min to 100 mcg/kg/min (3 mg/kg/h to 6 mg/kg/h). Cardiac Anesthesia: Most patients require: Primary DIPRIVAN with Secondary Opioid – 100 mcg/kg/min to 150 mcg/kg/min. Low-Dose DIPRIVAN with Primary Opioid – 50mcg/kg/min to 100 mcg/kg/min. (see DOSAGE AND ADMINISTRATION , Table 4) Neurosurgical Patients: 100 mcg/kg/min to 200 mcg/kg/min (6 mg/kg/h to 12 mg/kg/h). Pediatric Patients - healthy, from 2 months of age to 16 years of age: 125 mcg/kg/min to 300 mcg/kg/min (7.5 mg/kg/h to 18 mg/kg/h). Following the first half hour of maintenance, if clinical signs of light anesthesia are not present, the infusion rate should be decreased. (see PRECAUTIONS , <i>Pediatric Use</i> and CLINICAL PHARMACOLOGY , <i>Pediatrics</i>)
Maintenance of General Anesthesia:	Intermittent Bolus Healthy Adults Less Than 55 Years of Age: Increments of 20 mg to 50 mg as needed.

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

a. REVISIONES SISTEMATICAS

Se encontró una revisión sistemática en *The Cochrane Library*, donde se compara propofol con otras opciones para la sedación de pacientes sometidos a procedimientos dolorosos en los departamentos de emergencia. No se considera esta revisión sistemática debido a que la población de interés es distinta a la pregunta clínica.¹⁶

b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAS

Se encontraron 04 ECAs y 02 estudios observacionales en sedación prolongada en pacientes críticamente enfermos, pero ninguno fue realizado en pacientes con trastornos del metabolismo de lípidos; por lo tanto, no se consideraron para el análisis.

Cabe mencionar que en uno de los estudios encontrados *Sandiumenge-Campos, et al. (2000)*¹⁷ compararon la eficacia y seguridad de midazolam y propofol 2% para sedación profunda prolongada en pacientes críticamente enfermos y compararon retrospectivamente propofol 2% y propofol 1% utilizado en un estudio previo. Los niveles de triglicéridos fueron significativamente más altos en el grupo de propofol al 2% en comparación con el grupo de midazolam. Se observó un mayor número de fracasos terapéuticos debido a la ineficacia del sedante en el grupo de propofol al 2% en comparación con el grupo de midazolam, especialmente durante los primeros días de sedación. Al comparar propofol 2% y propofol 1%, se encontró un número significativamente mayor de fracasos terapéuticos debido a la hipertrigliceridemia en el grupo de propofol al 1%, en comparación con un número importante de fracasos terapéuticos debido a la ineficacia, encontrados en el propofol 2%.

¹⁶ Wakai A, Blackburn C, McCabe A, Reece E, O'Connor G, Glasheen J, Staunton P, Cronin J, Sampson C, McCoy SC, O'Sullivan R, Cummins F. The use of propofol for procedural sedation in emergency departments. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 7. Art. No.: CD007399. DOI:10.1002/14651858.CD007399.pub2.

¹⁷ Sandiumenge Camps A. et al. Midazolam and 2% propofol in long-term sedation of traumatized critically ill patients: efficacy and safety comparison. *Crit Care Med.* 2000 Nov;28(11):3612-9

En otro estudio, Coetze. *et al* (2003)¹⁸, abierto, aleatorizado de grupos paralelos, multicéntrico cuyo objetivo fue comparar los efectos de propofol al 1% con propofol al 2% en los niveles de lípidos promedio y máximo, la frecuencia relativa de la hiperlipidemia, la dosis de propofol necesaria para lograr un grado equivalente de sedación, los efectos farmacodinámicos a las tasas de infusión requeridas, y el efecto sobre la función respiratoria. La incidencia observada de concentraciones elevadas de triglicéridos en plasma y de lipemia fue menor en el grupo de propofol al 2% que en el grupo de propofol al 1%, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

a. REVISIONES SISTEMATICAS

No se encontraron revisiones sistemáticas

b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAS

No se encontraron ECAs

c. PRECAUCIONES^{19,20,21}

Debido a que las preparaciones de propofol comercialmente disponibles son emulsiones de aceite en agua, el fármaco debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos del metabolismo lipídico (por ejemplo, hiperlipoproteinemia primaria, hiperlipemia diabética, pancreatitis). La administración prolongada del fármaco puede dar como resultado un aumento de las concentraciones séricas de lípidos (por ejemplo, hipertrigliceridemia), pacientes sometidos a sedación en un entorno de cuidados críticos (por ejemplo, UCI) que están en riesgo de desarrollar hiperlipidemia deben ser monitorizados por el aumento de las concentraciones séricas de triglicéridos o de la turbidez sérica.

Los fabricantes declaran que la cantidad de lípidos administrados simultáneamente (por ejemplo, emulsiones de grasa para la nutrición parenteral) en estos pacientes debe reducirse para compensar la cantidad de lípidos contenidos en la emulsión de propofol (1mL de emulsión inyectable de propofol contiene 0,1g de grasa [1,1kcal]).

d. REACCIONES ADVERSAS^{22,23,24}

En el siguiente cuadro se muestran la incidencia > 1% de las reacciones adversas de propofol:

¹⁸ Coetzee,A. et al. Effect of 1% and 2% propofol on blood lipids during long term sedation. November 2002, Vol. 92, No. 11SAMJ

¹⁹ U.S. Food and Drug Administration (FDA). DIPRIVAN ® (Propofol) [En línea]. [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

²⁰ European Medicines Agency (EMA). [En línea]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

²¹ Agencia Europea de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). PROPOFOL FRESENIUS (Propofol). [En línea]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. URL disponible en: <https://www.aemps.gob.es/>

²² U.S. Food and Drug Administration (FDA). DIPRIVAN ® (Propofol) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

²³ European Medicines Agency (EMA). [En línea]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

²⁴ Agencia Europea de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). PROPOFOL FRESENIUS (Propofol). [En línea]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. URL disponible en: <https://www.aemps.gob.es/>

Incidence greater than 1% - Probably Causally Related

	Anesthesia/MAC Sedation	ICU Sedation
Cardiovascular:	Bradycardia	Bradycardia
	Arrhythmia [Peds: 1.2%]	
	Tachycardia Nodal [Peds: 1.6%]	
	Hypotension* [Peds: 17%] (see also CLINICAL PHARMACOLOGY)	Decreased Cardiac Output
	Hypertension [Peds: 8%]	Hypotension 26%
Central Nervous System:	Movement* [Peds: 17%]	
Injection Site:	Burning/Stinging or Pain, 17.6% [Peds: 10%]	
Metabolic/Nutritional:		Hyperlipemia*
Respiratory:	Apnea (see also CLINICAL PHARMACOLOGY)	Respiratory Acidosis During Weaning*
Skin and Appendages:	Rash [Peds: 5%] Pruritus [Peds: 2%]	

Events without an * or % had an incidence of 1% to 3%

*Incidence of events 3% to 10%

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN CONVENIENCIA Y COSTO
a. CONVENIENCIA Y COSTOS

Se realiza la evaluación económica de propofol al 1% con las presentaciones de 20mL y 50mL para la inducción y mantenimiento de la anestesia.

Para los cálculos se ha considerado:

- Paciente adulto sano < 55 años con un peso de 70kg
- Los costos de cada presentación fueron obtenidos de los precios de adquisición y operación reportados por el Hospital Casimiro Ulloa²⁵ a la DIGEMID.

Como se observa en el siguiente cuadro, para la inducción y mantenimiento de la anestesia general con propofol 1% en un paciente de 70kg se necesitaría utilizar menor cantidad de ampollas de la presentación de 50mL con respecto a la de 20mL. Sin embargo, este resultado no se reflejó en un ahorro en los costos, debido a que hubo un incremento en S/. 148.50 por paciente con el uso de la presentación de 50mL.

²⁵ Precios de Adquisición y Operación de PF, DM y PS. DIGEMID. [En línea]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. Reporte del Hospital Casimiro Ulloa. 05-09-2017. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=705>



MEDICAMENTO		Dosis máxima	Cantidad en mL	N° de ampollas	Costo/ unidad	Costo Total (S/.)	Δ Costo (S/.)
PROPOFOL 1% X 20mL	Inducción	2.5mg/kg	18mL	5	6.10	30.50	
	Mantenimiento	150ug/kg/min	84mL/hora				
	Total		102mL				
PROPOFOL 1% X 50mL	Inducción	2.5mg/kg	18mL	2	89.50	179.00	
	Mantenimiento	200ug/kg/min	84mL/hora				
	Total		102mL				

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS		
	FDA ²⁶	EMA ²⁷	AEMPS ²⁸
Propofol 1% Inyectable	<ul style="list-style-type: none"> - Iniciación y mantenimiento del Cuidado anestésico monitorizado (MAC), sedación solamente en adultos. - Sedación combinada y anestesia regional solamente en adultos. - Inducción de Anestesia General: Pacientes ≥ a 3 años de edad. - Mantenimiento de la Anestesia General: Pacientes ≥ a 2 meses de edad. - Sedación de intubados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), pacientes ventilados mecánicamente solamente en adultos 	No se encontró	<ul style="list-style-type: none"> - Inducción y mantenimiento de la anestesia general. - Sedación de pacientes con respiración asistida en la Unidad de Cuidados Intensivos

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

En la 20^o edición de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para adultos²⁹ y en la 6^o edición de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la

²⁶ U.S. Food and Drug Administration (FDA). DIPRIVAN® (Propofol) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

²⁷ European Medicines Agency (EMA). [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

²⁸ Agencia Europea de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). PROPOFOL FRESENIUS (Propofol). [En línea]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. URL disponible en: <https://www.aemps.gob.es/>

²⁹ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines - 20th edition. March 2017 [Fecha de consulta: Octubre 2017]; URL disponible en: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf?ua=1



OMS para niños³⁰ se encuentra incluido el medicamento propofol en las concentraciones de 1% y 2%.

1.1.2 Injectable medicines	
ketamine	Injection: 50 mg (as hydrochloride)/ mL in 10- mL vial.
propofol*	Injection: 10 mg/ mL; 20 mg/ mL. * Thiopental may be used as an alternative depending on local availability and cost.

c. PNUME

En el **Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)**³¹ se encuentra incluido el medicamento propofol 1% x 20mL inyectable.

X. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la información científica disponible el Equipo Técnico acuerda no incluir:

1. Propofol 1% x 50mL debido a que la solicitud no tiene un sustento con respecto a la facilidad de uso para la dosificación y el aspecto del costo fue superior a la alternativa existente en el PNUME sin aportar beneficios adicionales.
2. Propofol 2% debido a que la solicitud no tiene un sustento con respecto a la mayor seguridad en el uso comparándolo con la concentración al 1%; asimismo, la evidencia es insuficiente en pacientes con trastorno del metabolismo de los lípidos y el costo es superior a la alternativa existente en el PNUME sin aportar beneficios adicionales.

³⁰ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines for children - 6th edition. March 2017 [Fecha de consulta: Octubre 2017]; URL disponible en: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/6th_EMLc2017_FINAL_amendedAug2017.pdf?ua=1

³¹ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso: Octubre 2017