



INFORME TECNICO Nº 01 – 2009

Propofol 1% x 20mL Inyectable.

1. ANÁLISIS

1.1 EVALUACIÓN DE LA SOLICITUD

Alternativas del PNME ¹	Ketamina 50mg/ml x 10ml, Tiopental 0.5g, Tiopental 1g y Midazolam 5mg/5ml.
ATC/DCI: ²	N01AX10 Propofol
DDD: ²	-----
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: ³	No incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Enero 2009
Condición(es) clínicas evaluadas:	Inducción anestésica y sedo analgesia

1.2 INTRODUCCIÓN

- La Anestesia total intravenosa es una técnica anestésica de gran validez; actualmente en el mundo se ofrece grandes beneficios tanto para el paciente como para el anesthesiologo y demás personal de sala. Hoy en día se busca una anestesia que sea segura para el paciente; que produzca mínimos cambios hemodinámicas; que tenga una muy buena analgesia, que no produzca efectos secundarios tóxicos, que se elimine rápidamente con volúmenes de distribución bajos y tasas de metabolismo rápidas, sin producción de metabolitos activos, que tenga un despertar agradable y rápido, que no aumente secreciones, y que además no produzca efectos tóxicos crónicos en el personal de quirófano. Este tipo de anestesia con todas estas características aún no existe; sin embargo la anestesia total endovenosa, cumple mucho de esos criterios.⁴
- El uso de la anestesia total intravenosa (TIVA); no es algo reciente, desde el descubrimiento de los barbitúricos ha sido una técnica anestésica viable; luego con el uso de las benzodiazepinas y narcóticos, y más tarde con el surgimiento de la ketamina.⁴
- La farmacocinética y la farmacodinamia de la infusión continua de un anestésico endovenoso es el conjunto de una serie de factores que van desde las características químicas del

¹ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.

² WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) Index 2006. Disponible en: <http://www.whocc.no/atcddd/>

³ World Health Organization 2007. WHO Essential Drug List Nº 15. Medicamentos esenciales 15 th edición (Marzo 2007)

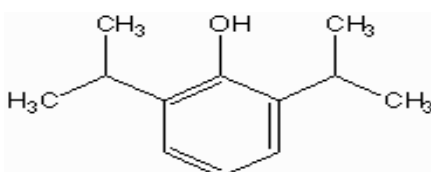
⁴ Vanegas A. Anestesia total intravenosa comparación de tres técnicas. Rev. Col. Anest. 24:283. 1996.

medicamento, hasta el estado metabólico del paciente y su capacidad para metabolizar un anestésico. Para entender la farmacocinética y farmacodinamia de la infusión continua se ha recurrido al modelo experimental de tres compartimentos, en el cual existe un compartimento central que es el sitio donde se administra anestésico y de donde se distribuye a los otros compartimentos, uno llamado de llenado rápido, que en un paciente correspondería a los órganos con más flujo sanguíneo (corazón, cerebro, riñón) y un compartimento de llenado lento que correspondería a los órganos de más bajo flujo sanguíneo.^{4,5}

- La velocidad con que un medicamento sale del compartimento central depende de la velocidad con que ese medicamento es metabolizado, la capacidad que pueda tener de pasar a los otros dos compartimentos y la capacidad de retorno de los dos compartimentos periféricos al central.^{4,5}
- El modelo experimental tiene la desventaja que no calcula problemas en el metabolismo de un paciente. Los medicamentos más adecuados son aquellos que pasan rápidamente al compartimento 2, pero que no se distribuyen ampliamente por todos los compartimentos, es decir tiene bajos volúmenes de distribución, sumado a esto que tengan un metabolismo y eliminación rápida, y que no produzca metabolismos tóxicos o activos.⁴
- Los medicamentos considerados en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales para la anestesia son: Ketamina 50mg/ml x 10ml, Tiopental 0.5g, Tiopental 1g y Midazolam 5mg/5ml.¹
- El tiopental sódico es un barbitúrico de acción ultracorta clásicamente considerado como el inductor anestésico patrón, desencadena la hipnosis en 40-60 segundos con una duración de 5-10 minutos. A nivel cardíaco tiene una acción inotrópica negativa, carece de efecto analgésico, disminuye la presión intracraneal y es eficaz como anticonvulsivante. Reacciones anafilácticas son raras. Tiopental es una droga costo-efectiva para inducción de anestesia.⁶
- Ketamina es un inductor anestésico con propiedades analgésicas intrínsecas, incrementa la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco; además es un potente broncodilatador. La Ketamina presenta como limitación importante, los intensos trastornos psíquicos por su uso, por lo que únicamente suele utilizarse en estados de shock o con grave deterioro hemodinámico.⁶
- Midazolam produce hipnosis, amnesia y efectos ansiolíticos; se asocia a pocas reacciones locales, está considerado como una alternativa al tiopental en pacientes alérgicos a barbitúricos. El Midazolam no sustituiría completamente al tiopental para la rutina de inducción porque éste tiene un inicio de acción más lento y una variabilidad considerable en la respuesta.⁶

1.3 FARMACOLOGÍA

Estructura de Propofol



⁵ Sneyd J.R. Recent Advances in intravenous anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 93(5): 725-36. 2004

⁶ Tesniere A. et al Intravenous techniques in ambulatory anesthesia. *Anesthesiology Clin N Am* 21 (2003)273-288



Chemical Name: 2,6-diisopropilfenol **PM :** 178.27

- El propofol es un agente intravenoso sedante-hipnótico, que se administra por inyección intravenosa para la inducción y el mantenimiento de la anestesia o la sedación. Como el propofol es ligeramente soluble en agua, para su administración intravenosa se utilizan emulsiones al 1% aceite-en-agua conteniendo aceite de soya al 10%, glicerol al 2.25% y fosfatide purificado de huevo al 1.2%. Para reducir el riesgo de infección se le añade ácido Etilendiaminotetraacético (EDTA), un agente bacteriostático que retarda el crecimiento bacteriano.^{7,8,9,10}
- La inyección intravenosa de una dosis terapéutica de propofol produce una hipnosis con un mínimo de excitación en el plazo de unos 30 a 60 segundos, desde el inicio de la inyección. El equilibrio sangre-cerebro se establece en 1.3 a 4.13 minutos, por lo que la inducción de la anestesia es sumamente rápida. La duración de la acción de un bolus de 2-2.5 mg/Kg. es de 3 a 5 minutos.^{7,8,9,10}
- El Propofol tiene múltiples acciones farmacológicas sobre el sistema nervioso central, sistema cardiovascular, sistema respiratorio, metabolismo de los lípidos y otros; pero, su mecanismo de acción es desconocido. Algunas evidencias sugieren que pueden aumentar la depresión del sistema nervioso central mediada por el GABA (Ácido Gamma Amino Butírico)^{7,8,9,10}
- Las propiedades farmacodinámicas del Propofol depende 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.^{7,10}
- Los efectos sedantes del Propofol 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 (grados 2 a 5 de la escala de Ramsay) oscilan entre 0.2 y 2.5 mcg/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.).^{7,8,9,10}
- Los efectos hemodinámicos de Propofol durante la inducción de la anestesia varía. 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. Estudios clínicos comparados han demostrado que los efectos hemodinámicos de Propofol, durante la inducción de la anestesia son más marcados que con otros agentes de inducción por vía intravenosa.^{7,10}

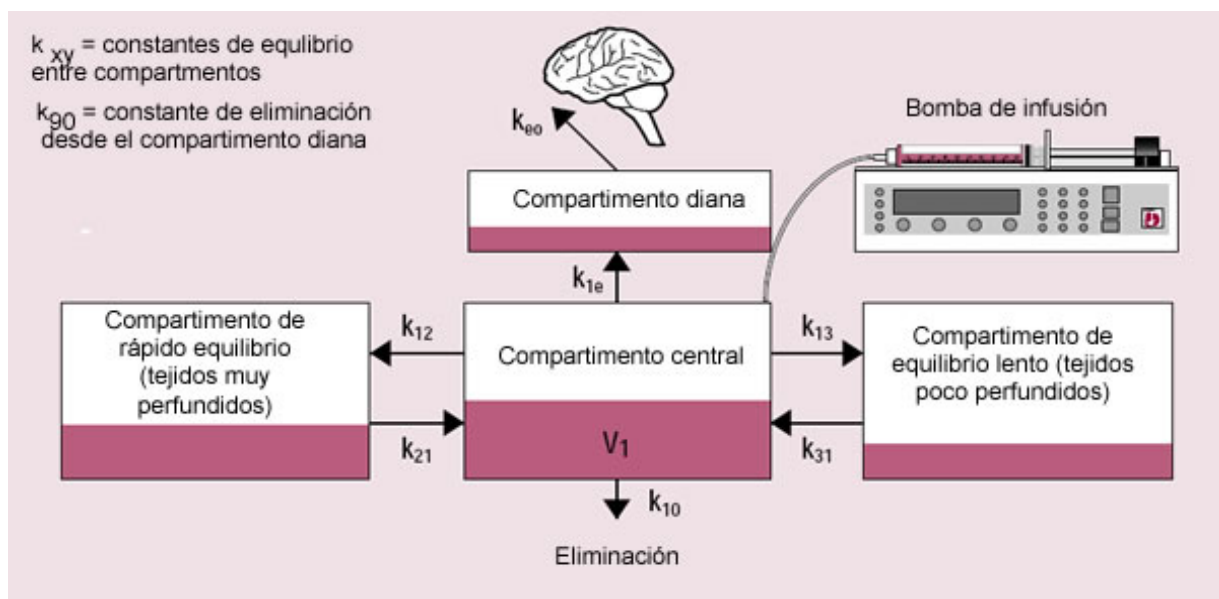
⁷ DIPRIVAN (Propofol) injectable emulsion NDA 19-627/S-045, FDA U.S. Food and Drug Administration, FDA Approved Drug Products. Prod Info DIPRIVAN® IV injectable emulsion, 2007.

⁸ Gómez J. ET AL, Anestesia total intravenosa a once años de su introducción clínica, Revista mexicana de anestesiología, vol 23, 2000.

⁹ AHFS Drug information 2008, Chapter: 28:04.92. General Anesthetics.

¹⁰ Muñoz-Cuevas J. et al Propofol ayer y hoy. Revista mexicana de anestesiología 2005. vol 28. N°3. pp148-158.

- 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 (opiáceos, sedantes, etc.)^{7,8,9,10}
- Estudios clínicos y preclínicos sugieren que Propofol es raramente asociado con elevación de los niveles plasmáticos de histamina. Propofol produce una disminución de la presión intraocular que puede estar asociada con una concomitante disminución de la resistencia vascular sistémica.^{7,8,9,10}
- La propiedad farmacocinética del Propofol se ajusta a un modelo lineal de tres compartimentos, constituidos por el plasma, los tejidos en los que se introduce con rapidez ocasionando un equilibrio rápido y los tejidos en los que se introduce lentamente llegando más tarde al equilibrio. Después de la administración de un bolo intravenoso, se llega rápidamente al equilibrio entre el plasma y los tejidos cerebrales, muy perfundidos, explicándose de esta manera el rápido comienzo de la anestesia. La fase de distribución es también muy rápida, representando el 50% de la reducción de los niveles plasmáticos. Sin embargo, la distribución no es constante en el tiempo, si no que disminuye a medida que los tejidos se saturan. El otro 50% de reducción de los niveles en sangre se debe a un aclaramiento metabólico, también muy rápido. El Propofol se une extensamente a las proteínas plasmáticas (97-99%).^{7,10,11}



- Si el Propofol se administra por infusión intravenosa, para el mantenimiento de 1 hora de duración o para la sedación en la UCI, la discontinuación de la infusión ocasiona una rápida reducción de los niveles plasmáticos y un rápido despertar. En Infusiones prolongadas (sedación en la UCI) Propofol se acumula en los tejidos grasos, de modo que la reducción del Propofol circulante es más lento y el tiempo de despertar se incrementa.^{7,10,11}
- Adultos: el aclaramiento del Propofol en los adultos oscila entre 23 a 50 mL/kg/min, se metaboliza por conjugación hepática: los metabolitos inactivos son seguidamente eliminados

⁷ DIPRIVAN (Propofol) injectable emulsion NDA 19-627/S-045, FDA U.S. Food and Drug Administration, FDA Approved Drug Products. Prod Info DIPRIVAN® IV injectable emulsion, 2007.

⁸ Gómez J. ET AL, Anestesia total intravenosa a once años de su introducción clínica, Revista mexicana de anestesiología, vol 23, 2000.

⁹ AHFS Drug information 2008, Chapter: 28:04.92. General Anesthetics.

¹⁰ Muñoz-Cuevas J. et al Propofol ayer y hoy. Revista mexicana de anestesiología 2005. vol 28. N°3. pp148-158.

¹¹ DRUGDEX –Micromedex. Disponible en <http://www.Thomsonhc.com/home>. Accesado en Enero 2009



por vía renal. El conjugado glucurónido representa aproximadamente el 50% de la dosis. Cuando se administra por infusión continua durante 10 días, se alcanza el estado de equilibrio (steady-state), siendo entonces el volumen de distribución de 60L/kg. La semi-vida de eliminación terminal después de 10 días de infusión es de 1 a 3 días.^{7,10,11}

- La farmacocinética del Propofol no muestra cambios significativos en los pacientes con cirrosis, insuficiencia hepática crónica o insuficiencia renal crónica. No se han determinado los parámetros farmacocinéticos del Propofol en las insuficiencias renal o hepática agudas.^{7,11}
- En el Perú, Propofol se comercializa bajo la forma farmacéutica de inyectable 1% por 20 ml, 50ml y 50ml en jeringa precargada y al 2% x 50ml jeringa precargada. Propofol no está considerada en la 15ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud.¹²
- Según la información disponible de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), Propofol se encuentra aprobado para la indicación en Anestesia general (Inducción y mantenimiento), sedación anestésica monitorizada y sedación en adultos con ventilación mecánica asistida en Unidad de Cuidados Intensivos¹³
- La Agencia Europea para la Evaluación de Productos Médicos (EMA) registra el principio activo Propofol en Inducción y mantenimiento de anestesia y sedación en cuidados intensivos.⁸ El Formulario Nacional Británico (BNF) 55, registra el principio activo Propofol en las indicaciones de Inducción y mantenimiento de anestesia, sedación en cuidados intensivos, sedación para cirugía y procedimientos diagnósticos¹⁴.
- En el Perú, a Noviembre del 2008, el principio activo Propofol 1% cuenta con 13 registros sanitarios vigentes y como Propofol 1% x 50ml jeringa precargada y al 2% jeringa precargada con un registro sanitario cada uno.¹⁵

1.4 EFICACIA

- Luego de una búsqueda exhaustiva en la literatura científica nacional e internacional en las diferentes bases disponibles (Pubmed, Uptodate, Tripdatabase, Cochrane, etc.) se encontró la siguiente información sobre la eficacia de Propofol 1% y 2%.
- UPTODATE, May 2008. Revisión "Sedantes y agentes de inducción para intubación". Se menciona que la rápida secuencia de intubación (RSI) es el standard de atención en emergencia para el manejo de las vías aéreas en intubaciones no anticipadas y recomiendan que debido a que se presentan diferentes circunstancias clínicas es muy importante la elección del agente de inducción adecuado. En el paciente con una lesión en la cabeza o elevación de la presión intracraneana sugieren etomidato. Para un RSI de pacientes con estado de mal epiléptico, sugieren midazolam o tiopental, Para pacientes hemodinámicamente estables con severo broncoespasmo que requiere intubación sugieren ketamina o propofol. Midazolam es una alternativa aceptable y en pacientes hemodinámicamente inestables con severo broncoespasmo sugieren ketamina. No se recomienda tiopental porque provoca liberación de la

⁷ DIPRIVAN (Propofol) inyectable emulsion NDA 19-627/S-045, FDA U.S. Food and Drug Administration, FDA Approved Drug Products. Prod Info DIPRIVAN® IV inyectable emulsion, 2007

¹⁰ Muñoz-Cuevas J. et al Propofol ayer y hoy. Revista mexicana de anestesiología 2005. vol 28. N°3. pp148-158.

¹¹ DRUGDEX –Micromedex. Disponible en <http://www.Thomsonhc.com/home>. Accesado en Enero 2009

¹² World Health Organization 2007. Who Essential Drug List N° 15. Medicamentos esenciales 15 th edición (Marzo 2007)

¹³ U.S. Food and Drug Administration . Center for Drug Evaluation And Research. <http://www.fda.gov/cder/index/html>

¹⁴ British Nacional Formulary (BNF) British Medical Association and the Royal Pharmaceutical society of Great Britain.

¹⁵ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de datos de registro sanitario del Perú. PERUDIS.



histamina y puede inducir o exacerbar el broncoespasmo. Para inducción de los pacientes con shock sugieren ketamina.¹⁶

- UPTODATE. May 2008. Revisión "Sedación consciente intravenosa para procedimientos ginecológicos". Se menciona que la elección de la medicación y la dosis depende de la evaluación individual del paciente y del grado de sedación que requiere para completar el procedimiento destinado. Para la mayoría de pacientes una combinación de una benzodiazepina intravenosa para la ansiedad y un opiode como analgésico son adecuados. En algunos casos se requiere de amnesia. La benzodiazepina de primera elección es el Midazolam. La asociación de Benzodiazepina con opiodes puede producir Hipoxemia y está asociada a un pequeño riesgo de flebitis. Propofol si bien no tiende a causar flebitis, puede causar dolor en la inyección particularmente cuando es administrado en venas pequeñas.¹⁷
- Enlund et al. Realizaron un estudio cuyo resultado demostró que la combinación de Propofol y alfentanilo fue más eficaz que la combinación de tiopental y óxido nitroso en la reducción del número de días necesarios para el alta en mujeres sometidas a la terminación del embarazo. La premedicación consistió en la morfina y la escopolamina dado 45 a 60 minutos antes de la inducción. Pacientes (n = 39) fueron asignados al azar a uno de los siguientes regímenes: (1) TN grupo; por vía intravenosa (IV), tiopental 4 a 6 mg / kilogramo (mg / kg) y el óxido nitroso (70/30%) en dosis incrementales tiopental de 35 a 50 mg hasta un máximo de 500 mg. (2) PA grupo; (IV), propofol 2 a 2,5 mg / kg por vía intravenosa precedida alfentanil 0,25 mg. Otro 0,25 a 0,5 mg de alfentanil se administró 1 minuto antes de la dilatación del cuello del útero. Dosis adicionales de alfentanil y propofol se administraron según la necesidad. La mediana de la duración de la anestesia fue de 10 minutos. Una media de 2 días (rango, de 0 a 5) para el alta fue tomada en el TN, frente a 1 día (rango, de 0 a 3) en el grupo PA. Ambos grupos toleran bien la anestesia con un caso de bradicardia e hipotensión en el grupo de TN y 1 caso de dolor en el grupo PA. El aumento del costo del grupo PA se vio compensado por la reducción en los días de alta. Estudios farmacoeconómicos adicionales son necesarias para evaluar de cerca los beneficios de la utilización de agentes anestésicos de costo elevado.¹¹
- Symington L .et al 2006. Realizaron una revisión de la lectura actual disponible del uso de Propofol para procedimiento de sedación en el servicio de urgencias. Se seleccionaron ocho artículos para su revisión. La evidencia sugiere que el Propofol es eficaz y seguro para el uso en el servicio de emergencia. Sin embargo, gran parte de la evidencia disponible proviene de los estudios que utilizan sedación profunda, o posiblemente la anestesia general. Estos niveles de sedación no se recomiendan para los profesionales no anesthesiólogos en el Reino Unido, y podría ser considerada peligrosa en una situación en la que los pacientes no estén preparados previo al procedimiento. Los investigadores sugieren que serían necesarios nuevos estudios para evaluar la seguridad en la utilización de Propofol para alcanzar los niveles de sedación que se recomiendan actualmente.¹⁸
- McKeage K. et al. 2003. En una revisión donde evaluaron la eficacia clínica de Propofol versus Midazolam para sedación de pacientes que requirieron ventilación mecánica en la Unidad de cuidados Intensivos concluyen que Propofol es similar en la calidad de sedación que midazolam y debido a la rápida distribución y aclaramiento, la duración de acción de Propofol es corta y de rápida recuperación. El corto tiempo de recuperación y extubación en pacientes enfermos sedados por períodos > 72 horas con Propofol comparado con Midazolam fue generalmente más marcado que la diferencia de tiempo para la recuperación observada entre los dos agentes después de infusiones de corta duración. Estos estudios no especificaron

¹¹ DRUGDEX –Micromedex. Disponible en <http://www.Thomsonhc.com/home>. Accesado en Enero 2009

¹⁶ Caro D. Walls R. Grayzel J. sedative and induction agents for intubation. UPTODATE. Last literatue review for version 16.2. May 31,2008

¹⁷ Barss V, Intravenous conscious sedation for gynaecologic procedures. UPTODATE .Last literatue review for version 16.2. May 31,2008

¹⁸ Symington L. A review of the use of propofol for procedural sedation in the emergency department. Emerg. Med. J. 2006;23;89-93



pacientes excluidos con deterioro renal o hepático, que son más propensos a experimentar acumulación de Midazolam. En el análisis farmacoeconómico concluyen que a pesar del alto costo de adquisición de Propofol, el menor tiempo en la UCI reduce los costos totales sobre el corto tiempo de sedación (aproximadamente < 72 horas). Sin embargo, en tres de cuatro estudios farmacoeconómicos, la ventaja del costo fue reducido y eventualmente desapareció cuando se incrementó el tiempo de sedación.¹⁹

- Ostermann M. et al. 2000. En una revisión sistemática donde evaluaron 49 ensayos controlados aleatorizados, en pacientes que recibieron ventilación mecánica con sedación a corto o largo plazo; donde determinaron la forma óptima de sedación, el menor tiempo de extubación y duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos. Se analizaron 32 ensayos que cumplieron con los criterios de selección, de los cuales 20 compararon Propofol y Midazolam. De acuerdo a los resultados obtenidos Propofol es tan efectivo como Midazolam en la obtención de niveles adecuados de sedación y acelera el tiempo de extubación en pacientes que recibieron sedación a corto o largo plazo. No resulta claro, que este menor tiempo a la extubación en realidad conduzca a una disminución en el tiempo total de ventilación o de menor tiempo en la unidad de cuidados intensivos. Propofol es de menor costo en sedación a corto plazo (< 24 horas), lo contrario puede ocurrir en pacientes que requieran mayor tiempo de sedación (>24 horas), también está asociado a problemas de hipotensión a diferencia del Midazolam. Propofol parece ofrecer algunas ventajas, pero se requiere de más estudios para determinar si el aumento del costo y el potencial de causar hipotensión se ven compensados por los beneficios de éste.²⁰
- Myles P. et al. 2000. En un estudio clínico aleatorizado para determinar la efectividad de 4 regímenes en donde se asignaron a 453 pacientes adultos de cirugía, estos regímenes constan de Tiopental-isoflurano, Propofol-isoflurano, Propofol en inducción y mantenimiento y sevoflurano en inducción y mantenimiento. Se midieron la tasa y la calidad de la recuperación. Los resultados no mostraron diferencias significativas en la tasa y la calidad de recuperación entre los grupos. Propofol se asoció con más dolor en la zona de inyección ($p < 0.005$), pero menos tos durante la inducción ($p = 0.003$) y menos náuseas y vómitos pos-operatorio. No se detectaron ventajas significativas de Propofol y sevoflurano en comparación con tiopental e isoflurano en adultos sometidos a cirugía. Propofol y sevoflurano se asociaron con un rápido retorno de recuperación. Sin embargo, su uso ha sido limitado debido al elevado costo de su adquisición y por falta de estudios que demuestren mejores resultados en los pacientes.²¹
- 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 halotano. La recuperación de la anestesia con halotano y el tiempo para el alta fueron más rápidos después de la inducción con Propofol/alfentanilo, 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/alfentanilo y halotano respectivamente, los tiempos para caminar y sentarse fueron más prolongados para los que recibieron tiopental.¹¹

1.5 SEGURIDAD

¹¹ DRUGDEX –Micromedex. Disponible en <http://www.Thomsonhc.com/home>. Accesado en Enero 2009

¹⁹ McKeage Kate, Perry Caroline M. Propofol. A review of its Use in Intensive Care Sedation of Adults. CNS Drugs 2003;17(4): 235-272

²⁰ Ostermann M; Keenan S; Seiferling R; et al Sedation in the Intensive care Unit: A Systematic review. JAMA. 2000;283(11):1451-1459

²¹ Myles . P et al Part I: Propofol, thiopental, Sevoflurane, and Isoflurane-A Randomized, Controlled Trial of Effectiveness. Anesth Analg 2000;91:1163-9



- Luego de una Búsqueda en la literatura científica nacional e internacional de diferentes bases de datos (Scielo, Pubmed, Tripdatabase, Hinari, Cochrane, etc.), se encontró la siguiente información sobre la seguridad de Propofol 1% y 2% inyectable.
- En embarazo está considerado como categoría B, según la FDA. Los estudios de reproducción realizados en ratas y conejos no revelaron evidencia de alteración de la fertilidad o daño al feto debido a Propofol. Sin embargo, se ha demostrado que causa la mortalidad materna en ratas y conejos así como la disminución de la supervivencia de las crías durante la lactancia.¹¹
- El Propofol en infusiones debe administrarse con precaución durante la cesárea debido a la rápida transferencia placentaria de propofol. Diecinueve pacientes que se sometieron a cesárea recibieron Propofol 6 o 9 mg / kg / hora, las concentraciones de propofol en la vena materna varió de 1,91 a 3,82 mcg / ml; las concentraciones de Propofol en vena umbilical fueron en un rango de 1 a 2 mcg / ml, y las concentraciones de la arteria umbilical fueron desde 0,53 a 1,66 mcg / ml. Los resultados de Apgar fueron bajos en los recién nacidos con una alta concentración de Propofol en la vena umbilical (Gin et al 1991) ¹¹
- Propofol está contraindicado para sedación en niños menores de 18 años, ya sea durante la cirugía o procedimientos diagnósticos en la Unidad de cuidados intensivos. Las reacciones adversas reportadas fueron bradicardia, acidosis metabólica severa, lipemia, hepatomegalia y rabiomilolisis ²²
- La inducción de anestesia con Propofol se asocia frecuentemente con apnea en adultos y niños.^{7,10}
- Durante una sedación anestésica monitorizada, se debe prestar atención a los efectos cardiorrespiratorios de Propofol. Puede ocurrir hipotensión, desaturación de oxihemoglobina, apnea y obstrucción de las vías respiratorias sobre todo después de un bolo rápido de Propofol.^{7,8,9,10}
- UPTODATE. May 2008. "Descripción general de la anestesia y elección del anestésico" Mencionan que el agente de inducción más comúnmente usado en los Estados Unidos es el Propofol, debido a su favorable perfil de recuperación y corta vida media de eliminación, como resultado menos sedación prolongada y menos náusea que pentotal sódico. Un estudio de 4000 pacientes comparó Propofol con Pentotal sódico y demostró en un 18% de reducción de náuseas y vómitos pos-operatorios con Propofol. Cuando se usó Propofol para inducción.²³
- Reacciones adversas:^{7,24}

Mayores del 10 %:

- Sistema Cardiovascular: Hipotensión (niños 17%, adultos 26%)
- Sistema nervioso Central: Movimientos incontrolados de las extremidades (niños 17%, adulto de 3% -10%)
- Local: Sitio de inyección; quemazón, picazón, dolor (niños 10%, adultos 18%)

⁷ DIPRIVAN (Propofol) inyectable emulsion NDA 19-627/S-045, FDA U.S. Food and Drug Administration, FDA Approved Drug Products. Prod Info DIPRIVAN® IV inyectable emulsion, 2007.

⁸ Gómez J. ET AL, Anestesia total intravenosa a once años de su introducción clínica, Revista mexicana de anestesiología, vol 23, 2000.

⁹ AHFS Drug information 2008, Chapter: 28:04.92. General Anesthetics.

¹⁰ Muñoz-Cuevas J. et al Propofol ayer y hoy. Revista mexicana de anestesiología 2005. vol 28. N°3. pp148-158.

¹¹ DRUGDEX -Micromedex. Disponible en <http://www.Thomsonhc.com/home>. Accesado en Enero 2009

²² Ottawa:Health Canadá; 2002 July 10. Available: www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/htmleng/adr.html.

²³ Falk S. et al Overview of anesthesia and anesthetic choices. UPTODATE. Las literature review for version 16.3 Octubre 2008

²⁴ Propofol: Drug information. www.uptodate.com. 2008.



- Sistema Respiratoria: Apnea de 30-60 segundos (niños 10%; adultos 24%), Apnea mayor a 60 segundos (niños 5%, adultos 12%)

Entre 1% a 10% :

- Sistema cardiovascular: Hipertensión (niños 18%), arritmia, bradicardia, gasto cardíaco disminuido, taquicardia.
- Dermatológico: Pruritos (niños 2%, rash (niños 5%)
- Endocrino y metabólico : Hiperlipidemia
- Respiratorio : Acidosis respiratoria

Menor del 1%

- Agitación, ambliopía, reacción anafilactoide, síndrome anticolinérgico, arritmia atrial, tos, mareos, dolor de las extremidades, fiebre, hemorragia, hipomagnesemia, hipoxia, reacción en el sitio de infusión, leucocitosis, disminución de la función pulmonar, mialgia, náusea, pancreatitis, flebitis, edema pulmonar, rhabdomiolisis, somnolencia, síncope, trombosis.
- Síndrome de infusión por propofol: Prolongadas y/o altas dosis de infusiones (> 5 mg / kg / hora durante > 48 horas) se han asociado con el desarrollo del síndrome de infusión de Propofol en pacientes adultos y pediátricos. Este síndrome, que se manifiesta como una serie de eventos (acidosis metabólica severa, hiperkalemia, lipemia, rhabdomiolisis, hepatomegalia, insuficiencia cardíaca y renal), tiene como resultado la muerte del paciente. La terapia alternativa debe considerarse para pacientes en los que el tiempo prolongado y / o altas dosis de sedación son necesarios o cuando se observa la aparición de acidosis metabólica.^{25,26}

1.6 COSTOS

- Barrientos et al, 2001. Realizaron un estudio farmacoeconómico para evaluar la efectividad y el costo de la dosis de Propofol al 2% vs. Propofol al 1% en pacientes con ventilación mecánica que necesitan sedación prolongada y ambas dosis de Propofol con Midazolam. El costo de Propofol (ya sea el 1% o el 2%) es de menor costo que el midazolam. Sin embargo si se utiliza mayor tiempo de sedación resultó que los de mayor costo fueron las opciones de Propofol. Propofol 2% y Propofol al 1% fueron similares en términos de su eficacia y rápido inicio de sedación (que fueron más rápidos que los de Midazolam), aunque Propofol 2% tiene un costo más elevado. Sin embargo, este costo puede ser compensado por la reducción de la frecuencia de hiperglicemia con Propofol 2% en comparación con Propofol al 1%.²⁷
- Anís Aslam H. et al. 2002. Realizaron una evaluación económica de Propofol comparado con Midazolam para pacientes sedados admitidos en la UCI. El estudio mostró en general que la duración de la estancia en la UCI y los costos siguen siendo los mismos para ambos grupos de tratamiento, y para el Propofol la reducción del tiempo ganado desde el inicio de la extubación fue contrarrestado por el prolongado tiempo de espera para la salida de la UCI. Si esta demora en la salida es el resultado de que los pacientes tratados con Propofol requieren más atención en la UCI o la falta de eficiencia en las instituciones participantes en el estudio no está claro, y este tema debe explorarse en otros estudios.²⁸

²⁵ Vincenzo Fodale et al. Propofol Infusión Síndrome. Drug Safety 2008 : 31(4) : 293-303

²⁶ Short T. Young Y. Toxicity of intravenous anaesthetic. Best Practice y Research Clinical Anaesthesiology, Vol. 17 , N° I, pp. 77-89,2003

²⁷ Barrientos-Vega R. Pharmacoeconomic assessment of propofol 2% used for prolonged sedation. Critical Care Medicine 2001; 29(2): 317-322.

²⁸ Anís Islam H. et al. Economic evaluation of Propofol admitted to intensive care units. Anesthesiology 2002: 96; 196-201



- Entre otras consideraciones para la adquisición y prescripción de Propofol 1% x 20 ml Inyectable en la Inducción de la anestesia para procedimientos quirúrgicos y/o diagnósticos se encuentran :
 - Coste Tratamiento/hora y coste tratamiento completo en pacientes adultos:
 - La dosificación de Propofol 10 mg/ml x 20 ml ,en adultos para la inducción de la anestesia es de 1-2.5mg/kg , en un adulto promedio de 70Kg sería 70 a 175mg/día, si consideramos que el costo de la ampolla es de S/ 21.55, el costo promedio sería de S/ 7.60 – 18.90 ²⁹
 - La dosificación de Tiopental es de 5 – 7 mg/Kg en una sola dosis, que un adulto promedio correspondería a 350 - 490 mg/día, si consideramos que el costo de la ampolla de 1g es de S/ 11.16 el costo promedio sería de S/ 8.05 – 11.27 por día.²⁹
 - La dosificación de Ketamina es de 1-4 mg/Kg, que en un adulto promedio correspondería a 70-280 mg/día, si consideramos que el costo de la ampolla de 50mg/ml x 10 ml es de S/ 5.20, el costo promedio sería de S/ 0.73 – 2.91 por día.²⁹
 - La dosificación de Midazolam es de 0.15-0.30mg/Kg. que en un adulto promedio correspondería 1mg–2mg/día, si consideramos que el costo de la ampolla de 5mg/5ml es de S/1.80, el costo promedio sería de S/ 0.40 – 0.80 por día.²⁹
- Si consideramos el costo de Propofol 1% x 50 ml. jeringa precargada S/ 139.04 ó Propofol 2% x 50 ml. S/ 236.48 los costos serían superiores a las alternativas consideradas en el PNME. ²⁹

2 CONCLUSIONES

- El Propofol es un derivado fenólico con propiedades sedantes e hipnóticas. Formulado como una emulsión de aceite en agua para uso intravenoso, es altamente lipofílico y rápidamente se produce un equilibrio estable sangre-cerebro resultando un rápido inicio de acción, con pronta recuperación una vez que se suspende el fármaco.
- Según la información disponible de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Médicos (EMA) y el Formulario Nacional Británico (BNF) 54. Propofol se encuentra aprobada para la indicación en Anestesia general (Inducción y mantenimiento), Sedación anestésica monitorizada y Sedación en adultos con ventilación mecánica asistida en Unidad de Cuidados Intensivos.
- El Propofol ha demostrado eficacia en adultos y niños en la inducción y mantenimiento de la anestesia sólo o asociado a otros agentes anestésicos. Una ventaja importante del propofol comparado con los otros inductores endovenosos, es la rápida recuperación, así mismo la baja incidencia de náuseas y vómitos pos-operatorios. Sin embargo es considerado un inductor de segunda elección por su elevado costo. Considerando que los anestésicos volátiles se recomiendan para el mantenimiento de la anestesia y la Ketamina tiene limitaciones en su uso. Tiopental sigue siendo el de primera elección en la inducción anestésica.
- Las reacciones adversas más frecuentes de Propofol reportadas son : Hipotensión (niños 17%, adultos 26%), Movimientos incontrolados de las extremidades (niños 17%, adulto de 3% -10%). En el sitio de inyección; quemazón, picazón, dolor (niños 10%,

²⁹ Observatorio de Precios (OPM) DIGEMID Actualizado a Noviembre 2008



adultos 18%), Apnea de 30-60 segundos (niños 10%; adultos 24%), Apnea mayor a 60 segundos (niños 5%, adultos 12%). Propofol está contraindicado para la sedación en pacientes pediátricos debido a que se han reportado reacciones adversas graves (acidosis metabólica, rabdomiolisis). Las dosis altas y/o prolongadas de (> 5 mg / kg / hora durante > 48 horas) se han asociado con el desarrollo del síndrome de infusión de Propofol en pacientes adultos y pediátricos.

- El uso de Propofol durante el embarazo tiene un riesgo de categoría B. No se han realizado estudios clínicos controlados en el hombre que recomiende el uso del Propofol durante el embarazo a menos de que sea estrictamente necesario. El Propofol se excreta en la leche materna y, por lo tanto no se debe utilizar durante la lactancia al desconocerse sus posibles efectos sobre el lactante.
- Los estudios farmacoeconómicos de Propofol comparado con Midazolam en sedación dieron como resultado que Propofol es de menor costo en sedación a corto plazo (<24 horas), pero lo contrario ocurre cuando la sedación se da en mayor tiempo (>24 horas). En el análisis de costos realizado en la inducción anestésica los medicamentos disponibles en el actual PNME (Tiopental, Ketamina y Midazolam) son alternativas de mejor costo-eficacia que el Propofol y si consideramos Propofol en la presentación de jeringa prellenada al 1% y 2% los costos serían notablemente superiores.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Propofol 1% Inyectable, **Se encuentra justificada**, única y exclusivamente como inductor de anestesia general en adultos y niños mayores de 3 años y para procedimientos ginecológicos de corta duración

Lima, 28 de Enero 2009