

11202



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

51

HOSPITAL GENERAL TACUBA

I. S. S. T. E.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS MARCAS
DE PROPOFOL PARA DEMOSTRAR SI LOS
REQUERIMIENTOS SON IGUALES EN
PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS CORTOS

TRABAJO DE INVESTIGACION

PARA OBTENER TITULO DE LA ESPECIALIDAD DE:

A N E S T E S I O L O G I A

P R E S E N T A :

DR. GONZALEZ ALMAZAN JOSE GPE.



ISSSTE

ASESOR DE TESIS: DR. BUTRON LOPEZ FRANCISCO G.

MEXICO, D.F.

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

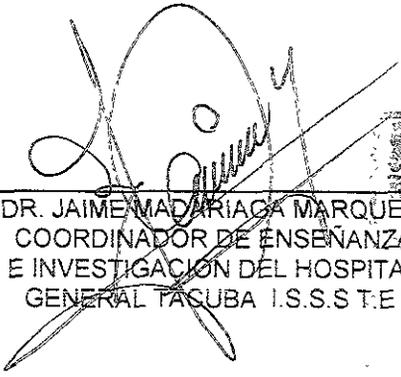


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

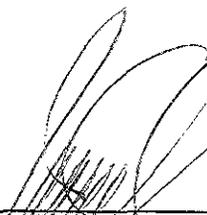

DR. JAIME MADARIAGA MARQUEZ.
COORDINADOR DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION DEL HOSPITAL
GENERAL TACUBA I.S.S.S.T.E.

INSTITUTO DE ENSEÑANZA
CENTROS SOCIALES DE LOS
ESTUDIANTES DEL ESTADO
1973
1974


DR. BUTRON LOPEZ FRANCISCO G
TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGIA
ASESOR DE TESIS
HOSPITAL GENERAL TACUBA I.S.S.S.T.E.

Departamento de Investigación
HOSPITAL GENERAL TACUBA
CALLE 152
CALLE 152


DR. AVILA CASTILLO ALBERTO.
COORDINADOR DE RESIDENTES
DE ANESTESIOLOGIA
HOSPITAL GENERAL TACUBA I.S.S.S.T.E.


DR. SUAREZ SERRANO RCO JAVIER
JEFE DE SERVICIO
DE ANESTESIOLOGIA
HOSPITAL GENERAL TACUBA I.S.S.S.T.E.

I.S.S.S.T.E.
SUBDIRECCION GENERAL MEDICA
DIRECCION GENERAL MEDICA
1973
1974


SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

AGRADECIMIENTO:

A TODAS LAS PERSONAS, MAESTROS Y SERES QUERIDOS QUE HACEN
POSIBLE LO QUE AHORA SOY , COMO MUESTRA DE AGRADECIMIENTO Y
GRATITUD A LA MOTIVACION QUE FUI OBJETO INFLUYENDO PARA MI
FORMACION

DR. GONZALEZ ALMAZAN JOSE GPE

INDICE

RESUMEN.....	1
SUMMARY.....	3
INTRODUCCION.....	5
MATERIAL Y METODOS.....	9
RESULTADOS	11
ANALISIS DE RESULTADOS.....	12
CONCLUSIONES.....	13
BIBLIOGRAFIA	18

RESUMEN

El Propofol para uso clínico es una emulsión estéril y alcalina para inyectarse I.V. En lo referente a su mecanismo de acción este no se conoce con precisión y se ha utilizado como inductor de la anestesia en cuyos casos la dosis para adultos de bajo riesgo varía de 2.0-2.5 mg/kg, la variabilidad de la dosis depende también de la medicación preanestésica que se emplee. La recuperación de la anestesia con propofol en pacientes sin medicación preanestésica se lleva a cabo en menos de 5-6 min.

Desde hace aproximadamente un año llegó a los hospitales del Sector Salud un genérico de propofol (RECOFOL)*, diferente al innovador, (DIPRIVAN)* y en general los anestesiólogos del Hospital, tienen la impresión de que RECOFOL* no tiene la misma efectividad que DIPRIVAN.

El propósito de este estudio fue demostrar si la efectividad de DIPRIVAN* y RECOFOL*, son iguales a través de los requerimientos de los diferentes propofoles en procedimientos quirúrgicos por ejemplo legrados uterinos instrumentados (LUI). Se estudiaron 40 pacientes del sexo femenino en estudio doble ciego, a las cuales se les realizó LUI por diagnóstico de aborto incompleto (AI), se dividieron en 2 grupos de 20 pacientes cada uno, al primer grupo se le administró DIPRIVAN* y al segundo se le administró RECOFOL*, a todas se les administró como medicación preanestésica Fentanil 50 mcg IV, midazolam 2 mg IV. El primer grupo recibió una dosis inicial de DIPRIVAN de 2.15 ± 0.19 mg/kg IV. de los

cuales 13 requirieron de una segunda dosis de 1.10 ± 0.43 mg/kg IV y de los cuales 5 requirieron de una tercera dosis de 0.85 ± 0.14 mg/kg . El segundo grupo recibió una dosis inicial de RECOFOL* de 2.04 ± 0.10 mg/kg IV, de este grupo 8 pacientes requirieron una segunda dosis de 1.13 ± 0.24 mg/kg IV y ninguna paciente de este grupo requirió de una tercera dosis. Los análisis estadísticos no mostraron diferencias significativas en cuanto a peso, edad, duración, signos vitales. En relación a la frecuencia de una segunda ó tercera dosis a este respecto la prueba de "Ji" cuadrada mostró una diferencia estadísticamente significativa ($P > 0.001$)

SUMMARY

The propofol for clinical use is a sterile and alkaline emulsion in order to inject IV. Regarding their mechanism of action this doesn't know each other with precision and has been used like inductor of the anesthesia in whose cases the dose for adults of low risk varies from 2.0-2.5 mg/kg, the variability of the dose also depends of the preanesthetic medication that is used. The recovery of the anesthesia with propofol in patients without preanesthetic medication is taken on up in less than 5-6 min.

For approximately one year arrives the Hospital of the Sector Health a generic of propofol (RECOFOL)* different to the innovator (DIPRIVAN) and in general the anesthesiology of the Hospital, they have the impression that RECOFOL* doesn't have the same effectiveness that DIPRIVAN

The purpose of the present was to demonstrate if the effectiveness of DIPRIVAN* and RECOFOL*, they are equal through the requirements of the several propofoles in surgical short procedures for example uterine orchestrated legrados (LUI). 40 patients of the feminine sex in study were studied blind double, to which carries out them LUI for diagnose of incomplete abortion (AI), they divided each one in 2 groups of 20 patients, to the first group administers you DIPRIVAN* and to the second administers you RECOFOL*, to all administers them like preanesthetic medication fentanil 50 mcgs/kg IV, midazolam 2 mg IV. The first group received an initial dose of DIPRIVAN* of 2.15 ± 0.19 mg/kg IV, of which 13 required of a second dose of 1.10 ± 0.43 mg/kg IV, and 5 required of a third dose of 0.85 ± 0.14 mg/kg IV. The second group received an initial dose of RECOFOL* of 2.04 ± 0.10 mg/kg IV. of this group 8 patients required of a second dose of 1.13 ± 0.24 mg/kg IV and no patients of this group required of a third dose. The statistical analysis didn't show significant differences as for peso, age,

INTRODUCCION

En 1980 se publicaron los hallazgos que se habían obtenido de la síntesis de una serie de alquilfenoles, los cuales fueron considerados agentes con propiedades anestésicas cuando se inyectaron por vía intravenosa (1). De esta serie de alquilfenoles, el conocido inicialmente como compuesto ICI 35, 868 y posteriormente con el nombre genérico de propofol(2), el cual mostró tener una buena actividad anestésica, lo que condicionó que varios grupos de investigadores llevaran a cabo una serie de estudios acerca de la relación de su estructura y actividad , así como de su farmacocinética y farmacodinamia (3,4,5,6,7,8)

El propofol para uso clínico es una emulsión estéril y alcalina para inyectarse por vía intravenosa (IV) que contiene 10 mg de la droga por ml. Desde el punto de vista químico el propofol es el 2,6 diisopropilfenol, que es muy poco soluble en agua por lo que es formulado como una emulsión oleosa. Su peso molecular es de 178.27, el pKa es de 11.03, el coeficiente de partición octanol/agua (log p) de 3.7. La emulsión es isotónica y tiene un pH de 7.0 a 8.5. Además del componente activo la formulación contiene aceite de soya (100 mg/ml), glicerol (22.5 mg/ml), lecitina de huevo (12 mg/ml) e hidróxido de sodio para ajustar el pH.(9)

Los estudios en animales indicaron que la acción anestésica de propofol es rápida y de corta duración. La dosis hipnótica 50 (DH50) de propofol es aproximadamente 1.8 veces más potente que el tiopental sodico(2). En lo referente a su mecanismo de acción, este no se conoce con precisión, sin embargo, estudios hechos en laminas de corteza olfatoria de rata, se ha demostrado que propofol potencializa la inhibición sináptica mediada por el GABA, lo cual es un rasgo que comparte con otros anestésicos generales

(10,11), por otro lado, también ejerce un efecto inespecífico, sobre las membranas lipídicas del Sistema Nervioso Central en las cuales afecta la función de los canales de Na. (12).

Los efectos hemodinámicos en animales mostraron en cerdos que las dosis hipnóticas de propofol disminuían en promedio la presión arterial unos 13.5 mmHg, aumentaba el gasto cardíaco en un 27% y disminuía la resistencia vascular sistémica en 34%. (13).

Otros estudios en perros, ovejas y cerdos también mostraron que en general el propofol disminuye la presión arterial y el gasto cardíaco (14, 15, 16) En el cobayo anestesiado con propofol no tuvo efecto broncomotor (17), en ratones se observó que propofol proporciona una notable protección contra crisis epileptiformes (18). En gatos cuando la anestesia se indujo y se mantuvo con propofol, se toleró una dosis de adrenalina significativamente más grande antes de la aparición de arritmias, cuando se les comparó con gatos anestesiados con halotano (17).

En humanos el propofol se ha utilizado como inductor de la anestesia (19, 20, 21), en cuyo caso la dosis para adultos de bajo riesgo varían de 2.0 a 2.5 mg/kg IV, con estas dosis el tiempo requerido para que se pierda la conciencia es de aproximadamente 30 seg (19); estudios más detallados en los que se determinaron curvas de dosis-respuesta para calcular las dosis efectivas 95 (DE95) del propofol como inductor, indicaron que dichas dosis son de 2.56 mg/kg IV para pacientes de 18 a 50 años (22). sin embargo, otros autores como Hannallah y su grupo (23) aconsejan un rango de dosis de 2.5 a 3.0 mg/kg IV para asegurar el sueño y la aceptación de la mascarilla facial, por otro lado Manschot y su grupo (24) encontraron que era necesario usar una dosis de 3.0 a 3.5 mg/kg IV para tener éxito en la inducción de todos los pacientes. La

variabilidad en los requerimientos de las dosis inductoras se basa en parte en la edad de los pacientes, pues en jóvenes y niños las dosis son mayores (23), cuando se les compara con los ancianos, los cuales por arriba de los 80 años suelen requerir de solamente 1 mg/kg IV de propofol para la inducción de la anestesia(25), y por otro lado, la variabilidad en las dosis, también depende de la medicación preanestésica que se emplee.(26)

la recuperación de la anestesia con propofol en pacientes sin medicación preanestésica se lleva a cabo en unos 5 a 6 minutos (27).

En relación a los efectos hemodinámicos de la inducción con propofol en humanos se ha observado que produce una disminución de la presión arterial media, sistólica y diastólica, sin alterar significativamente la frecuencia cardiaca, existe una reducción de las resistencias vasculares sistémicas y el gasto cardiaco suele disminuir de un 7 a un 14% (28). Después de la inducción anestésica con propofol es frecuente observar un período de apnea lo cual puede hacer necesaria la ventilación asistida. (29) Además de los efectos colaterales mencionados, durante la inducción de la anestesia con propofol se ha observado movimientos espontáneos, contracturas, temblor, hipertonia, hipo, tos y rubor o erupción, la frecuencia de estos eventos, se encuentra por debajo de 1.9%. (30) Y durante la recuperación de la anestesia se ha observado cefalea, náusea, vómito e inquietud con frecuencia del 1.6 a 2.2% (30)

Propofol se ha empleado no solamente para la inducción de la anestesia sino también para el mantenimiento de la misma, cuando se emplea para este último fin suele llamarsele "Anestesia Total Intravenosa", y las áreas quirúrgicas en las que se ha empleado son prácticamente todas. desde la cirugía ambulatoria (31), neurocirugía (32), cirugía torácica (33), oftalmología (34), otorrinolaringología

(35), ortopedia (36), urología (37), ginecología (38), obstetricia (39), cirugía general (40) y oncología (41).

En México se han publicado varios trabajos de investigación clínica acerca del uso de propofol incluyendo diversas áreas como son: pediatría (42, 45) oftalmología (43), medicina crítica y cirugía general (44), oncología (41), cirugía por laparoscopia (46) y cirugía ginecológica (47); en todas ellas se ha demostrado ser eficaz y seguro. Desde hace aproximadamente un año llego a los hospitales del sector salud un genérico de propofol (RECOFOL)*, diferente al innovador (DIPRIVAN)* y en general los anestesiólogos del hospital tienen la impresión de que RECOFOL* no tiene la misma efectividad que DIPRIVAN.* De ahí la inquietud de realizar el presente trabajo con el fin de demostrar la efectividad de ambas marcas de la misma sal.

MATERIAL Y METODOS

En el Hospital General Tacuba del I.S.S.S.T.E. en la Ciudad de México se llevo a cabo un estudio Experimental, longitudinal, prospectivo y aciegas, donde se estudiaron 40 pacientes adultos del sexo femenino las cuales fueron divididas en 2 grupos de 20 pacientes cada uno, con ASA 1-2 y con previa autorización del Comité de Etica e Investigación del Hospital, así como el consentimiento informado de los pacientes, mediante hoja de autorización

Las siguientes fueron características comunes a ambos grupos. Se trato de pacientes obstétricas con el diagnostico de aborto incompleto no complicado , la cuales fueron sometidas a legrado uterino instrumental (LUI), bajo efectos de anestesia general endovenosa A todas las pacientes se les solicitaron exámenes de laboratorio preoperatorios básicos, como son formula roja y pruebas de coagulación, como requisito que se encontraran en ayuno mínimo de 8 hrs. se les canalizo una vena periférica con un punzocat No 18 y solución fisiológica 1000 cc para mantener vena permeable. Se les realizó una valoración preanestesica convencional, especificando el riesgo Anestésico-Quirúrgico, según la ASA. Una vez que llegaron a la sala de expulsión se les practicó un registro de la presión arterial , frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y se les administro como parte del manejo anestésico , una dosis de fentanil 50 mcgs, IV diluido en 10 ml de solución fisiológica administrado durante 1 min posteriormente se les administro midazolam 2 mgs IV, diluido en 10 ml de solución fisiológica, 2 minutos después de ser administrado el midazolam se inicio con la administración de cualquiera de los propofoles con una dosis inicial de 2

mg/kg IV, una vez terminado la administración de cualquiera de los propofoles, se le indico al ginecólogo que podía iniciar las maniobras para el LUI, si la paciente al iniciar las maniobras de LUI manifestaba movimientos o quejidos se les administro una dosis subsecuente a dosis respuesta dependiendo de las condiciones de la paciente. También se registro el tiempo de duración de la intervención quirúrgica, la diferencia entre ambos grupos fue que uno de ellos recibió el propofol conocido como Diprivan* y el otro grupo el propofol conocido como Recofol* .

RESULTADOS

El grupo anestesiado con Diprivan* estuvo constituido por 20 pacientes adultos del sexo femenino sometido a LUI por diagnóstico de aborto incompleto (AI)

La edad

promedio en este grupo fue 28.9 ± 5.4 años (DE), el peso promedio fue 64.4 ± 14.5 kg (DE), los requerimientos de la dosis inicial de Diprivan por vía Endovenosa fue de 2.15 ± 0.19 mg/kg IV, de estos, 13 pacientes requirieron de una segunda dosis de Diprivan* la cual fue en promedio de 1.10 ± 0.43 mg/kg, y 5 pacientes de este grupo requirieron una 3era dosis de Diprivan* la cual fue en promedio de 0.85 ± 0.14 mg/kg, y la duración del acto quirúrgico de este grupo fue de 2.25 ± 5.93 min. La FC se mantuvo en promedio durante el acto quirúrgico entre 86.9 ± 8.7 lat/min, la FR se mantuvo en 16.9 ± 1.9 Resp/min, la tensión arterial sistólica (TAS) se mantuvo en 124 ± 10.4 mmHg y la tensión arterial diastólica (TAD) en 81.5 ± 9.3 mmHg.

Del grupo anestesiado con Recofol* estuvo constituido también con 20 pacientes femeninos con edad promedio 30.8 ± 4.1 años, el peso promedio fue de 70.6 ± 14.0 kg, en este grupo los requerimientos de la primera dosis de Recofol* fue de 2.04 ± 0.10 mg/kg IV, de este grupo 8 pacientes requirieron de una segunda dosis de Recofol* la cual fue en promedio de 1.13 ± 0.24 mg/kg IV, ningún paciente de este grupo requirió de una tercera dosis de Recofol*. La FC se mantuvo durante el acto quirúrgico en 78.9 ± 10.6 lat/min, la FR se mantuvo en 16.9 ± 1.74 Resp/min, la TAS se mantuvo en 123 ± 11.2 mmHg, la TAD se mantuvo en 79 ± 9.6 mmHg. el tiempo de duración de el acto quirúrgico fue de 10.75 ± 4.9 min

ANALISIS DE RESULTADOS

Los análisis estadísticos (Prueba de t para muestras independientes) no mostraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, peso, y duración de el acto quirúrgico. Por otro lado en relación a la frecuencia de una segunda, y tercera dosis de alguno de los propofoles, observamos que en el grupo, anestesiado con Diprivan* 13 pacientes requirieron de una segunda dosis y en el grupo de Recofol* 8 pacientes requirieron una segunda dosis y además en el grupo anestesiado con Diprivan* 5 pacientes requirieron de una tercera dosis y ningún paciente del grupo anestesiado con Recofol requirió de una tercera dosis, a este respecto la prueba de "Jí" cuadrada mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$)

CONCLUSIONES

En este estudio se observó que los propofoles tanto DIPRIVAN* como RECOFOL* no presentaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, peso, signos vitales y duración del procedimiento quirúrgico, pero sí presentaron diferencias en cuanto a frecuencia de dosis subsecuentes, siendo menor para RECOFOL* comparado con DIPRIVAN* a pesar de que RECOFOL* es genérico de DIPRIVAN*. Con esto llegamos a la conclusión del presente estudio de que el RECOFOL* es mejor que DIPRIVAN* en cuanto al uso de dosis subsecuentes en procedimientos quirúrgicos cortos (LU).

TABLA 1*

	DIPRIVAN	RECOFOL	PRUEBA DE t
n	20	20	
EDAD (ANOS)	28.9+-5.4	30.8+-4.1	P>0.20
PESO	64.4+-14.58	70.65+-14.18	P>0.20
TIEMPO	12.35+-5.93	10.75+-4.94	P>0.20
FC	86.9+-8.74	78.95+-10.63	P>0.20
FR	16.95+-1.98	16.9+-1.74	P>0.20
TAS	124+-10.46	123+-11.2	P>0.20
TAD	81.5+-9.33	79+-9.67	P>0.20

*Datos demograficos, los cuales no mostraron diferencias estadisticamente significativas por medio de la prueba de t para muestras independientes

CUADRO 1

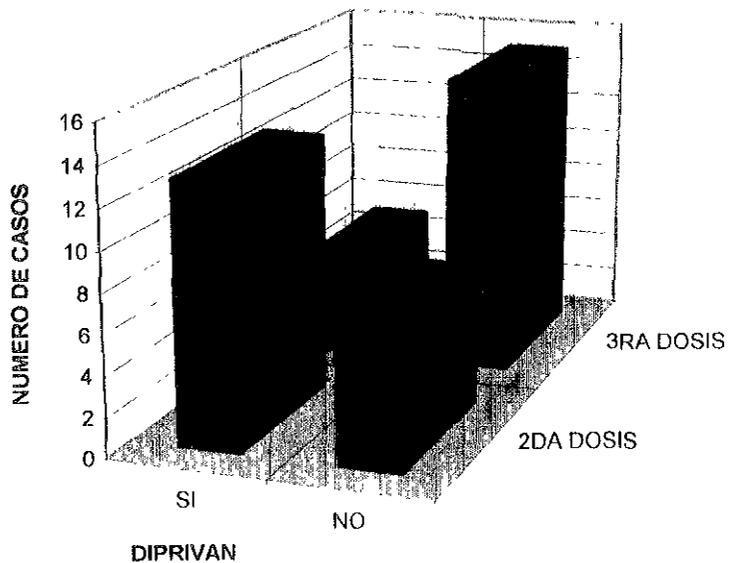
DOSIS SUBSECUENTES DE PROPOFOLES

DIPRIVAN			RECOFOL		
REQUERIMIENTO DE DOSIS SUBSECUENTES			REQUERIMIENTO DE DODIS SUBSECUENTES		
	SI	NO		SI	NO
2DA DOSIS	13(12.6)	7 (7.3)	2DA DOSIS	8 (9.3)	12 (10.6)
3RA DOSIS	5 (12.6)	15 (7.3)	3RA DOSIS	0 (9.3)	20 (10.6)

*Entre parentesis se muestra las frecuencias esperadas calculadas mediante la prueba de "Ji" cuadrada.
 La prueba de "Ji" mostro una diferencia estadisticamente significativa ($P < 0.001$)

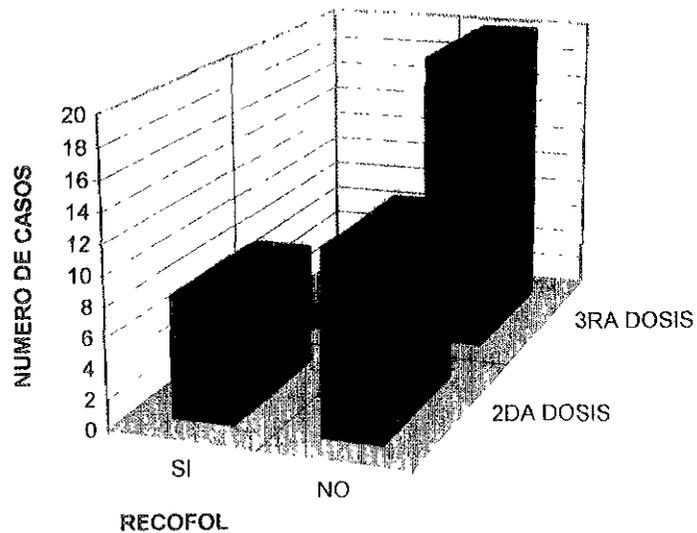
DOSIS SUBSECUENTE DE PROPOFOL DIPRIVAN*		
	SI	NO
2DA DOSIS	13	7
3RA DOSIS	5	15

DOSIS SUBSECUENTES DE PROPOFOLES



DOSIS SUBSECUENTE DE PROPOFOL RECOFOL*		
	SI	NO
2DA DOSIS	8	12
3RA DOSIS	0	20

DOSIS SUNSECUENTES DE PROPOFOLES



BIBLIOGRAFIA

- 1.- James R, Glen B. Synthesis, biological evaluation and preliminary structure-activity considerations of a series of alkylphenols as intravenous anaesthetic agents. *J Med Chemistry* 1980; 23: 1350-1357
- 2.- Glen JB. Animal studies of the anesthetic activity of ICI 35, 868. *Br J Anaesthesia* 1980; 52 731-746
- 3 - Cockshott ID Propofol (Diprivan) pharmacokinetic and metabolism an overview *Postgraduate Med J* 1985, 61 (suppl 3). 45-50
- 4 - Schüter J, Stoeckel H, Schwilden H Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of propofol (Diprivan) in volunteers and surgical patients *Postgraduate Med J* 1985, 61 (suppl 3) 53-55
- 5 - Camu, F, Gepts E, Cockshott ID: Dose response curves and elimination kinetics following infusions of 3, 6 and 9 mg/kg/h "Dopriivan". In: Bergamann H, Kramar H, Steinbereinther K, eds. VII European Congress of Anesthesiology 1986; 18:293 (Abs 404)
- 6.- Shüttlers J, Stoeckel H, Schwilden H. Clinical pharmacokinetics of Diprivan in volunteers and surgical patients. *Anesthesiology* 1986; 65: A 549
- 7.- Shafer A, Doze VA, Shafer SL, White PF Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusion during general anaesthesia. *Anesthesiology* 1988, 69: 348-356
- 8.- Simons PJ, Cockshott ID, Douglas EJ, Gordon EA, Hopkins K, Rowland M Disposition in male volunteers of a subanaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of ¹⁴C-propofol *Xenobiotica* 1988, 18. 429-440
- 9.- Mather LE, Seiby DG, Runcinam WB. Pharmacology of propofol (diprivan) *Anaesth Intensive Care* 1987; 15:112-113

- 10.- Collins GGS: Effects of the anaesthetic 2,6 diisopropylphenol on synaptic transmission in the rat olfactory cortex slice. *Br J Pharmacol* 1988; 95: 939-949
- 11 - Concas A, Santoro G, Mascia MP, Sema M, Sanna E, Biggio G. The general anaesthetic propofol enhances the function of GABA coupled chloride channel in the rat cerebral cortex. *J. Neurochem* 1990; 55:2135-2138.
- 12 - Frenkel C. Urban BW. Human brain sodium channels as one of the molecular targets for the new intravenous anaesthetic propofol (2,6-diisopropylphenol). *Eur J Pharmacol & Molecular Pharmacol* 1991; 208: 75-79
- 13.- Glen JB, Hunter SC. Pharmacology of an emulsion formulation of ICI 35,868. *Br J Anaesth* 1984; 56: 617-626
- 14 - Brüssel Th, Vigfussen G, Lunkenheimer P, Theissen J, Lawin P. Influence of Diprivan and etomidate on cardiodynamic parameters in the dog. In: Bermann H, Kramar H, Steinbereithner K, eds. VII European Congress of Anaesthesiology 1986; 17: 142 (Abs 210)
- 15 - Goodchild CS, Serrao JM. Cardiovascular effects of propofol in the anaesthetized dog. *Br J Anaesth* 1989; 63:87-92
- 16.- Coetzee A, Fourie P, Coetzee J, Badenhorst E, Rebel A, Bollinger C, Uebel R, Wium C, Lombard C. Effects of various propofol plasma concentrations on regional myocardial contractility and left ventricular afterload. *Anaesth Analg* 1989;69 473-483
- 17 - Glen JB, Hunter SC, Blackburn TP, Wood P. Interaction studies and other investigations of the pharmacology of propofol (Diprivan). *Postgraduate Med. J* 1985.61. (Suppl 3) 7-14.

- 18.- Lowson S, Gent JP, Goodchild CS. Anticonvulsant properties of propofol and thiopentone. comparison using two test in laboratory mice. Br J Anaesth 1990; 64:59-63
- 19 - Cumming GC, Dixon J, Kay NH, Windsor JPW, Major E, Morgan M, Sear JW, Spence AA, Stephenson DK, Dose requirements of ICI 35,868 (propofol, Diprivan) in a new formulation for induction of anaesthesia Anaesthesia 1984, 1168-1171
- 20.- Rolly G, Versichelen L, Herregods L, cumulative experience with propofol (Diprivan) as an agent for the induction and maintenance of anaesthesia Postgraduate Med J 1985; 61(suppl 3): 96-100
- 21.- Grounds RM, Moore M, Morgan M, The relative potencies of thiopentone and propofol Eur J Anaesth 1986, 3:11-17
- 22.- Leslie K, Crankshaw DP. Potency of propofol for loss of consciousness after a single dose. Br J Anaesth 1990; 64: 734-736
- 23.- Hannallah R, Baker S, Casey W, McGill W, Broadman L, Norden JM. Induction dose of propofol in unpremedicated children. Anesth Analg 1990, 70: S143
- 24.- Manschot HJ, Axt PGJ, Meursing AEE, Kraaijeveld Y, Erdmann W. Propofol requirements for induction of anesthesia in premedicated children. Anesth Analg 1990, 70(suppl): S256
- 25 - Maneglia R, Cusin MT, A comparison between propofol and ketamine for anaesthesia in the elderly. Haemodynamic effects during induction and maintenance. Anaesthesia 1988; 43 (suppl): 109-111
- 26.- Redfern N, Stafford MA, Hull CJ, Incremental propofol for short procedures, Br J Anaesth 1985; 57: 1178-1182

- 27.- Mackenzie N, Grant IS. Comparison of the new emulsion formulation of propofol with methohexitone and thiopentone for induction of anaesthesia in day cases. *Br J Anaesth* 1985; 57. 725-731
- 28 - Coates DP, Monk CR, Prys-Roberts C, Turtle M. Haemodynamic effects of infusions of the emulsion formulation of propofol during nitrous oxide anaesthesia in humans. *Anesth Analg* 1987; 66:64-70
- 29 - Godman NW, Black AMS, Carter JA. Some ventilatory effects of propofol (diprivan) as sole anaesthetic agent. *Br J Anaesth* 1987;59: 1497-1503.
- 30 - Saunders PRI, Blades JF, Multicentre study of propofol in day case surgery *Anaesthesia* 1988; 43 70-73
- 31 - Kortila K, Oestman P, Faure E, Apfelbaum JL, Pruskis J, Ekdawi M, Roizen MF, Randomized comparison of recovery after propofol-nitrous oxide versus thiopentone-isoflurane-nitrous oxide anaesthesia in patients undergoing ambulatory surgery *Acta Anaesth Scand* 1990; 34: 400-403
- 32.- Bone ME, Bristow A, Total intravenous anaesthesia in stereotactic surgery-one year's experience. *Eur J Anaesth* 1991, 8: 47-54
- 33.- Spies C, Zaune U, Pauli MHF, Boeden G, Martin E. Comparison of enflurane and propofol during thoracic surgery. *Anaesthesist* 1991, 40. 14.18
- 34.- Dandoy M, Poisson F, Lempl E, Reynaud S, Rondet S, Praust MML, Mallet A, Maurin JP, Propofol anaesthesia in pediatric strabismus surgery. comparison of two different induction and maintenance protocols. *Cahiers d'Anesthesiologie* 1990; 38: 241-245.
- 35.- Tedeschi D, Santini A, Bruni L, Baldi M, Propofol in functional microsurgery of the middle ear. *Minerva Anesthesiologica* 1990, 56. 855-859

- 36.- Fanard L, Van Steenberge A, Demiere X, Van Der Puyl F, Comparison between propofol and midazolam as sedative agents for surgery under regional anaesthesia. *Anaesthesia* 1988; 43(suppl): 119-120
- 37.- Moreau X, Granry JC, Jacob JP, Delhumeau A, Cavellat M. Dose requirements of propofol by infusion for transurethral prostatic resection in the elderly. *Anaesthesia* 1988; 43 (suppl): 87-89
- 38.- Gale GD, Thain LMF, Stenfani R. A comparison of propofol with thiopental for short anaesthetics in gynecological outpatients . *Seminars in Anesthesia* 1988; 7(suppl 1) 29-43
- 39.- Bonazzi M, Caporali MC, Cipolla M, Lavenaziana D. Martino R, Riva A, Andriolli A. Propofol as sole anaesthetic agents in day-case termination of pregnancy. Comparisons with NLA. *Acta Anaesthesiologica Italica* 1990; 8: 47-54
- 40.- Bolognesi L, Pavesi P, Kelluerdo CA, Total intravenous anaesthesia with propofol in elderly and high risk patients undergoing major surgery. *Acta Anaesthesiologica Italica* 1990, 41, 140-146.
- 41.- Gonzalez AML, Juarez MJ, Silva HJ, Galindo FAS, Labastida AS, Campos A, Jimenez VM. Anestesia total endovenosa con propofol VS propofol/midazolam para el paciente oncológico *Rev. Mex. de Anestesiología* 1994; 17: 61-65.
- 42.- Pineda DMV, Ramirez GJA. Propofol en bolos para mantenimiento anestésico en tomografía computarizada, para pacientes pediátricos. *Rev. Mex de Anestesiología* 1991; 14: 105-110.
- 43.- Arellano TJ, Cardenas CJ, Anestesia endovenosa total en bolos con propofol-fentanil para cirugía oftalmológica ambulatoria *Anest en Mex* 1992, 4: 10-17

- 44.- Pineda MC, Propofol : Aplicaciones en Anestesiología y Medicina Crítica. Anest. en Mex. 1994 6. 232-240
- 45.- Charles TJD, Gamero ORL, Moyao GD, Garduño ST, Carral CC, Anestesia total endovenosa propofol-fentanil en pediatría usando parámetros farmacocinéticos de volumen de distribución del compartimiento central. Rev Mex de Anest.- 1994; 17: 3-11
- 46.- Jurado E. Zuñiga P, Onofre M, Moreno H, Anestesia total intravenosa para colecistectomía por laparoscopia. Anest en Mex. 1994; 6(Suppl)219-220
- 47.- Canto L, Wong M, Peredo A, Propofol como suplemento al bloqueo epidural durante cirugía ginecológica. Anest en Mex 1994 , 6(suppl): 222
- 48 - Heath PJ, Kennedy DJ, Ogg TW, Dunling C, Gilks WR. Wich intravenous induction agent for day surgery a comparison of propofol, thiopentone, methoexitone and etomidate. Anaesthesia 1988; 43: 365-368