



Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Agropecuarias

Carrera de Medicina Veterinaria

Evaluación de la contaminación bacteriana de frascos de Propofol en tres momentos post apertura

Trabajo de titulación previo a la
obtención del título de Médico
Veterinario

Autores:

Joseline Andrea Márquez Zhiminaycela

Christian Israel Ortiz Lazo

Director:

María Katherine Solano León

ORCID:  0009-0003-3335-1894

Cuenca, Ecuador

2024-08-05

Resumen.

El Propofol es un fármaco anestésico intravenoso ampliamente usado en medicina veterinaria, debido a su composición tiene un potencial riesgo de contaminación; por lo que requiere un control estricto en su manejo; sin embargo; se conoce poco acerca de las prácticas de manipulación sobre los factores que incrementan los riesgos de crecimiento bacteriano, esta investigación describe la presencia microbiana en el contenido de frascos de Troypofol de 20 ml (Propofol 1 %). El estudio se realizó en la clínica veterinaria de la Universidad de Cuenca, un grupo de frascos fueron almacenados a temperatura ambiente en la sección de fármacos de la clínica y otro grupo fue colocado en la refrigeradora que se encuentra en el consultorio. Para la toma de muestras se escogieron dos áreas distintas del frasco, el primer lugar de toma de muestra fue el tapón de caucho; para esto, se realizó un hisopado con solución salina (0,9 %), los hisopos se guardaron en medio de transporte Stuart y se llevaron al laboratorio. El segundo lugar de donde se obtuvo la muestra fue del contenido del frasco, se aspiró 0,1 ml con una jeringuilla de 1 ml, el contenido se colocó en tubos vacutainer rojos sin aditivos para su debido transporte. La recolección de muestras se realizó en 3 tiempos diferentes (0h, 168h y 336 h.). Los resultados del día 0 (D0) no mostraron ningún crecimiento de microorganismos una vez abiertos los frascos, en el día 7 (D7) el frasco 5 (F5) y el frasco 8 (F8) que se almacenaban a temperatura ambiente presentaron 1.000 y 2.000 UFC respectivamente, en el día 14 (D14) todos los frascos a temperatura ambiente se encontraban contaminados, las muestras de los frascos 1 (F1) y 4 (F4) que estaban a temperatura de refrigeración mostraron contaminación 2.000 UFC cada uno; en la identificación de los microorganismos se constató la aparición de *Staphylococcus spp* Coagulasa negativo (SCN) en todos los frascos a temperatura ambiente (F5, F6, F7, F8) y en el F1 de refrigeración, mientras que en el F4 (refrigeración) evidenciamos el crecimiento de *Bacillus spp*. Se realizó un antibiograma de los microorganismos presentes en los frascos, en donde aquellos que tenían el SCN presentaron resistencia a Amoxicilina, Ampicilina, Clindamicina y Eritromicina, mientras que el *Bacillus spp* aislado del F4 presentó resistencia a Ciprofloxacina; en los resultados del tapón de goma del fármaco existió ausencia completa de bacterias.

Palabras clave del autor: Propofol, bacterias, contaminación, riesgo



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

Repositorio Institucional: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Abstract

Propofol is an intravenous anesthetic drug widely used in veterinary medicine, due to its composition it has a potential risk of contamination; therefore, it requires strict control in its handling; however, little is known about the handling practices regarding the factors that increase the risks of bacterial appearance, this research describes the microbial presence in the content of 20 ml Troypofol (Propofol 1 %) vials. The study was carried out at the veterinary clinic of the University of Cuenca, a group of bottles were stored at room temperature in the drug section of the clinic and another group was placed in the refrigerator located in the office. For sample collection, two different areas of the bottle were chosen, the first sampling site was the rubber stopper; for this, a swab was performed with saline solution (0.9 %), the swabs were stored in Stuart transport medium and taken to the laboratory. The second place from where the sample was obtained was from the content of the bottle, 0.1 ml was aspirated with a 1 ml syringe, the content was placed in red vacutainer tubes without additives for its proper transport. Sample collection was performed at 3 different times (0 hours; 168 hours; 336 hours). The results on day 0 (D0) showed no growth of microorganisms once the bottles were opened, on day 7 (D7) bottle 5 (F5) and bottle 8 (F8) which were stored at room temperature showed 1.000 and 2.000 CFU respectively, on day 14 (D14) all bottles at room temperature were contaminated, samples from bottles 1 (F1) and 4 (F4) which were at refrigeration temperature showed contamination 2000 CFU each; In the identification of the microorganisms, the appearance of Coagulase negative *Staphylococcus spp* (SCN) was found in all the bottles at room temperature (F5, F6, F7, F8) and in the refrigerated F1, while in F4 (refrigerated) the growth of *Bacillus spp* *Bacillus spp.* was evidenced. An antibiogram of the microorganisms present in the flasks was performed, where those with SCN showed resistance to Amoxicillin, Ampicillin, Clindamycin and Erythromycin, while the *Bacillus spp* *Bacillus spp.* isolated from F4 showed resistance to Ciprofloxacin; in the results of the drug rubber stopper there was a complete absence of bacteria.

Author keywords: Propofol, bacterial, contamination, risk



The content of this work corresponds to the right of expression of the authors and does not compromise the institutional thinking of the University of Cuenca, nor does it release its responsibility before third parties. The authors assume responsibility for the intellectual property and copyrights.

Institutional Repository: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Índice de contenido

Introducción.....	14
Objetivos	16
General.....	16
Específicos	16
Revisión de literatura.....	17
Generalidades.	17
Presentación del Propofol	17
Propiedades farmacológicas.....	18
Mecanismo de acción.	18
Farmacocinética.	19
Biotransformación.....	20
Metabolismo y excreción.	20
Dosificación.	20
Efectos secundarios.....	23
Efectos hemodinámicos.	23
Efectos sobre el sistema respiratorio.....	23
Efectos sobre el encéfalo.	24
Efectos sobre la función renal y hepática.	24
Efectos sobre otros órganos o sistemas.....	24
Efectos adversos	24
Aspectos microbiológicos.....	25
Recomendaciones para la preparación del Propofol	27
Materiales y Métodos	28
Lugar de estudio	28
Materiales	28
Materiales físicos.....	28
Materiales químicos y farmacológicos.....	29
Diseño experimental	29
Toma de muestras.....	30
Cultivo	30
Antibiograma	30
Resultados.	31

Resultados de la contaminación del tapón de caucho de los frascos de Propofol.....	31
Resultados de la contaminación del contenido del frasco del Propofol	31
Tinciones.	31
Identificación de bacterias en el contenido del frasco	32
Antibiograma.	33
Factores de riesgo	34
Discusión.....	35
Conclusiones.....	38
Recomendaciones.....	38
Referencias	39
Anexos	46

Índice de figuras

<i>Figura 1. Estructura química del Propofol.</i>	17
<i>Figura 2. Frasco y ampolla de Propofol al 1 %</i>	18
<i>Figura 3. Mecanismo de acción del Propofol.</i>	19
<i>Figura 4. Receptores GABA en donde interactúa el Propofol.</i>	20
<i>Figura 5. Ubicación geográfica de la Clínica Veterinaria Docente de la Universidad de Cuenca.</i>	28
<i>Figura 6. Colonias de Staphylococcus en Propofol resistentes a diferentes antibióticos.</i>	33
<i>Figura 7. Número de viales contaminados en relación al tiempo.</i>	34

Índice de tablas

<i>Tabla 1. Comparación de dosis recomendadas del Propofol para inducción o para mantenimiento.....</i>	<i>22</i>
<i>Tabla 2. Grupos de frascos según la temperatura a refrigeración o la temperatura ambiente. ...</i>	<i>29</i>
<i>Tabla 3. Presencia y Ausencia bacteriana en el tapón de caucho del frasco de Propofol.</i>	<i>31</i>
<i>Tabla 4. UFC/ml en el D0, D7 y D14. Resultados del laboratorio NeoLab.</i>	<i>31</i>
<i>Tabla 5. Identificación de bacterias por medio de tinción de Gram.</i>	<i>32</i>
<i>Tabla 6. Resultados de los organismos aislados en el contenido del fármaco.</i>	<i>32</i>

Índice de acrónimos

FC= Frasco

F1= Frasco 1

F2= Frasco 2

F3= Frasco 3

F4= Frasco 4

F5= Frasco 5

F6= Frasco 6

F7= Frasco 7

F8= Frasco 8

D0= Día 0

D7= Día 7

D14= Día 14

PaS= Presión arterial sistólica

SCN= *Staphylococcus spp Coagulasa negativo*

CMI= *Concentración mínima inhibitoria*

TIVA= *Anestesia total intravenosa*

UCI = Unidad de cuidados intensivos.

EDTA = ácido etilendiaminotetraacético

SCN = Sistema nervioso central.

GABA = Ácido gamma aminobutírico.

IV = Intravenoso

TEC = Terapia electro-convulsiva.

CDC = Center for Disease Control and Prevention.

ASA = American Society of Anesthesiologist.

Dedicatoria

Quiero dedicar esta tesis a mi querida Renita Mireya, te la dedico con todo el corazón porque fuiste la primera persona que creyó en mí, a mis abuelitos que los extraño un montón, a mis papis que siempre me apoyaron desde el primer día que puse un pie en la facultad de veterinaria, a mi querida Angy que estuviste en cada momento de mi vida tan solo ahí acompañándome en silencio y amándome con todo tu shunguito de perro. A mi hermano Mateo sé que vas a llegar a ser mejor de lo que yo soy el día de hoy. A Dios que tengo la certeza de que siempre está cuidándome y viendo por mí.

JOSELINE

Dedicatoria

Dedico esta tesis a mi madre Eva, cuyo amor, sacrificio y dedicación han sido la base de todos mis logros. Sin su inquebrantable apoyo y fortaleza, este camino habría sido mucho más difícil de recorrer. Gracias por enseñarme el valor del esfuerzo y la perseverancia.

A mi hermano Mesías, mi hermana Julia, mis hermanas Marisol y Gabriela, quienes con su amor, paciencia y constante ánimo han sido mi refugio y motivación en cada etapa de este proyecto. Este logro es reflejo del cariño y respaldo que siempre me han brindado. A todos ustedes, les dedico este esfuerzo con todo mi corazón.

CHRISTIAN

Agradecimientos

Primero quiero dar gracias a Dios por que por él lo tengo todo, a mi Mami Gricelda muchas gracias porque tu apoyo ha sido un pilar fundamental en mi vida, se lo mucho que has sacrificado, he visto tu esfuerzo y tu amor cada día en cada pequeño y gran detalle que haces por mí, eres una fuerza increíble que yo admiro tanto ojalá algún día llegue a ser una mujer tan fuerte como tú. A mi papi Xavier, muchas gracias papi no hubo día en el que no me fueras a dejar en la universidad y te preocupabas porque siempre llegué temprano y aunque teníamos que cruzarnos toda la ciudad para llegar pues no importaba, gracias por todas las veces que me apoyaste cuando tenía que ir a granjita o la vez que tuve que conseguir semen de perro o el cráneo de un equino, tú estuviste atrás de cada trabajo apoyándome de la manera en la que podías hacerlo así que muchas gracias por eso. A mi querida Renita Mireya gracias porque siempre me apoyaste en los momentos difíciles y nunca nos faltaron las risas cuando estábamos juntas, una de las cualidades que me hacen querer ser alguien que se esfuerza mucho y que les pone la cara a las adversidades la tengo de ti, tú me has enseñado tanto no tienes ni idea. A mi querido hermano Mateo tú eres uno de mis motores para querer ser mejor, gracias por escucharme y apoyarme. A mi novio Anddy Salinas gracias por amarme de la manera en que lo haces, gracias porque me haces querer ser mejor cada día, gracias porque siempre me das un punto de vista más objetivo cuando no puedo ver el panorama completo creo que es una de las cualidades más bonitas que tienes, gracias por la manera en la que crees en mí y por tu apoyo corazón no tienes idea de lo fundamental que ha sido estos últimos ciclos, eres una bendición muy bonita en mi vida.

A Maggy mu y a Katty de alguna manera siento que me cuidaron y su amistad estuvo ahí para mí, le doy gracias a la U por permitirme el haberles conocido.

Un agradecimiento especial a la Doctora Katherine Solano, a la Doctora Silvana Méndez y al Doctor Antonio Vallecillo por apoyarnos en la realización y revisión de nuestra tesis.

También quiero darle las gracias a esos Doctores que a lo largo de la carrera en verdad supieron enseñarme porque lo hacían con amor, al Doctor que me enseñó Medicina Interna, a la Doctora que siempre busca la manera de hacernos entender traumatología y comprender la materia, al Doctor que fue el primero en enseñarme a poner una vacuna hacer un copro, a interpretar un hemograma cuando aún no era maestro en la universidad, muchas gracias por compartirme sus conocimientos eso no tiene precio, también espero algún día poder llegar a ser tan buena como ustedes.

Y a la doctora que cuando le conté sobre la epilepsia de mi perrita fue la primera en ayudarme a buscar su diagnóstico, muchas gracias Doctora Eri.

A mi compañero de Tesis Christian Ortiz que nunca se dio por vencido.

Y, por último, pero no menos importante a mi querida Angy Foncy que siempre estas alegre cuando llego a la casa, que me acompañas sin exigir nada a cambio y tan solo me amas con ese corazoncito lleno de amor, a Sett mi perrito ángel que llego a ponerme la casa patas arriba pero el corazón feliz, y a mi pequeño Mikesito que, aunque apestosito nunca deja de mover el rabito.

Y a mi pequeña Joseline muchas gracias por siempre mantener este sueño de ser medicas veterinarias en tú corazón. No se necesita mucho para ser feliz más que rodearnos de aquellos que nos aman incluido los de cuatro patas...

JOSELINE

Agradecimientos

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han sido fundamentales en la realización de esta tesis.

En primer lugar, a mi madre Eva, cuyo amor, apoyo y sacrificio constante me han permitido llegar hasta aquí. Su dedicación y ejemplo de fortaleza son mi mayor inspiración.

A mi hermano Mesías, gracias por ser siempre una fuente de apoyo y motivación. Tu confianza en mis capacidades me ha impulsado a superar cada obstáculo.

A mi hermana Julia, por tu inquebrantable apoyo y comprensión. Tu presencia ha sido un pilar fundamental durante todo este proceso.

A mis hermanas Marisol y Gabriela, por su amor y aliento incondicional. Gracias por estar siempre ahí, brindándome palabras de ánimo y compartiendo conmigo cada logro y cada desafío.

Este logro es tanto mío como de todos ustedes. A todos, mi eterno agradecimiento.

Y un agradecimiento especial a mi compañera de tesis Joseline, quien ha sido una de las personas de mucha confianza y nos hemos apoyado mutuamente en este largo camino de la carrera y sobre todo realizando este proyecto.

CHRISTIAN

Introducción

Hoy en día ha existido un notable crecimiento en el avance de cada una de las disciplinas en Medicina Veterinaria, dentro de estas la anestesiología (Rioja *et al.*, 2013) En cuanto a la historia de la anestesia veterinaria esta se revisa desde el momento del descubrimiento de las propiedades anestésicas del Éter en aves en el siglo XVI hasta su primer uso registrado en humanos y luego en animales domésticos en 1846; el concepto de anestesia balanceada se desarrolló en pequeños animales en los años 50 y a principio de los años 80 se introdujeron los barbitúricos y agentes intravenosos como el Propofol (Ronald, 2002)

Después de evaluaciones iniciales en 1977, el Propofol, un anestésico por vía intravenosa, se introdujo en la aplicación clínica en 1986 (Rojas, 2021). Al comienzo solo se empleaba como agente inductor anestésico, después se verificó su eficacia y se comenzó a usar para el mantenimiento en la anestesia general, así pasó a ser uno de los principios activos más utilizados en medicina veterinaria para los procedimientos anestésicos (Rioja *et al.*, 2013), aparte de ser un agente anestésico de inducción excepcional, el Propofol también es beneficioso para la sedación de pacientes durante operaciones o en cuidados intensivos, el mantenimiento como parte de la anestesia balanceada o TIVA (anestesia total intravenosa) y es muy eficaz para realizar terapia del sueño en pacientes con convulsiones.

En cuanto a su composición, la mayoría de las formulaciones de Propofol carece de preservativos antimicrobianos y además dentro de su formulación contienen Lecitina de huevo por lo cual, en caso de contaminación extrínseca, lo convierte en un medio ideal para el crecimiento microbiano (Galeotti, 2009). El grado de contaminación de un vial abierto se incrementa entre 20 y 26 % después de 12 h post apertura (Zorrilla *et al.*, 2016). Un estudio realizado por Aydyn *et al.* (2002) demostró que el Propofol se puede contaminar una vez abierta las ampollas, en la evaluación del mismo utilizó alícuotas de Propofol que fueron almacenadas a temperatura ambiente y en refrigeración en donde se halló mayor crecimiento bacteriano en el grupo que se mantuvo a temperatura ambiente. En cuanto a los principales factores de riesgo los autores destacan la preparación de múltiples jeringas para ser utilizadas durante el día, re-uso de los frascos abiertos, falta de uso de guantes estériles durante la manipulación del Propofol, y no desechar el medicamento restante de los viales (Zorrilla *et al.*, 2016). Un estudio realizado por Zorrilla *et al.* (2017) encontró que las principales causas de contaminación son el uso prolongado de Propofol y la reutilización de jeringas en más de un paciente.

Entonces considerando que el Propofol es un fármaco que se administra vía intravenosa y que es muy susceptible a contaminación microbiana; el manejo inadecuado tanto en la preparación como en el almacenamiento ha llevado a que los médicos veterinarios reúsen

los frascos y los almacenen a temperatura ambiente lo que una vez administrado vía intravenosa en el paciente puede llegar a generar una infección o incluso una sepsis iatrogénica.

Un estudio realizado por Zorrilla *et al.* (2016) evidenció 20 brotes asociados al uso de Propofol en anestesia, afectando a 144 pacientes, con 10 muertes relacionadas. Estos brotes ocurrieron con mayor frecuencia en los pabellones quirúrgicos y las UCI, seguidos por los procedimientos endoscópicos. La fuente de contaminación principal fue externa, durante la manipulación o almacenamiento del anestésico, por eso la industria Richmondvet recomienda conservar el Propovet en heladera una vez abierto y utilizar el remanente dentro de las 72 h y después de esto tiene que ser desechado.

Actualmente existen formulaciones que contiene preservantes lo que ayuda a mantener el frasco por mayor tiempo, sin embargo, aunque el riesgo de contaminación disminuye, la adición de sales de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) a las suspensiones de Propofol no es un sustituto de la técnica aséptica, ni permite su mantenimiento extendido fuera de los viales, ya que solo sirve para retrasar el tiempo del crecimiento de microorganismos, y no como un desinfectante. Por esto es prioritaria la educación y capacitación del personal involucrado en el manejo del Propofol (Cuevas *et al.*, 2019)

Con esta investigación se pretendió evaluar el desarrollo de bacterias en viales de Propofol reutilizados y analizados a tres intervalos de tiempo posteriores a su apertura, tanto a temperatura ambiente como en refrigeración. Se espera demostrar que el manejo inadecuado y el re-uso de los frascos de Propofol representa un riesgo potencial al convertirse en un medio ideal para el crecimiento bacteriano. Teniendo presente que el hecho de que existan microorganismos en el frasco de Propofol ya supone una amenaza para nuestros pacientes ya que al ser un fármaco cuya vía de administración es intravenosa estaríamos inoculando directamente bacterias en el torrente sanguíneo.

Objetivos**General**

Investigar los factores que contribuyen a la contaminación bacteriana del Propofol.

Específicos

- Determinar la carga bacteriana en relación al tiempo de uso del frasco de Propofol.
- Analizar el tipo de bacterias que se encuentran con mayor frecuencia
- Identificar los factores de riesgo asociados a la contaminación bacteriana del Propofol

Revisión de literatura

Generalidades.

El Propofol es un agente anestésico inyectable que se administra por vía intravenosa, es muy utilizado para la inducción y mantenimiento anestésico debido a su rápido metabolismo y escasa acumulación. (Rioja Eva *et al.*, 2013) Es un compuesto liposoluble del grupo de los alquifenoles (2,6 dii-sopropilfenol), su presentación comercial es una emulsión de aspecto lechoso insoluble en agua, pero muy liposoluble, que se presenta en la forma de emulsión lipídica con triglicéridos de cadena larga. La emulsión está constituida por Lecitina de huevo, aceite de soja y algunas presentaciones también tienen conservantes. (Cima, 2022). Según Ramsey 2018 la presentación que contiene conservante se puede utilizar hasta 28 días después de su apertura.

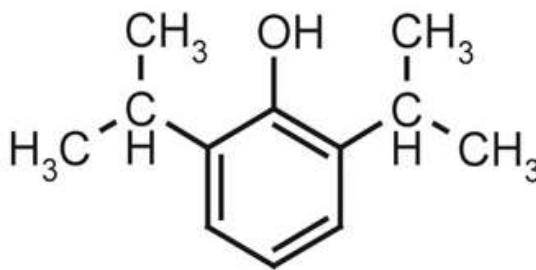


Figura 1. Estructura química del Propofol.

Fuente: (Weir, 2017)

Presentación del Propofol.

Dentro de las presentaciones comerciales de Propofol tenemos presentaciones inyectables en frascos o ampollas. Zacher *et al.* (1991) afirmaba que varios medicamentos se envasan en ampollas de vidrio como un método de preservar la esterilidad y se debería considerar el potencial de contaminación bacteriana; es conocido que el vehículo proporciona una rica fuente de nutrición para el crecimiento bacteriano. En cuanto a la composición una gran parte está formulada por una emulsión de lípidos sin conservantes ni antibacterianos o dentro de su formulación contienen (Alcohol bencílico) como único conservante (Ramsey, 2018). Sin embargo, actualmente tenemos presentaciones con EDTA cuya función es inhibir el crecimiento bacteriano; a pesar de esto, existen otras presentaciones que además de no tener ningún tipo de conservante, tampoco contienen EDTA. En cuanto a las concentraciones Rinchmont Vet Pharma tiene su producto llamado Propovet al 1 %, también existe el Propofol Fresenius al 2 %, en cuanto a la casa comercial tenemos dos marcas

como el Propolife y el Troypofol que contienen EDTA. Un estudio realizado por Raveendra *et al.* (2016) en donde analizaron cien muestras de viales de Propofol se evidenció que no existe diferencia en el crecimiento bacteriano entre presentaciones que no contienen Edetato sódico (EDTA) y los que sí contienen, demostrando que no existe diferencias estadísticas entre la contaminación con preservantes de Edetato.



Figura 2. Frasco y ampolla de Propofol al 1 %.

Fuente: (SAE,2024)

Propiedades farmacológicas.

El principal uso del Propofol es para la inducción y mantenimiento de la anestesia con bolos intermitentes o mediante IVC. La administración intravenosa de Propofol produce la pérdida de conciencia en 30 a 60 s. Se recomienda realizar una administración lenta en un min para reducir los efectos adversos como la apnea. La recuperación tras un bolo único de Propofol es rápida entre 10 a 15 min debido a que el fármaco se redistribuye desde el sistema nervioso central (SNC) y la circulación a otros tejidos (Rioja-Eva *et al.*, 2013) No produce analgesia por lo que es recomendable administrarlo junto con un opioide, la inyección puede llegar a causar molestias o dolor (Ramsey, 2018).

Mecanismo de acción.

Tiene una rápida acción, similar al tiopental y etomidato, pero con mínimo efecto residual por su alta y rápida tasa de aclaramiento plasmático; es soluble en Lecitina y posee un alto nivel alto de liposolubilidad, por su gran volumen de distribución cruza la barrera hematoencefálica. Actúa de manera inespecífica en las membranas lipídicas y parcialmente en el sistema transmisión inhibitorio actuando como agonista sobre el receptor ácido gamma

amino-butírico (GABA a) lo que genera aumento de la permeabilidad del ion cloro ocasionando la supresión del sistema inhibitorio de la membrana post sináptica en el sistema límbico mientras que en el hipocampo tiene una potente actividad depresora a nivel cortical. Además interactúa con otros dos tipos de receptores del SNC: receptores de glicina y receptores nicotínicos de acetilcolina (Muñoz *et al.*, 2005)

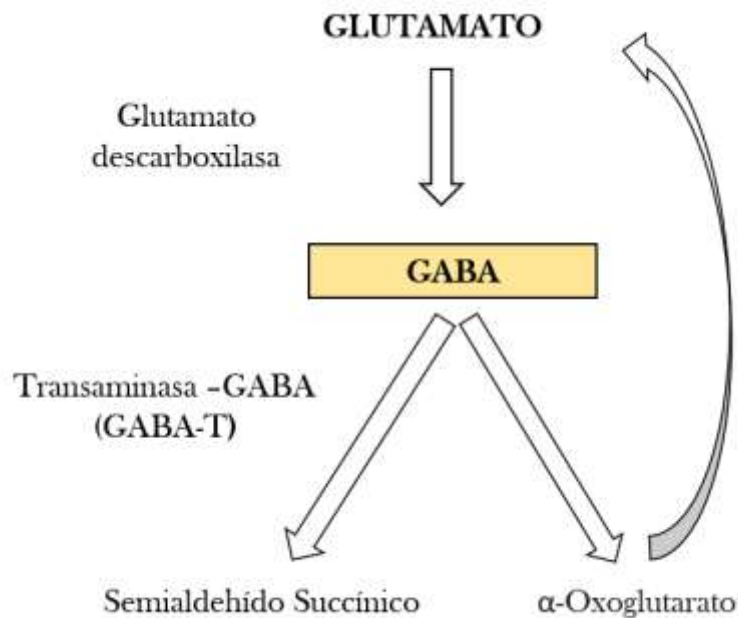


Figura 3. Mecanismo de acción del Propofol.

Fuente: Autores de tesis

Farmacocinética.

Su mecanismo de acción es mediante la unión al receptor GABAA donde actúa como agonista facilitando la entrada de cloro (Rioja-Eva *et al.*, 2013). A diferencia de las benzodiazepinas y los barbitúricos, el Propofol ejerce su efecto en un sitio distinto, incrementando la permeabilidad de los canales de cloruro (Galeotti, 2009). De esta manera, potencia la acción del neurotransmisor GABA, el cual inhibe la transmisión sináptica a través de un mecanismo de hiperpolarización producido por la apertura de dichos canales iónicos.

Además de su acción sobre los canales de cloruro, el Propofol también actúa como antagonista del Glutamato que es uno de los principales neurotransmisores del SNC en todos los mamíferos (Zheng *et al.*, 2020) a nivel del receptor NMDA, y como antagonista de la glicina en la médula espinal, lo cual explica los ocasionales espasmos, opistótonos y mioclonías que pueden presentarse con su uso (Galeotti, 2009). Estudios recientes sugieren que el sistema endocannabinoide podría contribuir a las propiedades anestésicas del fármaco. Este agente también bloquea los canales de calcio a nivel de la corteza cerebral.

Tiene un porcentaje de unión alto a las proteínas plasmáticas entre un 97 a 99 %, principalmente a la Albúmina. (Galeotti, 2009)

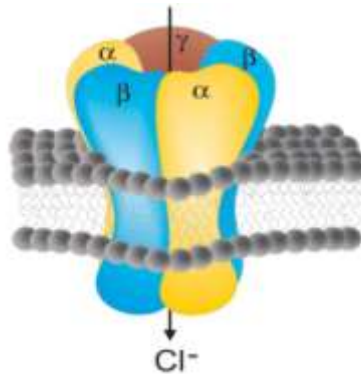


Figura 4. Receptores GABA en donde interactúa el Propofol.

Fuente: (Weir, 2017)

Biotransformación.

El Propofol tiene una alta afinidad por las proteínas plasmáticas y alrededor del 97 % viaja unido a éstas y tan solo el 3 % restante está libre en sangre y es el que atraviesa la barrera hematoencefálica y produce los efectos de pérdida de conciencia. Se metaboliza en el hígado en donde sufre reacciones de oxidación por isoenzimas del Citocromo P450 convirtiéndose de 2,6 Diisopropilfeno hacia 1,4 Diisopropilquinol; forma conjugados glucurónidos y sulfatos inactivos que son eliminados por orina en un 88 %, este se encuentra en un grupo de fármacos con cinética lineal, por lo que su concentración será proporcional a la eliminación lo que permite que el fármaco sea un anestésico estable en infusiones continuas (Sanchez & Rubiano, 2020).

Metabolismo y excreción.

Al tener una alta liposolubilidad le confiere una gran capacidad para alcanzar el SNC, se une entre un 97 a 99 % a las proteínas plasmáticas, se metaboliza en el hígado, que termina con su excreción como metabolito en donde el principal es el sistema renal con un 88 % , el sistema respiratorio excreta el 10 %, la vía fecal de 1,6 %, y solo un 0,3 % es excretado como Propofol sin cambios en la orina (Galeotti, 2009).

Dosificación.

La dosis va a depender se requiere para inducción o mantenimiento; y también depende de la especie, edad del animal, y si realizamos sinergismo con otros fármacos. La dosis de inducción general es de 2 a 6 mg/kg vía intravenosa (IV) en perros y gatos, se recomienda una administración lenta, la pre-mediación con agonistas alfa dos nos permite reducir la

dosis hasta en un 80 % (Rioja Eva *et al.*, 2013). Ramsey recomienda una dosis de 1 a 4 mg/kg de peso en perros que ya han sido premedicados, y en caso de gatitos premedicados una dosis de 2 a 5mg/kg; además, sugiere el uso de la dosis más baja cuando se realiza sinergismo con otros fármacos (Ramsey, 2018).

Tabla 1. Comparación de dosis recomendadas del Propofol para inducción o para mantenimiento.

Dosis recomendadas por (CIMA,2020)		
		Dosis mg/kg de peso corporal
Perros	No premedicados	6,5mg/kg
	Premedicados con benzodiazepinas	4,5mg/kg
	Premedicados con agonista α -2	3,0mg/kg
Gatos	No Premedicados	8,0mg/kg
	Premedicados con benzodiazepinas	6,0mg/kg
	Premedicados con agonista α -2	2,0mg/kg

Dosis recomendadas por (Plumb 2019)		
Perros y gatos	No premedicados	6mg/kg
	Premedicados con acepromacina	4mg/kg
	Premedicados con xilacina u opioides	3mg/kg
	Para infusión constante	0,1mg/kg/min
	Como agente de inducción + isoflurano	6,6mg/kg

Dosis recomendadas por (Ramsey,2018)		
Perros	No premedicados	6-7mg/kg
	Premedicados	1-4mg/kg
Gatos	No premedicados	8mg/kg
	Premedicados	2-5mg/kg
Infusión		0,1 a 0,4mg/kg/min

Dosis de IIC recomendados para TIVA (Rioja et al; 2013)		
Perros	Propofol	0,1-0,4mg/kg/min
	Propofol + dexmedetomidina	0,2mg/kg/min
	Propofol +fentanilo	0,3mg/kg/min
	Propofol+Ketamina	0,2mg/kg/min

Efectos secundarios.**Efectos hemodinámicos.**

Según Marsico et al. (1991), estudios hemodinámicos realizados en perros determinaron que una dosis de 2,5 mg/kg reduce la presión arterial media y el gasto cardiaco, esto genera taquicardia; esta respuesta es muy común en los agentes inductores; un estudio realizado por Glen & Hunter, (1984) en cerdos con una dosis de 3,75 mg/kg produjeron aumento de FC y del GC, con una hipotensión media y disminución de resistencia periférica recuperando los valores normales hasta a los 20 min.

Diversos estudios en personas han documentado que la administración de una dosis única endovenosa se asocia a una disminución del 20-40 % en la presión arterial sistólica (PAS), acompañada de una reducción del GC y de la resistencia vascular periférica, sin que se evidencien cambios significativos en la frecuencia cardíaca (Grounds et al., 1985).

Efectos sobre el sistema respiratorio.

La literatura científica indica que el efecto adverso más comúnmente reportado en humanos es el dolor a la inyección, a diferencia de los estudios realizados en animales, donde el principal foco se ha centrado en los impactos sobre el sistema respiratorio (Short et al., 1999). De igual manera, diversos autores han descrito al Propofol como un potente depresor de la respiración, lo cual se manifiesta a través de una disminución tanto de la frecuencia respiratoria como del volumen corriente (Andaluz, 2003).

El Troypofol disminuye la sensación de los quimiorreceptores a los niveles de dióxido de carbono (CO₂), de modo que la depresión respiratoria se manifiesta como un aumento en la concentración espirada de este gas (Keegan & Green, 1993; Smith et al., 1993). Adicionalmente, este fármaco altera la sensibilidad de los quimiorreceptores periféricos, pulmonares y de la vía aérea al Oxígeno (O₂). En consecuencia, el análisis de gases sanguíneos revela hipoxia respiratoria por incremento de la presión parcial de CO₂ (PaCO₂), por lo que se recomienda administrar O₂ al 100 % durante su uso (Keegan & Green, 1993; Smith et al., 1993).

Diversos autores han señalado que la apnea es un efecto adverso común tras la administración de Propofol, cuya duración depende de la dosis suministrada y de la premedicación empleada, especialmente cuando se utilizan opioides (Watkins et al., 1987). La cianosis de las membranas mucosas constituye otro efecto que se observa con frecuencia, tal como ha sido documentado en estudios clínicos realizados en perros (Keegan & Green, 1993; Smith et al., 1993).

Efectos sobre el encéfalo.

El Propofol deprime el SNC mediante la potenciación del GABA, reduce la presión intracraneal a través de la disminución de la perfusión sanguínea y la ratio metabólica hacia el cerebro (Concas *et al.* 1991; Duke, T 1995); mientras que un agente inhalatorio genera incremento de la presión intracraneal (PIC), esta propiedad, sumada a su efecto depresor sobre la respiración, hace que este fármaco se profile como una opción anestésica apropiada para aquellos individuos que cursan con aumento de la presión intracraneal (Parma *et al.* 1989; Duke, 1995).

Efectos sobre la función renal y hepática.

Según Robinson y Patterson (1985), el propofol no presenta efectos adversos sobre el riñón, el hígado o los parámetros hematológicos. Adicionalmente, la farmacocinética del propofol no se encuentra alterada en pacientes con insuficiencia renal o hepática, ni existen cambios en estos pacientes durante la administración del fármaco. Esto se puede explicar por el metabolismo extrahepático del propofol en otros órganos, como el riñón, los pulmones y el intestino delgado (Cockshott, 1987).

Se han realizado estudios en medicina humana en donde el Propofol no influye en la cascada de la coagulación, el recuento de plaquetas ni en los tiempos de Protrombina y Trombina (Sear *et al.* 1985); investigaciones realizadas en la especie felina han revelado que el Propofol puede ocasionar hemólisis de los glóbulos rojos, también se ha observado la formación de cuerpos de Heinz, producto del daño oxidativo, cuando se administra de manera repetida (Andress *et al.*, 1995); debido a estos efectos adversos, su uso prolongado como agente anestésico en gatos no se recomienda.

Efectos sobre otros órganos o sistemas.

A diferencia de otros fármacos anestésicos, el Propofol no ejerce efectos sobre la función de las glándulas suprarrenales, ni tampoco altera las respuestas fisiológicas del organismo, lo cual permite su administración segura durante periodos prolongados de tiempo (Duke, 1995), produce hipotensión ocular parecida a los barbitúricos debido a esto es recomendado para cirugías oftalmológicas, pero al contrario de estos el Propofol no está relacionado con inflamación y necrosis (Mirakhur & Shepherd, 1985).

Efectos adversos

La inyección rápida de grandes dosis provoca apnea, cianosis, bradicardia e hipotensión graves, estos efectos adversos se presentan de manera poco frecuente cuando se administra de forma lenta en un lapso de 30 s a 1 min. En perros después de la

administración puede generar rigidez muscular, movimientos involuntarios o mioclonos (Ramsey, 2018). En cuanto al sistema cardiovascular tiene un efecto depresor sobre el músculo cardíaco, de manera frecuente produce disminución de la frecuencia cardíaca que va acompañada por una vasodilatación, por lo tanto, la suma de estos dos efectos desencadena una disminución del gasto cardíaco e hipotensión transitoria (Rioja-Eva *et al.*, 2013). Existen mínimas evidencias de agitación (movimiento de extremidades, nistagmo, contracciones musculares focales, opistótonos). Durante la fase de recuperación, se han observado vómitos y agitación en un porcentaje pequeño de animales (Cima, 2016). Además, produce una reducción generalizada en la actividad metabólica cerebral y en la presión de perfusión intracraneal y cerebral, la que es atribuida a la hipotensión sistémica (Rivera *et al.*, 2002).

Aspectos microbiológicos.

El Propofol es de los anestésicos intravenosos usados con mayor frecuencia en el mundo, es usado para la inducción y mantenimiento de la anestesia general, en el año de 1989 fue aprobado el Propofol como agente inductor en anestesia general, a partir de esa fecha se ha reportado varios brotes de infecciones bacterianas post quirúrgicas asociados al uso de Propofol (Zorrilla Vaca *et al* 2016); generando gran preocupación en el sector público lo que ha llevado a la recomendación de manipulación aséptica, y en ciertos países a la incorporación de aditivos que evitan el crecimiento bacteriano en viales de Propofol (CDC, 1990); sin embargo en varios países no se han utilizado estas recomendaciones por el mayor coste producción y no existe suficiente evidencia que avale las la efectividad de dichos aditivos (Zorrilla-Vaca *et al* 2016; King & Ogg 2012).

Se ha informado varios casos de sepsis en todo el mundo asociados a Propofol administrados por jeringa y usando infusión continua, estos fueron descritos en países “desarrollados”, no se ha podido describir en países en desarrollo como América latina debido a la poca vigilancia y mala adquisición de datos sobre la frecuencia de Propofol contaminado (CDC, 1990; Arduino *et al* 1991; Veber *et al* 1994; Bannet *et al.* 1995; Kuehnert *et al* 1997; Henry *et al.* 2001; Weist *et al.* 2002; Zorrilla - Vaca *et al.* 2016;)

Según Zorrilla - Vaca *et al* (2016) las infecciones asociadas a Propofol ocurren con una mayor frecuencia en países en vías de desarrollo a comparación de países más desarrollados, debido a las restricciones económicas y poco empleo de precauciones de salud como el reúso de jeringas y uso de un mismo vial para varios pacientes; en su estudio de “Riesgo de enfermedades infecciosas asociadas con Propofol contaminado, 1989 - 2014” el cual evidenció que se ha notificado en todo el mundo 20 brotes de enfermedades

infecciosas, que afectaron a 144 pacientes y han provocado 10 muertes, sin embargo es probable que muchos brotes relacionados con el Propofol no estén documentados.

Kuehnert *et al.* (1997) en su investigación de "Infecciones del torrente sanguíneo atribuidas a la posible contaminación extrínseca del Propofol" estudio a cinco pacientes sometidos a terapia electro-convulsiva (TEC) que durante el procedimiento se mantuvieron con infusiones de Propofol y desarrollaron Septicemia por *Staphylococcus aureus* (SA), se hizo un estudio cohorte retrospectivo y definió que varios pacientes sometidos a TEC desde el 1 de junio de 1995 hasta el 20 de junio de 1996 desarrolló septicemia por SA posterior a un TEC y definieron que aquellos pacientes con un mayor tiempo desde la preparación hasta la infusión de Propofol tenían una mayor probabilidad de septicemia.

Una revisión literaria de King & Ogg (2012) nos indican que una sepsis postoperatoria puede ocurrir por malas prácticas de administración de Propofol u otros medicamentos, las investigaciones sugieren que prácticas inseguras como la reutilización de jeringas en varios pacientes, el empleo de múltiples viales que deberían de ser de un único uso y la falta de técnicas asépticas; en mayo y junio de 1990, el Center For Disease Control and Prevention (CDC) recibió un informe de cinco brotes en diferentes estados relacionados a infecciones post quirúrgicas, las investigaciones epidemiológicas de laboratorio demostraron contaminación extrínseca de Propofol como una fuente probable de los brotes, se obtuvieron resultados después de 24 h de cultivos en donde se observaron *Escherichia Coli*, enterobacterias (Arduino *et al.* 1991). Veber *et al.* (1994) reportaron que en un periodo de ocho h cuatro pacientes que habían sido sometidos a procedimientos quirúrgicos en el mismo cuarto de operaciones desarrollaron septicemia por *Klebsiella pneumoniae* dentro de 4 h post-quirúrgicas tres de estos pacientes fueron ingresados a cuidados intensivos y dos de ellos tuvieron distrés respiratorio agudo, shock séptico y falla de órganos múltiples, pero lograron recuperarse, estas infecciones se relacionaron al re-uso del Propofol en varios pacientes, se determinaron que una mayor severidad de septicemia se debía al tiempo que el vial era usado desde su apertura hasta la inducción.

Se ha informado de dos casos aislados de infección de hepatitis C después de procedimientos médicos, artroscopia y colonoscopia, se revisaron factores de riesgo y un análisis de anticuerpo, las muestras positivas se genotipificaron, secuenciaron y se realizó un análisis filogenético, en este estudio no se identificaron factores de riesgo, excepto en procedimientos médicos, los resultados sugirieron que la transmisión de paciente a paciente ocurrió por la contaminación de ampollas de un anestésico intravenoso usado en múltiples pacientes por lo que sugieren que no deben usarse en más de un paciente (Tallis *et al.* 2003).

Recomendaciones para la preparación del Propofol.

Las emulsiones de Propofol tienen una vida útil de hasta 2 años desde su fabricación. Una vez abierta la presentación, se aconseja consumirla dentro de las siguientes 6 h, mientras que, si forma parte de una infusión continua, el plazo se extiende a 12 h (Galeotti, 2009); adicionalmente, este anestésico puede ser diluido en soluciones de dextrosa al 5 % hasta una concentración mínima de 2 mg/ml, o bien en soluciones de cloruro de sodio al 0,9 %.

Según la American Society of Anesthesiologist (ASA) durante la administración de Propofol, los pacientes deben ser monitoreados sin interrupción para evaluar el nivel de conciencia e identificar signos tempranos de hipotensión, bradicardia, apnea, obstrucción de las vías respiratorias y/o desaturación de Oxígeno. La ventilación, la saturación de Oxígeno, la frecuencia cardíaca y la presión arterial debe controlarse a intervalos regulares y frecuentes. La vigilancia de la presencia de dióxido de carbono exhalado debe utilizarse a menos que esté invalidada por la naturaleza del paciente, procedimiento o equipo debido a que el movimiento del tórax no identificará de manera confiable la obstrucción de las vías respiratorias o la apnea (Care, 2019).

Los elementos que pueden afectar la esterilidad de los fármacos sin conservantes incluyen la frecuencia con la que se accede al frasco durante su uso, lo que aumenta el riesgo de contaminación; la esterilidad de la técnica empleada al manipular el frasco, como el tiempo de exposición al ambiente, la luz solar y la temperatura, lo cual puede favorecer la proliferación microbiana; y la existencia o ausencia de conservantes en el fármaco, siendo los conservantes un factor que ayuda a prevenir el crecimiento de gérmenes (Manrique, 2020). Dadas estas consideraciones, la contaminación de las soluciones anestésicas con Propofol puede ocurrir por prácticas inadecuadas, como el uso de viales accidentalmente contaminados, por ejemplo, por el contacto de la jeringa o la aguja con la superficie exterior del tapón del vial antes de extraer el fármaco, adicionalmente, el almacenamiento incorrecto del anestésico a temperatura ambiente después de 6 h de abierto el frasco puede facilitar la proliferación bacteriana, aunque el fabricante no recomienda refrigerar el Propofol, y la ficha técnica indica desechar el contenido sobrante del frasco después de extraer la dosis requerida (Zacher *et al* 1991)

De igual manera la ficha técnica de Propofol Fresenius en 2022 recomienda un único uso y cualquier emulsión restante debe desecharse, actualmente ya existen muchas marcas de Propofol que contienen EDTA que actúa como un inhibidor microbiano; aun así, la recomendación de uso por ejemplo del Diprivan es que el envase debe agitarse antes de usarse y la parte sobrante del contenido debe desecharse, no se recomienda su almacenamiento (CECMED, 2016).

Materiales y Métodos

Lugar de estudio

La recolección de las muestras se realizó en la Clínica Docente de la Universidad de Cuenca, ubicada en la ciudad de Cuenca, Ecuador entre el 12 al 26 de marzo del 2024; para el estudio experimental las muestras fueron llevadas a diferentes laboratorios en la ciudad de Cuenca, para el conteo de Unidades Formadoras de Colonias (UFC) se realizó el procesamiento en el laboratorio NeoLab ubicado en la provincia de Azuay en la ciudad de Cuenca en la calle pasaje del Paraíso 1 - 120.



Figura 5. Ubicación geográfica de la Clínica Veterinaria Docente de la Universidad de Cuenca.

Fuente: Google maps (2024)

Materiales

Materiales físicos

- Jeringuillas de 1 ml
- Hisopos estériles con medio de transporte Stuart
- Tubos vacutainer rojos de 1 ml sin aditivos.
- 1 cooler con refrigerante
- Plumón indeleble
- Caja de guantes estériles
- NaCl al 0,9 %
- Mandil
- Gorros y cubrebocas

Materiales químicos y farmacológicos

- Frascos de Propofol con preservante EDTA marca Troypofol al 1 % (10mg/ml)
- Alcohol

Diseño experimental

Para esta parte se usaron 8 frascos de Propofol marca Troypofol que contiene EDTA. Se realizó un hisopado de la tapa del frasco de Propofol para determinar la presencia o ausencia bacteriana, además se tomó una muestra del contenido del Propofol (0,1 ml) y se colocó en tubos vacutainer rojos de 1 ml para ser transportados al laboratorio, ambos se enviaron a cultivo para determinar el tipo de bacteria que estaba presente y el número de UFC. Los frascos se dividieron en dos grupos, uno que se mantuvo a temperatura ambiente y el otro que se mantuvo en refrigeración.

- **Frasco 1:** 1 frasco de Propofol a temperatura de refrigeración (°6 C) sin reuso, máximo 2 personas usándolo.
- **Frasco 2:** 1 frasco de Propofol a temperatura de refrigeración (°6 C) sin reuso usándolo cualquier persona.
- **Frasco 3:** 1 frasco de Propofol a temperatura de refrigeración (°6 C) con reuso del frasco, máximo 2 personas usándolo.
- **Frasco 4:** 1 frasco de Propofol a temperatura de refrigeración (°6 C) con reuso del frasco, usándolo cualquier persona.
- **Frasco 5:** 1 frasco de Propofol a temperatura ambiente (17 °C) sin reuso, máximo 2 personas usándolo.
- **Frasco 6:** 1 frasco de Propofol a temperatura ambiente (17 °C) sin reuso usándolo cualquier persona.
- **Frasco 7:** 1 frasco de Propofol a temperatura ambiente (17 °C) con reuso del frasco, máximo 2 personas usándolo.
- **Frasco 8:** 1 frasco de Propofol a temperatura ambiente (17 °C) con reuso del frasco, usándolo cualquier persona.

Tabla 2. Grupos de frascos según la temperatura a refrigeración o la temperatura ambiente.

	Temperatura de refrigeración				Temperatura ambiente			
	Sin Reuso		Con Reuso		Sin Reuso		Con Reuso	
Frasco	1	2	3	4	5	6	7	8

Toma de muestras

Se tomaron 2 muestras por frasco, una para determinar la contaminación presente en el tapón de caucho y otra para evaluar la contaminación del contenido del frasco de Propofol, la toma de muestras se realizó en 3 tiempos diferentes (0 h; 168 h; 336 h) dando un total de 48 muestras a analizar, para la observación de los resultados se analizaron 24 a 48 h después de haber realizado el cultivo en los geles agar Sangre y Müller Hiltong.

Para la obtención de la muestra del tapón de caucho, se realizó un hisopado de la superficie del tapón. Primero, se colocaron unas gotas de solución fisiológica estéril al 0,9 % sobre la cubierta. Luego, un hisopo y con guantes estériles, se efectuó un movimiento rotatorio sobre el vial para recolectar la muestra. Finalmente, esta muestra se depositó en un tubo Stuart, el cual se etiquetó adecuadamente, para su posterior procesamiento en el laboratorio.

La muestra del contenido se obtuvo mediante jeringuillas estériles de 1 ml, se extrajo 0,1 ml del contenido del frasco de Propofol y esta muestra se colocó en tubos vacutainer rojos estériles de 1 ml. La cantidad de 0,1 ml de la muestra fue a petición del laboratorio NeoLab para el procesamiento de las mismas.

Cultivo

El cultivo del tapón de caucho fue realizado mediante técnica directa de agotamiento en gel de Agar Sangre, se inoculó a una temperatura de 37°C y se recopiló la información después de 48 h para evidenciar la presencia o ausencia de bacterias.

El contenido del Propofol fue llevado al laboratorio de NeoLab en donde se realizó una disolución 1:10 y fue inoculado en Gel de Agar, después de 48 h se realizó el conteo de unidades formadoras de colonias (UFC), se realizó tinción de Gram, identificación de bacterias y antibiograma a las muestras positivas.

Antibiograma

A partir de aquellos frascos que presentaron una contaminación bacteriana del contenido del Propofol se realizó un antibiograma para determinar el grado de resistencia de las bacterias presentes en el Propofol.

Resultados.**Resultados de la contaminación del tapón de caucho de los frascos de Propofol**

Se realizaron tres tomas mediante hisopado de los tapones de caucho en el D0 todos resultaron negativos para el crecimiento bacteriano de igual manera en el D7 y en el D14, y como hallazgo se evidenció el crecimiento de hongos en el frasco 4 en el D7.

Tabla 3. Presencia y Ausencia bacteriana en el tapón de caucho del frasco de Propofol.

Resultados de contaminación del tapón de caucho del frasco						
Frasco	Temperatura	Reuso	Personas	D0	D7	D14
1	Refrigeración (6 C)	SIN	Máximo 2	Ausencia	Ausencia	Ausencia
2	Refrigeración (6 C)	SIN	Cualquiera	Ausencia	Ausencia	Ausencia
3	Refrigeración (6 C)	CON	Máximo 2	Ausencia	Ausencia	Ausencia
4	Refrigeración (6 C)	CON	Cualquiera	Ausencia	Ausencia	Ausencia
5	Ambiente	SIN	Máximo 2	Ausencia	Ausencia	Ausencia
6	Ambiente	SIN	Cualquiera	Ausencia	Ausencia	Ausencia
7	Ambiente	CON	Máximo 2	Ausencia	Ausencia	Ausencia
8	Ambiente	CON	Cualquiera	Ausencia	Ausencia	Ausencia

Resultados de la contaminación del contenido del frasco del Propofol

En el D0 no hubo ningún tipo de crecimiento microbiano a temperatura ambiente y tampoco en los frascos que se encontraban a temperatura de refrigeración. A partir del D7 existió crecimiento en F5 Y F8 que se encontraban a temperatura ambiente.

Tabla 4. UFC/ml en el D0, D7 y D14. Resultados del laboratorio NeoLab.

Resultados de contaminación del contenido de frasco de Propofol						
Frasco	Temperatura	Reuso	Personas	D0	D7/	D14/
1	Refrigeración (6 C)	SIN	Máximo 2	0	0	2000
2	Refrigeración (6 C)	SIN	Cualquiera	0	0	0
3	Refrigeración (6 C)	CON	Máximo 2	0	0	0
4	Refrigeración (6 C)	CON	Cualquiera	0	0	2000
5	Ambiente	SIN	Máximo 2	0	1000	1000
6	Ambiente	SIN	Cualquiera	0	0	1000
7	Ambiente	CON	Máximo 2	0	0	2000
8	Ambiente	CON	Cualquiera	0	2000	2000

Tinciones.

Tras 48 h de incubación en el cultivo D7, hubo crecimiento de microorganismos. Se realizó entonces la tinción de Gram en las muestras F5 y F8, donde se observó que las bacterias adquirieron una coloración morada, lo que indica que se trató de bacterias Gram positivas.

Un resultado similar se obtuvo en el día 14 (D14), donde las muestras F1, F4, F5, F6, F7 y F8 también resultaron ser Gram positivas.

Tabla 5. Identificación de bacterias por medio de tinción de Gram.

Resultados de tinción de Gram del frasco						
Frasco	Temperatura	REUSO	Personas	D0	D7	D14
1	Refrigeración (6 C)	SIN	Máximo 2	N/G	N/G	Positivos
2	Refrigeración (6 C)	SIN	Cualquiera	N/G	N/G	N/G
3	Refrigeración (6 C)	CON	Máximo 2	N/G	N/G	N/G
4	Refrigeración (6 C)	CON	Cualquiera	N/G	N/G	Positivos
5	Ambiente	SIN	Máximo 2	N/G	Positivos	Positivos
6	Ambiente	SIN	Cualquiera	N/G	N/G	Positivos
7	Ambiente	CON	Máximo 2	N/G	N/G	Positivos
8	Ambiente	CON	Cualquiera	N/G	Positivos	Positivos

Identificación de bacterias en el contenido del frasco

Se observó el crecimiento de Staphylococcus y Bacillus en el crecimiento del contenido, siendo Staphylococcus Coagulasa positivo el primero en crecer a temperatura ambiente en el D7 del uso del Propofol y Bacillus en el D14. Existe una mayor proporción de Staphylococcus en el contenido del fármaco.

Tabla 6. Resultados de los organismos aislados en el contenido del fármaco.

Resultados de identificación bacteriana del contenido			
Frasco	D0	D7	D14
1	N/G	N/G	Staphylococcus Coagulasa negativo
2	N/G	N/G	N/G
3	N/G	N/G	N/G
4	N/G	N/G	Bacillus spp.
5	N/G	Staphylococcus Coagulasa negativo	Staphylococcus Coagulasa Negativo
6	N/G	N/G	Staphylococcus Coagulasa negativo
7	N/G	N/G	Staphylococcus Coagulasa negativo
8	N/G	Staphylococcus Coagulasa negativo	Staphylococcus Coagulasa negativo

Antibiograma.

Durante el D7 en el antibiograma del F5 con SCN no existió resistencia a ningún antibiótico mientras que en el cultivo de SCN del frasco número 8 existió una resistencia para Ampicilina. En el D14 se observó resistencia de SCN para múltiples antibióticos, en el F1 y F8 presenta una múltiple resistencia para Ampicilina, Amoxicilina, Clindamicina; en el F5 y F6 se observó resistencia intermedia para azitromicina y en F7 solo se presentó resistencia para Amoxicilina. El F4 que hubo crecimiento de *Bacillus spp* *Bacillus spp.* se realizó un antibiograma con antibióticos específicos dando como resultado resistencia para ciprofloxacina.

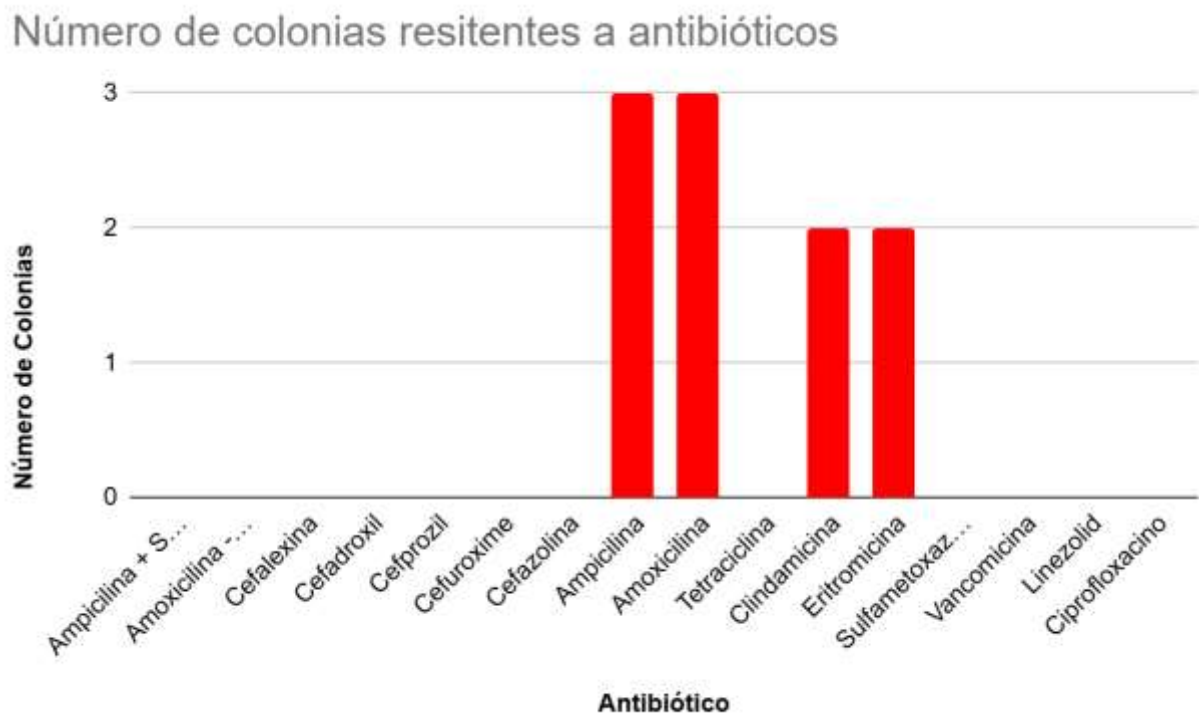


Figura 6. Colonias de *Staphylococcus* en Propofol resistentes a diferentes antibióticos.

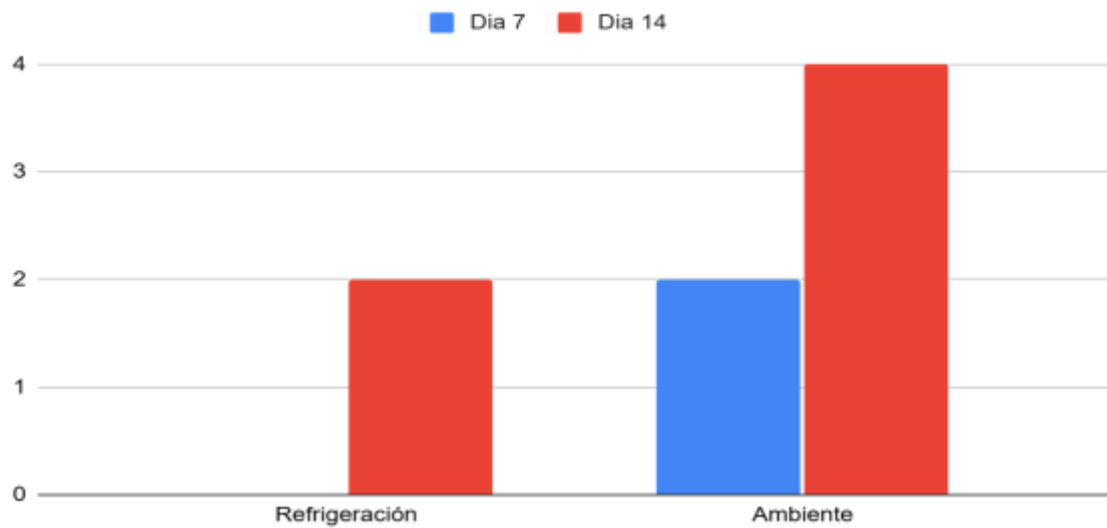
Factores de riesgo**Numero de frascos contaminados**

Figura 7. Número de viales contaminados en relación al tiempo.

Se observó un crecimiento bacteriano temprano a temperatura ambiente en las muestras del día 7 (D7), en contraste con las muestras mantenidas a temperatura de refrigeración (6 °C), que no presentaron desarrollo bacteriano para esa misma fecha.

Al finalizar el experimento en el día 14 (D14), se observó que la totalidad de los frascos almacenados a temperatura ambiente presentaban contaminación, mientras que en el caso de los frascos mantenidos a temperatura de refrigeración, solo 2 de los 4 viales se encontraban contaminados.

No se encontraron diferencias en el número de personas que manipularon los frascos, ni en el uso único o reutilización de los viales.

Discusión

Los resultados obtenidos en el presente estudio indican que no se observó crecimiento bacteriano en las muestras analizadas inmediatamente después de la apertura de los frascos (D 0), este hallazgo sugiere que los recipientes se encontraban en condiciones estériles antes de su uso. Estudios previos realizados por Manrique (2020) y Aydin *et al.* (2002), tampoco detectaron la presencia de microorganismos en el momento de la apertura de los viales. La ausencia de crecimiento bacteriano inicial puede atribuirse a que los frascos se encontraban recién abiertos, sin contaminar, lo cual asegura la esterilidad del producto antes de su utilización. Este hallazgo es respaldado por el trabajo de Erder *et al.* (2012), quienes colocaron contenido de Propofol en jeringas estériles justo después de abrir los envases originales, y no detectaron presencia de microorganismos durante las 24 h posteriores.

Estos resultados coinciden con los hallazgos reportados por Aydin *et al.* (2002) en su investigación sobre contaminación bacteriana del Propofol, donde determinaron que los primeros crecimientos bacterianos se presentaron en frascos almacenados a temperatura ambiente, mientras que los frascos mantenidos a temperatura de refrigeración (12-14 °C) no mostraron un crecimiento temprano de microorganismos; de acuerdo con estos resultados, en nuestra investigación obtuvimos los primeros registros de presencia bacteriana en el día 7, específicamente en el F5 y F8 que se mantuvieron a temperatura ambiente; este hallazgo sugiere que la temperatura de almacenamiento es un factor que puede influir en el crecimiento microbiano de las soluciones de Propofol, tal como han señalado estudios previos.

Tal como han concluido Bennett *et al.* (1995) y Erder *et al.* (2012), los medicamentos a base de lípidos, como el Propofol, pueden favorecer el crecimiento bacteriano cuando se almacenan a temperatura ambiente, por lo tanto, se recomienda aplicar técnicas asépticas estrictas durante la preparación y manipulación de estas soluciones, así como mantener un control adecuado de la temperatura de almacenamiento para minimizar el riesgo de contaminación y proliferación de organismos.

Es importante destacar que, en nuestro caso, no se observaron diferencias significativas en la presencia de bacterias en relación con el número de personas que accedieron a los frascos. Esto indica que, si bien el manejo aséptico es crucial, otros factores como la temperatura de almacenamiento pueden desempeñar un papel determinante en la proliferación microbiana.

Hallazgos reportados por Arduino *et al.* (1991) en su investigación obtuvo un mayor crecimiento bacteriano en frascos de Propofol relacionado con el tiempo en el que se

evaluaron y se determinó que al final de la investigación todos los viales se encontraban contaminados; En nuestra investigación a partir del D14 obtuvimos un notable aumento en el número de frascos contaminados a temperatura ambiente con la totalidad de ellos con presencia microbiana. Sarzosa *et al.* (2024) evaluaron 30 muestras de dos marcas distintas de Propofol que fueron colocadas a diferente temperatura ambiente en una clínica veterinaria en donde al final del estudio encontraron que todas las muestras resultaron positivas; En marcado contraste, después de dos semanas de almacenamiento en refrigeración, solo se observó crecimiento bacteriano en dos frascos.

Esta investigación sugiere que las condiciones ambientales de temperatura ambiente favorecieron de manera significativa el desarrollo y la proliferación bacteriana en los frascos. La presencia generalizada de crecimiento bacteriano en estos frascos resalta la importancia crítica que tienen las condiciones de almacenamiento en la prevención de la contaminación microbiana en productos farmacéuticos; esto indica claramente que la refrigeración efectivamente restringió el crecimiento y la proliferación bacteriana en los frascos, lo que sugiere que el almacenamiento a temperaturas más bajas puede ser una estrategia efectiva para preservar la esterilidad de los fármacos y prevenir la contaminación bacteriana.

Lo que respalda la importancia de implementar prácticas de almacenamiento adecuadas en la industria farmacéutica para garantizar la calidad y la seguridad de los productos, especialmente aquellos que son susceptibles a la contaminación microbiana. Además, destacan la necesidad de considerar cuidadosamente las condiciones de almacenamiento durante el diseño y la implementación de estrategias de control de calidad y garantía de calidad en la producción farmacéutica.

En cuanto a las muestras tomadas del tapón del vial, en nuestra investigación no hubo crecimiento microbiano hasta 14 días de iniciada la investigación; en contraste Hama *et al.* (2013), determinaron que el crecimiento de microorganismos fue muy bajo en los "rubber toppers", describiendo que cuando se utilizaba agujas metálicas y se insertaba en múltiples ocasiones aumentaba el número de células bacterianas, identificándose hasta 20 UFC/ml. No hubo diferencias en cuanto al re-uso constante del fármaco, el número de UFC no hubo diferencias en su aparición.

El tipo de bacteria identificada en nuestro estudio se constató una contaminación extrínseca por SCN. Argemi *et al.* (2019) describió a este tipo de bacteria como hospedador común de la piel y uno de los principales patógenos nosocomiales que en adición con una descripción epidemiológica reportada por Kuehnert *et al.* (1997), quien reportó que los pacientes a los que se les inocularon el Propofol después de un tiempo de preparación promedio de 2,1 h eran propensos a desarrollar un aumento de temperatura, asociado a una infección en el

torrente sanguíneo por *Staphylococcus aureus*, lo que sugiere que el fármaco es susceptible a contaminarse por agentes bacterianos de la piel debido a una inadecuada manipulación de los viales.

Adicionalmente, existe evidencia de infecciones agudas por el re-uso de medicamentos en varios pacientes, Tallis *et al.* (2003) reportaron transmisión del Virus de hepatitis C por re-uso de anestésicos intravenosos en múltiples pacientes dando como fuente de contaminación el Propofol, lo que sugiere que nunca deberían usarse en más de un paciente. Todo esto resalta la importancia de las prácticas de asepsia y esterilidad de fármacos, particularmente aquellos administrados por vía intravenosa.

Los aislamientos de *Staphylococcus* mostraron resistencia muy limitada, con un máximo de 3 antibióticos; estudios previos de Visvabharathy & Freitag (2017) han señalado que este agente es responsable de un gran número de infecciones postquirúrgicas, ellos investigaron el efecto de la exposición a Propofol en la susceptibilidad del huésped a la infección bacteriana en ratones, con y sin tratamiento profiláctico. Sus resultados indicaron que el Propofol aumenta la susceptibilidad del huésped al patógeno incluso en presencia de tratamiento profiláctico.

Por otro lado, Castro *et al.* (2018) investigaciones sobre resistencia antimicrobiana de *Staphylococcus* demostraron una alta resistencia a múltiples antibióticos, resaltando una mayor resistencia a Eritromicina en sus aislamientos. En contraste, en nuestra investigación el agente presentó una resistencia media a Eritromicina en los viales analizados.

Según Guo *et al.* (2020), *Staphylococcus Aureus* es la segunda causa más importante de mortalidad en todo el mundo, es un organismo altamente patógeno que ocasiona severas enfermedades infecciosas en piel, tejidos blandos, osteomielitis, septicemia; debido al abuso de antibióticos su resistencia ha aumentado gradualmente y su tratamiento se ha vuelto más complicado. Nuestros resultados evidenciaron la presencia de SCN en 6 de los 8 frascos evaluados.

Conclusiones

- Se determinó la presencia bacteriana máxima en los viales de Propofol en 200 UFC/ml en 6 de 8 frascos al final de la investigación.
- En relación con el tiempo, existió crecimiento bacteriano en el 25 % de los frascos al día 7, mientras que al día 14 el 75 % de los viales se contaminaron. Lo que sugiere que mientras mayor sea el tiempo que se almacena el frasco mayor es la probabilidad de contaminación.
- Obtuvimos una mayor presencia de *Staphylococcus spp* en el fármaco, obteniendo un hallazgo en el D14 para 5 de 6 frascos contaminados.
- Determinamos que los factores con mayor relevancia fue la temperatura que ocasionó la aparición y crecimiento temprano de microorganismos en los viales estudiados, no se encontró relación con el número de personas que puedan llegar a manipular el fármaco ni su reusó.

Recomendaciones

- En caso de almacenamiento debería de realizarse en refrigeración y no debería de ser mayor a 24 h.
- Es importante la implementación de prácticas de preparación adecuadas para fármacos con un alto potencial de contaminación bacteriana que sea usado por vía intravenosa.
- Es necesario el uso único de frascos para la seguridad de nuestros pacientes

Referencias

- Andaluz, A. (2003). Administración de Propofol (2,6-disopropilfenol) en ovejas gestantes a término, estudio del paso placentario, farmacocinética y efectos cardiovasculares, respiratorios y del equilibrio ácido-base en las madres y sus fetos. [Trabajo realizado para optar al grado de doctor en Veterinaria, Universitat Autònoma de Barcelona]. Repositorio de la Universidad Autònoma de Barcelona <https://diposit.ub.edu/dspace/?locale=es>
- Andress, J. L., Day, T. K., & Day, D. (1995). The effects of consecutive day Propofol anesthesia on feline red blood cells. *Veterinary surgery: VS*, 24(3), 277–282. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950x.1995.tb01331.x>
- Arduino, M. J., Bland, L. A., McAllister, S. K., Agüero, S. M., Villarino, M. E., McNeil, M. M., Jarvis, W. R., & Favero, M. S. (1991). Microbial growth and endotoxin production in the intravenous anesthetic Propofol. *Infection control and hospital epidemiology*, 12(9), 535–539. <https://doi.org/10.1086/646405>
- Aydin, N., Aydin, N., Gultekin, B., Ozgun, S., & Gurel, A. (2002). Bacterial contamination of Propofol: the effects of temperature and lidocaine. *European journal of anaesthesiology*, 19(6), 455–458. <https://doi.org/10.1017/s026502150200073x>
- Bennett, S. N., McNeil, M. M., Bland, L. A., Arduino, M. J., Villarino, M. E., Perrotta, D. M., Burwen, D. R., Welbel, S. F., Pegues, D. A., & Stroud, L. (1995). Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic, Propofol. *The New England journal of medicine*, 333(3), 147–154. <https://doi.org/10.1056/NEJM199507203330303>
- Castro, R., Villafañe, L., Rocha, J., & Alvis, N. (2018). RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN *Staphylococcus aureus* Y *Staphylococcus epidermidis*: TENDENCIA TEMPORAL (2010-2016) Y FENOTIPOS DE MULTIRRESISTENCIA, CARTAGENA (COLOMBIA). *Biosalud*, 17(2), 25-36. <https://doi.org/10.17151/biosa.2018.17.2.2>
- Centers for Disease Control (CDC) (1990). Postsurgical infections associated with an extrinsically contaminated intravenous anesthetic agent--California, Illinois, Maine, and Michigan, 1990. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 39(25), 426–433.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2008). Acute hepatitis C virus infections attributed to unsafe injection practices at an endoscopy clinic--Nevada, 2007. MMWR. Morbidity and mortality weekly report, 57(19), 513–517.

Cuevas, C., Mancilla J., Muños J., (2019). El efecto inhibitorio del EDTA sobre el crecimiento microbiano en suspensiones de Propofol. Scielo. Retrieved from Scielo: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0484-79032019000200104#:~:text=El %20crecimiento %20de %20todos %20los,en %20la %20cuenta %20bacteriana %20\(E](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0484-79032019000200104#:~:text=El%20crecimiento%20de%20todos%20los,en%20la%20cuenta%20bacteriana%20(E).

Cockshott, I. D., Briggs, L. P., Douglas, E. J., & White, M. (1987). Pharmacokinetics of Propofol in female patients. Studies using single bolus injections. British journal of anaesthesia, 59(9), 1103–1110. <https://doi.org/10.1093/bja/59.9.1103>

Concas, A., Santoro, G., Serra, M., Sanna, E., & Biggio, G. (1991). Neurochemical action of the general anaesthetic Propofol on the chloride ion channel coupled with GABAA receptors. Brain research, 542(2), 225–232. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)91571-h](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)91571-h)

Duke T. (1995). A new intravenous anesthetic agent: Propofol. The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne, 36(3), 181–183.

Erden, I. A., Gülmez, D., Pamuk, A. G., Akinci, S. B., Haşçelik, G., & Aypar, U.. (2013). Crescimento de bactérias em agentes de infusão: Propofol 2 % sustenta o crescimento, enquanto remifentanil e pantoprazol não. Revista Brasileira De Anestesiologia, 63(6), 466–472. <https://doi.org/10.1016/j.bjan.2012.10.003>

Febré, Naldy, & Muñoz, Viviana. (2016). Riesgo de infecciones asociadas a la anestesia con Propofol contaminado. Revista chilena de infectología, 33(4), 478. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182016000400018>

Galeotti, G. (2009). Farmacocinética del Propofol en infusión. Hospital privado de Córdoba, 67(2). 154 - 185.

Glen, J.I., & Hunter, S.C. (1984). "DIPRIVAN": AN UPDATE. Journal of the Association of Veterinary Anaesthetists of Great Britain and Ireland, 12, 40-47.

- Gómez-Rojas, J. P. (2021). History of anesthesiology. En *Revista Mexicana de Anestesiología* (Vol. 44, Número 4, pp. 288–299). Colegio Mexicano de Anestesiología A.C. <https://doi.org/10.35366/100875>
- Grounds, R. M., Twigley, A. J., Carli, F., Whitwam, J. G., & Morgan, M. (1985). The haemodynamic effects of intravenous induction. Comparison of the effects of thiopentone and Propofol. *Anaesthesia*, 40(8), 735–740. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1985.tb10996.x>
- Guo, Y., Song, G., Sun, M., Wang, J., & Wang, Y. (2020). Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 107. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00107>
- Gutelius, B., Perz, J. F., Parker, M. M., Hallack, R., Stricof, R., Clement, E. J., Lin, Y., Xia, G. L., Punsalang, A., Eramo, A., Layton, M., & Balter, S. (2010). Multiple clusters of hepatitis virus infections associated with anesthesia for outpatient endoscopy procedures. *Gastroenterology*, 139(1), 163–170. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.03.053>
- Hama, K., Hashida, T., Kataoka, K. (2013). Microbiological Challenge Test of Contamination Caused by Using the PhaSeal System. *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.* 39(3), 148 – 155. <https://doi.org/10.5649/jjphcs.39.148>
- Henry, B., Plante-Jenkins, C., & Ostrowska, K. (2001). An outbreak of *Serratia marcescens* associated with the anesthetic agent Propofol. *American journal of infection control*, 29(5), 312–315. <https://doi.org/10.1067/mic.2001.117043>
- Jansson, J. R., Fukada, T., Ozaki, M., & Kimura, S. (2006). Propofol EDTA and reduced incidence of infection. *Anaesthesia and intensive care*, 34(3), 362–368. <https://doi.org/10.1177/0310057X0603400305>
- Keegan, R. D., & Greene, S. A. (1993). Cardiovascular effects of a continuous two-hour Propofol infusion in dogs. Comparison with isoflurane anesthesia. *Veterinary surgery: VS*, 22(6), 537–543. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950x.1993.tb00434.x>

- King, C. A., & Ogg, M. (2012). Safe injection practices for administration of Propofol. *AORN journal*, 95(3), 365–372. <https://doi.org/10.1016/j.aorn.2011.06.009>
- Kuehnert, M. J., Webb, R. M., Jochimsen, E. M., Hancock, G. A., Arduino, M. J., Hand, S., Currier, M., & Jarvis, W. R. (1997). Staphylococcus aureus bloodstream infections among patients undergoing electroconvulsive therapy traced to breaks in infection control and possible extrinsic contamination by Propofol. *Anesthesia and analgesia*, 85(2), 420–425. <https://doi.org/10.1097/00000539-199708000-00031>
- Massari, M., Petrosillo, N., Ippolito, G., Solforosi, L., Bonazzi, L., Clementi, M., & Manzin, A. (2001). Transmission of hepatitis C virus in a gynecological surgery setting. *Journal of clinical microbiology*, 39(8), 2860–2863. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.8.2860-2863.2001>
- Marsico, F., Tendillo, F.J., Gomes de Segura, I., Criado, A., Cediel, R. (1991). Un nuevo anestésico intravenoso: Propofol. Evaluación clínica y experimental en el perro. *Clínica Veterinaria de pequeños animales*, 11(4), 231 - 239.
- McKeage, K., & Perry, C. M. (2003). Propofol: a review of its use in intensive care sedation of adults. *CNS drugs*, 17(4), 235–272. <https://doi.org/10.2165/00023210-200317040-00003>
- Mirakhur, R. K., & Shepherd, W. F. (1985). Intraocular pressure changes with Propofol ('Diprivan'): comparison with thiopentone. *Postgraduate medical journal*, 61 Suppl 3, 41–44.
- Muller, A. E., Huisman, I., Roos, P. J., Rietveld, A. P., Klein, J., Harbers, J. B., Dorresteyn, J. J., van Steenberg, J. E., & Vos, M. C. (2010). Outbreak of severe sepsis due to contaminated Propofol: lessons to learn. *The Journal of hospital infection*, 76(3), 225–230. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2010.06.003>
- Muñoz, J., Cruz, M., Olivero, Y. (2005). Propofol ayer y hoy. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 28(3), 148 - 158.
- Parma, A., Massei, R., Pesenti, A., Ferrari da Passano, C., Granata, G., Tomei, G., Rampini, P., & Trazzi, R. (1989). Cerebral blood flow velocity and cerebrospinal fluid pressure

after single bolus of Propofol. Neurological research, 11(3), 150–152.
<https://doi.org/10.1080/01616412.1989.11739881>

Ramsey, I. (2018). Vademécum Farmacológico para perros y gatos. Lexus.

Raveendra, U., Soori, R., Karnekar, V., Nayak, S., & Bangera, A. (2016). Incidence and Pattern of Bacterial Growth in Propofol Vial - An In vitro Study., 06(2), 051-056.
<https://doi.org/10.1055/s-0040-1708641>.

Redondo, J., Gómez, R., Santisteban, J., Ruiz, Indalecio., Dominguez, J., Ávila, I. (1998). El Propofol, un nuevo anestésico en medicina veterinaria. Vet. Mex., 29(1). 101-110

Rivera, T., Thibaut., J. Ahumada, F. (2002). Anestesia endovenosa en perros mediante el uso de Propofol en dosis única, premedicado con acepromazina-atropina y xilazina-atropina. Scielo. Retrieved from Scielo:
https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0301-732X2002000100003#a1

Rioja Eva, Salazar Verónica, Martínez Miguel, Martínez Fernando. (2013). Manual de Anestesia y Analgesia de Pequeñas especies.

Robinson, F. P., & Patterson, C. C. (1985). Changes in liver function tests after Propofol ('Diprivan'). Postgraduate medical journal, 61 Suppl 3, 160–161.

Rojas, P. (2021). Historia de la anestesiología. Retrieved from Scielo :
<https://www.scielo.org.mx/pdf/rma/v44n4/0484-7903-rma-44-04-288.pdf>

Rojas, S. (2013). Manual de anestesia y analgesia de pequeños animales. España: Servet.

Ronald, J. (2002). A History of veterinary anaesthesia. Retrieved from: AV18 (2002) p 7-15.pdf (um.es)

Sánchez, L & Rubiano, D. (2020). Estudio de casos de eventos adversos con Propofol reportados en Bogotá D.C. 2010-2019. [Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Químico Farmacéutico, Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales]. Repositorio Institucional de la Universidad de Ciencias Aplicadas y

Ambientales CORPORACION UNIVERSITARIA DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES U (udca.edu.co).

Sarzosa Troya, M. S., & Enrique Vazquez, J. (2024). Contaminación del Propofol, expuesto a diferente temperatura ambiente. *AlfaPublicaciones*, 6(1.1), 78–98. <https://doi.org/10.33262/ap.v6i1.1.457>

Sear, J. W., Uppington, J., & Kay, N. H. (1985). Haematological and biochemical changes during anesthesia with Propofol ('Diprivan'). *Postgraduate medical journal*, 61 Suppl 3, 165–168.

Short, C. E., & Bufalari, A. (1999). Propofol anesthesia. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 29(3), 747–778. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(99\)50059-4](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(99)50059-4)

Smith, J. A., Gaynor, J. S., Bednarski, R. M., & Muir, W. W. (1993). Adverse effects of administration of Propofol with various preanesthetic regimens in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 202(7), 1111–1115.

Soong W. A. (1999). Bacterial contamination of Propofol in the operating theatre. *Anaesthesia and intensive care*, 27(5), 493–496. <https://doi.org/10.1177/0310057X9902700510>

Tallis, G. F., Ryan, G. M., Lambert, S. B., Bowden, D. S., McCaw, R., Birch, C. J., Moloney, M., Carnie, J. A., Locarnini, S. A., Rouch, G. J., & Catton, M. G. (2003). Evidence of patient-to-patient transmission of hepatitis C virus through contaminated intravenous anaesthetic ampoules. *Journal of viral hepatitis*, 10(3), 234–239. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2893.2003.00424.x>

Thurmon, J. C., & Benson, G. J. (1987). Injectable anesthetics and anesthetic adjuncts. *The Veterinary clinics of North America. Equine practice*, 3(1), 15–36. [https://doi.org/10.1016/s0749-0739\(17\)30689-2](https://doi.org/10.1016/s0749-0739(17)30689-2)

Veber, B., Gachot, B., Bedos, J. P., & Wolff, M. (1994). Severe sepsis after intravenous injection of contaminated Propofol. *Anesthesiology*, 80(3), 712–713. <https://doi.org/10.1097/00000542-199403000-00050>

- Visvabharathy, L., & Freitag, N. E. (2017). La sedación con Propofol exacerba la patología renal y la diseminación de bacterias durante las infecciones del torrente sanguíneo por *Staphylococcus aureus*. *Infección e inmunidad*, 85(7), e00097-17. <https://doi.org/10.1128/IAI.00097-17>
- Watkins, S. B., Hall, L. W., & Clarke, K. W. (1987). Propofol as an intravenous anaesthetic agent in dogs. *The Veterinary record*, 120(14), 326–329. <https://doi.org/10.1136/vr.120.14.326>
- Zacher, A., Zornow, M., Evans, G. (1991). Drug Contamination from Opening Glass Ampules. *Anesthesiology* 75(5). 893-895. <https://doi.org/10.1097/00000542-199111000-00022>
- Zheng, H., Sun, L., Fan, Y., Wang, S., Bo, H. (2020) Pharmacodynamic elucidation of glutamate & dopamine in ketamine-induced anesthesia,
- Zorrilla-Vaca, A., Arevalo, J. J., Escandón-Vargas, K., Soltanifar, D., & Mirski, M. A. (2016). Infectious Disease Risk Associated with Contaminated Propofol Anesthesia, 1989-2014(1). *Emerging infectious diseases*, 22(6), 981–992. <https://doi.org/10.3201/eid2206.150376>
- Zorrila,A., León,T.,Ariza ,F. (2017). Propofol handling practices: Results from a Colombian cross-sectional study. *ScienceDirect*, 300-309. Prácticas de manipulación del Propofol: resultados de un estudio colombiano de corte transversal - *ScienceDirect*

Anexos

Anexo A - Imagen de Troypofol.



Anexo B- Imagen frascos a temperatura ambiente



Anexo C- Imagen frascos a temperatura de refrigeración



Anexo D- Imagen toma de muestra del contenido del Propofol



Anexo E- Imagen toma de muestra del caucho del frasco de Propofol



Anexo F – Imagen rotulación de muestras



Anexo G- Imagen cámara de flujo



Anexo H- Imagen siembra de la muestra del tapón de caucho



Anexo I- Imagen agares en la incubadora a una temperatura de 34.5 C



Anexo J- Resultados Neolab.

Laboratorio
ClínicoSomos Confianza y Seguridad
en sus Resultados

Fecha: 14/02/2024

PACIENTE		
Apellidos y Nombres:	FRASCO 5 PROPOFOL	Muestra: 5
Identificación:		Edad: 0 años
Médico:		N° Pedido: 42
Fecha del Informe:	14/02/2024 00:00	Servicio: EMPRESA

CULTIVO FARMACO

Origen del organismo:	VITEK 2 BioMérieux, Inc.		
ORGANISMO AISLADO	Staphylococcus coagulasa negativo		99 % Probabilidad
	Bionúmero:	Nivel de confianza:	Excelente
Información de Identificación:	Tarjeta: GP	No. de Lote: 2422140103	Tiempo de Análisis: 03:58:0
Información de Sensibilidad:	Tarjeta: AST-P663	No. de Lote: 8232119403	Tiempo de Análisis: 00:00:0
Recuento:	1 000 UFC	Tinción Gram:	
Juego de Parámetros:	Copia de Global CLSI-based + Natural Resistance 2022		

TEST DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANO Y/O LEVADURAS

Antibiótico	CMi	Interpretación
AMPICILINA+SULBACTAM	≤1	SENSIBLE
AMOXICILINA+CLAVULANICO	≤1	SENSIBLE
CEFALEXINA	≤1	SENSIBLE
CEFADROXIL	≤1	SENSIBLE
CEFPROZIL	≤1	SENSIBLE
CEFUROXIME	≤1	SENSIBLE
CEFAZOLINA	≤1	SENSIBLE
AMPICILINA	≤0.02	SENSIBLE
AMOXICILINA	≤0.02	SENSIBLE
TETRACICLINA	≤1	SENSIBLE
CLINDAMICINA	≤0.25	SENSIBLE
ERITROMICINA	≤0.12	SENSIBLE
TRIMETHOPRIM+SULFAMETOXAZOL	≤10	SENSIBLE
VANCOMICINA	1	SENSIBLE
LINEZOLID	≤1	SENSIBLE
CIPROFLOXACINO	≤0.5	SENSIBLE

Observación:

FIRMA DEL PROFESIONAL

Dr. Juan Diego Gallegos Merchan - Microbiólogo MSC Celular: 0992182265
Registro Senescyt: 1006-09-700638

DESCARGAR RESULTADO



Anexo K -Resultados del cultivo del contenido del Propofol Frasco 8 día 7

Laboratorio
ClínicoSomos Confianza y Seguridad
en sus Resultados

Fecha: 14/02/2024

PACIENTE		Muestra:	8
Apellidos y Nombres:	FRASCO 8 PROPOFOL	Edad:	0 años
Identificación:		N° Pedido:	42
Médico:		Servicio:	EMPRESA
Fecha del Informe:	14/02/2024 00:00		

CULTIVO FARMACO

Origen del organismo:	VITEK 2 BioMérieux, Inc.		
ORGANISMO AISLADO	Staphylococcus coagulasa negativo		99 % Probabilidad
	Bionúmero:	Nivel de confianza:	Excelente
Información de Identificación:	Tarjeta: GP	No. de Lote: 2422140103	Tiempo de Análisis: 03:18:0
Información de Sensibilidad:	Tarjeta: AST-P663	No. de Lote: 8232119403	Tiempo de Análisis: 00:00:0
Recuento:	2 000 UFC	Tinción Gram:	
Juego de Parámetros:	Copia de Global CLSI-based + Natural Resistance 2022		

TEST DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANO Y/O LEVADURAS

Antibiótico	CMI	Interpretación
AMPICILINA+SULBACTAM	≤1	SENSIBLE
AMOXICILINA+CLAVULANICO	≤1	SENSIBLE
CEFALEXINA	≤1	SENSIBLE
CEFADROXIL	≤1	SENSIBLE
CEFPROZIL	≤1	SENSIBLE
CEFUROXIME	≤1	SENSIBLE
CEFAZOLINA	≤1	SENSIBLE
AMPICILINA	≥0.25	RESISTENTE
AMOXICILINA	≥0.25	RESISTENTE
TETRACICLINA	≤1	SENSIBLE
CLINDAMICINA	≤0.25	SENSIBLE
ERITROMICINA	≤0.12	SENSIBLE
TRIMETHOPRIM+SULFAMETOXAZOL	≤10	SENSIBLE
VANCOMICINA	1	SENSIBLE
LINEZOLID	≤1	SENSIBLE
CIPROFLOXACINO	≤0.5	SENSIBLE

Observación:

FIRMA DEL PROFESIONAL

Dr. Juan Diego Gallegos Merchan - Microbiólogo MSC Celular: 0992182265
Registro Senescyl: 1006-09-700638

DESCARGAR RESULTADO



Anexo L-Resultados del cultivo del contenido del Propofol Frasco 1 día 14

**Laboratorio
Clínico**

Somos Confianza y Seguridad
en sus Resultados

Fecha: 21/02/2024

PACIENTE
Apellidos y Nombres:
Identificación:
Médico:
Fecha del Informe:

PROPOFOL FRASCO 1
21/02/2024 00:00

Muestra:
Edad:
N° Pedido:
Servicio:

1
0 años
61
EMPRESA

CULTIVO FARMACO

Origen del organismo:	VITEK 2 BioMérieux, Inc.		
ORGANISMO AISLADO	Staphylococcus coagulasa negativo	96 % Probabilidad	
	Nivel de confianza:	Identificación muy buena	
Información de Identificación:	Tarjeta: GP	No. de Lote: 2422140103	Tiempo de Análisis: 03:15:0
Información de Sensibilidad:	Tarjeta: AST-P663	No. de Lote: 8232119403	Tiempo de Análisis: 08:26:0
Recuento:	2 000 UFC		
Juego de Parámetros:	Copia de Global CLSI-based + Natural Resistance 2022		

TEST DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANO Y/O LEVADURAS

Antibiótico	CMI	Interpretación
AMPICILINA+SULBACTAM	≤1	SENSIBLE
AMOXICILINA+CLAVULANICO	≤1	SENSIBLE
CEFADROXIL	≤1	SENSIBLE
CEFALEXINA	≤1	SENSIBLE
CEFPROZIL	≤1	SENSIBLE
CEFAZOLINA	≤1	SENSIBLE
AMPICILINA	≥0.25	RESISTENTE
AMOXICILINA	≥0.25	RESISTENTE
CIPROFLOXACINO	≤0.5	SENSIBLE
ERITROMICINA	≤0.25	SENSIBLE
CLINDAMICINA	≥4	RESISTENTE
LINEZOLID	≤1	SENSIBLE
VANCOMICINA	≤1	SENSIBLE
TETRACICLINA	≤1	SENSIBLE
TRIMETHOPRIM+SULFAMETOXAZOL	≤10	SENSIBLE

Observación:

**FIRMA DEL PROFESIONAL**
Dr. Juan Diego Gallegos Merchan - Microbiólogo MSC Celular: 0992182265
Registro Senescyt: 1006-09-700638

DESCARGAR RESULTADO



Anexo M-Resultados del cultivo del contenido del Propofol Frasco 4 día 14

Laboratorio
ClínicoSomos Confianza y Seguridad
en sus Resultados

Fecha: 21/02/2024

PACIENTE		
Apellidos y Nombres:	PROPOFOL FRASCO 4	Muestra: 4
Identificación:		Edad: 0 años
Médico:		N° Pedido: 61
Fecha del Informe:	21/02/2024 00:00	Servicio: EMPRESA

CULTIVO FARMACO

Origen del organismo:	VITEK 2 BioMérieux, Inc.		
ORGANISMO AISLADO	Compatible con bacillus spp.		97 % Probabilidad
	Nivel de confianza:		Excelente
Información de Identificación:	Tarjeta: GP	No. de Lote: 2422140103	Tiempo de Análisis: 04:18:0
Información de Sensibilidad:	Tarjeta: AST-P663	No. de Lote: 8232119403	Tiempo de Análisis: 08:26:0
Recuento:	2.000 UFC		
Juego de Parámetros:	Copia de Global CLSI-based + Natural Resistance 2022		

TEST DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANO Y/O LEVADURAS

Antibiótico	CMI	Interpretación
ERITROMICINA	≤0.5	SENSIBLE
IMIPENEM	≤0.5	SENSIBLE
MEROPENEM	≤0.25	SENSIBLE
CLINDAMICINA	≤1	SENSIBLE
CIPROFLOXACINO	≥0.5	RESISTENTE
LINEZOLID	≤2	SENSIBLE

Anexo N-Resultados del cultivo del contenido frasco 5 día 14

Laboratorio
ClínicoSomos Confianza y Seguridad
en sus Resultados

Fecha: 21/02/2024

PACIENTE		Muestra:	5
Apellidos y Nombres:	PROPOFOL FRASCO 5	Edad:	0 años
Identificación:		N° Pedido:	61
Médico:		Servicio:	EMPRESA
Fecha del Informe:	21/02/2024 00:00		

CULTIVO FARMACO

Origen del organismo:	VITEK 2 BioMérieux, Inc.		
ORGANISMO AISLADO	Staphylococcus coagulasa negativo		97 % Probabilidad
	Nivel de confianza:		Excelente
Información de Identificación:	Tarjeta: GP	No. de Lote: 2422140103	Tiempo de Análisis: 04:17:0
Información de Sensibilidad:	Tarjeta: AST-P663	No. de Lote: 8232119403	Tiempo de Análisis: 09:25:0
Recuento:	1 000 UFC		
Juego de Parámetros:	Copia de Global CLSI-based + Natural Resistance 2022		

TEST DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANO Y/O LEVADURAS

Antibiótico	CMi	Interpretación
AMPICILINA+SULBACTAM	≤1	SENSIBLE
AMOXICILINA+CLAVULANICO	≤1	SENSIBLE
CEFALEXINA	≤1	SENSIBLE
CEFADROXIL	≤1	SENSIBLE
CEFTROZIL	≤1	SENSIBLE
CEFUROXIME	≤1	SENSIBLE
CEFAZOLINA	≤1	SENSIBLE
AMPICILINA	≤0.02	SENSIBLE
AMOXICILINA	≤0.02	SENSIBLE
CIPROFLOXACINO	≤0.5	SENSIBLE
ERITROMICINA	1	INTERMEDIO
CLINDAMICINA	≤0.25	SENSIBLE
LINEZOLID	≤2	SENSIBLE
VANCOMICINA	≤1	SENSIBLE
TETRACICLINA	≤1	SENSIBLE
TRIMETHOPRIM+SULFAMETOXAZOL	≤10	SENSIBLE

Observación:

FIRMA DEL PROFESIONAL

Dr. Juan Diego Gallegos Merchan - Microbiólogo MSC Celular: 0992182265

Registro Senescyt: 1006-09-700638

DESCARGAR RESULTADO



Anexo O-Resultados del cultivo del contenido frasco 6 día 14

Laboratorio
ClínicoSomos Confianza y Seguridad
en sus Resultados

Fecha: 21/02/2024

PACIENTE		Muestra:	6
Apellidos y Nombres:	PROPOFOL FRASCO 6	Edad:	0 años
Identificación:		N° Pedido:	61
Médico:		Servicio:	EMPRESA
Fecha del Informe:	21/02/2024 00:00		

CULTIVO FARMACO

Origen del organismo:	VITEK 2 BioMérieux, Inc.		
ORGANISMO AISLADO	Staphylococcus coagulasa negativo		98 % Probabilidad
	Nivel de confianza:		Excelente
Información de Identificación:	Tarjeta: GP	No. de Lote: 2422140103	Tiempo de Análisis: 05:01:0
Información de Sensibilidad:	Tarjeta: AST-P663	No. de Lote: 8232119403	Tiempo de Análisis: 08:16:0
Recuento:	1 000 UFC		
Juego de Parámetros:	Copia de Global CLSI-based + Natural Resistance 2022		

TEST DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANO Y/O LEVADURAS

Antibiótico	CMI	Interpretación
AMPICILINA+SULBACTAM	≤1	SENSIBLE
AMOXICILINA+CLAVULANICO	≤1	SENSIBLE
CEFALEXINA	≤1	SENSIBLE
CEFADROXIL	≤1	SENSIBLE
CEFPROZIL	≤1	SENSIBLE
CEFUROXIME	≤1	SENSIBLE
CEFAZOLINA	≤1	SENSIBLE
AMPICILINA	≤0.02	SENSIBLE
AMOXICILINA	≤0.02	SENSIBLE
CIPROFLOXACINO	≤0.5	SENSIBLE
ERITROMICINA	1	INTERMEDIO
CLINDAMICINA	≤0.25	SENSIBLE
LINEZOLID	≤1	SENSIBLE
VANCOMICINA	≤1	SENSIBLE
TETRACICLINA	≤1	SENSIBLE
TRIMETHOPRIM+SULFAMETOXAZOL	≤10	SENSIBLE

Observación:

FIRMA DEL PROFESIONAL

Dr. Juan Diego Gallegos Merchan - Microbiólogo MSC Celular: 0992182265
Registro Senesacyt: 1006-09-700638

DESCARGAR RESULTADO



Anexo P- Resultados del cultivo del contenido frasco 7 día 14

Laboratorio
ClínicoSomos Confianza y Seguridad
en sus Resultados

Fecha: 21/02/2024

PACIENTE		
Apellidos y Nombres:	PROPOFOL FRASCO 7	Muestra: 7
Identificación:		Edad: 0 años
Médico:		N° Pedido: 61
Fecha del Informe:	21/02/2024 00:00	Servicio: EMPRESA

CULTIVO FARMACO

Origen del organismo:	VITEK 2 BioMérieux, Inc.		
ORGANISMO AISLADO	Staphylococcus coagulasa negativo		97 % Probabilidad
	Nivel de confianza:		Excelente
Información de Identificación:	Tarjeta: GP	No. de Lote: 2422140103	Tiempo de Análisis: 03:18:0
Información de Sensibilidad:	Tarjeta: AST-P663	No. de Lote: 8232119403	Tiempo de Análisis: 11:23:0
Recuento:	2 000 UFC		
Juego de Parámetros:	Copia de Global CLSI-based + Natural Resistance 2022		

TEST DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANO Y/O LEVADURAS

Antibiótico	CMI	Interpretación
AMPICILINA+SULBACTAM	≤1	SENSIBLE
AMOXICILINA+CLAVULANICO	≤1	SENSIBLE
CIPROFLOXACINO	≤0.5	SENSIBLE
AMPICILINA	≥0.25	RESISTENTE
ERITROMICINA	≤0.12	SENSIBLE
CLINDAMICINA	≤0.25	SENSIBLE
LINEZOLID	≤1	SENSIBLE
AMOXICILINA	≥0.25	RESISTENTE
VANCOMICINA	≤1	SENSIBLE
TETRACICLINA	≤1	SENSIBLE
TRIMETHOPRIM+SULFAMETOXAZOL	≤10	SENSIBLE
CEFADROXIL	≤1	SENSIBLE
CEFALEXINA	≤1	SENSIBLE
CEFPROZIL	≤1	SENSIBLE
CEFUROXIME	≤1	SENSIBLE
CEFAZOLINA	≤1	SENSIBLE

Observación:

FIRMA DEL PROFESIONAL

Dr. Juan Diego Gallegos Merchan - Microbiólogo MSC Celular: 0992182265
Registro Senescyt: 1006-09-700638

DESCARGAR RESULTADO



Anexo Q- Resultados del cultivo del contenido frasco 8 día 14

Laboratorio
ClínicoSomos Confianza y Seguridad
en sus Resultados

Fecha: 21/02/2024

PACIENTE		
Apellidos y Nombres:	PROPOFOL FRASCO 8	Muestra: 8
Identificación:		Edad: 0 años
Médico:		N° Pedido: 61
Fecha del Informe:	21/02/2024 00:00	Servicio: EMPRESA

CULTIVO FARMACO

Origen del organismo:	VITEK 2 BioMérieux, Inc.		
ORGANISMO AISLADO	Staphylococcus coagulasa negativo		97 % Probabilidad
		Nivel de confianza:	Excelente
Información de Identificación:	Tarjeta: GP	No. de Lote: 2422140103	Tiempo de Análisis: 04:01:0
Información de Sensibilidad:	Tarjeta: AST-P663	No. de Lote: 8232119403	Tiempo de Análisis: 07:31:0
Recuento:	1 000 UFC		
Juego de Parámetros:	Copia de Global CLSI-based + Natural Resistance 2022		

TEST DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANO Y/O LEVADURAS

Antibiótico	CMI	Interpretación
AMPICILINA+SULBACTAM	≤1	SENSIBLE
AMOXICILINA+CLAVULANICO	≤1	SENSIBLE
CEFADROXIL	≤1	SENSIBLE
CEFALEXINA	≤1	SENSIBLE
CEFPROZIL	≤1	SENSIBLE
CEFUROXIME	≤1	SENSIBLE
CEFAZOLINA	≤1	SENSIBLE
AMPICILINA	≥0.25	RESISTENTE
AMOXICILINA	≥0.25	RESISTENTE
CIPROFLOXACINO	≤0.5	SENSIBLE
ERITROMICINA	≤0.25	SENSIBLE
CLINDAMICINA	≥4	RESISTENTE
LINEZOLID	≤1	SENSIBLE
VANCOMICINA	≤1	SENSIBLE
TETRACICLINA	≤1	SENSIBLE
TRIMETHOPRIM+SULFAMETOXAZOL	≤10	SENSIBLE

Observación:

FIRMA DEL PROFESIONAL

Dr. Juan Diego Gallegos Merchan - Microbiólogo MSC Celular: 0992182265
Registro Senescyt: 1006-09-700638

DESCARGAR RESULTADO



Anexo R- tabla de recolección de datos del contenido del Propofol

Tiempo	Contenido de Propofol							
	Temperatura de 6 C				Temperatura ambiente			
	Sin Reuso		Con Reuso		Sin Reuso		Con Reuso	
	-2 per	cualquier	-2 per	cualquier	-2 per	cualquier	-2 per	cualquier
Frasco	1	2	3	4	5	6	7	8
0 días	0	0	0	0	0	0	0	0
7 días	0	0	0	0	1000	0	0	2000
14 días	2000	0	0	2000	1000	1000	2000	1000

Anexo 18 - tabla de recolección de datos del hisopado del tapón de caucho de los frascos

Tiempo	Tapón de caucho del Frasco							
	Temperatura de 6 C				Temperatura ambiente			
	Sin Reuso		Con Reuso		Sin Reuso		Con Reuso	
Frasco	AUSC	AUSC	AUSC	AUSC	AUSC	AUSC	AUSC	AUSC
0 días	AUSC	AUSC	AUSC	AUSC	AUSC	AUSC	AUSC	AUSC
7 días	AUSC	AUSC	AUSC	AUSC	AUSC	AUSC	AUSC	AUSC
14 días	AUSC	AUSC	AUSC	AUSC	AUSC	AUSC	AUSC	AUSC