

LEGRADO UTERINO: USO DE PROPOFOL-KETAMINA VS PROPOFOL-FENTANYL. EFICACIA SEDATIVA.

Andrea Coromoto Biasutto González, C.I: 17.032.940. Sexo: Femenino, E-mail: abiasutto@gmail.com. Telf:04244060827 . Dirección: Hospital General del Este: “Dr. Domingo Luciani”. Programa de Especialización en Anestesiología

Antonio Aloisi, C.I:4.713.636 Sexo: Masculino, E-mail: monstruo58@yahoo.es, Telf: 04142440456. Dirección: Hospital General del Este: “Dr. Domingo Luciani”. Programa de Especialización en Anestesiología

RESUMEN

Objetivo: Comparar la eficacia sedativa de propofol-ketamina versus propofol – fentanyl endovenoso en pacientes sometidos a legrados uterinos. **Métodos:** Estudio prospectivo doble ciego, de diseño experimental, aleatorizado y comparativo. Se administró propofol-ketamina o propofol-fentanyl por vía endovenosa a pacientes comprendidas entre 18-45 años de edad y clasificación I o II de la sociedad americana de anestesiología sometidas a legrado uterino en el servicio de ginecología y obstetricia del Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani”, las cuales fueron divididas en 2 grupos de manera aleatoria. El grupo K (Propofol-Ketamina), el cual recibió propofol a dosis de 1.5 mg/kg y ketamina a 1 mg/kg y el grupo F (Propofol-Fentanyl), a quienes se les administró propofol a dosis de 1.5 mg/kg y fentanyl a 3 mcg/kg . **Resultados:** Se registraron diferencias estadísticamente significativas en las variaciones intergrupo de las variables hemodinámicas, con mayor estabilidad hemodinámica en el grupo K. El tiempo de instauración de la sedación fue de $78.92 \pm 2.94 \text{ sg}$ con un promedio de instauración estadísticamente mayor en el grupo F en comparación con el grupo K. Posterior al procedimiento 71.43% de las pacientes refirió dolor leve y 21.42% refirió dolor moderado, con asociación entre variables estadísticamente significativa. 15.71% de la muestra requirió dosis de refuerzo del hipnótico, mayoritariamente del grupo F con asociación entre variables estadísticamente significativa. 20% de la muestra requirió analgesia postoperatoria, todas del grupo F con asociación estadísticamente significativa. **Conclusiones:** La administración de Propofol a 1.5 mg/kg y Ketamina a 1 mg/kg es eficaz para la sedación, analgesia y manipulación de pacientes en procedimientos de legrado uterino, garantiza mayor estabilidad hemodinámica, provee un nivel de sedación acorde para la realización del procedimiento, así como ventilación espontánea durante el intra y postoperatorio.

PALABRAS CLAVE: Legrado uterino, ketamina, propofol, sedación

ABSTRACT

UTERINE CUTTERAGE: USE OF PROPOFOL-KETAMINE VERSUS PROPOFOL-FENTANYL. SEDATIVE EFFICACY.

Objective: Compare the sedative efficacy and safety of propofol – ketamine versus propofol – fentanyl in patients undergoing uterine curettage. **Methods:** Double blind, prospective, experimental, randomized study. Patients between the ages of 18 and 45 years old, and American Society of Anesthesiology class I and II status undergoing uterine curettage by the obstetrics and gynecology department at the Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani” were randomly allocated to one of two groups, group K (Propofol-ketamine) were given propofol at a dosage of 1.5 mg/kg and ketamine at 1 mg/kg and group F (Propofol-fentanyl) were given propofol at a dosage of 1.5 mg/kg and fentanyl at 3 mcg/kg . **Results:** there were significant statistical differences in the hemodynamic variables between each group, being group K more stable. The time for instauration of sedation was $78.92 \pm 2.94 \text{ s}$ with a larger average time found in group F compared to group K. After the procedure, 71.43% of patients referred little pain and 21.42% referred moderate pain, with an association of variables of statistical significance. A 15.71% of the sample required a complementary dose of propofol, mostly patients of group F with an association of variables of statistical significance. A 20% of sample required postoperative analgesia, all belonging to group F, with an association of variables of statistical significance. **Conclusions:** The administration of Propofol at 1.5 mg/kg and Ketamine at 1 mg/kg is adequate for sedation, analgesia and manipulation of patients planned for uterine curettage, better hemodynamic stability, appropriate sedation level for the procedure and none ventilatory depression during or after the procedure.

KEY WORDS: Uterine curettage, ketamine, propofol, sedation

INTRODUCCION

Los procedimientos ambulatorios han presentado un auge en las últimas décadas, gracias al desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas que permiten al paciente obtener el resultado deseado en el mínimo tiempo intra-operatorio y con rápida recuperación. Debido a esto la práctica de la anestesia también ha avanzado, desarrollando nuevas moléculas y técnicas anestésicas que permitan proveer las condiciones óptimas para realizar estos procedimientos con el mínimo compromiso hemodinámico, garantizando analgesia y rápida recuperación del estado de conciencia.

Planteamiento y delimitación del problema

El legrado uterino es un procedimiento de corta duración y doloroso, ejecutado a ciegas para el diagnóstico y tratamiento de patologías endometriales e intrauterinas, el cual requiere del acto anestésico para su realización. A pesar de no contar con estadística oficial a nivel nacional, se considera uno de los procedimientos ginecológicos más frecuentes y su incidencia va en aumento.

En vista que las pacientes a quienes se les realiza son atendidas en la práctica diaria y el mismo es un procedimiento que causa dolor considerable durante su realización, es requerido que los fármacos utilizados puedan garantizar un rápido inicio de acción, un nivel de sedación adecuado, analgesia y relajación muscular por un periodo corto de tiempo, así como una rápida recuperación. Los objetivos principales durante el acto anestésico es mantener la estabilidad hemodinámica y respiratoria, y minimizar los efectos secundarios de los fármacos utilizados. Dicho procedimiento puede realizarse con diferentes combinaciones farmacológicas.

A pesar que en la última década ha aumentado el uso del propofol para la ejecución de sedaciones, ineffectividad analgesica ha implicado su combinación con otros medicamentos, principalmente los opioides. Los efectos secundarios de los opioides, tales como náuseas, vómitos, depresión respiratoria, y sedación postoperatoria, son bien conocidos. Debido a esto

se ha implementado el uso de medicamentos novedosos con la intención de cumplir con las metas para una sedación efectiva. Este es el caso de ketamina-propofol, llamada por algunos investigadores “Ketofol”, como agente único endovenoso ya que provee analgesia, disminuyendo así el uso de opioides de forma repetida; además presenta menor incidencia de efectos adversos, por lo que ha incrementado su uso en procedimientos cortos y ambulatorios en áreas de emergencia tanto en población adulta como pediátrica.

En vista de esta posible alternativa para el manejo anestésico de las pacientes para legrado uterino, la autora de la investigación proyectada se plantea la siguiente interrogante:

¿Cuál será la eficacia sedativa de la combinación Propofol-Ketamina en comparación con Propofol-Fentanyl, en la sedación de pacientes sometidas a legrado uterino en el Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani”?

Para responder tal interrogante o problema planteado, se realizara un Trabajo Especial de Grado (TEG), que estará a cargo de residente del Programa de especialización en Anestesiología de la institución debidamente tutorada por docente especialista en el área. Los datos serán recolectados en el periodo de tiempo comprendido entre noviembre y diciembre de 2017.

Justificación e importancia:

Desde el punto de vista práctico, la elección de realizar un estudio comparativo entre fentanyl y ketamina como agente para sedoanalgesia es tan interesante como importante debido a que permitirá estudiar la efectividad de ambos agentes y abrirá a discusión la posibilidad de nuevos esquemas de manejo para la sedación no solo de pacientes ginecológicas de emergencia sino todo paciente que requiera este tipo de acto anestésico, con el objetivo de proporcionar al paciente el manejo óptimo del procedimiento, garantizando estabilidad hemodinámica, pronta recuperación del estado de conciencia, menor incidencia de efectos secundarios y analgesia postoperatoria, entre otros.

A pesar de que existen estudios internacionales evaluando la eficacia sedativa de la ketamina y el fentanyl en múltiples escenarios, tanto de emergencia como electiva, la carencia de dichos estudios a nivel latinoamericano y nacional, y su enfoque en el contexto de la paciente ginecológica y obstétrica de emergencia, motivan a la realización del mismo.

De igual forma, se considera importante la realización de este TEG ya que se mantiene la línea de investigación realizada previamente a nivel institucional, en consecuencia sus resultados podrán ser aplicados a la práctica anestésica diaria.

Finalmente, el estudio in commento permitirá a la investigadora poner en práctica herramientas fundamentales, que debe manejar como médico y especialista, de metodología de la investigación.

Antecedentes:

En 2003 Akin *et al* realizaron un estudio comparativo de fentanyl-propofol versus ketamina-propofol para sedación durante biopsia endometrial, teniendo como objetivo comparar las características clínicas tanto del fentanyl como la ketamina en asociación al hipnótico en el marco de anestesia ambulatoria, concluyendo que a pesar que ambas combinaciones pueden ser usadas de manera segura en estos pacientes, debido a los efectos secundarios y al grado de satisfacción del paciente, se prefería el uso de fentanyl-propofol ⁽¹⁾.

En 2011 Lucas Da Silva *et al* estudiaron el uso de ketamina-propofol para sedación y analgesia en pacientes pediátricos con patologías hematológicas planificados para aspiración de médula ósea, siendo un estudio piloto el cual utilizó ketamina-propofol en una sola jeringa. Veinte pacientes fueron incluidos en el estudio, el cual tuvo como objetivo evaluar la efectividad y seguridad de la ketamina-propofol administrada por vía endovenosa. Los autores concluyeron que el mismo provee una sedación efectiva, la cual se vio reflejada en el alto grado de satisfacción expresada por los pacientes. También se observó una rápida recuperación y las complicaciones no fueron estadísticamente significativas ⁽²⁾.

Un estudio similar fue realizado en nuestro país, el año 2015 en el Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani” a cargo de los doctores Hernández y Torres como trabajo especial de grado el cual tuvo como objetivo determinar la eficacia de la sedación y analgesia con ketamina-propofol en pacientes sometidos a punción lumbar y aspirado-biopsia de médula ósea. Este estudio descriptivo y prospectivo tuvo una muestra de 30 pacientes, con un rango etario mayor, de 1 a 15 años de edad y bajo un diagnóstico específico, leucemia linfocítica aguda (LLA), concluyendo que el uso de ketamina-propofol en una sola jeringa a las dosis estudiadas es efectiva para la sedación de pacientes pediátricos que además requieran analgesia debido a la naturaleza del procedimiento. Estos resultados ratifican los hallazgos encontrados en el estudio de Da Silva *et al* de acuerdo a la disminución en el tiempo de recuperación, confirmando la efectividad y seguridad de la ketamina-propofol para sedación en procedimientos cortos en población pediátrica ⁽³⁾

En 2012 Andolfatto *et al* realizaron un estudio donde se comparaba la combinación propofol-ketamina en una sola jeringa (al cual los autores dieron el nombre de Ketofol) con propofol único en sedaciones de emergencia. Este estudio aleatorio y doble ciego tuvo como objetivo determinar si la combinación de estos fármacos reducía los eventos respiratorios adversos presentados durante las sedaciones en comparación con el uso del propofol de manera única. Con una muestra de 284 pacientes se determinó que si bien no hay reducción en la incidencia de eventos respiratorios adversos en comparación con el uso único de propofol, se encontró una mayor estabilidad en el nivel de sedación con menor requerimiento de bolos de rescate ⁽⁴⁾.

En 2015 Green *et al* realizaron una revisión bibliográfica, discutiendo los pros y contras del uso de Ketofol en sedación ⁽⁵⁾. El mismo es una continuación de un artículo publicado por los mismos autores en 2011 en el que se mencionan múltiples estudios pequeños y abiertos con conclusiones que en líneas generales refieren que la adición de ketamina al propofol permite la disminución de la dosis total del propofol a administrar y causa menos hipotensión, manteniendo la eficacia requerida para el procedimiento y proveyendo satisfacción ⁽⁶⁾. A la investigación realizada previamente se le asociaron en esta publicación dos estudios controlados y aleatorizados, los cuales muestran hallazgos contradictorios en cuanto a los efectos adversos relacionados a la vía aérea y sistema respiratorio.

El estudio realizado por David y Shipp (2011) cuyo objetivo fue estudiar la incidencia de depresión respiratoria durante sedaciones en emergencia contó con una muestra heterogénea, que incluyó tanto pediátricos como adultos. En total fueron 193 participantes, encontrando que la combinación de ketamina-propofol no reducía la incidencia de depresión respiratoria en comparación con el uso de propofol como agente único. Sin embargo como hallazgos secundarios reportaron que si proveía mejor satisfacción, menor administración de propofol y potencialmente una mejor calidad de sedación⁽⁷⁾.

En cuanto al estudio de Messenger *et al* (2008) por su parte, encontraron una reducción significativa en los eventos respiratorios con la combinación ketamina-propofol. Este estudio aleatorio y doble ciego dividió la muestra de 63 pacientes en 2 grupos uno de ellos recibió ketamina a dosis sub-disociativa asociada al propofol mientras el otro grupo recibió fentanyl, refiriendo una probabilidad 5 veces mayores de presentar un evento respiratorio adverso durante la sedación si se asocia fentanyl en lugar de ketamina al propofol⁽⁸⁾.

Los estudios nuevos referidos por Green en su revisión bibliográfica, hacen referencia al estudio de Andolfatto *et al* mencionado previamente ⁽⁴⁾, el cual apoya los resultados encontrados por David y Shipp de la posible estabilidad en la sedación que provee la ketamina. También reportan el estudio de Miner *et al*. Los investigadores realizan un estudio aleatorizado y meticuloso de 3 brazos comparando el uso de propofol solo versus dos formulaciones diferentes de ketamina-propofol, una relación ketamina-propofol 1:1 y otra 1:4, encontrando que los tres grupos presentaron una incidencia similar de eventos adversos respiratorios, así como en eficacia, dolor, o satisfacción del paciente. Se observó que el tiempo de recuperación del estado de conciencia era más corto en pacientes al que se le administró propofol únicamente y mayor incidencia de agitación en uno de los grupos ketamina-propofol. Los autores no lograron reproducir los resultados reportados por David y Shipp, y posteriormente Andolfatto *et al*.

Estos nuevos estudios proveen una actualización en ciertas áreas previamente inciertas. Primeramente, la combinación propofol-ketamina no reduce la incidencia de eventos adversos

respiratorios relacionados al uso de propofol, aún en diferentes formulaciones. Segundo, en pacientes adultos y sanos que acuden al servicio de emergencia, la disminución de la tensión arterial es pequeña, y cualquier evento hipotenso raramente requiere intervención por parte del personal. Tercero, el tiempo de recuperación parece extenderse un poco en comparación con el uso de propofol como único agente. Cuarto, la satisfacción del paciente posterior al acto es similar independientemente del agente que se utilice para realizar la sedación. En vista de esta información conflictiva se puede debatir entre los beneficios y posibles riesgos del uso combinado de estos agentes.

En 2015, Arikan *et al* comparan la combinación ketamina-propofol versus remifentanil-propofol para dilatación y curetaje. El propósito de este estudio fue similar a los previamente mencionados, comparar ambas combinaciones en el marco de dilatación del cuello y curetajes uterinos. Este estudio aleatorio, prospectivo y doble ciego contó con una muestra de 81 pacientes a quienes se les planeó realizar dilatación y curetaje diagnóstico, asignándolas en uno de dos grupos de manera aleatoria. Se evaluó la profundidad de la sedación utilizando la escala de Ramsey procurando mantenerla entre 4-5 con la adición de bolos de propofol a una dosis estándar. Así mismo, se reportaron las variables hemodinámicas: frecuencia cardíaca, saturación periférica de oxígeno y presión arterial media. Para la evaluación postoperatoria se utilizó la escala de Aldrete modificada, reportándose el tiempo requerido para llegar a un valor de 10. También se reportó la dosis total de propofol, duración del procedimiento, efectos secundarios y nivel de satisfacción del paciente y cirujano. Los valores frecuencia cardíaca y presión arterial media reportados fueron menores en el grupo remifentanil-propofol en comparación con ketamina-propofol. El nivel de sedación fue significativamente mayor en el grupo de ketamina-propofol. De igual forma el consumo total de propofol, el tiempo de recuperación y la incidencia de efectos adversos fueron significativamente mayores en el grupo asociado a remifentanil en relación al grupo de ketamina-propofol, concluyendo que la segunda combinación provee mejor estabilidad hemodinámica y mejor calidad de sedación. Los autores también concluyen que la ketamina todavía parece ser una droga segura y ventajosa para este tipo de procedimientos ⁽⁹⁾.

Taha Hegazy publicó en 2016 un estudio comparativo realizado también en pacientes programadas para dilatación y curetaje, comparando ketamina-propofol versus propofol solamente. Este estudio utilizó una dosis sub-disociativa de ketamina con el propósito de comparar la efectividad de la dosis sub-disociativa de ketamina en unión al propofol en estabilidad hemodinámica, saturación de oxígeno, dolor, tiempo de respuesta verbal posterior a la dosis de carga, satisfacción del paciente y del cirujano y tiempo de respuesta verbal posterior a la última dosis comparado al uso único de propofol. Con una muestra de 200 pacientes, con clasificación por la sociedad americana de anestesiología (ASA) I o II programadas para dilatación cervical y curetaje, las cuales fueron asignadas a uno de dos grupos. Se registró frecuencia cardíaca, tensión arterial y saturación de oxígeno durante el intra-operatorio cada 5 minutos hasta los 20 minutos. En la recuperación se evaluó el dolor bajo la escala visual análoga (EVA) así la satisfacción tanto del cirujano como del paciente fue valorada. Los criterios de alta fueron evaluados con la escala de Aldrete. La única diferencia estadísticamente significativa del estudio fue el tiempo de respuesta verbal posterior a la dosis de refuerzo, la cual fue mayor en el I que el grupo II, concluyendo que la combinación de ketamina a dosis sub-disociativa con propofol es superior al propofol solo y provee sedación adecuada así como analgesia en procedimientos cortos y dolorosos ⁽¹⁰⁾.

En 2016, Taksare *et al* realizaron un estudio comparando la combinación ketamina-propofol versus fentanyl-propofol para sedación pero en esta oportunidad es la población pediátrica para endoscopia digestiva superior. Contando con una muestra de 130 niños con edades comprendidas entre 2 y 12 años, los autores encontraron que los valores de frecuencia cardíaca y respiratoria eran significativamente menores en el grupo fentanyl-propofol y la incidencia de efectos adversos como tos, náuseas y vómitos fue significativamente mayor en el grupo ketamina-propofol, concluyendo que si bien ambas combinaciones proveían una sedación efectiva en esta población, la incidencia de efectos adversos era mayor con el uso de ketamina ⁽¹¹⁾.

En febrero de 2017, Singh *et al* publicaron su estudio realizado con una muestra de 210 adultos, distribuidos en tres grupos estudiando si el uso de ketamina o fentanyl a baja dosis en asociación con propofol en sedación para realización de ultrasonido endoscópico podría

reducir la dosis total de propofol administrado, concluyendo que aunque la asociación de entanyl o ketamina en dosis única reducía la dosis total administrada de propofol. Sin embargo, al grupo que se le administró ketamina presentó mayor tiempo de recuperación ⁽¹²⁾.

Marco Teórico

El legrado uterino es uno de los procedimientos obstétricos más comunes. Acorde a Ganatra *et al*, en un estudio financiado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el instituto Guttmacher, aproximadamente 56 millones de embarazos terminan en aborto incompleto u otras modalidades; el 90% de estos previos a las 20 semanas de gestación, y el 45% bajo condiciones de peligro e insalubridad principalmente en África, América Latina y Asia⁽¹³⁾.

El legrado, también llamado curetaje, consiste en la limpieza de la cavidad uterina, mediante instrumentos que permiten la eliminación manual del endometrio.

Existen dos tipos de legrado, el obstétrico y el ginecológico. El primero se realiza a la gestante o puérpera para suspender el embarazo, limpiar la cavidad posterior a un aborto incompleto o los 42 días posteriores al parto o la cesárea para limpiar la cavidad endometrial. Todo aquel legrado que no involucre paciente gestante será incluido en la clasificación ginecológica

Dentro de las indicaciones para la realización del legrado uterino, se encuentran:

- Aborto incompleto
- Mola hidatiforme
- Embarazo anembrionario
- Retención de restos placentarios
- Endometritis
- Hemorragia uterina post-menopáusica
- Aborto provocado ⁽¹⁴⁾.

Sedación y analgesia

Sedación: comprende la administración de fármacos adecuados para disminuir el nivel de conciencia del paciente.

Eficacia sedativa: se define como la sedación que logra disminuir la conciencia de la paciente permitiendo la realización del acto quirúrgico sin pérdida de la ventilación espontánea o inestabilidad hemodinámica y con mínimos efectos secundarios.

Analgesia: es la supresión de toda sensación dolorosa sin perder los modos restantes de la sensibilidad y sin producir sedación.

Sedación leve: La sedación leve o ansiólisis es un estado inducido por drogas en el que el paciente responde normalmente a órdenes verbales, aunque el estado cognitivo y la coordinación motora pueden estar alteradas, se mantiene la función respiratoria y cardíaca⁽¹⁵⁻¹⁶⁾.

Sedación moderada: La sedación moderada o consciente es un estado de disminución de la conciencia inducido por fármacos en el cual el paciente responde adecuadamente a órdenes verbales solas o acompañadas por leve estimulación táctil, mientras están preservados los efectos protectores de la vía aérea⁽¹⁵⁻¹⁶⁾.

Sedación profunda: Es una disminución de la conciencia inducida por fármacos de la cual el paciente no puede ser despertado fácilmente pero responde adecuadamente a estímulos verbales y a estímulos dolorosos repetidos. Los pacientes pueden requerir ayuda para mantener vía aérea permeable y ventilación espontánea⁽¹⁵⁻¹⁶⁾.

La escala de Ramsay se basa en respuestas verbales y motoras, inicialmente se desarrolló para valorar sedación inducida por medicamentos; como inconveniente destaca la falta de precisión para evaluar la agitación y del exceso de sedación (Anexo 3)⁽¹⁵⁾.

La Ketamina (clorhidrato de 2-(o-clorofenil)-2-(metilamino)ciclohexan-1-ona) es un anestésico disociativo altamente liposoluble y parcialmente hidrosoluble, derivado de la fenciclidina, de acción ultracorta, conocido actualmente como el único antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) utilizado en la práctica clínica. De uso diario en animales, es utilizado principalmente para la inducción y el mantenimiento de la anestesia. Posee dos estereoisómeros, de los cuales el enantiómero *S* produce una analgesia más intensa;

sin embargo la mezcla racémica es la más comercializada. No es irritante, su inicio de acción es rápido tras la inyección intravenosa y proporciona un nivel anestésico aceptable. La ketamina también puede tener un efecto anestésico local y se ha usado para la anestesia regional intravenosa. Las vías comunes de administración como la intravenosa, intramuscular, oral y rectal han sido descritas con escasa irritación de los tejidos.

La ketamina funciona interactuando con los receptores NMDA, de opioides, monoaminérgicos, muscarínicos y de calcio voltaje-dependientes, por lo que es un agente farmacológico con propiedades anestésicas, sedantes, amnésicas y analgésicas. Aunque todas estas interacciones causan un mecanismo de acción complejo, sus acciones más potentes ocurren a través de los canales excitatorios NMDA. Actúa como un antagonista no competitivo del receptor NMDA. También interactúa con el receptor de fenciclidina para aumentar la inhibición del receptor NMDA. Esta acción inhibitoria también produce analgesia a través de la interrupción de la transmisión de la señal de dolor de la médula espinal a través de los receptores NMDA del cuerno dorsal. En el sistema periférico, tiene un efecto antagónico en los receptores muscarínicos causando delirio al despertar, el cual puede ser reducido con el uso asociado de benzodiazepinas, barbitúricos o propofol. También se ha descrito broncodilatación y midriasis por el aumento del tono simpático ^(13,14). Con un metabolismo hepático extensivo a cargo de la enzima microsomal p450, se crea un metabolito (norketamina) el cual posee una potencia entre el 20-35% de su componente original. Este metabolito es excretado por vía renal como un hidroxilato hidrosoluble y conjugados glucoronados. Análogo al propofol y los barbitúricos, la ketamina tiene una distribución y vida media de redistribución corta. También posee un alto volumen de distribución y alta tasa de filtración hepática, resultando en una vida media de eliminación de 2 a 3 horas ⁽¹⁷⁾.

Los efectos anestésicos clásicos de la ketamina, mejor conocidos como efectos depresores del sistema nervioso central (SNC), dependen de la dosis y conducen al estado disociativo, el cual se caracteriza por una analgesia y amnesia profunda, aunque no necesariamente acompañado de la pérdida de conciencia. Los mecanismos sugeridos para esta forma de catalepsia incluyen la inhibición electrofisiológica de las vías talamocorticales, estimulación del sistema límbico y del hipocampo. Disminuye la transmisión de impulsos en la formación reticular medial,

interfiriendo en la transmisión de los componentes efectivo-emocionales procedentes de la médula espinal a niveles superiores ⁽¹⁸⁾.

La pérdida de la conciencia se obtiene rápidamente, el paciente permanece con los ojos abiertos, nistagmo lento, mirada fija no comunicativa y parece estar despierto. El efecto analgésico se debe a la acción sobre el tronco cerebral, como lo prueban su acción cardiovascular y los movimientos oculares sobre el sistema talamocortical ⁽¹⁸⁾.

La analgesia producto de la ketamina está asociada a concentración plasmática de $0.15 \mu\text{g}/\text{mL}$ posterior a su administración oral. El despertar de la anestesia con ketamina ocurre manejando concentraciones plasmáticas entre 0.64 y $1.12 \mu\text{g}/\text{mL}$. Estas dosis subanestésicas poseen una gran potencia analgésica por lo que proveen un periodo de analgesia prolongada ⁽¹⁸⁾.

El propofol, cuya estructura es el 2,6-diisopropilfenol, es un agente sedativo e hipnótico, de acción corta, inicialmente comercializado como anestésico. Actualmente es ampliamente utilizado para la sedación de pacientes en unidades de terapia intensiva.

Su mecanismo de acción es en las membranas lipídicas y en el sistema transmisor inhibitorio del ácido gamma-amino-butírico (GABAa) al aumentar la conductancia del ión cloro, y en dosis elevadas puede desensibilizar el receptor GABA con supresión del sistema inhibitorio en la membrana post-sináptica en el sistema límbico. Además de todas estas funciones, también posee actividad neuroprotectora reduciendo el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y la presión intracraneana (PIC) ^(19,21), así como efecto broncodilatador, antiemético y antihistamínico ⁽²⁰⁾. Es un potente antioxidante, reduciendo la peroxidación lipídica ⁽²²⁾

El propofol es metabolizado por conjugación hepática y su metabolito principal es el propofol-glucoronido. La excreción es principalmente por vía urinaria, en un 87.7%, y fecal en un 1.6%. Su eliminación es extremadamente alta, lo cual sugiere la intervención de un sistema extra-hepático debido a que sobrepasa el flujo sanguíneo hepático, de aproximadamente $1.8 \text{L}/\text{min}$. Su unión a proteínas es muy elevada, superior al 95% ⁽²⁰⁾. No se ha descrito alteración de la función hepática o de los factores de coagulación debido a su uso ⁽²⁰⁾.

La farmacocinética del propofol, ya sea siguiendo un gran rango de dosis o infusión continua, ha sido evaluada por múltiples investigadores y ha sido descrita bajo el modelo bi- y tri-compartimental. Posterior a la administración de un solo bolo de propofol, los niveles sanguíneos del mismo disminuyen rápidamente como resultado tanto de la redistribución como de la eliminación⁽²⁰⁾. En estudios usando el modelo bi-compartimental, la vida media de eliminación varía entre 1 y 3 horas. Por su parte, los estudios en el que la disposición del propofol fue descrita bajo un modelo tri-compartimental refieren una vida media de distribución entre 1-8 minutos seguida de una fase de distribución lenta que dura entre 30-70 minutos, así como una vida media de eliminación entre 4-23 horas. Esta vida media de eliminación tan prolongada es indicativa de un compartimiento profundo, con perfusión limitada, resultando en un retorno lento del propofol al compartimiento central. Debido a la eliminación rápida del propofol desde el compartimiento central, el retorno lento desde los compartimientos profundos contribuye poco al descenso rápido de la concentración que presenta el propofol inicialmente. La vida media sensible al contexto del propofol en infusiones de hasta 8 horas es menor a 40 minutos. Debido a que el descenso requerido de la concentración para el despertar posterior a anestesia o sedación con propofol es menor al 50%, la recuperación del propofol continúa siendo rápida aún después de infusiones prolongadas⁽²⁰⁾.

En cuanto al fentanyl, es un opioide sintético derivado de las felipiperidinas. Es un potente agonista de los receptores μ y por ello comparte mucho de los efectos de la morfina. Sin embargo, es menos propenso a desencadenar o precipitar la liberación de histamina. Tiene efecto analgésico 75-125 veces más potente que la morfina; de igual forma, su alta liposolubilidad, aproximadamente 600 veces mayor a la de la morfina, resulta en un rápido inicio de acción. A dosis baja, su corto tiempo de acción se debe simplemente a la distribución. Sin embargo, posterior a la administración de altas dosis, su duración de acción se prolonga significativamente a medida que los tejidos se saturan. Su tasa de filtración es similar a la de la morfina, pero la de eliminación es más prolongada, debido a la liposolubilidad y el volumen de distribución. Posterior a su metabolización, los metabolitos inactivos son eliminados por vía urinaria⁽²³⁾. Entre sus efectos secundarios se encuentra la

depresión respiratoria, prurito, náuseas, vómitos, retención urinaria y disminución de la motilidad intestinal ⁽²⁴⁾.

Objetivo general:

Comparar la eficacia sedativa de la combinación Propofol-Ketamina en relación a Propofol-Fentanyl por vía endovenosa, en la sedación de pacientes sometidas a legrado uterino en el Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani”.

Objetivos específicos:

1. Establecer los valores hemodinámicos de las pacientes de acuerdo al grupo asignado.
2. Determinar el tiempo de instauración de la sedación para inicio de legrado uterino.
3. Establecer nivel de sedación alcanzado según el grupo de pacientes acorde a la escala de Ramsay.
4. Determinar el requerimiento de soporte ventilatorio posterior a la instauración de la sedación.
5. Establecer el grado de analgesia postoperatoria según la escala visual análoga.
6. Cuantificar la necesidad de administrar dosis de sedación complementaria durante la realización del legrado uterino, en cada grupo de pacientes.
7. Determinar el tiempo de recuperación de conciencia post-legrado uterino de las pacientes de acuerdo al grupo que pertenezcan.
8. Indicar la frecuencia de efectos adversos relacionados a cada grupo de pacientes.

Aspectos éticos:

En la realización de esta investigación se respetó el principio de autonomía de la voluntad de las pacientes, al ser incluidas previa autorización y consentimiento por escrito de las mismas, para participar en el estudio.

En caso de no desearlo o retirarse luego de haber aceptado, el principio de justicia social prevaleció al no verse afectado el trato ni la atención recibida por parte del equipo de médicos que la atiendan ⁽²³⁾.

De igual forma, el compromiso de la autora del TEG de emplear toda su conocimiento medico en pro de cumplir con el principio de beneficencia y de no maleficiencia, el cual se mantuvo a lo largo del desarrollo del presente trabajo.

Se respetó la confidencialidad de los datos obtenidos, y los mismos fueron utilizados únicamente en el contexto o ámbito académico-investigativo.

MÉTODOS

Tipo de estudio:

Estudio prospectivo de diseño experimental, aleatorizado, comparativo y doble ciego. La información fue recopilada en el período comprendido entre noviembre y diciembre de 2017

Población y muestra:

Se realizó el trabajo en base a una muestra intencional no probabilística constituida por 70 pacientes sometidas a legrado uterino en el Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani”, durante un periodo continuo de dos meses comprendido entre noviembre y diciembre de 2017, para un nivel de confianza del 95%.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes ASA I-II.
2. Pacientes femeninos con edades comprendidas entre 18-45 años.
3. Pacientes con ayuno igual o mayor a 8 horas.
4. Pacientes con índice de masa corporal (IMC) mayor a 18.5 y menor a 30 kg/m^2
5. Pacientes con valores de hemoglobina igual o mayor a 10^g/_{dl}
6. Firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

1. Alergias conocidas a fármacos utilizados.
2. Pacientes anti-coaguladas.
3. Pacientes con antecedentes de síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).
4. Tiempo quirúrgico igual o superior a 50 minutos
5. Tiempo quirúrgico menor a 15 minutos.

Procedimientos

Una vez obtenida la aprobación del comité de ética, se seleccionaron las 70 pacientes ingresadas al servicio de obstetricia del hospital “Dr. Domingo Luciani” que cumplieron con los criterios de inclusión.

Se evaluaron en el área de pre-anestesia y se les informó sobre el estudio, solicitando entonces la firma para el consentimiento informado. Previo inicio del acto anestésico, las pacientes fueron asignadas por medio de selección aleatoria a través de la toma de un papel rotulado con la letra K o F respectivamente. Dicho papel fue tomado por el anesthesiólogo encargado de realizar la técnica anestésica, el cual no se encuentra involucrado en la investigación.

Si la paciente fue asignada al grupo K se le administró por vía endovenosa propofol a $1,5 \text{ mg/kg}$ y ketamina a 1 mg/kg . Si la paciente pertenece al grupo F se le administró por vía endovenosa propofol a $1,5 \text{ mg/kg}$ y fentanyl a $3 \text{ } \mu\text{g/kg}$. Todas las pacientes fueron premedicadas en el área de preanestesia con ranitidina 1 mg/Kg hasta 50mg, metoclopramida $0,2 \text{ mg/Kg}$.

La paciente fué trasladada a la sala operatoria, se monitorizó ASA I estándar con monitor Midray® modelo IPM 9800, que incluyó presión arterial no invasiva (PANI), frecuencia cardíaca (FC), electrocardiograma (EKG), saturación de oxígeno (SatO₂). Se inició una precarga hídrica de 1000mL con solución 0.9% 10 minutos previos a la realización de la técnica anestésica. Se posicionó la paciente en posición de litotomía. Se le administró por vía endovenosa lidocaína al 1% a 1 mg/kg . Se administró la combinación asignada por vía endovenosa. Se administró oxígeno por máscara facial a 5L durante la intervención. Cabe acotar que todos los medicamentos fueron administrados por personal médico capacitado (anesthesiólogo) cuya participación se limitó solo a la realización de la técnica anestésica. Se esperó 3 minutos luego a la administración de los medicamentos para dar inicio al estímulo quirúrgico.

Posterior a la administración de los fármacos se registraron los valores de ingreso en la monitorización (FC, PANI, EKG y SatO₂) a la primera dosis y al final del procedimiento. De igual manera se registraron los valores de la escala de Ramsey y de la escala visual análoga (EVA) al final del procedimiento y en la unidad de cuidados postanestésicos (UCPA) a los 30 minutos posterior a la finalización del acto.

Las complicaciones anestésicas fueron evaluadas desde el momento de aplicación de la técnica hasta el alta de la sala de recuperación. Se valoró la incidencia de hipotensión, bradicardia,

depresión ventilatoria, náuseas o vómitos, prurito, dolor o quejido intraoperatorio. Para ello fueron evaluados los siguientes parámetros: Frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno (SatO₂).

En caso de posibles eventos intra-operatorios se definió hipotensión como una variabilidad de la presión arterial por debajo de un 20% del valor basal al momento previo a la realización de la técnica anestésica; se procedió a la administración de una dosis de 10mg de sulfato de efedrina por vía endovenosa. La bradicardia, definida por una frecuencia cardíaca igual o inferior a 55 latidos por minuto, se procedió a la administración de sulfato de atropina 1mg por vía endovenosa. En cuanto a la depresión respiratoria, definida por una frecuencia respiratoria menor a 10 respiraciones por minuto o SatO₂ por oximetría menor a 92%, se procedió en primera instancia al llamado del paciente, seguido por la realización de la técnica de avance mandibular con posterior colocación de una cánula oral en caso de no mejorar se realizó asistencia ventilatoria por máscara facial y ventilación a presión positiva con O₂ al 100% a 6 litros/minuto hasta recuperación de la saturación de O₂. En caso de náuseas o vómitos se realizó lateralización cefálica, administración vía endovenosa de ondasetrón 8mg. En caso que el paciente manifieste superficialización se le administró un bolo de propofol a 0.5 mg/kg.

En relación al manejo del dolor postoperatorio, todo paciente que reportó un EVA igual o mayor a 3 se le administró diclofenac sódico 50mg por vía endovenosa. En caso de presentar náuseas o vómitos durante el postoperatorio, así como hipotensión, bradicardia prurito o depresión respiratoria el manejo será igual al descrito en el intra-operatorio. Finalmente, de presentar retención urinaria se consideró el sondaje vesical y reversión con naloxona a 1.5 mg/kg.

Tratamiento estadístico adecuado:

Una vez recopilados, los datos fueron sistematizados en una tabla maestra en Microsoft® Excel, para luego ser presentados y analizados mediante las técnicas descriptivas bi-variadas e inferenciales según los grupos de estudio, partiendo de los objetivos específicos propuestos. De igual forma se realizaron tablas de contingencia y de medias según la naturaleza de la variable analizada en los distintos momentos del estudio.

Las siguientes variables fueron procesadas una vez comprobada su tendencia a la normalidad, calculando la media \pm error típico, mediana, valor mínimo, máximo y coeficiente de variación. Adicionalmente, fueron comparadas según los grupos de estudio mediante la prueba de hipótesis para diferencia entre medias, y en aquellos casos donde se realizó seguimiento, los grupos de estudio fueron comparados mediante el Análisis de Varianzas (ANOVA).

1. Edad
2. Características antropométricas
3. Indicadores hemodinámicos
4. Tiempo de instauración de la sedación para inicio de legrado uterino (en segundos)
5. Nivel de sedación (RAMSAY)
6. Puntaje de la escala de valoración análoga (EVA)
7. Tiempo de recuperación de conciencia post-legrado uterino (en minutos)

Finalmente, se aplicó el análisis no paramétrico de Chi cuadrado (χ^2) para independencia entre variables con el fin de asociar el tipo de fármaco recibido con la presencia de otras variables de naturaleza cualitativa. Para tales fines se utilizó el procesador estadístico SPSS versión 20.

RESULTADOS:

La muestra total de 70 pacientes, presentó una distribución homogénea de edad, ASA e IMC entre los grupos de estudio.

A nivel muestral, se registró una edad promedio de 27,19 años \pm 0,88, con una mediana de 26 años, una edad mínima de 18 años, una edad máxima de 42 años y un coeficiente de variación de 27% (serie homogénea entre sus datos); aunque el promedio de edad fue mayor entre las pacientes asignadas al grupo F, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($P > 0,05$).

En cuanto al peso, se registró un peso promedio de 58,97 kg \pm 1,02, con una mediana de 59 kg, un peso mínimo de 43 kg, un máximo de 75 kg y un coeficiente de variación de 14% (serie homogénea entre sus datos); no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los promedios del peso en ambos grupos de estudio ($P > 0,05$).

La talla registró un promedio muestral de 1,61 mts \pm 0,010, con una mediana de 1,60 mts, una talla mínima 1,49 mts, una talla máxima de 1,76 mts y un coeficiente de variación de 5% (serie homogénea entre sus datos); aunque el promedio de talla fue mayor entre las pacientes del grupo F, dicha diferencia no fue estadísticamente significativa ($P > 0,05$).

El índice de masa corporal (IMC) registró un promedio muestral de 22,67 kg/mts² \pm 0,26, con una mediana de 23 kg/mts², un valor mínimo de 18,73 kg/mts², un valor máximo de 27,71 kg/mts² y un coeficiente de variación de 10% (serie homogénea entre sus datos), por lo que no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los promedios del IMC en ambos grupos de estudio ($P > 0,05$).

En lo que respecta a las variaciones intragrupo, los indicadores hemodinámicos que registraron una diferencia significativa ($P < 0,05$) fueron: tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, tensión arterial media y saturación de oxígeno entre los pacientes asignados al grupo F; mientras que en el grupo K se evidenció mayor estabilidad hemodinámica exceptuando el indicador saturación de oxígeno donde se registró una diferencia estadísticamente significativa ($P < 0,05$).

En cuanto a las variaciones intergrupo se tiene que, en el minuto 0 la frecuencia cardiaca registró una diferencia estadísticamente significativa ($t=2,10$; $P=0,0394$) siendo el mayor promedio el registrado por el grupo F.

En cuanto a la tensión arterial sistólica se registraron diferencias estadísticamente significativas en el minuto 5 ($t=-7,91$; $P=0,0000$); en el minuto 10 ($t=-12,35$; $P=0,0$) y en el minuto 15 ($t=-11,82$; $P=0,0$), siendo los mayores promedios los registrados por los pacientes del grupo K ($P=0,4567$)

En la tensión arterial diastólica se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en el minuto 0 ($t=-3,28$; $P=0,0016$); en el minuto 5 ($t=5,67$; $P=0,0016$); en el minuto 10 ($t=-9,31$; $P=0,0$); en el minuto 15 ($t=-7,42$; $P=0,0000$) siendo los mayores promedios los registrados por los pacientes del grupo K

La tensión arterial media demostró diferencias estadísticamente significativas en el minuto 0 ($t=-2,51$; $P=0,0141$); en el minuto 10 ($t=-13,76$; $P=0,0$) y en el minuto 15 ($t=-11,34$; $P=0,0$) siendo el mayor promedio el registrado por los pacientes del grupo K.

La saturación de oxígeno registró diferencias estadísticamente significativas en el minuto 10 ($t=-3,12$; $P=0,0027$) y en el minuto 15 ($t=-3,60$; $P=0,0006$), siendo el mayor promedio el registrado por el grupo K.

Se evidenció un tiempo promedio de instauración de la sedación para inicio de legrado uterino de 78,92 segundos \pm 2,94, con una mediana de 78 segundos, un registro mínimo de 40 segundos y un registro máximo de 150 segundos con un coeficiente de variación de 30% (serie homogénea entre sus datos). El promedio de instauración de la sedación fue estadísticamente mayor entre las pacientes del grupo F en comparación con el grupo K. ($P < 0,05$)

Desde una perspectiva ordinal, en el minuto 0 el 100% de las pacientes presentaron un nivel de sedación (evaluado por la escala de Ramsay) grado 2. Para el minuto 5, el 100% del grupo F presentaron nivel de Ramsay 4 (35 casos) mientras que todas las del grupo K presentaron

Ramsay 3 (35 casos). En el minuto 15 predominó Ramsay de 3 en ambos grupos, siendo más frecuente en el grupo K con un 82.35% que en el grupo F que se presentó en 65.71%. Para el minuto 30 todas las pacientes presentaron un Ramsay de 3.

Posterior al procedimiento, aunque en ambos grupos fue más frecuente el nivel de dolor leve (evaluado por la escala EVA) (1 a 3 pts) (71,43%= 50 casos), el mayor porcentaje fue registrado por aquel grupo K (30 casos). Mientras que de las pacientes que refirieron nivel de dolor moderado (EVA 4 a 5 pts) todas eran del grupo F (15 casos). Encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre el nivel de dolor y el tratamiento recibido ($X^2=22$; 2 gl; P valor= 0,0000 < 0,05).

71.43% de la muestra refirió dolor leve y 21.43% refirió dolor moderado, con una asociación entre variables estadísticamente significativa.

En cuanto al requerimiento de dosis refuerzo de propofol, sólo un 15,71% de las pacientes estudiadas (11 casos) lo requirió. Siendo más frecuente en el grupo F (10 casos), encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables ($X^2=8,74$; 1 gl; P valor= 0,001 < 0,05).

Sólo 7 pacientes requirieron soporte de oxígeno, todas encontrándose en el grupo F. Encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables ($X^2=5,08$; 1 gl; P valor= 0,02 < 0,05).

Un 20% de las pacientes ameritaron analgesia postoperatoria de rescate (14 casos), todas pertenecientes al grupo F, encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables ($X^2=0,0$; 1 gl; P valor= 1,0 < 0,05)

A nivel muestral se registró un tiempo promedio de recuperación de la conciencia posterior al legrado uterino de 3,47 minutos \pm 0,19, con una mediana de 3 minutos, un tiempo mínimo de 1 minutos. Un tiempo máximo de 6 minutos y un coeficiente de variación de 45% (serie moderadamente heterogénea entre sus datos). Siendo el tiempo promedio de recuperación de

las pacientes del grupo F mayor que aquellas del grupo K. Resultando una diferencia estadísticamente significativa ($P < 0,05$).

En cuando a la incidencia de efectos adversos, estos se presentaron en un 14,29% de la muestra (10 casos), todas pertenecientes al grupo F. El único efecto adverso presentado fué el prurito nasal. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables ($X^2=8,74$; 1 gl; P valor= 0,001 < 0,05).

DISCUSION:

El requerimiento y necesidad de hallar una combinación de fármacos que provean de manera efectiva la pérdida de conciencia, así como recuperación de la misma de forma rápida al finalizar su administración, proveer analgesia y minimizar la incidencia de efectos adversos lleva a la necesidad de continuar las investigaciones de los protocolos establecidos, en la búsqueda constante de mejorar la experiencia y seguridad en su uso, así mismo diversificar estos estudios, investigando posibles alternativas a las ya utilizadas de manera rutinaria en la práctica diaria, como es el caso de la ketamina, que además de ser un agente disociativo endovenoso de acción corta, brinda también un efecto analgesico.

Su uso asociado a agentes inductores de acción corta y metabolismo rápido como el propofol en escenarios de emergencia ambulatoria de servicios de gastroenterología para la realización de endoscopias superiores e inferiores, colocación de cincha pélvica o férulas en extremidades, (principalmente en la población pediátrica), retiro de cuerpos extraños por parte del servicio de otorrinolaringología, entre otros. Todos estos procedimientos, de duración corta no suelen requerir de manera sistemática abordar o garantizar la vía aérea con un dispositivo supraglótico o tubo endotraqueal para su manejo con ventilación mecánica.

A pesar de artículos publicados que hablan a favor del uso asociado de Propofol-Ketamina en una sola jeringa (referido por los autores como Ketofol), como es el caso de Da Silva *et al* quien en su artículo publicado en 2011 quien concluyó que su uso en población pediátrica proveía una sedación efectiva, así como rápida recuperación y mínimas complicaciones⁽²⁾, los resultados de estudios posteriores esta forma de administración suelen ser variables y hablan tanto a favor como en contra de la administración de esta preparación.

Por otra parte, su administración de manera individual ha tenido resultados igualmente favorables, como el reportado por Messenger *et al* en cuanto a la incidencia de eventos respiratorios⁽⁸⁾, y por Green *et al* acerca del tiempo de recuperación del estado de conciencia y dolor postoperatorio⁽⁵⁾.

En el área de emergencia del servicio de obstetricia, la realización de legrados uterinos forma parte de la práctica diaria, proporcionando un escenario óptimo para la realización de esta investigación esto debido a la gran demanda actual de la realización de este procedimiento quirúrgico, que suele ser de duración corta.

En cuanto a las variables hemodinámicas, se observó diferencias estadísticamente significativas en múltiples aspectos. En cuanto a las variaciones intergrupo, al minuto cero (0) se reportó valores de frecuencia cardíaca más elevados en la muestra asignada al grupo F ($t=2,10$; $p= 0,0394$), lo cual contradice los hallazgos de Arkan *et al*, el cual reporta valores menores en el grupo que recibió opioides, sin embargo en dicho estudio no se utilizó el mismo opioide que en este trabajo de investigación. Así mismo, se evidencia una diferencia estadísticamente significativa en los valores reportados de tensión arterial media, la cual presentó valores superiores en la muestra asignada al grupo K, resultados que semejan el comportamiento encontrado en el estudio antes mencionado. Sin embargo, en cuanto al nivel de sedación los resultados de este trabajo son contradictorios a los encontrados en el trabajo de Arkan, encontrando valores de la escala de Ramsay superiores en grupo a quien se le administró Fentanyl-Propofol en comparación con Ketamina-Propofol.

A pesar que en el estudio de Taksare *et al* refiere mayor incidencia de efectos adversos como tos, náuseas y vómitos en el grupo Ketamina- Propofol, este resultado es contradictorio al encontrado en la investigación, donde el único efecto adverso encontrado fue el prurito nasal, que presentó un 14,29% de la muestra, todos pertenecientes al grupo F. Sin embargo, se podría alegar que la diferencia poblacional podría modificar la aparición de ciertos efectos adversos.

En cuanto al tiempo de recuperación del estado de conciencia posterior a la administración de los fármacos y realización del procedimiento quirúrgico, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, con un tiempo mayor de recuperación del estado de conciencia en las pacientes asociadas al grupo F, contrario a lo encontrado en el trabajo publicado por Singh *et al* en 2017.

Un 15,71% requirió dosis de rescate de propofol, siendo 14,21% pertenecientes al grupo F. Estos resultados, similan las conclusiones encontradas en el trabajo de Andolfatto *et al* publicado en 2012 donde el uso asociado de Ketamina y Propofol reduce el requerimiento de bolos de rescate del hipnótico. Estas conclusiones tambien coinciden con los resultados publicados por Green *et al* en 2011.

Sólo el 10% de la muestra presentó depresión respiratoria, ameritando soporte de oxígeno a través de máscara facial. Ninguno de estos pacientes perteneció al grupo al que se le administró Ketamina-Propofol, sugiriendo que la combinacion de estos fármacos podría reducir la incidencia de depresión respiratoria, resultado que coincide con las conclusiones descritas por Messenger *et al*. ($X^2=0,0$; 1 gl; P valor=1,0 <0,05)

Basándose en el concepto que el dolor es una experiencia única, subjetiva y multifactorial, la población mostró una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al registro del dolor postoperatorio a través de la escala de EVA, con una media de 2,37pts y mediada de 3pts. A pesar que el coeficiente de variación coloca esta serie de datos como moderadamente heterogénea, el promedio de puntaje de EVA fue mayor en las pacientes asociadas al grupo F en comparación con el grupo K ($t=12,73$; P-Valor=0,0 <0,05). Un 20% de las pacientes requirieron analgesia postoperatoria, todas asignadas al grupo F, encontrando una asociación estadísticamente significativa. Posterior a la administración del AINES, valores de EVA mejoraron.

CONCLUSIONES:

- La administración de propofol a dosis de $1.5^{mg}/kg$ y ketamina a $1^{mg}/kg$ por vía endovenosa son efectivas para la sedación, analgesia y manipulación de pacientes en procedimientos ambulatorios de legrado uterino.
- El uso asociado de propofol y ketamina garantizan mayor estabilidad hemodinámica en cuanto a frecuencia cardíaca y presión arterial.
- La combinación de propofol ketamina provee un nivel de sedación acorde para la realización del legrado uterino.
- El uso de propofol-ketamina permite la obtención de un nivel de sedación en un intervalo de tiempo menor que la asociación de propofol y fentanyl permitiendo el inicio del acto quirúrgico más rápidamente.
- La asociación de propofol y ketamina garantizan ventilación espontánea durante intra y postoperatorio inmediato sin requerimiento de rescate ventilatorio.
- El uso de ketamina disminuye el requerimiento de analgesia postoperatoria, garantizando analgesia efectiva y prolongada durante el postoperatorio inmediato.
- El uso complementario de ketamina minimiza el requerimiento de dosis complementarias del hipnótico para mantener un plano sedativo adecuado durante la realización del legrado uterino.
- La administración complementaria de ketamina a propofol reduce la incidencia de efectos adversos, así como el tiempo de recuperación del estado de conciencia posterior a la finalización del legrado uterino.

RECOMENDACIONES:

- Realizar nuevos estudios prospectivos, que cuenten con una muestra mayor, con el fin de determinar si los resultados son reproducibles. Así mismo, se recomienda la realización de estos estudios con diferentes variables (diferentes hipnóticos u opioides y diferentes dosis), y poblaciones con el fin de promover el uso de la ketamina en procedimientos de sedación ambulatoria y fuera de quirófano.
- Se recomienda la evaluación de dolor postoperatorio durante un periodo de tiempo mayor al establecido en este trabajo de investigación.
- Se recomienda la valoración de la satisfacción del paciente en próximos estudios.

REFERENCIAS:

1. Akin A. *et al.* A comparison of fentanyl-propofol with a ketamine-propofol combination for sedation during endometrial biopsy. *Journal of Clinical Anesthesia.* 2005; 17:187-190.
2. Lucas Da Silva *et al.* Use of Ketofol for procedural sedation and analgesia in children with hematological diseases. *Pediatrics International.* 2011; 53: 62-67.
3. Hernández, R. Torres, C. Ketofol: Eficacia y analgesia para aspirado, biopsia de médula ósea, punción lumbar y quimioterapia intratecal en hematooncología pediátrica. Tesis de especialización. Universidad Central de Venezuela. Caracas. Venezuela. 2015
4. Andolfatto, G. *et al.* Ketamine-Propofol combination (Ketofol) versus Propofol alone for emergency department procedural sedation and analgesia: a randomized double-blind trial. *Annals of Emergency Medicine.* 2012; 59:504-12.
5. Green SM.*et al.* Ketofol for procedural sedation revisited: pro and con. *Annals of Emergency Medicine.* 2015;65(5):489-91
6. Green SM. *et al.* Ketofol for procedural sedation? Pro and con. *Annals of Emergency Medicine.* 2011; 57:444-448.
7. David H, Shipp J. Combined ketamine/propofol fir emergency department procedural sedation. *Annals of Emergency Medicine.* 2011; 57:435-41.
8. Messenger DW, Murray HE, Dungey PE *et al.* Subdissociative-dose ketamine versus fentanyl for analgesia during propofol procedural sedation: a randomized clinical trial. *Academic Emergency Medicine.*2008;15:877-86
9. Arikan M. *et al.* Comparison of propofol-remifentanil and propofol-ketamine combination for dilatation and curettage: a randomized double blind prospective trial. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2015; 19: 3522-527.

10. Taha A. Comparative study between Ketofol versus propofol anesthesia for uterine cervical dilation and curettage. *Al-Azhar Medical Journal*. 2016; 45(2): 287-95.
11. Taksare A. et al. Comparison of propofol-ketamine vs. propofol fentanyl for pediatric sedation during upper gastrointestinal endoscopy. *Archives of Anesthesiology and Critical Care*. 2016; 2(3): 216-25.
12. Singh S. *et al.* Comparison of propofol alone and in combination with ketamine or fentanyl for sedation in endoscopic ultrasonography. *Korean Journal of Anesthesiology*. 2017; e-51.
13. Ganatra B. *et al.* (2017). Global, regional, and subregional classification of abortions by safety: estimates for 2010–14. *Lancet* [Revista en línea]. [Consulta: 2017, Diciembre 1] Disponible: [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(17\)32135-9.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(17)32135-9.pdf)
14. López C. *et al.* Aborto: Concepto y clasificación. Etiología, anatomía patológica, clínica y tratamiento. En: Bajo JM, Melchor M, Mercé LT. Editores. *Fundamentos de Obstetricia (SEGO)*. 1^{ra} edición. 2007. P. 415-423.
15. Shankar V, Deshpande J. Specific guidelines for intended level of sedation, *Anesthesiol Clin North America*. 2005;23:635-654
16. Povar J, Analgesia y Sedación en Urgencias. *Emergencias*. 2000; 12:272-279
17. Chiu J, White P. Nonopioid intravenous anesthesia. En: Barash, P, Cullen, B, Stoelting, R. editores. *Clinical Anesthesia*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2009. p. 253-255
18. Navarrete V. Ketamina, agonistas alfa 2, gabapentina. En: Muñoz, J. editor. *Farmacología aplicada en anestesiología*. Escenarios clínicos. Editorial Alfiri. 2013. p 67-77.
19. Hirsch D. Anesthetic induction agents. En: Kaye A, Kaye A, Urman R editors. *Essentials of pharmacology for anesthesia, pain medicine and critical care*. 1st ed. Springer. 2015. p. 107-111.

20. Reves J. Nonbarbiturate intravenous anesthetics. En: Ronald Miller editor. Miller's anesthesia. 5^{ta} edición. Churchill Livingstone inc. 2000. p 250-256
21. Kotani Y. *et al.* The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties. CNS Neuroscience & Therapeutics. 2008; 14: 95-106.
22. Wilson J, Gelb A. Free radicals, antioxidants and neurologic injury: Possible relationship to cerebral protection by anesthetics. Journal of Neurosurgical Anesthesiology. 2002; 12: 313-314.
23. Peck T. Analgesics. En: Peck T, Hill S, Williams M. editors. Pharmacology for Anesthesia and Intensive Care. 3rd edition. 2008. p. 145-146.
24. Sakata RK. Analgesia y Sedación en Unidad de Cuidados intensivos. Revista Brasileira de Anestesiología. 2010; 60(6):360-365
25. Principios éticos para las investigaciones médicas en humanos. (2013), Declaración de Helsinki. [Consulta: 2017, Diciembre 1] Disponible: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/fd-evaluacion/fd-evaluacion-etica-investigacion/Declaracion-Helsinki-2013-Esp.pdf>