

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

HOSPITAL CIVIL "DR MIGUEL SILVA"

SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE MICHOACAN

TESIS

**"USO DE LA COMBINACION PROPOFOL Y KETAMINA (KETO FOL) VS
PROPOFOL PARA SEDOANALGESIA CON VENTILACION ESPONTANEA EN
PACIENTES SOMETIDOS A LEGRADO UTERINO POR ASPIRACION"**

**PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE:
ANESTESIOLOGÍA CLÍNICA**

PRESENTA:

DR. JORGE LUÍS IMATZÚ GARCÍA

ASESORES DE TESIS:

DRA. MARÍA GUADALUPE BUCIO VALDOVINOS.

DR. JUAN MANUEL VARGAS ESPINOSA.

MORELIA, MICHOACAN. ABRIL 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIONES DE TESIS

DR. JESÚS ANGEL VILLAGRAN URIBE
DIRECTOR DEL HOSPITAL CIVIL "DR. MIGUEL SILVA"

DR. JOSÉ LUÍS ZAVALA MEJÍA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. JUAN MANUEL VARGAS ESPINOZA
ASESOR ESTADÍSTICO DE TESIS

DR. ARNULFO DURÁN MELGOZA
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA

DR. SANTIAGO CORONA VERDUZCO
PROFESOR TITULAR DE CURSO DE ESPECIALIDAD

DRA. MARÍA GUADALUPE BUCIO VALDOVINOS
ASESORA DE TESIS

DR. JORGE LUÍS IMATZÚ GARCÍA
SUSTENTANTE

CONTENIDO:

RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	9
MARCO TEÓRICO.....	11
ABORTO.....	11
ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL.....	12
LEGRADO UTERINO.....	13
TIPOS DE LEGRADO.....	14
CAMBIOS FISIOLÓGICOS DEL EMBARAZO.....	15
ANESTESIA EN LEGRADOS.....	16
KETAMINA.....	16
PROPOFOL.....	17
KETOFOL.....	18
PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	20
JUSTIFICACION.....	21
OBJETIVOS.....	22
HIPÓTESIS.....	23
METODOLOGÍA.....	24
MANIOBRAS DE RESCATE.....	25
POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	26
MUESTRA.....	26
DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	26
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	27
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	27
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	28
VARIABLES DE ESTUDIO.....	29
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	29
RESULTADOS.....	30
DISCUSION.....	47
CONCLUSION.....	51

REFERENCIAS.....	52
ANEXOS.....	58

RESUMEN:

El legrado uterino por aspiración o AMEU, ha desplazado al legrado uterino instrumentado, por que disminuye el riesgo de perforar el útero y lesionar órganos intraabdominales. Durante el AMEU diagnóstico o terapéutico es necesario brindar ansiolisis, amnesia y analgesia a las pacientes. La sedación ha sido el método anestésico de predilección durante más de 50 años, actualmente se sabe que la adición de ketamina a dosis subdisociativas al propofol da como resultado una mezcla que permite mantener grados de sedación profunda manteniendo el automatismo respiratorio y con pocos cambios hemodinámicas. El objetivo de este estudio es mostrar que la combinación de ketamina y propofol (Ketofol) es una mezcla farmacológica capaz de brindarnos una sedación profunda, con un mejor control del automatismo cardiaco, tensión arterial y que brinda analgesia a las pacientes sometidas a legrado uterino por aspiración.

METODOS: Estudio clínico, prospectivo, longitudinal, comparativo, aleatorizado y doble ciego controlado con placebo, en un total de 76 pacientes, divididos en 2 grupos: Grupo Propofol=38 pacientes y grupo ketafol=38 pacientes.

RESULTADOS: El Ketofol provocó menor hipotensión con una p de 0.003, en cuanto a la recuperación anestésica mostro escalas de Ramsay y Aldrete superiores al de grupo del Propofol con una p de 0.031 y 0.02 respectivamente. La aparición de efectos adversos fue similar en ambos grupos con excepción del nistagmus, el cual predomino en el grupo del Ketofol con una p de 0.012; respecto a la necesidad de aplicación de medidas de rescate, el grupo de Propofol necesitó de mayor dosis de efedrina, fentanil y propofol en comparación con Ketofol con un valor de p de 0.002, 0.003 y 0.0001 respectivamente. En el grupo del Ketofol un paciente presento apnea.

CONCLUSION: El Ketofol es una alternativa segura para la sedación en procedimientos ambulatorios, brindando un perfil hemodinámico estable, con leve depresión respiratoria, y que confiere analgesia suficiente para disminuir la necesidad de opioides, sin el riesgo de presentar efectos adversos como agitación psicomotriz, alucinaciones o sialorrea.

INTRODUCCIÓN:

Para poder realizar de manera cómoda y eficiente procedimientos ambulatorios como el legrado uterino por aspiración, los médicos se han apoyado durante más de 40 años en el anestesiólogo para que este provea de ansiólisis, amnesia y analgesia a las pacientes, para permitir una mejor visualización y libertad de maniobras que de otra forma no serian posibles debido al estímulo doloroso que desencadenan.

Para ello los anestesiólogos se han apoyado en la sedoanalgesia a lo largo de las últimas décadas, sobre todo con la aparición de nuevas fórmulas farmacéuticas con menos efectos adversos y vida media corta como es el caso del midazolam, fentanil y propofol. A pesar de esto, hasta la fecha no existe el inductor ideal que nos brinde analgesia, con un metabolismo y eliminación rápida, que su vida media no se altere tras varias dosis, que preserve la ventilación espontánea, que no provoque cambios hemodinámicos y que brinde al paciente un despertar gentil y sin efectos residuales o secundarios, sin olvidar, claro, el costo económico. Por lo tanto el anestesiólogo ha tenido que implementar nuevas técnicas anestésicas en estos procedimientos con el fin de disminuir costos y evitar los efectos colaterales de estos fármacos, es por eso que el bloqueo subaracnoideo a pesar de ser una técnica invasiva ha ganado terreno en el manejo de los pacientes ambulatorios, debido a su relativa sencillez y bajo costo.

Si bien, esta técnica neuroaxial nos brinda la posibilidad de mantener una adecuada anestesia, sin que el paciente tenga que perder el estado de conciencia ni los reflejos protectores de la vía aérea, no debemos olvidar que la gran gama de complicaciones latentes son igual o más graves que las que observaríamos en la sedoanalgesia, siendo que la primera es una técnica invasiva en la cual nosotros administramos el fármaco directamente al líquido cefalorraquídeo, pudiendo provocar, mielitis, aracnoiditis o meningitis química, sin contar que también se corre el riesgo de lesión nerviosa por mecanismo traumático o la migración de microorganismos a estructuras internas, provocando, desde abscesos peridurales hasta meningitis o meningoencefalitis.

Por lo tanto, en el afán de encontrar el inductor ideal y de bajo costo, se ha recurrido al uso del propofol y la adición de varios fármacos adyuvantes que complementen los efectos hipnóticos y que además provean de analgesia, disminuyendo así los requerimientos de opioides y por lo tanto los costos.

Como es bien sabido actualmente el propofol es el inductor más usado en todo el mundo, tanto para la anestesia general como inductor en el quirófano, como para sedación en procedimientos ambulatorios, pero el mismo tiene sus limitaciones, quedando contraindicado en pacientes con hipovolemia, hipotensión, o bradicardia, debido a sus efectos vasodilatadores y cardiodepresores.

También cabe mencionar el hecho de que el propofol carece de efecto analgésico, lo que resulta en la necesidad de combinar un analgésico opioide en procedimientos que provoquen estímulos nociceptivos por manipulación del cirujano, aumentado aun más el riesgo de depresión respiratoria, ya que ambos fármacos disminuyen la respuesta del centro respiratorio en el tallo encefálico ante la acumulación de dióxido de carbono, y en el caso de los opioides además existe el riesgo de presentar tórax leñoso tras dosis altas o repetidas.

Por lo tanto si se pretende adicionar un fármaco que mejore el perfil de eficacia para el propofol, disminuyendo la dosis, confiera analgesia, que no disminuya la respuesta respiratoria al dióxido de carbono y que evite la disminución del gasto cardiaco por la disminución de las resistencias vasculares y el efecto sobre la frecuencia cardiaca; se podría asociar con Ketamina, fármaco que cada vez más se limita su uso en la actualidad debido a sus efectos psicómiméticos descritos como la agitación psicomotriz, alucinaciones visuales y auditivas, pesadillas, terrores nocturnos y otras patologías con alteración de la conducta. Si bien estos efectos son provocados debido que la Ketamina es un disociador de la corteza cerebral, estos efectos también son dosis dependientes, lo que significa que a dosis subdisociativas estas alteraciones se podrían evitar. Además a pesar de que la molécula de Ketamina ejerce un efecto cardiodepresor, este pasa desapercibido, ya que también estimula el sistema nervioso simpático a nivel central, provocando liberación de catecolaminas y aumentando las resistencias vasculares y la frecuencia cardiaca, caso contrario del propofol; es por

esto que la ketamina se sigue considerando el inductor de elección en pacientes que requieren de un tono simpático elevado para mantener el gasto cardiaco, como en el estado de choque y el tamponado cardiaco, siempre y cuando las reservas de catecolaminas no se encuentren depletadas. La Ketamina también ejerce un efecto antagónico en los receptores N-MDA, modulando la transmisión del estímulo nociceptivo en las astas dorsales de la medula espinal, específicamente en la lamina II. Este efecto es secundario a que disminuye la liberación de glutamato, que es el neurotransmisor excitatorio mas abundante en el sistema nervioso central, lo que ha permitido usar exitosamente a la ketamina en pacientes que presenten alteraciones en la transmisión y modulación del estímulo doloroso, como las que se presentan en la hiperalgesia secundaria a opioides, dolor neuropático, dolor oncológico y síndrome doloroso regional complejo. En cuanto a la ventilación espontánea, a dosis clínicas, la ketamina ha demostrado no solo la ausencia de depresión respiratoria sino que también provoca un efecto broncodilatador, lo que es benéfico cuando manejamos pacientes con historia de asma o hiperreactividad bronquial.

Desde hace mas de 20 años la combinación de Ketamina y propofol se ha usado en pacientes tanto pediátricos como adultos, para realizar procedimientos ambulatorios ya sea en el área de urgencias como en el quirófano o el consultorio, pero al carecer de dosis y vías de administración protocolizadas, los resultados de dichas combinaciones han tenido una gran disparidad en cuanto a la eficacia y presentación de efectos adversos.

Es hasta inicios de este siglo que se toma al Ketofol como una opción seria para el manejo de sedoanalgesia en pacientes sometidos a procedimientos ambulatorios, realizándose varios estudios, los cuales han demostrado que incluso la adición de dosis subanestésicas o subdisociativas de ketamina permiten al propofol alcanzar planos profundos de sedación con dosis menores, evita la disminución del gasto cardiaco y provoca analgesia somestésica no visceral.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

A través del tiempo el hombre se ha inquietado y preocupado por mitigar o al menos controlar el dolor físico. En ocasiones con buenos resultados, en otras con menos suerte. Ya desde la antigüedad, en tiempos de Hipócrates y Galeno se dieron los primeros pasos en la lucha contra el dolor con el uso de las esponjas soporíferas. Este sistema consistía en la combinación de mandrágora, beleño y opio. El alcohol no se sabe cómo ni cuándo se descubrió, ni cuándo se comenzó a utilizar como medicamento contra el dolor, al parecer, según Howard Riley R.: “ La historia de la anestesia exhala un vaho de alcohol”.

Realmente la historia de la anestesia como verdadera ciencia en el sentido estricto de la palabra, se inició con los adelantos de la química, especialmente con el descubrimiento de algunos gases en estado puro. El reverendo Josef Priestley, descubrió el oxígeno en 1771. Un año después, 1772, descubrió el óxido nitroso. Previamente había sido identificado el hidrógeno por Josef Black en 1751. Igualmente interesante fue el descubrimiento del nitrógeno por Daniel Rutherford y el aislamiento del dióxido de carbono por Joseph Black (1782).

A raíz de estos descubrimientos se fundó en 1789 el Instituto de Medicina Neumática de Clifton, Inglaterra, dirigido por el doctor Thomas Beddoes. En 1799 se hizo cargo de éste Humpry Davy, con el propósito de investigar con el dióxido de carbono y el óxido nitroso. Describió claramente los efectos del óxido nitroso. El, en 1795 con 17 años de edad lo inhaló, describiendo una sensación de mareo, relajación muscular, audición más aguda y se sintió tan alegre que rió largamente, por lo cual se le denominó “gas hilarante”. En 1800 publica un artículo “Researches, Chemical and Philosophical; chiefly concerning Nitrous Oxide...” En este libro describe cómo calma el dolor inducido por la salida de la “muela del juicio”, igualmente sugiere el uso del óxido nitroso como agente anestésico.

El siguiente evento importante es el aislamiento de la morfina a partir del opio por F.W. Saturner en 1806. Este fue el primer alcaloide aislado y muy usado por ser seguro y fácil de manejar.

El 15 de enero de 1845 y ante un nutrido público, Horace Wells se dispone a hacer inhalar óxido nitroso a su paciente. Cuando se preparaba para empezar a

extraer una muela al paciente, éste comienza a dar gritos desesperados. Horace Wells ha fracasado y es considerado un farsante y mentiroso. Luego de la derrota de su colega, Morton empieza a investigar con éter en perros, en sus amigos y en sí mismo. Tuvo la oportunidad de poner a prueba su método con un paciente que acudió a su consultorio por un terrible dolor de muelas. Le hizo inhalar éter y cuando estuvo suficientemente profundo le realizó la extracción sin que esto le produjera dolor.

El doctor James Young Simpson, ginecólogo de Edimburgo, supo del descubrimiento de otro compuesto, conocido con el nombre de cloroformo; había sido sintetizado por Justus Liebig en Giessen y por el francés Soubeiran en 1831 casi en forma simultánea. Se dedicó a partir de noviembre de 1847 a realizar anestесias con cloroformo y más tarde presentó un informe en el cual reportaba éxito obtenido con la administración de éste en 50 pacientes; pero el encanto no duró mucho tiempo y pronto se dieron cuenta de la gran cardio y hepatotoxicidad.

En el año de 1875 se publicó la primera monografía sobre anestesia intravenosa por Pierr-Cyprien Ore. Realizó investigaciones con hidrato de cloral; inicialmente en animales y luego en humanos.

Luego de múltiples esfuerzos y de algunos logros en el campo de la anestesia intravenosa, se llega por fin al descubrimiento de los barbitúricos. El primero de los fármacos de este grupo fue el barbital (Veronal), sintetizado en 1902 por Emil Fisher en Berlín. Más adelante se obtuvieron otros como el fenobarbital. En 1927 R. Bumm introdujo el Pernocton en Alemania con mejores resultados que los anteriores.

Sólo en 1934 fue posible el uso de un nuevo barbitúrico que ofrecía más ventajas que los primeros, era el tiopental sódico utilizado por J. Lundy en la Clínica Mayo.

MARCO TEÓRICO

La palabra aborto proviene del latín “*abortus*”, la cual está formada por el prefijo “*ab*” que significa privar y el participio “*ortus*” que significa nacimiento, por lo tanto si partimos de su origen etimológico el aborto no es más que la privación del nacimiento. La Organización Mundial de la Salud definió al aborto como la terminación espontánea o provocada del embarazo antes de la vigésima semana, contando a partir del último día de menstruación; o la expulsión del producto de la gestación con un peso menor a 500gr. Se han identificado varios factores de riesgo como lo son la presencia de miomas submucosos, síndrome metabólico, pólipos de más de 2cms y alteraciones cromosómicas en el producto que no permiten que sea viable el desarrollo del mismo. El diagnóstico se hace mediante pruebas inmunológicas para detección de gonadotropinas coriónicas y la realización de un ultrasonido que determine, la ausencia del saco gestacional intrauterino, o la presencia del mismo que muestre un embrión menor de 6mm y ausencia del latido cardiaco. Dichos estudios deben repetirse con un intervalo de por lo menos una semana para confirmar o refutar la sospecha y no se debe instaurar un manejo precoz debido a que el margen de error que puede llegar a ser de hasta un 30% aún en manos expertas. El diagnóstico diferencial del sangrado transvaginal del primer trimestre del embarazo se establece con: anomalías cervicales, embarazo ectópico, sangrado idiopático del embarazo viable, infección de vagina o cérvix, embarazo molar, aborto espontáneo, hemorragia subcoriónica o trauma vaginal. Una vez que se establece el diagnóstico de aborto se pueden seguir tres estrategias de tratamiento, según el tipo de aborto al que nos enfrentemos. En el aborto incompleto podemos llevar un tratamiento de manera expectante sobre todo si muestran niveles séricos bajos de progesterona, este tipo de tratamiento aunque puede tardar varias semanas tiene un éxito de 82% a 96% sin necesidad de tratamiento médico o quirúrgico. En cambio si el aborto es diferido el manejo expectante es ineficaz y en este caso podemos iniciar ya sea el tratamiento farmacológico a base de mifepristona 600mg mas misoprostol 800ug en embarazos menores 7 semanas de gestación y mifepristona 200mg mas misoprostol 800ug en embarazos mayores a 7 semanas

de gestación; este tratamiento ha demostrado un éxito de entre 70% al 96%. En pacientes con embarazos de más de 10 semanas de gestación es imprescindible que la paciente permanezca en una institución hospitalaria hasta que el producto y la placenta hayan sido expulsadas ya que estas pacientes tienen mayor riesgo de presentar complicaciones como sangrado transvaginal, dolor abdominal, náuseas, diarrea o fiebre, una vez iniciado el tratamiento farmacológico se debe realizar un ultrasonido a los 7 o 14 días para valorar la total evacuación del contenido uterino. Por último está el tratamiento quirúrgico el cual se basa en el legrado uterino instrumentado (LUI) o el legrado uterino por aspiración (LUA). El LUI está indicado en las primeras 24 horas cuando el sangrado es abundante y persistente. El LUA es preferido en casos de aborto incompleto o diferido y el uso de oxitocina se relaciona con una disminución significativa en la cantidad del sangrado posterior a la realización de LUA o LUI [1].

La enfermedad trofoblástica gestacional consiste en un grupo de trastornos que tienen en común la proliferación del trofoblasto gestacional, el tejido que normalmente se convertirá en placenta. Por ese motivo suelen tener las mismas propiedades que el trofoblasto fisiológico, como la producción de hormona gonadotropina coriónica humana, invasión tisular y vascular, y migración a distancia por vía hemática. La enfermedad trofoblástica gestacional es conocida desde la antigüedad. Se sabe que Hipócrates, fundamentado en su teoría de los cuatro humores, describió la mola hidatiforme como una hidropesía o retención de líquidos en el útero y se la atribuyó al agua insalubre. Oribasius en el siglo IV y Aetius de Amida en el siglo V también describen reportes de embarazos molares. Entre 1593 y 1674 Nikolaas Tulpius de Ámsterdam dió la primera descripción exacta de un embarazo molar. La enfermedad trofoblástica gestacional comprende a la mola hidatiforme (MH), mola completa (MC) y mola parcial (MP), las cuales se consideran enfermedades benignas. La neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) incluye a la mola invasora (MI) coriocarcinoma y tumor del sitio placentario (TSP) los cuales se consideran patologías malignas. La incidencia de enfermedad trofoblástica gestacional varía según la zona geográfica. En México es de 2.4 por cada 1000 embarazos. La incidencia de MI ocurre en 1 de cada 40 embarazos

molares y en 1 de 150,000 embarazos normales. La ETG se puede presentar posterior a un embarazo molar, embarazo normal, aborto o embarazo ectópico. Los pacientes con antecedente de mola parcial o completa tiene 10 veces más riesgo de un embarazo molar subsecuente, por lo que se debe realizar USG obstétrico en cuanto se sospecha de un embarazo subsecuente. Los factores de riesgo y probabilidad de desarrollar ETG son: mola previa 50%, aborto previo 25%, embarazo ectópico previo 05%, embarazo previo de término 20%; en mujeres mayores de 40 y 50 años la incidencia de NTG es de 40% y 50% respectivamente. Las características histopatológicas permiten hacer el diagnóstico diferencial de la diversidad de las presentaciones de la enfermedad trofoblástica gestacional. En el coriocarcinoma la invasión vascular ocurre tempranamente resultando en metástasis hacia pulmón, vagina, cerebro, riñón hígado y aparato gastrointestinal. El tratamiento de elección para la mola completa es la evacuación mediante LUA o histerectomía en bloque. Una alternativa al LUA es el LUI, considerando que el riesgo de perforación uterina es mayor [2].

Como sea la utilización de elementos para examinar la vagina y manipular el útero data de épocas muy antiguas. Durante el Siglo I en las ruinas de Pompeya, pequeña ciudad de la provincia de Nápoles, destruida en el año 79 de nuestra era, por la erupción del volcán Vesuvio, se hallaron espéculos metálicos, de diseño no muy lejano al actual. En 1723, René Croissant diseña una cucharilla para limpiar heridas de la piel mediante raspado. Recamier le daría nueva forma y diferente uso un siglo después. A inicios del siglo XIX el exámen de los genitales aún era visto como algo inmoral. En 1828, Samuel Lair usa un estilete para explorar el fondo uterino. En 1846 el cirujano y ginecólogo francés Joseph Claude Anthélme Recamier del Hôtel Dieu de Paris, introduce la cureta con la forma con la cual se conoce actualmente, para el raspado de la cavidad uterina. C. Ruge y J. Veit en el año 1878 sugieren que el curetage puede ser utilizado con fines diagnósticos. En 1886 se introducen los dilatadores del cuello elaborados en metal. Durante el siglo XX, en el año 1924, Howard Atwood Kelly inicia la era de legrados en el consultorio, con sedación o sin ningún tipo de anestesia. Emil Novak diseña su cánula o cureta de pequeño calibre y punta aserrada para hacer

biopsias en 1951. Ese mismo año, Novak diseña un sistema de aspiración y legrado, mediante la utilización de un vacuum conectado a tubos aserrados (de mayor calibre a la cureta de Novak). De esta manera se inicia la modalidad de aspiración y legrado de la cavidad endometrial. En 1982, Cornier diseña una cureta flexible para conectar a un aspirador [3].

Actualmente se conocen dos tipos de legrado, el obstétrico y el ginecológico. El obstétrico es el que se realiza en la gestante o en la púerpera para suspender el embarazo temprano, para limpiar la cavidad después de un aborto incompleto; o en los siguientes 42 días post-parto o post-cesárea para limpiar la cavidad endometrial. El legrado ginecológico es el que se realiza a pacientes que no están embarazadas o no tienen patología relacionada directamente con la gestación.

Cada vez que se realice un legrado uterino por aspiración, la paciente deberá firmar leer y firmar el consentimiento informado el cual debe contener información sobre la utilidad y los riesgos inherentes a este evento quirúrgico-anestésico. Este procedimiento puede ser realizado por un médico gineco-obstetra, un médico general, un residente supervisado, un médico interno supervisado, o por un estudiante de pregrado supervisado. El médico que supervisa a un estudiante debe ser graduado, y debe tener la calidad de docente. Aunque parece muy fácil de hacer y exento de peligros, el legrado uterino por aspiración debe hacerse en un recinto habilitado para tal fin y reconocido por el correspondiente Servicio de Salud. Debe recordarse que es una cirugía, con riesgo de espasmo laríngeo, sangrado, perforación, etc. Estos riesgos se manejan mejor en un quirófano, con la ayuda de un anestesiólogo, de una enfermera, y demás personal capacitado. Las complicaciones más probables son la perforación y la infección post-legrado. La perforación uterina puede ocurrir durante las maniobras abortivas o durante la realización del legrado. La lesión del útero puede estar acompañada de perforación del recto y por lo tanto de peritonitis. La infección post-legrado o endometritis se asocia a la presencia de tejido placentario remanente o a la utilización de elementos no estériles durante el procedimiento [3].

Durante el embarazo, especialmente a partir del segundo trimestre y hasta la segunda semana postparto o post-interrupción del embarazo, representa un mayor riesgo de aspiración pulmonar perioperatoria, y a pesar de que es una enfermedad poco frecuente está asociada con una morbilidad potencialmente grave. El mayor riesgo se atribuye a los cambios fisiológicos del embarazo, incluyendo el vaciamiento gástrico prolongado, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la relajación del esfínter esofágico inferior, y el aumento de las náuseas y vómitos inducidos por la progesterona [4-5]. Para mitigar el riesgo, muchos médicos aconsejan intubación endotraqueal para todas las pacientes embarazadas que reciben anestesia general después del primer trimestre [6-7]. En contraste con muchos hospitales donde anestesiólogos rutinariamente intuban las tráqueas de pacientes embarazadas sometidas a una gran variedad de procedimientos quirúrgicos, muchos centros ambulatorios ofrecen anestesia general profunda o sedación intravenosa (IV) sin intubación para abortos en el primer y segundo trimestre del embarazo. Esta discrepancia puede ser debido a la relativa falta de evidencia para apoyar el embarazo como un factor de riesgo independiente para la aspiración o la necesidad de intubación de rutina. Por otra parte, no hay datos frente al riesgo de aspiración en los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos de aborto o de otro tipo durante los primeros 6 meses de embarazo. El aborto tiene un impresionante historial de seguridad, incluyendo un riesgo bajo de complicaciones y una tasa de mortalidad de sólo 0,6 muertes por cada 100.000 procedimientos. Las complicaciones asociadas con el uso de anestesia local o general influyen en un 16% de la mortalidad relacionada con aborto, pero las causas específicas de las muertes relacionadas con la anestesia no están bien documentadas. Se estima que 1,2 millones de abortos ocurren anualmente en los Estados Unidos, principalmente en pacientes ambulatorios, la evaluación de la seguridad de las prácticas de anestesia en la atención del aborto es fundamental. La aparición de nuevas técnicas anestésicas y fármacos sedantes hacen particularmente importante la necesidad de realizar estudios actualizados sobre este tema [8].

El manejo anestésico para legrado uterino por aspiración, se puede llevar a cabo mediante varias técnicas anestésicas, dentro de las cuales se incluye la sedación con ventilación espontánea, esta técnica de sedación y analgesia debe proveer seguridad y eficacia con un adecuado nivel de sedación mientras se minimiza el dolor y la ansiedad, maximizando la amnesia y disminuyendo el potencia de efectos adversos secundarios a los fármacos utilizados, con un mantenimiento en la estabilidad hemodinámica y el estado respiratorio, para ello se utilizan varios fármacos, dentro de los cuales se incluye la ketamina y propofol [9].

El clorhidrato de ketamina es un derivado de la fenciclidina que se utilizó por primera vez en seres humanos en 1965 [10]. Es un antagonista no competitivo del receptor NMDA usado como agente anestésico [11], su uso en la anestesia presenta efectos indeseables psicomiméticos como delirio, sueños alterados y alucinaciones, se desarrolló para producir un estado parecido a la anestesia general sin depresión cardiorrespiratoria a dosis terapéuticas. Como se mencionó anteriormente, produce anestesia disociativa y además tiene efectos analgésicos; debido a que incrementa la actividad del sistema nervioso simpático se le considera útil en pacientes de bajo riesgo que requieren alto grado de actividad simpática para mantener la actividad cardiovascular [12].

Cuando se administra por vía intravenosa o intramuscular, la ketamina provoca rápidamente una analgesia profunda [13], amnesia, y sedación cuando el paciente respira espontáneamente, y los reflejos de presión arterial, frecuencia cardíaca, y las vías respiratorias de protección se mantienen [14]. Estas características, combinadas con un bajo coste y una gran ventana terapéutica [15], han hecho que la ketamina el anestésico de elección en los entornos con pocos recursos o austera, donde el equipo de monitoreo puede ser rudimentario o ausente y un único operador suministre la anestesia [16-17]. En la práctica médica de emergencia occidental, la ketamina se utiliza con frecuencia para facilitar los procedimientos dolorosos en niños y ha demostrado ser segura y eficaz en numerosos estudios [18-19]. La ketamina se acepta como un agente estándar de sedación pediátrica de procedimiento [20]. Sin embargo, estudios sobre su uso,

que no son sino experimentales informan sobre la práctica actual que se utiliza con poca frecuencia en los servicios de urgencias (ED) que tratan a adultos y niños [21-22]. Además, un registro publicado recientemente mostró que de todos los agentes típicamente administrados para procedimientos de sedación, la ketamina se asoció con el menor número de efectos adversos [23]. En una revisión de 979 casos consecutivos de sedación de procedimiento en un centro de tercer nivel de atención para adultos, la ketamina se utilizó en el 2,7% [24-25]. Un total de 3 ensayos evaluaron la ketamina para procedimientos de sedación en pacientes adultos, los cuales han sido publicados en la literatura de medicina de emergencia [26].

Por otro lado, el propofol otro agente farmacológico anestésico, es el anestésico intravenoso más utilizado hoy en día. El primer ensayo clínico, por Kay y Rolly y reportados en 1977, confirmó el potencial del propofol como anestésico para inducir la anestesia. El propofol es insoluble en agua y se preparó inicialmente con Cremophor EL (BASF AG). Debido a reacciones anafilactoides asociadas con Cremophor EL en esta primera formulación de propofol, el fármaco se reformuló en una emulsión [27,28]. El propofol se utiliza para la inducción y mantenimiento de la anestesia y para la sedación en y fuera de la sala de operaciones [29].

El propofol pertenece al grupo de los alquilfenoles que tienen propiedades hipnóticas. Los alquilfenoles son aceites a temperatura ambiente y son insolubles en solución acuosa, pero son altamente solubles en lípidos. Numerosas formulaciones se comercializan hoy en día. La formulación que siguió la eliminación de Cremophor consta de 1% (peso / vol) propofol, 10% de aceite de soja, 2,25% de glicerol, y 1,2% de fosfátidos de huevo purificada. Tras las preocupaciones relacionadas con el crecimiento microbiano en la emulsión, se añadió edetato disódico (0,005%) como un retardante del crecimiento bacteriano. Esta formulación tiene un pH de 7 y aparece como una sustancia ligeramente viscosa, blanca y lechosa. En Europa, una formulación de 2% y una formulación en la que la emulsión contiene una mezcla de triglicéridos de cadena media y de cadena larga también se encuentran disponibles. Todas las formulaciones

disponibles comercialmente son estables a temperatura ambiente y no son sensibles a la luz. Los cambios en los diluyentes teóricamente pueden dar lugar a pequeños cambios en la farmacocinética, el agrietamiento de la emulsión, la degradación espontánea de propofol, y posiblemente cambios en efecto farmacológico. Formulaciones comerciales de propofol no tienen diferencias importantes en su utilidad clínica [30-31]. El propofol también ha sido utilizado con éxito en paciente para sedación controlada y con mejor perfil farmacológico que el midazolam cuando se utiliza esta técnica. En general, los pacientes utilizan menos propofol y se recuperan más rápidamente, y hay pocas diferencias en la satisfacción del paciente [32].

La ketamina y el propofol se administran en combinación en jeringas separadas y han sido utilizados con éxito en una variedad de entornos, incluyendo la sedación para la anestesia espinal, así como para procedimientos ginecológicos, oftalmológicos, y procedimientos cardiovasculares en adultos y niños [33]. Esta combinación se ha visto favorecida por los efectos opuestos hemodinámicos y respiratorios de cada fármaco [34]. Friedberg, en un estudio prospectivo de 1264 pacientes sometidos a procedimientos de sedación y analgesia para procedimientos quirúrgicos con ketamina y propofol, llegó a la conclusión de que esta combinación es segura y eficaz [35]. El uso de ketamina en conjunto con propofol ha demostrado la disminución en la dosis total de propofol requerida para conseguir sedación, y esta combinación se cree que resulta en una menor toxicidad que cualquier fármaco solo porque sus efectos complementarios y permitir el uso de dosis más bajas de cada medicamento [36-37]. La mezcla de Ketamina y propofol en la misma jeringa (denominado ketofol) ha demostrado ser eficaz en el entorno quirúrgico ambulatorio [39-41]. Aunque la ketamina y el propofol combinado en la misma jeringa se ha descrito en el departamento de emergencia (ED) como un régimen de inducción para la intubación de secuencia rápida, no se han publicado estudios sobre su uso conjuntamente en el servicio de urgencias para los procedimientos de sedación y analgesia.[42-43]

En el 2013 se han publicado algunos artículos en diferentes revistas, donde comparan el uso de Ketofol contra propofol solo o propofol y fentanil, tanto en procedimientos ginecológicos, como en procedimientos endoscópicos, y han demostrado tener mayor estabilidad hemodinámica y también provocar mayor confort en los pacientes que han sido manejados con el Ketofol [44-45]. Otros estudios han usado al Ketofol no solo como un fármaco para sedación en procedimientos ambulatorios si no, también, como un inductor de anestesia general en pacientes ancianos con compromiso cardiaco programados para procedimientos urológicos u ortopédicos, demostrando una adecuada estabilidad hemodinámica durante la inducción anestésica [46].

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El uso de la combinación de propofol y Ketamina (Ketofol) para sedoanalgesia en pacientes sometidos a legrado uterino por aspiración es más eficaz que el propofol con una mejor estabilidad hemodinámica, preservación del automatismo ventilatorio y provocando analgesia, sin aumentar la aparición de efectos adversos?

JUSTIFICACIÓN.

El legrado por aspiración manual endouterino es una técnica quirúrgica muy segura y relativamente sencilla, la cual se puede utilizar como una prueba diagnóstica o terapéutica para una amplia gama de condiciones, incluyendo el aborto; en nuestra área hospitalaria se realizan aproximadamente 45 legrados uterinos por aspiración cada mes, llevándose a cabo 85% de éstos bajo técnica anestésica regional con bloqueo subaracnoideo, siendo pocas veces manejado bajo sedación.

La NORMA Oficial Mexicana NOM-006-SSA3-2011, Para la práctica de la anestesiología en su apartado 14 no marca claramente que el manejo anestésico de dicho procedimiento se debe realizar bajo algún tipo de técnica específica. Pero, tenemos que tomar en cuenta que el bloqueo subaracnoideo, al invadir el eje neural está relacionado a complicaciones leves y transitorias, hasta complicaciones graves que pueden provocar daño neurológico permanente o incluso la muerte, como lo son la cefalea postpunción, lesión radicular o medular, meningitis o abscesos espinales, mielitis óptica, hematoma retroperitoneal y neumoencéfalo. Por lo tanto es conveniente evaluar si la técnica de sedoanalgesia con ventilación espontanea podría ser una opción adecuada para el anestesiólogo en este tipo de pacientes, ya que brinda una mayor comodidad a la paciente, disminuyendo la ansiedad secundaria a la punción espinal, amnesia y analgesia durante el procedimiento de aspiración, y menor riesgo de complicaciones al ser un procedimiento no invasivo. A pesar de que la ketamina y el propofol se han usado durante mucho tiempo por separado, hay muy pocas investigaciones que estudien la asociación de ambos. Estos fármacos son usados en la práctica diaria en la mayoría de procedimientos, y son de bajo costo, por lo que es importante conocer si son útiles en el manejo de estas pacientes.

OBJETIVO GENERAL:

Comparar la eficacia del efecto sedoanalgésico del Ketofol (combinación de propofol y Ketamina) contra el propofol para sedoanalgesia con ventilación espontánea en pacientes sometidas a legrado uterino por aspiración.

7. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- a. Evaluar la eficacia del propofol para sedoanalgesia en legrado uterino por aspiración.
- b. Evaluar la eficacia del Ketofol para sedoanalgesia en legrado uterino por aspiración.
- c. Identificar la presencia de efectos adversos en pacientes bajo sedoanalgesia con propofol y Ketofol.
- d. Comparar la frecuencia de medidas de rescate en ambos grupos.

HIPOTESIS:

H (i)

El uso del Ketofol (combinación de propofol y Ketamina) para sedación con ventilación espontánea en pacientes sometidos a legrado uterino por aspiración nos brinda mayor estabilidad hemodinámica y menor riesgo de depresión respiratoria en comparación de la sedación convencional con propofol.

H (o)

El uso del Ketofol (combinación de propofol y ketamina) para sedación con ventilación espontánea en pacientes sometidos a legrado uterino por aspiración no brinda mayor estabilidad hemodinámica ni menor riesgo de depresión respiratoria en comparación de la sedación convencional con propofol.

METODOLOGÍA:

El estudio se realizó en los quirófanos del Hospital Civil de Morelia “DR. MIGUEL SILVA”, previo consentimiento del comité de ética del hospital, así como el consentimiento informado y por escrito de los pacientes que se incluyeron en el estudio. Se incluyeron un total de 76 pacientes distribuidos de manera aleatoria simple mediante tabla de números aleatorios, divididos en dos grupos. Grupo 1 n=38 pacientes, al cual se le administró sedoanalgesia vía endovenosa con propofol; se cargó una jeringa de 20 ml con 20ml de propofol al 10% mas 1 ml de solución fisiológica, se les administró 0.07ml/Kg como dosis inicial 2 minutos antes de iniciar procedimiento quirúrgico y bolos de 0.04ml/Kg cada dos minutos hasta el término del procedimiento, previa monitorización tipo I. En el Grupo 2 n=38 pacientes, se aplicó la misma técnica anestésica con propofol más ketamina, se cargó una jeringa de 20ml con 20ml de propofol al 10% mas 1 ml de Ketamina (50mgs) y se administró a dosis iguales por ml que en el grupo control. Todos los pacientes se premedicaron con ranitidina 50 mg iv, metoclopramida 10 mg iv, midazolam 0.02mg/kg iv y fentanil 2ug/kg iv.

Se realizó monitoreo no invasivo desde el ingreso del paciente a la sala de quirófano y después cada 5 minutos durante el periodo intraoperatorio, lo cual incluye toma de frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión arterial, saturación de oxígeno y Ramsay.

Al ingresar el paciente a la sala de Recuperación postanestésica y su posterior alta a piso de ginecología, se evaluó con la Escala de Ramsay, así como la presencia de efectos secundarios como hipotensión o hipertensión, depresión respiratoria, y agitación psicomotriz. Se tomó como tiempo cero el inicio de la sedoanalgesia hasta la recuperación postanestésica.

Técnica anestésica: Previa canalización de una vena periférica, se colocó al paciente en la mesa quirúrgica, con monitorización tipo I, en decúbito dorsal se procedió a colocar puntas nasales con oxígeno suplementario a 3l/min, y se administraron midazolam a razón de 0.02mg/kg iv como ansiolítico, fentanil a razón de 2ug/kg como analgésico y 2 minutos antes del inicio del procedimiento quirúrgico se administraron 0.07ml/kg de la mezcla de propofol y ketamina o

propofol y solución fisiológica según el grupo en estudio, continuando la aplicación de la misma cada 2 minutos a razón de 0.04ml/kg mientras duro el procedimiento quirúrgico. El mantenimiento fue a base de soluciones cristaloides y oxígeno al 30% con puntas nasales.

MANIOBRAS DE RESCATE:

Se rescató con propofol a dosis de 20mg en caso de que la paciente no presentara una adecuada sedación. Se rescató con fentanil 50ug en caso de dolor durante el procedimiento. También se utilizó dosis de efedrina 5mg iv en caso de hipotensión en dos mediciones consecutivas o atropina 10mcg/kg con frecuencia cardiaca menor de 50 latidos por minuto. Cuando se presentó apnea se apoyó con ventilación con mascarilla facial y presión positiva hasta que se recuperó una adecuada ventilación espontánea (frecuencia respiratoria mayor de 10 respiraciones por minuto o que sea capaz de mantener una SpO2 mayor de 95% con oxígeno suplementario por puntas nasales).

POBLACIÓN DE ESTUDIO:

Este estudio se realizó en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Morelia, Michoacán en el área de quirófano de ginecología en pacientes adultos del sexo femenino sometidos a legrado uterino por aspiración bajo la técnica anestésica de sedoanalgesia con ventilación espontánea.

MUESTRA:

Población total 76 pacientes, divididos en 38 pacientes en el grupo de propofol solo y 38 pacientes en el grupo de la combinación de propofol mas ketamina (Ketofol).

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio clínico, prospectivo, comparativo, longitudinal, aleatorizado, doble ciego y de alto riesgo según la ley general de salud para la investigación.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes que aceptaron participar en el estudio previo consentimiento informado.
- Edad de 18 años a 38 años.
- Pacientes que requirieron legrado uterino obstétrico o ginecológico.
- Cirugía de urgencia relativa.
- Pacientes con ASA I - III.
- Ayuno de 8hrs.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes que no aceptaron participar en el estudio.
- Pacientes en los que estuvo contraindicada la técnica anestésica planeada.
- Pacientes en quienes estuvo contraindicado los fármacos anestésicos a utilizar.
- Pacientes con antecedentes de alergia a cualquiera de los fármacos a utilizar.
- Pacientes menores de 18 años y mayores de 38 años.
- Pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica.
- Pacientes con antecedentes de ingesta reciente de drogas o alcohol.
- Pacientes que participaran en algún otro estudio de investigación.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Paciente que durante el estudio decidieron finalmente retirarse del mismo.
- Pacientes que hayan presentado alguna complicación anestésico-quirúrgica.
- Pacientes en los que se convirtió a legrado uterino instrumentado (LUI).
- Pacientes en quienes se utilizó alguna otra técnica anestésica.
- Procedimiento que duró más de 40 minutos.

VARIABLES DE ESTUDIO:**VARIABLES INDEPENDIENTES:**

- Edad
- Cantidad de mezcla usada
- Duración del procedimiento

VARIABLES DEPENDIENTES:

- Grado de sedación
- Signos vitales: Saturación de oxígeno, Frecuencia cardiaca, Frecuencia respiratoria y Presión arterial media.
- Analgesia
- Tiempo de emersión
- Recuperación postanestésica
- Comodidad del paciente y ginecólogo
- Efectos adversos: sialorrea, agitación psicomotriz, alucinaciones, nistagmus, mareo y flebitis
- Necesidad de rescate: efedrina, fentanil, propofol, atropina y/o apoyo ventilatorio

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los resultados de las variables continuas se expresan como promedio y desviación estándar, y las variables categóricas como porcentajes. La comparación entre grupos se realizará mediante prueba t de Student para grupos independientes en las variables continuas y mediante la U de Mann Whitney para las variables ordinales, y prueba de χ^2 a las variables categóricas; considerándose como significativo un valor de $P < 0.05$. Teniendo en cuenta un valor de $P < 0.05$, con un poder del 80% y una diferencia entre grupos de 20% se requirieron 76 pacientes.

RESULTADOS:

Se incluyeron un total de 76 pacientes, los cuales se distribuyeron de manera aleatoria simple. Las características demográficas como la edad, y estado físico ASA se muestran en la tabla 1, observándose diferencia respecto a la edad.

Tabla No. 1. Datos demográficos de las pacientes

VARIABLE	GRUPO PROPOFOL (n=38)	GRUPO KETOFOFOL (n=38)	VALOR DE P
EDAD (años)	25.53 ± 1.27	30.16 ± 1.43	.018*
ASA			1.00
I	38(100%)	38(100%)	
II	0(0%)	0(0%)	
III	0(0%)	0(0%)	

Los valores son expresados como valores promedio (\pm SD) o número (porcentaje).

*Cifra estadísticamente significativa ($P < 0.05$)

La edad promedio del grupo propofol fue de 25.5 ± 1.27 años y del grupo Ketofol fue de 30.16 ± 1.43 años. En cuanto al estado físico según la clasificación de la American Society of Anesthesiologist (ASA), las 76 pacientes fueron valoradas como “pacientes sanos” (ASA I). Los signos vitales como la presión arterial, frecuencia cardiaca, la saturación de Oxígeno y la frecuencia respiratoria estuvieron estables en ambos grupos durante el estudio (tabla 2), encontrando diferencia significativa (70.68 mmHg vs 79.21mmHg) solamente en la presión arterial media mínima con una p de 0.003 (tabla 2 y grafica 1).

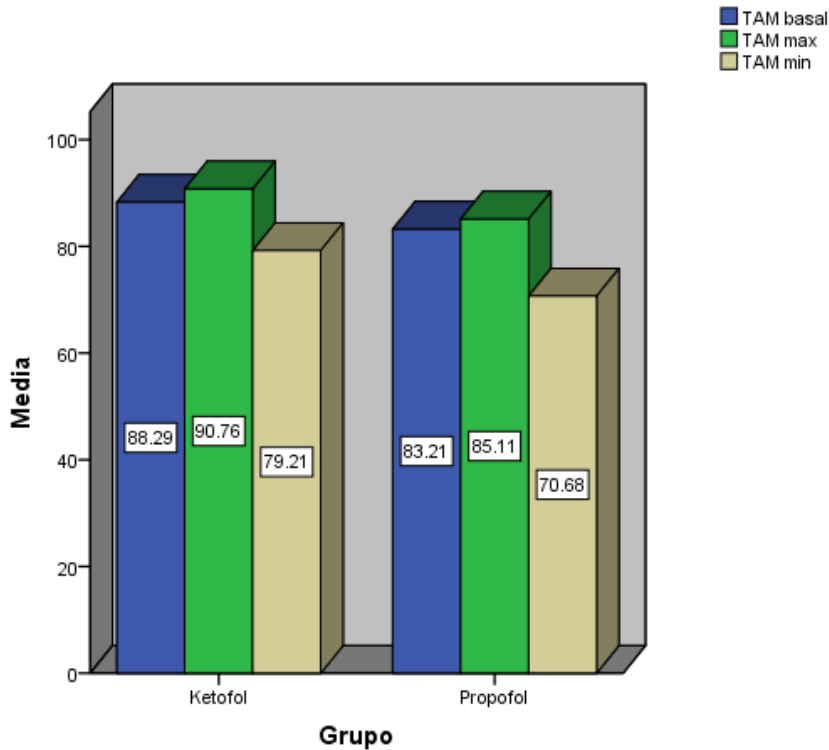
Tabla No. 2.

VARIABLE	GRUPO PROPOFOL (n=38)	GRUPO KETOFOFOL (n=38)	VALOR DE P
OXIMETRÍA DE PULSO			
Basal	97±.001	96±.001	.207
Máxima	98±.001	98±.002	.938
Mínima	96±.003	96±.002	1.00
FRECUENCIA RESPIRATORIA			
Basal	16.94 ± 0.21	16.65 ± 0.25	.391
Máxima	17.15 ± 0.17	17.50 ± 0.48	.512
Mínima	12.39 ± 0.26	15.23 ± 1.45	.058
FRECUENCIA CARDIACA			
Basal	78.97 ± 1.36	82.23 ± 2.44	.247
Máxima	83.50 ± 1.78	85.31 ± 2.46	.553
Mínima	71.44 ± 1.45	74.23 ± 1.79	.232
TENSION ARTERIAL MEDIA			
Basal	83.21 ± 1.08	88.29 ± 2.38	.056
Máxima	85.11 ± 1.30	90.76 ± 2.71	.064
Mínima	70.68 ± 1.44	79.21 ± 2.37	.003*

Los valores son expresados como valores promedio (\pm SD).

*Cifra estadísticamente significativa ($P < 0.05$)

GRÁFICA No. 1. Tensión arterial media por grupos.



TAM=Tensión arterial media
P<.05 para TAM mínima

El tiempo total del procedimiento fue de 10.31 ± 0.67 para el grupo ketofol y de 10.55 ± 1.01 para el grupo propofol, con una *p* de 0.847. (tabla 3, gráfica 5) Mostrando un tiempo de emersión después del procedimiento de 5.39 ± 0.67 en el grupo ketofol y de 4.50 ± 0.19 en el grupo propofol, con una *p* de 0.206 (tabla 3, grafica 2) y la cantidad de mezcla del fármaco utilizada para el grupo del Propofol fue de 10.00 ± 0.19 ml y para el grupo del Ketofol de 9.57 ± 0.51 ml, con una *p* de 0.206 (tabla 3, gráfica 2), sin encontrar diferencia estadística o clínica en cualquiera de estas variables entre ambos grupos.

Tabla No. 3.

VARIABLE	GRUPO PROPOFOL (n=38)	GRUPO KETOFOF (n=38)	VALOR DE P
TIEMPO DE EMERSIÓN (MIN)	4.50 ± 0.19	5.39 ± 0.67	.206
CANTIDAD DE MEZCLA (ML)	10.00 ± 0.79	9.57 ± 0.51	.657
TIEMPO DE PROCEDIMIENTO (ML)	10.55 ± 1.01	10.31 ± 0.67	.847

Los valores son expresados como valores promedio (\pm SD).

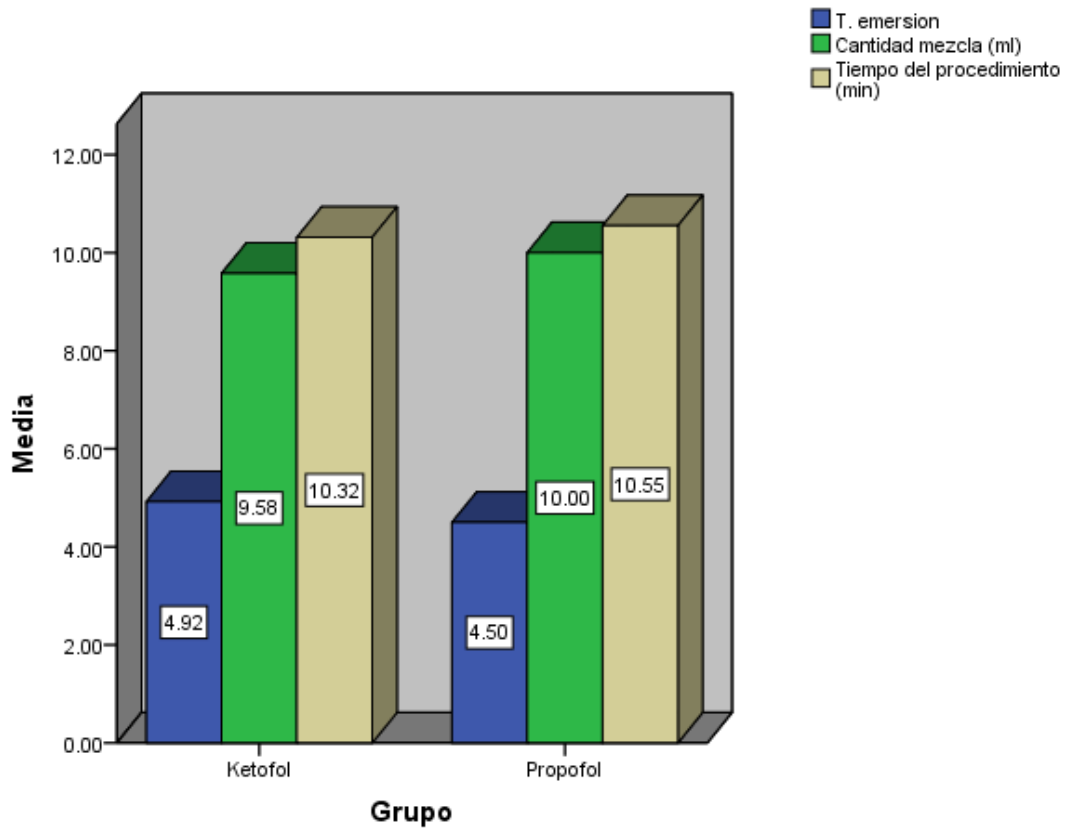
Sin significancia estadística

Emersión= Restablecimiento de las funciones cerebrales posterior a la administración de un anestésico

MIN=Minutos

ML=Mililitros

GRÁFICA No. 2. Variables clínicas de eficacia de ambos grupos



Tiempo medido en minutos

Sin significancia estadística

También se evaluó la comodidad del ginecólogo para realizar el legrado y la comodidad del paciente que se encuestó a los 15 minutos postanestésicos, sin encontrar alguna diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos, siendo excelente tanto la comodidad del paciente tanto como la del ginecólogo en la mayoría de los procedimientos en cada grupo (tabla 4).

Tabla No. 4.

VARIABLE	GRUPO PROPOFOL (n=38)	GRUPO KETOFOFOL (n=38)	VALOR DE P
COMODIDAD GINECOLOGO			.106
Regular	2(5.2)	0(0)	
Buena	10(26.4)	5(13.2)	
Excelente	26(68.4)	33(86.8)	
COMODIDAD PACIENTE			.304
Regular	0(0)	0(0)	
Buena	3(7.8)	1(2.6)	
Excelente	35(92.2)	37(97.4)	

*Los valores son expresados como número (porcentaje).
Sin significancia estadística*

El Ramsay transoperatorio fue similar en ambos grupos con una p de 0.076 (tabla 5, grafica 3). Mientras que el Ramsay al final del procedimiento quirúrgico mostro una p de 0.031 (tabla 5, gráfica 4), demostrando una diferencia significativa en esta variable.

Tabla No.5.

VARIABLE	GRUPO PROPOFOL (n=38)	GRUPO KETOFOFOL (n=38)	VALOR DE P
RAMSAY TRANSOPERATORIO			.076
1.-Agitado	0(0%)	0(0%)	
2.-Cooperador	0(0%)	0(0%)	
3.-Dormido c/respuesta	0(0%)	0(0%)	
4.-Dormido c/breve respuesta	0(0%)	0(0%)	
5.-Dormido c/respuesta al dolor	7(18.4%)	2(5.2%)	
6.-No tiene respuesta	31(81.6%)	36(94.8%)	
RAMSAY FINAL			.031*
1.-Agitado	0(0%)	0(0%)	
2.-Cooperador	0(0%)	6(15.8%)	
3.-Dormido c/respuesta	36(94.8%)	29(76.4%)	
4.-Dormido c/breve respuesta	2(5.2%)	3(7.8%)	
5.-Dormido c/respuesta al dolor	0(0%)	0(0%)	
6.-No tiene respuesta	0(0%)	0(0%)	

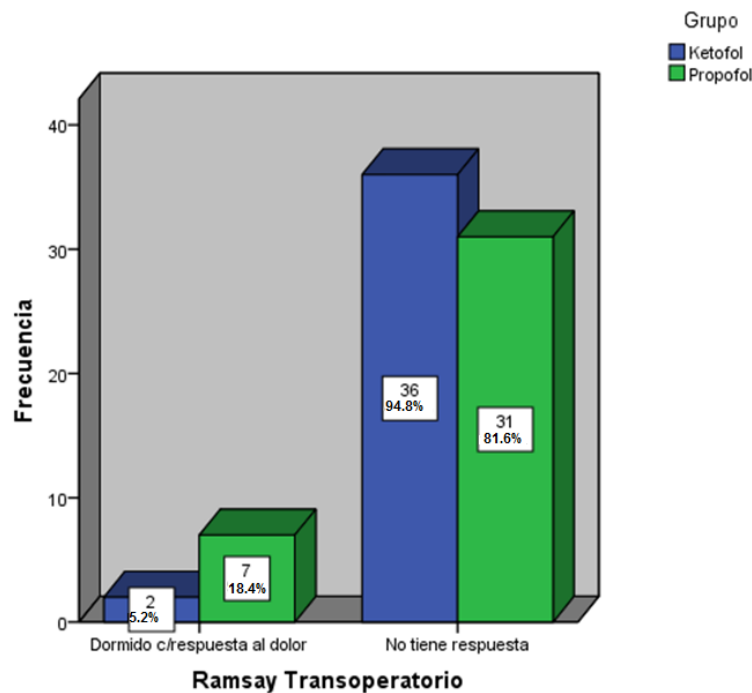
Los valores son expresados como número (porcentaje).

Ramsay (escala de sedación)

Ramsay final= grado de sedación que presenta el paciente al término del procedimiento.

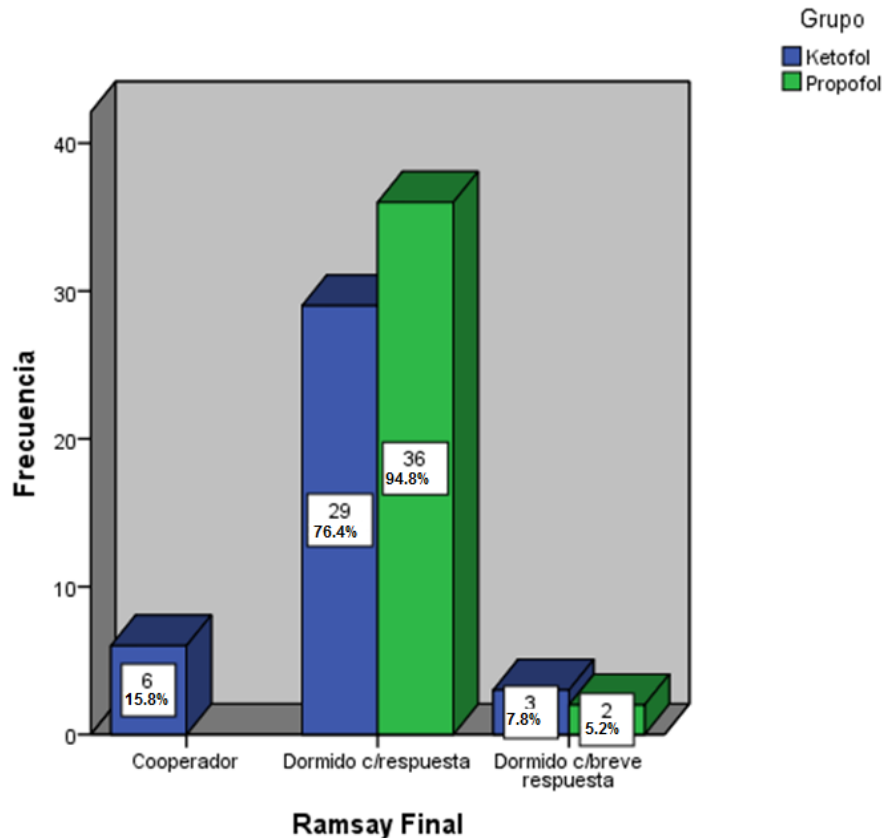
*Cifra estadísticamente significativa ($P < 0.05$)

GRÁFICA No. 3. Ramsay transoperatorio por grupos.



Sin significancia estadística

GRÁFICA No. 4. Ramsay al final del procedimiento por grupos.



$P < .05$

Respecto a las variables de eficacia en la recuperación postanestésica se midieron tanto la analgesia al minuto cero postanestésico, la analgesia a los 15 minutos postanestésicos no encontrando diferencias significativas en los dos grupos; y el grado de recuperación postanestésica con la escala de Aldrete a los 0 minutos postanestésicos encontrando una diferencia estadísticamente significativa con una p de 0.002 (tabla 6), aunque a los 15 minutos postanestésicos ambos grupos fueron similares.

Tabla No. 6.

VARIABLE	GRUPO PROPOFOL (n=38)	GRUPO KETOFOFOL (n=38)	VALOR DE P
ANALGESIA			
EVA 0			1.00
0	38(100%)	38(100%)	
EVA 15			.076
0	32(84.2%)	35(92.2%)	
1	2(5.2%)	2(5.2%)	
2	3(7.8%)	0(0%)	
3	1(2.6%)	1(2.6%)	
RECUPERACION POSTANESTESICA			
Escala de Aldrete 0			.002*
8	0(0%)	2(5.2%)	
9	37(97.4%)	25(65.8%)	
10	1(2.6%)	11(29%)	
Escala de Aldrete 15			.314
9	0(0%)	1(2.6%)	
10	38(100%)	37(97.4%)	

Los valores son expresados como número (porcentaje).

El EVA se expresa en una escala del 0-10

EVA 0= EVA que presenta al momento de emerger de la sedación

EVA 15= EVA que presenta a los 15 minutos postanestésicos.

Aldrete (escala de recuperación postanestésica expresada del 0-10

Aldrete 0= Grado de recuperación postanestésica inmediato a la emersión

Aldrete 15= Grado de recuperación postanestésica a los 15 minutos posteriores a la emersión

*Cifra estadísticamente significativa (P<0.05)

Mientras que, en cuanto a los efectos adversos, en ninguno de los grupos se presentó agitación psicomotriz, alucinaciones, sialorrea o flebitis. En cuanto a la presencia de apnea solo se reportó un caso en todo el estudio, perteneciendo al grupo del Ketofol, pero sin importancia estadística con una p de 0.314 (tabla 7, gráfica 5). El nistagmus fue más común en el grupo de Ketofol con 24 pacientes (63.2%), respecto del grupo del propofol que solo se presentó en 13 pacientes (34.2%), con una p de 0.012 (tabla 7, gráfica 6), demostrando diferencia estadística significativa. La presencia de mareo fue similar en ambos grupos apareciendo en 23 pacientes (60.6%) del grupo del Propofol y en 18 pacientes (47.4%) del grupo del Ketofol, con una p de 0.250 (tabla 7, gráfica 7).

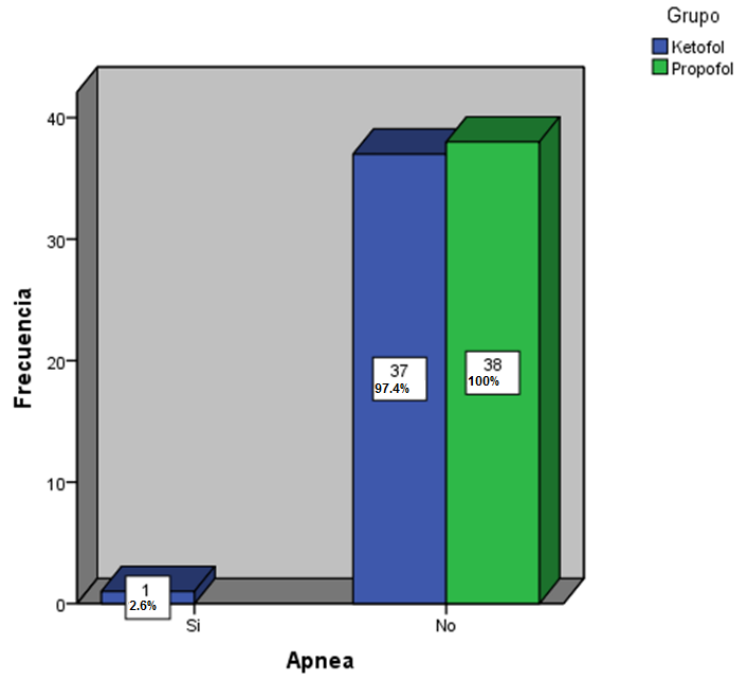
Tabla No. 7. Efectos adversos de ambos grupos

VARIABLE	GRUPO PROPOFOL (n=38)	GRUPO KETOFOFOL (n=38)	VALOR DE P
Apnea			.314
Si	0(0%)	1(2.6%)	
No	38(100%)	37(97.4%)	
Sialorrea			1.00
Si	0(0%)	0(0%)	
No	38(100%)	38(100%)	
Agitación Psicomotriz			1.00
Si	0(0%)	0(0%)	
No	38(100%)	38(100%)	
Alucinaciones			1.00
Si	0(0%)	0(0%)	
No	38(100%)	38(100%)	
Nistagmus			.012*
Si	13(34.2%)	24(63.2%)	
No	25(65.8%)	14(36.8%)	
Mareo			.250
Si	23(60.6%)	18(47.4%)	
No	15(39.4%)	20(52.6%)	
Flebitis			1.00
Si	0(0%)	0(0%)	
No	38(100%)	38(100%)	

Los valores son expresados como número (porcentaje).

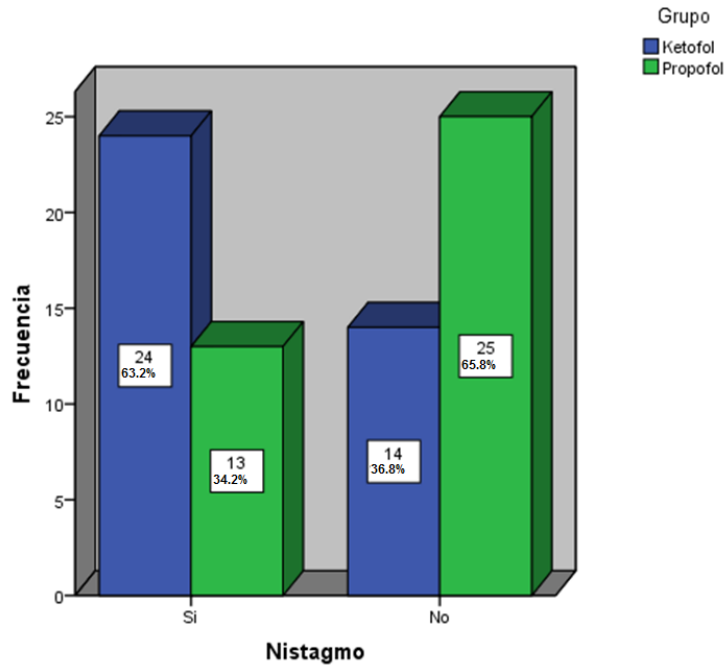
*Cifra estadísticamente significativa ($P < 0.05$)

GRÁFICA No. 5. Efectos adversos: Apnea.



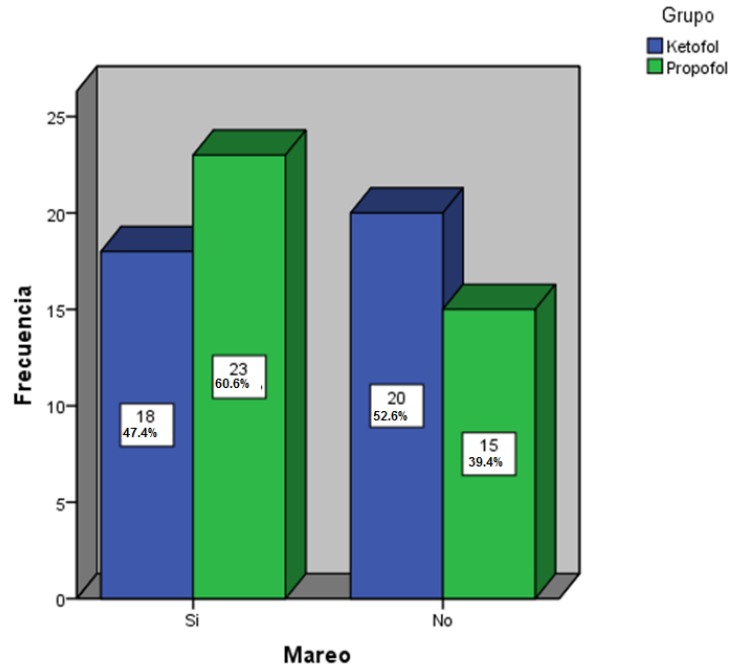
Sin significancia estadística

GRÁFICA No. 6. Efectos adversos: Nistagmo.



$P < .05$

GRÁFICA No. 7. Efectos adversos: Mareo.



Sin significancia estadística

En cuanto a la necesidad de rescate es donde se observó una mayor diferencia, empezando con las dosis de efedrina con una p de 0.002, ya que en el grupo del Ketofol solo se utilizó 1 rescate en 1 paciente (2.6%) (Tabla 8 y 9, gráfica 8 y 9), mientras que en el grupo del Propofol se utilizaron en 11 pacientes (29%) (Tabla 8 y 9, gráfica 8 y 9), y en 1 (2.6%) de ellos se administró en dos ocasiones para mantener una TAM por arriba de 65mmHg. Respecto a la necesidad de rescate con fentanil para mantener una adecuada analgesia, también se encontraron diferencias, ya que en el grupo del Propofol 10 pacientes (26.3%) (tabla 8 y 9, gráfica 10 y 11) necesitaron ser rescatados y 1 (2.6%) paciente necesitó repetir una segunda dosis de rescate, mientras que en el grupo del Ketofol solo se necesitó rescatar a 1 paciente (2.6%) (tabla 8 y 9, gráfica 10 y 11) en una sola ocasión. Donde se observó una mayor diferencia estadística, fue en la necesidad de rescate con propofol demostrando una p de 0.000, ya que en el grupo del Ketofol solo se rescataron a 2 pacientes (5.2%) en 1 ocasión a cada uno (tabla 8 y 9, gráfica 12 y 13), a diferencia del grupo del Propofol donde se necesitó rescatar

a 15 pacientes (39.4%), de los cuales 7 pacientes (18.4%) necesitaron de 1 rescate, 5 pacientes (13.2%) necesitaron rescate en 2 ocasiones, 2 pacientes (5.2%) necesitaron 3 rescates y 1 paciente (2.6%) más necesitó ser rescatado en 4 ocasiones para mantener un grado de sedación adecuado para realizar el procedimiento quirúrgico (tabla 8 y 9, gráfica 12 y 13).

Respecto a la necesidad de apoyo ventilatorio con presión positiva, solo se necesitó en 1 paciente (2.6%) (tabla 8 y 9, gráfica 14) el cual se mantuvo ventilado manualmente durante 20 segundos hasta que recuperó el automatismo ventilatorio y la saturación de oxígeno se mantuvo por arriba de 95%, este paciente pertenecía al grupo del Ketofol; en el grupo del propofol, no hubo ningún caso de apnea, este evento no tuvo significancia estadística con una p de 0.314 (tabla 8 y 9, gráfica 14). En cuanto a los rescates de atropina para revertir la bradicardia, no se utilizó en ningún paciente.

Tabla No. 8.

VARIABLE	GRUPO PROPOFOL (n=38)	GRUPO KETOFOFOL (n=38)	VALOR DE P
Efedrina			.002*
Si	11(29%)	1(2.6%)	
No	27(71%)	37(97.4%)	
Fentanil			.003*
Si	10(26.3%)	1(2.6%)	
No	28(73.7%)	37(97.4%)	
Propofol			.000*
Si	15(39.4%)	2(5.2%)	
No	23(60.6%)	36(94.8%)	
Atropina			1.00
Si	0(0%)	0(0%)	
No	38(100%)	38(100%)	
Apoyo ventilatorio			.314
Si	0(0%)	1(2.6%)	
No	38(100%)	37(97.4%)	

Los valores son expresados como número (porcentaje).

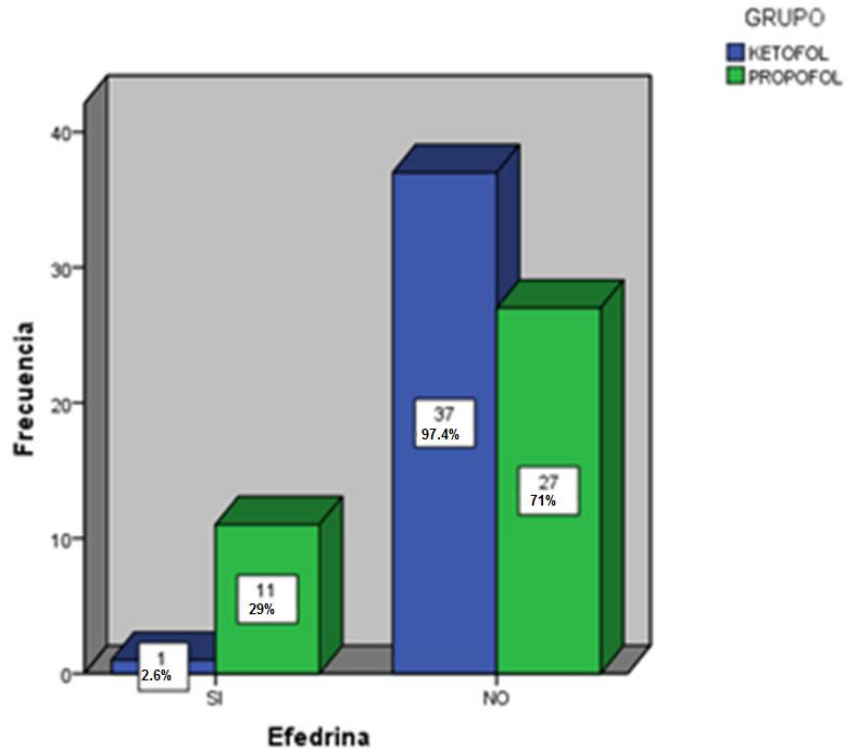
*Cifra estadísticamente significativa ($P < 0.05$)

Tabla No. 9.

VARIABLE VECES RESCATADAS	GRUPO PROPOFOL (n=38)	GRUPO KETOFOFOL (n=38)	VALOR DE P
Efedrina (5mg)			.753
0	27(71%)	37(97.4%)	
1	10(26.4%)	1(2.6%)	
2	1(2.6%)	0(0%)	
Fentanil (50mg)			.740
0	28(73.7%)	37(97.4%)	
1	9(23.7%)	1(2.6%)	
2	1(2.6%)	0(0%)	
Propofol (20mg)			.569
0	23(60.6%)	36(94.8%)	
1	7(18.4%)	2(5.2%)	
2	5(13.2%)	0(0%)	
3	2(5.2%)	0(0%)	
4	1(2.6%)	0(0%)	
Atropina (500mg)			1.00
0	38(100%)	38(100%)	
Apoyo ventilatorio			0.314
0	38(100%)	37(97.4%)	
1	0(0%)	1(2.6%)	

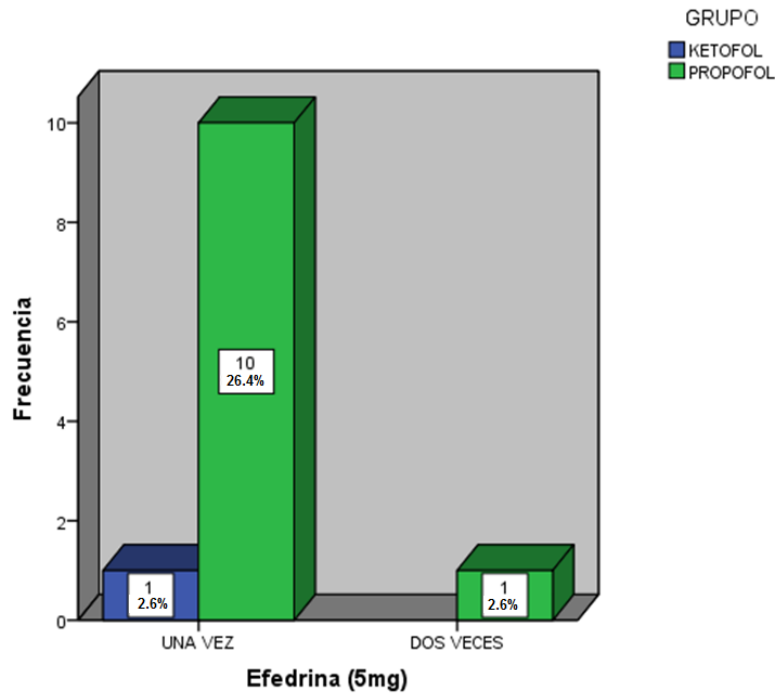
Los valores son expresados como número (porcentaje).
Sin significancia estadística

GRÁFICA No. 8 Rescates: Efedrina.

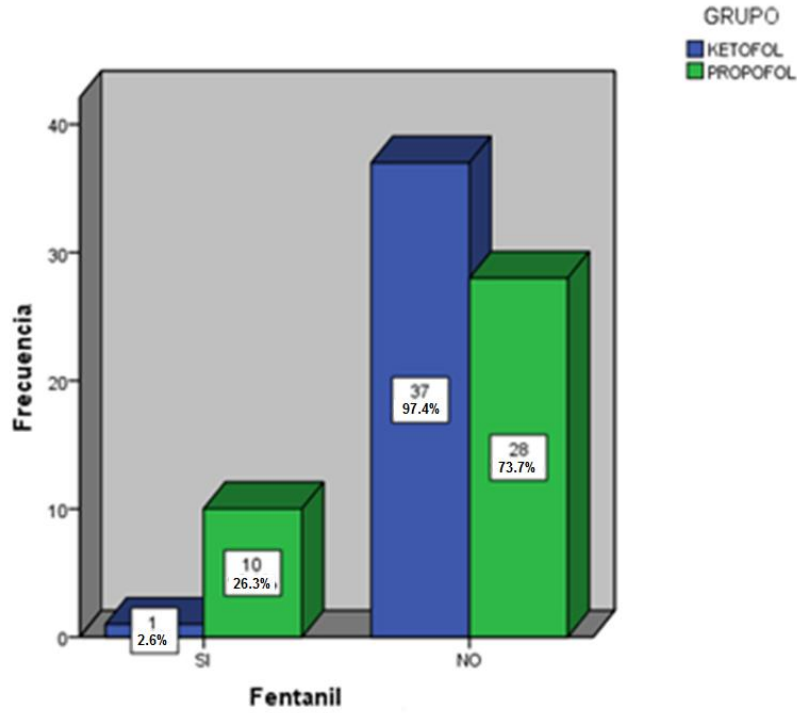


$P < .05$

GRÁFICA No. 9. Rescates: Efedrina (dosis).

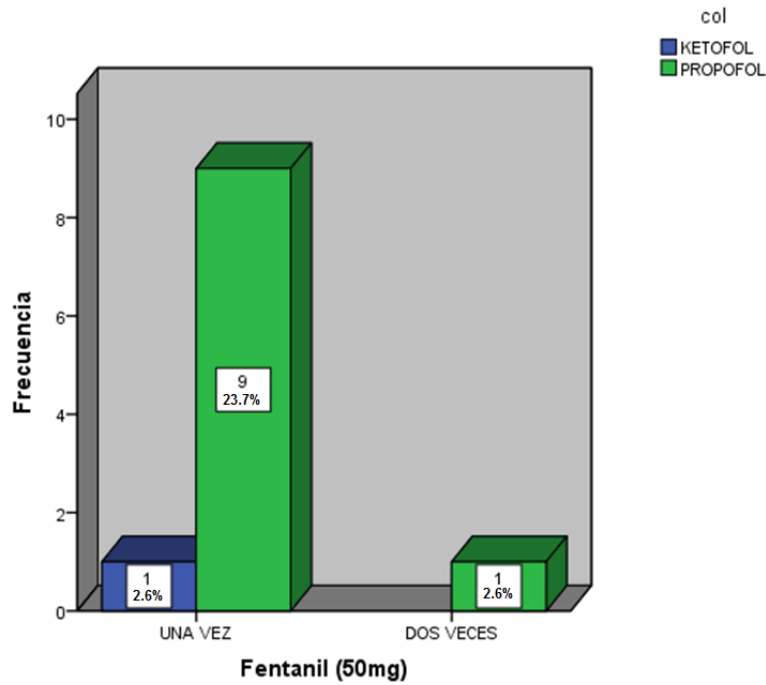


GRÁFICA No. 10. Rescates: Fentanil.

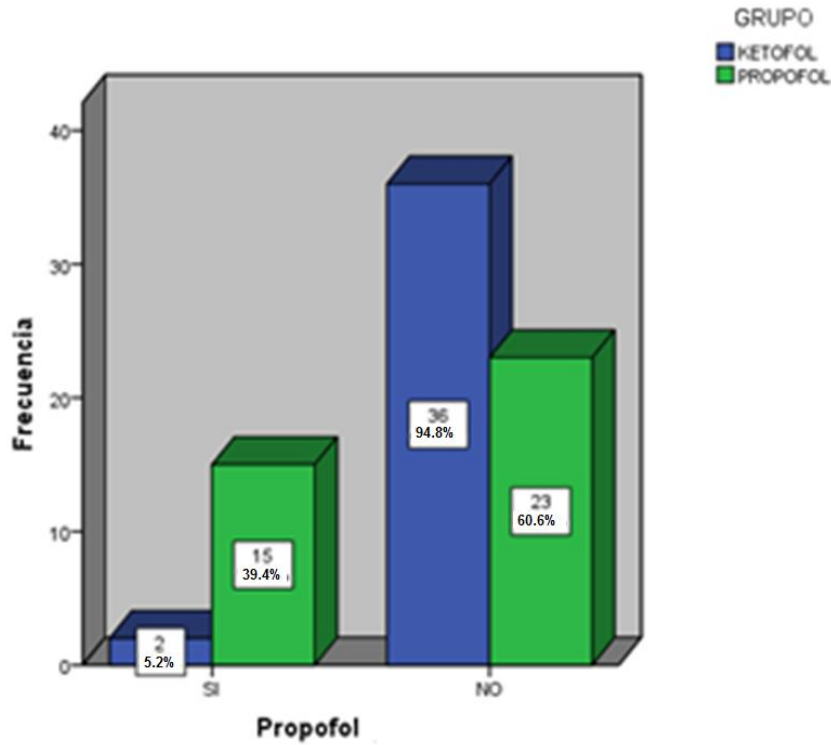


$P < .05$

GRÁFICA No. 11. Rescates: Fentanil (dosis)

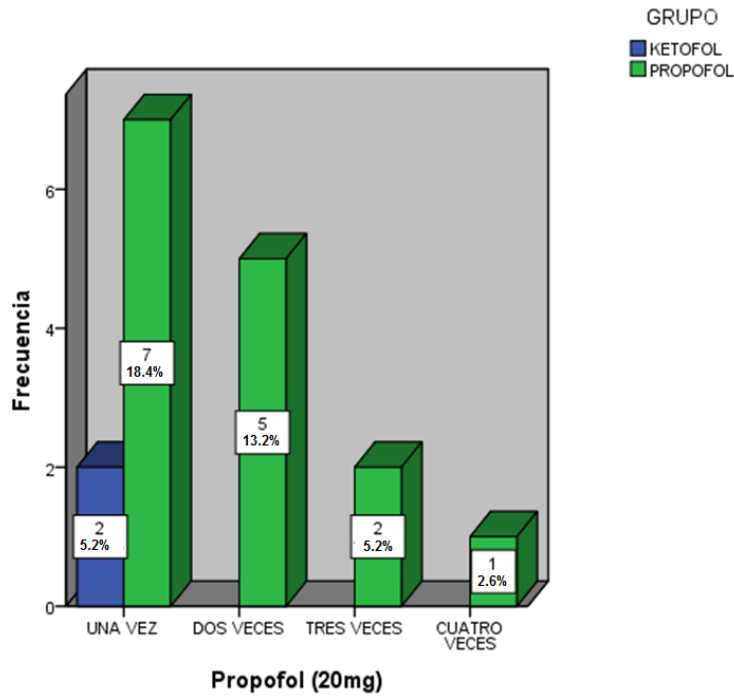


GRÁFICA No. 12. Rescates: Propofol.

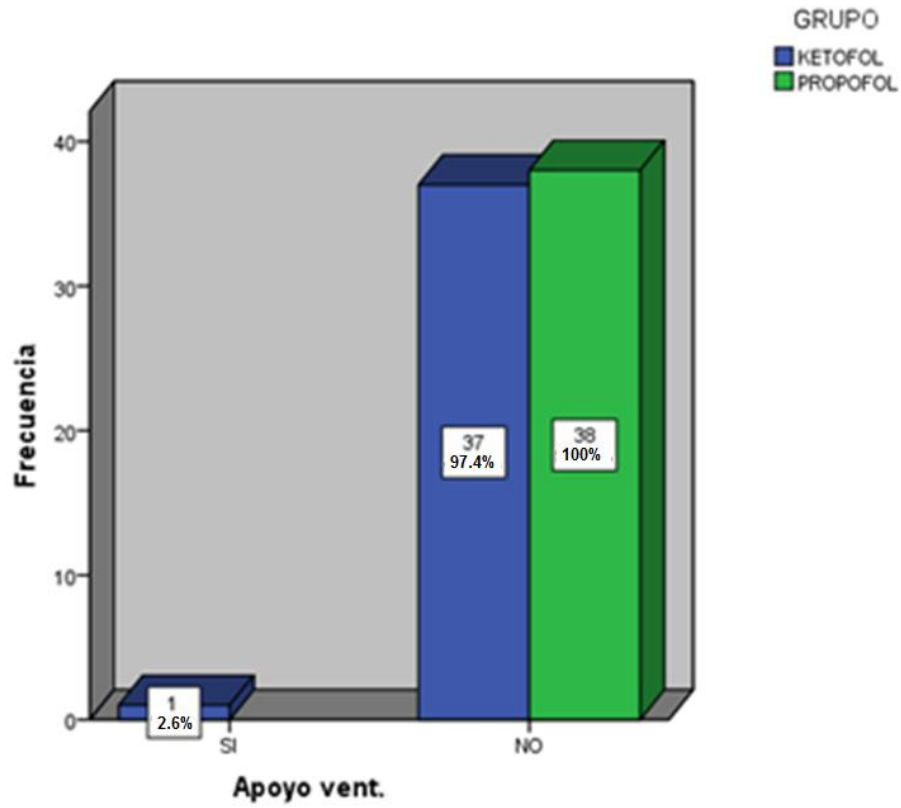


$P < .05$

GRÁFICA No. 13. Rescates: Propofol (dosis)



GRÁFICA No. 14. Rescates: Apoyo ventilatorio.



Sin significancia estadística

DISCUSIÓN:

El objetivo de este estudio fue comparar el efecto sedoanalgésico del ketofol (combinación de propofol y ketamina) contra propofol para sedoanalgesia con ventilación espontánea en pacientes sometidas a legrado uterino por aspiración, así como identificar la presencia de efectos de ambos fármacos y la necesidad de dosis de rescate en un total de 76 pacientes. Las características demográficas como edad y estado físico ASA fueron comparables en ambos grupos y aunque, si hubo diferencia significativa en el rango de edad, clínicamente no tiene importancia debido a que la farmacocinética y farmacodinamia son similares en ambos rangos de edad. Los signos vitales como presión arterial media, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno se mantuvieron estables durante el estudio, mostrando una diferencia estadísticamente significativa solamente en la presión arterial media mínima ($p=0.003$), demostrando que es capaz de mantener cifras tensionales similares a las basales, evitando la hipotensión provocada por el propofol, resultados comparables con los encontrados por Hosseinzadeh y cols; los cuales realizaron un estudio en el 2011 con 62 pacientes donde compararon la estabilidad hemodinámica de Ketamina+Propofol Vs Etomidato+Propofol en pacientes ancianos cardiopatas, sin encontrar diferencias significativas en presión arterial sistólica o diastólica, frecuencia cardiaca o saturación de oxígeno, con respecto de los signos basales. Elaine Victoria Willman y Gary Andolfatto también obtuvieron resultados similares en un estudio que realizaron en 114 pacientes durante el 2005 donde observaron los efectos del Ketofol en procedimientos ortopédicos realizados en el área de urgencias, en los cuales tampoco se presentaron cuadros de hipotensión secundaria a la administración del ketofol.

La duración de los procedimientos fue casi igual en los dos grupos, y aunque la cantidad de fármaco utilizado en los procedimientos fue similar en ambos grupos, debemos recordar que los pacientes del grupo del Propofol requirieron dosis extras de rescate tanto de propofol como de fentanil para mantener una sedoanalgesia adecuada. Mientras que en la recuperación postanestésica, ambos

grupos fueron similares en el tiempo de emersión, si hubo diferencia significativa en cuanto al Ramsay y Aldrete inmediatamente al emerger de la sedación (con $p=0.031$ y 0.002 respectivamente), pero sin importancia clínica ya que a los 15 minutos ambos grupos recibieron calificaciones similares en estas escalas. En cuanto a la comodidad del paciente no se encontraron diferencia entre grupos aunque algunas investigaciones como la de Khajavi y cols; publicada en el 2013, muestra una comodidad superior en los pacientes sometidos a colonoscopia bajo sedoanalgesia, cuando son manejados con Ketofol a comparación de los pacientes que fueron manejados con Propofol+Fentanil ($P=0.005$), en este estudio también se evaluaron signos vitales, nivel de sedación y presencia de náusea y vómito postoperatorio, sin encontrar diferencias significativas. Aunque en estudios como el de Akin y cols; donde incluyó 40 pacientes sometidos a biopsia endometrial bajo sedación con Fentanil+Propofol Vs Ketamina+Propofol publicado en el 2005, los pacientes presentaron una mayor satisfacción en el grupo del fentanil.

En cuanto a los efectos adversos, en ninguno de los grupos se presentaron agitación psicomotriz, alucinaciones, sialorrea o flebitis, mientras que el nistagmus tuvo una incidencia mayor en el grupo del Ketofol comparado con el grupo Propofol con una p de 0.012 , aunque clínicamente no se reflejó tal diferencia ya que el mareo se presentó en similar número de pacientes en ambos grupos. Dichos resultados son muy similares a los encontrados por Harsimran Singh y cols (enero, 2014); donde se compararon tres dosis diferentes de ketamina en 92 pacientes, para el manejo de analgesia anticipada en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica, donde se observó que de los 20 pacientes que recibieron dosis de 0.5mg/kg de Ketamina, hubo menor requerimiento de opioides postoperatorio con respecto del grupo control y en ninguno de ellos se presentaron episodios de náusea, vómito o alucinaciones.

También se evaluó la necesidad de rescate, en los pacientes que presentaron hipotensión, dolor, sedación insuficiente, bradicardia o apnea, siendo rescatadas

con dosis protocolizadas de efedrina, fentanil, propofol, atropina y ventilación con presión positiva respectivamente.

En cuanto a la necesidad de usar rescate con efedrina se observó que fue 10 veces menor en el grupo del Ketofol (2.6%) en comparación del grupo del Propofol (29%), gracias a que la ketamina estimula a nivel central la activación del sistema simpático por lo que se le considera útil en pacientes de bajo riesgo que requieren alto grado de actividad simpática para mantener la actividad cardiovascular; como es bien sabido este efecto simpaticomimético es dosis dependiente y al usar dosis subanestésicas en estos pacientes no se observaron cuadro de taquicardia o hipertensión, mas sin embargo fue lo suficientemente efectiva para evitar la hipotensión provocada por el propofol.

Con respecto a la necesidad de opioides para mantener una adecuada analgesia transoperatoria, los resultados fueron similares demostrando una disminución de hasta 10 veces la necesidad de rescates con fentanil (grupo del propofol 26.3% vs Ketofol 2.6%). Esta disminución en el requerimiento de analgésicos en el transoperatorio y postoperatoria se ha observado en un gran número de estudios como el de Harsimran Singh y cols (enero, 2014); antes mencionado, o el de Alok Kumar, concluyendo que la ketamina retardó el inicio de analgésicos postoperatorios, disminuyó el consumo de opioides, y brindó mayor satisfacción a los pacientes.

Pero donde se observó mayor diferencia fue en la capacidad para mantener niveles de sedación adecuados, disminuyendo la necesidad de dosis de rescate ($p=0.000$, ya que en el grupo del Propofol se rescató a 15 (39.4%) pacientes, y en 8 pacientes se les aplicó en más de una ocasión los rescates con propofol para mantener un nivel de sedación adecuado en comparación del grupo del Ketofol donde solo se rescató a 2 pacientes (5.2%) en una sola ocasión. Estos resultados concuerdan con los publicados en el 2012 por Gary Andolfatto y cols; en el estudio que realizó incluyendo a 284 pacientes sometidos a procedimientos realizados en el área de urgencias, donde se comparó la mezcla de Ketamina+Propofol Vs

Propofol solo, donde se demostró que los pacientes sedados con solo con propofol necesitaron de dosis repetidas y mayor cantidad de fármaco en relación con los pacientes sedados con Ketofol con una p de 0.001.

En conclusión, nuestro estudio demuestra que la mezcla de ketamina+ propofol (ketofol) es tan eficaz como el propofol para brindar sedoanalgesia con ventilación espontánea a las pacientes sometidas a legrado uterino por aspiración, con mayor estabilidad hemodinámica comparado con propofol, siendo menor la necesidad de dosis de rescate de vasopresor o analgésico opioide durante el transanestésico; así mismo, la incidencia de efectos secundarios fue similar en ambos grupos, presentando solamente significancia estadística la presencia de nistagmus, pero sin relevancia clínica.

CONCLUSION:

- El Propofol es eficaz en la sedoanalgesia con ventilación espontanea en pacientes sometidas a legrado uterino por aspiración, aunque provoca mayor hipotensión en comparación del Ketofol (Propofol+Ketamina).
- La mezcla de Ketamina+Propofol (Ketofol) a relación de 1:4, es eficaz para brindar sedoanalgesia con ventilación espontanea a las pacientes sometidas a legrado uterino por aspiración, proveyendo mayor estabilidad hemodinámica en las pacientes.
- La aparición nistagmus es mayor en los pacientes a los que se les administra Ketofol en comparación del propofol, pero la aparición de los demás efectos adversos es similar tanto para el Propofol como el Ketofol, siendo el más común el mareo y el más raro la apnea.
- La necesidad de medidas de rescate es menor en pacientes a los que se les administra Ketofol, disminuyendo hasta 10 veces la necesidad de vasopresores o analgésicos, y mantiene un nivel de sedoanalgesia más profundo en comparación del propofol a dosis equivalentes.

9. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA:

[1] GPC para el diagnostico y tratamiento del aborto espontáneo y tratamiento inicial de aborto recurrente, México, Secretaría de salud, 2008

[2] GPC para el diagnostico y tratamiento de la enfermedad trofoblástica gestacional, México; Secretaría de salud, 2009

[3] Riddle, John M. .Contraception and Abortion from the Ancient World to the Renaissance. Harvard University Press; Reprint edition (April 1994)

[4] Hey VM, Cowley DJ, Ganguli PC, Skinner LD, Ostick DG, Sharp DS. Gastrooesophageal reflux in late pregnancy. *Anaesthesia* 1977;32:372-7.

[5] Van Thiel DH, Gavalier JS, Joshi SN, Sara RK, Stremple J. Heartburn of pregnancy. *Gastroenterology* 1977;72(4 Pt 1):666-8.

[6] Birnbach DJ, Browne IM. Anesthesia for obstetrics. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005.p. 2337-8.

[7] Santos AC, Braverman FR, Finster M. Obstetric anesthesia. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editors. *Clinical Anesthesia*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006. p. 1178.

[8] Bartlett LA, Berg CJ, Shulman HB, et al. Risk factors for legal induced abortion-related mortality in the United States. *Obstet Gynecol* 2004;103:729-37.

[9] Ezri T, Szmuk P, Stein A, Konichezky S, Hagai T, Geva D. Peripartum general anaesthesia without tracheal intubation: incidence of aspiration pneumonia. *Anaesthesia* 2000;55:421-6.

[10] Domino EF, Chodoff P, Corssen G. Pharmacologic effects of CI-581. A new dissociative anesthetic in man. *Clin Pharmacol Ther* 1965;6: 279-91.

[11] Hong-Yi Zhou, Shao-Rui Chen, and Hui-Lin Pan. Targeting N-methyl-D-aspartate receptors for treatment of neuropathic pain. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011 May 1; 4(3): 379–388.

[12] Green SM, Krauss B. The semantics of ketamine. *Ann Emerg Med*. November 2000;36:480-482.]

[13] David Borsook. Ketamine and Chronic Pain—Going the Distance. *Pain*. 2009 October ; 145(3): 271–272.

[14] White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine—its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982;56:119-36.

[15] Green SM, Clark R, Hostetler MA, Cohen M, Carlson D, Rothrock SG. Inadvertent ketamine overdose in children: clinical manifestations and outcome. *Ann Emerg Med* 1999;34:492-7.

[16] Green SM, Clem KJ, Rothrock SG. Ketamine safety profile in the developing world: survey of practitioners. *Acad Emerg Med* 1996;3:598-604.

[17] Kumar A, Sharma D, Datta B. Addition of ketamine or dexmedetomidine to lignocaine in intravenous regional anesthesia: A randomized controlled study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2012 Oct;28(4):501-4.

[18] McGlone R, Fleet T, Durham S, Hollis S. A comparison of intramuscular ketamine with high dose intramuscular midazolam with and without intranasal flumazenil in children before suturing. *Emerg Med J* 2001;18:34-8.

[19] Petrack EM, Marx CM, Wright MS. Intramuscular ketamine is superior to meperidine, promethazine, and chlorpromazine for pediatric emergency department sedation. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:676-81.

[20] Krauss B, Green MG. Procedural sedation and analgesia in children. *Lancet* 2006; 367: 766–80.

[21] Bahn EL, Holt KR. Procedural sedation and analgesia: a review and new concepts. *Emerg Med Clin North Am* 2005;23:503-17.

[22] Green SM, Krauss B. Ketamine is a safe, effective, and appropriate technique for emergency department paediatric procedural sedation. *Emerg Med J* 2004;21:271-2.

[23] Duncan RA, Symington L, Thakore S. Sedation practice in a Scottish teaching hospital emergency department. *Emerg Med J* 2006;23:684-6.

[24] Mensour M, Pineau R, Sahai V, Michaud J. Emergency department procedural sedation and analgesia: A Canadian Community Effectiveness and Safety Study (ACCESS). *CJEM* 2006;8:94-9.

[25] Sacchetti A, Senula G, Strickland J, Dubin R. Procedural sedation in the community emergency department: initial results of the ProSCED Registry. *Acad Emerg Med* 2007;14:41-6.

[26] Strayer RJ, Nelson LS. Adverse events associated with ketamine for procedural sedation in adults. *Am J Emerg Med.* 2008 Nov;26(9):985-1028.

[27] Campbell G, Magee D, Kovacs J. Procedural sedation and analgesia in a Canadian adult tertiary care emergency department: a case series. *Can J Emerg Med* 2006;8:85-93.

[28] McCollum JS, Milligan RK, Dundee JW. The antiemetic action of propofol. *Anaesthesia*. 1988;43:239-240.

[29] Watcha MF, Simeon RM, White PF, et al. Effect of propofol on the incidence of postoperative vomiting after strabismus surgery in pediatric outpatients. *Anesthesiology*. 1991;75:2049.

[30] Hig CC Jr, McLeskey CH, Nahrwold ML, et al. Hemodynamic effects of propofol: data from over 25,000 patients. *Anesth Analg*. 1993;77:S21-S29.

[31] Claeys MA, Gepts E, Camu F. Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *Br J Anaesth*. 1988;60:3-9.

[32] Bassett KE, Anderson JL, Pribble CG, et al. Propofol for procedural sedation in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2003;42:773-782.

[33] Mohamed Daabiss, Medhat Elsherbiny, Rashed Al Otaibi. Assessment of different concentrations of Ketofol in procedural operations. *Saudi J. of Anaesthesia*, Vol 3, No. 1, April 2009.

[34] Frizelle HP, Duranteau J, Samii K. A comparison of propofol with a propofol-ketamine combination for sedation during spinal anesthesia. *Anesth Analg*. 1997;84:1318-1322.

[35] Singh R, Ghazanwy M, Vajifdar H. A randomized controlled trial to compare fentanyl-propofol and ketamine-propofol combination for procedural sedation and analgesia in laparoscopic tubal ligation. *Saudi J Anaesth*. 2013 Jan;7(1):24-8.

[36] Friedberg BL. Propofol-ketamine technique: dissociative anesthesia for office surgery (a 5-year review of 1264 cases). *Aesthetic Plast Surg*. 1999;23:70-75.

[37] Willman EV, Andolfatto G. A prospective evaluation of "ketofol" (ketamine/propofol combination) for procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 2007 Jan;49(1):23-30.

[38] Andolfatto G, Abu-Laban RB, Zed PJ, Staniforth SM, Stackhouse S, Moadebi S, Willman E. Ketamine-propofol combination (ketofol) versus propofol alone for emergency department procedural sedation and analgesia: a randomized double-blind trial. *Ann Emerg Med.* 2012 Jun;59(6):504-12.e1-2

[39]. Akin A, Guler G, Esmoglu A, et al. A comparison of fentanyl-propofol with a ketamine-propofol combination for sedation during endometrial biopsy. *J Clin Anesth.* 2005; 17:187-190.

[40] Arora S. Combining ketamine and propofol ("ketofol") for emergency department procedural sedation and analgesia: a review. *West J Emerg Med.* 2008 Jan;9(1):20-3.

[41] Firouzian A, Tabassomi F. Is ketamine-propofol mixture (ketofol) an appropriate alternative induction agent for electroconvulsive therapy? *Saudi J Anaesth.* 2013 Oct;7(4):476-7.

[42] Goh PK, Chiu CL, Wang CY, et al. Randomized double-blind comparison of ketamine-propofol, fentanyl-propofol and propofol saline on haemodynamics and laryngeal mask airway insertion conditions. *Anaesth Intensive Care.* 2005; 33:223-228.

[43] Green SM, Andolfatto G, Krauss B. Ketofol for procedural sedation? Pro and con. *Ann Emerg Med.* 2011 May;57(5):444-8.

[44] Garg K, Grewal G, Grewal A, Singh A, Mishra A, Nar AS, Bawa A. Hemodynamic responses with different dose of ketamine and propofol in day care gynecological surgeries. J Clin Diagn Res. 2013 Nov;7(11):2548-50.

[45] Khajavi M, Emami A, Etezadi F, Safari S, Sharifi A, Shariat Moharari R. Conscious Sedation and Analgesia in Colonoscopy: Ketamine/Propofol Combination has Superior Patient Satisfaction Versus Fentanyl/Propofol. Anesth Pain Med. 2013 Summer;3(1):208-13.

[46] Hosseinzadeh H, Eidy M, Golzari SE, Vasebi M. Hemodynamic Stability during Induction of Anesthesia in ElderlyPatients: Propofol + Ketamine versus Propofol + Etomidate. J Cardiovasc Thorac Res. 2013;5(2):51-4.

