

HOSPITAL GENERAL ZONA NORTE PUEBLA



BUAP

ANESTESIOLOGÍA

“COMPARACIÓN DE DOS MEZCLAS PROPOFOL-FENTANIL VS PROPOFOL-FENTANIL-KETAMINA DOSIS BAJA PARA LEGRADO UTERINO INSTRUMENTADO EN EL HOSPITAL GENERAL DE ZONA NORTE PUEBLA EN EL PERIODO DE NOVIEMBRE 2016 A SEPTIEMBRE DEL 2017”

*Tesis para obtener el Diploma de especialidades
en Anestesiología*

Presenta:

Dr. Florencio Flores Rivera

Asesor de tesis y metodología:

Dr. Alejandro Robles Campos



H. Puebla de Zaragoza Noviembre 2017.

AUTORIZACIÓN DE LA TESIS

Este trabajo fue realizado en el Hospital General Zona Norte de la Cd. De Puebla, bajo la dirección del Dr. Alejandro Robles Campos con el título de tesis: “COMPARACIÓN DE DOS MEZCLAS PROPOFOL-FENTANIL VS PROPOFOL-FENTANIL-KETAMINA A DOSIS BAJA PARA LEGRADO UTERINO INSTRUMENTADO EN EL HOSPITAL GENERAL ZONA NORTE PUEBLA.” Fue realizado por el Dr. Florencio Flores Rivera. Hago constar que he revisado el contenido científico y la estructura metodológica por lo que autorizamos su impresión.

ATENTAMENTE

Dr. Alejandro Robles Campos
Médico Anestesiólogo Del Hospital General De Zona Norte. Puebla.
HGZN “Bicentenario De La Independencia”
E-Mail: dralrc26@hotmail.com

Dr. Vicente De Paul Torres Pérez
Jefe De Enseñanza e Investigación
HGZN “Bicentenario De La Independencia”

Dra. Araceli Martínez López
Coordinadora De Posgrado
HGZN “Bicentenario De La Independencia”

DEDICATORIA

Al creador, mis padres, mis hermanos y toda mi familia, quien con su ayuda en todos los aspectos me han hecho seguir en el camino para poder llegar a este punto de mi carrera.

*Con su apoyo, ejemplo, dedicación y palabras de aliento nunca bajaron los brazos para que yo tampoco lo haga aun cuando todo parecía complicado.
Los amo.*

Florencio Flores Rivera

AGRADECIMIENTOS

Agradezco profundamente a mi asesor experto Dr. Alejandro Robles Campos. Gracias por su apoyo, orientación, paciencia, motivación, dedicación y entusiasmo que ha hecho de este trabajo se haya realizado.

Gracias a todos los compañeros residentes y médicos anesthesiologists con los que compartí experiencias que no se olvidaran, y por sus palabras de aliento así como su experiencia y conocimiento compartido, que al final los beneficiados serán nuestros pacientes.

Gracias a mis padres, hermanos y demás familia por estar conmigo y por apoyarme incondicionalmente en este camino de mi vida.

Gracias Chito hermano por estar conmigo y acompañarme en esta recta final, gracias por tu presencia cercana que me da ánimos de seguir y mejorar más, espero que en un futuro hagamos proyectos de vida para el bien de nuestras personas y nuestra familia.

ÍNDICE GENERAL

Resumen	1
Abstract	2
Introducción.	3
CAPÍTULO 1. PROPÓSITO Y ORGANIZACIÓN –MARCO TEÓRICO	
1.1. Antecedentes	4
1.2. Pregunta de la investigación	19
1.3. Objetivo General	19
1.4. Objetivos específicos	20
1.5. Justificación	20
CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA	
2.1 Tipo y diseño de la Investigación	21
2.2 Hipótesis	21
2.3 Desarrollo metodológico	21
2.4 Selección de la muestra	23
2.5 Recolección de datos	25
2.6 Análisis de datos y resultados	25
2.7 Discusión	28
CAPÍTULO 3. CONCLUSIONES	29
3.1 Limitaciones	29
3.2 Recomendaciones	29
Identificación de los autores	30
REFERENCIAS	31
ANEXOS	33

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La combinación propofol con Fentanil es una técnica muy usada para procedimientos de legrado uterino instrumentado (LUI), en este estudio comparamos la combinación de propofol-fentanil-Ketamina y determinamos su eficacia.

MÉTODO: Este estudio cuasi-experimental, prospectivo y aleatorizado que incluyó a 68 pacientes mujeres sometidas a LUI con el diagnóstico de aborto incompleto. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos: fentanil 1.5 mcg/kg - propofol 1 mg/kg (grupo A n = 34) y fentanil 1 mcg/kg - ketamina 0.3 mg/kg - propofol 1 mg/kg (grupo B n = 34). El nivel de sedación se evaluó con escala de Ramsay. Las puntuaciones Ramsay de los pacientes se mantuvieron en 4-6 con dosis subsecuente propofol de 0,5mg/kg hasta llegar a dicho objetivo. Se registraron la frecuencia cardíaca (FC), la presión arterial media (PAM), presencia de apnea, náuseas o vómito y Ramsay. Se utilizó escala de Aldrete para la evaluación de la recuperación postoperatoria, y el tiempo transcurrido hasta la puntuación de 10 en dicha escala. Se registró dosis total de propofol, tiempo de procedimiento, efectos secundarios.

RESULTADOS: Los valores medios de FC y PAM del grupo A fueron menores que los del grupo B, durante el registro. En la escala Ramsay fueron significativamente más altos en el grupo B. La dosis total de propofol fue significativamente mayor en el grupo A. El tiempo de recuperación del Grupo B fue significativamente más largo que el del Grupo A ($p < 0,05$). Las náuseas, vómitos, bradicardia y apnea fueron más frecuentes en el grupo A.

CONCLUSIONES: La combinación propofol-fentanil-ketanina dosis bajas proporciona una mejor estabilidad cardiovascular, respiratoria y una mejor calidad de la sedación que el propofol-fentanil.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The combination propofol with Fentanyl is a technique widely used for procedures of instrumented uterine curettage (LUI), in this study we compare the combination of Propofol-fentanyl-Ketamine and determine its effectiveness.

METHOD: This prospective randomized study that included 68 female patients undergoing LUI with the diagnosis of incomplete abortion. Patients were randomly assigned to one of two groups: fentanyl 1.5 mcg/kg - propofol 1 mg/kg (group A n = 34) and fentanyl 1 mcg/kg - ketamine 0.3 mg/kg - propofol 1 mg/kg (group B n = 34). The level of sedation was evaluated with the Ramsay scale. The Ramsay scores of the patients were maintained at 4-6 with a subsequent dose of propofol of 0.5mg/kg until the target was reached. Heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), presence of apnea, nausea or vomiting and Ramsay were recorded. The Aldrete scale was used for the evaluation of the postoperative recovery, and the time elapsed until the score of 10 on that scale. Total dose of propofol, time of procedure, side effects was recorded.

RESULTS: The mean values of FC and MAP of group A were lower than those of group B, during the record. On the Ramsay scale they were significantly higher in group B. The total dose of propofol was significantly higher in group A. The recovery time of Group B was significantly longer than that of Group A ($p < 0.05$). Nausea, vomiting, bradycardia and apnea were more frequent in group A.

CONCLUSIONS: The low dose propofol-fentanyl-ketanin combination provides better cardiovascular, respiratory stability and better sedation quality than propofol-fentanyl.

INTRODUCCIÓN

La presente tesis tiene como objetivo evaluar la eficacia de dos mezclas propofol-fentanil vs propofol-fentanil-ketamina dosis baja para legrado uterino instrumentado. Los pacientes seleccionados con previo consentimiento informado en el Hospital General Zona Norte Puebla en el periodo de noviembre 2016 a septiembre del 2017. Este trabajo también tiene el objetivo de demostrar que con el uso de la mezcla de tres fármacos a dosis bajas se consigue mayor beneficio respecto a estabilidad cardiovascular en los pacientes que se les realiza legrado uterino instrumentado ya que al usar dos fármacos se requieren dosis más altas para mantener una sedo/analgesia óptima para procedimientos quirúrgicos cortos como es la combinación de propofol y fentanil aumentando sus efectos adversos indeseables y aumentando las morbimortalidad del paciente. El trabajo se realizó por la inquietud de dar una mejor atención y disminuir los efectos adversos que se llegan a presentar en pacientes sometidas a dicho procedimiento motivado por literatura científica publicada que sustenta evidencia que a la adición de dosis sub-anestésicas de ketamina a un hipnótico como lo es el propofol se disminuyen los efectos adversos indeseables al usar menor dosis subsecuente –principalmente ventilatorios- obteniendo mejor estabilidad cardiovascular y respiratoria entre otros beneficios. Respecto al uso de fentanil se sabe bien que sus efectos indeseables principalmente depresión respiratoria están ligados a un uso mayor de dosis por kilo de peso, por lo que en realizo un disminución de la misma para disminuir dichos efectos en este estudio. Son escasos los estudios que comparan una sedo/analgesia multimodal con tres fármacos como la combinación de tres anestésicos a dosis de sedación y analgesia usados en este estudio, aunque son fármacos usados cotidianamente en el ejercicio de la anestesia no son comúnmente mezclados como se presenta en este estudio refiriéndonos a propofol-fentanil-ketamina.

Las fuentes bibliográficas se obtuvieron principalmente en publicaciones indexadas de publicaciones científicas médicas vigentes.

CAPÍTULO 1. PROPÓSITO Y ORGANIZACIÓN

MARCO TEÓRICO

1.1. ANTECEDENTES

La dilatación y el legrado uterino es un procedimiento quirúrgico que se realiza con frecuencia en obstetricia y ginecología. Se utiliza en el tratamiento del primer y segundo trimestres en el aborto involuntario, así como para la interrupción del embarazo. ¹

Aborto es cuando una mujer embarazada pierde a su bebé y no sería capaz de sobrevivir fuera del útero, es decir, antes de las 24 semanas de gestación. Aproximadamente el 85% de los abortos incompletos ocurren antes de la 12ª semana de embarazo. ²

El aborto espontáneo en el primer trimestre es un evento común, alrededor del 25% de todas las mujeres lo presenta en su vida reproductiva. La gran mayoría de los abortos espontáneos del primer trimestre son eventos esporádicos, la mitad de los cuales son debidos por anomalías citogenéticas, es decir, anomalías numéricas o estructurales anomalías cromosómicas y mosaicismo como se demostró por técnicas clásicas. Las tasas de incidencia varían ampliamente: del 1- 10% para las mujeres de 20 a 24 años de edad y 90-100% para aquellos entre 45 y 50 años de edad. ³

Durante el proceso de expulsión - es decir, el aborto espontáneo real o el aborto espontáneo el sangrado vaginal aumenta y presenta salida de coágulos sanguíneos. El cuello se dilata gradualmente para permitir el paso del embarazo no vital. ³

En el caso de un aborto incompleto, cuando una porción del saco gestacional se mantiene en el útero, la presencia de dolor de tipo cólico y sangrado excesivo indica la necesidad de evacuación quirúrgica, en lugar de otras recomendaciones. ²⁻³

En la actualidad existen tres opciones de tratamiento utilizado en el manejo de abortos involuntarios del primer trimestre: expectante, quirúrgica y médica. ³

Para realizar una evacuación quirúrgica del aborto incompleto, muchos utilizan técnicas anestésicas incluyendo anestesia general, sedo/analgesia, bloqueo regional y paracervical. ²⁻⁵

Anestesia general

Es una pérdida de conciencia inducida por fármacos durante la cual los pacientes no son excitables, ni siquiera por estimulación dolorosa. La capacidad de mantener la función ventilatoria a menudo se ve afectada. Pacientes a menudo requieren asistencia para mantener una vía aérea permeable, y la ventilación con presión positiva puede ser necesaria debido a depresión de la ventilación espontánea. ²

La anestesia general puede ser proporcionada con agentes halógenos inhalatorios (por ejemplo, sevoflurano), agentes intravenosos como, propofol o combinaciones de estos y puede ser suplementado o equilibrado con otros fármacos intravenosos como opioides o benzodiazepinas.

Varios procedimientos obstétricos y ginecológicos están actualmente se están realizando bajo bloqueo nervioso regional incluyendo dilatación la cervical. Y la evacuación uterina.

Otras técnicas neuraxiales regionales (espinal y epidural) son menos utilizados para procedimientos cortos.

La sedo/analgesia comprenden un continuo de estados que de sedación mínima (ansiolisis) hasta la anestesia general. Es difícil establecer un límite exacto entre ellos. ²

Se define como la administración de agentes con efectos sedativos o disociativas que facilitan la realización de procedimientos dolorosos, asegurando seguridad y comodidad para el paciente. ²⁻⁶

Escalas de sedación

El uso exitoso de sedación/analgesia depende del cumplimiento de determinados criterios de valoración relacionados con el paciente, a saber, hipnosis/inconsciencia, analgesia, amnesia y ansiolisis.

La evaluación subjetiva de la sedación ha empleado escalas tales como la escala de Ramsay, la escala de Ramsay modificada, la escala de agitación-sedación de Richmond, la escala de observador evaluación de la alerta/sedación, y escala analógica visual (VAS). ⁶

Escala de Ramsay	
1	Paciente ansioso y agitado
2	Paciente colaborador, orientado y tranquilo
3	Paciente dormido que obedece órdenes
4	Paciente dormido, con respuesta a estímulos auditivos intensos
5	Paciente dormido, con respuesta mínima a estímulos
6	Paciente dormido, sin respuesta

Fuente: Ramsay MA et al.²⁰

Se recomiendan las siguientes normas de monitoreo en sedo/analgesia.

Recomendación por experiencia de autores:

- (1) ECG continuo.
- (2) Oximetría de pulso continúa.
- (3) Presión arterial no invasiva cada 5 min.
- (4) Medida para ventilación (capnografía / impedancia monitorización).
- (5) Monitorización de la temperatura del cuerpo central (opcional en casos con posibles fluctuaciones).⁶

Los pacientes todavía encuentran el legrado quirúrgico sumamente incómodo y podría afectar el estado psicológico materno. Y en la actualidad no hay consenso sobre el método o la técnica para obtener mejores resultados para las mujeres.²

FENTANIL

El fentanil se ha convertido en uno de los opioides más importantes en el tratamiento del dolor, ya que está disponible para la administración intravenosa, transdérmica, y transmucosa. Su flexibilidad, potencia, familiaridad y características físicas explican por qué se ha vuelto tan valiosa para los médicos el manejo del dolor en todo el mundo.

Fentanil, una opioide con receptor μ estimulante sintético potente, se sintetizó por primera vez por el Dr. Paul Janssen y la Compañía Janssen de Beerse, Bélgica, en diciembre de 1960.⁷⁻⁸

El fármaco fue utilizado clínicamente por primera vez como un analgésico intravenoso en Europa en 1963 y en 1968 en los Estados Unidos (como componente de Innovar) y desde entonces se ha convertido en uno de los analgésicos opioides más importantes y de uso frecuente en el mundo. ⁸

Propiedades físicas y químicas de fentanil

Fentanil, N- (1-fenetil-4-piperidil) propionanilida, está estructuralmente relacionada con la meperidina. Comercialmente, el fentanil se formula como un citrato, disponible en un polvo cristalino soluble en agua, blanco que no requiere conservantes. Tiene un peso molecular de 528,29 y un punto de fusión de 148,5 a 150 °C. Cada mililitro de solución acuosa contiene una base de 0,05 mg de fentanil (0,0785 mg del citrato).⁸

El logaritmo negativo de la constante de ionización de ácido de fentanil (pKa) es 8,43. A pH fisiológico, 8,5% del compuesto es ionizado en el plasma y 84% se une a los eritrocitos, α 1-ácido glicoproteína, y albúmina de plasma. El coeficiente de partición octanol-agua a pH fisiológico es 816 para el fentanil en comparación con 1,4 para la morfina. Por lo tanto, el fentanil es altamente lipofílico, mientras que la morfina es hidrófilo. Multiplicando este coeficiente de partición por la fracción libre de plasma se obtiene un potencial relativo para entrar en el sistema nervioso central que es aproximadamente 133 veces más grande que la de la morfina. ⁸

La configuración óptima molecular de fentanil aumenta su potencia. El fentanil es de 100 a 300 veces más potente que la morfina por dosis, dependiendo de la especie animal. Esta mayor potencia de la dosis permite una concentración sanguínea terapéutica baja de aproximadamente 0,6 a 3 ng / ml para la analgesia. Esto, a su vez, requiere un método sensible de ensayo. ⁸

El fentanil tiene tanto alta solubilidad en lípidos y un patrón de redistribución rápida y extensa, por lo que es un agente ideal para evaluar los sistemas de administración de fármacos y vías de administración distintas de las vías parenterales tradicionales. En consecuencia, se ha administrado por vía intramuscular, intravenosa (inyección de bolo, infusión, analgesia controlada por el paciente), neuroaxial (epidural, intratecal), transdérmica, transmucosal (oral o intranasal), y por inhalación. ⁸

Farmacología del fentanil

El fentanil es un opiáceo estimulador del receptor μ completamente sintético. Fue el primero de la familia de los opioides fentanil que algo más tarde incluyeron sufentanilo, alfentanilo, y remifentanilo para pacientes humanos y carfentanilo y thiofentanil aprobados para los animales salvajes. El inicio acción del fentanil de y sus concentraciones plasmáticas máximas dependen de la dosis utilizada y el método de entrega. Analgesia puede ocurrir tan pronto como 1 a 2 minutos después

de la administración intravenosa de fentanil, mientras que la mayoría de los sistemas de suministro transmucosa bucal producen analgesia en 10 a 15 minutos. En contraste, sublingual e intranasal sprays de fentanil puede producir analgesia en 5 a 10 minutos o antes. Las concentraciones plasmáticas de fentanil no alcanzan un pico ni se estabilizan sino hasta 8 a 16 horas después en el caso de la aplicación de un parche transdérmico de fentanil. ⁸

Analgesia significativa puede ocurrir con las concentraciones plasmáticas de fentanil tan bajas como 0,2 a 1,2 ng/ml en pacientes opioides y, a menudo a concentraciones sólo ligeramente superior en algunos pacientes. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de fentanil pueden necesitar ser mucho más alto en algunos otros pacientes tolerantes a opioides. Duración de la acción del fentanil por lo general dura de 2 a 4 horas después de la administración intravenosa o transmucosal, pero en el caso de los parches los niveles en sangre de fentanil cae bastante lentamente después de la retirada del parche transdérmico debido a la absorción de fármaco depositado en la piel continúa durante algún tiempo. La vida media de la disminución en los niveles plasmáticos de fentanil después de la retirada del parche es alta ($17 \pm 2,3$ h).

Fentanil, como la morfina, meperidina, oxicodona y otros, produce las acciones habituales μ opioides del sistema nervioso central tales como fatiga, sedación, náuseas, vómitos, mareos, depresión respiratoria (que conduce a la apnea en dosis más altas), bradicardia (secundaria a la acción en el centro vagal), y pérdida del conocimiento/anestesia en dosis más altas, independientemente de la forma de administración. El tórax leñoso se puede ver después de la administración intravenosa y se relaciona con la dosis y la velocidad de administración y de vez en cuando se ha encontrado en dosis bajas como 50 mcg administrados por vía intravenosa. Los autores no son consistentes en la información de presentación del tórax leñoso que se llega a presentar después de la administración bucal, sublingual, intranasal, o la administración de fentani transdérmico en cualquier dosis. ⁸

Aunque el estreñimiento se produce después de fentanil con independencia de cómo se da la droga, se informa a ser menos frecuente que después de la morfina, como es el prurito. Algunos han sugerido que estas ventajas pueden deberse al hecho de que el fentanil no causa aumentos en la histamina plasmática, en contraste con la morfina, la meperidina y la mayor parte de los opioides estimuladores del receptor μ no fentanilo.

El fentanil se metaboliza casi exclusivamente en el hígado para norfentanilo, hydroxypropionyl-fentanilo, y hydroxypropionyl-norfentanilo. La actividad farmacológica de los metabolitos de fentanil es desconocida, pero se cree que es mínima. Menos de 10% de fentanil se excreta sin cambios por el riñón. El aclaramiento corporal total de fentanil es alta, de entre 8 y 21 ml por kg^{-1} por min^{-1} , y se aproxima al de flujo de sangre del hígado, lo que refleja la alta relación de extracción hepática. La solubilidad en lípidos de alta de fentanil contribuye a un gran volumen de distribución (3.2 a 5.6 l / kg). ⁸

Efectos secundarios

Depresión respiratoria inducida por Fentanil se ha medido principalmente mediante la evaluación de la respuesta ventilatoria a dióxido de carbono usando la técnica reinspiración de dióxido de carbono. Aunque una respuesta dióxido de carbono alterada puede indicar la depresión de control respiratorio central, este enfoque puede ser poco práctico en los pacientes después de la operación porque se basa en la cooperación del paciente y se ve afectada significativamente por el estado de alerta y la excitación, condiciones que tienden a variar entre pacientes. La medición continua de la ventilación tanto, es preferible, en particular para detectar la ocurrencia de apnea, hipopnea, frecuencia respiratoria lenta, o hipoxemia, el desarrollo de los cuales no serán detectados por medición discreta. ⁷

Los efectos adversos son evidentes con todos los modos de administración. El prurito, retención urinaria, náuseas y vómitos son comunes, y todos los pacientes que recibieron fentanil para la analgesia postoperatoria requieren la supervisión vigilante para detectar y tratar efectos respiratorios. Las nuevas modalidades experimentales, especialmente aplicación iontoforética y la administración transmucosa, presentan oportunidades prometedoras para la analgesia postoperatoria. ⁷

PROPOFOL

Desde su introducción en los años setenta, el propofol se ha convertido en el hipnótico i.v. más utilizado hoy en día. Imperial Chemical Industries desarrolló este fármaco en el Reino Unido como ICI 35868 a partir de los estudios sobre las propiedades sedantes de los derivados fenólicos en ratones. La disolución original de propofol se comercializó en 1977. Posteriormente, se retiró del mercado debido a la aparición de reacciones anafilácticas y se sustituyó por una nueva fórmula en emulsión de una mezcla de aceite de soja y propofol en agua, la cual se introdujo de nuevo en 1986. El propofol está indicado en la inducción y el mantenimiento de la anestesia y la sedación tanto dentro como fuera del quirófano.

El propofol pertenece a un grupo de alquifenoles de interés por su acción hipnótica en animales. ⁹

PROPOFOL (2,6-diisopropilfenol) es un anestésico intravenoso insoluble en agua que está disponible como una emulsión de lípidos de aceite en agua con 10% de aceite de soja. ¹⁰

Es una molécula lipofílica con alta afinidad a las proteínas plasmáticas y penetración en eritrocitos. ¹¹

El propofol presenta un pH 7 y un aspecto blanquecino lechoso ligeramente viscoso debido a la presencia de pequeñas gotas lipídicas en la disolución. ⁹

Metabolismo es en gran medida hepática y la eliminación de conjugado metabolitos se produce a través de la orina. ¹¹

El propofol se elimina por conjugación hepática a metabolitos que son excretados por el riñón, con un metabolismo de 25 a 50 mg / kg por minuto en un adulto de 70 kg. ¹²

El propofol sufre una reacción de oxidación a 1,4-diisopropil quinol en el hígado. Ambas moléculas se conjugan con ácido glucurónico para dar lugar a propofol-1-glucurónido, quinol-1-glucurónido y quinol-4-glucurónido, los cuales pueden excretarse por vía renal. Tras recibir anestesia con propofol durante 2,5 h, los pacientes excretan el fármaco y sus metabolitos a lo largo de más de 60 h. Una proporción inferior al 1% de propofol se excreta inalterado a través de la orina y tan solo un 2% lo hace a través de las heces. Se cree que sus metabolitos son inactivos. Dado que el aclaramiento de propofol (< 1,5 l/min) supera la irrigación hepática, podría darse un metabolismo extrahepático o extrarrenal. ⁹

Efectos en el sistema nervioso central el propofol lleva a cabo su acción hipnótica fundamentalmente mediante la potenciación de la corriente de cloro inducida por el ácido g-aminobutírico (GABA) a través de su unión a la subunidad b del receptor de GABA A. Los sitios de las subunidades b 1, b 2 y b 3 de los dominios transmembranosos desempeñan un papel clave en la acción hipnótica del propofol. La subunidad a y los subtipos de la subunidad g 2 intervienen, igualmente, en la modulación de los efectos de este compuesto en el receptor de GABA. Los efectos del propofol se dividen en directos e indirectos. El fármaco tiene un efecto indirecto a través de la potenciación de la activación de canales iónicos mediada por GABA, lo que desvía la relación concentración-respuesta hacia la izquierda. Asimismo, se cree que las concentraciones más altas de propofol activarían de manera directa los canales asociados a los receptores de GABA A. No se conocen con detalle el mecanismo ni la localización exactos de los cambios asociados a la transición del estado de consciencia al de pérdida de conocimiento. ⁹

Aunque la respuesta individual del paciente variará, el sedante los efectos del propofol son típicamente dependientes de la dosis. La sedación clínica suele estar dentro de los 30 segundos desde la inyección. La semivida para el equilibrio sangre-cerebro de propofol es aproximadamente 1 a 3 minutos, y los efectos clínicos persisten en 6 minutos. La duración total de la sedación depende sobre la cantidad y el momento de la dosificación inicial y repetida. Los niveles plasmáticos de propofol disminuyen rápidamente después de la administración tanto de rápida distribución como de alta depuración metabólica. La distribución representa aproximadamente la mitad del nivel sérico disminución después de un bolo de propofol. A medida que los tejidos del cuerpo se equilibran con el plasma y se saturan, la distribución de los el propofol sérico se retrasa. ¹²

Las dosis estándar de propofol utilizadas por los anestesiólogos para inducir La anestesia general es de 2,0 a 2,5 mg / kg por vía intravenosa en adultos y 2,5 a 3,5

mg/kg por vía intravenosa en niños. En contraste, Las dosis más comunes estudiadas en el departamento de emergencias son bolo de 1,0 mg/kg, seguido de 0,5 mg/kg cada 3 minutos como necesarios para lograr o mantener la sedación (lo mismo en Niños). Dosis superiores a 1,0 mg/kg parecen estar asociadas con mayores tasas de depresión respiratorias.

Dosificación para pacientes no intubados, una dosis inicial en bolo de 1 mg/kg, seguido de 0,5 mg/kg cada 3 minutos según sea necesario, parece ser segura y efectiva para adultos y niños.

El propofol no es un analgésico y sólo sirve como sedante y amnésico la importancia clínica del dolor durante el procedimiento que el paciente experimenta pero no puede recordar más tarde sigue siendo poco claro. La amnesia dura un promedio de 15,7 minutos en adultos que recibieron 1mg/kg de propofol seguido de 0,5 mg/kg hasta la sedación. Se han observado tasas bajas de dolor o recuerdos en departamentos de emergencias con propofol (10% a 12%), aunque los pacientes en estos estudios recibieron analgésicos narcóticos antes del inicio de su procedimiento.¹²

Los medicamentos utilizados para la analgesia tienen semividas que son significativamente más largo que la redistribución inicial de 2 a 4 minutos media de vida del propofol, haciendo la administración concurrente innecesaria.

Como con toda sedación moderada y profunda, los pacientes que reciben propofol deben ser monitoreados continuamente para evaluar la conciencia y para identificar los primeros signos de hipotensión, bradicardia, apnea, obstrucción de las vías respiratorias o hipoventilación. Las vías respiratorias del paciente deben observarse en todo momento hasta que el paciente se haya recuperado. Los pacientes que requieren ventanas quirúrgicas deben idealmente tenerlos posicionado de tal manera que el movimiento del pecho de la respiración todavía se puede observar. Tanto la monitorización mecánica como la visualización directa son necesarias para detectar todos los cambios en el esfuerzo respiratorio o el nivel de conciencia del paciente. La oximetría de pulso continua es una modalidad de monitoreo de rutina para todas las sedaciones (incluyendo propofol) y detectar hipoxemia asociada con hipoventilación, apnea u obstrucción de la vía aérea.

Durante la sedación con propofol el uso de oxígeno suplementario durante la sedación es una práctica común. El beneficio es que las reservas de oxígeno mejoradas permiten un período más largo de oxigenación normal en el caso de apnea o depresión respiratoria. El beneficio es que las reservas de oxígeno permiten un período más largo de oxigenación el evento de apnea o depresión respiratoria.

Posibles eventos adversos asociados con el uso de propofol Incluyen la falta de sedación adecuada; sobredimensionamiento, hipoxemia, depresión respiratoria, incluyendo hipoventilación, obstrucción aérea, apnea, paro respiratorio, inestabilidad hemodinámica, náusea, emesis y dolor con la inyección.¹²

La frecuencia de eventos adversos, como hipoxemia, apnea, obstrucción de las vías aéreas, eventos cardiovasculares, y emesis, relacionados con sedantes moderados y profundos se presentan menos del 5% de las sedaciones de pacientes, incluidas las del propofol. Estos eventos han sido fácilmente manejadas con una breve intervención por ejemplo, oxígeno suplementario, empuje de mandíbula, ventilación

asistida y administración líquido intravenoso) y no han sido caracterizados como Intervenciones más extensas o incurrir en graves secuelas.

La frecuencia y el tipo de eventos respiratorios adversos atribuidos al uso de propofol de ED en adultos han sido Informado en niños. El uso de la ayuda ventilación con bolsa valve mask se ha descrito para que se produzca solo en el 3,0% Al 9,4% de los pacientes.

La hipotensión transitoria es una respuesta esperada de un propofol en bolus y puede ser pronunciado en pacientes con volúmenes intravasculares bajos. Miner et al observaron la presión arterial disminuye de 17.1% después de propofol en pacientes con una enfermedad subyacente sustancial. La disminución media de la presión arterial sistólica de 21 mmHg y 10,5 mm Hg en niños se encontraron en los estudios de Bassett et al y Guenther et al. En una serie reciente, Burton et al observaron que sólo el 3,5% de 792 pacientes con propofol de ED experimentaron disminuciones de la presión arterial de más del 20%, y cada una de estas ocurrencias se resolvieron con rapidez y sin secuelas.

El dolor en el sitio de inyección con propofol es infrecuente en ED (2% a 20%). Estrategias para mitigar tales molestias han sido reportadas en nuestro entorno. El recuerdo postprocedimiento del dolor por inyección ha sido encontrado en hasta el 70% de los pacientes postoperatorios.¹²

Ketamina

Desde la síntesis y el descubrimiento de sus propiedades analgésicas de acción rápida en los años sesenta, el compuesto CI581, más tarde conocido como ketamina, fue rápidamente adoptado para uso clínico y militar.

Se convirtió en un analgésico popular ya que los soldados podían administrar rápida y fácilmente ketamina entre sí sin necesidad de atención médica para obtener ayuda. Rápidamente tomó el lugar de las actuales intervenciones farmacológicas para el dolor ya que los fármacos prominentes en el momento, la fenciclidina y los opiáceos, llevaba consigo graves efectos psicotomiméticos y pasivos por adicción. Además, la tolerancia a los opioides planteaba una importante impedancia clínica para el manejo del dolor crónico.

La ketamina, un derivado de la fenciclidina, ejerce sus efectos terapéuticos mediante bloqueo reversible de la actividad de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). La hiperactividad NMDA es el mecanismo subyacente de sensibilización a los estímulos nocivos y la falta de respuesta de los opioides.

Una revisión de la investigación contemporánea ha proporcionado pruebas convincentes de una gama versátil de cambios biológicos y fisiológicos que resultan de la exposición a ketamina. Además de los efectos anestésicos analgésicos y anestésicos generales bien establecidos, varias líneas de evidencia preclínica y clínica sugieren que la ketamina también puede exhibir una propiedad antidepresiva de acción rápida y reducir la suicidabilidad dentro de las horas posteriores a la administración.¹³

La ketamina es un antagonista del receptor N-metil-d-aspartato (NMDA) que, a dosis anestésica $\geq 1,0$ mg/kg intravenoso, tiene amplios efectos en el sistema nervioso central que causan un estado anestésico disociativo.

Desde la década de 1980, las investigaciones han revelado un papel crítico del receptor NMDA en el procesamiento del dolor y la ketamina ha recibido un considerable interés como analgésico. En dosis sub-anestésicas ($\leq 0,3$ mg / kg IV), la ketamina posee propiedades analgésicas mediadas centralmente con efectos mínimos sobre la conciencia y la cognición. Numerosos estudios clínicos apoyan el papel de la ketamina sub-anestésica como un analgésico, particularmente para el dolor agudo en el contexto perioperatorio. ¹⁴

Mecanismo

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador en el sistema nervioso central de los mamíferos. Se han identificado al menos dos clases principales de receptores de glutamato ionotrópicos: los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), y los receptores no NMDA o alfa-amino-3- Hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico (AMPA). El receptor NMDA es un receptor neurotransmisor único en que la activación del canal requiere la unión de glutamato y la glicina coagonista. El canal se bloquea de forma dependiente del voltaje por concentraciones fisiológicas de Mg^{2-} y calcio-dependiente y calcio-independiente de las formas de inactivación. Se cree que los receptores para NMDA desempeñan un papel fundamental en diversas funciones fisiológicas, incluyendo la plasticidad sináptica y el desarrollo neuronal. Además, los receptores NMDA pueden contribuir a procesos patológicos tales como convulsiones, muerte neuronal relacionada con isquemia y varias enfermedades neurodegenerativas.

La ketamina (2-O-clorofenil-2-metilamino ciclohexanona) bloquea los receptores NMDA y se piensa que esta acción contribuye a las potentes propiedades anestésicas y analgésicas de la ketamina. ¹⁴

Efectos fisiológicos

La ketamina es bien conocida por causar efectos psicomiméticos como alucinaciones, sensaciones fuera del cuerpo, sueños vívidos y disforia. La incidencia de efectos psicomiméticos es dependiente de la dosis y cuando se administra a dosis anestésicas sin benzodiazepinas u otros agentes hipnóticos/amnésicos, probablemente causará estos problemas. Los pacientes que reciben ketamina a dosis sub-anestésico también están en riesgo de efectos psicomiméticos. Dos grandes revisiones sistemáticas de ketamina dosis sub-anestésica perioperatoria informaron una incidencia 7,4% de los efectos psicomiméticos comparación con 3.7-5% en los grupos de placebo. El riesgo de efectos psicomiméticos aumenta con la dosis de ketamina aunque no hay datos firmes a sugieren que existe una dosis "cut-off". La experiencia clínica sugiere que una dosis en bolo de <0.5 m/kg típicamente no causa trastornos psicomiméticos importantes. Los estudios con infusiones de ketamina de 24-72 h en hospitales muestran que las infusiones de 0,12-0,2 mg/kg/h no tienen una incidencia incrementada de efectos psicomiméticos.

La ketamina puede reactivar la psicosis en pacientes esquizofrénicos incluso a dosis sub-anestésicas tan bajas como 0,3 mg/kg. No se sabe si otras enfermedades psiquiátricas predisponen a efectos secundarios psicomiméticos. La psicosis fue un criterio explícito de exclusión en algunos, pero no en todos, de los estudios clínicos sobre la ketamina sub-anestésica, y no hay datos suficientes para aclarar su impacto en pacientes con trastornos psicóticos.¹⁵

La ketamina proporciona un estado de anestesia totalmente diferente en comparación con otros fármacos anestésicos (barbitúricos, propofol, benzodiazepinas, anestésicos volátiles halogenados, etc.), la llamada "anestesia disociativa". Este es un estado cataleptico en el cual los ojos permanecen abiertos, con un nistagmo típico y conservación de los reflejos laríngeos, corneales y papilares. También se observan hipertonia muscular y movimientos. La profundidad de la anestesia es compatible con el desempeño de un procedimiento quirúrgico, con la ausencia de reacción motora orientada hacia el estímulo nociceptivo. Existe una disociación funcional y electrofisiológica entre los sistemas tálamo-neocortical y límbico: los insumos sensoriales pueden llegar a las áreas receptoras corticales, pero no se observan en algunas de las áreas de asociación.¹⁶

En dosis sub-anestésicas ($\leq 0,3$ mg/kg), la conciencia y la excitación no suelen verse afectadas en un grado significativo. Las revisiones sistemáticas demuestran que la ketamina sub-anestésica dado perioperatorio no parece causar un aumento en los niveles de sedación y de hecho, la ketamina puede disminuir la sedación, posiblemente debido a los efectos ahorradores de opioides. La ketamina sí parece causar un pequeño aumento en la presión intracraneal probablemente debido a sus efectos simpaticomiméticos y a un aumento del CO₂ intraarterial. Los efectos de la dosis sub-anestésicas de ketamina son desconocidos, pero es probable que sean pequeños. Por último, los estudios son contradictorios y no concluyentes acerca de los efectos de ketamina sobre los umbrales de convulsiones.¹⁵

Sprenger et al. Investigó los efectos de las dosis subestésicas de ketamina S (+) - IV (0.05-0.15 mg/kg/h) sobre la percepción de estímulos de calor doloroso en voluntarios sanos. Durante la administración de placebo, se encontró una típica red de activación del dolor (tálamo, insula, cingulado y corteza prefrontal), mientras que la disminución de la percepción del dolor con ketamina se asoció con una reducción dosis-dependiente de la activación cerebral inducida por el dolor.¹⁶

A diferencia de otros fármacos anestésicos, la ketamina no es un depresor del sistema cardiovascular y suele asociarse con un aumento de la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco. La elevación de la presión arterial comienza poco después de la administración, alcanza un máximo en pocos minutos y normalmente vuelve a los valores preanestésicos en 15 minutos. La estimulación cardiovascular se asocia con el aumento del trabajo cardíaco y el consumo de oxígeno miocárdico. Los cambios hemodinámicos no están relacionados con la dosis.¹⁷

Aunque en múltiples estudios demuestran que no hay efectos cardiovasculares medibles con la ketamina sub-anestésica.¹⁵

Los mecanismos por los cuales la ketamina estimula el sistema cardiocirculatorio siguen siendo desconocidos, aunque los estudios sugieren que se requieren un sistema nervioso central y baroreceptores intacto. El efecto estimulante de la ketamina parece ser central porque inhibe los receptores NMDA postsinápticos y los procesos aferentes presinápticos en el núcleo mediano tractus solitarius. Parece existir también una acción periférica, a través de la inhibición de la captación intraneuronal de catecolaminas (efecto similar a la cocaína). El aumento de los niveles de noradrenalina es detectable en la sangre después de la administración de ketamina y la respuesta a la presión está bloqueada por los antagonistas de los receptores adrenérgicos α y β y por el bloqueo simpático del ganglio. Debido al perfil cardiovascular, la ketamina se ha propuesto como el fármaco de elección para la inducción intravenosa de pacientes hemodinámicamente inestables, no obstante, debe utilizarse con precaución en pacientes críticamente enfermos con reservas de catecolaminas agotadas y agotamiento del sistema nervioso simpático (SNS). La resistencia vascular pulmonar también tiende a aumentar. La derivación pulmonar puede aumentar, si hay un defecto del septo cardíaco. ¹⁷

La acción inmunomoduladora de la ketamina merece un comentario especial. Puede ser importante en la inducción de la anestesia en pacientes sépticos. En el shock séptico experimental, la ketamina preserva la función cardiovascular y tiene el menor efecto deletéreo sobre los tejidos hipóxicos en comparación con otros anestésicos (halotano, isoflurano, alfentanilo). El efecto protector de la ketamina en pacientes sépticos puede ser secundario a su supresión de la producción excesiva de citocinas proinflamatoria, esto también podría explicar por qué ketamina reduce la necesidad de apoyo inotrópico en estos pacientes.

La ketamina no produce depresión ventilatoria significativa. La respuesta al dióxido de carbono no se altera, a menos que se administre una dosis grande rápidamente o se administre otro fármaco depresor respiratorio (por ejemplo, un opioide). En los pacientes con respiración espontánea, la ventilación minuto se mantiene. ¹⁷

A dosis altas, la ketamina aumenta las secreciones orales y puede causar un pequeño aumento de la incidencia de laringoespaso. En dosis sub-anestésicas, la ketamina no parece tener ningún efecto significativo en el sistema respiratorio. La administración concomitante de benzodiazepinas para mitigar los síntomas psicomiméticos puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria en los pacientes postoperatorios, particularmente aquellos que también reciben opioides. ¹⁵

A dosis de anestesia, la ketamina es emética en comparación con propofol o tiopental. Sin embargo, de acuerdo con una revisión sistemática de perioperatoria ketamina sub-anestésico, no hay un aumento del riesgo de náuseas y vómitos a dosis más bajas. De hecho, una revisión Cochrane de la ketamina sub-anestésica perioperatoria mostró que la ketamina se asoció con una reducción estadísticamente significativa de náuseas y vómitos, posiblemente secundaria a sus efectos de ahorro de opioides. ¹⁵

Similar a sus efectos en la PIC a dosis anestésicas, la ketamina causa un aumento pequeño y probablemente clínicamente insignificante de la presión intraocular que dura 15 minutos después de una dosis en bolo. Se desconoce el efecto, si es que

existe, de la dosis sub-anestésica de ketamina sobre la presión intraocular aunque es probable que sea muy mínimo. La ketamina también es bien conocida por causar nistagmo y diplopía tanto en dosis altas como en dosis sub-anestésicas. En una revisión sistemática de perioperatoria ketamina sub-anestésico, los autores informaron un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de nistagmo o diplopía en pacientes que reciben ketamina frente a los controles (6,2% vs. 2,6%).¹⁵

Formulaciones

La ketamina [KETALAR ~, KETAJECT | está químicamente relacionada con la fenciclidina (PCP) y la ciclohexamina, tiene un peso molecular de 238 y un pKa de 7,5. Aunque el clorhidrato de ketamina es soluble en agua, la solubilidad lipídica de la ketamina es diez veces mayor que la del tiopentona. La estructura molecular (2-(O-clorofenil) -2 metilamino ciclohexanona) contiene un centro quiral en el carbono C-2 del anillo de ciclohexanona, de manera que existen dos enantiómeros de la molécula de ketamina: s (+) cetamina y r (-) Ketamina. Las preparaciones racémicas de ketamina comercialmente disponibles contienen concentraciones iguales de los dos enantiómeros. Estos enantiómeros difieren en la potencia anestésica, en las respuestas del electroencefalógrafo (EEG), en los efectos sobre la recaptación de catecolaminas, posiblemente en la incidencia de reacciones de emergencia.¹⁸

S (+) ketamina es más potente, tiene una duración de acción más corta y eliminación más rápida que la ketamina racémica. La ketamina racémica sigue siendo la formulación utilizada con mayor frecuencia en los entornos clínicos.¹⁸

Farmacocinética

Las vías implicadas en el metabolismo de la ketamina han sido de particular interés en vista de los polimorfismos pronunciados de enzimas como CYP2D6 y CYP2C19. Las actualizaciones, principalmente en datos animales e in vitro, identifican CYP2B6, CYP3A4 y en menor medida CYP2C9 como las principales enzimas que metabolizan la ketamina.

Hay muy pocos datos sobre el metabolismo de la ketamina en la insuficiencia renal o hepática. Sin embargo, existen informes de infusiones de dosis relativamente bajas a largo plazo en la UCI. No hubo signos de acumulación de ketamina en los pacientes con insuficiencia renal aguda. En el período de revisión, se ha producido un informe sobre el uso exitoso de ketamina en un paciente en hemodiálisis con calcifilaxis.¹⁹

Tres días después de una dosis única de ketamina, sólo el 2,3% se excreta en la orina sin cambios, el 1,6% como norketamina, el 16,2% como deshidronorketamina y el 80% como derivados conjugados hidroxilados. Norketamine y dehydronorketamine tienen un tercio y 1/100th la potencia de la ketamina, respectivamente, y el resto de los metabolitos se piensa que son inactivos.¹⁵

Metabolismo de la ketamina El metabolismo de la ketamina se caracteriza por una baja unión a las proteínas plasmáticas, alrededor del 10-30%. Debido a una liposolubilidad cinco veces mayor que el tiopental, la ketamina tiene una distribución

extensa. El volumen del compartimento central es de 70 l, y el volumen de distribución en estado estacionario es de alrededor de 200 l, o 2,3 l/kg. Debido a una oxidación por un sistema de enzimas microsómicas (desmetilación N), la ketamina se metaboliza principalmente en norketamina (80%), un metabolito activo que es hidroxilado principalmente en 6-hidroxi-norketamina (15%), finalmente excretado en bilis y orina después de la glucuronoconjugación. Otra forma transforma directamente ketamina en hidroxiketamina (5%). Este metabolismo no implica simplemente el hígado, particularmente en animales: los riñones, el intestino, y los pulmones son el sitio del metabolismo significativo. El clearance de eliminación de ketamina es alto (1000-1600 ml/min o 12-20 ml/min/kg), igual al flujo sanguíneo hepático, y luego depende de este flujo. La vida media de eliminación de ketamina es de 2-3 h. Su farmacocinética se puede describir como un modelo de compartimiento de árbol. Su depuración puede ser un 20% más alta en las mujeres que en los hombres.¹⁶

La desmetilación del isómero S (+) es superior a la del isómero R (α), lo que explica un aclaramiento 22% mayor comparado con la R (α) ketamina. El volumen de distribución del isómero S (+) es también mayor. La farmacocinética de la mezcla racémica es menos favorable que la de la S (+) - ketamina, ya que el isómero R (α) inhibe la desmetilación del isómero S (+) hasta una proporción del 30%. Esta interacción parece existir en ambos sentidos; El isómero S (+) también inhibe el metabolismo R (α), probablemente por la misma competencia enzimática. Sin embargo, las diferencias en los enantiómeros son esencialmente farmacodinámicas, ya que sus concentraciones cerebrales y sanguíneas son similares. Para un i.v. Perfusión (50 mg / min), racémica y S (+) - ketamina induce narcosis en 31 min por una duración de 62 min, pero S (+) - ketamina tiene una mejor farmacocinética que la mezcla racémica, con una fase de emergencia más corta.¹⁶

Toxicidad

Paradójicamente, la ketamina tiene un potencial tanto para proporcionar neuroprotección como para causar daño neurológico. Al principio, todos nos enseñaron a evitar la ketamina en pacientes con lesión cerebral, ya que aumentaría la presión intracraneal.

Los estudios realizados en la década de 1970 también informaron aumentos de la presión intracraneal (PIC), consumo cerebral de oxígeno y flujo sanguíneo cerebral. Sin embargo, en años posteriores se ha reconsiderado el papel de la ketamina en el tratamiento de pacientes con lesiones neurológicas. Los efectos negativos sobre la hemodinámica cerebral observados en estudios anteriores no han estado presentes si la ventilación está controlada y los medicamentos gabaérgicos son coadministrados. En las últimas publicaciones sobre el tema, el péndulo se ha desplazado aún más hacia un papel neuroprotector de la ketamina. Creo que ahora es bastante seguro decir que la ketamina puede usarse tanto como anestésico como para sedación/nalgnesia en la UCI, incluso para pacientes con daño al sistema nervioso central.¹⁹

Los efectos perjudiciales neuronales de la ketamina están probablemente mediados por su potencial de bloqueo del receptor NMDA .

Sin embargo, recientemente se ha informado de otra faceta del posible daño neurológico. Se ha demostrado que la ketamina induce neuroapoptosis, o muerte celular neuronal, en animales recién nacidos. Esto es obviamente una gran preocupación en pediatría, donde la ketamina juega un papel importante, tanto en anestesia como para sedación/analgesia durante procedimientos dolorosos. La relevancia en los seres humanos de estos efectos, sin embargo, no está claro. Como señala Green y Cote, parece improbable, por diversas razones, que tal efecto sea de gran importancia. Por un lado, la "exposición acumulativa de adultos y niños es probable que sean decenas de millones de administraciones totales". No parece probable, aunque sea posible, que un efecto clínicamente relevante hubiera pasado desapercibido.

Otro problema que ha estado en la mesa durante décadas es la toxicidad espinal. Los casos obvios y los resultados de los estudios de toxicidad a menudo se han atribuido a la ketamina con conservante clorobutanol.

Otro efecto secundario, algo inesperado, que ha surgido en los últimos años es la disfunción de la vejiga. En algunos casos, la vejiga afecta el progreso a la cistitis ulcerosa. Aunque los casos reportados se han referido principalmente a usuarios de drogas recreativas, son relevantes para el uso analgésico a largo plazo también. Los mecanismos implicados son desconocidos. ¹⁹

Aplicaciones clínicas

Otra área de incertidumbre es lo que constituye la dosis ideal de ketamina sub-anestésica. En la mayoría de los estudios publicados, las dosis efectivas intraoperatorias de bolo oscilan entre 0,15 mg/kg y 0,5 mg/kg, y las infusiones se encuentran comúnmente en el intervalo de 0,1-0,2 mg/kg/h (2 mcg/kg/min es una infusión común también). Los efectos psicosensores aumentan a dosis superiores a 0,3 mg/kg, por lo que se puede considerar un límite superior blando para las dosis en bolo en pacientes despiertos. Los efectos de un bolo se disipan después de 30-45 minutos, por lo que obviamente un paciente anestesiado puede tolerar dosis más altas siempre y cuando no salgan de la anestesia en el futuro inmediato. Además, durante las operaciones largas, deben considerarse bolos en serie de ketamina cada 30-45 min. No hay consenso sobre el límite superior de la infusión de ketamina, pero 0.3 mg/kg/h es un límite superior razonable para ser considerado en pacientes despiertos en una unidad de cuidados no intensivos. En pacientes obesos, el peso corporal ideal debe utilizarse para el cálculo de la dosis. ¹

Durante la primera Mitad del siglo XX, la evacuación quirúrgica se convirtió en la opción de tratamiento preferida para manejar abortos espontáneos en muchas partes del mundo occidental. Esta estrategia se debió a la alta incidencia de septicemia y mortalidad que se presentaba en casos de productos retenidos. ³

Muchos casos complicados resultaron de procedimientos ilegales que terminaban con los embarazos no deseados, en lugar de ser complicaciones de los abortos espontáneos. El actual interés en el tratamiento no quirúrgico de los abortos espontáneos experiencias prometedoras con tratamiento médico con la administración combinada del antiprogestágeno mifepristona y la prostaglandina misoprostol. Ahora están disponibles tres opciones de tratamiento quirúrgicos diferentes: es decir, legrado uterino a por vacío. ³

La dilatación cervical antes de la aspiración de succión puede ser la parte más difícil del procedimiento de aborto, tanto para el paciente y el quirúrgico. La dilatación cervical necesaria se puede lograr mecánicamente con cónicos dilatadores Pratt o Denniston en el momento del procedimiento. ⁴

La mortalidad es rara en todas las gestaciones. Sin embargo las complicaciones y riesgos, deben ser discutidos con las mujeres de una manera que se pueda entender. Las tasas de complicaciones estimadas son 1 - 2 por 1000 abortos. Aunque el riesgo absoluto de complicaciones mayores es bajo, la evidencia muestra que las complicaciones aumentan con el aumento de la gestación. ⁵

1.2 PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN

¿Es superior la mezcla de propofol-fentanil-ketamina dosis baja comparándolo con la mezcla de solo propofol -fentanil en pacientes que se les realiza legrado uterino instrumentado con el diagnostico de aborto incompleto en el Hospital General de Zona Norte?

1.3 OBJETIVO GENERAL

Comparar en término de eficacia las mezclas Propofol-fentanil Vs Propofol-Fentanil-ketamina a dosis baja en pacientes que se les realiza legrado intrauterino instrumentado en el Hospital General de Zona Norte.

1.4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.-Determinar si existen cambios cardiovasculares en las pacientes seleccionadas para sedo/analgesia con las mezclas propofol-fentanil y propofol-fentanil-ketamina a dosis baja.
- 2.-Determinar el nivel de sedación de acuerdo a la escala de Ramsay en todas las pacientes seleccionadas para el estudio.
- 3.-Determinar el porcentaje de pacientes que presentan bradicardia, hipotensión, apnea y náuseas/vomito con las mezclas Propofol-fentanil y Propofol-Fentanil-Ketamina dosis baja en el legrado intrauterino instrumentado.
- 4.-Determinar el tiempo de recuperación post analgesia y consumo total de propofol con las mezclas Propofol-fentanil y Propofol-fentanil-Ketamina dosis baja en el legrado intrauterino instrumentado.

1.5 JUSTIFICACIÓN

El procedimiento anestésico que se realiza con mayor frecuencia para el legrado uterino instrumentado, AMEU y revisión de cavidad realizados en el Hospital General Norte de Puebla es la sedo/analgesia con propofol y fentanil, ambos anestésicos populares dentro de la práctica de la anestesiología.

Revisando bibliografía científica publicada, se observa que este y otros procedimientos cortos se realizan con la combinación de estos dos fármacos y haciendo comparaciones de efectividad principalmente con propofol-ketamina. Concluyendo en varios estudios publicados superioridad con la mezcla propofol y ketamina presentando menos efectos adversos indeseables y mejor estabilidad cardiovascular.

Por este motivo en este estudio realiza una comparación de la mezcla propofol-fentanil vs propofol-fentanil-ketamina a dosis bajas, considerando que los tres anestésicos de la segunda mezcla se usan comúnmente para este y otros procedimientos cortos en tiempo y esperando que al combinar estos tres anestésicos y principalmente usando dosis sub-anestésicas de ketamina se logrará disminuir efectos adversos indeseables y menor requerimiento de hipnóticos y analgésico opioide como lo es el propofol y fentanil. Todo esto basándose en literatura publicada y vigente.

CAPÍTULO 2: METODOLOGÍA

2.1 TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio tipo cuasi-experimental, prospectivo y aleatorio.

2.2. HIPÓTESIS

Es superior la mezcla de propofol-fentanil-ketamina dosis baja comparada con la mezcla de solo propofol-fentanil.

2.3 DESARROLLO METODOLÓGICO

Este estudio cuasi-experimental, prospectivo y aleatorizado fue realizado después de la aprobación del Comité de Ética. Este estudio se realizó en el Hospital General de Zona Norte de noviembre de 2016 a septiembre de 2017.

Se incluyeron en la investigación sesenta y ocho pacientes de la clasificación ASA I o II, con edades comprendidas entre 18 y 35 años, sometidos a procedimiento legrado uterino instrumentado por el diagnóstico de aborto incompleto.

Los pacientes fueron divididos aleatoriamente en dos grupos. Grupo A: propofol - fentanil (n = 34) y grupo B: propofol-fentanil-ketamina (n = 34).

Todos los pacientes contaron con ayuno de al menos 6 horas antes del procedimiento. En la sala de quirúrgica por línea intravenosa periférica mediante cánula 18 G en se inició una solución Hartmann de 15 ml/kg/h. Se monitorizó con electrocardiograma continuo, presión arterial no invasiva y el oxímetro de pulso. Los datos registraron en hoja de recolección. Los pacientes recibieron oxígeno suplementario (3 L/min) con catéter nasal.

Grupo A: pacientes recibieron 1.5 mcg/kg iv de fentanil durante un período de 30 seg. Posterior al previo al inicio del procedimiento se administra propofol 1 mg/kg iv.

Grupo B: pacientes recibieron 1 mcg/kg iv de fentanil durante un período de 30 seg. Posterior al previo al inicio del procedimiento se administra 0.3 mg / kg de ketamina y propofol 1 mg/kg iv.

La sedación se evaluó con la escala de sedación Ramsay. El ramsay objetivo de los pacientes se mantuvo en 4-6 con una dosis adicional de 0,5 mg/kg de propofol cuando era necesario.

Se registraron los valores de frecuencia cardíaca (FC), presión arterial media (PAM), saturación periférica de oxígeno (SpO₂) y Ramsay de todos los pacientes antes de la inducción, 1 min, 5 min, 10 min y a los 15 minutos. Se registraron incidentes y efectos secundarios tales como hipotensión, bradicardia, náuseas y vómitos, depresión respiratoria y se trataron según el manejo establecido en guías y publicaciones médicas sin ninguna repercusión clínica o física posterior. El tiempo de recuperación se evaluó con la escala de Aldrete. Se registró el tiempo desde la finalización del procedimiento hasta alcanzar un Aldrete de 10. Los pacientes fueron transportados a la sala de recuperación post anestésica.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables paramétricas continuas se analizaron mediante la prueba t de Student se realizó un análisis de poder a priori usando análisis de dos caras con un error (alfa) de 0,05 y una potencia de 0.8.

2.4 SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Universo: se seleccionaron a 68 pacientes de 18 - 35 años programadas para legrado uterino instrumentado con el diagnóstico de aborto incompleto con cérvix dehiscente en el Hospital General Zona Norte Puebla en el periodo noviembre del 2016 a septiembre del 2017 durante el ejercicio de labores de los implicados en el estudio y que cumplan con lo siguiente:

CRITERIOS DE SELECCIÓN

1. Criterios de inclusión:

- Pacientes Femeninos de 18-35 años de edad
- Pacientes ASA I y ASA II
- Pacientes que requieran ser sometidas a Legrado intrauterino instrumentado
- Pacientes con cérvix dehiscente
- Pacientes candidatas a sedación/analgesia
- Pacientes que no sean alérgicas a Propofol, Fentanil y/o Ketamina
- Pacientes que estén de acuerdo en participar en dicho estudio y firmen carta de consentimiento informado anestésico

2. Criterios de exclusión:

- Pacientes ASA III, IV
- Pacientes menores de 17 años y mayores de 36 años
- Pacientes con antecedente de hipersensibilidad a alguno de los medicamentos (Fentanil, Propofol y Ketamina).
- Pacientes con inestabilidad hemodinámica y presencia de algún tipo de estado de choque
- Cambio de Técnica anestésica por complicaciones quirúrgicas y/o dificultades técnicas quirúrgicas

3. Criterios de eliminación

- Pacientes que no aceptaron formar parte del estudio.

VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
Variables Dependientes					
Bradycardia	Frecuencia cardiaca menor a 60 latidos por minuto en reposo	Presente: < 60 latidos por minuto. Ausente: frecuencia cardiaca normal.	Cualitativa Dicotómica	Nominal	
apnea	y apnea (SpO ₂ <92%) cese de la respiración por 20 segundos.	Presente: Si la paciente sometida a LUI requiere uso de mascarilla facial con presión positiva Ausente: si la paciente sometida a LUI no requiera uso de mascarilla facial	Cualitativa Dicotómica	Nominal	
Hipotensión	Tensión arterial media menor a 60mmHg o disminución ≥ 20% del valor basal	Presente: PAM <60mmHg o disminución ≥ 20% del valor basal Ausente: PAM > 60mmHg	Cualitativa Dicotómica	Nominal	
Sedación	método empleado para disminuir la ansiedad y el estado de conciencia con el fin de realizar una intervención terapéutica	Escala de Ramsay: 1.- ansioso, agitado 2.-cooperador y tranquilo 3.-somnoliento, coopera a órdenes verbales 4.-dormido responde a un estímulo leve de presión 5.-dormido con respuesta lenta al estímulo táctil 6.-dormido sin ninguna respuesta	Cualitativa ordinal	Nominal	
Dosis subsecuente	Requerimiento de dosis subsecuentes para mantener la sedación durante el procedimiento	Si: si requirió. No: no requirió.	Cualitativa Dicotómica	Nominal	
Variables Epidemiológicas					
Edad	Número de años cumplidos en el momento del estudio	Número de años cumplidos (años)	Nominal	De Razón	
Sexo	Características sexuales de hombre y mujer	0: Mujer 1: Hombre	Nominal Dicotómica	Nominal	
Variables Independientes					
Diagnóstico de Ingreso	Aborto incompleto	0: No A: Si	Nominal Dicotómica	Nominal	

2.5 RECOLECCIÓN DE DATOS

Se recopilaron datos de las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y su consentimiento informado. Posteriormente se vaciaron a una hoja electrónica de Excel (Anexo 1), que contenía las variables del estudio.

Los resultados se escribieron en tablas obtenidos de análisis estadísticos en el programa Microsoft Excel 2013 para finalmente realizar el análisis.

2.6 ANÁLISIS DE DATOS Y RESULTADO

En este estudio se incluyeron sesenta y ocho pacientes que cumplieron los requisitos.

Número de muestra del grupo A: $n= 34$.

Número del muestra del grupo B: $n=34$.

Las características demográficas, incluyendo la edad, el peso, el estado ASA, y los tiempos de procedimiento de dos grupos representados en la Tabla 1.

No hubo diferencias estadísticas entre los grupos de estos parámetros.

Tabla 2: En los registros basales de FC y PAM no hay diferencia significativamente entre ambos grupos.

En el grupo B las cifras de FC y PAM fueron similares en los tiempos de registro.

El grupo A la PAM y FC fueron significativamente bajos durante el registro en comparación a las basales y significativamente más bajos que los del Grupo B.

La puntuación en la escala de Ramsay del Grupo B fueron superiores a las del Grupo A ($p < 0.05$).

Tabla 3: El consumo total de propofol del grupo A fue significativamente mayor que el del grupo B ($p < 0.05$).

El tiempo medio de recuperación del grupo B fue significativamente más largo que el del grupo A ($p < 0.05$).

La prevalencia de hipotensión (disminución $\geq 20\%$ del valor basal o PAM < 60 mmHg) y apnea (SpO₂ $< 92\%$ o cese de la respiración por 20 segundos) fueron más en el grupo A.

La presentación de náuseas/vómitos y bradicardia (frecuencia cardíaca < 60 latidos por minuto) fueron mayores en el grupo A.

Tabla 1. Características demográficas y tiempos de intervención de los pacientes.

	GRUPO A (n=34)	GRUPO B (n=34)	P
Edad (año)	24.4 \pm 14.6	25.2 \pm 16.3	0.433
Peso (kg)	63.2 \pm 20.4	63.4 \pm 20.8	0.879
ASA I / II (n)	26/8	30/4	0.254
Tiempo de procedimiento (min)	9.64 \pm 3.4	9.91 \pm 3.23	0.491

Los datos se expresan como media \pm DE, o número de pacientes. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

TABLA 2. Parámetros hemodinámicos y valores Ramsay de los grupos

		Basales	1 min	5 min	10 min	15 min
PAM	GRUPO A	90.02 ± 28.09	71.32 ± 41.37° *	73.1 ± 11.78 °*	85.82 ± 9.05°*	86.20 ± 11.80°*
	GRUPO B	89.85 ± 22.43	89.41 ± 8.06	86.35 ± 8.11°	87.44 ± 10.98°	88.02 ± 8.39
LPM	GRUPO A	82.41 ± 11.46	65.7 ± 16.9 °*	69.3 ± 12.77 °*	70.29 ± 9.85 °*	71.4 ± 13.2°*
	GRUPO B	80.5 ± 21.83	82.4 ± 11.4	81.41 ± 14.43	79.73 ± 9.10	80.4 ± 11.5
RAMSAY	GRUPO A		5.2 ± 0.2 °*	4.08 ± 0.2°*	3.02 ± 0.2°*	2.97 ± 0.3 °*
	GRUPO B		5.7 ± 0.2°*	5.02 ± 0.1	4.02 ± 0.3°*	3.91 ± 0.2°*

Los datos son medias ± Desviación estándar. °p <0.05, cambios significativos en comparación con los valores basales en el mismo grupo. * p <0,05, diferencias significativas entre grupos.

LPM: latidos por minuto. PAM: presión arterial media (mmHg).

TABLA 3. Efectos secundarios, consumo total de propofol, tiempos de recuperación.

	GRUPO A (n=34)	GRUPO B (n=34)
Bradycardia	5 (14%)	0
Hipotensión	3 (8.8%)	0
Náuseas / vómitos	4 (11.7%)	1/0 (2.9%)
Apnea	6 (17.6%)	1 (2.9%)
Consumo total de propofol (mg)	135.2 ± 288.7 *	88.5 ± 164.6 *
Tiempo de recuperación (minutos)	10.7 ± 2.1 *	15.7 ± 2.4 *

Los datos se expresan como proporciones y números (sí / no) ± desviación estándar.

* Estadísticamente significativo, p <0,05.

2.7 DISCUSIÓN.

Durante el desarrollo de esta investigación encontramos que la combinación de Propofol – fenatil más Ketamina tiene ventajas considerables sobre la combinación de Propofol-Fentnil.

Solo se encontró un estudio reciente y similar al presente trabajo. Ya que la mayoría se enfocan en la comparación de dos mezcla propofol-fentail vs propofol ketamina, concluyendo que si hay evidencia significativa de ventajas considerables al combinar ketamina con propofol, reduciendo efectos adversos cardiovasculares, ventilatorios principalmente.²¹⁻²²

El estudio similar realizado por Lea Paola Fabbri y cols. donde realizan la comparación de dos fármacos vs tres fármacos esto en Florence, Italy con el título “Ketamina, propofol y dosis bajas de remifentanilo versus propofol y remifentanilo para la CPRE fuera de la sala de operaciones: ¿la ketamina no es solo una ¿droga de rescate?”. Este estudio tuvo como objetivo comparar la seguridad y la eficacia de una infusión continua de dosis bajas de remifentanil más ketamina combinadas con propofol en comparación con la dosis estándar del régimen de infusión continua de remifentanil más propofol durante la CPRE. 322 pacientes con ASA I-III, 18-85 años de edad y programados para CPRE planificada fueron asignados al azar. Los criterios de exclusión fueron una vía aérea predecible difícil, alergia a medicamentos y pacientes ASA IV-V. Evaluamos Propofol 1 mg/kg/h más Remifentanil 0.25µg/kg/min (GR) vs. Propofol 1mg/kg/h más Ketamina 5 µg/kg/min y Remifentanil 0.1µg /kg/min (GK). Resultados del estudio: La calidad de las condiciones intraoperatorias fue calificada como altamente satisfactoria en 92% de GK y en 67% de GR (p = 0.028). Durante todo el procedimiento, los valores de SpO2 fueron más bajos en GR y estadísticamente diferentes de los de GK. En particular, se observó depresión respiratoria en 25 pacientes con GR, a diferencia de 9 pacientes con GK (p = 0,0035). En 9 casos de GR vs. sin casos de GK, se interrumpe la CPRE, y se ventila manualmente al paciente sin complicaciones cardiopulmonares. La cantidad total de dosis de propofol administrada varió entre 122-192 mg en GK y 117-175 mg en GR en relación con la duración del procedimiento. En 3 pacientes con GK y en 5 pacientes con GR, se necesitaron 2 bolos de propofol por paciente como suplemento hipnótico, sin ninguna diferencia significativa entre los grupos. No se encontraron diferencias en los parámetros cardiovasculares entre los grupos El tiempo para alcanzar una adecuada profundidad de sedo/analgesia fue de 3 ± 1 min en GK y de 8 ± 2 en GR (p = 0,0063). La transferencia a la sala de 30 pacientes GR frente a 5 pacientes GK se retrasó debido a náuseas y vómitos (p = 0,0024). No se observaron "reacciones de emergencia". En este estudio se concluye que la combinación de fármacos utilizada en GK confiere ventajas clínicas porque evita la sedación profunda, mantiene una analgesia adecuada con sedación consciente y logra una menor incidencia de náuseas y vómitos posprocedimiento con tiempos de recuperación más cortos.²³

CAPÍTULO 3: CONCLUSIONES.

En el siguiente estudio se concluye que la combinación de propofol-fentanil-ketamina es superior a la combinación de propofol-fentanil comparando las ambas mezclas usadas en este estudio en términos de estabilidad cardiovascular y menor incidencia de efectos secundarios tales como bradicardia y náuseas-vómitos así como disminución de dosis subsecuente de hipnótico tipo propofol, los cuales se usaron en legrado uterino instrumentado a paciente seleccionadas de manera aleatoria que cumplieran con los criterios de inclusión. Se deben realizar más estudios posteriores y comparar diferentes dosis de los mismos.

3.1 LIMITACIONES

Dentro de los inconvenientes del estudio se encuentra el limitado tamaño de la muestra que podría influenciar en la incapacidad del estudio para alcanzar significancia estadística en los parámetros evaluados. Propofol- fentanil-ketamina no fue comparado con otros regímenes de seda/analgesia, y por lo tanto, no puede hacerse ninguna aseveración con respecto a su superioridad a otros regímenes.

3.2 RECOMENDACIONES

Con los resultados expuestos se debe tener en cuenta la alternativa sedo/analgesia Propofol-fentanil-Ketamina. Su uso como la literatura lo indica se puede expandir a otras áreas medico quirúrgicas e inclusive para pacientes pediátricos. Tener un adecuado conocimiento del uso de Propofol, fentanil y Ketamina para mayor seguridad de nuestros pacientes y nuestro.

IDENTIFICACIÓN DE LOS AUTORES

Dr. Florencio Flores Rivera
Residente 3º año
Anestesiología.
Hospital General Zona Norte de Puebla.

Dr. Alejandro Robles Campos
Anestesiólogo.
Médico adscrito en el HGZN.

REFERENCIAS

1. M. Lemmers, M.A.C. Verschoor, A.B. Hooker, B.C. Opmeer, J. Limpens, J.A.F. Huirne, W.M. Ankum, B.W.M. Mol; Dilatation and curettage increases the risk of subsequent preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2016; 31 (1): 34-45. doi: 10.1093/humrep/dev274
2. Calvache JA, Delgado-Noguera MF, Lesaffre E, Stolker RJ. Anaesthesia for evacuation of incomplete miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 4. Art. No.: CD008681. DOI: 10.1002/14651858.CD008681.pub2.
3. Willem M Ankum. Management of first trimester miscarriage. *British Journal of Hospital Medicine*, July 2008, Vol 69, No 7. DOI: 10.12968/hmed.2008.69.7.30412
4. Rebecca H. Allen, MD, MPH, and Alisa B. Goldberg, MD, MPH, Cervical dilation before first-trimester surgical abortion (<14 weeks' gestation) *Contraception*, Volume 76, Issue 2, 139 – 156.
5. Lim LM, Singh K, Termination of pregnancy and unsafe abortion, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.05.005>
6. Nikhil Chawla, Adjoa Boateng, and Ranjit Deshpande. Procedural sedation in the ICU and emergency department. Department of Anesthesiology, Yale University, New Haven, Connecticut, USA. *Curr Opin Anesthesiol* 2017, 30:000–000. DOI:10.1097/ACO.0000000000000487
7. Philip W. H. Peng, MBBS, FRCPC; Alan N. Sandler, MBChB, MSc, FRCPC. A Review of the Use of Fentanyl Analgesia in the Management of Acute Pain in Adults. *Anesthesiology* 2 1999, Vol.90, 576-599. doi:
8. Theodore H. Stanley. The Fentanyl Story. Department of Anesthesiology, School of Medicine, University of Utah, Salt Lake City, Utah. *The Journal of Pain*, Vol 15, No 12 (December), 2014: pp 1215-1226. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2014.08.010>
9. Miller RD. *Miller Anesthesia*. 8th ed. España: Elsevier Churchill Livingstone; 2015
10. Kye-Min Kim. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol Microemulsion and Lipid Emulsion after an Intravenous Bolus and Variable Rate Infusion. Copyright © 2007, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc. *Anesthesiology* 2007; 106:924–34
11. Sonia Campos. Evidence of Different Propofol Pharmacokinetics under Short and Prolonged Infusion Times in Rabbits. © 2015 Nordic Association for the Publication of BCPT (former Nordic Pharmacological Society). *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2016, 118, 421–431 Doi: 10.1111/bcpt.12521.
12. James R. Miner, MD, John H. Burton, MD. Clinical Practice Advisory: Emergency Department Procedural Sedation With Propofol. *Annals of Emergency Medicine* Volume 50, No 2.: August 2007. doi:10.1016/j.annemergmed.2006.12.017.
13. Gary J. Iacobucci, BS, BA, Ognjen Visnjevac, MD, Leili Pourafkari, MD, and Nader Djalal Nader, MD, PhD. Ketamine: An Update on Cellular and

- Subcellular Mechanisms with Implications for Clinical Practice. *Pain Physician* 2017; 20:E285-E301.
14. Beverley A. Orser, MD, PhD; Peter S. Pennefather, Ph.D; John F. MacDonald, PhD. Multiple Mechanisms of Ketamine Blockade of N-methyl-D-aspartate Receptors. *Anesthesiology* 4 1997, Vol.86, 903-917. doi:
 15. Gorlin AW, Rosenfeld DM, Ramakrishna H. Intravenous sub-anesthetic ketamine for perioperative analgesia. *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology*. 2016;32(2):160-167. doi:10.4103/0970-9185.182085.
 16. Georges Mion & Thierry Villevieille. *Ketamine Pharmacology: An Update (Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings)*. 2013 Blackwell Publishing Ltd *CNS Neuroscience & Therapeutics* (2013) 1–11. doi: 10.1111/cns.12099.
 17. Maria Giuseppina Annetta, Domenico Iemma, Cristiana Garisto, Chiara Tafani, Rodolfo Proietti
 18. David L. Reich MD, George Silvey MD PhD. Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *CAN J ANAESTH* 1989 ! 36:2 / pp 186-97.
 19. Jan Persson. Wherefore ketamine?. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2010, 23:455–460. DOI:10.1097/ACO.0b013e32833b49b3.
 20. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *BMJ*. 1974;22: 656-9.
 21. Jalili M, Bahreini M, Doosti-Irani A, Masoomi R, Arbab M, Mirfazaelian H. Ketamine-propofol combination (ketofol) vs propofol for procedural sedation and analgesia: systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2016;34(3):558–569
 22. Reza Akhondzadeh, Ali Ghomeishi, Sholeh Nesioonpour, Sanaz Nourizade, A comparison between the effects of propofol–fentanyl with propofol–ketamine for sedation in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography outside the operating room, In *Biomedical Journal*, Volume 39, Issue 2, 2016, Pages 145-149, ISSN 2319-4170, <https://doi.org/10.1016/j.bj.2015.11.002>.
 23. Fabbri, L. P., Nucera, M., Marsili, M., Al Malyan, M., & Becchi, C. (2012). Ketamine, propofol and low dose remifentanil versus propofol and remifentanil for ERCP outside the operating room: Is ketamine not only a “rescue drug”? *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 18(9), CR575–CR580. <http://doi.org/10.12659/MSM.883354>

ANEXOS

ANEXO 1. RECOLECCIÓN DE DATOS:

O18							
A	B	C	D	E	F	G	H
1	EDAD						
2	1	22	21	Prueba t para medias de dos muestras emparejadas			
3	2	24	23		<i>Variable 1</i>	<i>Variable 2</i>	
4	3	19	26	Media	24.44118	25.23529	
5	4	32	24	Varianza	14.6783	16.3672	
6	5	21	22	Observaciones	34.0000	34	
7	6	20	28	Coefficiente de correlación de Pearson	-0.1007		
8	7	20	26	Diferencia hipotética de las medias	0.0000		
9	8	24	34	Grados de libertad	33.0000		
10	9	28	23	Estadístico t	-0.7922		
11	10	24	20	P(T<=t) una cola	0.2170		
12	11	30	25	Valor crítico de t (una cola)	1.6924		
13	12	21	28	P(T<=t) dos colas	0.433927		
14	13	25	33	Valor crítico de t (dos colas)	2.034515		
15	14	27	26				
16	15	19	28				
17	16	25	20				
18	17	31	24				
19	18	22	28				
20	19	21	34				
21	20	28	24				
22	21	25	21				
23	22	21	28				
24	23	27	30				
25	24	28	30				
26	25	24	23				
27	26	28	26				
28	27	30	24				
29	28	26	26				
30	29	22	20				
31	30	18	18				
32	31	29	21				
33	32	20	28				
34	33	23	24				
35	34	27	22				
36							
37							

O18							
A	B	C	D	E	F	G	H
1	EDAD						
2	1	22	21	Prueba t para medias de dos muestras emparejadas			
3	2	24	23		<i>Variable 1</i>	<i>Variable 2</i>	
4	3	19	26	Media	24.44118	25.23529	
5	4	32	24	Varianza	14.6783	16.3672	
6	5	21	22	Observaciones	34.0000	34	
7	6	20	28	Coefficiente de correlación de Pearson	-0.1007		
8	7	20	26	Diferencia hipotética de las medias	0.0000		
9	8	24	34	Grados de libertad	33.0000		
10	9	28	23	Estadístico t	-0.7922		
11	10	24	20	P(T<=t) una cola	0.2170		
12	11	30	25	Valor crítico de t (una cola)	1.6924		
13	12	21	28	P(T<=t) dos colas	0.433927		
14	13	25	33	Valor crítico de t (dos colas)	2.034515		
15	14	27	26				
16	15	19	28				
17	16	25	20				
18	17	31	24				
19	18	22	28				
20	19	21	34				
21	20	28	24				
22	21	25	21				
23	22	21	28				
24	23	27	30				
25	24	28	30				
26	25	24	23				
27	26	28	26				
28	27	30	24				
29	28	26	26				
30	29	22	20				
31	30	18	18				
32	31	29	21				
33	32	20	28				
34	33	23	24				
35	34	27	22				
36							
37							

	A	B	C	D	E	F	G	H
1	EDAD							
2		grupo A	grupo B		Prueba t para medias de dos muestras emparejadas			
3	1	22	21			Variable 1	Variable 2	
4	2	24	23			24.44118	25.23529	
5	3	19	26		Media			
6	4	32	24		Varianza	14.6783	16.3672	
7	5	21	22		Observaciones	34.0000	34	
8	6	20	28		Coefficiente de correlación de Pearson	-0.1007		
9	7	20	26		Diferencia hipotética de las medias	0.0000		
10	8	24	34		Grados de libertad	33.0000		
11	9	28	23		Estadístico t	-0.7922		
12	10	24	20		P(T<=t) una cola	0.2170		
13	11	30	25		Valor crítico de t (una cola)	1.6924		
14	12	21	28		P(T<=t) dos colas	0.433927		
15	13	25	33		Valor crítico de t (dos colas)	2.034515		
16	14	27	26					
17	15	19	28					
18	16	25	20					
19	17	31	24					
20	18	22	28					
21	19	21	34					
22	20	28	24					
23	21	25	21					
24	22	21	28					
25	23	27	30					
26	24	28	30					
27	25	24	23					
28	26	28	26					
29	27	30	24					
30	28	26	26					
31	29	22	20					
32	30	18	18					
33	31	29	21					
34	32	20	28					
35	33	23	24					
36	34	27	22					
37								

	A	B	C	D	E	F	G	H
1	TIEMPO DE PROCEDIMIENTO							
2		GRUPO A	GRUPO B		Prueba t para medias de dos muestras emparejadas			
3	1	8	10			Variable 1	Variable 2	
4	2	10	10			9.6470588	9.9117647	
5	3	8	8		Media			
6	4	10	10		Varianza	3.4474153	3.2344029	
7	5	6	10		Observaciones		34	
8	6	10	8		Coefficiente de correlación de Pearson	0.2626385		
9	7	8	10		Diferencia hipotética de las medias	0		
10	8	10	10		Grados de libertad	33		
11	9	10	10		Estadístico t	-0.695306		
12	10	10	10		P(T<=t) una cola	0.2458654		
13	11	8	8		Valor crítico de t (una cola)	1.6923603		
14	12	10	10		P(T<=t) dos colas	0.4917309		
15	13	8	10		Valor crítico de t (dos colas)	2.0345153		
16	14	10	15					
17	15	12	10					
18	16	10	12					
19	17	10	10					
20	18	8	10					
21	19	10	5					
22	20	10	10					
23	21	15	10					
24	22	10	8					
25	23	10	10					
26	24	10	15					
27	25	8	10					
28	26	10	10					
29	27	10	10					
30	28	6	8					
31	29	10	10					
32	30	10	10					
33	31	15	12					
34	32	10	10					
35	33	8	8					
36	34	10	10					
37								

	A	B	C	D	E	F	G	H
1	PAM BASAL							
2		GRUPO A	GRUPO B		Prueba t para medias de dos muestras emparejadas			
3	1	37	85					
4	2	85	89			Variable 1	Variable 2	
5	3	87	78		Media	30.02941	89.85294	
6	4	102	90		Varianza	28.09002	22.43226	
7	5	79	86		Observaciones	34	34	
8	6	81	95		Coefficiente de correlación de Pearson	0.062951		
9	7	84	93		Diferencia hipotética de las medias	0		
10	8	98	97		Grados de libertad	33		
11	9	90	89		Estadístico t	0.149519		
12	10	88	86		P(T<=t) una cola	0.441027		
13	11	93	88		Valor crítico de t (una cola)	1.69236		
14	12	88	87		P(T<=t) dos colas	0.882054		
15	13	96	90		Valor crítico de t (dos colas)	2.034515		
16	14	94	92					
17	15	90	92					
18	16	87	87					
19	17	92	96					
20	18	92	84					
21	19	88	96					
22	20	87	99					
23	21	82	90					
24	22	94	101					
25	23	84	88					
26	24	86	85					
27	25	90	86					
28	26	94	86					
29	27	89	96					
30	28	92	94					
31	29	94	90					
32	30	89	92					
33	31	86	86					
34	32	94	88					
35	33	87	93					
36	34	100	89					
37								
38								
39								

TIEMPO DE PROCEDIMIENTO | **PAM BASAL** | PAM 1 MIN | PAM 5 MIN | P

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	PAM 1 MIN				PAM BASAL				
2		GRUPO A	GRUPO B	GRUPO A		Prueba t para medias de dos muestras emparejadas			
3	1	73	89	97	85				
4	2	63	90	85	89				
5	3	68	90	87	78				
6	4	70	86	102	90				
7	5	74	92	79	86				
8	6	71	93	81	95				
9	7	67	88	84	93				
10	8	79	96	98	97				
11	9	58	92	90	89				
12	10	79	93	88	86				
13	11	80	87	93	88				
14	12	68	94	88	87				
15	13	73	94	96	90				
16	14	70	90	94	92				
17	15	69	86	90	92				
18	16	74	88	87	87				
19	17	72	93	92	88				
20	18	56	93	92	84				
21	19	72	93	88	96				
22	20	76	88	87	99				
23	21	72	86	82	90				
24	22	76	90	94	101				
25	23	74	86	84	88				
26	24	72	88	88	85				
27	25	72	86	90	96				
28	26	55	88	94	86				
29	27	78	85	89	96				
30	28	68	90	92	94				
31	29	74	93	94	90				
32	30	76	86	89	92				
33	31	86	91	86	86				
34	32	68	90	94	88				
35	33	73	86	87	93				
36	34	70	90	100	89				
37									
38									
39									
40									
41									
42									
43									
44									
45									
46									

edad | peso | ASA | TIEMPO DE PROCEDIMIENTO | PAM BASAL | **PAM 1 MIN**

PAM 15 MIN		PAM BASAL					
	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO A				
1							
2							
3	1	86	88	97	85		
4	2	88	90	85	89		
5	3	90	91	87	78		
6	4	86	89	102	90		
7	5	86	88	79	86		
8	6	84	91	81	95		
9	7	86	88	84	93		
10	8	96	81	98	97		
11	9	86	88	90	89		
12	10	83	89	88	86		
13	11	84	86	93	88		
14	12	85	87	88	87		
15	13	85	85	96	90		
16	14	83	96	94	92		
17	15	87	92	90	92		
18	16	90	86	87	87		
19	17	80	89	92	88		
20	18	90	88	92	84		
21	19	88	84	88	96		
22	20	79	86	87	99		
23	21	86	86	82	90		
24	22	84	92	94	101		
25	23	84	89	84	89		
26	24	89	91	88	85		
27	25	89	83	90	86		
28	26	84	89	94	86		
29	27	90	89	89	96		
30	28	80	85	92	94		
31	29	84	87	94	90		
32	30	87	88	89	92		
33	31	85	88	86	86		
34	32	88	86	94	88		
35	33	88	92	87	93		
36	34	91	88	100	89		
37							
38							
39							
40							
41							
42							
43							
44							
45							
46							

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas

	GRUPO A	GRUPO B
Media	86.20588	88.02941
Varianza	11.80481	8.393048
Observaciones		34
Coefficiente de correlación de Pearson	-0.19851	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad		33
Estadístico t	-2.163695	
P(T<=t) una cola	0.018913	
Valor crítico de t (una cola)	1.69236	
P(T<=t) dos colas	0.037826	
Valor crítico de t (dos colas)	2.034515	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas

	GRUPO A	GRUPO B
Media	86.20588	90.02941
Varianza	11.80481	28.09002
Observaciones		34
Coefficiente de correlación de Pearson	0.136114	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad		33
Estadístico t	-3.771875	
P(T<=t) una cola	0.00032	
Valor crítico de t (una cola)	1.69236	
P(T<=t) dos colas	0.00064	
Valor crítico de t (dos colas)	2.034515	

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas

	GRUPO A	GRUPO B
Media	88.02941	89.85294
Varianza	8.393048	22.43226
Observaciones		34
Coefficiente de correlación de Pearson	-0.057095	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad		33
Estadístico t	-1.868238	
P(T<=t) una cola	0.035315	
Valor crítico de t (una cola)	1.69236	
P(T<=t) dos colas	0.070629	
Valor crítico de t (dos colas)	2.034515	

LISTO

... PAM BASAL | PAM 1 MIN | PAM 5 MIN | PAM 10 MIN | PAM 15 MIN

FC BASAL		FC BASAL					
	GRUPO A	GRUPO B					
1							
2							
3	1	83	80				
4	2	78	82				
5	3	89	80				
6	4	87	86				
7	5	81	79				
8	6	78	88				
9	7	79	79				
10	8	80	88				
11	9	88	70				
12	10	80	79				
13	11	81	76				
14	12	85	78				
15	13	82	82				
16	14	79	83				
17	15	86	80				
18	16	79	87				
19	17	78	80				
20	18	87	87				
21	19	76	83				
22	20	83	78				
23	21	81	69				
24	22	87	81				
25	23	82	83				
26	24	81	85				
27	25	84	82				
28	26	86	84				
29	27	84	82				
30	28	85	80				
31	29	86	82				
32	30	83	79				
33	31	84	82				
34	32	80	80				
35	33	78	81				
36	34	82	82				
37							
38							
39							
40							

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas

	Variable 1	Variable 2
Media	82.41176	80.5
Varianza	11.46168	21.83333
Observaciones		34
Coefficiente de correlación de Pearson	-0.00383	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad		33
Estadístico t	1.928392	
P(T<=t) una cola	0.031223	
Valor crítico de t (una cola)	1.69236	
P(T<=t) dos colas	0.062447	
Valor crítico de t (dos colas)	2.034515	

... PAM BASAL | PAM 1 MIN | PAM 5 MIN | PAM 10 MIN | PAM 15 MIN | FC BASAL

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1		FC 1 MIN		FC BASAL						
2		GRUPO A	GRUPO B	GRUPO A	GRUPO B					
3	1	65	78	83	80					
4	2	67	76	78	82					
5	3	69	80	89	80					
6	4	68	86	87	86					
7	5	57	79	81	79					
8	6	63	88	78	88					
9	7	64	79	79	79					
10	8	65	68	80	88					
11	9	68	80	88	70					
12	10	58	79	80	79					
13	11	67	86	81	76					
14	12	66	74	85	78					
15	13	70	84	82	82					
16	14	64	80	79	83					
17	15	68	83	86	80					
18	16	70	77	79	67					
19	17	67	81	78	80					
20	18	65	83	87	87					
21	19	69	76	76	83					
22	20	71	76	83	78					
23	21	66	74	81	69					
24	22	58	78	87	81					
25	23	65	80	82	83					
26	24	67	80	81	85					
27	25	64	84	84	82					
28	26	66	79	86	84					
29	27	57	82	84	82					
30	28	65	83	85	80					
31	29	68	80	86	82					
32	30	73	75	83	79					
33	31	68	79	84	82					
34	32	70	82	80	80					
35	33	70	80	78	81					
36	34	58	82	82	82					
37										
38										
39										
40										
41										
42										
43										
44										
45										
46										

... | PAM 1 MIN | PAM 5 MIN | PAM 10 MIN | PAM 15 MIN | FC BASAL | FC 1 MIN | F

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1		FC 5 MIN		FC BASAL						
2		GRUPO A	GRUPO B	GRUPO A	GRUPO B					
3	1	69	82	83	80					
4	2	65	81	78	82					
5	3	70	82	89	80					
6	4	72	84	87	86					
7	5	66	78	81	79					
8	6	65	75	78	88					
9	7	70	83	79	79					
10	8	73	79	80	88					
11	9	63	89	88	70					
12	10	64	83	80	79					
13	11	70	79	81	76					
14	12	67	81	85	78					
15	13	63	80	82	82					
16	14	72	83	79	83					
17	15	73	80	86	80					
18	16	75	85	79	67					
19	17	70	84	78	80					
20	18	68	79	87	87					
21	19	65	78	76	83					
22	20	72	84	83	78					
23	21	71	82	81	69					
24	22	65	80	87	81					
25	23	70	83	82	83					
26	24	68	81	81	85					
27	25	71	84	84	82					
28	26	68	83	86	84					
29	27	71	74	84	82					
30	28	76	84	85	80					
31	29	71	86	86	82					
32	30	69	82	83	79					
33	31	68	80	84	82					
34	32	70	81	80	80					
35	33	78	78	78	81					
36	34	69	71	82	82					
37										
38										
39										
40										
41										
42										
43										
44										
45										
46										

... | PAM 5 MIN | PAM 10 MIN | PAM 15 MIN | FC BASAL | FC 1 MIN | FC 5 MIN

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1		FC 5 MIN		FC BASAL						
2		GRUPO A	GRUPO B	GRUPO A	GRUPO B					
3	1	70	79	83	80					
4	2	65	75	78	82					
5	3	75	85	89	80					
6	4	68	83	87	86					
7	5	73	77	81	79					
8	6	71	79	78	88					
9	7	69	80	79	79					
10	8	70	76	80	88					
11	9	76	74	88	70					
12	10	67	76	80	79					
13	11	72	81	81	76					
14	12	75	78	85	78					
15	13	77	76	82	82					
16	14	63	81	79	83					
17	15	69	82	86	80					
18	16	70	82	79	67					
19	17	68	79	78	80					
20	18	73	74	87	87					
21	19	67	78	76	83					
22	20	74	82	83	78					
23	21	70	78	81	69					
24	22	68	81	87	81					
25	23	72	84	82	83					
26	24	70	83	81	85					
27	25	75	78	84	82					
28	26	68	80	86	84					
29	27	70	86	84	82					
30	28	69	81	85	80					
31	29	70	82	86	82					
32	30	67	79	83	79					
33	31	70	80	84	82					
34	32	71	83	80	80					
35	33	70	81	78	81					
36	34	68	78	82	82					
37										
38										
39										
40										
41										
42										
43										
44										
45										
46										

	Variable 1	Variable 2
Media	70.23411765	79.73529
Varianza	9.85026738	9.109626
Observaciones	34	34
Coefficiente de correlación de Pearson	-0.093899528	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	33	
Estadístico t	-12.08852026	
P(T<=t) una cola	5.72699E-14	
Valor crítico de t (una cola)	1.692360309	
P(T<=t) dos colas	0.00000000000115	
Valor crítico de t (dos colas)	2.034515297	

	Variable 1	Variable 2
Media	70.23411765	82.41176
Varianza	9.85026738	11.46168
Observaciones	34	34
Coefficiente de correlación de Pearson	0.393230034	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	33	
Estadístico t	-19.6305166	
P(T<=t) una cola	4.5196E-20	
Valor crítico de t (una cola)	1.692360309	
P(T<=t) dos colas	#####	
Valor crítico de t (dos colas)	2.034515297	

	Variable 1	Variable 2
Media	79.73529412	80.5
Varianza	9.109626688	21.83333
Observaciones	34	34
Coefficiente de correlación de Pearson	0.035453549	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	33	
Estadístico t	-0.814866627	
P(T<=t) una cola	0.21049539	
Valor crítico de t (una cola)	1.692360309	

B1		FC 15 MIN									
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	
1		FC 15 MIN		FC BASAL							
2		GRUPO A	GRUPO B	GRUPO A	GRUPO B						
3	1	72	80	83	80						
4	2	67	79	78	82						
5	3	77	84	83	80						
6	4	69	83	87	86						
7	5	74	77	81	79						
8	6	74	80	78	88						
9	7	71	78	79	79						
10	8	71	78	80	88						
11	9	78	71	88	70						
12	10	67	80	80	79						
13	11	78	77	81	76						
14	12	75	86	85	78						
15	13	79	73	82	82						
16	14	65	78	79	83						
17	15	68	81	86	80						
18	16	70	86	79	87						
19	17	68	79	78	80						
20	18	75	76	87	87						
21	19	67	78	76	83						
22	20	76	82	83	78						
23	21	70	81	81	69						
24	22	68	82	87	81						
25	23	74	84	82	83						
26	24	70	83	81	85						
27	25	75	78	84	82						
28	26	69	82	86	84						
29	27	70	86	84	82						
30	28	69	82	85	80						
31	29	71	82	86	82						
32	30	69	81	83	79						
33	31	70	80	84	82						
34	32	71	83	80	80						
35	33	73	81	78	81						
36	34	68	83	82	82						
37											
38											
39											
40											
41											
42											
43											
44											
45											
46											

...		PAM 15 MIN	FC BASAL	FC 1 MIN	FC 5 MIN	FC 10 MIN	FC 15 MIN			
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1		RAMSAY 5 MIN								
2		GRUPO A	GRUPO B							
3	1	5	6							
4	2	5	6							
5	3	5	6							
6	4	5	6							
7	5	5	6							
8	6	6	6							
9	7	5	6							
10	8	5	6							
11	9	6	6							
12	10	5	6							
13	11	5	6							
14	12	5	5							
15	13	4	6							
16	14	6	6							
17	15	5	4							
18	16	5	6							
19	17	6	6							
20	18	5	6							
21	19	6	6							
22	20	5	6							
23	21	6	6							
24	22	5	5							
25	23	5	6							
26	24	6	6							
27	25	4	6							
28	26	5	6							
29	27	5	5							
30	28	6	6							
31	29	5	6							
32	30	5	5							
33	31	5	6							
34	32	5	6							
35	33	5	6							
36	34	5	6							
37										
38										
39										
40										

...		FC BASAL	FC 1 MIN	FC 5 MIN	FC 10 MIN	FC 15 MIN	RAMSAY 1MIN	RAMSAY ...
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								
17								
18								
19								
20								
21								
22								
23								
24								
25								
26								
27								
28								
29								
30								
31								
32								
33								
34								
35								
36								
37								
38								
39								
40								

	A	B	C	D	E	F	G
1		RAMSAY 5 MIN					
2		GRUPO A	GRUPO B				
3		1	4	5			
4		2	4	5			
5		3	5	5			
6		4	4	5			
7		5	4	5			
8		6	4	5			
9		7	5	4			
10		8	4	5			
11		9	3	5			
12		10	4	5			
13		11	4	5			
14		12	4	6			
15		13	5	5			
16		14	4	5			
17		15	4	5			
18		16	5	5			
19		17	4	5			
20		18	3	5			
21		19	4	5			
22		20	4	5			
23		21	4	5			
24		22	4	5			
25		23	4	6			
26		24	5	5			
27		25	4	5			
28		26	4	4			
29		27	5	5			
30		28	4	5			
31		29	4	5			
32		30	3	5			
33		31	4	6			
34		32	4	5			
35		33	4	5			
36		34	4	5			
37							
38							
39							
40							

	Variable 1	Variable 2
Media	4.08623529	5.029412
Varianza	0.26470568	0.150624
Observaciones		34
Coefficiente de correlación de Pearson	-0.1651506	
Diferencia hipotética de las medias		0
Grados de libertad		33
Estadístico t	-7.9106117	
P(T<=t) una cola	2.0119E-09	
Valor crítico de t (una cola)	1.69236031	
P(T<=t) dos colas	#####	
Valor crítico de t (dos colas)	2.0345153	

	A	B	C	D	E	F	G
1		RAMSAY 10 MIN					
2		GRUPO A	GRUPO B				
3		1	3	4			
4		2	3	4			
5		3	4	4			
6		4	3	3			
7		5	3	4			
8		6	2	4			
9		7	3	5			
10		8	3	4			
11		9	3	4			
12		10	4	4			
13		11	4	4			
14		12	3	3			
15		13	3	5			
16		14	4	4			
17		15	3	4			
18		16	3	4			
19		17	2	6			
20		18	3	4			
21		19	3	4			
22		20	3	5			
23		21	2	4			
24		22	3	3			
25		23	3	4			
26		24	2	4			
27		25	3	5			
28		26	3	4			
29		27	3	4			
30		28	3	3			
31		29	4	4			
32		30	3	4			
33		31	3	4			
34		32	3	3			
35		33	3	4			
36		34	3	4			
37							
38							
39							
40							

	Variable 1	Variable 2
Media	3.029412	4.029412
Varianza	0.271836	0.393048
Observaciones		34
Coefficiente de correlación de Pearson	-0.18814	
Diferencia hipotética de las medias		0
Grados de libertad		33
Estadístico t	-6.56916	
P(T<=t) una cola	9.12E-08	
Valor crítico de t (una cola)	1.69236	
P(T<=t) dos colas	1.82E-07	
Valor crítico de t (dos colas)	2.034515	

	A	B	C	D	E	F	G
1		RAMSAY 15 MIN					
2		GRUPO A	GRUPO B				
3	1	3	4				
4	2	2	3				
5	3	4	4				
6	4	3	4				
7	5	3	5				
8	6	3	4				
9	7	3	4				
10	8	3	4				
11	9	3	3				
12	10	3	4				
13	11	3	4				
14	12	4	4				
15	13	3	4				
16	14	3	4				
17	15	3	4				
18	16	4	5				
19	17	3	4				
20	18	2	3				
21	19	3	3				
22	20	2	4				
23	21	3	4				
24	22	2	3				
25	23	4	4				
26	24	3	4				
27	25	2	4				
28	26	3	4				
29	27	2	3				
30	28	3	4				
31	29	4	5				
32	30	3	4				
33	31	3	4				
34	32	3	4				
35	33	3	4				
36	34	3	4				
37							

	A	B	C	D	E	F	G
1		RAMSAY 15 MIN					
2		GRUPO A	GRUPO B				
3	1	3	4				
4	2	2	3				
5	3	4	4				
6	4	3	4				
7	5	3	5				
8	6	3	4				
9	7	3	4				
10	8	3	4				
11	9	3	3				
12	10	3	4				
13	11	3	4				
14	12	4	4				
15	13	3	4				
16	14	3	4				
17	15	3	4				
18	16	4	5				
19	17	3	4				
20	18	2	3				
21	19	3	3				
22	20	2	4				
23	21	3	4				
24	22	2	3				
25	23	4	4				
26	24	3	4				
27	25	2	4				
28	26	3	4				
29	27	2	3				
30	28	3	4				
31	29	4	5				
32	30	3	4				
33	31	3	4				
34	32	3	4				
35	33	3	4				
36	34	3	4				
37							

FCF 15 MIN RAMSAY 1MIN RAMSAY 5MIN RAMSAY 10 MIN **RAMSAY 15 MIN**

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1		NAUSEAS Y VOMITO								
2		GRUPO A	GRUPO B							
3	1	NO	NO							
4	2	NO	NO							
5	3	NO	NO							
6	4	NO	NO							
7	5	NO	NO							
8	6	NO	NO							
9	7	SI	NO							
10	8	NO	NO							
11	9	NO	NO							
12	10	NO	NO							
13	11	NO	NO							
14	12	NO	NO							
15	13	SI	NO							
16	14	NO	NO							
17	15	NO	SI							
18	16	NO	NO							
19	17	NO	NO							
20	18	NO	NO							
21	19	NO	NO							
22	20	NO	NO							
23	21	NO	NO							
24	22	NO	NO							
25	23	SI	NO							
26	24	NO	NO							
27	25	NO	NO							
28	26	NO	NO							
29	27	NO	NO							
30	28	SI	NO							
31	29	NO	NO							
32	30	SI	NO							
33	31	NO	NO							
34	32	NO	NO							
35	33	NO	NO							
36	34	NO	NO							
37										

RAMSAY 5MIN RAMSAY 10 MIN RAMSAY 15 MIN N Y V **APNEA**

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1		APNEA								
2		GRUPO A	GRUPO B							
3	1	NO	NO							
4	2	NO	NO							
5	3	SI	NO							
6	4	NO	NO							
7	5	NO	NO							
8	6	NO	NO							
9	7	NO	NO							
10	8	SI	NO							
11	9	NO	NO							
12	10	NO	NO							
13	11	NO	SI							
14	12	NO	NO							
15	13	NO	NO							
16	14	SI	NO							
17	15	NO	NO							
18	16	NO	NO							
19	17	NO	NO							
20	18	NO	NO							
21	19	SI	NO							
22	20	NO	NO							
23	21	NO	NO							
24	22	NO	NO							
25	23	NO	NO							
26	24	SI	NO							
27	25	NO	NO							
28	26	NO	NO							
29	27	NO	NO							
30	28	SI	NO							
31	29	NO	NO							
32	30	NO	NO							
33	31	NO	NO							
34	32	NO	NO							
35	33	NO	NO							
36	34	NO	NO							
37										

	A	B	C	D	E	F	G
1		CONSUMO TOTAL DE PROPOFOL					
2		GRUPO A	GRUPO B				
3		1	116	95			
4		2	130	98			
5		3	150	90			
6		4	170	102			
7		5	118	95			
8		6	128	87			
9		7	134	104			
10		8	170	90			
11		9	158	80			
12		10	106	87			
13		11	170	87			
14		12	134	120			
15		13	118	68			
16		14	103	99			
17		15	150	90			
18		16	158	68			
19		17	124	90			
20		18	142	68			
21		19	136	78			
22		20	132	95			
23		21	130	95			
24		22	128	90			
25		23	134	65			
26		24	134	94			
27		25	122	65			
28		26	126	80			
29		27	124	100			
30		28	136	96			
31		29	132	90			
32		30	136	90			
33		31	128	104			
34		32	136	100			
35		33	160	70			
36		34	126	80			
37							

	A	B	C	D	E	F	G
1		TIEMPO DE RECUPERACION					
2		GRUPO A	GRUPO B				
3		1	10	16			
4		2	14	14			
5		3	10	16			
6		4	12	15			
7		5	10	14			
8		6	8	14			
9		7	10	16			
10		8	10	15			
11		9	10	16			
12		10	14	17			
13		11	10	14			
14		12	10	14			
15		13	12	16			
16		14	10	16			
17		15	10	16			
18		16	14	15			
19		17	10	14			
20		18	14	15			
21		19	10	16			
22		20	10	18			
23		21	12	14			
24		22	10	14			
25		23	10	16			
26		24	10	14			
27		25	12	17			
28		26	10	16			
29		27	10	15			
30		28	10	20			
31		29	10	18			
32		30	12	16			
33		31	10	18			
34		32	10	18			
35		33	12	14			
36		34	10	16			
37							

Anexo 2

Tabla 2 - Escala de Aldrete.

	Definición	Puntuación
Actividad	Capaz de mover los 4 miembros voluntariamente o bajo comando	2
	Capaz de mover 2 miembros voluntariamente o bajo comando	1
	Incapaz de mover los miembros voluntariamente o bajo comando	0
Respiración	Capaz de respirar profundamente o toser libremente	2
	Disnea o respiración limitada	1
	Apnea	0
Circulación	Presión Arterial \pm 20% del nivel pre-anestésico	2
	Presión Arterial \pm 20-50% del nivel pre-anestésico	1
	Presión Arterial \pm 50% del nivel pre-anestésico	0
Consciencia	Totalmente despierto	2
	Despierto al llamado	1
	No responde	0
Saturación de O ₂	Mantiene > 92% en aire ambiente	2
	Precisa inhalar O ₂ para mantener la saturación de O ₂ > 90%	1
	Saturación < 90% incluso con suplementación de oxígeno	0

Anexo 3

Tabla 40-2 Clasificación del estado físico de la American Society of Anesthesiology (ASA)

ASA I: Sano

El paciente no padece ninguna alteración fisiológica, bioquímica o psiquiátrica. El proceso que motiva la intervención está localizado y no tiene repercusiones sistémicas

ASAII: Enfermedad leve que no limita la actividad diaria

Alteración sistémica leve o moderada secundaria al proceso que motiva la intervención o a cualquier otro proceso fisiopatológico. Los niños pequeños y los ancianos se incluyen en este grupo aunque no padezcan ninguna otra enfermedad sistémica. Se incluye también a los pacientes obesos no mórbidos y con bronquitis crónica

ASA III: Enfermedad grave que limita la actividad diaria

Procesos sistémicos graves de cualquier tipo, incluidos aquellos en los que no es posible definir claramente el grado de incapacidad

ASA IV: Enfermedad grave que amenaza la vida

Trastornos sistémicos graves y potencialmente mortales, no siempre corregibles quirúrgicamente

ASA V: Improbable que sobreviva más de 24 h a pesar de la cirugía

Paciente moribundo y con poca posibilidad de supervivencia, requiere cirugía desesperada. En muchos casos, la cirugía se considera una medida de reanimación y se realiza con anestesia mínima o nula