



BUAP

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL INFANTIL DE TLAXCALA

**ANÁLISIS DE PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES
NO RESPONDEDORES A DOSIS MÍNIMA DE KETOFOL EN PROCEDIMIENTOS
TERAPÉUTICOS EN EL ÁREA DE URGENCIAS DEL HOSPITAL INFANTIL DE
TLAXCALA**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

PRESENTA:

DRA NANCY CASTILLO VENTUREÑO

ASESOR EXPERTO

DR LEON FELIPE MENDOZA VEGA

ASESOR METODOLÓGICO

DR FEDERICO OSORIO ANTONIO



PUEBLA DE ZARAGOZA ABRIL 2021

DR LEON FELIPE MENDOZA VEGA
ASESOR EXPERTO

DR FEDERICO OSORIO ANTONIO
ASESOR METODOLÓGICO

DR LUIS JAVIER HERNANDEZ GÓNGORA
JEFE DE ENSEÑANZA

Agradecimientos

Gracias a Dios por las circunstancias, a mi familia que siempre me motivó y a la gente que me apoyó en el camino.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Contenido

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES GENERALES.....	1
3. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	8
4. JUSTIFICACIÓN.....	20
5. HIPÓTESIS	21
6. OBJETIVOS	21
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	21
8. RESULTADOS.....	24
9. DISCUSIÓN	27
10. CONCLUSIONES	29
11. LIMITACIONES	29
12. PERSPECTIVAS	30
13. CONFLICTOS DE INTERÉS	30
14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
15. ANEXOS:.....	36

1. INTRODUCCIÓN

El manejo del dolor en pediatría es un tema de importancia que se debe considerar seriamente en todas las unidades hospitalarias; tratándose del paciente pediátrico existe la necesidad de unificar conducta terapéutica, no habiendo hasta la fecha consenso en nuestro país para el manejo de la sedación en procedimientos invasivos.

Los procedimientos terapéuticos invasivos en pacientes pediátricos, genera un entorno de angustia lo que incrementa el estrés y la dificultad en la cooperación por parte del paciente. Las necesidades de procedimientos de sedación y analgesia están incrementando cada vez más debido a la concientización del personal de salud sobre el impacto que se puede lograr en los pacientes controlando el dolor y la angustia durante un procedimiento terapéutico invasivo.

El presente estudio analiza los beneficios de la combinación de ketamina y propofol en los procedimientos de sedación y analgesia debido a que su uso disminuye los efectos secundarios, favoreciendo una rápida recuperación y una estancia hospitalaria más corta, logrando mejora en la calidad de la atención brindada.

2. ANTECEDENTES GENERALES.

DOLOR EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO

El adecuado tratamiento de la ansiedad y el dolor en los niños es imprescindible para brindar una atención de calidad, resulta difícil explicarles los procedimientos a los que van a ser sometidos y contar con su colaboración. Sólo el hecho de encontrarse en un ambiente hostil y con un desconocimiento absoluto de qué le va a ocurrir, requiere una dedicación mayor y un empeño por parte de los pediatras de urgencias para remediar en lo posible esta situación (1).

El dolor es un fenómeno complejo y subjetivo, cuya valoración y tratamiento entrañan especiales dificultades en el niño. En el recién nacido los mecanismos de transmisión del dolor hacia la corteza cerebral están bien desarrollados, sin embargo, los mecanismos de inhibición descendente no han madurado completamente a esta edad, lo que implica

hipersensibilidad frente al dolor, de manera que frente a un mismo estímulo doloroso el recién nacido es capaz de recordar experiencias dolorosas, mostrando mayor sensibilidad y menor tolerancia al dolor en edades posteriores (2).

En los últimos años, los pediatras y otras especialidades con responsabilidad sobre la realización de procedimientos en el niño han tomado consciencia clara de la importancia del tratamiento adecuado de la ansiedad y el dolor, recientemente en la literatura científica se han descrito algunas recomendaciones sobre analgesia y sedación en determinados procedimientos (3).

Los objetivos de la sedación y analgesia son aliviar el dolor, calmar al paciente agitado o con miedo y preparar al paciente para tolerar técnicas invasivas o displacenteras que se realicen. Sin embargo, la sedación y analgesia farmacológicas no están exentas de riesgos que son mayores a menor edad del niño y es preciso que los profesionales encargados de su administración estén adecuadamente preparados y dispongan de los medios necesarios para abordarlos con la máxima garantía de seguridad y efectividad (3).

INDICACIÓN DE SEDACIÓN Y ANALGESIA

Es importante recordar que estos procedimientos se realizan en un ambiente controlado. Los síntomas agobiantes refractarios al manejo analgésico causan angustia al niño enfermo y a los padres, lo cual debe tratarse enérgicamente, con el fin de procurar alivio del sufrimiento del paciente (5).

El empleo farmacológico en estos casos depende del tipo de procedimiento a realizar; puesto que existen procedimientos no dolorosos, como la realización de estudios de imagen y procedimientos dolorosos, los cuales requieren manejo del dolor y control de la ansiedad; por lo que el personal involucrado debe conocer las necesidades y la respuesta del paciente al dolor en determinados procedimientos (5).

Las áreas potenciales para la realización de esta práctica corresponden tanto a centros de emergencia pediátrica, unidades de cuidado intensivo, unidades de procedimiento de subespecialidad, centros de cirugía ambulatoria, consultorios dentales y consultorios médicos. Todas las unidades deben estar provistas del equipo y material apropiado (4).

La medida de la intensidad del dolor constituye la base para aplicar las terapias de analgesia y sedación de forma correcta y proporcionada, evitando que ésta sea ineficaz o que se presenten efectos adversos evitables (5).

Existen diferentes escalas de valoración del dolor en los niños, siendo necesarias su evaluación de manera individualizada (3).

Las revisiones tanto de la Pediatric Working Group of the Initiative of Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trial (Ped-IMMPACT) como de la Society of Pediatric Psychology Assessment Task Force Steering Committee (SPP-ATF) han recomendado las escalas de autoevaluación siguientes para medir la intensidad del dolor en niños con dolor agudo y persistente: escala revisada de caras de dolor, fichas de póquer, escala visual analógica (EVA), y escalas Oucher fotográfica y de puntuación numérica (8).

Podremos clasificar las escalas de valoración en función de tres parámetros:

Indicadores fisiológicos, conductuales y métodos auto evaluativos, siendo usadas para niños de diferentes edades (4) y que los profesionales de la salud en el campo de la pediatría habitualmente toman de referencia como guía para su conducta terapéutica (7).

Indicadores o respuestas fisiológicas al dolor

Hacen referencia a los cambios funcionales producidos en el organismo por la mediación neuroquímica como respuesta a la experiencia dolorosa. Estos indicadores incluyen un aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de la frecuencia respiratoria, aumento de la presión intracraneal, cambios en la presión arterial, disminución de los valores de saturación de oxígeno, náuseas, vómitos, y un aumento de las hormonas relacionadas con el estrés generado (catecolaminas, adrenalina, etc.) (6)

Escalas o métodos conductuales o comportamentales

Se basan en la observación de la respuesta al comportamiento del niño al estímulo doloroso. Hacen referencia a factores de expresión no verbal, como el tipo de llanto, la expresión facial, la postura corporal, o la actividad del niño. Es empleada en niños pequeños, de entre 0 meses

y 3 – 4 años y en niños intubados. Su utilización suele ir acompañada de la valoración de los indicadores fisiológicos de dolor (4, 6).

La Escala *FLACC*, es para pacientes con respuesta verbal no desarrollada con evaluación del aspecto en la cara (fase), piernas (legs), actividad (activity), llanto (cry) y consolabilidad (consolability) por sus siglas en inglés. Esta escala puede ser empleada para valorar el grado de dolor en niños de entre 1 y 3 años, tabla 1.

Tabla 1. Escala FLACC de evaluación del dolor

Área que valora	0	1	2
Cara	No tiene expresión ni sonríe.	Ocasionalmente hace muecas o frunce el ceño, pero está retraído y desinteresado.	Frunce el ceño con frecuencia, aprieta los dientes constante o frecuentemente, le tiembla el mentón.
Piernas	Posición normal o relajada.	Molesto, inquieto, tenso.	Patea o levanta las piernas.
Actividad	Acostado en silencio, posición normal y se mueve con facilidad.	Se retuerce, da muchas vueltas, se pone tenso.	Se arquea, se pone rígido, se sacude.
Llanto	No llora (despierto o dormido)	Gime y se queja de vez en cuando.	Llora sin parar, grita o solloza y se queja constantemente.
Consuelo	Tranquilo y relajado.	Se tranquiliza cuando le tocan, abrazan o le hablan; se lo pueden distraer.	Es difícil consolarlo o tranquilizarlo.

0= Relajado o confortable, 1-3 molestias leves, 4-6 dolor moderado y 7-10: dolor intenso.

Fuente: Tomada de Seattle Children´s Hospital Research Foundation (1997). Evaluación del dolor del niño: Métodos para evaluar la intensidad del dolor.

Escala de Dolor del Hospital Infantil del Este de Ontario (*CHEOPS*) Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale: Es un instrumento que se emplea para medir el dolor postoperatorio en niños de 1 – 7 años. Interpreta el dolor del niño con base en su comportamiento y observación externa Tabla 2.

Tabla 2. Escala CHEOPS para dolor postoperatorio

Comportamiento del niño	Puntos
1.- Tipo de llanto	
Sin llanto	1
Gimoteos	2
Llanto enérgico	3
2.- Expresión de la cara	
Sonrisa	0
Indiferente	1
Triste	2
3.- Comportamiento General	
inmóvil, tranquilo	1
Agitado, tembloroso, rígido.	2
4.- Miembros superiores	
No intenta tocar la herida	1
Intenta quitarse el apósito	2
5.- Miembros inferiores	
Posición de relajación	1
Sin reposo, intenta golpear.	2
6.- Verbalización	
No se queja, habita normal	0
Se queja, pero no de su mal	1
No habla	1
Se queja de su lesión	2

Puntuación 4-13, umbral terapéutico: 8

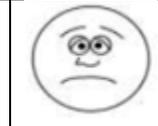
Fuente: Rebollar & Palacios (2015).

Escalas o métodos auto evaluativos

Son empleados en niños con capacidad para valorar por sí mismos su propio dolor. Este es cuantificado a partir de las expresiones que el niño manifiesta, requiriendo un mínimo desarrollo psicomotor. Las escalas contenidas dentro de esta clase incluyen aquellas que son de carácter visual o analógicas (6).

- Escala de clasificación del dolor por caras Wong – Baker: Esta escala permite que niños colaboradores con capacidad para valorar su propio dolor, sean capaces de indicar el valor numérico asociado a la cara con la expresión más parecida a la suya para lo cual se muestran 6 imágenes expresivas que reflejan diferentes situaciones, se recomienda a partir de los 3 años. Les da la capacidad de interpretar su propio dolor. Tabla 3 (8).

Tabla 3. Escala de clasificación del dolor por caras Wong-Baker

					
0	2	4	6	8	10
No duele	Duele poco	Duele un poco más.	Duele aún más.	Duele mucho	El peor dolor

Interpretación: 0= No dolor, 2= dolor leve, 4-6= Dolor moderado, 8= Dolor intenso, 10= máximo dolor imaginable.

Fuente: Rebollar & Palacios (2015).

Escala de Oucher: Dentro de esta escala existen dos modalidades: fotográfica (empleada en niños de 3 a 12 años) y de puntuación numérica de 0 a 10 (empleada en niños mayores de 8 años). Los niños son capaces de clasificar las fotografías y sus correspondientes escalas.

Figura 1

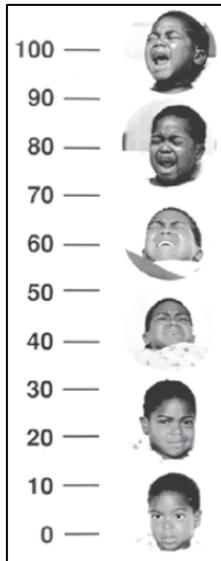


Figura 1. Escala de Oucher: 0 significa ningún dolor; 1 – 3 dolor leve; 3 -6 dolor moderado; 6 – 9 dolor intenso; 10 máximo dolor imaginable (34).

Fuente: Rebollar & Palacios (2015).

Escala Visual Analógica (EVA): En esta escala la intensidad del dolor se representa en una línea de 10 cm. En uno de los extremos consta la frase de «sin dolor» y en el extremo opuesto «máximo dolor imaginable».

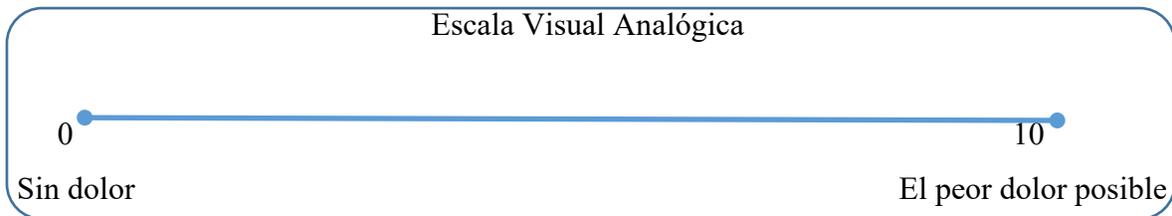


Figura 2: Escala Visual Analógica

Fuente: Rebollar & Palacios (2015).

La distancia en centímetros desde el punto de «sin dolor» a la marcada por el paciente representa la intensidad del dolor. Un valor inferior a 4 en la escala visual analógica significa dolor leve o leve-moderado, un valor entre 4 y 6 implica la presencia de dolor moderado-grave, y un valor superior a 6 implica la presencia de un dolor muy intenso (14).

El enfoque general de la sedación incluye definir el objetivo de esta (aliviar el dolor, calmar al paciente agitado o con miedo y preparar al paciente para tolerar técnicas invasivas o displacenteras que se realicen) y asistir a personal capacitado en la administración apropiada para cada paciente, tomando en cuenta las recomendaciones en las medidas de monitorización y ayuno dictadas por las guías aprobadas. La sedación de acuerdo con la sociedad americana de anesthesiólogos ocurre en un rango mínimo y continuo de la ansiólisis hasta la anestesia general lo cual depende del estado cognitivo y las constantes vitales involucradas. El personal de salud involucrado en estas acciones debe estar calificado para manejar todas las posibles complicaciones incluyendo inestabilidad mecánica y compromiso de la vía aérea (5).

3. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

KETAMINA

Características bioquímicas del fármaco:

Es una molécula con una masa molecular de 238 g/mol, alta solubilidad lipóidea y parcialmente soluble en agua en una relación 1:4 forma una sal blanca y presenta una unión a proteínas plasmáticas del 47%. Está preparada en una solución ácida (PH3.5-5.5) de cloruro de sodio y cloruro de benzatónio como conservador (11).

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Su absorción es a través de distintas vías de administración, siendo las más habituales, la intravenosa y la intramuscular, aunque también puede administrarse por vía oral, intranasal, transdérmica, rectal, epidural o intradural y subcutánea (9).

Distribución

Se distribuye rápidamente en tejidos altamente perfundidos, tales como cerebro, corazón y pulmones, para posteriormente redistribuirse a músculo y grasa del resto de los tejidos. El pico de concentración sérica de ketamina ocurre de 5-30 minutos, después de su

administración. El efecto se alcanza con la máxima concentración en el sistema nervioso central (1 y 2 minutos después de la administración intravenosa y 4-5 minutos después de la intramuscular) (12).

Metabolismo

Su biotransformación se lleva a cabo en el hígado. La vía más importante involucra n-desmetilación por la familia de proteínas del citocromo P450 que metabolizan el fármaco, su metabolito activo es la norketamina, (con un 20-30% de actividad) es hidroxilada y conjugada a compuestos hidrosolubles, los que se excretan por la orina. Al presentar solubilidad lipófila, la función renal disminuida y la presencia de metabolitos activos no prolongan la acción de la droga (12).

Excreción

La mayor parte de una dosis de ketamina se excreta en la orina como metabolitos hidroxilados y conjugados y menos de un 4% aparece en orina de forma inalterada. La tasa media de eliminación es de 2-3 horas (9).

FARMACODINAMIA

Mecanismo de acción

La ketamina es un anestésico disociativo que actúa a nivel del sistema de proyección tálamo-neocortical, mientras que al mismo tiempo estimula partes del sistema límbico, incluyendo el hipocampo, siendo antagonista competitivo por el receptor excitatorio del Glutamato N-metil D-aspartato (NMDA) y su efecto clínico se debe casi por completo a este receptor, aunque también se ha documentado un efecto NMDA no glutaminérgico, relacionado con receptores colinérgicos de tipo nicotínico y muscarínico, monoaminérgico y opioide, así como su interacción con los canales de calcio y sodio (10).

Efecto farmacológico

La analgesia puede ser debida a una interacción entre la ketamina y receptores opiáceos tanto centrales como medulares. La tolerancia cruzada entre la ketamina y los opioides sugiere un

receptor común para la analgesia inducida por la ketamina, la teoría de los receptores de los opioides se sustenta por la reversión de la ketamina con la naloxona (12).

Teoría de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA); se trata de una amina excitatoria y sus receptores en los cerebros de mamíferos pueden ser bloqueados por la fenciclidina y la ketamina. Los receptores NMDA representan un subgrupo de receptores opiáceos del tipo sigma que bloquean los reflejos nociceptivos espinales. El efecto analgésico a nivel espinal parece deberse a una inhibición de la actividad del asta dorsal presentando actividad en sitios centrales y espinales encontrando uniones estereo específicas con receptores opiáceos; se ha demostrado que el mecanismo de acción por el cual la ketamina produce anestesia no solo es el bloqueo de los canales de sodio del sistema nervioso central; hay evidencia de que otros sistemas neuronales pueden estar involucrados; la interacción de la ketamina con receptores opiáceos Sigma, puede ser una teoría posible que explique las reacciones disfóricas de la emersión (12). También interactúa con receptores colinérgicos muscarínicos en el sistema nervioso central con potenciación de bloqueo neuromuscular como efecto central (12).

Al producir una desorganización funcional de las áreas talámicas y mesencefálicas, genera un estado cataléptico con nistagmus y reflejos intactos en la córnea, así como reflejo pupilar a la luz (14).

Es el único anestésico con acción simpaticomimética que produce estimulación del sistema cardiovascular tanto a nivel del corazón como en las resistencias periféricas, observando un aumento en las constantes de frecuencia cardiaca, presión arterial sistémica, resistencias vasculares sistémicas, presión arterial pulmonar y resistencias vasculares pulmonares (15). Los niveles de catecolaminas se encuentran aumentados por inhibición en la recaptura y esto contribuye a la estimulación cardiovascular. (16).

USOS

La ketamina es utilizada con frecuencia en niños con enfermedad cardiaca congénita, ya que los cambios hemodinámicos observados son mínimos, independientemente del cortocircuito intracardiaco. A sí mismo, Hickey y cols., 2018 no encontraron cambios en la resistencia vascular pulmonar, resistencia vascular sistémica e índice cardiaco en infantes intubados y

ventilados mecánicamente. (15). En las personas con quemaduras, la ketamina es una opción adecuada, porque evita el empleo de técnicas anestésicas que en forma acumulativa representan un factor de toxicidad hepática, además en muchos casos puede emplearse este anestésico por vía intramuscular cuando por la extensión de las quemaduras es imposible tener un acceso venoso de primera intención, así como también su uso en procedimientos diagnósticos, punciones venosas difíciles, punciones lumbares, endoscopías, curaciones y especialmente en imagenología, donde por supuesto no existen contraindicaciones formales para su empleo. Se ha demostrado decremento de fluidos postoperatorios y requerimientos de vasopresores, con disminución de los circuitos pulmonares, y con una estancia menor en la unidad de cuidados intensivos (10).

La ketamina representa una buena alternativa en la inducción rápida sin pérdida de la función respiratoria, pues el conservar los reflejos protectores de deglución permite visualizar y hacer la intubación sin riesgo de broncoaspiración. No hay depresión respiratoria y se conservan los reflejos orofaríngeos y laríngeos, lo que le permite ser postulada como un medicamento que no requiere en forma obligada la intubación endotraqueal, dándole un lugar especial en estudios de gabinete, en imagenología, diagnóstico y ciertos procedimientos que prácticamente no requieren apoyo con aparatos de anestesia y otros monitores (10).

También se ha demostrado su valor en áreas donde las técnicas de anestesia general sean de difícil manejo por no contar con los elementos suficientes en zonas fuera del quirófano. En la actualidad múltiples estudios han demostrado que no existe una acción directa que incremente la presión intracraneal y la misma se mantiene estable siempre y cuando no exista depresión respiratoria, la cual puede ser más frecuente con el empleo de benzodiazepinas y tranquilizantes que de primera intención se han postulado como los de elección (10). Tema muy trascendente es el antagonismo de los receptores N Metil D Aspartato, por lo que se ha postulado como un mecanismo de protección cerebral al impedir sean tomados por los aminoácidos excitatorios, en especial de glutamato y aspartato que generan lesión cerebral (12).

Indicaciones

La ketamina está indicada en dolor neuropático con pobre respuesta a la titulación con opioides y analgésicos adyuvantes, en dolor somático de tipo incidental, así como neuropático abdominal o complejo visceral. Es el fármaco ideal para procedimientos breves, dolorosos o emocionalmente perturbadores (12).

Dosis

La dosificación usual es de 1-2 miligramos por kilogramo por vía intravenosa o 4-5 miligramos por kilogramo por vía intramuscular volviéndose efectiva para producir estado disociativo, con dosis incrementadas adicionales de 0.5-1 miligramos por kilogramo por vía intravenosa según sea necesario para la sedación continua. La ketamina proporciona sedación disociativa de forma no progresiva, sin depender de la dosificación. Se puede administrar Ketamina por vía intramuscular o intravenosa con adecuados perfiles de seguridad y eficacia y bajas tasas de eventos adversos respiratorios (18).

Efectos adversos

Los efectos adversos más importantes de la ketamina incluyen obstrucción de las vías respiratorias, hipoxia, apnea y laringoespasma, con una tasa general del 3.9% (18).

El efecto adverso más frecuente son vómitos de carácter idiosincrático, con una incidencia que van desde el 7% hasta el 26%, no relacionados con la dosis, otros son alucinaciones, disforia y sueños vívidos, hipertensión, taquicardia, sedación a altas dosis, eritema y dolor en sitio de punción (18).

El laringoespasma es una respuesta rara, idiosincrática con una incidencia de 0.3%; ocurre más comúnmente con uso intramuscular, con administraciones rápidas y es típicamente transitorio, respondiendo a ventilación con bolsa-válvula-mascarilla (18)

Contraindicaciones

Es relativamente contraindicada para la sedación para imágenes radiográficas al presentar movimientos aleatorios lo cual es típico durante el estado disociativo comprometiendo la calidad de la imagen. Además de procedimientos que involucren la estimulación laríngea y

las vías respiratorias superiores porque incrementan los reflejos de las vías respiratorias protectoras lo cual puede conducir a laringoespasma y además tiene un efecto sialogogo, por lo que con la práctica convencional se incluye el uso de anticolinérgicos para mitigar los eventos adversos de la vía aérea (18).

PROPOFOL

Características bioquímicas del fármaco:

El propofol (2,6- diisopropilfenol) es un producto de acción rápida, a base de soya. Tiene un peso molecular de 178,27 gramos por mol (g/mol). Al ser insoluble en agua, está formulado en una emulsión blanca de aceite en agua. La forma de emulsión lo hace muy útil para la administración intravenosa de agentes solubles en grasa, pero también vehículos inherentemente inestables que proporcionan un medio fértil para bacterias (20).

Farmacocinética

La primera fase es de distribución con un tiempo de latencia o inicio de acción de 2-4 minutos, la 2da fase es de eliminación metabólica con una vida media lenta de distribución de 30-60 minutos, la 3ra fase de redistribución lenta con una vida media de eliminación de 6-10 horas, Su perfil está basado en un modelo tricompartmental teniendo fijación en proteínas mayor al 95% (20).

Absorción

La absorción es a través de la circulación con dosis de 1 a 1.8 miligramos por kilogramo con un tiempo de latencia de 30 segundos; después de la administración intravenosa disminuye la concentración plasmática (Cp) por la distribución compartimental. (20).

Distribución

El propofol tiene un inicio de acción casi inmediato (10-50 segundos) y vida media ultracorta (aproximadamente 9 minutos). Es un agente hipnótico intravenoso, altamente lipófilo y con amplia distribución en los tejidos neuronales; en hipocampo tiene potente actividad depresora cortical (10).

Metabolismo

La principal vía de eliminación del propofol es por glucuronidación; sólo el 0,3% de la dosis administrada se excreta inalterada en la orina, por lo tanto, el aclaramiento hepático está limitado por el flujo sanguíneo. Dado que el aclaramiento de propofol (30 mililitros / kilogramo / minuto) es mayor que el que se pudiera explicar a través del flujo sanguíneo hepático (21 mililitros / kilogramo / minuto), se han confirmado como sitios de eliminación extrahepática entre ellos el metabolismo pulmonar (que convierte a 2-6 diisopropil-1-4 quinol) y la vía de excreción renal 87.7% y fecal 1.6% (10).

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Actúa a nivel del sistema límbico en hipocampo, lo cual genera potente actividad depresora cortical (10). La unión de la molécula de propofol al receptor GABA conduce a un aumento de la afluencia de iones de cloruro e hiperpolarización de la neurona, lo que conduce a la falta de respuesta a los estímulos externos, también se ha demostrado que bloquea selectivamente la liberación de acetilcolina en las vías basocortical y septohipocampal que están bajo inervación tónica por entrada GABAérgica (20).

Su uso da como resultado una activación dependiente de la concentración de los receptores inhibidores de glicina a nivel de la médula espinal, los receptores de serotonina (5-hidroxi triptófano) que podrían explicar su acción antiemética y una actividad leve en el glutamato excitador / N -receptores de D-aspartato de metilo (21).

Efecto farmacológico

Produce vasoconstricción cerebral y disminución del metabolismo, situación deseable en pacientes con presión intracraneal alta a causa de una reducción en volumen sanguíneo cerebral. Produce disminución de presión intracraneal manteniendo la presión de perfusión cerebral (20).

Tiene efecto dosis dependiente en el flujo sanguíneo cerebral en el área cortical pero no a nivel espinal ni en mesencéfalo, asociado con aumento en la resistencia cerebrovascular y mantenimiento de la autorregulación cerebral (20).

En concentraciones mayores a 30pg/ml ofrece condiciones adecuadas para monitoreo de potenciales evocados somatosensoriales. A la vez es un potente depresor de la ventilación. El propofol inhibe el flujo de calcio en músculo liso vascular, potencializa la vasodilatación inducida por Adenosin trifosfato y potasio, inhibe los efectos endoteliales por sustancias vasodilatadoras (factor hiperpolarizante derivado del endotelio, óxido nítrico y prostaciclina). Se conocen propiedades inmunomoduladoras e Inhibe la secreción del neuropéptido por inhibición de canales de calcio (21).

Indicaciones

Las propiedades sedantes y amnésicas del propofol lo hacen ideal para procedimientos breves, no dolorosos de cualquier índole. El propofol tiene un importante efecto antiemético, con una muy baja incidencia de vómitos (10).

Dosis

Una dosis inicial en bolo de 1 a 2 miligramos por kilogramo puede ser seguida por infusión continua de 0.05-0.1 miligramos por kilogramo minuto o por 0.5 miligramos por kilogramo en bolos cada 1-2 minutos.

Efectos adversos

No proporciona analgesia, por lo que no puede ser utilizado como único agente en procedimientos dolorosos. Presenta riesgo de depresión respiratoria especialmente cuando los bolos se administran repetidamente o cuando se combinan con opioides con propensión a sedación profunda (10).

La desaturación con propofol es frecuente, lo cual puede ser relacionado con la profundidad de la sedación, presentándose además compromiso respiratorio que se incrementa en los procedimientos largos, requiriendo bolos repetidos, otro fenómeno transitorio esperado es

hipotensión siendo más pronunciada en pacientes con agotamiento o alguna comorbilidad (22).

Durante su administración puede generar dolor en la vena periférica, se ha sugerido el uso de lidocaína local, además de producir movimientos espasmódicos, hipertonía, tembor, espasmos de masetero, hipo y bostezos. No produce tolerancia en exposiciones repetidas (10).

KETOFOL

La combinación de ketamina y propofol, conocida colectivamente como "Ketofol" fue descrita inicialmente a principios de la década de 1990, observando que la administración de propofol antes de la ketamina disminuía las alucinaciones y el estado de agitación en adultos sometidos a anestesia total intravenosa cursando con estabilidad hemodinámica. La ketamina confiere una ventaja sobre el propofol únicamente con una menor propensión a la hipotensión durante los procedimientos (10).

Indicaciones

Los beneficios de la estabilidad cardiovascular, preservación de la vía aérea, la disociación y las propiedades antieméticas hacen que el ketofol sea una opción razonable para cualquier procedimiento corto, doloroso o indoloro. Se muestran ventajas sobre la ketamina sola, con mejoría en la estabilidad de las vías respiratorias, disminución de los vómitos, así como disminución de la necesidad de opioides (10).

Riesgos y efectos adversos

El riesgo conocido del uso de ketamina y Propofol disminuye cuando se utilizan en combinación. La adición de ketamina al propofol durante la sedación parece reducir la frecuencia de hipoxia y compromiso de la vía aérea (23).

En un ensayo controlado aleatorizado en un hospital en Irán en el año 2012 de niños sometidos a sedación para anestesia espinal, se encontraron significativamente menos efectos adversos de la vía aérea en pacientes que recibieron propofol y ketamina en comparación con

los que recibieron propofol como agente único. Estos pacientes también requirieron menos bolos para mantener la sedación con tiempos de recuperación similares (23).

Las combinaciones de ketamina y propofol se utilizan cada vez más para la sedación y analgesia, especialmente en el servicio de urgencias. La combinación de ketamina y propofol permite reducir la dosis de cada medicamento, proporcionando un óptimo perfil cardiovascular y perfil de efectos adversos comparado con los dos agentes individualmente (23).

El compromiso hemodinámico inducido por el propofol puede compensarse por el efecto simpaticomimético de la ketamina, ya que el uso de ketamina se asocia con aumentos en la resistencia vascular sistémica y frecuencia cardíaca debido a la estimulación simpática por inhibición de la recaptación de norepinefrina, por otra parte el uso de propofol está limitado por la depresión respiratoria y la hipotensión dosis dependiente, presumiblemente causada por una disminución de las resistencias vasculares sistémicas y con poca frecuencia, por un aumento de la frecuencia cardíaca debido principalmente a la vasodilatación arteriolar. La combinación de ketamina y propofol es una opción beneficiosa debido a los efectos cardiovasculares que contrarrestan los fármacos individuales mientras se mantiene una sedación adecuada (25).

El uso de Ketofol reduce con éxito las posibilidades de compromiso hemodinámico que pueden presentar paciente con múltiples patologías, así como condiciones de trauma, reserva cardiovascular deteriorada, sepsis y riesgo cardiovascular asociado (27)

Las propiedades antieméticas de propofol dan lugar a una disminución de vómitos en pacientes sedados con ketofol en comparación con la ketamina únicamente (23).

En un reciente ensayo controlado que evalúa niños sometidos a reducción ortopédica se asoció ketamina-propofol con menor tiempo de sedación (13 versus 16 minutos) y una significativa disminución de vómitos (2% vs 12%) con similar eficacia comparada con la ketamina como agente único. Los efectos de alucinaciones de la ketamina se reducen significativamente con el uso de Propofol (25).

La ketamina se ha asociado con alucinaciones de emergencia y emesis, con un tiempo de recuperación prolongado en comparación con el Propofol (25).

Se ha encontrado que la ketamina causa liberación inicial de glutamato a través de nicotinamida y adenina dinucleótido fosfato hidrógeno oxidasa 2 que conduce a delirio de emergencia con eventual bloqueo de glutamato, efecto que se lleva a través del antagonismo del N-metil-D-aspartato. Se ha demostrado que el propofol bloquea la vía de glutamato a través del ácido gamma-aminobutírico, lo cual disminuye la tasa de delirio de emergencia (28).

En estudios previos se ha mostrado tiempo de recuperación de acuerdo con las siguientes combinaciones: 0.5 a 1 miligramos por kilogramo de peso con movimiento intencional 10 minutos después del inicio de la sedación y un tiempo medio de 30 minutos para lograr una idoneidad para el alta (23).

Recibiendo una dosis media de 0.8 miligramos por kilogramo de propofol y ketamina se ha reportado un tiempo de recuperación promedio de 14 minutos, con una mediana de 12 minutos cuando una infusión constante fue gradualmente disminuida (24).

Se ha demostrado que el uso de Ketofol disminuyó el nivel de Factor de Necrosis Tumoral - α e Inter Leucina-1 β en plasma, así como la expresión de ácido ribonucleico mensajero de ciclooxigenasa-2 y el nivel de nitrito en el tejido pulmonar, lo cual disminuye el estrés oxidativo y procesos antiinflamatorios en el tejido pulmonar inducidos in vitro en modelos de rata (29).

Se han demostrado beneficios en la perfusión cerebral al utilizarse en pacientes que han requerido neurocirugía manteniendo rangos de saturación venosa yugular 50- 70% así como estabilidad hemodinámica al presentarse menores fluctuaciones en la presión arterial media durante los procedimientos disminuyendo el riesgo de isquemia cerebral y uso de manejo vasopresor (30).

La base farmacocinética de la coadministración es controvertida porque el propofol es de acción más corta que la ketamina, los bolos repetidos de ketofol pueden resultar en altas dosis totales de ketamina, lo cual explica que su administración prolongue la sedación (32).

El uso de Propofol como agente sedante-hipnótico en estudios de imagen es ampliamente utilizado con su rápido efecto, tiempo de recuperación corto y efecto antiemético. Sin embargo, el propofol por sí solo no lograría mantener la inmovilidad del niño, por lo tanto, su uso repetido puede resultar en efecto ventilatorio por lo que la adición de ketamina en dosis bajas antes de la inducción o infusión de Propofol puede mantener la estabilidad respiratoria hemodinámica con el mismo tiempo de recuperación y calidad de resonancia magnética (33).

Aunque no se ha establecido un régimen de dosificación estándar, una proporción de 1:1 proporciona facilidad de administración y ha sido documentado en varios artículos recientes. La combinación puede ser premezclada o dosificada secuencialmente, con ketamina administrada primero a disminuir el riesgo de dolor en el lugar de la inyección con Propofol (25).

El uso de ketofol se ha establecido como un tratamiento seguro y eficaz como estrategia de sedación. La ketamina agrega analgesia a la sedación con propofol sin la sinergia hipoventilatoria que resulta de opioides habitualmente administrados en la sala de urgencias, el profesional de la salud puede proporcionar una sedación profunda equivalente a la de propofol pero sin preocuparse por la analgesia subóptima o emesis asociada a ketamina ya que el propofol es antiemético (33).

La acumulación de ketamina, en relación con Propofol en el uso de bolos repetidos de ketofol no es clínicamente importante porque los tiempos de recuperación con ketofol son solo un poco más largos en comparación con aquellos con propofol (mediana de 2 a 4 minutos). Tal efecto prolongado puede ser clínicamente ventajoso para procedimientos que requieren más estimulación dolorosa (p. ej., incisión y drenaje de absceso, yeso moldeado) y puede disminuir la necesidad de dosis repetidas de manejo sedante (33).

Su uso economizaría necesidad de gastos adicionales al lograr menor tiempo de recuperación y egreso a la brevedad; se encontró en una serie de casos que el noventa por ciento de los pacientes que recibieron mezcla de ketamina-propofol mixto 1: 1 se había recuperado en menos de 20 minutos, y el 99% se recuperó en 30 minutos (31).

Los descubrimientos de sus beneficios aún siguen siendo novedosos y el estudio en la obtención de una proporción efectiva para un manejo personalizado continúa en investigación, a lo que aún no se establece una dosis definitiva para cada tipo de procedimientos (33).

4. JUSTIFICACIÓN

El presente estudio se realiza en el contexto de una población con necesidad de un tratamiento seguro y eficaz para la realización de procedimientos de analgesia y sedación, el uso de la combinación de ketamina y Propofol ha demostrado en la literatura mundial acelerar la recuperación, la movilización temprana, disminuyendo la morbimortalidad, esto conduce a una estancia hospitalaria menor con lo que se pueden disminuir los costos. Internacionalmente existen estudios que nos mencionan las ventajas de usar la combinación de Propofol con ketamina y coinciden en que se ha logrado avanzar en lograr una mejor atención en los procedimientos que se realizan en el área de urgencias. En México hay pocos trabajos publicados para documentar la utilidad de esta combinación y a nivel estatal no existen estudios que identifiquen las características de los pacientes con respuesta a este fármaco, lo cual puede servir de referencia para la toma de decisiones en el servicio de urgencias ante eventos de sedación y analgesia posteriores. Para alcanzar los objetivos se tiene la necesidad de que exista un apoyo institucional que respalde el uso de la combinación de Propofol y ketamina para la realización de procedimientos terapéuticos en el área de urgencias y así mismo se busca la satisfacción del paciente y sus familiares lo cual habla de la calidad de atención en la institución. Los resultados de este trabajo de investigación que es de innovación permitirán a otras áreas de ésta misma institución o incluso a otras instituciones a realizar proyectos en esta dirección para fortalecer la calidad de la sedación.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

El uso de ketofol en pediatría es un tema relativamente nuevo; en el Hospital infantil de Tlaxcala no hay un protocolo de manejo estandarizado, por lo que es importante identificar la respuesta farmacológica a dosis mínima con el objetivo de documentar su uso en pediatría y poder lograr un manejo que sea adaptado a cada una de las necesidades de los pacientes para lograr una óptima respuesta.

¿Cuál es la prevalencia y características clínicas de los pacientes no respondedores a dosis mínima inicial de ketofol en procedimientos terapéuticos en el área de urgencias en el Hospital Infantil de Tlaxcala?

5. HIPÓTESIS

No requiere al ser estudio observacional.

6. OBJETIVOS

Objetivo General:

Determinar la prevalencia y características clínicas de los pacientes no respondedores a dosis mínima inicial de ketofol en procedimientos terapéuticos en el área de urgencias.

Objetivos específicos:

- Determinar la prevalencia de los pacientes no respondedores a dosis mínima inicial de ketofol en procedimientos terapéuticos en el área de urgencias.
- Identificar las características clínicas de los pacientes no respondedores a la dosis mínima inicial de ketofol.
- Determinar dosis efectiva en pacientes no respondedores a dosis mínima habitual de ketofol en procedimientos terapéuticos.

7. MATERIAL Y MÉTODOS.

TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó de un estudio observacional, retrospectivo, transversal y abierto.

DEFINICIÓN DEL UNIVERSO DE TRABAJO

Población fuente:

Todos los pacientes atendidos en el servicio de urgencias del Hospital Infantil de Tlaxcala del primero de enero al 31 de diciembre del 2019.

Población Elegible:

Se incluyeron a todos los pacientes de 2 meses a 17 años y 11 meses de edad, que acudieron al servicio de urgencias y que requirieron sedación y analgesia en procedimientos terapéuticos, del primero de enero al 31 de diciembre del 2019.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes de 2 meses a 17 años y 11 meses de edad, que acudieron al servicio de urgencias y que requirieron sedación y analgesia en procedimientos terapéuticos, del primero de enero al 31 de diciembre del 2019.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes que requirieron otro fármaco analgésico o sedante durante el procedimiento.
- Pacientes que requirieron continuar sedación y analgesia fuera del área de urgencias.

ESTRATEGIA DE MUESTREO

- No requirió muestreo al ser un estudio abierto.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

- Se incluyó a toda la población en el periodo de un año lo cual quedó por conveniencia.

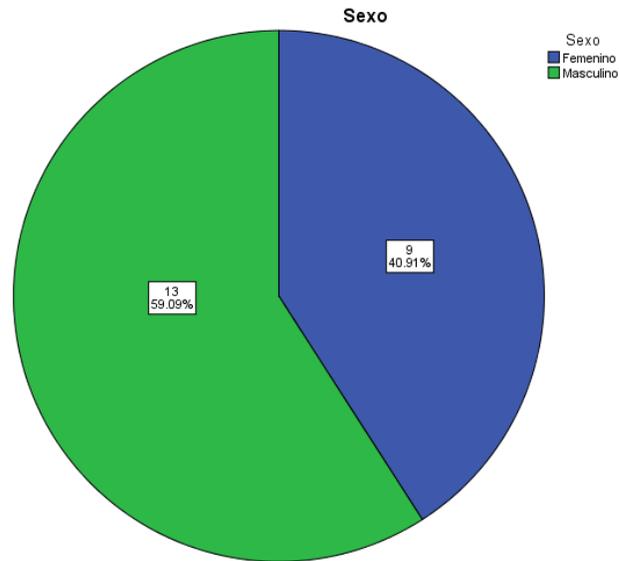
DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES Y ESCALA DE MEDICIÓN

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	TIPO DE VARIABLE	INDICADORES
Edad	Tiempo cronológico transcurridos a partir del nacimiento	Cuantitativa discreta	Cuantitativa de intervalo	Independiente	2 meses– 17 años y 11 meses
Sexo	Conjunto de características biológicas y fisiológicas que definen la Identidad sexual del individuo	Cualitativa nominal	Cualitativa Nominal	Independiente	Femenino Masculino
Peso	Unidad de medida en la que se determina la masa de un cuerpo	Cuantitativa continua	Cuantitativa de intervalo	Independiente	Valor ponderal en sistema internacional de Unidades medido en kg.
Talla	Unidad de medida en la que se determina la longitud de un cuerpo	Cuantitativa continua	Cuantitativa de intervalo	Independiente	Centímetros
Dosis	Cantidad de medicamento que se administra	Cuantitativa Continua	Cuantitativa de intervalo	Dependiente	Mg por kilo por dosis
Número de dosis	Cantidad de veces que se administra la dosis mínima	Cuantitativa discreta	Cuantitativa de intervalo	Dependiente	Número de dosis
Respuesta a sedación y analgesia	Eficacia obtenida posterior a dosis	Cualitativa nominal	Cualitativa Nominal	Dependiente	Si responde No responde

	mínima inicial (1mg/kgdo)				
Medicación previa	Tratamiento utilizado previo a la administración de sedación y analgesia	Cualitativa nominal	Cualitativa Nominal	Independiente	Nombre de los medicamentos
Comorbilidad	Coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo	Cualitativa nominal	Cualitativa Nominal	Independiente	Tipo de Comorbilidad
Tipo de Procedimiento para sedación y analgesia	Todo procedimiento terapéutico doloroso que se realiza en el área de choque en urgencias	Cualitativa nominal	Cualitativa Nominal	Independiente	Reducción de fracturas, punción lumbar, colocación de catéter venoso central, punción lumbar, suturas, drenaje de abscesos, curación de quemaduras.

8. RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron a 22 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, 13 fueron del sexo masculino y 9 fueron del sexo femenino (Gráfica1), con un rango de edad 2- 15 años, y un promedio de edad de 9.6 años.



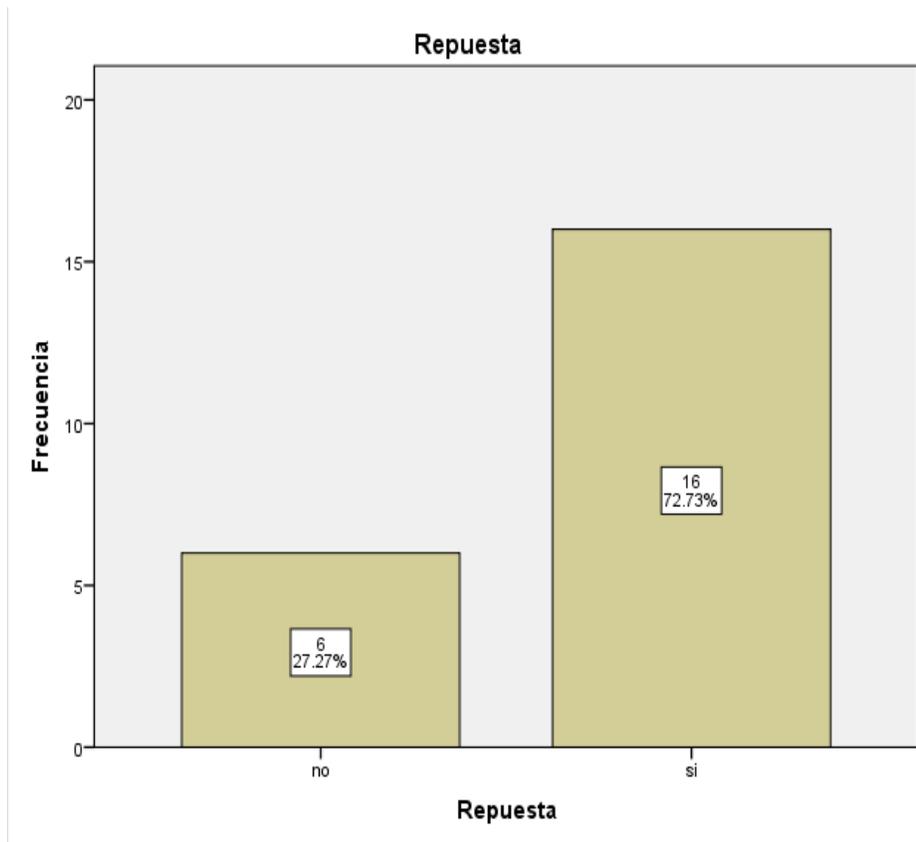
Gráfica 1

Figura 3. Proporción entre el sexo masculino y femenino

Para determinar la prevalencia de los pacientes no respondedores a dosis mínima de ketofol en los procedimientos realizados en el servicio de urgencias, se utilizó la siguiente fórmula:

$$Prevalencia = \frac{\text{número de pacientes no respondedores (6)}}{\text{Poblacion estudiada (n=22)}} \times 100 = 27.27\%$$

De la que se obtiene una prevalencia de no respondedores del 27.27 % (Gráfica 2)



Gráfica 2

Figura 4. Prevalencia de pacientes no respondedores

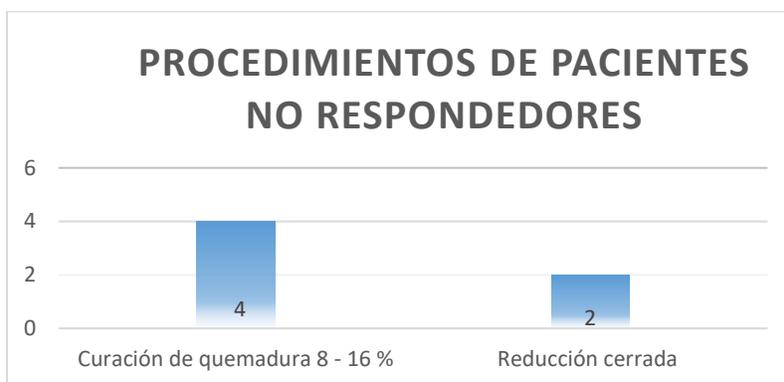
Se realizaron pruebas de correlación de Spearman para evaluar la relación entre la respuesta farmacológica y el sexo, la edad, IMC, medicación previa, así como la presencia de comorbilidades donde se observan los siguientes resultados

Variabes	Valor de P
Sexo	0.67
Edad	0.36
IMC	0.27
Comorbilidades	0.38

Tabla 3. Pruebas de correlación de Spearman

No se observó significancia estadística de correlación entre la respuesta farmacológica y las variables analizadas.

Los factores relacionados con la falta de respuesta y necesidad de incremento de dosis de ketofol fueron los siguientes: fracturas de extremidades y quemaduras con una extensión mayor al 8% de su superficie corporal (Gráfica 3).



Gráfica 3

Figura 5. Realización de procedimientos en pacientes no respondedores.

La dosis efectiva promedio que requirieron los pacientes no respondedores a la dosis mínima fue de 1.5 a 3 miligramos por kilogramo de peso.

9. DISCUSIÓN

En el presente estudio se incluyeron a 22 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales 13 fueron masculinos y 9 fueron femeninos, encontrándose en un rango de edad 2 - 15 años, presentando entre ellos una prevalencia de no respondedores del 27.27 %; nuestro estudio muestra mejores resultados que lo reportado en la literatura por Andolfatto & Willman 2010, quienes reportaron una falta de respuesta en el 34% de su población requirió mayor número de dosis (31).

Es importante destacar que los pacientes que no tuvieron respuesta a la dosis mínima de ketofol fueron los que requirieron reducción por fracturas cerradas y aseo por quemaduras

por escaldadura con un compromiso mayor al 8% de superficie corporal, lo cual está relacionado con la necesidad de dosis iniciales mayores por el grado de manipulación requerido para la resolución del problema, esto ya se ha observado en estudios previos realizados por Green y Cols., 2015, en un centro de trauma donde la mayoría de los procedimientos de sedoanalgesia realizados con ketofol fueron ortopédicos y se obtuvo una falta de respuesta en el 8 % de la población con la dosis mínima, a pesar de utilizar analgésicos opiáceos previo al procedimiento (32).

Se encontró que la mayoría de la población analizada corresponde al sexo masculino, sin embargo, la prueba de correlación de la respuesta farmacológica con el sexo no mostro significancia estadística. Para las otras variables como el estado nutricional, tampoco se encontró correlación con la falta de respuesta ya que nuestra población de no respondedores presentaba un estado nutricional normal, esto podría explicarse a que la dosis es directamente proporcional al peso, es decir, a mayor peso mayor dosis total y misma respuesta, y no se afecta la farmacocinética ni la farmacodinamia del ketofol. Lo anterior ya ha sido reportado por Poveda y Cols., en el 2013, quienes tampoco encontraron diferencias estadísticamente significativas en la respuesta entre los grupos de estudio con la edad, género o peso, por lo tanto, estas variables no deben ser un factor para considerarse en la decisión final sobre que dosis para lograr un efecto terapéutico deseado en los procedimientos (39).

No se encontró relación con la presencia de alguna enfermedad de base previa que afectara la respuesta al ketofol, ya que la población de no respondedores fue previamente sana y el valor de P (0.38), resultó no significativa.

Las dosis totales con la que se obtuvo respuesta en la población de no respondedores fueron de 1.5 a 3 miligramos por kilogramo, no superando la dosis máxima utilizada en los procedimientos de acuerdo con lo reportado en la literatura mundial, por otra parte en modelos de simulación, se ha concluido que la proporción ideal de propofol a ketamina para la anestesia sigue siendo desconocida, aunque se ha sugerido una proporción óptima de propofol racémico a ketamina de 1: 3 para procedimientos cortos de 10-20 minutos (42).

10. CONCLUSIONES

La necesidad de requerir dosis adicionales de ketofol después de la dosis inicial puede sugerir circunstancias no apropiadas para realizar el procedimiento previsto, sin embargo, dado que muchos factores pueden influir en la necesidad de dosis repetidas como umbral del dolor, la duración del procedimiento y el grado de estimulación dolorosa, pudieran requerirse estudios donde se evalúen estas condiciones de una manera más específica.

Por la diversidad de los procedimientos en los pacientes estudiados el número de sujetos de la población estudiada, no se puede establecer una dosis óptima hasta el momento para cada uno de los procedimientos.

Los objetivos planteados para este trabajo se cumplieron, se pudo determinar la prevalencia de pacientes no respondedores a dosis mínima inicial de ketofol y conocer las características de los que no respondieron con la primera dosis, sin embargo, la población es muy pequeña y el estudio es retrospectivo que limita la obtención de datos robustos.

Mediante éste estudio los pacientes que no respondieron con la primera dosis de ketofol fueron aquellos que requirieron procedimientos de mayor tiempo y grado de complejidad considerando que para la resolución de estos problemas se requiere su realización en un área que proporcione mejores condiciones de estabilidad como en un quirófano con personal y equipo que controle el riesgo de complicaciones que se pudieran generar en un procedimiento de mayor duración así como de valorar uso de distintos fármacos que proporcione un nivel de sedación profundo a fin de evitar sufrimiento y estrés psicológico innecesarios.

11. LIMITACIONES

En el presente estudio se trabajó con información contenida en hojas de enfermería y notas médicas encontrando que no se evalúan las escalas de dolor utilizadas en todos los pacientes, la duración del efecto farmacológico ni la duración de cada procedimiento, lo cual hubiera sido de utilidad para una mayor objetividad de los resultados.

12. PERSPECTIVAS

Se requieren más estudios de tipo prospectivo con mayor número de pacientes donde se puedan controlar mejor las variables durante la ejecución del procedimiento; para evaluar de forma más objetiva los resultados del procedimiento y estandarizar el uso de Ketamina y propofol en procedimientos cortos en las diferentes áreas del hospital.

13. CONFLICTOS DE INTERÉS

La autora del presente trabajo declara que no existen conflictos de interés para la publicación de los resultados.

14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.-Satervas, Y., Gonzalez, M., & Duran, C. (2012). Manual de Analgesia y Sedación en Urgencias de Pediatría. Manual de Analgesia y Sedación En Urgencias de Pediatría, 87–99. <https://doi.org/10.1007/s00396-013-3043-5>
- 2.- J., Z. (1992). Pediatric pain management. *Critical Care Nursing Quarterly*, 15(2), 35–51. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L22240873>
- 3.- Hartling, L., Milne, A., Foisy, M., Lang, E. S., Sinclair, D., Klassen, T. P., & Evered, L. (2016). What Works and What’s Safe in Pediatric Emergency Procedural Sedation: An Overview of Reviews. *Academic Emergency Medicine*, 23(5), 519–530. <https://doi.org/10.1111/acem.12938>
- 4.-Borrego Dominguez Sedoanalgesia para procedimientos en una UCIP.
- 5.- Espa, S. (n.d.). *Manual de ANALGESIA Y SEDACIÓN en Urgencias de Pediatría*. Sociedad Española de Urgencias de Pediatría 2009 Ed Ergón.
- 6.- Krieser, D., & Kochar, A. (2016). Paediatric procedural sedation within the emergency department. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 52(2), 197–203. <https://doi.org/10.1111/jpc.13081>
- 7.- Rasheed, A., Amirah, M., Abdallah, M., Pj, P., & Issa, M. (2018). iMedPub Journals RAMSAY Sedation Scale and Richmond Agitation Sedation Scale (RASS): A Cross Sectional Study. 1–5. <https://doi.org/10.21767/1791-809X.1000604>
- 8.- Rebollar, Palacios Escalas de valoración del dolor, pag 49. ISBN: 978-84- 606, 5610–4 (2015)
- 9.- Roback, M. G., Carlson, D. W., Babl, F. E., & Kennedy, R. M. (2016). Update on pharmacological management of procedural sedation for children. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 29, S21–S35. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000316>
- 10.- M.J., A., M.A., A., & C.R., B. (2012). Ketamine, propofol, and ketofol use for pediatric sedation. *Pediatric Emergency Care*, 28(12), 1391–1398. <https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e318276fde2>
- 11.- Mion, G., & Villeveille, T. (2013). Ketamine Pharmacology: An Update (Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings). *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 19(6), 370–380. <https://doi.org/10.1111/cns.12099>

- 12.- Zanos, P., Moaddel, R., Morris, P. J., Riggs, L. M., Highland, J. N., Georgiou, P., ... Gould, T. D. (2018). Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacological Reviews*, 70(3), 621–660. <https://doi.org/10.1124/pr.117.015198>
- 13.- National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Ketamine, CID=3821, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ketamine> (accessed on may 18, 2019)
- 14.- Mion, G., & Villeveille, T. (2013). Ketamine Pharmacology: An Update (Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings). *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 19(6), 370–380. <https://doi.org/10.1111/cns.12099>
- 15.- Loomba, R. S., Gray, S. B., & Flores, S. (2018). Hemodynamic effects of ketamine in children with congenital heart disease and/or pulmonary hypertension. *Congenital Heart Disease*, 13(5), 646–654. <https://doi.org/10.1111/chd.12662>
- 16.- Juan J. Alvarez-Ríos, Manrique A. Vanegas-Hernández, Ana M. López-Beltrán, L. M.-C. (2004). Ketamina: 35 Años Después. *Anestesia En México, Suplemento*, 60–68.
- 17.- Cohen, S. P., Bhatia, A., Buvanendran, A., Schwenk, E. S., Wasan, A. D., Hurley, R. W., ... Hooten, W. M. (2018). Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 43(5), 521–546. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000808>
- 18.- Alletag MJ, Auerbach MA, Baum CR. Ketamine, propofol, and ketofol use for pediatric sedation. *Pediatric Emergency Care*. 2012 Dec;28(12):1391-5; quiz 1396-8. DOI: 10.1097/pec.0b013e318276fde2.
- 19.- Cohen, S. P., Bhatia, A., Buvanendran, A., Schwenk, E. S., Wasan, A. D., Hurley, R. W., ... Hooten, W. M. (2018). Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 43(5), 521–546. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000808>
- 20.- Trapani, G., Altomare, C., Sanna, E., Biggio, G., & Liso, G. (2000). Propofol in Anesthesia. Mechanism of Action, Structure-Activity Relationships, and Drug Delivery. *Current Medicinal Chemistry*, 7(2), 249–271. <https://doi.org/10.2174/0929867003375335>

- 21.- Trapani, G., Altomare, C., Sanna, E., Biggio, G., & Liso, G. (2000). Propofol in Anesthesia. Mechanism of Action, Structure-Activity Relationships, and Drug Delivery. *Current Medicinal Chemistry*, 7(2), 249–271. <https://doi.org/10.2174/0929867003375335>
- 22.- Kost, S., & Roy, A. (2010). Procedural Sedation and Analgesia in the Pediatric Emergency Department: A Review of Sedative Pharmacology. *Clinical Pediatric Emergency Medicine*, 11(4), 233–243. <https://doi.org/10.1016/j.cpem.2010.08.002>
- 23.- Ghadami, Y., Ayatollahi, V., Hashemi, A., Behdad, S., & Ghadami, E. (2013). Effect of two Different Concentrations of Propofol and Ketamine Combinations (Ketofol) in Pediatric Patients under Lumbar Puncture or Bone Marrow Aspiration. *Iran J Ped Hematol Oncol*, 3, 187–193.
- 24.- Coulter, F. L. S., Hannam, J. A., & Anderson, B. J. (2014). Ketofol simulations for dosing in pediatric anesthesia. *Paediatric Anaesthesia*, 24(8), 806–812. <https://doi.org/10.1111/pan.12386>
- 25.- Doyle, L., & Colletti, J. E. (2006). Pediatric procedural sedation and analgesia. *Pediatric Clinics of North America*, 53(2), 279–292. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2005.09.008>
- 26.- Authors, C., Grounds, M., & Snelson, C. (2014). Intensive Care Society Review of Best Practice for Analgesia and Sedation in the Critical Care. 1–84.
- 27.- Moraes, A. G. De, Hoskote, S. S., Tedja, R., Hassebroek, E. C., & Smischney, N. J. (2015). Ketamine and Propofol Combination (“ Ketofol ”) for Endotracheal Intubations in Critically Ill Patients : A Case Series. 81–86. <https://doi.org/10.12659/AJCR.892424>
- 28.- Smischney, N. J., Seisa, M. O., Morrow, A. S., Ponce, O. J., Wang, Z., Alzuabi, M., ... Murad, M. H. (2020). Effect of Ketamine / Propofol Admixture on Peri-Induction Hemodynamics : A Systematic Review and Meta-Analysis. 2020.
- 29.- Gokcinar, D., Ergin, V., Cumaoglu, A., Menevse, A., & Aricioglu, A. (2013). Effects of ketamine, propofol, and ketofol on proinflammatory cytokines and markers of oxidative stress in a rat model of endotoxemia-induced acute lung injury. *Acta Biochimica Polonica*, 60(3), 451–456. https://doi.org/10.18388/abp.2013_2006
- 30.- Mulimani, S., Talikoti, D., Vatrad, V., & Sorganvi, V. (2019). Efficacy of a Bolus Dose of Esmolol and Bolus Dose of Lignocaine for Attenuating the Press1. Safavi M, Honarmand A, Azari N. Attenuation of the pressor response to tracheal intubation in severe preeclampsia: Relative efficacies of nitroglycerine infusion,. *Anesthesia Essays and Researches*, 13(2), 292–296. <https://doi.org/10.4103/aer.AER>

- 31.- Andolfatto, G. and Willman, E. (2010), A Prospective Case Series of Pediatric Procedural Sedation and Analgesia in the Emergency Department Using Single-syringe Ketamine–Propofol Combination (Ketofol). *Academic Emergency Medicine*, 17: 194–201. doi:10.1111/j.1553-2712.2009.00646.x
- 32.- Green, S. M., Andolfatto, G., & Krauss, B. S. (2015). Ketofol for Procedural Sedation Revisited: Pro and Con. *Annals of Emergency Medicine*, 65(5), 489–491. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2014.12.002>
- 33.- Ustun, Y. B., Atalay, Y. O., Koksall, E., Kaya, C., Ozkan, F., & Sener, E. B. (2017). Thiopental versus ketofol in paediatric sedation for magnetic resonance imaging: A randomized trial. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 67(2), 247–251.
- 34.- Hayes, J. A., Aljuhani, T., & Johnston, B. C. (2021). *Safety and Efficacy of the Combination of Propofol and Ketamine for Procedural Sedation/Anesthesia in the Pediatric Population: A Systematic Review and Meta-analysis*. 132(4). <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004967>
- 35.- Dallimore D, Anderson BJ, Short TG et al. Ketamine anesthesia in children—exploring infusion regimens. *Pediatr Anesth* 2008; 18: 708–714.
- 36.- Andolfatto, G., & Willman, E. (2010). A prospective case series of pediatric procedural sedation and analgesia in the emergency department using single-syringe ketamine-propofol combination (ketofol). *Academic Emergency Medicine*, 17(2), 194–201. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2009.00646.x>
- 37.- Wu J. Deep sedation with intravenous infusion of combined propofol and ketamine during dressing changes and whirlpool bath in patients with severe epidermolysis bullosa. *Pediatr Anesth* 2007; 17: 592–596.
- 38.- Escarment J, Cantais E, Le Dantec P et al. Propofol and ketamine for dressing in burnt patients. *Cah Anesthesiol* 1995; 43: 31–34.
- 39.- Poveda J., Rafael Pérez D., W. Ilamas B. y E. R. c. (2013). Eficacia De La Combinación Ketamina-Propofol. *Rev Chil Anest*, 42(1), 137–144.

40.- Stephenson T. How children's responses to drugs differ from adults. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 670–673.

41.- Poveda J., Rafael Pérez D., W. Ilamas B. y E. R. c. (2013). Eficacia De La Combinación Ketamina-Propofol. *Rev Chil Anest*, 42(1), 137–144.

42.- Coulter FL, Hannam JA, Anderson BJ. Ketofol dosing simulations for procedural sedation. *Pediatr Emerg Care* 2014; 30, in press.

15. ANEXOS:

ANEXO I. DICTAMEN DE APROBACIÓN



**SEGUIMOS
CONSTRUYENDO** 20
21

Jefatura de enseñanza e investigación

San Matías Tepetomatitlán, Tlax., 10 de marzo del año 2021

No. De oficio: 30/21/3560

Asunto: Dictamen de evaluación
del protocolo de investigación

**DRA. NANCY CASTILLO VENTUREÑO
MÉDICO RESIDENTE DE PEDIATRÍA
P R E S E N T E:**

Por medio de la presente me permito informarle que de acuerdo a la solicitud realizada a la Jefatura de Enseñanza e Investigación para evaluación del Proyecto de Investigación titulado: "ANÁLISIS DE PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES NO RESPONDEDORES A DOSIS MÍNIMA DE KETOFOL EN PROCEDIMIENTOS TERAPÉUTICOS EN EL ÁREA DE URGENCIAS DEL HOSPITAL INFANTIL DE TLAXCALA" con número de registro **HIT/CI/2021/001** le informo que se ha dictaminado como aprobado sugiriéndose apegarse a mejorar la ortografía del mismo y la presentación de su protocolo en el Comité de Ética en Investigación.

Por lo anterior citado, se autoriza el inicio de la recolección de datos en expedientes clínicos este dictamen tiene vigencia de un año, y deberá presentar un informe de los avances del mismo cada 3 meses en forma escrita al comité de investigación del hospital.

Sin más por el momento le envió un cordial saludo

ATENTAMENTE

Dr. Luis Javier Hernández Góngora
Médico Especialista en Pediatría
Jefe de Enseñanza e Investigación



ANEXO III. CARTA DE CONFIDENCIALIDAD



CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

La que suscribe _____ manifiesto “bajo protesta decir verdad” mi compromiso de resguardar y mantener la confidencialidad de los documentos, expedientes, estudios, notas, archivos físicos y electrónicos y cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la educación médica continua, a las que tenga acceso en mi carácter de investigador (a) del presente estudio “*Prevalencia de pacientes no respondedores a dosis mínima inicial de ketofol en procedimientos terapéuticos en el área de urgencias del Hospital Infantil de Tlaxcala*”, así como no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en el sistema de información del Hospital Infantil de Tlaxcala.

Estando en conocimiento que, en caso de no dar cumplimiento, estaré sujeto (a) a sanciones civiles, penales o administrativas, que procedan de conformidad con lo dispuesto en Ley Federal de Protección de Datos Personales en posesión de sujetos obligados, y la Ley de Protección de Datos Personales para el Estado de Tlaxcala.

Lugar y Fecha: _____

Acepto
