

Dos concentraciones de ketofol en anestesia total intravenosa para cirugía mínimamente invasiva

Tow concentrations of ketofol in total intravenous anesthesia for minimally invasive surgery

Alberto Labrada Despaigne^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-8719-4263>

Yailin Rivera Martí¹ <https://orcid.org/0000-0003-1529-9829>

Geydis Costa Ortiz¹ <https://orcid.org/0000-0003-4928-9717>

¹Hospital Universitario “General Calixto García”. La Habana, Cuba.

*Autor para correspondencia: albert@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: En los últimos años se ha iniciado un interés especial por la combinación de ketamina/propofol para pacientes intervenidos por procedimientos mínimamente invasivos.

Objetivo: Evaluar la efectividad y seguridad de la anestesia intravenosa total con ketofol en concentración 1:4 contra la concentración 1:2 en pacientes intervenidos por cirugía mínimamente invasiva.

Métodos: Estudio analítico, cuasiexperimental, prospectivo y longitudinal, en el Hospital Universitario “General Calixto García” entre diciembre de 2019 a diciembre de 2020, en 30 pacientes divididos en dos grupos de 15 pacientes: grupo estudio (GE): Ketofol 1:4 y grupo control (GC): Ketofol 1:2. Se analizaron: tensión arterial media y frecuencia cardiaca intraoperatoria, grado de hipnosis, grado de nocicepción, necesidad de rescate para hipnosis y analgesia, tiempo de recuperación anestésica, analgesia posoperatoria y efectos adversos.

Resultados: Entre los grupos fueron similares la edad, el sexo, el peso, estado físico y tipo de intervención quirúrgica. La frecuencia cardiaca no mostró diferencias entre los grupos. En relación a la tensión arterial mediapos-incisión, fue mayor en el grupo control con diferencias significativas ($p=0,03$). La necesidad de rescate intraoperatorio para la hipnosis y analgesia fue significativamente mayor en el grupo control. Con respecto a la recuperación anestésica, analgesia posoperatoria y efectos adversos no hubo diferencias significativas.

Conclusiones: La combinación ketofol resultó segura y efectiva para proveer una adecuada anestesia en procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos con tiempos quirúrgicos menores a 30 min. La concentración de 1:4 brindó mejor estabilidad hemodinámica, adecuada hipnosis y analgesia intraoperatoria, con menor incidencia de efectos adversos.

Palabras clave: ketamina; propofol; procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos; anestesia intravenosa.

ABSTRACT

Introduction: In recent years, a special interest has appeared in the ketamine/propofol combination for patients intervened by minimally invasive procedures.

Objective: To evaluate the effectiveness and safety of total intravenous anesthesia with ketofol at 1:4 concentration versus 1:2 concentration in patients undergoing minimally invasive surgery.

Methods: An analytical, quasiexperimental, prospective and longitudinal study was carried out at General Calixto García University Hospital, between December 2019 and December 2020, with thirty patients divided into two groups of fifteen patients each: study group (SG; ketofol 1:4) and control group (CG; ketofol 1:2). The following aspects were analyzed: mean blood pressure and intraoperative cardiac frequency, degree of hypnosis, degree of nociception, necessity of rescue for hypnosis and analgesia, anesthetic recovery time, postoperative analgesia and adverse effects.

Results: Age, sex, weight, physical condition and type of surgery were similar between groups. Heart rate showed no differences between groups. Mean blood pressure after incision was higher in the control group, with significant differences ($P=0.03$). The necessity of intraoperative rescue for hypnosis and analgesia was significantly higher in the control group. Regarding anesthetic recovery, postoperative analgesia and adverse effects, there were no significant differences.

Conclusion: The ketofol combination was safe and effective for providing adequate anesthesia in minimally invasive surgical procedures with surgical times of less than thirty minutes. The 1:4 concentration provided better hemodynamic stability, adequate hypnosis and intraoperative analgesia, with lower incidence of adverse effects.

Keywords: ketamine; propofol; minimally invasive surgical procedures; intravenous anesthesia.

Recibido: 03/05/2022

Aprobado: 15/05/2022

Introducción

En el concepto de la anestesia, se destacan tres componentes, como la base fundamental para la selección y administración de una adecuada técnica anestésica. A través de los años estos componentes se han modificado conceptualmente; sin embargo el objetivo a garantizar es aún el mismo: hipnosis, analgesia e inmovilización.⁽¹⁾

Durante los últimos años se ha iniciado un especial interés a nivel mundial por la combinación de ketamina y propofol, para la utilización en pacientes intervenidos por procedimientos mínimamente invasivos.^(2,3)

El uso combinado de estos fármacos (ketofol) ofrece ventajas desde el punto de vista teórico y clínico porque limita los efectos adversos de cada uno de ellos, y sinergia sus efectos analgésicos, hipnóticos y sedantes; lo que implica menor dosis para alcanzar el mismo objetivo anestésico.⁽⁴⁾

Los efectos beneficiosos que se le atribuyen a la combinación de estos agentes anestésicos están dados por estabilidad hemodinámica con menor incidencia de hipotensión durante la inducción. Menor consumo de opioides intraoperatorios y posoperatorios, ausencia de

náuseas y vómitos posoperatorios, recuperación de la conciencia de forma rápida, menor uso de analgesia posoperatoria sistémica, ausencia de alucinaciones posoperatorias, profundidad anestésica más equilibrada, menor contaminación ambiental y menor toxicidad para el paciente y para el equipo quirúrgico.⁽⁵⁾

A pesar de lo planteado, no existe una definición precisa de lo que es el ketofol. Generalmente se refiere a la mezcla 50:50 de ketamina y propofol en una misma jeringa, a 0,5 mg/kg de cada uno.⁽⁶⁾

Una definición más amplia considera que el ketofol es la combinación de ketamina y propofol en cualquier proporción. La relación de concentración entre estas drogas puede ser: 1:1, 1:2, 1:3, o 1:4. Desde el punto de vista práctico la elección de las proporciones de ketamina y propofol por mililitro depende del tipo de procedimiento y el objetivo buscado, más sedación que analgesia o viceversa.⁽⁷⁾

Esta combinación tuvo como origen las unidades de emergencias con pacientes críticos, en los cuales administrar ketamina o propofol para diferentes procedimientos, producía importantes efectos adversos.⁽⁸⁾

El descubrimiento del ketofol puede revolucionar el uso de las técnicas anestésicas intravenosas, pues actualmente es uno de los agentes con más uso para analgesia y sedación en procedimientos, tanto diagnósticos como terapéuticos, que resultan dolorosos.^(5,8)

En recientes investigaciones se ha probado su eficacia como técnica anestésica en procedimientos quirúrgicos cortos. Tal es el caso del ensayo clínico realizado por *Neveščanin A* y otros⁽⁹⁾ en 200 niños intervenidos de cirugía electiva fundamentalmente urológica, divididos en dos grupos, en el primero utilizaron una concentración de ketofol de 1:4 para inducción y una de 1:7 para mantenimiento de la anestesia. Al segundo grupo se le administró las mismas concentraciones para inducción y mantenimiento de la anestesia, pero al ketofol se le agregaron 20 mg de lidocaína al 2 %. A pesar que el grupo de lidocaína/ketofol mostró mejores tiempos de recuperación y consumo de fentanil, no hubo diferencias entre los parámetros hemodinámicos perioperatorios ni en las escalas de dolor posoperatorio.

Cada día el anestesiólogo trata más pacientes intervenidos por múltiples procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos y casi siempre ambulatorios. Se convierten en un reto para encontrar el balance entre analgesia, inconsciencia, amnesia, inmovilidad, estabilidad neurovegetativa y óptima recuperación anestésica con escasa posibilidad de efectos residuales de los medicamentos utilizados.

A pesar de todas las ventajas que se le atribuyen a la combinación ketamina/propofol, las concentraciones utilizadas en los diversos estudios publicados, tanto en el ámbito nacional como internacional, no son estandarizadas para todos los pacientes.

El objetivo de la investigación fue evaluar la efectividad y seguridad de la anestesia intravenosa total con ketofol en concentración 1:4 contra la concentración 1:2 en pacientes intervenidos quirúrgicamente por cirugía mínimamente invasiva.

Métodos

Se realizó un estudio cuasiexperimental, prospectivo y longitudinal, en el Hospital Universitario “General Calixto García” entre diciembre de 2019 a diciembre de 2020, en pacientes anunciados para cirugía mínimamente invasiva con carácter electivo. La muestra estaba constituida por 30 pacientes divididos en dos grupos de 15 pacientes cada uno, seleccionados mediante muestreo por sucesión, con número de inclusión impar: grupo estudio (GE): ketofol a concentración 1:4 y grupo control (GC): ketofol a concentración 1:2. Se incluyeron pacientes de ambos sexos, con edades entre 20 y 60 años, estado físico ASA I y ASA II, cuyos procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos fueran menor a una hora de duración, en los que se prevea un sangrado menor a 500 mL, y que dieran su consentimiento a participar en la investigación. Se excluyeron pacientes con índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 25 kg/m², con hipertensión arterial no controlada, alérgicos a cualquiera de los fármacos en estudio y pacientes con enfermedad psiquiátrica, abuso de alcohol o drogas ilícitas.

Las variables incluidas fueron: edad; sexo; estado físico (se consideraron solo dos categorías en función del estudio: ASA I y ASA II); tipo de intervención quirúrgica; frecuencia cardíaca y presión arterial media (registrados en diferentes tiempos: M₁: valor basal al llegar al quirófano, M₂: pos-inducción, M₃: posintubación, M₄: posincisión quirúrgica, M₅: 10 min, M₆: 20 min y M₇: posextubación); necesidad de rescate intraoperatorio para la analgesia y para la hipnosis; tiempo de recuperación anestésica (minutos transcurridos desde el cierre de la infusión, hasta que el paciente mostró signos de recuperación por primera vez). Se evaluaron tres elementos con este fin: apertura ocular, cumplimiento de órdenes y extubación; analgesia posoperatoria (según intensidad del dolor referido por el paciente de forma verbal, y medida por la escala visual análoga (EVA): 0: ausencia de dolor, 1-3: dolor leve, 4-6 dolor moderado y 7-10: dolor intenso. Se evaluó a los 10, 20 y 30 min posoperatorio. Con un valor de la EVA por debajo o igual a tres puntos se administraron analgésicos menores (dipirona 1,8 gr intravenoso) y con valores mayores o igual a 4 puntos, se administró analgesia de rescate intravenosa (tramadol 1 mg/kg peso) y se registró momento y número de dosis; y efectos adversos. Para la monitorización perioperatoria se usó un monitor multiparamétrico de fabricación cubana Doctus VIII, y para monitorizar el grado de nocicepción y de hipnosis, se utilizaron los índices qNox y qCon, respectivamente, mediante monitor de *Quantium Medical S. L.* En los dos grupos se utilizó, desde el intraoperatorio, dexametasona 8 mg y ondasetrón 4 mg, todos vía intravenosa.

La inducción se realizó igual en los dos grupos para evitar sesgos por esta causa: lidocaína 2 % 1,5 mg/kg, fentanilo 5 mcg/kg, propofol 1 % 1 mg/kg, ketamina 0,3 mg/kg y atracurio 0,5 mg/kg. Luego de la inducción se administró Lidocaína en infusión a 1,5 mg/kg/h y sulfato de magnesio a 15 mg/kg/h en todos los pacientes hasta finalizada la intervención quirúrgica. Mantenimiento Grupo E: Se preparó una mezcla de ketofol en relación 1:4 en una jeringa de 50 mL: 8 mL de ketamina al 1,25 % 100 mg (12,5 mg/mL) más 40 mL de propofol al 1 % 400 mg (10 mg/mL). De esta manera por cada 1 mL de ketofol había 2,1 mg de ketamina y 8,3 mg de propofol. La infusión se administró a una velocidad de 0,3 mL/kg/h, lo que se correspondió con una dosis de ketamina de 0,6 mg/kg/h y propofol de 2,5 mg/kg/h.

Mantenimiento Grupo C: Se preparó una mezcla de ketofol en relación 1:2 en una jeringa de 50 mL: 8 mL de ketamina al 2,5 % 200 mg (25 mg/mL) más 40 mL de propofol al 1 % 400 mg (10 mg/mL). De esta manera por cada 1 mL de ketofol había 4,1 mg de ketamina y 8,3 mg de propofol. La infusión se administró a una velocidad de 0,3 ml/kg/h, lo que se correspondió con una dosis de ketamina de 1,2 mg/kg/h y propofol de 2,5 mg/kg/h.

Se administraron bolos de atracurio según necesidades para mantener adecuada relajación neuromuscular y de ser necesario dosis de rescate de propofol a 0,5mg/kg (hipnosis) y fentanil 50 mcg (analgesia), según valores de qNox y qCon, respectivamente por encima de 60 en ambos casos. En ambos grupos hubo un decremento de la dosis del ketofol a 0,1 mL/kg/h 10 min antes de finalizada la intervención quirúrgica.

Al finalizar la intervención quirúrgica, se administró diclofenaco 75 mg diluido en 100 mL de solución salina al 0,9 % y en los casos que lo ameritaron se antagonizó el efecto del bloqueante neuromuscular con anticolinesterásicos. Todos los pacientes fueron extubados dentro del quirófano, y trasladados a la unidad de cuidados posanestésicos (UCPA) para la recuperación total.

El procesamiento se realizó mediante el *software* estadístico Spss, versión 21 para *Windows*. Las variables en estudio se expresaron según medidas de resumen: media y desviación estándar para las cuantitativas; números y porcentajes para las cualitativas. Se realizaron análisis de contingencia para todas aquellas variables no paramétricas, a las que se les aplicaron las pruebas siguientes: la prueba “t” de *student* para comparar los promedios en los dos grupos. Previamente se comprobaron los supuestos con la prueba de *Shapiro Wilk* y *Kolmogorov Smirnov* para probar la normalidad, homogeneidad e independencia de los residuos de las variables dependientes, además del gráfico de QQ Plot. En todos los casos se trabajó para un nivel de confianza del 95 %, se prefijó una zona crítica o de rechazo de 0,05 en relación con el valor de probabilidades $p < 0,05$.

La investigación fue analizada y aprobada en el servicio de anestesiología y luego por el Comité científico y Comité de ética de la institución.

Resultados

La edad promedio estuvo en la cuarta década de vida en ambos grupos (grupo C: $41 \pm 11,6$ y grupo E: $46 \pm 14,1$ años). Predominó el sexo femenino en los dos grupos de manera similar. El peso promedio se encontró alrededor de los 70 kg en todos los pacientes, y la mayoría presentaron un estado físico ASA II. El comportamiento de estas variables no mostró diferencias significativas entre los grupos.

Todas las intervenciones quirúrgicas fueron realizadas con un tiempo quirúrgico alrededor a los 30 min. La mayoría fueron simpatectomías toracoscópicas para el tratamiento de la hiperhidrosis, seguidas de ligaduras y ooforectomías laparoscópicas (Tabla 1).

Tabla 1 - Distribución de pacientes según tipo de intervención quirúrgica

Tipo de intervención quirúrgica	Grupo C		Grupo E		Total	
	n	%	n	%	n	%
Simpatectomía toracoscópica	7	46,7	6	40,0	13	43,3
Ligadura laparoscópica	4	26,6	5	33,3	9	30,0
Ooforectomía laparoscópica	2	13,3	3	20	5	16,7
Mediastinoscopia y biopsia	1	6,7	0	0,0	1	3,3
Toracoscopia diagnóstica	1	6,7	1	6,7	2	6,7

El registro de los valores medios intraoperatorios de la tensión arterial media y frecuencia cardiaca, se recogen en la tabla 2. Excepto en el momento posincisión, que se presentó una media de 101 ± 15 mmHg en el grupo control, contra 86 ± 13 mmHg en el grupo estudio con diferencias significativas ($p=0,03$), en el resto de los momentos no hubo diferencias entre los grupos. La tendencia de los valores medios de frecuencia cardiaca tampoco mostró diferencias significativas en ninguno de los momentos entre los grupos.

Tabla 2 - Distribución de Medias de la TAM y FC según momento y grupo

Momento	Grupo C X \pm DS	Grupo E X \pm DS	Valor p
TAM (mmHg)			
Basal	92 \pm 21	92 \pm 20	0,80
Posinducción	83 \pm 17	85 \pm 14	0,79
Posintubación	82 \pm 16	84 \pm 17	0,12
Posincisión	101 \pm 15	86 \pm 13	0,03
5 min	98 \pm 13	98 \pm 10	0,92
10 min	104 \pm 15	103 \pm 14	0,90
20 min	102 \pm 27	101 \pm 27	0,86
Posextubación	101 \pm 18	99 \pm 21	0,64
FC (lat/min)			
Basal	77,45 \pm 11,07	77,88 \pm 10,5	0,85
Posinducción	76,12 \pm 12,2	75,22 \pm 9,9	0,94
Posintubación	81,22 \pm 12,74	73 \pm 10,03	0,44
Posincisión	84,68 \pm 12,53	75,66 \pm 9,09	0,11
5 min	84,4 \pm 18,55	73,87 \pm 9,37	0,49
10 min	80,5 \pm 13,33	73,6 \pm 8,76	0,29
20 min	78 \pm 8,21	77,66 \pm 7,63	0,56
Posextubación	82 \pm 17	79 \pm 14	0,62

TAM: tensión arterial media; FC: frecuencia cardíaca; DS: desviación estándar.

Con respecto a la necesidad de rescate para la hipnosis y la analgesia intraoperatoria, en el grupo estudio ningún paciente necesitó rescate con propofol intraoperatorio, mientras que en el grupo control hubo ocho pacientes (53,4 %) que necesitaron bolos adicionales de propofol para profundizar el plano hipnótico, lo que resultó significativo. Con respecto a la analgesia el 73,3 % de los pacientes del grupo control necesitaron más de una dosis de fentanil intraoperatorio con respecto al 26,7 % del grupo estudio, diferencias que también resultaron significativas (Tabla 3).

Tabla 3 - Distribución de pacientes según necesidad de rescate y grupo

Grupo	Rescate de la hipnosis		Rescate de la analgesia	
	n	%	n	%
Control	8/	53,4	11	73,3
Estudio	0	0,0	2	13,3

$p < 0,05$

En cuanto al tiempo de recuperación de los pacientes después de finalizar la infusión de los anestésicos, no hubo diferencias significativas entre un grupo u otro. El tiempo promedio de apertura ocular en el grupo control fue de $12,66 \pm 3,5$ min, mientras que en el grupo estudio fue de $15,13 \pm 6,8$ min. La extubación se logró en un tiempo de $14,4 \pm 4$ min en el grupo control y aunque fue ligeramente superior en el grupo estudio ($16,8 \pm 6,7$ min), no fue significativa la diferencia (Tabla 4).

Tabla 4 - Distribución de pacientes según tiempo de recuperación anestésica y grupo

Características en minutos	Grupo C X \pm DS	Grupo E X \pm DS	Valor p
Abre los ojos	12,66 \pm 3,5	15,13 \pm 6,8	0,22
Obedece órdenes	13,46 \pm 3,6	15,86 \pm 6,5	0,27
Extubación	14,4 \pm 4	16,8 \pm 6,7	0,24

La evolución del dolor agudo posoperatorio, fue evaluado en tres momentos de este período, según el grado de analgesia monitorizado por la escala visual análoga. A los 10 min del posoperatorio la mayoría de los pacientes en los dos grupos no presentaban dolor y en ninguno de los que refirieron dolor, éste fue moderado o severo. A los 20 min la mayoría permanecía sin dolor o con dolor leve, y solo un paciente en cada grupo refirió dolor moderado y ninguno severo, comportamiento que fue similar a los 30 min. No hubo diferencias significativas en esta variable entre los grupos (Tabla 5).

Tabla 5 - Distribución de pacientes según grado de analgesia posoperatoria y grupo

Tiempo	EVA	Grupo C (n/%)	Grupo E (n/%)	Valor p
10 min	Sin dolor	10/66,7	12/80,0	0,721
	Dolor leve	5/33,3	3/20,0	
	Dolor moderado	0/0,0	0/0,0	
	Dolor severo	0/0,0	0/0,0	
20 min	Sin dolor	7/46,7	8/53,5	0,541
	Dolor leve	7/46,7	6/40,0	
	Dolor moderado	1/6,7	1/6,7	
	Dolor severo	0/0,0	0/0,0	
30 min	Sin dolor	6/40,0	9/60,0	0,410
	Dolor leve	6/40,0	4/26,7	
	Dolor moderado	3/20,0	2/13,3	
	Dolor severo	0/0,0	0/0,0	

Con relación a los efectos adversos derivados de las técnicas utilizadas, el 73,3 % y el 53,3 % de los pacientes del grupo control presentaron hipertensión y taquicardia respectivamente,

con diferencias significativas respecto al grupo estudio ($p < 0,05$). Los mareos también se presentaron con mayor frecuencia en el grupo control (60 %) con respecto al grupo estudio (6,7 %) con diferencias significativas ($p < 0,05$). El resto de los efectos que se presentaron se comportaron de manera similar en ambos grupos, ninguno tuvo implicaciones clínicas importantes y fueron tratados con resolución inmediata (Fig.).

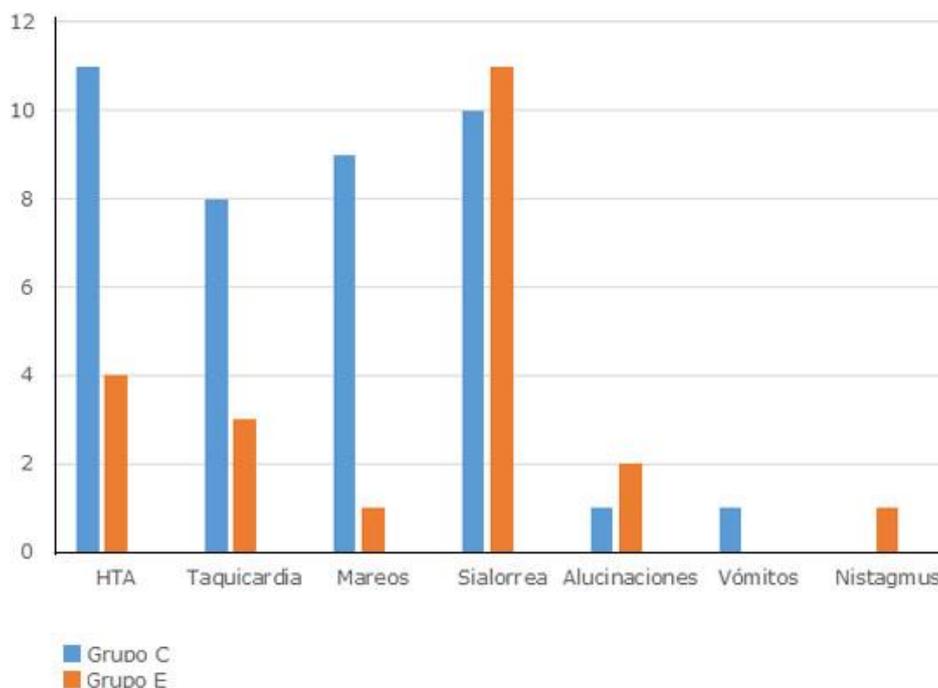


Fig - Número de pacientes y efectos adversos posoperatorios según grupo.

Discusión

La cirugía de mínimo acceso de carácter ambulatorio es cada vez más frecuente debido, entre otros beneficios, a sus menores costos, menor morbilidad y mayor satisfacción de los pacientes; sin embargo, requiere de una cuidadosa selección de los mismos.⁽¹⁰⁾

En el presente estudio se incluyeron solo los pacientes con estado físico ASA I y ASA II, normopesos y con edad menor a 60 años, ya que son los candidatos ideales para realizarse procedimientos quirúrgicos en forma ambulatoria siempre y cuando tengan un control adecuado de sus enfermedades de base. En ellos es más fácil optimizar su condición basal y tratamiento con debida antelación al procedimiento quirúrgico.⁽¹¹⁾ En los grupos estudiados estas características fueron similares, lo que los hizo homogéneos y, por tanto, que pudieran ser comparados entre sí.

Los valores de tensión arterial media y frecuencia cardiaca se mantuvieron estables, en los diferentes momentos evaluados, aunque cabe señalar que en el período posincisión se observó un incremento de la presión arterial media en el grupo control, que aunque fue significativa la diferencia con respecto al grupo estudio, no fue clínicamente importante, ya que no sobrepasaron los valores anormales de tensión arterial.

Sabertanha A y otros,⁽¹²⁾ estudiaron 54 pacientes con estado físico ASA I y II candidatos a cirugía ortopédica de miembros inferiores. Evaluaron los efectos hemodinámicos durante el intraoperatorio y posoperatorio inmediato de una mezcla de ketofol contra propofol en infusión. En el grupo de propofol el mantenimiento de la anestesia fue con una dosis de 100 µg/kg/min, mientras que en el grupo ketofol utilizaron una mezcla de 50 µg/kg/min de propofol más 25 µg/kg/min de ketamina. Hubo mayor estabilidad hemodinámica con ketofol que con la infusión de propofol, pues en este último grupo apareció mayor incidencia de hipotensión y bradicardia de forma significativa ($p < 0,05$). Resultados que pudieron estar influenciados por utilizar una infusión continua de propofol sin variaciones, con un esquema volumétrico que incrementa la concentración plasmática del propofol de forma progresiva, en lugar de una infusión controlada por objetivos, lo que puede justificar los efectos adversos cardiovasculares descritos. La presencia de dolor, náuseas y vómitos no mostró diferencias.

Aboeldahab H y otros,⁽¹³⁾ encontraron que aquellos pacientes a quienes se les administró ketofol como inductor mantenían estables su presión arterial media y frecuencia cardiaca, lo cual contrastó con la tendencia a la hipotensión y bradicardia de los pacientes a quienes se les administró propofol, y la hipertensión y taquicardia de quienes recibieron ketamina.

Akin A y otros,⁽¹⁴⁾ igualmente, encontraron menor incidencia de hipotensión en el grupo de ketofol comparado con aquellos que recibieron propofol en monoterapia. *Weatherall A*,⁽¹⁵⁾ *Phillips W*⁽¹⁶⁾ y *Lucas da Silva*,⁽¹⁷⁾ no registraron fluctuaciones importantes en los valores de presión arterial, lo cual contrasta con los resultados encontrados en la presente investigación, donde se optó por mantener la dosis del propofol e incrementar la dosis de la ketamina en el grupo estudio (1:4), pero con dosis anestésicas bajas de ambos fármacos, lo que resultó en una adecuada sinergia con estabilidad hemodinámica.

Cuando se observó la necesidad de rescate intraoperatorio tanto para la analgesia como para la hipnosis, el grupo control necesitó mayor rescate en los dos componentes de la anestesia general que el grupo estudio, con diferencias significativas, lo que traduce que la combinación de ketofol a concentración 1:4 proporcionó mayor analgesia con buen estado hipnótico intraoperatorio. Estos resultados concuerdan con lo publicado por otras investigaciones en las que se usó dicha combinación para procedimientos quirúrgicos dolorosos.^(18,19) De la misma forma lo reporta *Bhaire VS* y otros,⁽²⁰⁾ en pacientes neuroquirúrgicos, en los cuales obtuvieron requerimientos de fentanilo intraoperatorios significativamente menores ($p = 0,022$) al usar una concentración similar de ketofol, en este caso 1:5.

Los tiempos de recuperación observados entre los grupos de estudio fueron similares, con una ligera prolongación en el grupo de estudio, pero sin diferencias significativas, lo cual puede obedecer a que todas las intervenciones quirúrgicas tuvieron una duración menor a los 30 min y por tanto los tiempos de infusión fueron cortos. Resultados similares fueron obtenidos por otros autores.⁽²¹⁾

Al parecer la infusión de ketofol en una proporción de 1: 4 durante 30 min no conduce a una recuperación retrasada, lo cual puede deberse, probablemente, a la vida media sensible a contexto de la ketamina,⁽²²⁾ que aumenta drásticamente después de 30 min.

La analgesia posoperatoria inmediata fue evaluada en los primeros 30 min de estancia de la UCPA. No hubo diferencias en el grado de analgesia entre los grupos. Ningún paciente presentó dolor intenso en ese tiempo y la mayoría estuvo sin dolor o con dolor leve. En todos los casos con dolor leve se administraron antiinflamatorios no esteroideos y en los dos pacientes que presentaron dolor moderado después de los 20 min, se hizo rescate con tramadol intravenoso.

Daabis M y otros,⁽²³⁾ compararon la calidad de la analgesia y efectos secundarios de diferentes concentraciones intravenosas de ketofol en 100 niños bajo procedimientos de esofagoscopia, rectoscopia, aspiración de médula ósea y biopsia hepática. Un grupo recibió una concentración de ketofol 1:1 y otro ketofol 1:4. Registraron frecuencia cardíaca, tensión arterial no invasiva, saturación de oxígeno, dióxido de carbono al final de la espiración, tiempos de alta y eventos adversos. Hubo mayor predominio de náuseas posoperatorias, efectos secundarios psicomiméticos y retraso en los tiempos de alta en el grupo que utilizó ketofol a concentración 1:1 con respecto al 1:4.

Arcia Hernández RE,⁽²⁴⁾ utilizó dos concentraciones de ketofol (1:2 y 1:3) en 89 pacientes adultos para evaluar la eficacia, seguridad y efectos adversos. En ambas concentraciones el dolor fue un dato importante ya que se observó que en el 98 % de los pacientes el dolor en el posoperatorio había resuelto con la utilización de cualquiera de las concentraciones utilizadas.

En un ensayo clínico controlado, aleatorizado, realizado en 30 pacientes adultos intervenidos por colecistectomía laparoscópica, *Cajina M* y *López V*,⁽²⁵⁾ evaluaron la eficacia y seguridad de la técnica anestésica endovenosa total en bolo con ketofol en combinación 1:1 contra la combinación 1:0,5. El grupo con mayor concentración mostró mayor profundidad del plano anestésico al momento de la laringoscopia y durante el intraoperatorio con una diferencia significativa ($p < 0.037$).

La proporción ideal de ketamina y propofol para la anestesia sigue sin estar clara. Las investigaciones que han utilizado proporciones de 1:2 y 1:1 se asociaron con una alta incidencia de efectos psicotrópicos (10 % de sueños desagradables) y las proporciones de 1:4 a 1:6,7 demostraron ser igualmente efectivas.^(26,27) *Coulter* y otros,⁽²⁸⁾ sugirieron que 1:3 es la combinación óptima para la dosificación en bolo y 1:4 es adecuada para la infusión de ketofol. En otro estudio, la proporción de 1:3 fue la mejor combinación para la dosificación intermitente.⁽²⁹⁾

Un estudio realizado por *Sherry N* y otros,⁽³⁰⁾ demostraron que tanto el ketofol como el propofol fueron significativamente eficaces para reducir la frecuencia de eventos adversos en comparación con el grupo de control. La frecuencia más baja estuvo a favor del ketofol a pesar de la diferencia no significativa con el propofol. El grupo de ketofol demostró un efecto más analgésico durante el período posoperatorio inmediato. La sedación y analgesia posoperatorias adecuadas se acompañaron de mejores criterios de recuperación y estabilidad hemodinámica, pero la diferencia en la frecuencia de la agitación de emergencia no fue significativa entre los grupos de propofol y ketofol, lo que es similar a los resultados del presente estudio, donde los eventos adversos que predominaron en el grupo control fueron dependientes de los cambios hemodinámicos observados. El resto de los eventos ocurridos fueron similares sin repercusión clínica.

Se concluye que los resultados del estudio mostraron que la combinación ketofol resultó segura y efectiva para proveer una adecuada anestesia en procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos con tiempos quirúrgicos menores a 30 min. La concentración de 1:4 brindó mejor estabilidad hemodinámica, adecuada hipnosis y analgesia intraoperatoria, con menor incidencia de efectos adversos. La recuperación fue rápida y hubo un mínimo de dolor posoperatorio en los dos grupos.

Referencias bibliográficas

1. Brown EN, Pavone KJ, Naranjo M. Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice. *Anesth Analg*. 2018;127(5):1246-58. DOI: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003668>
2. Bhardwaj A, Panda N, Chauhan R, Bloria SD, Bharti N, Bhagat H, *et al*. Comparison of Ketofol (Combination of Ketamine and Propofol) and Propofol Anesthesia in Aneurysmal Clipping Surgery: A Prospective Randomized Control Trial. *Asian J Neurosurg*. 2020;15(3):608-13. DOI: https://doi.org/10.4103/ajns.AJNS_346_19
3. Khandelwal A, Chaturvedi A, Sokhal N, Singh A, Sharma HB. Comparison of propofol and ketofol on transcranial motor evoked potentials in patients undergoing thoracolumbar spine surgery. *Asian Spine J*. 2021. DOI: <https://doi.org/10.31616/asj.2020.0562>.
4. Woldekidan NA, Mohammed AS. Clinical knowledge and practice of “Ketofol” at University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital. *Front Med (Laussane)*. 2021;8. DOI: <http://doi.org/10.3389/fmed.2021.555973>.
5. Ahmed S, Aweke Z, Jemal B. Evidence based guideline on use of ketofol (Ketamine and Propofol admixture) for procedural sedation and analgesia (PSA) in pediatrics surgery: Review article. *International Journal of Surgery Open*. 2020;25:52-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2020.06.008>
6. Miner J. Ketamine or Ketofol: Do we have enough evidence to know which one to use? *Acad Emerg Med*. 2017;24(12):1511-3. DOI: <http://doi.org/10.1111/acem.13276>.
7. Walravens S, Buylaert W, Steen E, De Paepe P. Implementation of protocol using ketamine-propofol (“ketofol”) in a 1 to 4 ratio for procedural sedation in adults at a university hospital emergency department – report on safety and effectiveness. *Acta Clin Belg*. 2021;76(5):359-64. DOI: <https://doi.org/10.1080/17843286.2020.1741228>.
8. Ghojzadeh M, Sanaie S, Pouya S, Faghieh SS, Soleimanpour H. Using Ketamine and Propofol procedural sedation of adults in the emergency department: A systematic review and meta-analysis. *Adv Pharm Bull*. 2019;9(1):5-11. DOI: <http://doi.org/10.15171/apb.2019.002>.
9. Neveščanin Biliškov A, Gulam D, Žaja M, Pogorelić Z. Total Intravenous Anesthesia with Ketofol versus Combination of Ketofol and Lidocaine for Short-Term Anesthesia in Pediatric Patients; Double Blind, Randomized Clinical Trial of Effects on Recovery. *Children*. 2022;9:282. DOI: <https://doi.org/10.3390/children9020282>
10. Acosta Sánchez M, Labrada Despaigne A, Otero Sierra M. Cirugía de mínimo acceso: Un cambio de paradigma. *Aportes del Hospital Universitario “General Calixto García”*. *Arch Hosp Calixto García* 2019 [acceso: 05/02/2020];7(1):114-23. Disponible en: <http://www.revcalixto.sld.cu/index.php/ahcg/article/view/310>

11. Barends CRM, Absalom AR, Struys MM. Drug selection for ambulatory procedural sedation. *Anesth Pain Med.* 2021;11(2). DOI: <https://doi.org/10.5812/aapm.113919>.
12. Sabertanha A, Shakhsemampour , Ekrami M, Allahyari E. Comparison of infusion of propofol and ketamine-propofol mixture (ketofol) as anesthetic maintenance agents on blood pressure of patients undergoing orthopedic leg surgery. *Anesth Pain Med.* 2019;9(6). DOI: <https://doi.org/10.5812/aapm.96998>
13. Aboeldahab H, Samir R, Hosny H, Omar A. A comparative study between propofol, ketamine and their combination (Ketofol) as an induction agent. *Egyptian Journal of Anaesthesia.* 2011;27(3):145-50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.egja2011.04.007>
14. Akin A, Esmoğlu A, Guler G, Demircioğlu R, Narin N, Boyacı A. Propofol and propofol-ketamine in pediatric patients undergoing cardiac catheterization. *Pediatr Cardiol.* 2005;26(5):553-7 DOI: <https://doi.org/10.1007/s00246-004-0707-4>
15. Weatherall A, Venclovas R. Experience with a propofol-ketamine mixture for sedation during pediatric orthopedic surgery. *Paediatr Anaesth.* 2010;20(11):1009-16. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2010.03420.x>.
16. Phillips W, Anderson A, Rosengreen M, Johnson J, Halpin J. Propofol versus propofol/ketamine for brief painful procedures in the emergency department: clinical and bispectral index scale comparison. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2010;24(4):349-55. DOI: <https://doi.org/10.3109/15360288.2010.506503>.
17. Lucas da Silva PS, De Aguiar VE, Reis Waisberg D, Augusto Passos RM, Flor Park MV. The use of Ketofol for procedural sedation and analgesia in children with hematological diseases. *Pediatr Int.* 2011;53(1):62-7. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2010.03200.x>
18. Greer A, Treston G. Factors associated with patient-reported procedural memory following emergency department procedural sedation with ketamine and propofol: A prospective cohort of 563 patients. *Emerg Med Australas.* 2018;30(2):200-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/1742-6723.12884>
19. Vázquez Barreto M, Rivera Ordoñez A, Salvador Martínez R. Inducción anestésica con ketofol para el paciente quemado. *Rev Mex Anestesiología.* 2016 [acceso: 12/05/2020];39(4):274-7. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2016/cma164d.pdf>
20. Bhaire VS, Panda N, Luthra A, Chauhan R, Rajappa D, Bhagat H. Effect of Combination of Ketamine and Propofol (Ketofol) on Cerebral Oxygenation in Neurosurgical Patients: A Randomized Double-Blinded Controlled Trial. *Anesth Essays Res.* 2019;13(4):643-8. DOI: https://doi.org/10.4103/aer.AER_119_19
21. Mohammad A, Makram J, Labib M, Gaber S. Reliable and rapid smooth extubation after “ketamine-propofol mixture” for induction of general anesthesia in laparoscopic drilling of polycystic ovary: A randomized, double-blind, comparative study. *Anesth Pain Med.* 2022;11(2). DOI: <https://doi.org/10.5812/aapm.113919>.
22. Gorlin AW, Rosenfeld DM, Ramakrishna H. Intravenous sub-anesthetic ketamine for perioperative analgesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2016; 32(2):160-7. DOI: <https://doi.org/10.4103/0970-9185.182085>

23. Daabis M, Elsherbiny M. Alotibi R. Assessment of different concentration of Ketofol in procedural operation. BJMP. 2009 [acceso: 15/01/2020];2(1):27-31. Disponible en: <http://www.bjmp.org/content/assessment-different-concentrationKetofolprocedural-operation>
24. Arcia Hernández RE. Eficacia, seguridad y efectos adversos en la utilización de Ketofol en concentración de 2:1 y 3:1, en pacientes adultos sometidos a procedimientos menores a 30 minutos en el Hospital Centro Médico Militar, en el período de abril 2016 a agosto 2017 [Tesis de Grado]. Universidad Mariano Gálvez de Guatemala. 2018 [acceso: 05/05/2020]. Disponible en: <https://glifos.umg.edu.gt/digital/48140.pdf>
25. Cajina Dávila M, López García V. Anestesia endovenosa total con ketofol en dos concentraciones diferentes en pacientes adultos sometidos a Colectomía Laparoscópica el Hospital escuela Antonio Lenin Fonseca en el período Noviembre-Enero de 2017 [Tesis de Grado]. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua. 2017 [acceso: 05/05/2020]. Disponible en: <https://repositorio.unan.edu.ni/3975/>
26. Kurdi M. Deva R. A comparison of two different proportions of Ketofol with fentanyl-Propofol for sedoanalgesia for tubal sterilization by minilaparotomy: A randomized double blind trial. J Obstetric Anaesth Crit Care. 2015 [acceso: 05/03/2020];5:84-9. Disponible en: <http://www.joacc.com/article.asp?issn=22494472;year=2015;volume=5;issue=2;spage=84;epage=89;aulast=Kurdif966977db1cd92>
27. Jalili S, Esmaeili A, Kamali K, VR. Comparison of effects of propofol and ketofol (Ketamine-Propofol mixture) on emergence agitation in children undergoing tonsillectomy. Afri Health Sci. 2019;19(1):1736-44. DOI: <https://dx.doi.org/10.4314/ahs.v19i1.50>
28. Coulter FLS, Hannam JA, Anderson BJ. Ketofol dosing simulations for procedural sedation. Pediatric Emergency Care. 2014;30(9):621-30. DOI: <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000000222>
29. Smischney NJ, Seisa MO, Morrow AS, Ponce OJ, Wang Z, Alzuabi M, Heise KJ, Murad MH. Effect of Ketamine/Propofol Admixture on Peri-Induction Hemodynamics: A Systematic Review and Meta-Analysis. Anesthesiol Res Pract. 2020 [acceso: 17/01/2021];2020:9637412. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/arp/2020/9637412/>
30. Sherry N, Riz k, Enas M, Samir. Use of ketofol to control emergence agitation in children undergoing adenotonsillectomy. Egyptian Journal of Anaesthesia. 2014 [acceso: 12/05/2020];30(1):13-9. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1016/j.egja.2013.09.003>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Alberto Labrada Despaigne.

Curación de datos: Alberto Labrada Despaigne; Yailin Rivera Martí; Geydis Costa Ortiz.

Análisis formal: Alberto Labrada Despaigne.

Adquisición de fondos: Alberto Labrada Despaigne; Geydis Costa Ortiz.

Investigación: Alberto Labrada Despaigne; Yailin Rivera Martí; Geydis Costa Ortiz.

Metodología: Alberto Labrada Despaigne; Geydis Costa Ortiz.

Administración del proyecto: Alberto Labrada Despaigne.

Software: Alberto Labrada Despaigne; Yailin Rivera Martí; Geydis Costa Ortiz.

Supervisión: Alberto Labrada Despaigne; Yailin Rivera Martí.

Validación: Yailin Rivera Martí; Geydis Costa Ortiz.

Visualización: Alberto Labrada Despaigne; Yailin Rivera Martí; Geydis Costa Ortiz.

Redacción del borrador original: Yailin Rivera Martí; Geydis Costa Ortiz.

Redacción, revisión y edición del trabajo final: Alberto Labrada Despaigne; Geydis Costa Ortiz.

Revisión y edición del trabajo final: Alberto Labrada Despaigne.