



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL MEDICINA

Reacciones adversas producidas por Ketofol en proporción 1:4
en legrados uterinos. Hospital de Apoyo Chepén. 2021

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Segunda Especialidad en Anestesiología

AUTORA:

Isabel Elena Yagua Cervantes (ORCID: 0000-0003-0135-716X)

ASESORA:

Dra. Ana María Chian (ORCID: 0000-0003-0907-5482)

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Enfermedades no Transmisibles

TRUJILLO - PERÚ

2021

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Carátula

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	MARCO TEÓRICO.....	3
III.	METODOLOGÍA.....	14
3.2.	VARIABLES Y OPERALIZACIÓN	14
3.3.	Población, muestra y muestreo	14
3.4	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	15
3.5.	Procedimientos	15
3.6	Método de análisis de datos:	16
3.7	Aspectos éticos:.....	16
IV.	ASPECTOS ADMINISTRATIVOS	17
	REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA.....	1
	ANEXOS	7

I. INTRODUCCIÓN

El legrado uterino instrumentado es la técnica quirúrgica más realizada por los ginecólogos en el mundo, debido a la alta incidencia de abortos incompletos y otras patologías que son resueltas por este procedimiento. En el Perú anualmente se realizan un promedio de 28 652 legrados y en la provincia de la libertad la cifra asciende a 803 al año según data del INEI. 1

Por ser un procedimiento invasivo y doloroso requiere anestesia para su realización, teniendo distintas técnicas, como: la aplicación de anestesia de modo local, la realización de bloqueos regionales (en zona subdural y epidural), anestesia general inhalatoria o endovenosa y sedación consciente. Sin embargo, dado que es un procedimiento de corta duración, los agentes preferidos serán los de inducción rápida pero que se mantiene de modo uniforme sin alterar los patrones fisiológicos, adicionalmente, al suspenderse la recuperación deberá ser rápida, además deberá producir analgesia postoperatoria y tiempo de hospitalización corto, ejemplo de ello son los anestésicos endovenosos propofol y ketamina.2

No obstante, se han descrito reacciones adversas dentro de las cuales las pacientes anestesiadas con Ketamina reportan la presencia de reacciones de emersión entre el 5 - 30%, por su parte, el propofol como efecto secundario tiene la hipotensión arterial en 15-25%, disminución de la frecuencia cardiaca y del índice cardíaco en $\pm 15\%$ y una reducción del 20% del índice de volumen sistólico, apnea en 25 al 30%. 2, 3

Motivo por el cual en los últimos años diversas investigaciones han aprovechado las propiedades de la combinación de ketamina-propofol que se complementan entre sí, disminuyendo la dosis de medicamento y por ende con menos efectos indeseables, siendo ideales para las cirugías cortas como lo son los legrados uterinos. 4

El problema de investigación planteado es el siguiente: ¿Cuáles son las reacciones adversas frecuentes producidas por ketofol en proporción 1:4 en legrados uterinos en el Hospital de Apoyo Chapén?

Se postula que de acuerdo a la proporción de ketamina y propofol se pueden obtener mayor grado de sedación o analgesia y evitar las náuseas, delirio, depresión respiratoria o cardiovascular; por lo que el presente estudio pretende demostrar que la mezcla ketamina-propofol 1:4 es decir 1 mg de ketamina por cada 4 miligramos de propofol, es segura (menores efectos adversos); es decir 1 mg de ketamina por cada 2 mg de propofol, para legrados uterinos

La presente investigación contribuiría al área de la anestesiología en el país en donde no se tienen antecedentes investigativos de esta droga debido a que es poco usada y en situaciones de inestabilidad hemodinámica o donde se requiere preservar la ventilación espontánea, podría ser de alternativa frente a otras técnicas de anestesia comúnmente manejados en sala de operaciones.

Además, no se ha realizado estudios de las reacciones adversas de ketofol concentración 1:4 para legrados uterinos en nuestro medio ni en esta población; por lo que aún se tienen ciertas reservas al momento de preferirlo sobre otros fármacos.

Los objetivos planteados son los siguientes; el objetivo general es Determinar la frecuencia de reacciones adversas producidas por ketofol en proporción 1:4 en legrados uterinos en el Hospital de Apoyo Chapén y los objetivos específicos son: Determinar la frecuencia de reacciones adversas asociadas a ketofol en concentración 1:4 según edad.; Determinar la frecuencia de reacciones adversas asociadas a ketofol en concentración 1:4 según peso; Determinar la frecuencia de reacciones adversas asociadas a ketofol en

concentración 1:4 según edad gestacional; determinar la frecuencia de reacciones adversas asociadas a ketofol en concentración 1:4 según nivel socioeconómico; determinar la frecuencia de reacciones adversas asociadas a ketofol en concentración 1:4 según ASA; determinar la frecuencia de reacciones adversas asociadas a ketofol en concentración 1:4 según dosis. La hipótesis es tácita. .

II. **MARCO TEÓRICO**

Soto M. et al ⁴ (Venezuela, 2018) estudiaron la sedoanalgesia con ketofol vs Propofol fentanilo en procedimientos endoscópicos para comparar la eficacia entre ambos anestésicos. Realizaron un estudio de tipo experimental, comparativo con 60 pacientes a quienes se realizaron endoscopias digestivas. Un grupo de 30 pacientes recibió tratamiento con ketofol y el otro con Propofol - fentanilo. No encontraron diferencia según el grupo farmacológico usado. El ketofol mostró menores cambios en el intraoperatorio en diversos indicadores como la presión arterial media teniendo Ketofol: $77,3 \pm 12,4$ vs Propofol-Fentanilo: $66,8 \pm 8,9$; $p < 0,01$ y en cuanto a la Saturación de O₂ Ketofol se mantuvo en $96,0 \pm 2,2$ vs Propofol-Fentanilo en $92,7 \pm 3,5$; $p < 0,01$. Ambos tuvieron puntaje Ramsay y EVA semejante entre ambos grupos.⁴

Lara P. et al ⁵ (Córdoba, 2017) compararon las reacciones adversas de la asociación ketamina Propofol 1:4 versus 1:2 en procedimientos de alta complejidad. Realizaron un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional analizando reportes clínicos de usuarios atendidos por un periodo de dos años. Los pacientes fueron divididos en dos grupos, el grupo A recibió ketofol 1:2, ketamina 100 mg y Propofol 200 mg y al grupo B Ketofol en proporción 1:4, 50 mg de ketamina y 200 mg de Propofol. Los autores comprobaron que la proporción 1:4 presenta menor número de reacciones adversas que la proporción 1:2 ($p = 0,0267$).

Cajina M. et al ⁶ (Nicaragua 2017) evaluaron la seguridad de la anestesia brindada con ketofol en combinación 1:1 en contraste con el preparado en la relación 1:0.5 en 30 cirugías laparoscópicas de vesícula, mediante un ensayo clínico aleatorizado dividido en dos grupos, (grupo A) que recibieron ketofol en combinación 1:1 y (grupo B) anestesia endovenosa total con ketofol en combinación 1:0.5. Encontraron que las variaciones hemodinámicas en la presión arterial y frecuencia cardíaca luego de la intubación fueron más significativas en el grupo A ($P = <0.037$) respecto al grupo B, concluyendo que la profundidad anestésica, cambios hemodinámicos, complicaciones y la calidad de recuperación, con ketofol en proporción 1:1 es más eficaz y segura que la de 1:0.5.

Taha A. ⁷ (Egipto 2016) realizó una investigación donde comparaba ketofol con Propofol como anestésicos en legrados uterinos. Para ello llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado con 200 pacientes encontrando que en el grupo I el tiempo de respuesta verbal fue mayor que el grupo II ($p = 0.244$) así como el dolor también fue significativamente menor en el primer grupo. Con respecto a la estabilidad hemodinámica, ambos grupos fueron iguales.

Zamora R. et al ⁸ (Monterrey, México.2016) llevaron a cabo una investigación comparando el uso de la ketamina Propofol con Propofol en sedación para endoscopia digestiva alta. Usaron 22 pacientes en un estudio experimental. La dosis ketamina/Propofol tuvo menos efectos adversos respiratorios, sin embargo el grupo con Propofol correlacionó negativamente con los valores de presión sistólica a los 5 y 10 minutos ($p = 0.05$ y $p = 0.022$)

Zúñiga M. et al ⁹ (Maracaibo, 2015) realizaron una investigación acerca de la anestesia en legrados uterinos con ketofol (grupo A) o ketamina midazolam (grupo B). Tuvieron como objetivo comparar cuál de éstas propuestas era más efectiva. Realizaron un ensayo clínico con pacientes entre 16 a 44 años. Encontraron que desde el punto de vista hemodinámico

no hubieron diferencias significativas ($p > 0,05$); ketamina/midazolam tuvo menor sedación pero tuvo mayor número de efectos adversos.

Poveda R. et al ¹⁰ (Cartagena 2013) realizaron un trabajo de investigación para determinar la eficacia de ketamina/propofol en proporción 1:2 en procedimientos quirúrgicos de corta duración. Trabajaron con 77 pacientes divididos en dos grupos, el primero recibió ketamina/Propofol en proporción 1:1 y el segundo en proporción 1:2. Encontraron buen efecto analgésico, ambas tuvieron estabilidad hemodinámica y menos del 10% presentaron efectos adversos.

Ferguson I. et al ¹¹ (Australia 2016) En el estudio Propofol o Ketofol para sedación y analgesia en medicina de emergencia: el estudio POKER: un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, con quinientos setenta y tres pacientes que requirieron sedación profunda aleatorizados para recibir ketofol 292 o propofol 281, de forma doble ciego de acuerdo con un programa de dosificación basado en el peso. El 5% en el grupo de propofol y el 3% en el grupo de ketofol tuvieron eventos adversos respiratorio (intervalo de confianza [IC] del 95%: del 2% al 5%). El grupo de propofol tenían más hipotensión (8 versus 1%; diferencia 7%; IC del 95%: 4% a 10%). En cuanto a la satisfacción del paciente, el grupo de ketofol fue más propenso a experimentar delirio de emergencia grave (5% versus 2%; diferencia 3%; IC 95% 0.4 % a 6%), tuvieron puntajes de dolor más bajos a los 30 minutos después del procedimiento.

Editorial, C et al ¹² (Honduras 2010) realizaron una investigación para evaluar el uso de Propofol/ketamina en cistoscopías. El objetivo fue evaluar las características hemodinámicas y respiratoria. Trabajaron con 50 personas de 18 a 70 años de ambos sexos y la evaluación fue antes, durante y después de la intervención. Encontraron que el 96% de los participantes no presentaron cambios hemodinámicos ni respiratorios concluyendo que su uso es seguro.

El legrado uterino es el procedimiento quirúrgico realizado más frecuentemente por los ginecólogos que consiste en la limpieza de la cavidad uterina, mediante el uso de una cureta para eliminar tejido endometrial y tejidos derivados del trofoblasto. Dentro de sus usos se describen obtención de muestras en una biopsia de masa y descartar la posibilidad de neoplasia.^{13, 14,15}

Según el sondeo llevado a cabo por encargo de PROMSEX, centro de promoción y defensa de los derechos sexuales y reproductivos, revela que en nuestro país el 19% de las mujeres entre los 18 y 49 años manifiestan haber abortado y de esta cifra, cerca de la mitad, el 47%, tuvieron aborto quirúrgico (legrado uterino instrumentado) que requirió internamiento en un establecimiento de salud. En cuanto a los estratos socioeconómicos, la mayoría se encuentra en los niveles C y D/E. En el Departamento de la libertad según el último censo realizado por INEI en el año 2017 hay 466 873 mujeres entre los 15 y 49 años y según fuentes en el hospital.^{16,17}

La evaluación pre anestésica de estas pacientes requiere una historia clínica exhaustiva donde se describa al detalle la necesidad del legrado, previa preparación de la paciente y ayuno mínimo de 8 horas, se le lleva al procedimiento bajo anestesia donde se realizaran los siguientes pasos: Dilatación que consiste en ensanchar el canal cervical con dilatadores y Evacuación de los restos mediante legras. Esta técnica quirúrgica debe realizarse en hospitales o clínicas y requiere de anestesia local o general.

18

El dolor en este procedimiento se hace presente en las etapas de dilatación cervical, contracciones reactivas del musculo uterino y el dolor tipo cólico, transmitidos por el sistema nervioso autónomo, en el caso del dolor por dilatación cervical es proveniente de fibras parasimpáticas s2 – s4 que cubren la zona de cérvix y parte baja de útero y vejiga, mientras que el dolor de las contracciones uterinas es mediado por los nervios simpáticos de T10

a L1, correspondientes al hipogástrico inferior y plexo ovárico que inervan cuerpo y fondo uterino. ^{1, 15}

Para el procedimiento es importante una sedación y analgesia adecuada, la anestesia ideal debe ser de fácil administración, que no produzca cambios hemodinámicos tan bruscos, brindando un buen plano anestésico, amnesia, buena analgesia, de rápida recuperación y con la menor cantidad de efectos colaterales, dentro de los tipos de anestesia para legrados uterinos administradas por los anesthesiólogos se describen: bloqueo paracervical que es un tipo de anestesia local, bloqueo axial, sedación consciente, anestesia general inhalatoria y endovenosa, siendo la última la preferida por los anesthesiólogos, por ser una técnica de bajo costo, que no requiere de equipos especiales ni personal adicional, amigable con el ambiente, no aumenta el sangrado y no es invasiva. La sedación consiste en administrar medicamentos hipnóticos y/o agentes disociativos, con o sin propiedades analgésicas para disminuir las respuestas motoras y vegetativas reactivas secundarias a los dolorosos, permitiendo que el paciente tolere procedimientos dolorosos manteniendo una respiración espontánea. ^{1,15, 18,19}

Es importante distinguir algunos conceptos como Analgesia que es la ausencia de toda sensación dolorosa, sin perder la de sensibilidad, estado en el cual no se experimenta dolor manteniendo consciente a la persona. Por otra parte usamos el término hipnosis para describir el estado de sueño. ¹⁹ Según la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA), el grado de sedación se clasifica según aspectos como nivel de conciencia, magnitud de la depresión del sistema nervioso central así como la ansiólisis, amnesia, analgesia y control de las respuestas vegetativas y disminución de la movilidad. La Sedación mínima corresponde al nivel inducido por una droga donde se deprime mínimamente la conciencia y el paciente tiene la capacidad de contestar sin problemas las órdenes verbales, de igual modo,

no se afectan los sistemas respiratorios y cardiovascular. La Sedación moderada o sedoanalgesia es la administración de fármacos que deprimen la conciencia hasta un cierto punto, permitiendo al paciente responder adecuadamente a órdenes verbales, también puede responder a los estímulos ligeros táctil o luminoso o todos a la vez, la vía aérea está conservada, manteniendo la ventilación espontánea y función cardiovascular dentro de los límites fisiológicos. De otro lado, la sedación profunda es un grado de depresión de la conciencia donde hay falta de respuesta a estímulos ligeros, sin abolición de respuesta a estímulos dolorosos o repetitivos, en este caso se requiere control de la vía aérea, ya que hay una leve depresión de la ventilación, pero hemodinámicamente sin mayores cambios y por último la anestesia general que es un estado de depresión total, donde el paciente no responde a estímulos dolorosos ni repetitivos, requiere de maniobras y dispositivos para mantener la vía aérea permeable teniendo impacto sobre aparato cardiovascular y el paciente requiere podría necesitar maniobras de rescate.^{3, 20, 21, 22,23.}

La Sedoanalgesia intravenosa consiste en la administración de medicamentos con propiedades sedantes y analgésicas disminuyendo el nivel de conciencia de las pacientes permitiendo realizar el legrado, manteniendo una ventilación espontánea y estabilidad de los parámetros hemodinámicos con rápida recuperación de la anestesia. Lo más común es asociar un hipnótico con un analgésico opioide, de esta manera consiguiendo la inconciencia y buen manejo del dolor trans y post operatorio. El dolor y el temor que lo acompaña, es la primera causa de ansiedad para los pacientes en general, por lo que es importante administrar medicamentos que lo controlen de manera segura y efectiva^{24.}

La Ketamina es un Fármaco anestésico no volátil, pertenece al grupo de fenciclidina, provee analgésica a dosis bajas y es un medicamento hipnótico a mayor dosis, provoca poca depresión respiratoria y del aparato cardiovascular, produciendo un estado denominado «anestesia

disociativa». Al tener un buen perfil de seguridad, no requerir otros fármacos coadyuvantes y no ser irritante en las venas lo perfila como una opción a tener en cuenta en la Anestesia Intravenosa.^{19,25,26}.

Interactúa con el SNC a través de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), se relaciona con receptores opioides distribuidos a nivel centrales y en la medula espinal además tiene conexión con receptores de serotonina, noradrenalina, y colinérgicos muscarínicos. Tiene propiedad anestésicos, analgésicos y neuroprotectores, además de producir una anestesia disociativa por mecanismos reprimir aminoácidos excitatorios como glutamato y aspartato. Al actuar como un fuerte antagonista competitivo del receptor de glutamato subtipo NMDA en el interior del canal, evitando que el Ca²⁺ ingrese dentro de la célula por lo tanto se inhibe la producción de óxido nítrico (ON) desde el complejo Ca²⁺/calmodulina. La finalidad de este proceso es que la concentración intracelular de GMPc (segundo mensajero intracelular) aumente.^{3, 26}.

Con la administración de 2 mg/Kg se consigue la pérdida de conciencia tras 1-2 min y este efecto permanece por 15 min su aclaramiento se da por redistribución a partir de órganos mejor perfundidos a los menos favorecidos y por metabolización. En su paso por el hígado intervienen alrededor de 8 metabolitos, pasando por procesos de hidroxilación y N-desmetilación a cargo del citocromo P450, al glucuronidarse se excreta en la orina. Atraviesa por un proceso de descenso exponencial, presentando vida media de distribución de 24.1 seg, vida media de redistribución de 4.68 min. y vida media de eliminación de 2.17 h ^{3,25,26}.

El estado anestésico «cataléptico», se caracteriza por presentar apertura ocular, reflejo fotomotor, nistagmo lento, los reflejos protectores tusígeno, de deglución y corneales conservados, puede articular sonidos, movimientos intencionados no estimulados por el procedimiento quirúrgico y rigidez muscular, acompañados de analgesia intensa. El efecto amnésico

inducido por la droga permanece por 10 a 15 min y la persona recobra la conciencia completamente entre 15 y 30 min. ^{3, 19, 25,26}

Después de la administración atraviesa la barrera hematoencefálica su periodo de latencia es de 30 a 60 s, consiguiendo un efecto tope en 1 min.

3

La ketamina, se asocia a fenómenos psíquicos que se conocen como reacciones de emersión resultantes de la atenuación de los centros de transmisión visual y auditiva produciendo una percepción errónea de estímulos auditivos y visuales, se han manifestado como alucinaciones, delirios, sueños lúcidos, sensación de desdoblamiento corporal y es común los trastornos disociativos, vinculadas con experiencias cercanas a la muerte, cargadas de gran componente emocional pasando de la confusión a la euforia y temor que pueden permanecer por varias horas. Este tipo de respuestas típicas de la ketamina se presentan entre un 5% y un 30%, Son más recurrentes por encima de los 16 años, más común en mujeres, con personalidad de base psicótica, en intervenciones cortas, con dosis por encima de los 2 mg/Kg y/o sea administrada en bolos. ^{3,19, 25,26, 27,28}

Es capaz de incrementar la presión intracraneal posterior al aumento de hasta un 60% en el flujo sanguíneo, parte de este aumento es aportado por la tensión arterial sistémica, el aumento del consumo de O₂ cerebral o por vasodilatación cerebral arterial con personalidad de base psicótica. Tiene un mínimo impacto sobre la respiración espontánea y mantiene la respuesta al CO₂, puede usarse como broncodilatador por su acción adrenérgica y atenúa los efectos del nervio vago además de relajar el músculo liso bronquial. Conserva permeable la vía aérea con reflejos de protección intactos, ya que su administración puede producir sialorrea y aumento de las secreciones traqueobronquiales además incrementa la presión arterial sistólica en 20 a 40 mm Hg, los latidos cardíacos, gasto cardíaco y consumo de oxígeno. ^{3, 19, 25,26}.

Ketamina está indicada como Inductor anestésico endovenoso en pacientes inestables hemodinámicamente por hemorragia masiva, falla cardiovascular o en caso de vasodilatación generalizada por sepsis, en pacientes con patologías respiratorias tipo asma, en la inducción para la técnica de intubación de secuencia rápida y al administrarse en dosis bajas (20-60 mg) ahorra 33% el requerimiento de analgésicos postoperatorios ^{3,19,24,25,26}.

Esta droga puede suministrarse por las vías IV, IM, rectal, o por VO. Para inducción endovenosa la dosis varía de 0.5 a 2.0 mg/kg y por vía intramuscular es de 4 a 10 mg/kg. Los usos clínicos de la ketamina son como anestesia general endovenosa (2-2,5 mg/kg i.v.), dosis analgésica (0,25 mg/kg i.v.) y como infusión continua llegando a concentraciones plasmáticas de 2.000 ng/ml) ^{3, 25,26}.

Se contraindica su uso en pacientes con hipertensión edocraneal (TEC, tumor cerebral o hemorragia) y en trauma ocular abierto. En pacientes crónicos críticos que tengan las catecolaminas venidas a menos ya que en ellos puede producir cardiodepresión. No debe utilizarse como único anestésico en pacientes con cardiopatía isquémica. Se recomienda precaución en personas con historia de reacciones no deseables a la ketamina u otro fármaco de esta familia, además está contraindicada en trastornos psiquiátricos, como la esquizofrenia. El abuso de esta droga puede causar toxicidad hepática y renal ^{3, 25,26, 28}.

El Propofol es un medicamento hipnótico de acción ultra corta, de la familia de los alquifenoles, liposolubles e insolubles en agua. Dentro de las presentaciones comerciales la más empleada es propofol al 1%, emulsión de aceite de soja al 10%, fosfolípido de huevo purificado al 1,2%, glicerol al 2,25% que le otorga tonicidad e hidróxido sódico como tampón y adición de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) como bacteriostáticas. Tiene un

pH 7 con un color blanquecino viscoso con inmersión de gotas lipídicas por lo que debe ser agitado antes de administrarse. ^{3, 26.}

Su tiempo de acción es de 9 minutos, una vida media de distribución de 4.8 minutos, con una vida media 30-40 minutos, se transforma en el hígado a 1,4-diisopropil quinol mediante procesos de oxidación. Para entender la farmacocinética se explica mediante modelos de dos y tres compartimentos. Al suministrar de un bolo de propofol rápidamente las concentraciones en sangre disminuyen y se distribuye rápidamente a los otros compartimientos correspondientes a tejidos profundos para pasar luego a su eliminación cuyo aclaramiento es alto 1,5 a 2,2 l/min razón por la cual su efecto es corto. El tiempo de latencia es de 90 a 100 s, la semivida es semejante en ambos sexos ^{3.}

Consigue su efecto hipnótico a nivel central actuando sobre el GABA potenciando la conductancia de cloro, al mismo tiempo se comporta como antagonista del glutamato al nivel de NMDA interactuando con los canales de sodio, actúa directamente sobre neuronas de la médula espinal ejerciendo depresión de éstas, al comportarse con antagonista de la glicina. La propiedad de controlar la emesis, náuseas y cinetosis corresponde a la disminución de los niveles de serotonina en el área postrema. Con una dosis de 2.5 mg/kg se alcanza la pérdida de conocimiento. La duración de la hipnosis es de 5 y 10 min en dosis de 2 a 2,5 mg/kg. Puede producir sedación y amnesia en dosis sub anestésicas, asimismo desempeña una acción neuroprotectora reduciendo la presión intracraneal (PIC), el consumo metabólico de oxígeno ^{3, 25,26.}

Tras la infusión de un bolo de propofol observamos que el paciente entra en apnea, debido a la depresión que ejerce el fármaco como a la caída del CO₂, puede comportarse como broncodilatador, atenuando los efectos vasovagales en el musculo liso bronquial. Reduce de la tensión arterial principalmente por vasodilatación del lecho vascular periférico en un 15-

25%, disminución de la frecuencia cardiaca y del índice cardíaco en $\pm 15\%$ y una reducción del 20% del índice de volumen sistólico.^{3, 25,26, 27, 28,29}

Las principales indicaciones del propofol son para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general endovenosa. Induce anestesia con dosis 1 a 2,5 mg/kg. La dosis máxima recomendada para sedación en infusión es de 80 mg/kg/min ó dosis < 5 mg/kg/h).³

Puede producir reacciones anafilácticas aunque en proporciones bajas, dolor intenso en la en el punto de inyección que algunas veces resulta en tromboflebitis de la vena, si no se dosifica adecuadamente produce apnea, sobre todo en obesos y ancianos y disminución de la presión arterial media^{3, 19, 25,26}.

El Ketofol es el resultado de cargar en una misma jeringa ketamina y propofol. La proporción de estas drogas puede variar desde 1:1, 1:2, 1:3, o 1:4. La selección de la relación entre ketamina y propofol por mililitro depende de las características de la intervención quirúrgica y el fin que se persigue: mayor inconciencia o analgesia (1/4) o viceversa (1/1).^{27,28, 29,30} En teoría, se espera que la unión de propofol y ketamina, denominado ketofol, tenga las ventajas de los dos medicamentos y que complemente las desventajas de cada uno. La depresión hemodinámico inducido por el Propofol puede equilibrarse con el efecto simpaticomimético de la ketamina. Se sabe que los efectos adversos psicómiméticos se reducen con el uso concomitante de propofol. Se ha demostrado que la combinación es útil en muchas situaciones clínicas, con mejores perfiles en estabilidad hemodinámica, depresión respiratoria, analgesia y recuperación que cada agente solo^{6,19, 30, 31}.

Los resultados de seguridad revelaron una reducción significativamente menor en la tensión arterial en los que recibieron propofol-ketamina,

además, Ketofol tiene tiempos más rápidos de recuperación, con menores reacciones adversas como náuseas y vómitos ^{27, 28,30, 31}.

Dentro de sus otros efectos del ketofol se describen el ahorro del consumo de propofol y fentanilo manteniendo la estabilidad hemodinámica ²⁹.

Los beneficios de combinar estas drogas en una misma jeringa nos permiten: reducir la dosis de cada droga en comparación que cuando se las utiliza separadamente; la ketamina y el propofol tienen propiedades sinérgicas dando como resultado mejor calidad de anestesia y analgesia.

El propofol al ser una droga con efectos ansiolíticos y antieméticos, puede contrarrestar la aparición náuseas y agitación producida por la administración de ketamina, así mismo la ketamina contrastaría los efectos hipotensores del Propofol; es una alternativa en casos de shock hemodinámico, ya que el Ketofol mantendría los niveles de presión arterial en un rango aceptable, permite una recuperación y despertar más rápido con mejor manejo del dolor y náuseas post quirúrgico.^{6,30,31}

III. **METODOLOGÍA**

3.1. **DISEÑO DE INVESTIGACIÓN Y TIPO DE INVESTIGACIÓN:**

TIPO DE INVESTIGACIÓN: Aplicado

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN: Descriptivo, transversal.

3.2. **VARIABLES Y OPERALIZACIÓN**

Variable: seguridad

Operacionalización de variables:

3.3. **Población, muestra y muestreo**

POBLACIÓN: Estará constituido por todas las pacientes en edad fértil sometidas a Legrado Uterino obstétrico en el Hospital de Apoyo Chapén – La libertad, en el periodo del enero 2020 a junio del 2021

Criterios de inclusión:

1.- Se incluirá a las pacientes de entre de 15-49 años de edad; que cuenten con un riesgo quirúrgico con ASA I y ASA II, que estén en hospitalización por requerir legrado uterino: requerir sedación y que no tengan historia de alergia a alguno de sus componentes. Además deben contar con el consentimiento informado

Criterios de exclusión:

Se excluirán a los pacientes con ASA III y IV, con alergia a alguno de los fármacos del estudio; con enfermedad psiquiátrica, muy adelgazadas u obesas y aquellas que no deseen participar en el estudio.

MUESTRA: Se realizará el muestreo utilizando la fórmula de probabilidad para poblaciones definidas (Ver anexo 3)

3.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

LA TÉCNICA: consistirá en la evaluación de historias clínicas

INSTRUMENTO:

Hoja de recolección de datos

VALIDACIÓN Y CONFIABILIDAD DEL INSTRUMENTO

No se requiere.

3.5. Procedimientos

Se revisará las historias clínicas de las pacientes sometidas a legrados uterinos a quienes se les aplico ketofol en proporcion 1:4, se buscara la hoja

de registro anestésico en busca de reacciones adversas las cuales se anotaran en la hoja de recolección de datos.

3.6 Método de análisis de datos:

Posterior a la recolección de datos, esta será vaciada al programa SPSS 20.0 y se trabajará estadística descriptiva caracterizada por tablas de frecuencias y porcentajes. Así mismo se trabajará la media y desviación estándar.

3.7 Aspectos éticos:

Con respecto a la parte ética, el presente trabajo se desarrollará respetando las normas consideradas en la Declaración de Helsinsky^{ref}, Asimismo se tendrá especial cuidado en preservar la confidencialidad por lo que solamente el personal vinculado a la investigación tendrá acceso. Además se contará con la aprobación del comité de ética de la universidad y del establecimiento de salud.

IV. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

4.1. Recursos y Presupuesto

Recursos Humanos

- Investigador
- Asesores

Material de Escritorio:

- Un millar de papel bond.
- Tres lapiceros.
- Un corrector.

Material de Impresión:

- Impresora
- Dos cartuchos de impresora.
-

Servicios:

- Fotocopias.

Presupuesto:

PARTIDAS	PARCIAL	TOTAL
Bienes y servicios		
Material de escritorio:		
-Un millar de bond	20.00	
-Tres lapiceros	6.00	
-Un corrector	4.00	
		30.00
Material de Impresión:		
-Un millar de papel bond	40.00	
-Dos cartuchos de impresora	40.00	
		80.00
Servicios		
-Pasajes	50.00	
-Fotocopias	25	
		75.00
Consolidados:		
- Bienes	00	
- Servicios	185	
		S/. 185.00

4.2. Financiamiento

El presente estudio de investigación será financiado por el autor.

4.3. Cronograma De Ejecución

Este estudio constará de las siguientes etapas:

ACTIVIDADES	2020												2021					
	Ene	feb	Mar	Ab	May	Jun	Jul	Agos	Set	Oct	Nov	Dic	Ene	feb	Mar	Abril	May	Jun
Elaboración del proyecto	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X								
Recolección de datos											X	X	X	X	X	X		
Procesamiento y análisis de datos																X	X	
Redacción del informe																	X	
Sustentación de informe																		X

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

1. Félix C. Manual de maniobras y procedimientos en obstetricia. 1era edición. México. Mc Graw – Hill. 2006.:
2. Rincón, J. “Comparación de dos técnicas anestésicas para legrado uterino” (tesis de post grado) Universidad Del Rosario Hospital Occidente De Kennedy Facultad de Medicina Bogotá D.C. Octubre de 2012
<http://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/4137/16079475-2012.pdf?sequence=>
3. Miller, Eriksson, Fleisher, Wiener-Kronish & Cohen. Miller. Anestesia. 8va edición. Elsevier. 2015 (nov)
4. Soto M, Salazar J, Espinoza C, Valle C, Añez, R. Velasco, M. “Sedoanalgesia con ketofol vs propofol-fentanilo en pacientes sometidos a procedimientos endoscópicos”. AVFT 2018. 37(2) 110-114. Revisado el 15 enero 2020. Disponible en :
https://www.researchgate.net/publication/327096284_Sedoanalgesia_con_ketofol_vs_propofolfentanilo_en_pacientes_sometidos_a_procedimientos_endoscopicos
5. Lara P, Santiago R. Comparación de las reacciones adversas en la asociación ketamina-propofol (ketofol) 1:4 versus 1:2 en procedimientos de alta complejidad. Argentina.2017.
<https://revistas.unc.edu.ar/index.php/med/article/view/18302>
6. Cajina N, López 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 periodo Noviembre-Enero de 2017”.(tesis de pregrado)- Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua,2017. Revisado el 10 enero del 2020.

Disponible en:

<http://repositorio.unan.edu.ni/3975/1/96593.pdf>

7. Taha, A. “Comparative Study between Ketofol Versus Propofol Anesthesia for Uterine Cervical Dilation and Currettage”. Al-Azhar Med. J. 2016 Vol. 45(2), 287-295. Revisado el 05 de diciembre del 2019. Disponible en:
https://www.researchgate.net/publication/312587036_Comparative_Study_between_Ketofol_Versus_Propofol_Anesthesia_for_Uterine_Cervical_Dilation_and_Currettage_drast_mqarnt_byn_astkhdam_qar_albrwbfwl_mnfrda_wqar_alkytwfwl_khltt_mn_gary_albrwbfwl_walkyt
8. Zamora R, Rendón, D Barajas N, Villarreal G, Palacios D, Rodríguez H. “Ketamina–Propofol vs Propofol para sedación en endoscopia digestiva superior”. Anestesia en México 2016; 28(3):13-19. Revisado el 03 de noviembre del 2019. Disponible en:
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-87712016000300013
9. Zamata, A. “Anestesia disociativa con ketofol o ketamina – midazolam en legrados uterinos” (tesis de post grado) Universidad Del Zulia Facultad de Medicina - República Bolivariana de Venezuela 2015
http://tesis.luz.edu.ve/tde_arquivos/8/TDE-2016-10-18T09:05:39Z-6866/Publico/ordonez_ceballos_andrea_zamara.pdf
10. Poveda R, Pérez, R, Llamas W, Ramos E, “Eficacia de la combinación ketamina-propofol para procedimientos quirúrgicos cortos”. Rev Chil Anest, 2013; 42: 137-144. Revisado el 15 enero 2020. Disponible en:

http://www.sachile.cl/upfiles/revistas/54d3c0c3e0087_original1_eficacia_ago_2013.pdf

11. Ferguson I, Bell A, Treston G, New L, Ding M, Holdgate R. Propofol o Ketofol para sedación y analgesia en medicina de emergencia: el estudio POKER: un ensayo clínico aleatorizado doble ciego. Ann Emerg Med. 2016 Nov;68(5):574-582. Revisado el 12 de mayo 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2016.05.02>.
12. Editorial C, López F, Amaya R, Romero M. Uso de la combinación de Propofol-Ketamina para sedación en pacientes sometidos a Cistoscopias. Rev Postgrados UNAH 13(3) 341-345. Revisado el 28 feb.2020; Disponible en: <https://www.lamjol.info/index.php/RMPM/article/view/637>.
13. Taype A, Merino N. "Hospitalizaciones y muertes por aborto clandestino en Perú: ¿qué dicen los números?". Rev Peru Med Exp Salud 2016; 33(4):829-830. Revisado el 02 de febrero del 2020. Disponible en: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/2573/2600>
14. Alarcón, M. "El legrado uterino, indicaciones, beneficios y riesgos" Médicas UIS 2007; 20 (2):151-56 Revisado el 02 de febrero del 2020. Disponible en: <https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistamedicasuis/article/view/1837>
15. Ballinas, J. "Aspiración manual endouterina vs legrado uterino instrumentado en pacientes con diagnóstico de aborto. Hospital General De Jilotepec, I.S.E.M". (tesis de post grado) Universidad Autónoma Del Estado De México- Toluca, México, 2014 <http://ri.uaemex.mx/handle/20.500.11799/14989>

16. PROMSEX. El aborto en cifras: Encuesta a mujeres en el Perú. Instituto de Opinión Pública: Perú, 2018.
<https://promsex.org/wp-content/uploads/2019/02/EncuestaAbortoDiptico.pdf>
17. Instituto Nacional de Estadística e Informática - Censos Nacionales de Población y Vivienda, 1981, 1993, 2007 y 2017.
<http://m.inei.gob.pe/estadisticas/indice-tematico/la-mitad-de-la-poblacion-son-mujeres-7916/>
18. Gallo M, Gómez A, Gallo Manuel. Analgesia, anestesia y reanimación en obstetricia. Bogotá: Distribuna; 2017.
19. Gonzales, J. Propofol-fentanil vs propofol-ketamina para anestesia en mujeres sometidas a legrado uterino instrumentado. Hospital general de Jilotepec I.S.E.M.". Hospital Materno Infantil Del Issemym (Tesis de Post grado) - Toluca, Estado De Mexico.2014
20. American Society of Anesthesiologists, Position on Monitored Anesthesia Care, Last Amended., 2018
<http://www.asahq.org/~media/sites/asahq/files/public/resources/standards-guidelines/continuum-of-depth-of-sedation-definition-of-general-anesthesia-y-niveles-de-sedación-analgésia.pdf>
21. Frade, M. *, Guirao, A. Esteban, M. Rivera, J. Cruz, A. Ramos, B. et al. Análisis de 4 escalas de valoración de la sedación en el paciente crítico. Enferm Intensiva. Esp. 2009; 20(3):88-94. Revisado el 07 de marzo del 2020. Disponible en:
<https://www.elsevier.es/es-revista-enfermeria-intensiva-142-articulo-analisis-4-escalas-valoracion-sedacion-13141479>

22. Álvarez C. Monitorización de Sedoanalgesia, Utilizando la Escala de Agitación Sedación (Rass) para determinar el confort en ventilación mecánica. (Tesis de post grado). Ecuador; 2015. Revisado el 07 de marzo del 2020. Disponible en :
<http://repositorio.ucsg.edu.ec/bitstream/3317/3770/1/T-UCSG-POS-EGM-MI-16.pdf>
23. Rojas, J. Valencia, A. Nieto, V. Méndez, P. Molano, D. Jiménez, A. Escobar, R. Cortés, N. y Correa, L. Validación transcultural y lingüística de la escala de sedación y agitación Richmond al español. Rev Colom Anesthesiol, 2016;44(3):218–223. Revisado el : 07 de marzo del 2020. Disponible en :
<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-anestesiologia-341-estadisticas-S0120334716300326>
24. Quisilema, J. Cordero, I. González, O. Sedoanalgesia con midazolam-ketamina en el paciente crítico ventilado mecánicamente. Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación. 2017; 16(2):52-62. Revisado el 07 de marzo del 2020. Disponible en :
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S172667182017000200007
25. Davila E. Anestesiología Clínica. La Habana: Ecmec; 2006.
26. Aldrete J. Antonio. Texto de Anestesiología Teórico–Práctica. Segunda edición. Editorial el Manual moderno: Mexico-Bogota; 2004
27. Campos G. Ketofol en la práctica de la anestesiología. Revista Mexicana de Anestesiología. 2014; 37 (1): 271-272.
Revisado el 30 de setiembre del 2019. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2014/cmas141br.pdf>.

28. Chahyun, O. Yeojung, K. 2,y, Hongsik, E. Sookyong, Y. Sangmin, L. Young-Bok, K. Procedural Sedation Using a Propofol–Ketamine Combination (Ketofol) vs. Propofol Alone in the Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP): A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clin. Med.* 2019, 8, 943. Revisado el 07 de marzo del 2020. Disponible en: www.mdpi.com/journal/jcm
29. AOUAD M. T. Addition of ketamine to propofol for initiation of procedural anesthesia in children reduces propofol consumption and preserves hemodynamic stability. *Acta Anaesthesiol Scand*: 2008; 52(4):561-5. Revisado el 03 de marzo del 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01584.x>
30. Amornytin, S. “Ketofol: A Combination of Ketamine and Propofol”. *J Anesth Crit Care*. 2014, 1(5): 00031. Revisado el 20 de noviembre del 2018 Disponible en: <http://medcraveonline.com/JACCOA/JACCOA-01-00031.php>
31. Ghojazadeh M, Sarvin S., Pouya S., Faghieh S., Soleimanpour H. Advanced .Using Ketamine and Propofol for Procedural Sedation of Adults in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-Analysis *Pharmaceutical Bulletin*. 2019 Feb; 9(1): 5–11. Revisado el 03 de marzo del 2020. Disponible en: <https://apb.tbzmed.ac.ir/Article/apb-22985>

ANEXOS

ANEXO 01

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

I. Datos Epidemiológicos

Edad: Años

Peso:.....kg

Procedencia : Urbano () 2. Urbano-marginal () 3. Rural ()

ASA I () ASA II ()

PA: FC: SPO2:

II. Datos Clínicos:

CONCENTRACIÓN DE KETOFOL:

DOSIS TOTAL :

HIPOTENSIÓN: SI () NO(...)

BRADICARDIA: SI () NO ()

VENTILACIÓN ASISTIDA: SI (...) NO(...)

NAUSEAS Y VÓMITOS: SI (...) NO ()

ANEXO 2

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN
REACCIONES ADVERSAS	Es la respuesta nociva, no deseada y no intencionada que se produce tras la administración de una droga, a dosis farmacológicas. ^{3,25, 26}	REACCIONES ADVERSAS: Datos de la hoja de anestesia y fichas de monitoreo en la unidad de recuperación post anestésica		
		Efectos no deseados secundarios al uso del medicamento 1. SI 2. NO Nausas y/o vomitos SI NO	1 2 1 2	Cualitativa Nominal Cualitativa Nominal
		DELIRIO 1. SI 2. NO	1 2	Cualitativa Nominal
		HIPOTENSION 1. SI 2. NO	1 2	Cualitativa Nominal

		USO DE VENTILACION ASISTIDA 1. SI 2. NO	1 2	Cualitativa Nominal
		BRADICARDIA 1. SI 2. NO	1 2	Cualitativa Nominal

ANEXO 3

CÁLCULO DE TAMAÑO MUESTRAL

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot q}{(N - 1) \cdot E^2 + Z^2 \cdot p \cdot q}$$

$$n = \frac{(466,873) \cdot (1.96)^2 \cdot (0.19) \cdot (0.81)}{(466,873 - 1) \cdot (0.05)^2 + (1.96)^2 \cdot (0.19) \cdot (0.81)}$$

$$n = 237$$

Dónde:

N: población de mujeres en edad fértil en el departamento de La libertad según censo del año 2017

Z: 1.96

p: 0.5 (o la probabilidad que ocurra el daño, se obtiene de los antecedentes o datos epidemiológicos de la teoría)

q: 0.5 (o de la sustracción de 1- p)

E: 0.05