



Universitas Medica

ISSN: 0041-9095

ISSN: 2011-0839

Pontificia Universidad Javeriana

Henao Zapata, Jesús Andrés; Herrera Echeverry, Catalina; Montealegre Arturo, Jorge Steven; Ordóñez Lizarralde, Rafael Antonio; Valbuena Pabón, Juan Camilo

Inducción anestésica: propofol, ketamina o ketofol. ¿Cuándo utilizarlos?

Universitas Medica, vol. 63, núm. 4, 2022, pp. 1-12

Pontificia Universidad Javeriana

DOI: <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed63-4.prop>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=231074835004>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

UNAM
redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Inducción anestésica: propofol, ketamina o ketofol. ¿Cuándo utilizarlos?

Anesthesia Induction: Propofol, Ketamine or Ketofol: Which One Do you Use?

Recibido: 05 mayo 2022 | Aceptado: 06 septiembre 2022

JESÚS ANDRÉS HENAO ZAPATA^a

Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1079-1155>

CATALINA HERRERA ECHEVERRY

Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3690-0049>

JORGE STEVEN MONTEALEGRE ARTURO

Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5155-0254>

RAFAEL ANTONIO ORDÓÑEZ LIZARRALDE

Universidad ICESI-Fundación Universitaria Valle del Lili, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0618-1714>

JUAN CAMILO VALBUENA PABÓN

Pontificia Universidad Javeriana-Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0390-2734>

^a Autor de correspondencia:

jesus.henaoz@hotmail.com

Cómo citar: Henao Zapata JA, Herrera Echeverry Catalina, Montealegre Arturo JS, Ordóñez Lizarralde RA, Valbuena Pabón JC. Inducción anestésica: propofol, ketamina o ketofol. ¿Cuándo utilizarlos? Univ. Med. 2022;63(4). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed63-4.prop>

RESUMEN

Introducción: La anestesia general se subdivide en diferentes etapas, donde una de las más importantes es la etapa de la inducción anestésica y los fármacos que se utilizan en ella, siendo el propofol y la ketamina los más nombrados. **Objetivo:** Revisar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de estos dos medicamentos, para la toma de decisiones sobre en qué situaciones debería usarse cada uno de ellos o de forma concomitante. **Materiales y métodos:** Con cuatro búsquedas separadas en la base de datos de Pubmed, se obtuvieron un total de 27 referencias bibliográficas utilizadas para la revisión. **Resultados:** El propofol es un agente hipnótico útil para procedimientos cortos, en pacientes estables hemodinámicamente. La ketamina tiene un perfil farmacodinámico ideal para pacientes con inestabilidad hemodinámica. El ketofol es una alternativa que logra un adecuado sinergismo y permite mantener los beneficios de cada uno de estos medicamentos, al disminuir la probabilidad de efectos adversos. **Conclusión:** Dependiendo de la cirugía que se vaya a realizar y de la estabilidad hemodinámica de cada paciente, se puede preferir un medicamento sobre otro.

Palabras clave

anestesia; inducción anestésica; propofol; ketamina; ketofol.

ABSTRACT

Introduction: General anesthesia divides in different stages where one of the most critical is the induction of anesthesia and the drugs used in it. Propofol and Ketamine being the most recognized. **Objective:** To Conduct a review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic

properties of these two drugs, for making decisions about situations in which each of them should be used separately or concomitant. **Materials and methods:** Four separate searches in the Pubmed database were performed, obtaining a total of 27 bibliographies for the review. **Results:** Propofol is a hypnotic agent used for short procedures in patients that are hemodynamically stable. Ketamine has a pharmacodynamic properties that are ideal for patients with hemodynamic instability. Ketofol is a drug alternative that achieves synergism, allowing the benefits of each of these drugs to be maintained and reducing the probability of adverse effects. **Conclusion:** Depending on the procedure to be performed and the hemodynamic stability of each patient one drug may be preferred over another.

Keywords

anesthesia; anesthesia induction; propofol; ketamine; ketofol.

Introducción

A través de la historia, nuevas prácticas y nuevos medicamentos se han integrado al conocimiento y a la praxis médica en pro del bienestar y la seguridad de los pacientes. Una de las más recientes incorporaciones a la medicina occidental es la anestesia moderna, la cual es muy diferente a la empleada hace 160 años (1). En términos generales, existen dos tipos de anestesia: la general y la regional (2). La primera, a su vez, puede ser administrada como inhalatoria, total endovenosa y anestesia general balanceada. La segunda se divide en neuroaxial, bloqueos de troncos nerviosos, nervios periféricos y anestesia local (3).

En los últimos años, se ha comparado la anestesia general con pilotear un avión comercial. Dicha analogía se basa en las seis etapas que componen ambos procesos. La primera etapa, por medio de la cual se realiza una lista de chequeo y un plan de vuelo, semeja la valoración prequirúrgica y el planteamiento de la técnica anestésica adecuada ideal de acuerdo con las condiciones y procedimiento que requiera en el paciente; la segunda, la inducción anestésica, es similar al despegue del avión; la tercera, la fase de mantenimiento de la anestesia, que podría decirse es el tiempo de vuelo; la cuarta, los eventos inesperados o que pueden generar grandes riesgos, que en ambos casos requieren un diagnóstico inmediato e intervención oportuna;

la quinta, el aterrizaje del avión, haciendo referencia al despertar, y la sexta etapa, cuando los pasajeros desembarcan el avión, similar a la unidad de cuidados posquirúrgicos (4).

Por lo anterior, una de las más importantes, o por lo menos donde el riesgo es mayor, es la inducción anestésica. Durante la fase de inducción, se seleccionan medicamentos para generar cuatro estados en el paciente: amnesia, inconciencia, analgesia y relajación muscular (5). Sin embargo, no es un proceso fácil la selección de los fármacos, pues los medicamentos que vayan a utilizarse en la inducción anestésica deben contar con unas características físicas específicas, como ser solubles en agua y ser estables al convertirse en una solución, ser estables al estar expuestos a la luz, tener fecha de caducidad lejana, no ser dolorosos al inyectarse de manera intravenosa, ser dolorosos si se inyectan en una arteria, no ser irritantes al inyectarse de manera subcutánea y tener un bajo costo.

De la misma manera, deben tener propiedades farmacocinéticas, entre las cuales se encuentran un rápido inicio de acción, una redistribución rápida a los tejidos con mayor irrigación y tener un proceso de eliminación y metabolismo rápido, sin dejar metabolitos activos. Con respecto a las propiedades farmacodinámicas, un inductor de anestesia ideal debe tener un índice terapéutico alto, con efectos cardiovasculares y respiratorios mínimos; no debe generar reacciones de hipersensibilidad; no debe inducir emesis; no debe generar movimientos involuntarios; no tener efectos residuales; no producir una supresión adrenocortical, y ser seguro para su uso en porfiria (6). Así pues, escoger el inductor anestésico más adecuado para el contexto hemodinámico del paciente y la cirugía a la que se vaya a someter el paciente, es el verdadero reto, ya que se debe de tener en cuenta dicho contexto para realizar una anestesia segura y eficaz para el paciente.

En la actualidad, los dos fármacos más usados en la práctica diaria son el propofol y la ketamina. Por lo anterior, este artículo pretende revisar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de estos dos medicamentos,

para que sirvan como guía para la toma de decisiones sobre en qué situaciones debería usarse cada uno de ellos o, incluso, en cuáles se recomendaría su uso concomitante.

Materiales y métodos

En la actualidad no hay suficientes estudios que comparen el propofol y la ketamina, y mucho menos la combinación de ellos, por lo que se realizaron cuatro búsquedas separadas. Una primera búsqueda fue en la base de datos de Pubmed, con los términos “propofol” AND “anesthesia induction”, con un total de 8395 resultados. Posteriormente, se aplicaron los filtros “Humans” y fecha de publicación del “01/01/2000”, para un total de 3840 resultados. Se leyeron los títulos de dichos artículos y se terminaron seleccionando 200, a los cuales se les leyó el resumen/*abstract*, para así seleccionar un total de 15 textos. Finalmente, se leyeron estos 15 artículos y se determinó que 5 de ellos no eran útiles para la investigación, por lo que solo quedaron un total de 10 artículos para el propofol.

En segundo lugar, se buscaron en Pubmed los términos “Anesthesia induction” AND “Ketamine” y “anesthesia” AND “ketamine”, filtrando información desde el año 2000 hasta la fecha, por idiomas (inglés y español) y especie humana. La búsqueda inicial arrojó 88 y 1543 resultados, respectivamente. Se usó el método de lectura de título-resumen para escoger los artículos que aportaran información variable acerca de la ketamina en anestesia.

La última búsqueda, también en la base de datos de Pubmed, fue con los términos “ketofol” AND “anesthesia induction”, con tan solo 3 resultados, por lo que se decidió ampliar más la búsqueda utilizando únicamente “Ketofol”. Esta arrojó un total de 20 artículos con los filtros “Humans” y fecha de publicación del “01/01/2000”, de los cuales se seleccionaron un total de 10 artículos.

Resultados

Propofol

El propofol (2,6-diisopropifenol) es un potente medicamento endovenoso utilizado como hipnótico, desarrollado por Imperial Chemical Industries y patentado por John Glen y Roger James, en 1977. En sus inicios, este medicamento generaba muchos casos de anafilaxia, por el vehículo coadyuvante que se utilizaba. Debido a ello, se decidió cambiarlo por una emulsión lipídica (consistente en aceite de soya, glicerol y lecitina de huevo), esto es, una solución isotónica que requiere hidróxido de sodio para llegar a tener un pH neutral. Tiene un punto de fusión de 18°C y tiene un pKa de 11 a 20°C. En la actualidad, la gran mayoría de las presentaciones de propofol vienen con agentes bacteriostáticos, debido a que el emulsificador lipídico es un medio idóneo para la proliferación bacteriana y, por ende, para sepsis iatrogénica (7,8).

Farmacocinética

Por sus características, el propofol es de uso exclusivo endovenoso. Debe evitarse su administración concomitante por la misma vía con antibióticos y calcio antagonistas. Tiene un alto porcentaje de unión a las proteínas (98%); además de la capacidad de pasar la barrera hematoencefálica rápidamente, lo cual explica la acelerada pérdida de conciencia que genera. No obstante, factores como el gasto cardiaco y la velocidad de infusión pueden modificar la velocidad de acción del medicamento.

Así mismo, cuenta con la capacidad de atravesar la placenta, sin efectos deletéreos para el neonato, motivo por el cual su uso es seguro en anestesia obstétrica. Su metabolismo es principalmente hepático, por diferentes isoformas de la CYP450 y por la uridinadifosfato glucuroniltransferasa que resulta así en un glucurónido-propofol (principal metabolito del propofol). En aproximadamente un 29% de los casos, no usa la vía de glucorinación, sino la hidroxilación, que resulta

en 4-hidroxipropofol sulfato, 1-hidroxipropofol-glucurónido y 4-hidroxipropofol-glucurónido. Igualmente, en múltiples estudios se ha detectado un bajo porcentaje de metabolismo pulmonar, aunque hasta el momento no está muy bien detallado. Por último, se ha demostrado que la excreción del propofol se da por vía renal, donde tan solo el 0,3% de este se excreta sin cambios (7-9).

Farmacodinámica

El mecanismo de acción del propofol es agonista del receptor ácido γ -aminobutírico (GABA) en el sistema nervioso central (SNC). Recordemos que dicho receptor tiene dos subtipos: el receptor GABA_A y el receptor GABA_B. El primero es el principal blanco farmacológico del propofol, cuenta con siete dominios transmembrana y se acopla a la proteína G; entonces, una vez activado, lleva a la entrada de aniones de Cl^- y, así, a una rápida hiperpolarización de la membrana celular. Se ha detectado que el propofol tiene efectos tanto presinápticos como postsinápticos.

En la neurona presináptica, facilita la liberación de GABA hacia la hendidura sináptica; mientras que en la postsináptica aumenta la entrada de cloro. Adicionalmente, el propofol actúa en las corrientes inhibitorias postsinápticas, modulando propiedades neuronales intrínsecas por medio de la hiperpolarización del potencial de membrana en reposo y cambiando la resistencia de esta. En los últimos años se ha sugerido que el propofol es capaz de generar tanto un efecto supresor en los canales mediados por voltaje de Na^+ como ser un modulador de las corrientes de K^+ (10).

La hipnosis resultante del uso de propofol se ha asociado con su efecto depresor, principalmente en el tálamo (8). Zheng et al. (11) demostraron los efectos sistémicos del etomidato vs. el propofol, y sugirieron que los cambios simpáticos que genera el propofol se explican por su efecto en el tronco cerebral.

Dentro de sus efectos sistémicos, encontramos como el más relevante la disminución del tono

simpático vascular, que lleva a una reducción de la presión arterial y de la resistencia vascular periférica (tanto arterial como venosa). Ello conduce a una disminución tanto de la precarga y poscarga y, por ende, a una alteración del gasto cardiaco. A su vez, si bien es cierto que se podría esperar una taquicardia refleja a la disminución del gasto cardiaco, también hay un efecto depresor sobre los barorreceptores, que reducen dicha respuesta. Por otro lado, explica la depresión respiratoria que ocurre en la inducción anestésica con propofol (7,8,12-15).

En el SNC decrece la tasa metabólica, gracias a la reducción del consumo de oxígeno, al disminuir la presión intracraneana, el flujo sanguíneo y la respuesta barorreceptora. Por último, es un medicamento de rescate para el manejo de la náusea y el vómito posoperatorio en salas de recuperación anestésica, gracias a sus efectos sobre los receptores 5-HT₃ de serotonina y D2 de dopamina, en el nivel del centro del vómito. La inhibición sobre los receptores de serotonina conduce a ansiólisis en los pacientes durante el periodo preoperatorio (7).

En resumen, los efectos esperados a la hora de la inducción anestésica con propofol son: hipnosis, ansiólisis, efecto antiemético, disminución de la presión arterial y del gasto cardiaco, depresión respiratoria y disminución del metabolismo en el SNC.

Indicaciones, contraindicaciones, efectos adversos y dosis

En términos generales, el propofol es un medicamento considerado seguro en la inducción anestésica, gracias a las características de latencia rápida, corta acción y baja incidencia de náuseas y vómito, que le proporcionan un perfil ideal para usarlo en procedimientos ambulatorios. Sin embargo, como se explicó, su acción en el SNC y en el sistema cardiovascular puede generar efectos secundarios muy importantes, donde destacan la hipotensión, la depresión respiratoria y la disminución del gasto cardiaco (8,12,14,15), los cuales se demostraron, en el estudio de Rüsch et al. (13), como efectos dosis dependientes.

Kawasaki et al. (16) indicaron que la hipotensión intraoperatoria se suele asociar con mayor fuerza a desenlaces negativos, como lo son el infarto agudo al miocardio, la insuficiencia renal aguda y, en los peores casos, la muerte. Por lo tanto, debe usarse con precaución en pacientes con antecedente de enfermedad coronaria, estenosis valvular o algún tipo de cardiomiopatía (14,15). Como ya se explicó, se convierte en el inductor ideal para neurocirugía, pues tiene un efecto neuroprotector (8).

El propofol es ampliamente utilizado en la unidad de cuidados intensivos, para sedación de pacientes con requerimiento de ventilación mecánica prolongada, y los estudios han demostrado que las infusiones durante más de 48 horas a dosis >5 mg/kg/h se asocian con síndrome de infusión de propofol, condición que lleva a alta morbilidad (8). Es importante notar que la hipersensibilidad contra este medicamento es rara, pero se suele presentar en pacientes con alergias al huevo, a la soya y los productos derivados de estos (8). Las dosis recomendadas para inducción anestésica son de 1,5-1,75 mg/kg en pacientes mayores de 60 años, y de 2,25-2,5 mg/kg en pacientes jóvenes (16).

Ketamina

La ketamina es un análogo estructural derivado de la fenciclidina. Fue sintetizada por Stevens en 1962, la usaron por primera vez en 1965 Corssen y Domino y se introdujo en la práctica clínica en 1970. La ketamina es una mezcla racémica de los isómeros R(-)-ketamina y S(+)-ketamina, antagonista de los receptores del N-metil-D-aspartato (NMDA) y los canales catiónicos activados por hiperpolarización neuronal (HCN1). Su principal indicación la encontramos en anestesia o sedación de pacientes en quienes la estimulación simpática es útil, como en pacientes hipovolémicos, en *shock*, trauma e inestabilidad cardiovascular, debido a sus efectos simpaticomiméticos (17-22).

Farmacocinética

La ketamina es un fármaco que se administra por vía oral, nasal, rectal, subcutánea, epidural, intravenosa e intramuscular, aun cuando estas dos últimas son las que habitualmente se usan más en la práctica clínica, alcanzando niveles plasmáticos dentro de los 10 a 15 min de su administración por vía intramuscular. Sus usos y sus dosis se resumen en la tabla 1 (17).

Tabla 1
Usos y dosis de la ketamina

Uso	Vía de administración	Dosis
Inducción	Intravenosa	1-2 mg/kg
	Intramuscular	3-5 mg/kg
Mantenimiento	Intravenosa	10-20 μ g/kg/min
Analgesia o sedación	Intravenosa	2.5-15 μ g/kg/min

Fuente: tomado y adaptado de Butterworth IV JF, Mackey DC, Wasnick JD, editores. Intravenous anesthetics. En: Morgan & Mikhail's clinical anesthesiology. 6.^a ed. New York: McGraw-Hill; 2018.

En su uso, la ketamina se une a proteínas plasmáticas alrededor del 12%, con una biodisponibilidad del 100% por vía endovenosa, del 93% por vía intramuscular y de un 16-20% por vía oral, que es la menor biodisponibilidad reportada, debido al metabolismo de primer paso. Presenta una alta solubilidad en lípidos y ello hace que tenga un gran volumen de distribución de alrededor de 3 L/kg, lo cual, en conjunto con el aumento del flujo sanguíneo cerebral y el gasto cardíaco inducido por el fármaco, da como resultado una captación cerebral rápida y una redistribución posterior. Esta última con una vida media de aproximadamente 10 a 15 min.

Además, presenta un aclaramiento elevado, de alrededor de 890 a 1227 ml/min (17,18,23). Se biotransforma en el hígado, con una captación hepática extensa (tasa de extracción hepática de 0,9), a través de un metabolismo oxidativo por medio del citocromo p450 (CYP) y CYP2b6 en varios metabolitos, entre ellos la

hidroxiketamina y la norketamina. Este último es el mayor metabolito en humanos, dado que conserva actividad anestésica en un 20 a 30%, respecto al compuesto inicial. La semivida de eliminación de la ketamina es 2 a 3 h, y tras ser conjugada a glucurónidos hidrosolubles (dehidronorketamina) se excreta a través de la bilis y la orina, principalmente (17-19).

Es importante recordar que aquellos pacientes quienes reciben dosis repetidas de ketamina pueden desarrollar tolerancia. Lo anterior está explicado por la inducción de enzimas hepáticas.

Farmacodinámica

Efectos en el sistema cardiovascular. La ketamina presenta efectos cardiovasculares directos e indirectos. Los primeros aluden a un efecto inotrópico negativo, usualmente a altas dosis de administración, posiblemente por la inhibición de los canales transitorios de calcio, tal vez desenmascarados por bloqueos simpáticos (p. ej., sección medular) o agotamiento de las reservas de catecolaminas (p. ej., pacientes en *shock*); mientras que los efectos cardíacos indirectos radican en la estimulación central del sistema nervioso simpático, liberación de catecolaminas por los ganglios simpáticos, inhibición del nervio vago e inhibición de la recaptación de noradrenalina después de su liberación en las terminales nerviosas y en tejidos no neuronales como el miocardio. Ello lleva al aumento de la tensión arterial, de la presión arterial pulmonar, de la frecuencia cardíaca, del gasto cardíaco y, por lo tanto, al consumo aumentado de oxígeno en el miocardio. Por lo mencionado, debe usarse con especial precaución en pacientes con enfermedad coronaria, hipertensión arterial no controlada, insuficiencia cardíaca o aneurismas (17,18).

Efectos en el sistema respiratorio. La ketamina racémica es un potente broncodilatador y, adicionalmente, mantiene los reflejos de la vía aérea superior. Sin embargo, es importante tener en consideración que dentro de los posibles efectos adversos se ha reportado la sialorrea, como uno de los efectos secundarios que pueden afectar la permeabilidad de la vía aérea (17,18).

Efectos en el sistema nervioso central. La acción más importante de la ketamina radica en la inhibición del flujo de glutamina, mediado por la inhibición del receptor muscarínico NMDA que se logra al primer minuto, tras la administración endovenosa, debido a su paso rápido a través de la barrera hematoencefálica, lo cual que favorece un agonismo gabaérgico, cuyo resultado es una actividad excitatoria cambiante en la corteza y el sistema límbico, que produce finalmente pérdida del conocimiento. En cambio, en la médula espinal, el bloqueo de los receptores NMDA inhibe la liberación de acetilcolina. La ketamina genera la denominada *anestesia disociativa*, producto de un estado cataléptico, donde los pacientes pueden permanecer con los ojos abiertos, con midriasis e incluso nistagmos, con mantenimiento del reflejo corneal (además del tusígeno y de deglución) y puede aparecer aumento de la presión intraocular (17,18,20,24).

En el cerebro, la ketamina aumenta el consumo de oxígeno, el flujo sanguíneo y, por ende, la presión intracraneana. Por lo anterior, su uso en pacientes con trauma craneoencefálico es una posible contraindicación; sin embargo, la evidencia actual demuestra que en combinación con benzodiacepinas (las cuales, además, pueden prolongar el efecto de la ketamina) y con una ventilación controlada mediante técnicas que excluyan el óxido nítrico, no se ha asociado con un aumento de la presión intracraneal.

Adicionalmente, la ketamina se ha asociado con efectos psicológicos adversos (denominados *reacciones de emersión*), como sueños vívidos e ilusiones (vinculadas con sentimientos de euforia, emoción, confusión y temor), ansiedad, paranoia y experiencias extracorpóreas (que, por lo general, podrían desaparecer en una o dos horas), todos de intensidad variada. Son menos frecuentes en pacientes pediátricos (sin enfermedades psiquiátricas previas) o en pacientes en quienes se ha usado premedicación en combinación con benzodiacepinas. En general, se ha visto que la ketamina induce analgesia, amnesia e inconciencia. La recuperación del estado de conciencia y orientación tarda de entre 15 y 30 min posterior a la interrupción de su administración (17,18,20).

Es importante recordar que la ketamina reduce la transmisión de impulsos de la formación reticular medular medial, importante en la transmisión de los componentes afectivos-emocionales de la nocicepción de la médula espinal a centros cerebrales superiores. Otra posible explicación radica en la activación de la vía de la diana de rapamicina (mTOR), debido al aumento de la expresión de proteínas de señalización sináptica y, por tanto, del número y función de nuevas sinapsis en la corteza prefrontal, lo cual tiene importancia dentro de la terapéutica de la depresión severa (18,20,24). Los efectos sistémicos de la ketamina se resumen en la tabla 2 (17).

Tabla 2
Efectos sistémicos de la ketamina

Cardiovascular		Respiratorio		Cerebral		
FC	TAM	IV	B-Dill	FSC	CMRO2	PIC
++	++	-	+++	++ ¹	+	++ ¹

Fuente: tomado y adaptado de Butterworth IV JF, Mackey DC, Wasnick JD, editores. Intravenous anesthetics. En: Morgan & Mikhail's clinical anesthesiology. 6.^a ed. New York: McGraw-Hill; 2018.
FC: frecuencia cardíaca; TAM: tensión arterial media; IV: impulso ventilatorio; B-Dill: broncodilatación; FSC: flujo sanguíneo cerebral; CMRO2: consumo de oxígeno cerebral; PIC: presión intracraneal; ¹: cambios mínimos en combinación con otros agentes.

Ketofol

La combinación de los medicamentos previamente descritos se denomina ketofol y suele utilizarse en la inducción anestésica o incluso en su mantenimiento (25-28). La combinación surge ante una teorización, según la cual el uso de ambos medicamentos puede ser beneficioso para mantener el estado hemodinámico del paciente sin efectos adversos respiratorios ni en el SNC (29-32).

Se ha demostrado que el ketofol es una opción muy interesante tanto para pacientes sanos como para aquellos en estado crítico, pues les garantiza

estabilización de la presión arterial media y buena permeabilidad de la vía aérea. Por ello, hoy es parte de la denominada *anestesia libre de opioides*, por sus propiedades analgésicas de la ketamina y menor requerimiento de propofol y de ketamina, respectivamente. Así, permite una inducción anestésica mucho más estable (29,30). En la literatura existen múltiples alternativas de mezclas para ketofol que varían desde la proporción 1:1 hasta 1:4 (33). Sin embargo, la evidencia muestra que dosis más elevadas de propofol en relación con la de ketamina pueden conducir a mayor inestabilidad hemodinámica (27,29,30).

Discusión

La combinación de ketamina y propofol surge a partir de la necesidad de buscar disminuir los efectos secundarios y de mantener los beneficios de cada uno de ellos. En un metanálisis de 2021, realizado por Hayes et al. (34), se demostró una disminución del riesgo relativo en cuanto al desarrollo de bradicardia, hipotensión y complicaciones respiratorias que requirieron intervenciones secundarias cuando se usó ketofol vs. propofol únicamente. En contraste, dicho estudio indicó que el ketofol fue inútil para reducir el desarrollo de náuseas y vómito, complicaciones psicomiméticas o rigidez muscular. Sin embargo, el estudio POKER mostró resultados similares, al indicar que el ketofol produce menos hipotensión intraoperatoria y menor dolor en el postoperatorio cuando se compara con el uso exclusivo de propofol, así como menor delirium en el despertar que cuando solo se utiliza ketamina (35).

Así mismo, se evidenció que esta combinación farmacológica tiene una incidencia positiva en el proceso de extubación de los pacientes. En el estudio de Mohammad et al. (36) se describe mayor estabilidad hemodinámica en el momento de la extubación en el grupo de pacientes cuya inducción se realizó con ketofol, con mejor control de la frecuencia cardíaca que al realizar inducción con propofol únicamente. Además, este estudio evidenció en el grupo de ketofol

mejores reflejos de la vía aérea al realizar la extubación comparados con el grupo de propofol.

Por lo anterior, pareciera que dicha combinación es la ideal para procedimientos ambulatorios, en los que se requiera un rápido despertar, manteniendo analgesia, dado que permite una reducción de consumo de opioides y analgésicos en el perioperatorio. Diferentes estudios demuestran que el ketofol produce mayor sedación y analgesia, de acuerdo con la Escala de Ramsay, que el uso de fentanilo y midazolam (25).

No solo se ha estudiado la utilidad del ketofol para la inducción y sedación anestésica en adultos, sino también en la población pediátrica. Dentro de los resultados descritos, es importante resaltar que la inducción anestésica con ketofol en pacientes pediátricos continúa exhibiendo mayor estabilidad de variables hemodinámicas como presión arterial media y frecuencia cardíaca, cuando se compara con el propofol. Adicionalmente, en la población pediátrica se ha descrito una reducción del tiempo de apnea, mejoría en la apertura oral y disminución en los requerimientos de propofol, lo que permite una inserción segura de la máscara laríngea y menor tiempo hasta alcanzar una adecuada hipnosis (37-39).

Por otro lado, Shah et al. (40) demostraron que el ketofol reduce el tiempo para despertar, las náuseas y el vómito y tiene mejor puntuación en el grado de satisfacción que la ketamina en pacientes pediátricos. Lo anterior señala la superioridad del ketofol, en relación con el propofol y la ketamina en pacientes pediátricos.

Del mismo modo, en el contexto de la pandemia del SARS-CoV-2, se demostró que el uso de ketofol fue útil durante el desabastecimiento de medicamentos, ya que suplió las necesidades de los servicios de salud.

No obstante, existe evidencia que desestima el uso de esta combinación, con el argumento de que, comparado con el propofol en la inducción anestésica, no se obtiene un mayor efecto en el despertar del paciente. Se ha demostrado que impide una correcta administración de la anestesia total endovenosa, ya que cuando se combinan evita una titulación adecuada de

cada medicamento. Dado que la vida media de cada uno de ellos no es igual, se genera una desproporción en la acumulación de la ketamina y el propofol, llevando a dar dosis más altas de las recomendadas de ketamina (41). Sin embargo, una solución para dicha dificultad sería no combinar los medicamentos en una sola mezcla, sino utilizar el ketofol en las dosis indicadas por medio de bombas de infusión diferentes o, simplemente, en jeringas diferentes. Por lo anterior, este es un tema en el cual vale la pena ahondar no solo en la inducción anestésica, sino también en el mantenimiento de esta.

Conclusión

El propofol es un agente hipnótico muy útil para procedimientos cortos y en pacientes estables hemodinámicamente, además de ser útil para neurocirugía. Por otro lado, encontramos que la ketamina es un medicamento con un perfil ideal en pacientes inestables hemodinámicamente, por ejemplo, pacientes en *shock* cardiogénico. Sin embargo, dados sus efectos secundarios, como el delirium postoperatorio, tiende a no emplearse en procedimientos ambulatorios. El ketofol aparece como una alternativa que logra un sinergismo, ya que mantiene los beneficios de cada uno de estos medicamentos, reduciendo las dosis y, por lo tanto, disminuyendo la probabilidad de efectos adversos. Así, brinda una alternativa segura para procedimientos en los cuales se busque un rápido despertar con efectos mínimos en las variables hemodinámicas intraoperatorias, tanto en la población de adultos como en los pacientes pediátricos.

Recomendaciones

Se recomienda llevar a cabo estudios observacionales a gran escala para evidenciar si las teorías que se tienen son correctas.

Financiación

Los autores financiaron con sus recursos la producción de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Christine Stock M, Ortega R. Manual de anestesia clínica. 7.^a ed. Chicago: Wolters Kluwer; 2014.
2. Muñoz Sánchez S. Fisiología y anestesia: aproximación fisiológica a la anestesiología. Cali: Universidad del Valle; 2008.
3. García-Alonso I, Herrero de la Parte B, González Bada A. Conceptos básicos de anestesia [internet]. 2016. Disponible en: <https://www.google.com.co/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiavOLQk4H7AhWgTDABHVBVAVUQFnoECB-EQAQ&url=http%3A%2F%2Fwww.oc.lm.ehu.es%2FDepartamento%2FOfertaDocente%2FTeledocencia%2FLeioa%2FOdonto%2FCap%252039%2520Anestesia.pdf&usg=AOvVaw2kuOkqlbJrtBI84CKF4tFm>
4. Eichhorn JH. History of anesthesia patient safety. *Int Anesthesiol Clin*. 2018;56(2):65-93. <https://doi.org/10.1097/AIA.000000000000186>
5. Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. Vía aérea manejo y control integral. 2.^a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2017.
6. Lupton T, Pratt O. Intravenous drugs used for the induction of anaesthesia [internet]. Disponible en: <https://www.studocu.com/latam/u/26942483?sid=01666899869>
7. Chidambaran V, Costandi A, D'Mello A. Propofol: a review of its role in pediatric anesthesia and sedation. *CNS Drugs*. 2015;29(7):543-63. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0259-6>
8. Sahinovic MM, Struys MMRF, Absalom AR. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(12):1539-58. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0672-3>
9. Favetta P, Degoute CS, Perdrix JP, Dufresne C, Boulieu R, Guitton J. Propofol metabolites in man following propofol induction and maintenance. *Br J Anaesthesia*. 2002;88(5):653-8. <https://doi.org/10.1093/bja/88.5.653>
10. Kobayashi M, Oi Y. Actions of propofol on neurons in the cerebral cortex. *J Nippon Med Sch*. 2017;84(4):165-9. <https://doi.org/10.1272/jnms.84.165>
11. Zheng H, Zhu Y, Chen K, Shen X. The effect of etomidate or propofol on brainstem function during anesthesia induction: a bispectral index-guided study. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:1941-6. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S211523>
12. Burburan SM, Xisto DG, Rocco PRM. Anaesthetic management in asthma. *Minerva Anesthesiol* [internet]. 2007;73(6):357-65. Disponible en: <http://lnx.mednemo.it/wp-content/uploads/2008/11/anaesthetic-management-in-asthma.pdf>
13. Rüsch D, Arndt C, Eberhart L, Tappert S, Nageldick D, Wulf H. Bispectral index to guide induction of anesthesia: A randomized controlled study. *BMC Anesthesiol*. 2018;18(1):1-10.

14. Soleimani A, Heidari N, Habibi MR, Kiabi FH, Khademloo M, Emami Zeydi A, et al. Comparing hemodynamic responses to diazepam, propofol and etomidate during anesthesia induction in patients with left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass graft surgery: a double-blind, randomized clinical trial. *Med Arch*. 2017;71(3):198-203. <https://doi.org/10.5455/medarh.2017.71.198-203>
15. Aggarwal S, Goyal VK, Chaturvedi SK, Mathur V, Baj B, Kumar A. A comparative study between propofol and etomidate in patients under general anesthesia. *Braz J Anesthesiol*. 2016;66(3):237-41. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2014.10.005>
16. Kawasaki S, Kiyohara C, Tokunaga S, Hoka S. Prediction of hemodynamic fluctuations after induction of general anesthesia using propofol in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol*. 2018;18(1):1-10. <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0633-2>
17. Butterworth IV JF, Mackey DC, Wasnick JD. *Morgan & Mikhail's clinical anesthesiology*. 6.^a ed. New York: McGraw-Hill; 2018.
18. Miller R, Eriksson L, Fleisher L, Wiener-Kronish J, Cohen N. *Miller Anesthesia*. 8.^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.
19. Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT, Saari TI. Ketamine: a review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia and pain therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(9):1059-77.
20. Nowacka A, Borczyk M. Ketamine applications beyond anesthesia: a literature review. *Eur J Pharmacol*. 2019;860(July):172547. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172547>
21. Mion G. History of anaesthesia: the ketamine story - past, present and future. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(9):571-5.
22. Braun P, Wenzel V, Paal P. Anesthesia in prehospital emergencies and in the emergency department. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23(4):500-6.
23. Marland S, Ellerton J, Andolfatto G, Strapazzon G, Thomassen O, Brandner B, et al. Ketamine: use in anesthesia. *CNS Neurosci Therapeut*. 2013;19(6):381-9.
24. Barrett W, Buxhoeveden M, Dhillon S. Ketamine: a versatile tool for anesthesia and analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2020;33(5):633-8.
25. Nejati A, Moharari RS, Ashraf H, Labaf A, Golshani K. Ketamine/propofol versus midazolam/fentanyl for procedural sedation and analgesia in the emergency department: a randomized, prospective, double-blind trial. *Academic Emerg Med*. 2011;18(8):800-6.
26. Yan JW, McLeod SL, Iansavitchene A. ketamine-propofol versus propofol alone for procedural sedation in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2015;22(9):1003-13.
27. Miner JR, Moore JC, Austad EJ, Plummer D, Hubbard L, Gray RO. Randomized, double-blinded, clinical trial of propofol, 1:1 propofol/ketamine, and 4:1 propofol/ketamine for deep procedural sedation in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2015;65(5). <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2014.08.046>
28. Andolfatto G, Abu-Laban RB, Zed PJ, Staniforth SM, Stackhouse S, Moadebi S, et al. Ketamine-propofol combination (Ketofol) versus propofol alone for emergency

department procedural sedation and analgesia: a randomized double-blind trial. *Ann Emerg Med*. 2012;59(6):504-512.e2. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2012.01.017>

29. de Moraes AG, Racedo Africano CJ, Hoskote SS, Reddy DRS, Tedja R, Thakur L, et al. Ketamine and propofol combination (“Ketofol”) for endotracheal intubations in critically ill patients: a case series. *Am J Case Rep*. 2015;16:81-6.

30. Smischney NJ, Hoskote SS, Gallo de Moraes A, Racedo Africano CJ, Carrera PM, Tedja R, et al. Ketamine/propofol admixture (ketofol) at induction in the critically ill against etomidate (Keep Pace trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16(1):1-12.

31. Jalili M, Bahreini M, Doosti-Irani A, Masoomi R, Arbab M, Mirfazaelian H. Ketamine-propofol combination (ketofol) vs propofol for procedural sedation and analgesia: systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2016;34(3):558-69. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.12.074>

32. Lemoel F, Contenti J, Giolito D, Boiffier M, Rapp J, Istria J, et al. Adverse events with ketamine versus ketofol for procedural sedation on adults: a double-blind, randomized controlled trial. *Acad Emerg Med*. 2017;24(12):1441-9.

33. Kumar N, Rajan S, Kumar L. Efficacy of ketofol in blunting hypotensive effects of propofol during induction and its effect on intraoperative anesthetic requirements and recovery profile. *Anesth Essays Res*. 14(4):605-10. https://doi.org/10.4103/aer.AER_27_21

34. Hayes JA, Aljuhani T, de Oliveira K, Johnston BC. Safety and efficacy of the combination of propofol and ketamine for procedural

sedation/anesthesia in the pediatric population: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2021;132(4):979-92. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004967>

35. Ferguson I, Bell A, Treston G, New L, Ding M, Holdgate A. Propofol or ketofol for procedural sedation and analgesia in emergency medicine—The POKER study: a randomized double-blind clinical trial. *Ann Emerg Med*. 2016 Nov 1;68(5):574-582.e1. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2016.05.024>

36. Mohammad Khalil A, Botros JM, Boules ML, Ragab SG. 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*. 2021 Apr 1;11(2).

37. Abera B, Aregawi A, Teklay G, Tasew H. Effect of ketofol versus propofol as an induction agent on ease of laryngeal mask airway insertion conditions and hemodynamic stability in pediatrics: an observational prospective cohort study. *BMC Anesthesiol*. 2019 Mar 20;19(1).

38. Biliškov AN, Ivančev B, Pogorelić Z. Effects on recovery of pediatric patients undergoing total intravenous anesthesia with Propofol versus Ketofol for short-lasting laparoscopic procedures. *Children*. 2021 Jul 1;8(7).

39. Yousef G, Elsayed K. A clinical comparison of ketofol (ketamine and propofol admixture) versus propofol as an induction agent on quality of laryngeal mask airway insertion and hemodynamic stability in children. *Anesth Essays Res*. 2013;7(2):194. <https://doi.org/10.4103/0259-1162.118957>

40. Shah A, Mosdossy G, McLeod S, Lehnhardt K, Peddle M, Rieder M.

A blinded, randomized controlled trial to evaluate ketamine/propofol versus ketamine alone for procedural sedation in children. *Ann Emerg Med.* 2011 May;57(5):425-33. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2010.08.032>

41. Green SM, Andolfatto G, Krauss B. Ketofol for procedural sedation? Pro and con. *Ann Emerg Med.* 2011;57(5):444-8. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2010.12.009>