

Sedación consciente en pacientes sometidos a colonoscopia: Estudio aleatorizado y doble ciego de la combinación propofol-ketamina *versus* propofol-fentanyl

Dra. Zoraida Irene Martínez-Quiroz†,* Dr. Gustavo Lugo-Goytia,**
Dr. Víctor Manuel Esquivel-Rodríguez***

* Médico Anestesiólogo-Algólogo. Consultante.

** Jefe del Departamento de Anestesiología.

*** Jefe del Departamento de Quirófanos.

Hospital General «Dr. Manuel Gea González».

Solicitud de sobretiros:

Dr. Gustavo Lugo Goytia.

Jefe de la División de Anestesiología.

Hospital General «Dr. Manuel Gea González»,

Calzada de Tlalpan 4800.

Colonia Toriello Guerra, México D.F. 14000

lugogoy@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 09-05-2005

Aceptado para publicación: 06-11-2006

RESUMEN

Objetivo: La realización de colonoscopia sin analgesia/sedación se asocia con molestias significativas para el paciente. En este estudio nosotros comparamos la eficacia y seguridad de la combinación propofol-ketamina (P-K) *versus* propofol-fentanyl (P-F) en pacientes sometidos a colonoscopia en forma ambulatoria. **Métodos:** Cincuenta pacientes sometidos a colonoscopia en forma ambulatoria fueron asignados en forma aleatoria y doble ciego a recibir analgesia/sedación con P-K o P-F. Los parámetros cardiorrespiratorios y el índice bispectral fueron monitorizados y registrados. La calidad de la analgesia fue evaluada con una escala numérica visual; el nivel de recuperación y la eficiencia psicomotora fueron evaluados con la escala de Aldrete y un score de recuperación. **Resultados:** Ambos grupos fueron comparables con respecto a los datos demográficos, parámetros iniciales y duración de la colonoscopia. Todos los pacientes en el grupo P-K encontraron la colonoscopia indolora. En el grupo P-F, la intensidad promedio fue de 0.8 ($p < 0.05$). No existió una diferencia significativa entre los grupos P-K y P-F en relación a los parámetros de recuperación. En el grupo P-F los cambios hemodinámicos y los signos de depresión respiratoria fueron significativos ($p < 0.05$). **Conclusiones:** La sedación consciente con P-K provee una analgesia suficiente, una adecuada estabilidad hemodinámica sin depresión respiratoria, así como una rápida recuperación, permitiendo que los pacientes sean egresados 25 a 30 minutos después del procedimiento, representando por lo tanto una buena alternativa al uso de P-F en pacientes sometidos a colonoscopia en forma ambulatoria.

Palabras clave: Analgesia/sedación, propofol-ketamina, propofol-fentanyl, colonoscopia.

SUMMARY

Objective: To compare the efficacy and safety of the combination propofol/ketamine *versus* propofol/fentanyl in patients undergoing ambulatory colonoscopy. The study tested the hypothesis that analgesia/sedation with propofol/ketamine (P-K) would be more effective when compared with propofol/fentanyl (P-F) for ambulatory colonoscopy. **Methods:** A randomized, double-blinded clinical trial was conducted with 50 ambulatory adult patients that were allocated to receiving either conscious analgesia/sedation with P-K or P-F. The cardiorespiratory parameters and bispectral index were monitored and recorded. The quality of the analgesia was assessed with a Numerical Pain Rating Scale;

recovery level and return of psychomotor efficiency were evaluated with the Aldrete scale and the Post Anesthesia Discharge Scoring system, respectively.

Results: Both groups of 25 patients were comparable with respect to demographic data, initial parameters, and duration of colonoscopy. All patients in the P-K group mentioned that the colonoscopy was painless. In the P-F group, the average pain intensity score was 0.8 ($p < 0.05$). There were not statistically significant differences between the P-K and P-F groups regarding the recovery time. In the P-F group, the haemodynamic changes and signs of respiratory depression were significant ($p < 0.05$). **Conclusions:** Combined administration of propofol and ketamine for colonoscopy provided sufficient analgesia, satisfactory haemodynamic stability, minor respiratory depression, and rapid recovery. It allowed patients to be discharged approximately 25 minutes after the procedure.

Key words: Analgesia/sedation, propofol-ketamine; propofol-fentanyl; colonoscopy.

INTRODUCCIÓN

La colonoscopia es uno de los procedimientos más comúnmente realizados en pacientes ambulatorios para el diagnóstico y tratamiento de desórdenes gastrointestinales⁽¹⁾. El dolor y la ansiedad asociados con el procedimiento han hecho que muchos centros utilicen sedación y analgesia para brindar un mayor confort y obtener una mejor cooperación del paciente⁽²⁾. Sin embargo, los regímenes de sedación y analgesia que utilizan una benzodiazepina y un narcótico se han asociado con complicaciones cardiorrespiratorias y mortalidad⁽³⁾ ya que el efecto combinado de la variabilidad de la sensibilidad entre un paciente y otro requiere una concentración diferente para distintos estímulos, y las interacciones que se producen al utilizar fármacos en forma conjunta obligan al anestesiólogo a tener vigilancia estrecha del paciente.

Propofol, un anestésico intravenoso con propiedades hipnótico-sedantes, ha demostrado su eficacia y seguridad para brindar sedación en pacientes sometidos a procedimientos bajo anestesia regional y más recientemente para sedación consciente en procedimientos fuera de quirófano⁽⁴⁾. Sin embargo, su combinación con narcóticos aumenta el riesgo de depresión respiratoria y apnea en función de la dosis. Ketamina es un anestésico intravenoso que posee propiedades hipnótico-sedantes y analgésicas y que, a diferencia de los narcóticos, no produce depresión respiratoria significativa⁽⁵⁾. De esta forma, este estudio fue diseñado para probar la hipótesis de que la combinación propofol-ketamina podría ser más efectiva y segura que la combinación propofol-fentanyl para proveer sedación y analgesia en pacientes ambulatorios sometidos a colonoscopia.

En este estudio, por lo tanto, nosotros comparamos la eficacia y seguridad de la combinación propofol-fentanyl vs propofol-ketamina para proveer sedación y analgesia durante colonoscopia en pacientes ambulatorios.

MÉTODOS

Después de haber obtenido la aprobación del Comité de Investigación Biomédica de la institución y el consentimiento informado y por escrito, 50 pacientes ambulatorios programados para colonoscopia con estado físico I/II de acuerdo a la ASA fueron asignados a uno de dos grupos de tratamiento utilizando una tabla de números aleatorios generada por computadora: el Grupo I recibió fentanyl 1 mcg/kg, 5 minutos antes del procedimiento; el Grupo II, recibió ketamina 1.25 mcg/kg 5 minutos antes del procedimiento. Los criterios de exclusión incluyeron pacientes con reacciones alérgicas documentadas a alguna de las drogas utilizadas en el estudio, enfermedad cardiovascular o pulmonar significativa, falla renal o hepática, enfermedad psiquiátrica, abuso de alcohol o drogas, obesidad importante (índice de masa corporal $> 30\%$), embarazo o lactancia.

En el área de premedicación los pacientes fueron evaluados antes del procedimiento, registrándose los signos vitales y el nivel de sedación basándose en la American Dental Society of Anesthesiology (ADSA). Diez minutos antes del procedimiento, los pacientes de ambos grupos recibieron una dosis de 20 mcg/kg de midazolam por vía intravenosa. Los medicamentos de estudio fueron preparados en el Servicio de Anestesiología en jeringas idénticas, conteniendo el mismo volumen (10 cc). Los medicamentos fueron administrados en un período de tres minutos por un investigador cegado. Al llegar al área de procedimientos endoscópicos se implementó el monitoreo estándar consistente en presión arterial no invasiva, electrocardiograma, oximetría de pulso e índice bispectral. La presión sistólica, diastólica, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno fueron registrados a intervalos de cada 2 minutos. Todos los pacientes recibieron oxígeno suplementario 3 L/min a través de puntas nasales. Después de registrar los datos basales se inició una infusión de propofol por medio de un

sistema computarizado programado (TCI) para alcanzar inicialmente una concentración objetivo (Cp) de 1.5 mcg/ml. Las concentraciones objetivo se modificaron para tratar de mantener un índice biespectral entre 70 y 85. Se registró además la presencia de apnea (ausencia de movimiento respiratorio por más de 10 segundos que requirió asistencia manual con mascarilla) y movimiento (movilización de las cuatro extremidades que requirió la suspensión momentánea del procedimiento). Los pacientes también fueron evaluados en cuanto a dolor y ansiedad al momento de inserción del colonoscopio, paso por sigmoides, ciego y retiro del colonoscopio utilizando una escala visual para dolor y ansiedad.

Al finalizar el procedimiento, se suspendió la infusión de propofol y el paciente pasó a recuperación donde se registró la presencia de náusea y/o vómito, dolor por medio de una escala visual análoga (0 = sin dolor, 10 = el dolor más intenso), nivel de sedación y satisfacción con el procedimiento anestésico (0 = altamente insatisfecho, 10 = altamente satisfecho). La calidad del procedimiento fue calificada por el endoscopista por medio de una escala visual análoga (0 = altamente insatisfecho, 10 = altamente satisfecho). El tiempo de alta se definió como el momento en que el paciente llenará los siguientes criterios: 1. Consciente y orientado, 2. Sedación de 0, 3. Ausencia de dolor, 4. Ausencia de náusea o vómito, 5. Signos vitales estables, y 6. Capaz de deambular.

Los datos se presentan como la media y su desviación estándar para aquellas variables continuas que se ajustan a una distribución normal. Aquellas que no se ajustaron a una distribución normal son descritas como la mediana y su rango. Las variables categóricas son expresadas como porcentajes. Las comparaciones entre los grupos se realizaron por medio de la prueba t de Student para muestras independientes, o la prueba de Mann-Whitney, según el caso. Las variables categóricas fueron analizadas por medio de la prueba de chi cuadrada o de probabilidad exacta de Fisher, según estuviese indicado. Un valor de probabilidad menor de 0.05 bimarginal fue considerado como estadísticamente significativo.

El tamaño de muestra del estudio se estimó en base a una probabilidad de error tipo I de 5%, una probabilidad de error tipo II de 10% para detectar una diferencia mínima de 30% en la SaO₂.

RESULTADOS

Un total de 50 pacientes fueron estudiados, de los cuales 25 fueron asignados a recibir premedicación con fentanyl y los otros 25 a recibir premedicación con dosis bajas de ketamina. Ninguna diferencia significativa se encontró entre los dos grupos con respecto a la edad, sexo, estado físico (ASA) y duración del procedimiento (Cuadro I).

El consumo total de propofol (mg/mcg/min), ajustado de acuerdo al peso del paciente y la duración del procedimiento, no fue diferente entre el grupo propofol-fentanyl (P-F) y propofol-ketamina (P-K) (114 ± 75 vs 104 ± 66 , $p = 0.2$). El nivel máximo de sedación obtenido durante el procedimiento fue idéntico para los dos grupos. La frecuencia de respuesta motora durante el procedimiento fue discretamente mayor para el grupo P-F que para el grupo P-K (mediana de 1 vs 0.5), sin embargo la diferencia no fue significativa. El porcentaje de pacientes que presentaron hipotensión arterial durante el procedimiento (TAS < 80 mmHg o caída > de 20% con respecto a la basal) fue significativamente mayor en el grupo P-F que en el grupo P-K (48 vs 12% , $p < 0.05$). Ninguno de los pacientes de ambos grupos presentó hipertensión, taquicardia o arritmia cardíaca durante el procedimiento. La incidencia de bradicardia (FC < 60 lat/min) fue diferente entre ambos grupos aunque en ningún caso requirió de manejo con atropina. La SaO₂ fue significativamente menor en los pacientes que recibieron P-F que en aquellos que recibieron P-K como premedicación ($p < 0.05$). La frecuencia respiratoria fue mayor en los pacientes que recibieron P-K y un porcentaje significativamente mayor de pacientes manejados con P-F presentó apnea inmediatamente después de la inducción con propofol (Cuadro II).

Los datos durante la recuperación del procedimiento se muestran en el cuadro III. Un 44% de los pacientes que recibieron P-F presentaron náusea y/o vómito en comparación a un 4% en el grupo manejado con P-K, una diferencia que no alcanzó significancia estadística. Los pacientes que recibieron P-F estuvieron en condiciones de ser dados de alta en un tiempo promedio de 21 minutos, un tiempo que no fue diferente significativamente al de 23 minutos observado en los pacientes que recibieron P-K. Finalmente, la calidad de la anestesia evaluada a través de una escala visual análoga, tanto por el paciente como por el endoscopista, fue alta en ambos grupos, no existiendo una diferencia significativa.

Cuadro I. Características clínicas y demográficas de los pacientes.

	Propofol-fentanyl	Propofol-ketamina
Edad (años)	45 ± 12	42 ± 18
Sexo (M/F) (%)	41/56	30/70
ASA (I/II)*	1 (1-2)	1 (1-2)
Duración colonoscopia (min)	25.2 ± 9.5	23.7 ± 11.7

* Mediana (rango)

Cuadro II. Consumo de propofol, escala de sedación, frecuencia de respuesta motora y eventos cardiorrespiratorios durante el procedimiento.

	Propofol-fentanyl (n = 15)	Propofol-ketamina (n = 15)
Consumo total de propofol (mg/kg/min)	114 ± 75	104 ± 66
Nivel de sedación (BIS)	79 ± 11	77 ± 10
Dolor (EVA)	0.8 ± 0.6	0
Respuesta motora*	1 (0-2)	0.5 (0-2)
Pacientes con hipotensión (%)	44	12 ^a
Pacientes con hipertensión (%)	0	0
Pacientes con bradicardia (%)	36	0 ^a
Pacientes con arritmia (%)	0	0
Pacientes con taquicardia (%)	0	0
SaO ₂	91 ± 5	98 ± 1.0 ^b
Frecuencia respiratoria (resp/min)	12 ± 2	17 ± 3 ^b
Pacientes con apnea (%)	44	0 ^a

* Número de respuestas motoras por paciente expresadas como la mediana (rango).

^a p < 0.05 prueba de probabilidad exacta de Fisher.

^b p < 0.01 prueba t de Student para muestras independientes.

DISCUSIÓN

En este estudio comparamos la eficacia y seguridad de dosis bajas de ketamina *versus* fentanyl en pacientes sometidos a colonoscopia bajo sedación con propofol. Nuestros resultados mostraron una eficacia similar para ketamina y fentanyl, sin embargo, ketamina mostró un mejor perfil de seguridad.

La colonoscopia es un procedimiento diagnóstico y terapéutico que se realiza en la mayoría de los pacientes sobre una base ambulatoria⁽¹⁾. Aunque el procedimiento es seguro y generalmente de corta duración representa molestias importantes para el paciente, por lo que es necesario brindarle sedación y analgesia, con el propósito de mantenerlo confortable y evitarle un estrés innecesario. Así mismo, una adecuada sedación y analgesia facilitará la realización del procedimiento, optimizando su eficacia diagnóstica y terapéutica.

Cuadro III. Tiempos de recuperación, escala de sedación e incidencia de náusea y vómito posterior al procedimiento.

	Propofol-fentanyl (n = 15)	Propofol-ketamina (n = 15)
Aldrete	9 (8-10)	10 (10-10)
Nivel de sedación*	1 (0-2)	1 (0-1)
Náusea y vómito (%)	20	4
Tiempo de alta (min)	21 ± 4	23 ± 6
Satisfacción del paciente (EVA)*	92 (70-100)	90 (80-100)
Satisfacción del endoscopista (EVA)*	90 (60-100)	95 (85-100)

* Mediana (rango)

Ha sido tradicional utilizar dosis en bolo de benzodiacepinas y narcóticos para proveer sedación y analgesia durante el procedimiento⁽⁶⁾. Sin embargo, esta práctica se asocia frecuentemente a depresión respiratoria e inestabilidad hemodinámica en función de la dosis empleada. La introducción de propofol para proveer sedación continua durante el procedimiento ha sido un avance importante, ya que permite ajustar el grado de sedación de acuerdo a las necesidades del procedimiento y al mismo tiempo permite una rápida recuperación con ausencia de efectos adversos como náusea y vómito. Sin embargo, propofol carece de efecto analgésico, por lo que durante la colonoscopia puede ser necesario profundizar la sedación a niveles que se asocian con efectos adversos importantes como depresión respiratoria e inestabilidad hemodinámica, requiriendo mayor vigilancia con respecto a la monitorización del paciente. La asociación con dosis bajas de fentanyl permite reducir los requerimientos de propofol⁽⁷⁾. Sin embargo, la asociación P-F puede potenciar la depresión hemodinámica y respiratoria⁽⁸⁾, limitando así su utilidad en este escenario.

Hasta este momento, la administración de ketamina no había sido considerada en este escenario debido a los efectos hemodinámicos y psicotrópicos asociados con su administración a dosis estándar⁽⁹⁾. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que ketamina es un potente antagonista reversible de los receptores NMDA, los cuales están asociados con la modulación de la información nociceptiva a nivel central⁽¹⁰⁻¹²⁾. Diferentes estudios han demostrado que la ketamina a dosis bajas tiene un potente efecto analgésico sin efectos psicotrópicos⁽¹³⁾. Por otro lado, la asociación de ketamina y propofol no aumenta la depresión respiratoria ni

cardiovascular producida por propofol⁽¹⁴⁾. En nuestros pacientes la administración de dosis bajas de ketamina mostraron una eficacia similar a la de fentanilo, lo cual revela el efecto analgésico descrito para ketamina a dosis bajas. Además, la administración de ketamina no acentuó la depresión cardiovascular producida por propofol. A diferencia de la administración de fentanilo, la administración de ketamina permitió mantener una más alta saturación de oxígeno, lo que brinda mayor margen de seguridad para el paciente.

La apnea se observó en 44% de los pacientes que recibieron fentanilo, mientras que ninguno de los pacientes que recibió ketamina presentó apnea. Esta diferencia, además de ser estadísticamente significativa, es de gran importancia clínica, ya que estos procedimientos son realizados fuera de quirófano y, aunque se cuenta con los elementos necesarios para resolver cualquier eventualidad, no deja de representar una situación de emergencia que es importante evitar en procedimientos fuera de quirófano.

La recuperación en ambos grupos fue rápida, restableciéndose la capacidad de orientación en los primeros cinco minutos y estando en condiciones para ser egresado a su domicilio 25 a 30 minutos después del procedimiento. Sin embargo, un mayor porcentaje de pacientes que recibieron P-F presentó náusea y/o vómito posterior al procedimiento en comparación a aquellos que recibieron P-K. Aunque la diferencia no alcanzó significancia estadística, debido a que el tamaño de la muestra no se estimó con este objetivo, esta

información puede ser clínicamente importante en el momento de seleccionar el régimen de sedación en pacientes ambulatorios.

Un propósito importante al proveer un régimen de sedación consciente en el paciente ambulatorio sometido a colonoscopia, además de su seguridad, es la satisfacción del paciente con el procedimiento, así como la del endoscopista. Nuestros datos muestran que ambos procedimientos se asocian con un alto grado de satisfacción tanto por parte del paciente como del endoscopista, existiendo cierta tendencia hacia una mejor evaluación en los pacientes que recibieron sedación con P-K. Al igual que en el caso de la náusea y el vómito, esta diferencia puede reflejar un error tipo 2 por un tamaño de muestra insuficiente, ya que este no era el objetivo primario del estudio. Un nuevo estudio con un mayor tamaño de muestra, diseñado con el objetivo primario de determinar una diferencia en el grado de aceptación por el paciente y el endoscopista, es necesario.

En resumen, nuestros resultados muestran que la sedación consciente con P-K provee una analgesia suficiente, una adecuada estabilidad hemodinámica sin depresión respiratoria, así como una rápida recuperación, permitiendo que los pacientes sean egresados 25 a 30 minutos después del procedimiento, representando por lo tanto una buena alternativa al uso de P-F en pacientes sometidos a colonoscopia en forma ambulatoria.

REFERENCIAS

1. Cappell MS, Friedel D. The role of sigmoidoscopy and colonoscopy in the diagnosis and management of lower gastrointestinal disorders: technique, indications, and contraindications. *Medical Clinics of North America* 2002;6:223-263.
2. Kostash MA, Johnston R, Bailey RJ, Konopad EM, Guthriern LP. Sedation for colonoscopy: a double-blind comparison of diazepam/meperidine, midazolam/fentanyl and propofol/fentanyl combinations. *Canad J Gastroenterol* 1994;8:27-31.
3. Daykin AP, Bowen DJ, Saunders DA. Respiratory depression after morphine in the elderly. *Anaesthesia* 1986;41:910-914.
4. Cook LB, Lockwood G, More CM, Whitwam JG. True patient-controlled sedation: a new concept. *Anaesthesia* 1993;48:1039-44.
5. White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982;5:119-136.
6. Boldy DAR, English JSC, Hoare AM. Sedation for endoscopy: a comparison between diazepam, and diazepam plus pethidine with nasosone reversal. *British Journal of Anaesthesiology* 1984;56:1109-1112.
7. Kasama T, Ikeda K, Morita K. Reduction by fentanyl of the Cp50 values of propofol and hemodynamic responses to various noxious stimuli. *Anesthesiology* 1997;87:213-227.
8. Sanderson JH, Blades JF. Multicentre study of propofol in day case surgery. *Anaesthesia* 1988;43:70-73.
9. Hitora K, Lambert DG. Ketamine: its mechanism (s) of action and unusual clinical uses. *British Journal of Anaesthesia* 1996;77:441-444.
10. Chang T, Glazko AJ. Biotransformation and disposition of ketamine. *Int Anesthesiol Clin* 1974;12:157-177.
11. White PF, Ham J, Way WL. Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology* 1980;52:231-239.
12. Zeilhofer HU, Swandulla D, Geisslinger G, Brune K. Differential effects of ketamine enantiomers on NMDA receptor currents in cultured neurons. *Eur J Pharmacol* 1992;213:155-158.
13. Findk AD, Ngai SH. A possible mechanism of ketamine induced analgesia. *Anesthesiology* 1982;56:291-297.
14. Guit JB, Koning HM, Coster ML, Niemeijer RP, Macke DP. Ketamine as an analgesic for total intravenous anaesthesia with propofol. *Anaesthesia* 1991;46:24-27.