

Universidad de Costa Rica
Sistema de Estudios de Posgrado
Especialidad en Anestesiología y Recuperación

Incidencia de efectos adversos de la ketamina en adultos cuando se administra a pacientes de la Unidad Nacional de Quemados del Hospital San Juan de Dios para procedimientos que requieren sedación, durante los meses de junio a agosto del 2009

Trabajo de graduación sometido a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Anestesiología y Recuperación, para optar al título de Médico Especialista en Anestesiología y Recuperación

Dr. Esteban Navarro Chaverri

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio
San José, Costa Rica
2009

Autor: Dr. Esteban Navarro Chaverri
Residente de Anestesiología y Recuperación
Hospital San Juan de Dios

Tutora: Dra. Adriana Quirós Rodríguez
Médica asistente anesthesióloga
Servicio de Anestesiología
Hospital San Juan de Dios

Lectora: Dra. Milena Chaves Ureña
Médica asistente anesthesióloga
Servicio de Anestesiología
Hospital San Juan de Dios

Hoja de aprobación

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Anestesiología y Recuperación, de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al título de Especialista en Anestesiología y Recuperación.

Dr. Esteban Navarro Chaverri
Estudiante

Dedicatoria

A mis padres, con cariño.



Licda. Mireya González Núñez
Filóloga UCR, Código 11218

Tel/fax: 2294-0000

5 de noviembre de 2009

Señores
Comisión del Programa de Estudios de Posgrado
en Anestesiología y Recuperación
UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

Estimados señores:

El **Dr. Esteban Navarro Chaverri** me presentó para corrección filológica el trabajo final de graduación titulado: *Incidencia de efectos adversos de la ketamina en adultos cuando se administra a pacientes de la Unidad Nacional de Quemados del Hospital San Juan de Dios para procedimientos que requieren sedación, durante los meses de junio a agosto del 2009*, para optar por el título de Médico Especialista en Anestesiología y Recuperación.

Para los fines pertinentes, hago constar que corregí los aspectos relativos a la estructura gramatical, sintaxis, léxico, ortografía, mayúsculas, puntuación, claridad, coherencia y vicios de estilo.

Atentamente,

Mireya González Núñez
Lic. en Filología Española, código 11218
Colegio de Licenciados y Profesores

Lista de cuadros

Cuadro #1: Clasificación del estado físico según ASA.....	12
Cuadro #2: Distribución de pacientes según edad.....	35
Cuadro #3: Medicamentos utilizados junto con ketamina para realizar procedimientos bajo sedación.....	38
Cuadro #4: Número de pacientes que presentaron uno o más efectos adversos asociados al uso de ketamina.....	40
Cuadro #5: Presencia de efectos adversos asociados a la edad del paciente.....	42
Cuadro #6: Presencia de efectos adversos asociados al sexo del paciente.....	43
Cuadro #7: Presencia de efectos adversos asociados a la clasificación del estado físico según ASA.....	44
Cuadro #8: Tipo y número de efectos adversos asociados al uso de ketamina.....	45
Cuadro #9: Número y tipo de efectos psiquiátricos asociados al uso de ketamina.....	48
Cuadro #10: Número de efectos adversos asociados al uso de ketamina junto con uno o más medicamentos.....	50
Cuadro #11: Número y tipo de efectos adversos asociados al uso o no de midazolam	54

Lista de figuras

Fig. #1: Fórmulas estructurales de los dos isómeros de la ketamina.....	20
Fig. #2: Receptor N-metil-D-aspartato.....	21
Fig. #3: Distribución porcentual de pacientes según sexo.....	36
Fig. #4: Distribución porcentual de pacientes según clasificación de estado físico ASA.....	37
Fig. #5: Medicamentos utilizados junto con ketamina para realizar procedimientos bajo sedación.....	39
Fig. #6: Número de pacientes que presentaron uno o más efectos adversos asociados al uso de ketamina.....	41
Fig. #7: Tipo y porcentaje de efectos adversos asociados al uso de ketamina....	46
Fig. #8: Número y tipo de efectos cardiovasculares asociados al uso de ketamina.....	47
Fig. #9: Número y tipo de efectos adversos asociados a la dosis de ketamina utilizada.....	51
Fig. #10: Número y tipo de efectos adversos asociados a la dosis de fentanyl utilizada.....	52
Fig. #11: Número y tipo de efectos adversos asociados a la dosis de propofol utilizada.....	53

Abreviaturas utilizadas

AMPA	alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-acido isoxazolepropionico
ASA	American Society of Anesthesiologists
Ca ⁺	Calcio
FDA	Food Drug and Administration
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
IM	Vía intramuscular
IV	Vía intravenosa
Kg	Kilogramo
K ⁺	Potasio
mg	Miligramo
Mg ⁺	Magnesio
Na ⁺	Sodio
NMDA	N-metil-D-aspartato
Pa CO ₂	Presión arterial de dióxido de carbono
PIC	Presión intracraneal
SNC	Sistema nervioso central
µg	Microgramo

Índice

Hoja de aprobación.....	V
Dedicatoria.....	VI
Carta de aprobación de filólogo.....	VII
Lista de cuadros.....	VIII
Lista de figuras.....	IX
Abreviaturas utilizadas.....	X
1- Introducción.....	1
2- Justificación.....	4
3- Objetivos.....	6
4- Hipótesis.....	7
5- Materiales y metodología.....	8
6- Marco teórico	
6.1. Paciente quemado.....	14
6.2. Unidad Nacional de Quemados.....	16
6.3. Sedación.....	17
6.4. Ketamina	
6.4.1. Historia.....	18
6.4.2. Estructura química.....	19
6.4.3. Mecanismo de acción.....	20
6.4.4. Farmacocinética.....	23
6.4.5. Metabolismo.....	24
6.4.6. Farmacodinamia.....	25
6.4.7. Efectos adversos.....	28
6.4.8. Ketamina en situaciones especiales.....	33
7- Resultados.....	35
8- Discusión.....	55
9- Conclusiones.....	61
10- Recomendaciones.....	62
11- Bibliografía.....	63
12- Anexos.....	71

1- INTRODUCCIÓN

La ketamina es un análogo estructural de la fenciclidina. Stevens la sintetizó en 1962, y Corssen y Domino la usaron por primera vez en humanos en 1965. Se comenzó a utilizar en la clínica en 1970 y todavía se emplea en diversos contextos clínicos (Lankenau y Clatts, 2005).

La ketamina ha tenido siempre un lugar especial entre los agentes inductores intravenosos, por sus propiedades analgésicas a dosis bajas e hipnóticas a dosis mayores. Se logra un estado anestésico característico, descrito como *anestesia disociativa*. Posee un gran margen de seguridad, pero sus efectos secundarios han limitado su uso. Se ha considerado uno de los anestésicos más controvertidos. Con la ayuda de otros fármacos pueden controlarse estos efectos secundarios, y en numerosas situaciones las propiedades de la ketamina pueden ser deseables (Aldrete, 2007).

Se ha demostrado que es un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato, y se ha sugerido la existencia de receptores específicos para ketamina, así como interacciones con receptores de opioides.

Tiene múltiples efectos, sobre todo en el sistema nervioso central, donde produce bloqueo de reflejos polisinápticos en la médula espinal e inhibe efectos neurotransmisores excitatorios en áreas selectas del cerebro. *Disocia* de manera funcional al tálamo de la corteza límbica. Mientras algunas neuronas encefálicas están inhibidas, otras están excitadas tónicamente. Clínicamente, este estado de disociación anestésica ocasiona que el paciente parezca estar consciente, cuando es incapaz de procesar un impulso sensitivo o responder a este (Morgan, Mikhail y Murray, 2006).

Se puede administrar por vía intravenosa o intramuscular, sola o junto con otros inductores. En comparación, por ejemplo con el tiopental, la ketamina es más liposoluble, se fija menos a proteínas y se ioniza de igual forma a pH fisiológico.

Su biotransformación ocurre en el hígado, a varios metabolitos, algunos de ellos con actividad anestésica, como por ejemplo la norketamina. La captación hepática excesiva explica el tiempo de eliminación bastante corto (dos horas) de la ketamina. Los metabolitos finales de la biotransformación se excretan por el riñón. Estas características, aunadas al incremento inducido por la ketamina en el flujo sanguíneo cerebral y en el gasto cardíaco, conducen a una captación encefálica y a una redistribución subsecuentes rápidas. El despertar se debe a la redistribución hacia los compartimientos periféricos (Barash, Cullen y Stoelting, 2006).

En el nivel cardiovascular, en notable contraste con otros anestésicos, la ketamina aumenta la presión arterial, la frecuencia y el gasto cardíaco. Estos efectos cardiovasculares indirectos se deben a la estimulación central del sistema nervioso simpático y a la inhibición de la recaptación de norepinefrina. Por estas razones, debe evitarse en pacientes con enfermedad coronaria, hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva y aneurismas cerebrales. No obstante, los efectos estimulantes indirectos de la ketamina a menudo son beneficiosos para pacientes con choque hipovolémico agudo (Bovill y Howie, 1999).

El impulso ventilatorio se afecta en grado mínimo con las dosis acostumbradas de inducción, aunque la administración rápida de un bolo intravenoso o el tratamiento con opioides a veces produce apnea. Se considera un broncodilatador potente, lo cual la hace un buen agente de inducción para pacientes asmáticos. Si bien los reflejos de las vías respiratorias permanecen intactos en gran medida, los pacientes en riesgo de neumonitis por broncoaspiración deben intubarse. El aumento de la salivación en relación con ella, se atenúa mediante la premedicación con un anticolinérgico (Miller, 2005).

En el área cerebral, aumenta el consumo de oxígeno, el flujo sanguíneo y la presión intracraneana. Estos efectos impiden su uso en pacientes con lesiones intracraneales que ocupan espacio. Los efectos psicomiméticos adversos, tales como ilusiones, sueños perturbadores y delirios, durante el despertar y la recuperación son menos frecuentes en niños y en pacientes a quienes previamente se les administraron benzodiazepinas (Brunton, Lazo y Parker, 2007).

Se considera que potencia los efectos de los bloqueadores musculares no despolarizantes. Si se combina con teofilina, puede asociarse a la aparición de crisis convulsivas. El diazepam atenúa sus efectos cardioestimuladores y prolonga su vida media de eliminación (White, 1998).

En el año 2008, un metaanálisis que determinaba el tipo e incidencia de efectos adversos secundarios a la administración de ketamina en adultos para realizar procedimientos bajo sedación, demostró que los efectos adversos de tipo psicomimético se presentaban en el 10-20% de los pacientes estudiados, y que la incidencia de complicaciones de tipo respiratorio y cardiovascular era relativamente baja (Strayer y Nelson, 2008).

Se han publicado otros estudios donde se ha documentado el uso de ketamina incluso en forma de infusión continua y se reporta una mínima incidencia de efectos adversos (Edrich et ál., 2004).

En Costa Rica, no se han realizado estudios de este tipo en los cuales se haya determinado el tipo e incidencia de efectos adversos posteriores a la administración de ketamina para procedimientos que requieren sedación.

2 - Justificación

En el Hospital San Juan de Dios se encuentra la Unidad Nacional de Quemados, por la cual el médico anestesiólogo se debe enfrentar a diario con pacientes con quemaduras de diferentes grados. Abordar su tratamiento desde el punto de vista médico, supone un problema complejo y de difícil solución, ya que las grandes lesiones constituyen una alteración grave para el paciente, por sus consecuencias patológicas, el elevado costo, el prolongado tiempo de internación y el sufrimiento de la familia del paciente. Como sea, el dolor y el estrés causados por una quemadura no se limita al momento de la quemadura (Hettiaratchy y Dziewulski, 2004).

El paciente con quemaduras graves se enfrentará muy posiblemente a procedimientos en repetidas ocasiones. En este contexto, la prevención de la ansiedad y el dolor asociados a estos se convierte en una prioridad en el manejo de estos pacientes (Edgar y Brereton, 2004).

La ketamina se ha utilizado para realizar una gran variedad de procedimientos bajo sedación. Al administrarse, produce un estado de profunda analgesia, amnesia y sedación, con la ventaja de que el paciente continúa respirando espontáneamente. A estas ventajas se suma su bajo costo. Sin embargo, su uso se asocia a diferentes tipos de efectos adversos cardiovasculares, como aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial.

En el nivel respiratorio, rara vez se produce apnea, pero se puede presentar. En el plano psicológico, se asocia a efectos indeseables conocidos como *reacciones de emergencia*, las cuales consisten en sueños reales, experiencias extracorpóreas e ilusiones, que a su vez se relacionan con excitación, confusión, euforia y miedo. La incidencia de estos efectos secundarios es muy variable (Haas y Harper, 1992).

Este medicamento se utiliza frecuentemente en la población pediátrica para realizar procedimientos dolorosos bajo sedación. En la población adulta, el temor a sus efectos adversos, en especial los de tipo psicológico, ha promovido el uso de otros agentes anestésicos para efectuar estos procedimientos (Strayer y Nelson, 2008).

En la actualidad, no se dispone de un estudio que determine la incidencia y el tipo de efectos secundarios posteriores a la administración de este medicamento, para realizar procedimientos que requieren sedación en la Unidad de Quemados del Hospital San Juan de Dios.

Contar con un estudio de esta clase es importante, debido a que, aunque este tipo de pacientes se beneficia de las cualidades analgésicas de este medicamento, el temor a sus efectos adversos limita algunas veces su uso.

3 - Objetivos

Principal

Determinar la incidencia de efectos adversos posteriores a la administración de ketamina a pacientes adultos para procedimientos que requieren sedación en la Unidad Nacional de Quemados

Específicos

- 1- Determinar el tipo de efecto adverso más frecuente después de la administración de ketamina
- 2- Realizar una caracterización de la población en la cual se presentó una mayor incidencia de efectos adversos después de la administración de ketamina
- 3- Determinar cuáles medicamentos se utilizan con más frecuencia en forma simultánea con ketamina en procedimientos que requieren sedación
- 4- Determinar cuál asociación de medicamentos utilizada junto con ketamina en procedimientos que requirieron sedación, se asoció a una mayor incidencia de efectos adversos

4 - Hipótesis

La incidencia de efectos adversos posteriores a la administración de ketamina en adultos para procedimientos que requieren sedación en la Unidad Nacional de Quemados, es mayor que la reportada en la literatura mundial.

5 - Materiales y metodología

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional y prospectivo.

Población de estudio

Pacientes de la Unidad Nacional de Quemados del Hospital San Juan de Dios, a los cuales se les administre ketamina para procedimientos que requieren sedación durante los meses de junio a agosto del 2009.

Criterios de inclusión

Incluye a todos los pacientes de la Unidad Nacional de Quemados del Hospital San Juan de Dios mayores de dieciocho años, con clasificación del estado físico según ASA I, II o III, sometidos por primera vez a procedimientos bajo sedación y a quienes se les administre ketamina durante el procedimiento.

Criterios de exclusión

Excluye a pacientes con tubo endotraqueal y con clasificación del estado físico según ASA IV, V y VI. También se excluyen las mujeres embarazadas, pacientes menores de dieciocho años y pacientes con discapacidad mental.

Tamaño de la muestra

Todos los pacientes de la Unidad Nacional de Quemados del Hospital San Juan de Dios mayores de dieciocho años, con clasificación del estado físico según ASA I, II o III, sometidos por primera vez a procedimientos bajo sedación y a quienes se les administre ketamina durante el procedimiento. Se excluyen pacientes con tubo endotraqueal, con clasificación del estado físico según ASA IV, V y VI, mujeres embarazadas, pacientes menores de dieciocho años y pacientes con discapacidad mental.

Se realizó a posteriori una evaluación de la precisión de la muestra, para un tamaño $n=46$ y una incidencia del 36,9%. Se determinó que, para un nivel de confianza del 95%, la muestra tiene una amplitud total del intervalo de $\pm 15\%$.

La fórmula utilizada para el cálculo es:

$$N = \frac{4z_{\alpha}^2 P (1 - P)}{W^2}$$

Donde:

4 = número constante utilizado en esta fórmula

z_{α}^2 = la desviación normal estandarizada para α bilateral, donde $(1 - \alpha)$ es el nivel de confianza (por ejemplo, puesto que $\alpha = 0,05$ para un nivel de 95%, $z_{\alpha}^2 = 1,96$)

P = es la probabilidad de que ocurra el evento, la incidencia en este caso (0,369)

$1 - P$ = es la probabilidad de que no ocurra el evento, la incidencia en este caso (0,631)

W^2 = es la amplitud aceptada del estimado ($\pm 0,15$)

Técnica de muestreo

Por ser un estudio observacional, no se utilizará ninguna técnica de muestreo. Se tomarán en cuenta todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y, a su vez, no cumplan los criterios de exclusión durante los tres meses del estudio.

Recolección de datos

La recolección de datos se realizará en el instrumento diseñado para tal efecto (ver anexo 1). El encargado de llenar este instrumento será el médico anesthesiólogo que efectuará la sedación de cada paciente.

Duración del estudio

La recolección de datos se iniciará el primero de junio y finalizará el 31 de agosto del 2009.

Pruebas estadísticas por utilizar

Se harán cruces de variables cualitativas y comparación de promedios en las variables cuantitativas, para identificar posibles factores asociados a la incidencia de efectos adversos. Se aplicará la prueba de Chi-cuadrado para las variables cualitativas y la t de Student para las cuantitativas.

Posibles limitaciones del estudio

Una posible limitación del estudio es que la muestra sea pequeña y, por ello, la significancia estadística sea baja.

Resultados esperados e impacto

El resultado esperado del estudio consiste en determinar la incidencia de efectos adversos posteriores a la administración de ketamina, para realizar procedimientos bajo sedación en la Unidad Nacional de Quemados del Hospital San Juan de Dios.

Conocer la incidencia de efectos adversos asociados a la administración de ketamina, proporcionará una buena idea de la frecuencia con que esos fenómenos aparecerán a lo largo del tiempo en pacientes a quienes se les administre dicho fármaco. Es decir, contaremos con una excelente medida del riesgo que tienen los pacientes de presentar algún efecto adverso asociado al uso de ketamina.

Variables

Cuantitativas

Edad: se define cronológicamente, de acuerdo con los años cumplidos de los pacientes.

Peso: masa del cuerpo del paciente; unidad de medida: kilogramos (Kg).

Dosis total de ketamina administrada: dosis en miligramos por kilogramo de peso (mg/Kg) que se le administró al paciente durante el procedimiento.

Duración del procedimiento: tiempo, en minutos, desde el inicio de la atención anestésica hasta el final de la atención anestésica.

Presión arterial: es la presión arterial sistólica y diastólica en mmHg (milímetros de mercurio) tomada al inicio de la atención anestésica sin haber administrado ningún medicamento (presión arterial basal), y luego a los tres minutos después de la administración de la ketamina sin estimulación quirúrgica aún. Se tomará como efecto adverso el aumento del 20% de la presión arterial sistólica o diastólica con respecto a la presión arterial basal.

Frecuencia cardíaca: tomada al inicio de la atención anestésica sin haber administrado ningún medicamento (frecuencia cardíaca basal), y luego a los tres minutos después de la administración de la ketamina sin estimulación quirúrgica aún. Se tomará como efecto adverso el aumento del 20% o más de la frecuencia cardíaca con respecto a la frecuencia cardíaca basal.

Cualitativas

Sexo: masculino / femenino.

Clasificación del estado físico: se define de acuerdo con la clasificación del estado físico de la Sociedad Americana de Anestesiólogos, de la siguiente forma:

Cuadro # 1. Clasificación del estado físico según ASA

Clase ASA	Estado patológico
I	Sin trastorno orgánico, fisiológico, bioquímico o psiquiátrico
II	Trastorno sistémico leve o moderado que puede relacionarse o no con la razón de la operación
III	Trastorno sistémico grave que puede relacionarse o no con la causa de la operación
IV	Trastorno sistémico grave que pone en riesgo la vida, con operación o sin ella
V	Paciente moribundo con pocas probabilidades de sobrevivir, pero que se somete a intervención como último recurso
VI	Paciente declarado con muerte cerebral y que donará sus órganos para propósitos de trasplante

Se designa con E en caso de cirugía desarrollada en cualquier estado físico pero en una situación de urgencia. La letra A se otorga a procedimientos realizados en pacientes que serán dados de alta el mismo día del procedimiento.

Tomado de: Jáuregui L, Tamariz O, Zaragoza J. **Manual de anestesiología**. Primera edición. México DF, México. El Manual Moderno: 2001.

Necesidad de soporte ventilatorio: definido como la necesidad o no de utilizar algún dispositivo invasivo (tubo endotraqueal – mascarilla laríngea) para garantizar una adecuada saturación periférica de oxígeno durante el procedimiento.

Hipersalivación: aumento en la secreción de saliva. Para determinar su aparición o no, se utilizará el instrumento de recolección de datos, donde se anotará si se realizó o no aspiración de secreciones orales durante el acto anestésico.

Efectos adversos psiquiátricos: los signos psiquiátricos por observar se definen de la siguiente manera:

- agitación: se manifiesta como una excitación motora simple (aumento en frecuencia e intensidad de todos los movimientos)
- pesadillas: sueños con contenido angustiante
- alucinaciones: percepciones reales en ausencia de estímulo externo, que se pueden producir en cualquiera de las cinco modalidades sensoriales

La valoración de signos psiquiátricos se realizará en dos tiempos: el primero durante el acto anestésico y el segundo veinticuatro horas después del acto anestésico. Se realizará en forma observacional directa durante el acto anestésico, y en este momento se indicará si se observaron o no alucinaciones y/o agitación. A las veinticuatro horas posteriores a la administración de ketamina, se interrogará al paciente sobre la aparición o no de pesadillas.

6 - Marco teórico

6.1. Paciente quemado

Las quemaduras causan un elevado número de complicaciones y fallecimientos. La supervivencia tras la quemadura depende de la edad y el porcentaje de superficie corporal afectada. Las quemaduras se pueden clasificar de acuerdo con:

- 1- el área corporal total afectada
- 2- la profundidad de la quemadura
- 3- la existencia o no de lesión por inhalación

Las lesiones por quemadura producen una respuesta fisiopatológica predecible. Los mediadores liberados en la herida contribuyen al edema e inflamación local. En las quemaduras mayores, estos mediadores circulantes producen una respuesta sistémica caracterizada por:

- 1- hipermetabolismo
- 2- inmunosupresión
- 3- síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

El gasto cardíaco se reduce de forma considerable durante el período inmediato después de la quemadura. Posteriormente disminuye aun más, debido a la hipopotasemia aguda que aparece con el paso de líquido al tercer espacio. Si se añaden los efectos depresores de los anestésicos volátiles, puede sobrevenir una súbita descompensación circulatoria.

Las lesiones directas por quemadura de la vía aérea, con excepción de la inhalación de vapor, no aparecen por debajo de las cuerdas vocales, lo cual refleja la escasa capacidad térmica del aire y el eficaz enfriamiento de la vía respiratoria superior.

La tasa metabólica aumenta en proporción a la extensión de la quemadura. Puede ser más del doble en las quemaduras que afectan el 50% de la superficie corporal.

Las funciones termorreguladoras de la piel, incluyendo vasoactividad, sudoración, piloerección y aislamiento, se ven abolidas o disminuidas por la lesión térmica.

El íleo paralítico es casi permanente tras las quemaduras de más del 20% de la superficie corporal.

La insuficiencia renal es poco habitual en pacientes que han recibido una fluidoterapia adecuada, a no ser que haya quemaduras eléctricas extensas o quemadura masiva de la musculatura esquelética.

La respuesta endocrina se caracteriza por una masiva liberación de corticotropina, hormona antidiurética, renina, angiotensina, aldosterona, glucagón y catecolaminas.

La respuesta a fármacos después de la quemadura puede estar alterada por disminución del flujo sanguíneo de los órganos y tejidos, por hipopotasemia, depresión de la función miocárdica y liberación de sustancias vasoactivas. Los fármacos intravenosos e inhalados pueden ejercer un mayor efecto sobre el cerebro y el corazón, por el relativo aumento del flujo en estos órganos.

Estas alteraciones farmacológicas pueden persistir tras la recuperación de la quemadura. Los requerimientos de tiopental suelen aumentar, al contrario de los opioides, cuyo consumo puede reducirse.

La ketamina se ha utilizado durante años en la anestesia de los quemados, sobre todo para procedimientos bajo sedación, por cuanto provee una excelente analgesia somática para este tipo de procedimientos (Stoelting y Dierdorf, 2003).

6. 2. Unidad Nacional de Quemados, Hospital San Juan de Dios

La Unidad Nacional de Quemados del Hospital San Juan de Dios se fundó en el año 1986, con la participación de los doctores Alfredo Vargas González, Eliécer Jiménez Pereira, Gabriela Stein Guzmán, Miguel Alfaro Dávila y Federico Macaya, todos ellos médicos especialistas en cirugía plástica y reconstructiva. Esta unidad se creó con el objetivo de contar con una unidad especializada en el manejo y tratamiento del paciente quemado y de todas las complicaciones inherentes.

Esta Unidad posee hoy catorce camas para la hospitalización de pacientes quemados. A cargo de ellos se encuentran seis médicos especialistas y dos médicos generales.

Estos pacientes requieren, por la naturaleza de su padecimiento y de sus complicaciones, ser sometidos a procedimientos como lavado y debridamiento de sus quemaduras, los cuales son sumamente dolorosos y, por eso, deben efectuarse bajo sedación profunda. Por día, se realizan un promedio de cuatro procedimientos de este tipo bajo sedación a cargo de un médico anesthesiólogo.

Además de estos procedimientos, se llevan a cabo aproximadamente seis cirugías menores con anestesia local, en una pequeña sala de operaciones ubicada en la Unidad. Al año se atiende un promedio de ciento ochenta pacientes quemados procedentes de todo el territorio nacional.

6. 3. Sedación

La sedación se ha vuelto un procedimiento muy popular gracias a la aparición de medicamentos de acción más corta y con menos efectos secundarios. Sus objetivos son reducir la ansiedad, disminuir el dolor producido por el procedimiento quirúrgico, aumentar la tolerancia del paciente en procedimientos de larga duración, evitar riesgos asociados con la anestesia general, lograr la amnesia del procedimiento o cirugía, así como una recuperación más rápida y menores complicaciones posoperatorias que con la anestesia general (Rojas y Camacho, 2004).

Además de lo anterior, ofrece para el cirujano ciertas ventajas, como son: condiciones operatorias óptimas, al aumentar la tolerancia del paciente; reducción de la respuesta simpática al acto quirúrgico; y disminución del tiempo quirúrgico, al contar con un paciente más cooperador, etc. (Rojas y Camacho, 2004).

Se pueden citar varias técnicas de sedación (Rojas y Camacho, 2004):

- *Sedación consciente*: estado de depresión de la conciencia, con vía aérea permeable y respuesta verbal adecuada
- *Neuroleptoanalgesia*: depresión de la conciencia, alcanzado por la combinación de drogas tranquilizantes, opioides y óxido nitroso
- *Sedoanalgesia*: depresión de la conciencia, alcanzado por la combinación de analgésicos y sedantes
- *Cuidado anestésico monitorizado*: comprende al paciente en estado de sedación bajo monitoreo

El manejo del paciente bajo sedación debe estar a cargo de un anestesiólogo con experiencia en manejo de la vía aérea, monitoreo de pacientes y habilidad en titular las drogas que se administran al paciente. Estas deben tener un inicio de acción rápido, recuperación rápida al finalizar su administración, mínima acumulación sistémica y mínimos efectos secundarios. Entre las más utilizadas

están las benzodiacepinas, propofol, ketamina y opioides (Schweickert y Kress, 2008). Además, se debe contar con resucitador, oxígeno, mascarilla facial, laringoscopio, tubos endotraqueales y drogas para inducir y relajar al paciente en caso necesario (Rojas y Camacho, 2004).

La ketamina es ideal para ciertos procedimientos dolorosos, como la curación de pacientes con quemaduras importantes, pues provee un estado de analgesia profunda, amnesia y sedación, además de presentar mínimos efectos indeseables, como la depresión respiratoria. En este tipo de pacientes, ha demostrado también disminuir la incidencia de dolor resistente a los opioides, cuando se emplea en dosis bajas junto a estos (Crystal, McArthur y Harrison, 2007).

6. 4. Ketamina

6. 4. 1. Historia

Las arilciclohexilaminas son un grupo de drogas caracterizadas por sus acciones estimulantes, depresoras del sistema nervioso central (SNC), alucinógenas y analgésicas. La fenciclidina fue el primer fármaco de esta familia, desarrollada en la década de 1950 para utilizarse primero como anestésico en animales y, luego, por poco tiempo en seres humanos. Pronto se dejó de usar, porque los pacientes deliraban al salir de la anestesia.

A comienzos de los setentas volvió a ser popular, cuando empezó a emplearse como droga bajo el nombre de polvo de ángel, o píldora *Pea Ce*; esta puede inyectarse por vía intravenosa, fumarse o ingerirse por vía oral. A menudo se mezclaba con otras sustancias, como anfetaminas, cannabis, cocaína o alucinógenos.

La dependencia de esta droga era de inicio rápido, con efectos impredecibles, los cuales eran más comunes en individuos con trastornos mentales preexistentes.

A partir de 1980 empezó a caer de nuevo en desuso (Goodman, Goodman, Rall y Murad, 1988; Flórez, Armijo y Mediavilla, 2004; Hales y Yudofsky, 2005).

La ketamina fue sintetizada en 1962 por Carl Stevens en los laboratorios Parke-Davis, de Michigan. Corssen y Domino la usaron por primera vez en humanos en 1965. En 1970 fue aprobada por la Food Drug and Administration (FDA) como droga para administrar a humanos, y hasta la fecha se utiliza en múltiples situaciones clínicas (Miller, 2005).

6. 4. 2. Estructura química

La ketamina (2-(2-clorofenil)-2-metilamino-ciclohexamina) es una arilciclohexilamina. Se presenta como una mezcla racémica de dos isómeros ópticos (50% de cada uno): el R (-) y el S (+). Estos poseen características diferentes en cuanto a su potencia anestésica y analgésica, gracias a la presencia de un carbono asimétrico en su molécula, y también con respecto a la incidencia de efectos secundarios indeseables.

El isómero S (+) tiene una potencia analgésica de tres a cuatro veces mayor, y se asocia con una incidencia menor de efectos secundarios, en particular de tipo psicomimético. De igual manera, los efectos deletéreos relacionados con la emergencia de la anestesia con ketamina, son mucho más frecuentes cuando se utiliza el isómero R(-) (Sinner et ál., 2005; López-Millán y Sánchez-Blanco, 2007). También se puede observar un tiempo de recuperación más corto al usar el isómero S(+). (Kienbaum, Heuter, Pavlakovic, Michel y Peters, 2001).

La ketamina es parcialmente hidrosoluble y está disponible en solución de cloruro de sodio con cloruro de benzetonio como conservador (Kohrs y Durieux, 1998). Tiene un peso molecular de 238 kd, una pka de 7,5 y un pH de 3,5–5,5 (Miller, 2005).

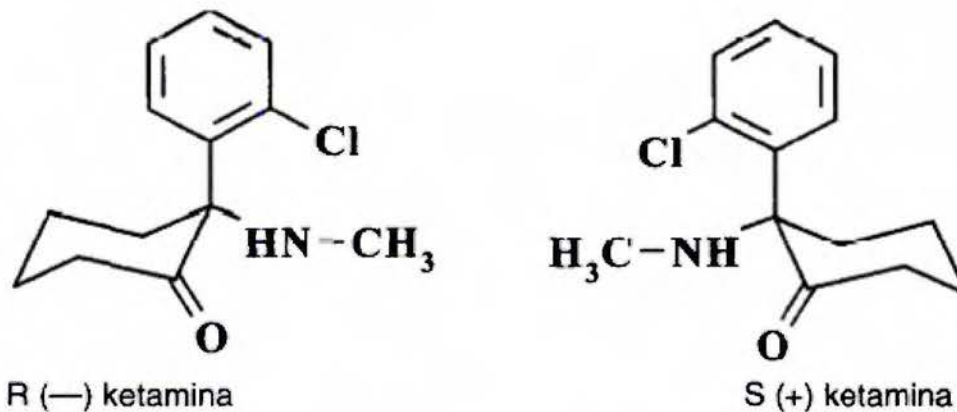


Figura 1. Fórmulas estructurales de los dos isómeros de la ketamina

Tomada de Kohrs R y Durieux M. *Ketamina: nuevos trucos de un antiguo fármaco. Anesth Analg* (ed esp) 1999; 1: 66-74.

6. 4. 3. Mecanismo de acción

La ketamina es un compuesto con múltiples sitios de acción, entre ellos los siguientes receptores:

- N-metil-D-aspartato (NMDA)
- de glutamato no-NMDA
- colinérgicos
- adrenérgicos
- opiáceos
- ácido gamma-aminobutírico (GABA)

También se ha relacionado con canales iónicos dependientes de voltaje, como los canales de sodio (Na^+), cuya inhibición se asocia con un efecto anestésico local modesto, y los canales de calcio (Ca^+) tipo L, que al bloquearse son responsables de la vasodilatación cerebral asociada al uso de este fármaco (Kohrs y Durieux, 1998).

Receptor NMDA

El receptor NMDA es ionotrópico (canal iónico de apertura por ligando). Este canal es permeable al Ca^+ y, en menor grado, al Na^+ y al potasio (K^+). Es activado por el glutamato y es único, en cuanto a que requiere de glicina como coagonista obligatorio. El magnesio (Mg^+) lo inhibe de manera voltaje-dependiente (Liu, Hollmann, Liu, Hoenemann y Durieux, 2001; Avendaño, 2001).

Se considera que el principal sitio de acción de la ketamina es precisamente este receptor. Esta se une al receptor de fenciclidina del receptor NMDA y, de este modo, inhibe la activación por glutamato del receptor, en una forma no competitiva (Kohrs y Durieux, 1998).

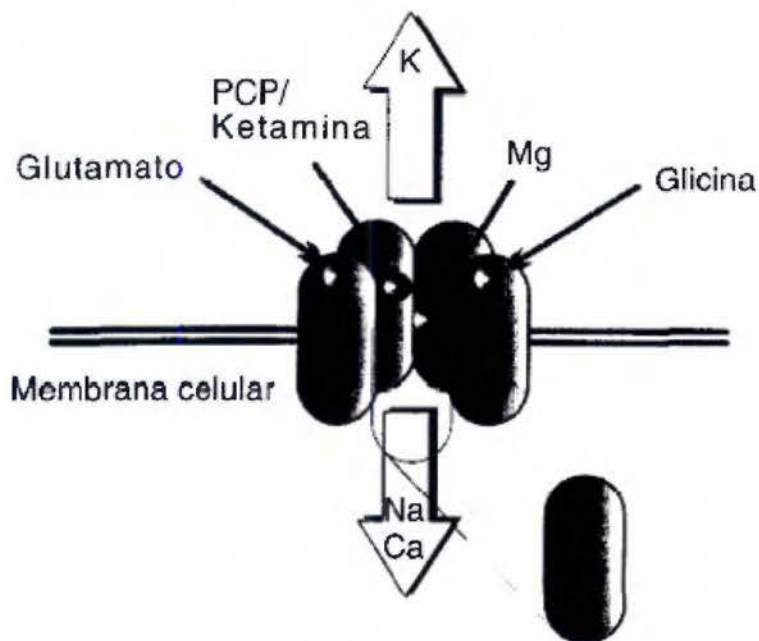


Figura 2. Receptor N-metil-D-aspartato

Tomada de Kohrs R y Durieux M. *Ketamina: nuevos trucos de un antiguo fármaco*. **Anesth Analg** (ed esp) 1999; 1: 66-74

Receptores de glutamato no-NMDA

Los receptores no-NMDA para glutamato son activados por los agonistas quisqualato, kainato y alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-ácido isoxazolepropionico (AMPA). Al ser estimulados estos receptores por los agonistas antes mencionados, se estimula la síntesis de óxido nítrico, el cual desempeña un papel importante como neurotransmisor periférico y central. También se han relacionado con la percepción del dolor espinal.

La ketamina, al bloquear estos receptores, inhibe la óxido nítrico sintetasa y, por lo tanto, la síntesis de óxido nítrico. Esto esclarece algunas de sus cualidades anestésicas que no se explican por el bloqueo del receptor de glutamato NMDA (González, Loeb, Reichard e Irvine, 1995).

Receptores colinérgicos

La ketamina inhibe los receptores colinérgicos, tanto nicotínicos como muscarínicos, y la liberación de acetilcolina. Sin embargo, su afinidad por estos receptores es de diez a veinte veces inferior si se compara con la afinidad por el receptor NMDA. Se considera que, en el SNC, estos receptores se relacionan con funciones cognitivas y memoria. Su bloqueo aclara en parte algunos aspectos del estado anestésico inducido por la ketamina, como la amnesia, y algunos de los efectos secundarios de tipo psicológico que se presentan después de su administración (Toshio et ál., 2000).

Receptores adrenérgicos

La ketamina inhibe la captación neuronal y extraneuronal de norepinefrina, que produce una respuesta sináptica prolongada y un aumento de la transferencia de norepinefrina a la circulación sistémica. Igualmente, inhibe la captación de dopamina, lo cual ocasiona un aumento de la actividad dopaminérgica en el nivel

central, y esto puede explicar la emesis inducida por este fármaco. También se ha relacionado con un aumento de serotonina en el nivel central, lo que implica mecanismos serotoninérgicos en la analgesia inducida por ketamina (Kohrs y Durieux, 1999).

Receptores opiáceos

Las acciones de la ketamina sobre los receptores opioides en el SNC, parecen desempeñar un papel menor en sus efectos analgésicos. No obstante, se considera que la depresión respiratoria inducida por este fármaco, así como algunos efectos secundarios de tipo psicomimético, están fuertemente relacionados con la interacción de la ketamina con estos receptores, específicamente los μ (Sarton et ál., 2001).

Receptores GABA

Se ha demostrado un aumento de la actividad de los receptores GABA en el SNC, corteza olfatoria y secciones del hipocampo después de la administración de ketamina. Por ello, se considera que estos receptores son responsables en parte de los efectos anestésicos de este fármaco (Irifune et ál., 2000).

6. 4. 4. Farmacocinética

La ketamina tiene un inicio rápido de acción. La concentración pico en plasma se alcanza al minuto de administrarla por vía intravenosa (IV) o a los cinco minutos luego de administrarla por vía intramuscular (IM). Su duración de acción es de unos quince minutos. Su pK es de 7,5 a pH fisiológico. En un inicio se distribuye en forma rápida a los órganos muy perfundidos, como el cerebro, y posteriormente se redistribuye a otros órganos menos perfundidos, como músculos y tejido graso. Se considera que su fin de acción se da tanto por este mecanismo como por el metabolismo de la droga.

Es una droga altamente liposoluble, en promedio diez veces más que el tiopental. Esto permite una rápida difusión a través de la barrera hematoencefálica, lo cual explica las altas concentraciones del fármaco en el tejido cerebral después de su aplicación.

Se fija en promedio 40-50% a proteínas plasmáticas. Tiene una vida media de eliminación de 2–3 horas y un aclaramiento hepático de 12-17 ml/kg/min. Este aclaramiento se ve disminuido luego de la administración de benzodiacepinas, lo cual se traduce en una prolongación del efecto clínico de la ketamina.

Su volumen de distribución en estado de equilibrio es de 3,1 l/kg. Tanto el volumen de distribución como el aclaramiento son mayores para el isómero S(+) que para el R(-) (Aldrete, 2007; Miller, 2005; Stoelting y Hillier, 2006).

6. 4. 5. Metabolismo

Se metaboliza en el nivel hepático y sufre procesos de hidroxilación y N-desmetilación a través del citocromo P450 (isoforma CYP2B6). Como resultado de este metabolismo se producen al menos ocho metabolitos. Los principales son el metabolito I, conocido como norketamina, el cual tiene un tercio de la potencia de la ketamina y se ha relacionado con una prolongación de los efectos de la ketamina, en especial cuando se administran bolos repetidos o infusiones continuas de esta; y el metabolito II, la dehidronorketamina.

La norketamina se hidroxila para formar hidroxinorketamina, que a su vez se conjuga a derivados glucorónidos hidrosolubles.

Estos metabolitos se excretan en orina. Menos de un 4% de la droga se excreta sin metabolizar a través de la orina.

La administración crónica de ketamina produce inducción de las enzimas responsables de su metabolismo, lo que provoca la aparición de tolerancia a los efectos analgésicos de la ketamina en pacientes que reciben en forma repetida el fármaco (White, Way y Trevor, 1982).

Slogoff et ál. demostraron que aquellos pacientes que se sometían a dos o más procedimientos bajo sedación con ketamina, requerían cada vez dosis mayores del medicamento; de igual forma, la duración de su efecto era cada vez menor y, por lo tanto, el tiempo de recuperación también era menor (Herndon, 2007).

6. 4. 6. Farmacodinamia

Las dosis de inducción de ketamina es de 1-2 mg/kg si se administra por vía IV, y de 4-8 mg/kg si se utiliza por vía IM. También puede administrarse por las vías intranasal, transdérmica, rectal y epidural. No produce dolor ni irritación al administrarla por vía intravenosa.

La inducción de la anestesia se produce a los 30–60 segundos después de la administración IV y a los 2–4 minutos luego de la administración IM. Por lo general, la conciencia se recobra a los 10–20 minutos posteriores a su administración. Sin embargo, el tiempo necesario para que el paciente se encuentre totalmente orientado es de 60-90 minutos. Este tiempo puede ser mayor, en especial cuando se administran bolos repetidos del fármaco o cuando se administra en infusión continua. Si se administra en dosis de inducción, se produce amnesia por 60-90 minutos, aproximadamente, pero no produce amnesia en forma retrógrada (Katzung, 2007; López-Millán y Sánchez-Blanco, 2007).

La ketamina se caracteriza por producir un estado anestésico conocido como anestesia disociativa, el cual pareciera deberse a una separación funcional y electrofisiológica de la comunicación entre la corteza sensorial y las áreas de asociación del encéfalo. Este estado se distingue por presentar analgesia intensa,

amnesia y catalepsia, donde el paciente parece estar despierto pero no responde a estímulos; un nistagmo lento; reflejos a la luz y corneales intactos; a veces vocalización, movimientos intencionados no relacionados con el estímulo quirúrgico e hipertonía muscular (Hitner y Nagle, 2007; Kalant y Roschlau, 2002).

Este fármaco es de especial utilidad en el paciente con choque hipovolémico, debido a sus efectos estimulantes cardiovasculares. Sin embargo, también puede asociarse a depresión miocárdica y dilatación arteriolar importante, en particular en pacientes que cursan con depleción de catecolaminas y respuesta simpática alterada. No obstante, por lo general predominará la actividad estimuladora, la cual eleva en promedio un 28% la presión arterial, 33% la frecuencia cardíaca y 44% la presión en la arteria pulmonar.

Por lo anterior, es importante recordar que la administración de este fármaco se asocia a un incremento en el consumo de oxígeno miocárdico, por lo cual es mejor evitar su uso en pacientes con enfermedad coronaria, hipertensos o con enfermedad vascular cerebral (Stoelting y Hillier, 2006).

En el nivel de la vía aérea, se asocia con una disminución de la resistencia al flujo aéreo, por sus propiedades broncodilatadoras, por lo cual es un fármaco útil durante la inducción del paciente asmático (Katzung, 2007).

Cuando se administra en dosis subanestésicas de 0,2-0,5 mg/kg IV, se asocia a analgesia intensa, en especial en dolores de tipo somático. Esto ha despertado un especial interés principalmente para usarla en forma profiláctica en el manejo del dolor perioperatorio (Himmelseher y Durieux, 2005).

Durante mucho tiempo se ha empleado en pacientes quemados que requieren sedación o anestesia para realizarles algún procedimiento. Este tipo de pacientes se benefician de la excelente analgesia posoperatoria producida por esta droga, además del hecho de que se asocia a un grado mínimo de depresión respiratoria,

por lo cual generalmente no es necesario el soporte ventilatorio durante el procedimiento (Edrich, Friedrich, Eltzchig y Felbinger, 2004).

También se ha utilizado en el tratamiento del dolor de tipo crónico, como el neuropático, en especial cuando las opciones analgésicas usuales han fallado. Sin embargo, se considera que la eficacia de este fármaco para tratar este tipo de dolores es de leve a moderada (Hocking y Cousins, 2003).

La ketamina puede usarse en los niveles epidural y espinal, en dosis de 5–50 mg. Se ha demostrado la interacción de esta droga con receptores opioides en la región espinal, pero esta afinidad es diez mil veces menor si se compara con la morfina. De hecho, se considera que la utilidad de esta droga para producir analgesia cuando se administra por vía espinal o epidural, es muy limitada (Subramaniam, Subramaniam, Pawar y Sennaraj, 2001).

En dosis de 0,3 mg/kg IV, ha demostrado ser útil para prevenir y tratar la tolerancia a opioides inducida por morfina (Kissin, Bright y Bradley, 2000).

Al emplearla como anestésico en pacientes con depresión mayor, ha demostrado mejorar el estado de ánimo y disminuir la ansiedad y las tendencias suicidas e hipocondríacas de ellos en el posoperatorio. Esto probablemente se relaciona con el hecho de que el receptor NMDA está implicado en la fisiopatología de la depresión mayor y en el mecanismo de acción de algunos antidepresivos (Kudoh, Takahira, Katagai y Takazawa, 2002).

6. 4. 7. Efectos adversos

Sistema nervioso central

La ketamina es un importante vasodilatador cerebral. Se ha probado que, tras su administración, puede incrementar el flujo sanguíneo cerebral hasta un 60%. Por tal motivo, se ha recomendado evitar el uso de este fármaco en pacientes con patología intracraneal, debido al alto riesgo de aumento de la presión intracraneal (PIC). Sin embargo, se ha encontrado que, en pacientes con tumores intracraneales, aneurismas cerebrales y lesión cerebral traumática, la administración de ketamina durante la inducción no se asoció al aumento de la presión intracraneal, e incluso se registró en esta un descenso de leve a moderado (Himmelseher y Durieux, 2005).

La activación del receptor NMDA se ha descrito como un mecanismo de lesión durante la isquemia cerebral. Por consiguiente, se considera que la ketamina, por ser un antagonista de este receptor, puede tener cierto efecto neuroprotector durante la isquemia cerebral, pero esto aún no está completamente demostrado (Nagels et ál., 2004).

En ocasiones, luego de la administración de ketamina se pueden observar movimientos de tipo mioclónico o actividad de tipo convulsivo. No obstante, en el electroencefalograma no se observan cambios de tipo epileptiforme y, de hecho, se considera que este medicamento tiene propiedades anticonvulsivantes (Stoelting y Hillier, 2006; Grathwohl et ál., 2008).

Cuando se utiliza junto con propofol en pacientes sin alteraciones neurológicas importantes, se ha demostrado que no altera la velocidad del flujo sanguíneo cerebral ni la respuesta de los vasos sanguíneos cerebrales a la presión arterial de dióxido de carbono (Pa de CO₂) (Sakai et ál., 2000).

Sistema cardiovascular

La ketamina es única en cuanto a sus efectos cardiovasculares, si se compara con otros anestésicos intravenosos, pues estimula el sistema cardiovascular y por lo general aumenta la frecuencia cardíaca, la presión arterial y el gasto cardíaco. Esto se asocia a un aumento del trabajo y consumo miocárdico de oxígeno.

También, se ha observado un aumento de las resistencias vasculares pulmonares cuando se administra a pacientes en quienes ya se encuentra aumentada la presión en la arteria pulmonar (Laurence, Brunton, Lazo y Parker, 2007).

Estos cambios cardiovasculares se producen independientemente de la dosis utilizada y suelen observarse cambios menores al usar dosis subsecuentes, e incluso se pueden presentar cambios opuestos a los observados durante la inducción.

El mecanismo por el cual ocurren estos efectos no es bien conocido. Se cree que se produce en el nivel central, quizás actuando sobre los receptores NMDA en el núcleo del tracto solitario, lo cual probablemente disminuye la función de los barorreceptores.

Este medicamento produce liberación de noradrenalina por parte de las neuronas simpáticas. En el nivel periférico, inhibe la captación intraneuronal de catecolaminas y la captación extraneuronal de noradrenalina. In vitro, se ha demostrado que tiene un efecto depresor del miocardio, pero esto se ve superado por la respuesta simpática central desencadenada por la ketamina (Miller, 2005).

Se han utilizado diferentes estrategias con el fin de disminuir o atenuar estos efectos hemodinámicos, como usar antagonistas alfa y beta adrenérgicos, vasodilatadores, clonidina, barbitúricos, droperidol, anestésicos inhalatorios y

benzodiazepinas, de los cuales estas últimas han demostrado una mayor utilidad para este fin (Deng, Xiao, Luo, Tang y Xu, 2001; Miller, 2005).

Sistema respiratorio

La depresión respiratoria posterior a la administración de ketamina es inusual. Cuando se presenta, por lo general se asocia a dosis altas de esta o a la administración simultánea de otros fármacos, como las benzodiazepinas y los opioides. Si se presenta, suele coincidir con el pico de acción de la ketamina, es decir, uno o dos minutos después de administrarla por vía intravenosa.

Produce además relajación del músculo liso bronquial, esto gracias a su acción simpaticomimética. Debido a esta acción broncodilatadora, se recomienda como fármaco inductor en pacientes conocidos asmáticos, y también se ha utilizado en el tratamiento del broncoespasmo sin respuesta a la terapia usual (Green y Krauss, 2004).

La hipersalivación ocurre sobre todo en niños, y se puede asociar a obstrucción de la vía respiratoria alta y complicarse con la aparición de laringoespasmo. La administración de atropina junto con la ketamina ha demostrado disminuir esta complicación en forma significativa (Heinz, Geelhoed, Wee y Pascoe, 2006).

Reacciones psiquiátricas

La objetivación y descripción de los diferentes signos y síntomas mentales siempre ha sido un reto para el clínico. Así, en el siglo XIX nace la fenomenología, la cual integra los datos clínicos dentro de diferentes síndromes clínicos, sin entrar en consideraciones teóricas sobre sus posibles causas. La observación directa del paciente y su comportamiento se convierte en la clave para identificar precisamente estos signos y síntomas mentales y determinar el trastorno que padece el paciente (Vélez, Rojas, Borrero, Restrepo, Toro y Yepes, 2004).

Al finalizar el examen mental del paciente, se pueden determinar cualquiera de los siguientes trastornos (Vélez, Rojas, Borrero, Restrepo, Toro y Yepes, 2004):

- 1- Conducta motora y actitud
 - a- cuantitativos
 - b- cualitativos
- 2- Conciencia
- 3- Orientación
- 4- Atención
- 5- Senso-perceptivos
- 6- Memoria
- 7- Pensamiento
- 8- Contenido
- 9- Expresión
- 10- Afectividad
- 11- Inteligencia
- 12- Juicio, introspección y prospección

Las reacciones psicológicas asociadas al uso de ketamina se han llamado reacciones de emergencia. Generalmente se observan en la primera hora de la recuperación, pero pueden aparecer hasta veinticuatro horas después. Estas consisten en trastornos senso-perceptivos, como sueños reales; experiencias extracorpóreas, como flotar fuera del cuerpo; alucinaciones y trastornos cuantitativos de la conducta motora y de la actitud, tales como excitación, confusión, euforia y miedo. Estas reacciones desaparecen en el transcurso de una o varias horas (Miller, 2005).

Los dos principales trastornos senso-perceptivos son las ilusiones y alucinaciones. Las ilusiones se definen como percepciones deformadas de objetos materiales; un ejemplo de esto sería cuando un paciente cree ver los rostros de las enfermeras como si fueran máscaras enrojecidas, y sus uniformes totalmente llenos de

sangre. Las alucinaciones, por su parte, se definen como percepciones sensoriales falsas de algo que no está presente, y pueden ser de varios tipos (Goldman, 2001, Cohen, 2006):

- 1- Auditivas (percepciones falsas de sonidos)
- 2- Gustativas (sabores mal identificados)
- 3- Olfativas (percepciones erróneas de olores)
- 4- Táctiles (sensaciones falsas de tacto)
- 5- Visuales (percepciones falsas con los ojos abiertos en un ambiente iluminado)
- 6- Somáticas (sensaciones equivocadas de algo que está ocurriendo en el cuerpo)

Los trastornos cuantitativos de la conducta motora y la actitud incluyen la excitación motora (agitación), la cual se caracteriza por el aumento en la frecuencia e intensidad de todos los movimientos (Vélez, Rojas, Borrero, Restrepo, Toro y Yepes, 2004).

La incidencia de estas complicaciones oscila entre 3-5%, pero puede variar mucho e incluso llegar al 100%. Los factores de riesgo asociados a la aparición de estas complicaciones son: edad mayor de dieciséis años, dosis mayor de 2 mg /kg, sexo femenino, pacientes con trastornos de personalidad y fármacos utilizados junto con la ketamina, como la atropina y el droperidol (Aldrete, 2007).

La administración de los isómeros R(-) y S(+) de ketamina por separado, ha demostrado disminuir la incidencia de estos efectos adversos, comparado con la administración de la mezcla racémica de ketamina. La menor incidencia de eventos adversos ocurre con el isómero S(+) (Pfenninger, Durieux y Himmelseher, 2002).

Estas reacciones posiblemente se producen por la depresión inducida en los núcleos de transmisión auditiva y visual, además de la inhibición de la coordinación entre el tálamo y el sistema límbico en el nivel cerebral. De ahí la mala percepción o mala interpretación de los estímulos auditivos y visuales (Stoelting y Hillier, 2006; Sprenger et ál., 2006).

Se han utilizado muchos medicamentos para reducir la incidencia de estos efectos. Las benzodiazepinas, como el midazolam, son las más eficaces para este fin (Miller, 2005). Sin embargo, en los últimos años algunos estudios han demostrado que la administración profiláctica de este medicamento no disminuye la incidencia de reacciones psicológicas asociadas al uso de ketamina; más aun, aumentan el riesgo de depresión respiratoria y el tiempo de recuperación, lo cual paradójicamente pareciera aumentar la incidencia de este tipo de efecto adverso (Mace, 2008).

6. 4. 8. Ketamina en situaciones especiales

Ketamina y embarazo

De acuerdo con los criterios usados por la FDA, la ketamina se considera categoría B; es decir, estudios realizados en animales no han demostrado un riesgo fetal, pero no se han efectuado estos estudios en humanos. Los estudios en animales han descubierto ciertos riesgos que no se confirmaron en estudios de control humanos (Aldrete, 2007).

Una vez administrada, cruza rápidamente la placenta hacia el feto. Aumenta el tono uterino, la frecuencia y la amplitud de las contracciones uterinas cuando se administra durante la labor de parto, además de aumentar la presión arterial materna. Si bien es cierto cuando se emplea en dosis altas justo antes del nacimiento se ha asociado a depresión neonatal, su incidencia es mucho más baja

si se compara con otros anestésicos. No se le conoce efecto teratogénico alguno (Cappell, 2006).

Ketamina y anestesia neuroaxial

El uso de ketamina espinal no está indicado, debido a la neurotoxicidad que produce su agente conservador: el clorobencetonio; pero si se usa libre de este, sí se puede utilizar, en especial en el tratamiento del dolor secundario a cáncer.

La ketamina epidural se emplea generalmente combinada con algún anestésico local u opioide, para el tratamiento del dolor posoperatorio, dolor crónico y dolor por cáncer. La dosis recomendada es de 20–50 mg. Al utilizarse por esta vía, puede asociarse a taquicardia e hipertensión severa, por lo cual esta contraindicado su uso en pacientes con hipertensión severa no controlada, preclampsia e hipertiroidismo no controlado (Marrón-Peña, 2007).

A pesar de lo anterior, la conducta más recomendada y con la cual se obtienen los mejores resultados al tratar el dolor posoperatorio, consiste en la administración de algún opioide y/o anestésico local por vía epidural junto con ketamina por vía intravenosa (Karmaz, Kaya, Karaman, Turhanoglu y Ozyilmaz, 2003).

Ketamina y dolor refractario

El dolor refractario a opioides por cáncer y/o posoperatorio es un problema de difícil manejo. Recientemente se han usado efectivamente para su manejo dosis bajas de ketamina (250 µg/kg) junto con opioides. Esto permite disminuir hasta un 50% la dosis necesaria de estos últimos, con resultados satisfactorios (Vargas, Salas, 2006).

7 – Resultados

El presente estudio se realizó en la Unidad Nacional de Quemados del Hospital San Juan de Dios, durante junio, julio y agosto del 2009. Se captó un total de 46 pacientes que se sometieron a algún procedimiento bajo sedación con el uso de ketamina, sola o asociada a otros medicamentos. A continuación se presentan los resultados obtenidos.

En el cuadro #2 se ordenaron por edad los pacientes captados en el estudio. Se observa que la mayoría de pacientes se encuentra entre los 21 y los 30 años de edad. El menor número de pacientes corresponde a aquellos que se encuentran entre los 51 y los 60 años de edad.

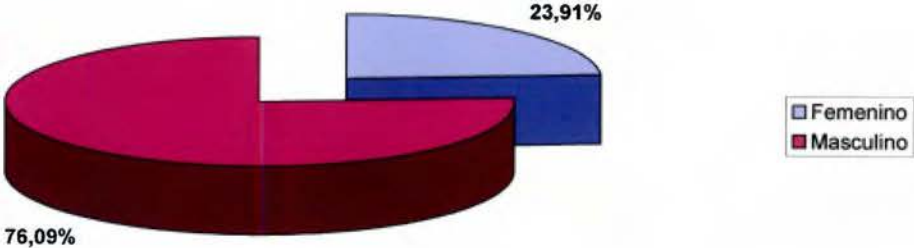
Cuadro # 2. Distribución de pacientes según edad
Hospital San Juan de Dios
Unidad de Quemados
Junio – agosto de 2009

Edad	Frecuencia	Porcentaje
21 - 30	17	37,0
31 – 40	9	19,6
41 – 50	10	21,7
51 – 60	4	8,7
mayor de 60	6	13,0
Total	46	100,0

Fuente: Hoja de recolección de datos

Del total de 46 pacientes, 35 fueron del sexo masculino y 11 del sexo femenino.

Fig # 3. Distribución porcentual de pacientes según sexo
Hospital San Juan de Dios
Unidad de Quemados
Junio – agosto de 2009



Fuente: Hoja de recolección de datos

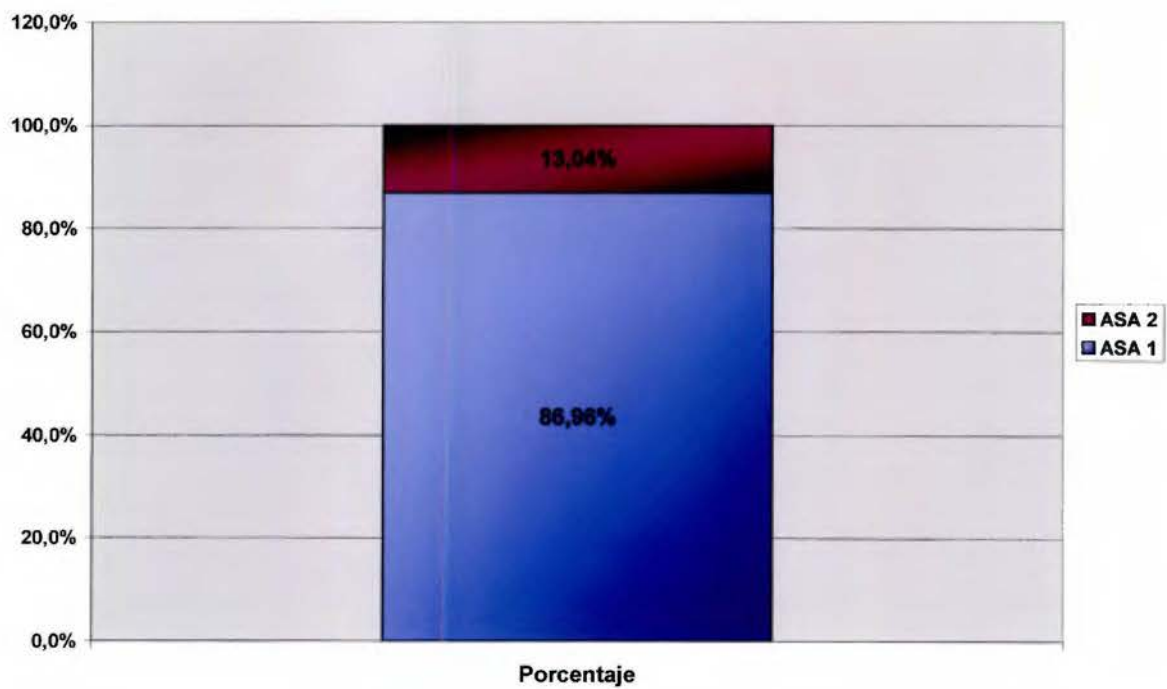
Al dividir a los pacientes captados según la clasificación del estado físico ASA, cuarenta de ellos están dentro del grupo ASA I y seis se clasificaron como ASA II.

Fig # 4. Distribución porcentual de pacientes según clasificación de estado físico ASA

Hospital San Juan de Dios

Unidad de Quemados

Junio – agosto de 2009



Fuente: Hoja de recolección de datos

En el siguiente cuadro se detallan los medicamentos administrados junto con ketamina al realizar los procedimientos bajo sedación en la Unidad de Quemados del Hospital San Juan de Dios. Además, se registra el número de veces que se usó cada combinación de medicamentos.

La combinación más utilizada fue la de midazolam, propofol y ketamina, la cual se empleó en 21 de los 46 casos. Las menos utilizadas fueron las que asociaban solamente midazolam o propofol a la ketamina.

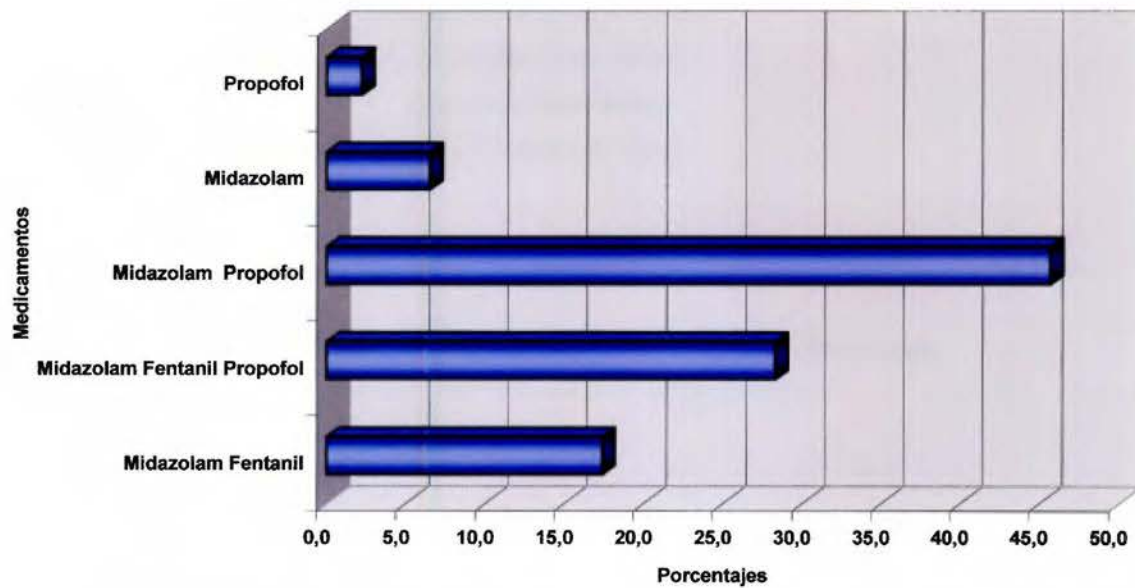
El medicamento más usado fue el midazolam, pues se utilizó en 45 pacientes; en segundo lugar el propofol, en 35; y en tercer lugar el fentanil, administrado a 21 personas.

Cuadro # 3. Medicamentos utilizados junto con ketamina para realizar procedimientos bajo sedación
Hospital San Juan de Dios
Unidad de Quemados
Junio – agosto de 2009

Medicamentos combinados con ketamina	Frecuencia	Porcentaje
Midazolam-Fentanil	8	17,4
Midazolam-Fentanil-Propofol	13	28,3
Midazolam-Propofol	21	45,7
Midazolam	3	6,5
Propofol	1	2,2
Total	46	100

Fuente: Hoja de recolección de datos

Fig. # 5. Medicamentos utilizados junto con ketamina para realizar procedimientos bajo sedación
Hospital San Juan de Dios
Unidad de Quemados
Junio – agosto de 2009



Fuente: Hoja de recolección de datos

La combinación más utilizada fue la de midazolam-propofol-ketamina, por cuanto se usó en más del 40% de los procedimientos. La combinación menos empleada fue la de ketamina más propofol, utilizada en menos del 5% de los casos.

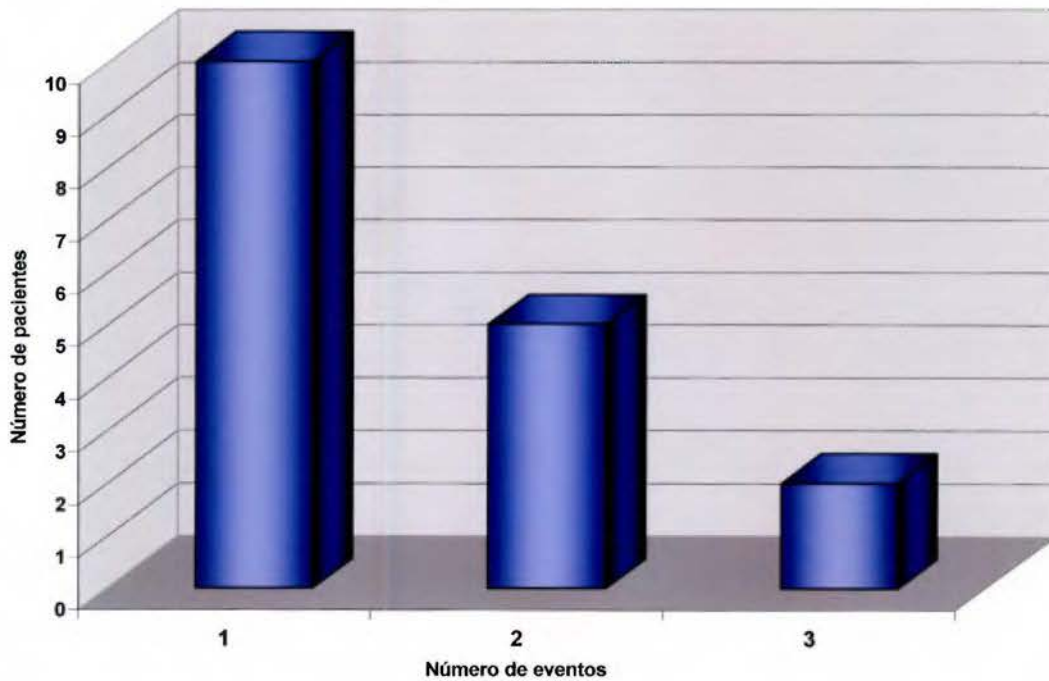
El cuadro #4 indica el número de pacientes que tuvieron uno o más efectos adversos. Del total de pacientes que mostraron algún efecto, el 58,8% presentó solo uno, el 29,4% asoció dos y solamente un 11,8% manifestó tres efectos adversos asociados al uso de ketamina.

Cuadro # 4. Número de pacientes que presentaron uno o más efectos adversos asociados al uso de ketamina
Hospital San Juan de Dios
Unidad de Quemados
Junio – agosto de 2009

Número eventos	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje
1	10	21,7	58,8
2	5	10,9	29,4
3	2	4,3	11,8
Total	17	37,0	100
No evento	29	63,0	
Total	46	100	

Fuente: Hoja de recolección de datos

Fig. # 6. Número de pacientes que presentaron uno o más efectos adversos asociados al uso de ketamina
Hospital San Juan de Dios
Unidad de Quemados
Junio – agosto de 2009



Fuente: Hoja de recolección de datos

La mayoría de pacientes presentaron únicamente un efecto adverso asociado al uso de ketamina. Solo dos pacientes tuvieron tres efectos simultáneamente después de la administración de la ketamina.

En el cuadro #5 siguiente, se dividieron los efectos adversos de acuerdo con la edad del paciente. La mayoría de efectos adversos ocurrieron en los pacientes con edades entre los 21 y los 30 años. El menor número de efectos adversos se presentaron en las personas mayores de 51 años.

Cuadro #5. Presencia de efectos adversos asociados a la edad
Hospital San Juan de Dios
Unidad de Quemados
Junio – agosto de 2009

Edad	Presentó evento adverso		Total
	Sí	No	
21 – 30	6	11	17
31 – 40	4	5	9
41 – 50	5	5	10
51 – 60	1	3	4
mayor de 60	1	5	6
Total	17	29	46

P= 0,69

Fuente: Hoja de recolección de datos

Un total de diecisiete personas presentaron uno o más efectos adversos. De estos, la mayoría ocurrió en los pacientes del sexo masculino. Solo dos pacientes femeninas mostraron efectos adversos. Este dato difiere de la literatura mundial, en la cual se menciona el sexo femenino como un factor de riesgo para la aparición de este tipo de efectos.

Cuadro #6. Presencia de efectos adversos asociados al sexo del paciente
 Hospital San Juan de Dios
 Unidad de Quemados
 Junio – agosto de 2009

Sexo	Presentó evento adverso		Total
	Sí	No	
Femenino	2	9	11
Masculino	15	20	35
Total	17	29	46

P = 0,14

Fuente: Hoja de recolección de datos

De acuerdo con la clasificación del estado físico según ASA, de los diecisiete pacientes que presentaron algún efecto adverso, quince eran ASA I y dos ASA II.

Cuadro #7. Presencia de efectos adversos asociados a la clasificación del estado físico según ASA
Hospital San Juan de Dios
Unidad de Quemados
Junio – agosto de 2009

ASA	Presentó evento adverso		Total
	Sí	No	
I	15	25	40
II	2	4	6
Total	17	29	46

P=0,84

Fuente: Hoja de recolección de datos

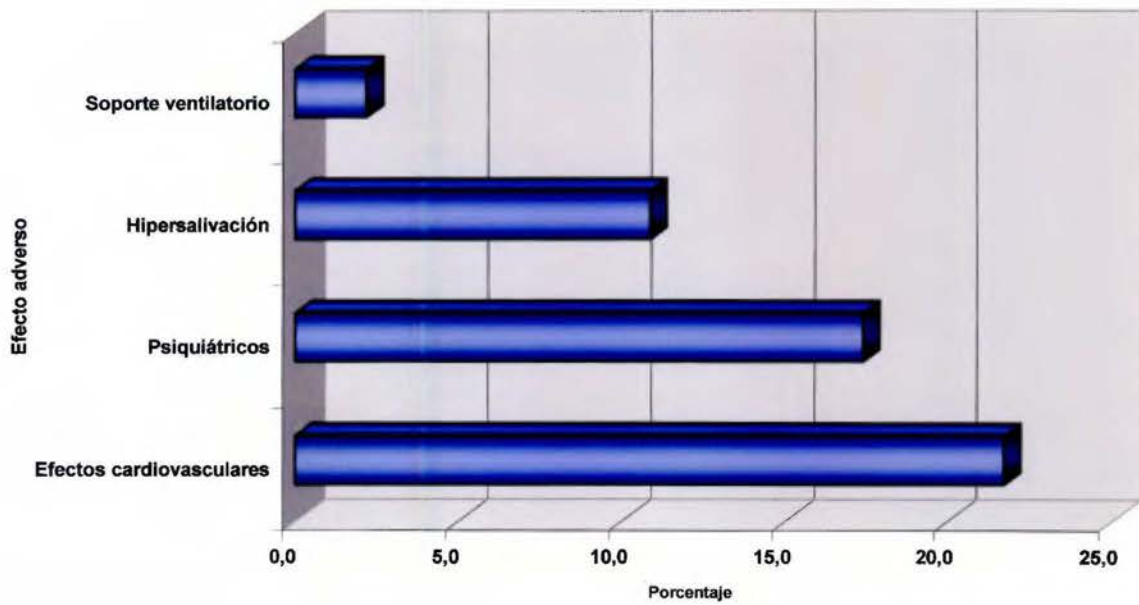
El cuadro #8 detalla los efectos adversos asociados al uso de ketamina. Para cada uno de ellos se indica la frecuencia de su aparición durante el estudio. Los cardiovasculares y los psiquiátricos se presentaron prácticamente con la misma frecuencia. La hipersalivación se observó en cinco pacientes, y solo uno requirió soporte ventilatorio.

Cuadro #8. Tipo y número de efecto adverso asociado al uso de ketamina
Hospital San Juan de Dios
Unidad de Quemados
Junio – agosto de 2009

Efecto adverso	Frecuencia
Efectos cardiovasculares	10
Hipersalivación	5
Soporte ventilatorio	1
Psiquiátricos	8

Fuente: Hoja de recolección de datos

Fig. #7. Tipo y porcentaje de efectos adversos asociados al uso de ketamina
Hospital San Juan de Dios
Unidad de Quemados
Junio – agosto de 2009

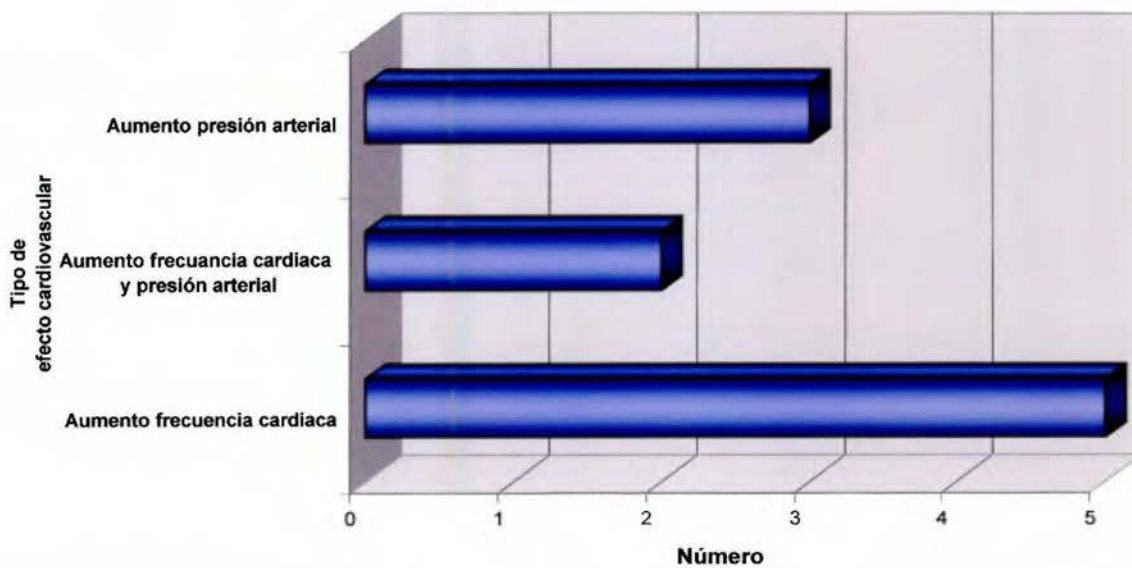


Fuente: Hoja de recolección de datos

Los efectos adversos de tipo cardiovascular se manifestaron con mayor frecuencia. En segundo lugar se presentaron los de tipo psiquiátrico. El soporte ventilatorio fue el menos frecuente, y fue necesario solo en el 2,2% de los casos captados.

Como se aprecia en la siguiente figura, el efecto adverso cardiovascular más frecuente fue el aumento de la frecuencia cardíaca en forma aislada. En segundo lugar, en tres pacientes aumentó solo la presión arterial. Finalmente, en dos pacientes aumentó tanto la presión arterial como la frecuencia cardíaca.

Fig. #8. Número y tipo de efectos cardiovasculares asociados al uso de ketamina
Hospital San Juan de Dios
Unidad de Quemados
Junio – agosto de 2009



Fuente: Hoja de recolección de datos

En total, ocho pacientes tuvieron algún efecto adverso psiquiátrico la administración de ketamina. El tipo más frecuente fue el de las alucinaciones, las cuales se observaron en cuatro ocasiones. Dos pacientes presentaron agitación; un paciente, pesadillas; y otro manifestó agitación junto con alucinaciones.

Cuadro #9. Número y tipo de efectos psiquiátricos asociado al uso de ketamina
Hospital San Juan de Dios
Unidad de Quemados
Junio – agosto de 2009

Tipo de efecto psiquiátrico	Número	Porcentaje
Agitación y alucinaciones	1	12,5
Agitación	2	25,0
Pesadillas	1	12,5
Alucinaciones	4	50,0
Total	8	100,0

Fuente: Hoja de recolección de datos

En el siguiente cuadro se asocia la aparición de efectos adversos con la combinación de medicamentos administrados junto con ketamina durante el procedimiento.

Como se observa, las combinaciones con fentanil se asociaron a una mayor aparición de efectos no deseados de tipo psiquiátrico y cardiovascular. El único paciente que requirió soporte ventilatorio recibió midazolam y fentanil junto con la ketamina. La combinación de propofol y ketamina fue la única combinación que no se asoció a ningún efecto adverso.

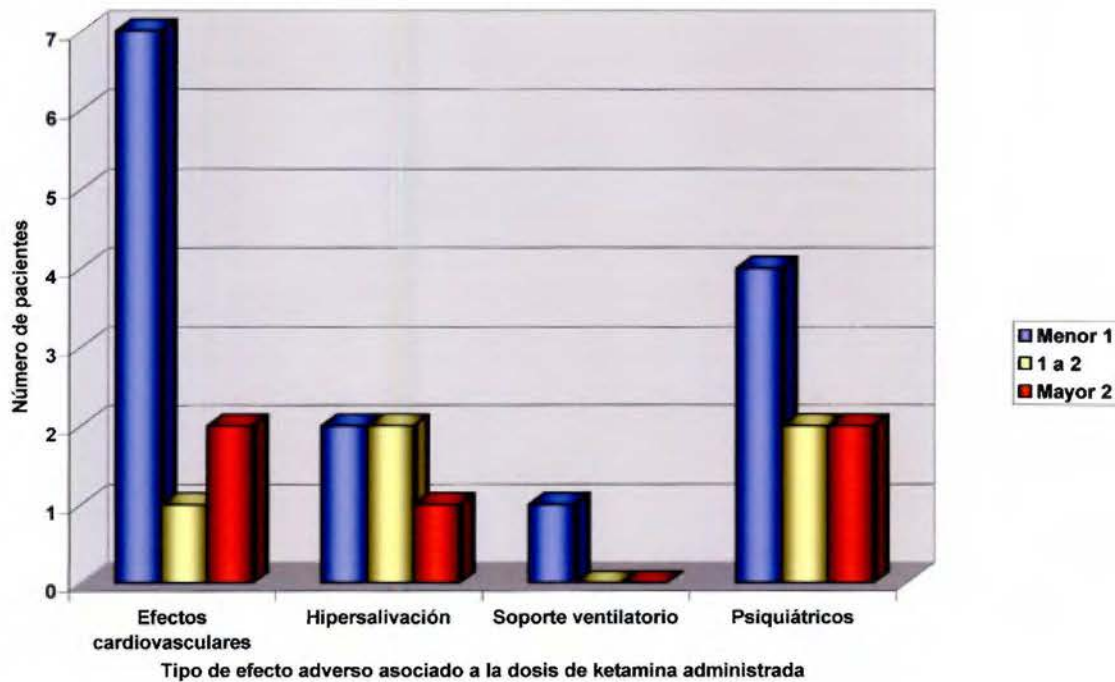
Analizando la p para cada uno de los efectos adversos, se puede decir que los psiquiátricos son los únicos asociados a la mezcla de medicamentos en forma estadísticamente significativa, con una p de 0,006.

Cuadro #10. Número de efectos adversos asociado al uso de ketamina
 junto con uno o más medicamentos
 Hospital San Juan de Dios
 Unidad de Quemados
 Junio – agosto de 2009

Medicamentos combinados con Ketamina	Efectos cardiovasculares P=0,8	Hipersalivación P=0,52	Soporte ventilatorio P=0,3	Psiquiátricos P=0,006
Midazolam-Fentanil	1	2	1	5
Midazolam-Fentanil-Propofol	4	2		2
Midazolam-Propofol	4	1		1
Midazolam	1	0		0
Propofol	0	0		0
Total	10	5	1	8

Fuente: Hoja de recolección de datos

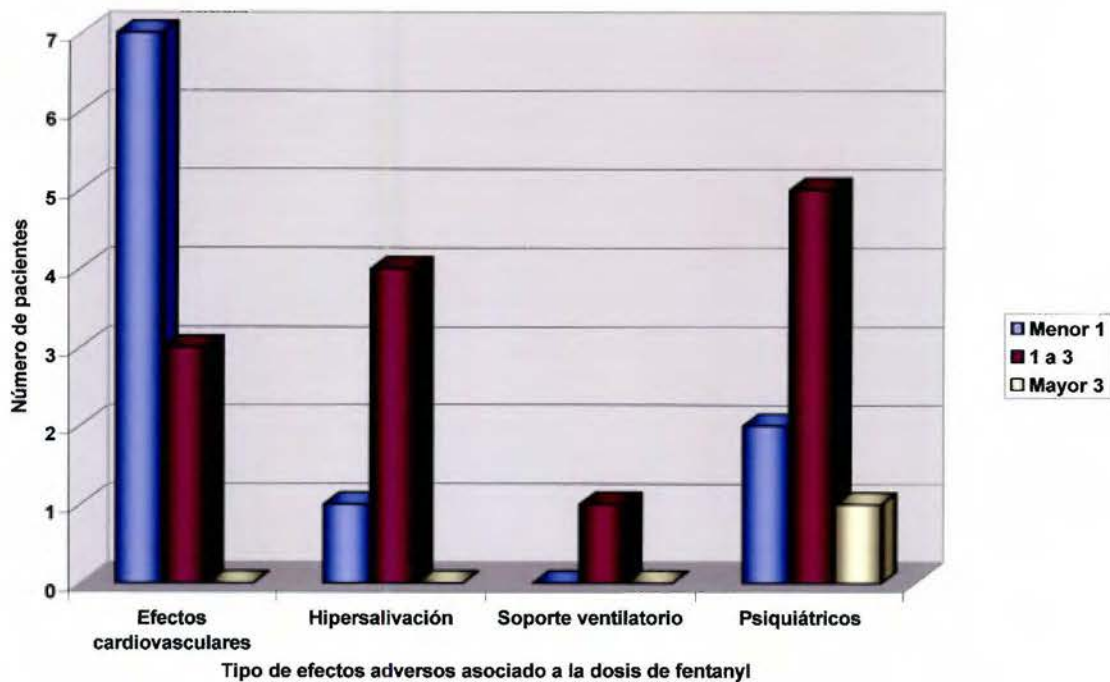
Fig. #9. Número y tipo de efectos adversos asociados a la dosis (mg/Kg) de ketamina utilizada
 Hospital San Juan de Dios
 Unidad de Quemados
 Junio – agosto de 2009



Fuente: Hoja de recolección de datos

Como se desprende de este gráfico, la mayoría de efectos adversos se presentó en los pacientes que recibieron ketamina en dosis menores de 1 mg/kg de peso.

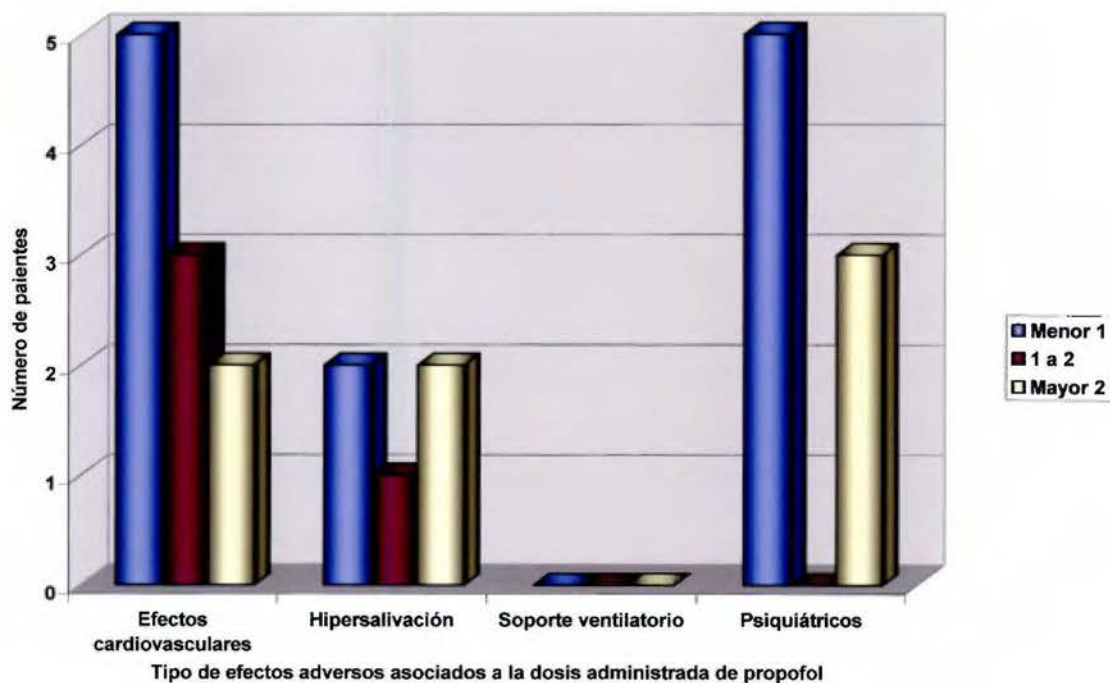
Fig. #10. Número y tipo de efectos adversos asociados a la dosis ($\mu\text{g}/\text{Kg}$) de fentanil utilizada
 Hospital San Juan de Dios
 Unidad de Quemados
 Junio – agosto de 2009



Fuente: Hoja de recolección de datos

La mayoría de efectos adversos se asoció a la administración de fentanil en dosis de 1-3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso. Solo los efectos cardiovasculares se asociaron a dosis menores de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso.

Fig. #11. Número y tipo de efectos adversos asociados a la dosis (mg/kg) de propofol utilizada
 Hospital San Juan de Dios
 Unidad de Quemados
 Junio – agosto de 2009



Fuente: Hoja de recolección de datos

Los efectos adversos se presentaron en mayor número cuando se administró propofol en dosis menores de 1 mg/kg de peso, especialmente los cardiovasculares y los psiquiátricos.

Del total de 46 pacientes que recibieron ketamina, a 45 se les administró también midazolam. La dosis utilizada en todos los pacientes fue en promedio de 0,03 mg/kg. Por ese motivo, no se dividió la aparición de efectos secundarios de acuerdo con la dosis de midazolam empleada. Solamente a un paciente no se le administró midazolam; este paciente no presentó efectos adversos asociados a la administración de ketamina.

Cuadro #11. Número y tipo de efectos adversos asociados al uso o no de midazolam
 Hospital San Juan de Dios
 Unidad de Quemados
 Junio – agosto de 2009

Midazolam (mg/kg)	Efectos cardiovasculares	Hipersalivación	Soporte ventilatorio	Psiquiátricos	Total
Sí	10	5	1	8	45
No	0	0			1
Total	10	5	1	8	46

Fuente: Hoja de recolección de datos

8 – Discusión

Caracterización de la población

Se captó un total de 46 pacientes a los cuales se les practicó algún procedimiento bajo sedación en la Unidad de Quemados del Hospital San Juan de Dios. Al ordenarlos por edad, la mayoría de ellos se ubica entre los 21 y los 30 años, y el número de pacientes tiende a disminuir a medida que aumenta la edad. Una posible explicación de este comportamiento puede ser que muchos de los pacientes de la Unidad presentan quemaduras como producto de accidentes laborales y accidentes de tránsito, que son más comunes precisamente en este grupo de edad y tienden a disminuir conforme aumenta la edad.

Sin embargo, el número de efectos secundarios no fue estadísticamente mayor o menor en ningún grupo de edad. Esto podría deberse a que todos los pacientes eran mayores de dieciocho años, y la menor incidencia de efectos secundarios, en especial los de tipo psiquiátrico, está descrita en los menores de quince años (Green y Sherwin, 2005).

La distribución de pacientes captados según sexo, indica que tres cuartas partes de la muestra correspondieron a hombres y una cuarta parte a mujeres, lo cual también podría obedecer a las razones expuestas anteriormente.

En cuanto a la distribución de acuerdo con el estado físico según ASA, la mayor parte de pacientes pertenecen al grupo ASA 1. Es importante recordar que los grupos IV y V se consideraban como criterios de exclusión para participar en el estudio.

En términos estadísticos, la incidencia de efectos secundarios no fue significativamente importante para ningún sexo ni grupo de clasificación según ASA. Si bien en la literatura se cita el sexo femenino como un factor de riesgo

para la aparición de efectos secundarios asociados a la ketamina (Green y Sherwin, 2005), en este estudio no se pudo demostrar. Esto se puede deber al hecho de que la mayoría de pacientes captados en el estudio fueron del sexo masculino.

Medicamentos utilizados en forma simultánea con Ketamina

Al analizar los medicamentos empleados, se observa que en la mayoría de los casos se utilizaron dos o más medicamentos además de la ketamina. Las combinaciones más utilizadas fueron:

- ketamina-midazolam-propofol
- ketamina-midazolam-fentanil-propofol
- ketamina-midazolam-fentanil

Tradicionalmente, la administración de benzodiacepinas como el midazolam se ha recomendado al realizar procedimientos en los cuales se administrará ketamina, con el fin de disminuir los efectos secundarios de tipo psiquiátrico, conocidos también como reacciones de emergencia (Green y Sherwin, 2005).

En 45 de 46 casos se utilizó midazolam para realizar el procedimiento. Cabe destacar que, en el caso en el cual no se usó, no se presentó ningún efecto adverso, a pesar de ser una paciente del sexo femenino (factor de riesgo para la aparición de efectos adversos de tipo psiquiátrico). Esto pareciera coincidir con la literatura, que en la actualidad cuestiona la eficacia de esta práctica en forma profiláctica cuando se emplea ketamina. Lo que sí está claro es que su administración sí está indicada en el tratamiento de las reacciones de emergencia, cuando estas se presentan. En los casos en que se usó, la dosis utilizada en todos los pacientes fue muy similar, en promedio 0,05 mg/kg.

El propofol, por carecer de propiedades analgésicas, no es un buen agente para realizar procedimientos muy dolorosos, tales como las curaciones de pacientes quemados. Esto se debe a que se requieren dosis muy altas del medicamento, lo cual se asocia a una mayor incidencia de efectos adversos, como la depresión respiratoria.

Al utilizarlo junto con ketamina, se pueden reducir las dosis necesarias de ambos medicamentos y, por lo tanto, la incidencia de efectos adversos (Strayer y Nelson, 2008). Se usó en 34 pacientes en total, en combinación con otros medicamentos. No se observó que su uso ni la dosis empleada se asociara a una mayor incidencia de efectos adversos. De hecho, el efecto adverso más asociado al propofol es la depresión respiratoria y, por consiguiente, la necesidad de soporte ventilatorio. Sin embargo, esta no se observó en el presente estudio, ya que ningún paciente presentó depresión respiratoria severa asociada al uso de este fármaco. En un paciente se utilizó la combinación ketamina más propofol, y es importante destacar que no manifestó ningún efecto secundario atribuible a la administración de ketamina, pese a que no se le administró midazolam ni otra benzodiazepina.

Esto respalda la utilización del *ketofol* (mezcla de ketamina y propofol), que en los últimos años ha ido en aumento, en especial en los servicios de emergencia, precisamente por la baja incidencia de efectos adversos asociados a su uso. El *ketofol* se prepara con una relación de 1:1; por lo general, 10 mg de propofol se mezclan con 10 mg de ketamina en una jeringa de 20 cc (Willman y Andolfatto, 2007). Otra ventaja de esta combinación es que permite disminuir los requerimientos de opioides necesarios al realizar procedimientos muy dolorosos bajo sedación y, por ende, los efectos secundarios al uso de estos (Badrinath et al., 2000).

El Fentanil se ha utilizado tradicionalmente para este tipo de procedimientos, pero es el medicamento que se relaciona con más complicaciones, en particular cuando

se asocia con midazolam (Strayer y Nelson, 2008). El fentanil se usó en ocho pacientes, en combinación con ketamina y midazolam. En trece casos se asoció con propofol. En total, se empleó en 21 pacientes. Se observó que la aparición de efectos adversos de tipo psiquiátrico se asoció en forma estadísticamente importante ($p= 0,006$) con las combinaciones de medicamentos en las que se incluía el fentanil.

Así mismo, la necesidad de soporte ventilatorio se presentó solo en un paciente, en quien se había utilizado fentanil, midazolam y ketamina para realizarle la sedación. En este paciente no se usó propofol. Otro efecto adverso asociado al fentanil en forma estadísticamente relevante ($p=0,038$) fue la hipersalivación; de los cinco casos que la presentaron, cuatro habían recibido fentanil.

Efectos adversos asociados a la administración de ketamina

Del total de pacientes, diecisiete tuvieron algún efecto secundario asociado al uso de ketamina, lo cual corresponde a 37% (I.C. 95%: 21,9–52). De estas, diez personas manifestaron solamente un efecto, cinco presentaron dos, y en tres personas se observaron tres efectos. De todos los pacientes, el 63% no presentó ningún efecto adverso asociado a la aplicación de ketamina.

Los efectos secundarios presentados con mayor frecuencia fueron los cardiovasculares, con una incidencia de 21,7% (I.C. 95%: 8,7-34,7); en segundo lugar los psiquiátricos, con 17,4% (I.C. 95%: 5,3-29,4); en tercer lugar la hipersalivación, con 10,9% (I.C. 95%: 3,6-23,6); y en cuarto lugar la necesidad de soporte ventilatorio, con 2,2% (I.C. 95%: 0,05-11,5).

Estos datos coinciden con la literatura, la cual reporta una incidencia de efectos adversos entre 10-20%; sin embargo, la incidencia de efectos adversos psiquiátricos puede llegar hasta 76% en algunos estudios. La incidencia de apnea

severa y la necesidad de soporte ventilatorio se reportan como el efecto menos frecuente asociado a la ketamina (Strayer y Nelson, 2008).

Los efectos cardiovasculares se clasificaron en tres grupos:

- aumento de la frecuencia cardiaca
- aumento de la presión arterial
- aumento de frecuencia cardiaca y presión arterial

El aumento de la frecuencia cardiaca fue el más común dentro de este grupo, ya que representó el 50% de los efectos cardiovasculares. Los otros dos grupos mostraron una incidencia similar, en promedio 25%.

Es importante señalar que la mayor incidencia de efectos adversos de tipo cardiovascular se observó en los pacientes que habían recibido dosis menores de 1 mg/kg de ketamina y propofol y menos de 1 µg/kg de fentanil. Analizando lo anterior, se puede pensar que la alta incidencia de estos efectos podría deberse a superficialidad anestésica; pero es importante recordar que las tomas, tanto de la presión arterial como de la frecuencia cardíaca, al inicio y a los tres minutos después de la administración de los medicamentos, se realizó sin estímulo quirúrgico, por lo cual la superficialidad anestésica no pareciera ser una posible causa de este hallazgo.

Este hallazgo tampoco coincide con la mayoría de estudios que reportan la aparición de efectos adversos asociados a la ketamina en dosis promedio de 1,5 mg/Kg (Green y Sherwin, 2005). La posible explicación de este hecho podría ser que las dosis utilizadas de fentanil y propofol no fueron suficientes para anular o disminuir el estímulo cardiovascular asociado a la administración de ketamina.

La incidencia de efectos adversos de tipo psiquiátrico fue de 17,4% (I.C. 95%: 5,3-29,4), lo cual está dentro del rango reportado en la literatura mundial para este tipo de efectos. La incidencia reportada está entre 10–20% (Strayer y Nelson, 2008).

Estos efectos se clasifican en cuatro grupos:

- agitación
- pesadillas
- alucinaciones
- agitación más alucinaciones

Del total de pacientes que mostraron algún efecto adverso de tipo psiquiátrico, el 50% presentó alucinaciones, y este es el efecto observado en mayor número. En segundo lugar se encuentran los pacientes que asociaron agitación. Solamente un paciente presentó pesadillas y otro manifestó agitación más alucinaciones. En todos los casos se había administrado ketamina más midazolam. El medicamento que más se asoció a la aparición de este tipo de efecto fue el fentanil, cuando se administró junto con midazolam y ketamina.

La hipersalivación ocurrió en el 10,9% (I.C. 95%: 3,6-23,6). De los cinco pacientes que la presentaron, cuatro habían recibido fentanil junto con midazolam y ketamina para el procedimiento, lo cual estadísticamente es relevante ($p=0,038$). Por lo tanto, podemos concluir que el uso de fentanil se asoció a una mayor incidencia de hipersalivación.

El soporte ventilatorio fue necesario únicamente en un paciente masculino de 62 años al cual se le administró midazolam (0,03 mg/kg), ketamina (0,77 mg/kg) y fentanil (2,22 mg/kg). Lo anterior podría deberse a la combinación de midazolam y fentanil, la cual, como se había comentado antes, se asocia a una alta incidencia de efectos adversos.

9 – Conclusiones

Al finalizar este estudio, podemos concluir lo siguiente:

1 – No se logró demostrar que la incidencia de efectos adversos secundarios a la administración de ketamina sea mayor en algún grupo de edad, sexo y/o clasificación del estado físico según ASA.

2 – El medicamento que más se administró junto con ketamina fue el midazolam, en segundo lugar el propofol y en tercer lugar el fentanil.

3 – El fentanil es el medicamento que, cuando se administra junto con ketamina y midazolam, se asocia a más efectos adversos de tipo cardiovascular y psiquiátrico.

4 – La incidencia de efectos adversos asociados a la administración de ketamina es de 37% (I.C. 95%: 21,9-52).

5 – Los efectos adversos de tipo cardiovascular son los más comunes. Dentro de este grupo, el aumento de la frecuencia cardiaca es el que más se presenta.

6 – Las alucinaciones son el efecto adverso de tipo psiquiátrico que se presenta con mayor frecuencia.

7 – La necesidad de soporte ventilatorio después de la administración de ketamina es muy baja.

10 – Recomendaciones

1 - Utilizar la ketamina para efectuar procedimientos muy dolorosos que requieren sedación, especialmente en aquellos pacientes con alto riesgo de presentar depresión respiratoria.

2 - Emplear con precaución el fentanil junto con ketamina y midazolam, ya que se asocia a un mayor riesgo de efectos adversos, como alucinaciones, hipersalivación y depresión respiratoria, cuando se usa para realizar procedimientos bajo sedación.

3 – Para estudios futuros:

a- Efectuarlos durante un período de tiempo mayor.

b- Contar con una mayor muestra de pacientes.

c- Contar con un número mayor de pacientes a los que no se les haya administrado alguna benzodiacepina.

d- Estudiar específicamente la combinación ketamina–propofol, que pareciera ser la combinación asociada con menos efectos adversos.

11 - Bibliografía

1. Aldrete J. **Farmacología para anesthesiólogos, intensivistas, emergenciólogos y medicina del dolor.** Primera edición. Rosario, Argentina: Corpus, 2007. pp. 143-149.
2. Avendaño C. **Introducción a la química farmacéutica.** Segunda edición. Madrid, España: Mc Graw-Hill Interamericana, 2001, pp. 349, 436.
3. Badrinath S, Avramov M, Shadrack M, Witt T, Ivankovich A. **The Use of a Ketamine-Propofol. Combination during Monitored Anesthesia Care.** *Anesth Analg* 2000; 90:858-62.
4. Barash P, Cullen B, Stoelting R. **Clinical Anesthesia.** 5th edition. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. pp. 344-346.
5. Bovill J, Howie M. **Clinical Pharmacology for Anaesthetists.** 1st edition. London, United Kingdom: WB Saunders, 1999. pp. 67-69.
6. Brunton L, Lazo J, Parker K. **Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica.** Undécima edición. México D. F, México: Mc Graw-Hill Interamericana Editores, 2007. pp. 351-352, 625.
7. Cappell M. **Sedation and Analgesia for Gastrointestinal Endoscopy during Pregnancy.** *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America – Volume 16, Issue 1 (January 2006).*
8. Crystal C, McArthur T, Harrison B. **Anesthetic and Procedural Sedation Techniques for Wound Management.** *Emergency Medicine Clinics of North America – Volume 25, Issue 1 (February 2007).*

9. Cohen B. **Psiquiatría. Teoría y práctica.** Primera edición. Madrid, España: Mc Graw-Hill Interamericana, 2006. Pp. 36-40.
10. Deng X, Xiao W, Luo M, Tang G, Xu K. **The Use of Midazolam and Small-Dose Ketamine for Sedation and Analgesia during Local Anesthesia.** *Anesth Analg* 2001; 93: 1174-7.
11. Edgar D, Brereton M. **ABC of Burns. Rehabilitation after Burn Injury.** *BMJ* volume 329 7 August 2004.
12. Edrich T, Friedrich A, Eitzchig H, Felbinger T. **Ketamine for Long-Term Sedation and Analgesia of a Burn Patient.** *Anesth Analg* 2004, 99:893-5.
13. Flórez J, Armijo J, Mediavilla A. **Farmacología humana.** Cuarta edición. México DF, México: Masson, 2004. p. 617.
14. González J, Loeb A, Reichard P, Irvine S. **Ketamine Inhibits Glutamate-N-Methyl-D-Aspartate, and Quisqualate- stimulated cGMP Production in Cultured Cerebral Neurons.** *Anesthesiology* 1995, 82: 205-13.
15. Goldman H. **Psiquiatría general.** Quinta edición. México DF, México: El Manual Moderno, 2001. pp. 133-136.
16. Grathwohl K. et al. **Total Intravenous Anesthesia including Ketamine versus Volatile Gas Anesthesia for Combat –related Operative Traumatic Brain Injury.** *Anesthesiology* – Volume 109, Issue 1 (July 2008).
17. Green S, Krauss B. **Clinical Practice Guideline for Emergency Department Ketamine Dissociative Sedation in Children.** *Ann Emerg Med.* 2004; 44: 460-471.

18. Green S, Sherwin T. **Incidence and severity of recovery agitation after ketamine sedation in young adults.** American Journal of Emergency Medicine (2005) 23, 142-144.
19. Haas D, Harper D. **Ketamine: A Review of its Pharmacologic Properties and Use in Ambulatory Anesthesia.** Anesth Prog 39: 61-68. 1992.
20. Hales R, Yudofsky S. **Tratado de psiquiatría clínica.** Cuarta edición. Barcelona, España: Masson, 2005, pp. 322-323.
21. Heinz P, Geelhoed G, Wee C, Pascoe E. **Is Atropine Needed with Ketamine Sedation? A Prospective, Randomised, Double Blind Study.** Emerg Med J 2006; 23: 206-209.
22. Herndon D. **Total Burn Care.** 3th edition. Philadelphia, USA: Saunders Elsevier, 2007. p. 808.
23. Hettiaratchy S, Dziewulski P. **ABC of Burns. Introduction.** BMJ volume 328 5 June 2004.
24. Himmelseher S, Durieux M. **Revising a Dogma: Ketamine for Patients with Neurological Injury?** Anesth Analg 2005; 101: 524-34.
25. Himmelseher S, Durieux M. **Ketamine for Perioperative Pain Management.** Anesthesiology 2005; 102: 211-220.
26. Hitner H, Nagle B. **Introducción a la farmacología.** Quinta edición. México DF, México: Mc Graw–Hill Interamericana, 2007. p. 188.

27. Hocking G, Cousins M. **Ketamine in Chronic Pain Management: An Evidence – Based Review.** *Anesth Analg* 2003; 97: 1730-9.
28. Irifune M, Sato T, Kamata Y et al. **Evidence for GABA Receptor Agonistic Properties of Ketamine: Convulsive and Anesthetic Behavioral Models in Mice.** *Anesth Analg* 2000; 91: 230-6.
29. Jáuregui L, Tamariz O, Zaragoza J. **Manual de anestesiología.** Primera edición. México DF, México: El Manual Moderno. 2001. p. 10.
30. Kalant H, Roschlau W. **Principios de farmacología médica.** Sexta edición. México DF, México: Oxford University Press, 2002: pp. 291-292.
31. Kararmaz A, Kaya S, Karaman H, Turhanoglu S, Ozyilmaz M. **Intraoperative Intravenous Ketamine in Combination with Epidural Analgesia: Postoperative Analgesia after Renal Surgery.** *Anesth Analg* 2003; 97: 1092-6.
32. Katzung B. **Farmacología básica y clínica.** Décima edición. México DF, México: El Manual Moderno, 2007. p. 421.
33. Kienbaum P, Heuter T, Pavlakovic G, Michel M, Peter J. **S(+)-Ketamine Increases Muscle Sympathetic Activity and Maintains the Neural Response to Hypotensive Challenges in Humans.** *Anesthesiology* – Volume 94, Issue 2 (February 2001).
34. Kissin I, Bright C, Bradley E. **The Effect of Ketamine on Opioid – Induced Acute Tolerance: Can It Explain Reduction of Opioid Consumption with Ketamine- Opioid Analgesic Combinations?** *Anesth Analg* 2000; 91:1483-8.

35. Kohrs R, Durieux M. **Ketamina: nuevos trucos de un antiguo fármaco.** Anesth Analg (ed esp) 1999; 1: 66-74.
36. Kudoh A, Takahira Y, Katagai H, Takazawa T. **Small- Dose Ketamine Improves the Post Operative State of Depressed Patients.** Anaesth Analg 2002; 95: 114-8.
37. Lankenau S, Clatts M. **Drug Injection Practices among High-Risk Youths: The First Shot of Ketamine.** J Urban Health. 2004 June; 81 (2): 232- 248.
38. Liu H, Hollmann M, Liu W, Hoenemann C, Durieux M. **Modulation of NMDA Receptor Function by Ketamine and Magnesium: Part I.** Anesth Analg 2001; 92: 1173-81.
39. López-Millán J, Sánchez-Blanco C. **Utilización de ketamina en el tratamiento del dolor agudo y crónico.** Rev. Soc. Esp. Dolor 1: 45-65, 2007.
40. Mace E. **Challenges and Advances in Intubation: Rapid Sequence Intubation.** Emergency Medicine Clinics of North America – Volume 26, Issue 4 (November 2008).
41. Marrón – Peña M. **Eventos adversos de la anestesia neuroaxial. ¿Qué hacer cuando se presentan?** Revista Mexicana de Anestesiología. Vol. 30 Supl. 1, abril 2007. pp. S357- S375.
42. Miller R. **Miller. Anestesia.** Sexta edición. Madrid, España: Elsevier, 2005. pp. 345-350.
43. Morgan E, Mikhail M, Murray M. **Anestesiología clínica. Cuarta edición.** México DF, México: Manual Moderno, 2006. pp. 191-194.

44. Nagels W et al. **Evaluation of the Neuroprotective Effects of S (+)-Ketamine During Open – Heart Surgery.** *Anaesth Analg* 2004; 98: 1595-1603.
45. Pfenninger E, Durieux M, Himmelseher S. **Cognitive Impairment after Small- dose Ketamine Isomers in Comparison to Equianalgesic Racemic Ketamine in Human Volunteers.** *Anesthesiology – Volume 96, Issue 2* (February 2002).
46. Rojas W, Camacho M. **Sedación. ¿Qué es? ¿Quién debe administrarla?** *Acta méd. costarric v. 46 n.º 22, San José, junio de 2004.*
47. Sakai K, Cho S, Fukusaki M, Shibata O, Sumikawa K. **The Effects of Propofol with and without Ketamine on Human Cerebral Blood Flow Velocity and CO₂ Response.** *Anesth Analg* 2000; 90: 377-82.
48. Sarton E, Teppema L, Olievier C et al. **The Involvement of the μ -Opioid Receptor in Ketamine-Induced Respiratory Depression and Antinociception.** *Anesth Analg* 2001; 93: 1495-1500.
49. Schweickert W, Kress J. **Strategies to optimize analgesia and sedation.** *Critical Care* 2008, Vol 12 (Suppl 3): S6 (doc: 10. 11 86/cc6151).
50. Sinner B, Friedrich O, Zink W et al. **Ketamina Stereoselectively Inhibits Spontaneous Ca²⁺ Oscillations in Cultured Hippocampal Neurons.** *Anesth Analg* 2005; 100: 1660-1666.
51. Sprenger T, Valet M, Woltmann R et al. **Imaging Pain Modulation by Subanesthetic S – (+) Ketamine.** *Anaest Analg* 2006; 103: 729-37.

52. Stoelting R, Dierdorf S. **Anestesia y enfermedad coexistente**. Cuarta edición. Madrid, España: Elsevier, 2003: pp. 725-734.
53. Stoelting R, Hillier S. **Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice**. 4 edition. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: pp. 167-174.
54. Strayer R, Nelson L. **Adverse Events Associated with Ketamine for Procedural Sedation in Adults**. American Journal of Emergency Medicine (2008) 26, 985-1028.
55. Subramaniam B, Subramaniam K, Pawar D, Sennaraj B. **Preoperative Epidural Ketamine in Combination with Morphine Does Not Have a Clinically Relevant Intra- and Postoperative Opioid – Sparing Effect**. Anesth Analg 2001; 93: 1321-6.
56. Toshio S, Tomio A, Itaru W et al. **Nonstereoselective Inhibition of Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors by Ketamine Isomers**. Anesth Analg 2000; 91: 741-8.
57. White P, Way W, Trevor A. **Ketamine – Its Pharmacology and Therapeutic Uses**. Anesthesiology 56: 119-136, 1982.
58. White P. **Manual de fármacos en anestesia**. Primera edición. México DF, México: Mc Graw–Hill Interamericana, 1998. pp. 245-246.
59. Willman E, Andolfatto G. **A Prospective Evaluation of “Ketofol” (Ketamine/Propofol Combination) for Procedural Sedation and Analgesia in the Emergency Department**. Annals of Emergency Medicine Volume 49, I: January 2007.

60. Vargas K, Salas I. **Ketamina en el manejo del dolor refractario por cáncer.** Acta méd. costarric v. 48, n.º 2, San José, junio de 2006.
61. Vélez H, Rojas W, Borrero J, Restrepo J, Toro R, Yepes L. **Fundamentos de medicina - psiquiatría.** Cuarta edición. Medellín, Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas, 2004: pp. 14-22.

12 - Anexos

Anexo 1

Instrumento de recolección de datos

Número consecutivo: _____

Iniciales: _____ Edad: _____

Sexo: F M Peso: _____ Kg

Clasificación ASA I II III IV

Duración del procedimiento: _____ min

Dosis total de ketamina utilizada: _____ mg

Fármacos coadyuvantes administrados:

Midazolam: _____ mg

Fentanyl: _____ mg

Propofol: _____ mg

Otros: _____ mg

Frecuencia cardíaca:

Inicio: _____

A los tres minutos _____

Presión arterial:

Inicio: _____

A los tres minutos: _____

Requirió soporte ventilatorio:

Sí: _____ No: _____

Hipersalivación: _____

Presentó alguno de los siguientes eventos adversos psiquiátricos durante la sedación o al emerger:

Agitación: _____

Pesadillas: _____

Alucinaciones: _____

Otros _____

Anexo 2

Consentimiento informado

Consentimiento informado

Quien suscribe-----, estado civil-----, nacionalidad-----, vecino de -----, con cédula de identidad-----, manifiesta que ha sido invitado a participar en el desarrollo de la investigación titulada “Incidencia de efectos adversos de la ketamina en adultos cuando se administra a pacientes de la Unidad Nacional de Quemados del Hospital San Juan de Dios para procedimientos que requieren sedación” , la cual consiste en contestar un cuestionario sobre la aparición o no de alucinaciones a las 24 horas luego de haber recibido un medicamento llamado Ketamina. Este es un fármaco que es necesario utilizar en ciertas circunstancias cuando se recibe sedación, para poder realizar procedimientos quirúrgicos y no recordar nada ni sentir dolor. En igual sentido, el investigador Dr. Esteban Navarro Chaverri, médico residente de Anestesiología y Recuperación, puede ser encontrado en los teléfonos: 2257 62 82, ext. 2298, facsímil: 2263 4149, o en la dirección física: Servicio de Anestesia, Hospital San Juan de Dios. Me ha expresado que durante la participación en la investigación no se llevarán a cabo procedimientos ni se me administrarán medicamentos que puedan dañar mi integridad, porque son procedimientos y fármacos (“medicinas”) que se administran de rutina a cualquier paciente que recibe sedación. Por la información anterior, el participante expresa su voluntad de someterse a dicha investigación, manifiesta que comprende expresamente las complicaciones que puedan surgir de su participación en la investigación, las cuales son los efectos secundarios del medicamento llamado Ketamina.

El investigador principal es el Dr. Esteban Navarro Chaverri, quien puede ser ubicado en el Servicio de Anestesia del Hospital San Juan de Dios. De igual forma, el participante establece que, de conformidad con su voluntad, podrá en cualquier momento retirarse del estudio. Notificará al investigador sobre cualquier otro tratamiento médico que pueda ser necesario continuar. Ha informado al investigador de todas sus enfermedades y medicamentos y cualquier consulta que haya tenido o no con otros médicos. Ha informado al investigador de su participación en cualquier otro estudio clínico durante el año pasado (citar el nombre y donde se desarrolló). Entiende que cualquier información que se vuelva disponible durante el transcurso del estudio que pueda afectar su deseo de tomar parte en este estudio, se le dará a conocer tan pronto como pueda practicarse.

Autoriza al Dr. Esteban Navarro Chaverri a utilizar los datos estadísticos obtenidos en relación con este estudio, para la realización de su tesis de grado, siempre y cuando se respete la confidencialidad de su nombre (el cual no se revelará), imagen e integridad.

Nombre y firma del paciente _____

Investigador _____, **lugar** _____, **fecha** _____

Anexo 3

Carta de aceptación Clobi



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS
"Institución Benemérita"
DIRECCIÓN GENERAL
COMITÉ LOCAL DE BIOÉTICA EN INVESTIGACIÓN



28 de abril del 2009
HSJD-2023-DG-2009

Doctor
Esteban Navarro Chaverri
Médico Residente de Anestesiología y Recuperación
Hospital San Juan de Dios

Estimado doctor:

ASUNTO: Protocolo de Investigación N° CLOBI-HSJD-010-2009; "Incidencia de efectos adversos de la ketamina en adultos cuando es administrada a pacientes de la Unidad Nacional de Quemados del HSJD, para procedimientos que requieren sedación durante los meses de junio a agosto 2009"

De conformidad con lo establecido por el "Reglamento para la Investigación Biomédica en los Servicios Asistenciales de la Caja Costarricense de Seguro Social", el Comité Local de Bioética en Investigación del Hospital San Juan de Dios ha revisado su propuesta investigativa y considera que cumple con los requisitos éticos y académicos, por tanto, no posee impedimento alguno para iniciarse, por lo que esta Dirección General procede a **Aprobar** el desarrollo de la misma.

INFORMACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN	
Número asignado al Protocolo de Investigación:	CLOBI-HSJD-010-2009
Sesión Ordinaria de aprobación:	N° 04-2009 CLOBI-HSJD del 08 de Abril del 2009
Nombre del Investigadores Principales:	Esteban Navarro Chaverri
Nombre del Tutor (a) (si aplica):	Dr. Nelson Saint Hilaire Castellanos
Nombre del (os) Centro (os) y el (los) Servicio (s) donde se desarrollará la Investigación:	Hospital San Juan de Dios
Esta recomendación caduca el:	31 de agosto del 2009
Nombre de los miembros del CLOBI-HSJD que participaron en el análisis de este estudio:	Dr. Carlos Cerdas Mena Dr. Ronald Gutiérrez Cerdas Dr. Alberth Núñez Chavarria Licda. Leidy Segura Chaves MSc. Shirley Ramírez Moya Sra. María Isabel Agüero Agüero


No omito expresarle, la obligatoriedad de enviar un informe trimestral (Formulario INF-1) mientras se desarrolle la investigación, así como un informe final de la investigación en el Formulario RES-II "Presentación de Resultados (Observacional)" (según lo estipulado por el CENDEISS, en su sitio Web www.cendeiss.sa.cr), como condicionante para la continuación del estudio y/o la aprobación de protocolos posteriores. Igualmente se le advierte sobre la discreción y ética en el manejo de la información obtenida en el estudio y el deber de cumplir las condiciones que versaron para la aprobación del mismo.

Sin otro particular, se suscriben,




Dra. Usana Balmaceda Arias
Directora General




Dr. Carlos Miguel Cerdas Mena
Coordinador interino CLOBI-HSJD

- Dr. Daniel Bustos, Sub-Área de Investigación y Bioética CENDEISS.
- Dr. Nelson Saint Hilaire Castellanos, Tutor Protocolo de Investigación CLOBI-HSJD-010-2009.
- Archivo Clínico HSJD.
- Archivo (2)

Teléfono: 2-257-6282 Ext.: 4098 / 4151 Fax: 2-257-5282 Ext.: 4098 Apdo.: 1475-1000 San José