

# **Efectos adversos neuropsiquiátricos y cardiovasculares en analgesia con Ketamina en infusión para dolor agudo y postoperatorio entre el 2012 al 2015**

Deiber Díaz Anaya<sup>1,2,4</sup>, Kevin Visbal López<sup>1,2,4</sup>, Jorge Botero-Garcés<sup>2,3,4</sup>, Adriana Mar Cadavid<sup>1,2,4</sup>

1. Unidad del Dolor, Hospital San Vicente Fundación.
2. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.
3. Corporación Académica para el estudio de las Patologías Tropicales-CAEPT.
4. Medellín-Colombia.

## **Palabras claves:**

Ketamina, Delirium, Dolor agudo, Dolor postoperatorio

## **Introducción**

La ketamina es un analgésico que ha demostrado ser eficaz en el manejo del dolor agudo y postoperatorio (POP), con buen soporte en la literatura (1,2). La evidencia apoya el uso de la ketamina en el paciente con dolor posoperatorio de difícil manejo, lo cual trae consigo ciertos beneficios, como disminuir la tolerancia y la hiperalgesia inducida por opioides; ya que se logra disminuir el uso de estos medicamentos. (3,4). Otra observación en la práctica clínica con el uso de la ketamina, es su efecto antihiperalgésico, para el tratamiento del dolor neuropático que puede estar presente en este tipo de pacientes y entorpecer su rehabilitación, como también ha surgido nuevo interés para el manejo del Síndrome de dolor regional complejo por sus efectos antineuropáticos (1,5).

De acuerdo Academia Americana de Medicina del Dolor un paciente que no tenga un adecuado control del dolor, conllevará a un incremento de la estancia hospitalaria y una disminución en su calidad de vida. De acuerdo a un reporte realizado en *Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research*, el dolor puede tener un costo de 560 a 635 billones de dólares al año, cerca de 2000 dólares por cada habitante de los Estados Unidos(6). Por lo cual

el adecuado manejo del dolor agudo, tanto en el escenario de trauma o en el postquirúrgico, es una situación que todo personal de salud debe de estar capacitado para enfrentar. Se ha demostrado que la forma más adecuada de abordar un paciente con dolor es la estrategia multimodal, en la cual la ketamina desempeña un papel fundamental. (7,8)

La ketamina, derivado de la fenciclidina y sintetizado en 1962, tuvo inicialmente un papel de anestésico disociativo. Entre sus mecanismos de acción se encuentran agonista de los receptores AMPA en el tálamo, inhibidor de receptación de noradrenalina, disminución del tono vagal y antagonismo no competitivo de los receptores NMDA en el asta dorsal de la medula espinal. Siendo este último el más relevante para la analgesia, si se tiene en cuenta que la activación inadvertida de estos receptores conllevará a una sensibilización central; la ketamina tendrá un papel de antihiperálgico, antineuropático(9) y por lo tanto ahorrador de opioides.

En la práctica clínica puede encontrarse limitaciones en su uso debido al riesgo de alucinaciones, delirium, pesadillas, y/o terrores nocturnos, además de su efecto simpaticomimético el cual puede comprometer el estado hemodinámico de pacientes cardiópatas. (10–12) Sin embargo se ha identificado que estos efectos secundarios son dosis dependientes, con lo cual una dosis adecuada (0.1-0.15mg/kg/h), mejoraría la modulación del dolor sin desencadenar efectos adversos. Siendo esta última afirmación la motivación de la realización de esta investigación, y de esta forma documentar la prevalencia de los efectos hemodinámicos y cognitivos de los pacientes que recibieron infusión de ketamina a no más de 0.15 mg/kg/h.(13,14)

## **Materiales y métodos**

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de corte transversal, a una muestra no probabilística, de todos los pacientes con historia clínica de infusión de ketamina, en el Hospital Universitario San Vicente Fundación desde el 01 de abril

del 2012 hasta el 31 de diciembre del 2015. El proyecto fue aceptado por el comité de ética de la misma institución.

Se realizó una revisión de 200 historias clínicas electrónicas. Los criterios de inclusión fueron, pacientes mayores de 18 años que recibieron ketamina a dosis no mayores de 0.15mg/kg/h, excluyendo a los pacientes con algún trastorno psiquiátrico o delirium que impidiera una evaluación objetiva de su función cognitiva, o pacientes con depleción de volumen (inestabilidad hemodinámica, deshidratación, choque de cualquier causa), fiebre, anemia (Hb menor de 7 mg/dl), o historia clínica incompleta.

## **Resultados**

Se revisaron 200 historias clínicas, correspondientes a igual número de pacientes, a quienes se le había prescrito infusión de Ketamina, de los cuales, al 56,5% (113/200) de los pacientes se les inició como tratamiento analgésico en el postoperatorio, al 37% (74/200) por dolor agudo o crónico agudizado no quirúrgico y al 6,5% (13/200) de los casos fue indicada en el pre e intraoperatorio.

Del total de pacientes, el 60% (120/200) fueron mujeres y el resto hombres (proporción Mujer: Hombre de 1.5:1), con un rango de edad comprendido entre 18 hasta 96 años y un promedio de 43,5 años. En la tabla 1 se reportan las características clínicas de los pacientes, como la clasificación ASA, analgésicos de rescate y las comorbilidades.

El 71,5% (143/200) de los pacientes presentaron dolor grave antes de iniciar la infusión de Ketamina, mientras que de estos pacientes tan solo el 3,5% (5/143) continuaban con dolor intenso al suspender la infusión de Ketamina, sin embargo, se encontró 1 paciente en el que el dolor empeoró y en el 5% de los pacientes el dolor fue de difícil control.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes (n: 200)

Característica	n (%)
<b>ASA:</b>	
I	26 (13)
II	66 (33)
III	30 (15)
IV	3 (3)
V	1 (0,5)
NA	74 (37)
<b>Analgesia adicional:</b>	
Acetaminofén	108 (54)
AINEs	56 (28)
Opioides	191 (95,5)
Neuromoduladores	73 (36,5)
Epidural	16 (8)
Lidocaína	11 (5,5)
Regional	11 (5,5)
<b>Comorbilidades:</b>	
Anemia	138 (69)
Diabetes mellitus	33 (16,5)
HTA	57 (29,5)
Tabaquismo	29 (14,5)
Hipotiroidismo	10 (5)
ERC	15 (7,5)
Falla cardiaca	14 (7)
Otras...	105 (52,5)

*NA: No aplica, AINEs: antiinflamatorios no esteroideos, HTA: Hipertensión arterial, ERC: Enfermedad renal crónica, n: número de pacientes.*

La frecuencia de efectos adversos neuropsiquiátricos fue: delirium en un 4% (8/200), pesadillas en un 2% (4/200) y las alucinaciones solo se observó en el 3,5% (7/200) de los pacientes, figura 1.

Al evaluar de manera independiente la frecuencia cardiaca-FC, la presión arterial sistólica-PAS, la presión arterial diastólica-PAD y la presión arterial media-PAM, tanto al inicio de la infusión de Ketamina, como a las 24 y 48 horas postinfusión, no se observó ningún cambio estadísticamente significativo en ninguna de estas variables hemodinámicas evaluadas, respectivamente (FC,  $p=0,682$ , PAS,  $p=0,364$ , PAD,  $p=0,319$  y PAM,  $p=0,382$ ).

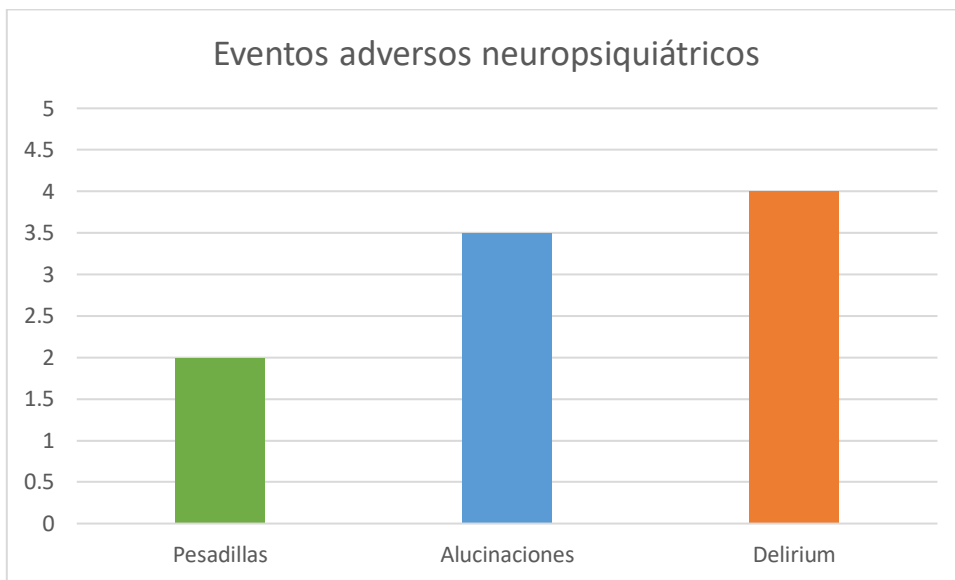


Figura 1.

## Discusión

Según los resultados arrojados en este estudio, se encontró que la prevalencia de dolor grave fue mucho menor después de la infusión de ketamina, si se compara antes y después del inicio del tratamiento; 71% vs 5%. Sin embargo, esto puede asociarse a una estrategia multimodal con otros medicamentos. En cuanto a los efectos adversos encontramos una baja frecuencia de pesadillas, alucinaciones y delirium; 2%, 3,5% y 4%, respectivamente. Siendo consistente con el estudio de Vanessa Shurtleff, el cual buscaba comparar la incidencia de coma y delirium en

pacientes en UCI con sedación con ketamina vs sedación sin ketamina, encontrando incluso la prevalencia menor de delirium en los pacientes con ketamina, aunque estadísticamente no significativo; en cuanto al desenlace primario no hubo diferencias en la prevalencia ni en los días libres de delirium entre los dos grupos. (15) Llama la atención el estudio realizado por Ashraf Arafat Abdelhalim, en donde realizaron un ensayo clínico, en población pediátrica, compararon ketamina, Fentanil y placebo 10 min antes del fin de la cirugía, encontrando una disminución de agitación en los pacientes con ketamina más fentanil vs placebo. (16)

A pesar de que el objetivo principal de este estudio no fue evaluar la eficacia de la ketamina para la modulación del dolor, es importante mencionar que la prevalencia de dolor grave disminuyó drásticamente, si se compara la intensidad del dolor, antes y después del inicio de la infusión de ketamina. Se ha logrado demostrar la modulación del dolor POP con ketamina, en el estudio de Beaudoin FL, donde comparó la infusión de ketamina a 0.15mg/kg/h vs 0.3mg/kg/h vs placebo. Encontrando un mejor control del dolor a las 2 horas del POP con ketamina; sin encontrar diferencias entre las dosis de 0.15 y 0.3mg/kg/h. Pero con mayor proporción de efectos adversos en la segunda infusión. (17)

En cuando al ahorro de opioides, el uso de infusiones analgésicas de ketamina ha logrado disminuir el consumo de estos,(18) de esta forma logrando una mejor modulación del dolor, disminuyendo efectos adversos como la constipación, náuseas y vomito.

Las limitaciones de nuestro estudio yacen en que al ser retrospectivo tiene riesgo de presentar sesgos de información. Además, por ser un estudio de tipo descriptivo, no se pueden realizar asociaciones estadísticas a pesar de encontrar una baja prevalencia de efectos adversos y dolor intenso posterior a uso de la ketamina.

## Conclusión

La infusión de ketamina a dosis no mayores de 0.15mg/kg/h, tuvo una baja prevalencia de efectos cognitivos y hemodinámicos. Siendo la ketamina una estrategia valiosa para la modulación del dolor ya que los beneficios de esta podrían superar los riesgos de sus efectos adversos.

## Referencias bibliográficas

1. Crespo MM, Matamala AM. Revista Española de Anestesiología y Reanimación Pharmacological advances in the multimodal management of perioperative analgesia. Rev Española Anestesiol y Reanim (English Ed [Internet]. Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor; 2017;64(8):467–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.redare.2017.07.001>
2. Radvansky BM, Shah K, Parikh A, Sifonios AN, Le V, Eloy JD. Role of Ketamine in Acute Postoperative Pain Management : A Narrative Review. 2015;2015.
3. Pomeroy JL, Marmura MJ, Nahas SJ, Viscusi ER. Ketamine Infusions for Treatment Refractory Headache. Headache J Head Face Pain [Internet]. 2016; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/head.13013>
4. Ysasi A, Caldero E, Wendt T, Gracia N, Torres LM, Llorens R. Efecto de dosis bajas de ketamina en la analgesia postoperatoria y consumo de morfina tras cirugía de revascularización miocárdica. 2010;17(4):190–5.
5. Zhao J, Wang Y, Wang D. The Effect of Ketamine Infusion in the Treatment of Complex Regional Pain Syndrome : a Systemic Review and Meta-analysis. Current Pain and Headache Reports; 2018;2–9.
6. American Academy of Pain Medicine. American Academy of Pain Medicine - Get the Facts on Pain. 2016.
7. Pasero C, Mccaffery M. Ketamine: Low doses may provide relief for some painful conditions. Am J Nurs. 2005;105(4):60–4.
8. Hudetz JA, Patterson KM, Iqbal Z, Gandhi SD, Byrne AJ, Hudetz AG, et al. Ketamine Attenuates Delirium After Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass.

- J Cardiothorac Vasc Anesth. Elsevier Inc.; 2009;23(5):651–7.
9. Vuyk, J. Sitsen, E. Reekers M. Anestesia Intravenosa. Capítulo 30. Farmacología anestésica Parte III. Elsevier España; S.L.U.; 2016. 854-859 p.
  10. Elia N, Tramèr MR. Ketamine and postoperative pain - A quantitative systematic review of randomised trials. *Pain*. 2005;113(1–2):61–70.
  11. Visser E, Schug SA. The role of ketamine in pain management. *Biomed Pharmacother*. 2006;60(7):341–8.
  12. Rasmussen KG. Psychiatric side effects of ketamine in hospitalized medical patients administered subanesthetic doses for pain control. *Acta Neuropsychiatr*. 2014;26(4):230–3.
  13. Honarmand A, Safavi M, Karaky H. Preincisional administration of intravenous or subcutaneous infiltration of low-dose ketamine suppresses postoperative pain after appendectomy. *J Pain Res*. 2012;5:1–6.
  14. Weiskopf RB. Ketamine for Perioperative Pain Management. 2005;(1):211–20.
  15. Shurtleff V, Radosevich JJ, Patanwala AE. Comparison of Ketamine-Versus Nonketamine-Based Sedation on Delirium and Coma in the Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med*. 2018;
  16. Abdelhalim A, Alarfaj A. The effect of ketamine versus fentanyl on the incidence of emergence agitation after sevoflurane anesthesia in pediatric patients undergoing tonsillectomy with or without adenoidectomy. *Saudi J Anaesth*. 2013;7(4):392.
  17. Beaudoin FL, Lin C, Guan W, Merchant RC. Low-dose Ketamine Improves Pain Relief in Patients Receiving Intravenous Opioids for Acute Pain in the Emergency Department: Results of a Randomized, Double-blind, Clinical Trial. *Acad Emerg Med*. 2014;21(11):1194–202.
  18. Chaparro LE, Giraldo ND, Pabón LF, Agudelo SI, Castillo JM, Gómez ID. Efectividad de la ketamina para reducir los requerimientos perioperatorios de opioides : Un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo. *Rev Colomb Anesthesiol*. 2005;33:169–74.