

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

**“ KETAMINA EN COMPARACIÓN CON PLACEBO PARA REMITIR EL BRONCOESPASMO  
QUE PERSISTE AUN CON TRATAMIENTO CONVENCIONAL, EN PACIENTES ADULTOS EN  
ESTADO CRÍTICO BAJO VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA ”**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO

PRESENTA:

**DRA. NORA BERNAL RIOS**

TUTORES DE TESIS:

DR. EDGAR G. BAUTISTA BAUTISTA

DR. ARMANDO TORRES GÓMEZ

PROFESORES DEL CURSO:

Dr. Juvenal Franco Granillo

Dra. Janet Aguirre Sánchez

Dr. Gilberto Camarena Alejo

AGOSTO 2014.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AGRADECIMIENTOS**

### **AGRADEZCO A DIOS...**

Por darme la vida y fortaleza para terminar este proyecto.

### **A MIS PADRES Y HERMANO...**

Por estar allí, escucharme, alentarme y creer en mí.

### **A ALEX...**

Por darme amor y estabilidad a mi vida.

### **A MIS COMPAÑEROS RESIDENTES...**

Porque sin ellos este proyecto no hubiera sido tan interesante, divertido y motivante.

### **A MIS MAESTROS MÉDICOS DEL STAFF...**

Por sus enseñanzas, amistad y la seguridad que gracias a ustedes adquirí.

### **A MIS ASESORES DE TESIS...**

Por su apoyo, tiempo y por creer en mi proyecto, además de su cariño y amistad.

## **INTRODUCCIÓN**

Las complicaciones pulmonares como el broncoespasmo son frecuentes en los pacientes bajo ventilación mecánica y su presencia involucra aumento de la morbimortalidad. Estas son al menos tan frecuentes como las complicaciones cardiovasculares y significan un incremento promedio de estancia hospitalaria (5).

Algunos pacientes presentan condiciones mórbidas que hacen más factibles el desarrollo de complicaciones respiratorias. Muchos pacientes con broncoespasmo son respondedores a la terapia con broncodilatadores, teofilina, epinefrina o esteroides pero muchas veces es refractario a esta terapia. Varios agentes anestésicos como la ketamina y los fluoranos tienen propiedades broncodilatadoras y un papel en el broncoespasmo refractario.

## **MARCO TEÓRICO**

*Fisiopatología:* La obstrucción de la vía aérea constituye el trastorno fisiopatológico más importante de los pacientes bajo ventilación mecánica, provocando una limitación y disminución de los flujos aéreos espiratorios que, cuando es suficientemente severa genera la hiperinsuflación dinámica la cual junto con el aumento de la actividad de los músculos respiratorios y las oscilaciones extremas de la presión intratorácica afectan la actividad cardiovascular, se incrementa la postcarga del ventrículo derecho mediante el aumento de la longitud de los vasos pulmonares, y por la compresión directa de los mismos. Durante la espiración forzada aumenta la presión intratorácica, disminuyendo el retorno

venoso . Los cambios extremos de la presión pleural negativa también pueden afectar la función del ventrículo izquierdo por aumento de la postcarga. El efecto de estos dos eventos respiratorios cíclicos consiste en acentuar el volumen sistólico durante la inspiración y reducirlo durante la espiración. Esto puede ser medido mediante el incremento del pulso paradójico, es decir, la diferencia entre la presión arterial sistólica máxima y mínima durante el ciclo respiratorio.

*Consecuencias clínicas:*

*Tratamiento.*

1ª línea	2ª línea
Salbutamol: 8 disparos , repetir si es necesario. Nebulizado 5 mg. 250 mcg IV hasta 20 mcg/min.	Bromuro de Ipatropio: 0.5 mg cada 6 hr.
	Sulfato de magnesio: 50 mg/kg en 20 min.
	Hidrocortisona: 200 mg cada 6 hr.
	Ketamina: 2mg/kg a 1-3 mg/kg/hr
	Adrenalina: 5 ml nebulizada, 10 mcg a 100 mcg IV.
	Aminofilina: 5mg.kg-1 IV para 20min después 0.5mg.kg-h

## **KETAMINA.**

Fue originalmente nombrada "C1581", es un derivado de la fenciclidina, soluble en agua y su molécula se compone de dos enantiómeros, S y R el primero 3 veces más potente y de mayor vida media.

Propiedades farmacológicas: alta biodisponibilidad intravenosa e intramuscular.

Alcanza concentraciones plasmáticas después de 60 segundos y su vida media es de 11 minutos, se aclara vía hepática después de 3 hr.

Mecanismo de acción como broncodilatador : actúa como inmunomodulador al bloquear la vía NMDA (ácido N-methyl-D-aspartato) ya que sus receptores se encuentran activados en los casos de edema y contricción de vía aérea. Además inhibe cascada inflamatoria (citocinas, macrófagos e IL-4). Aparte de la inmunomodulación, incrementa el nivel de catecolaminas por medio de la inhibición de su recaptura, éstas actúan sobre los receptores B2 y generando broncodilatación. Inhibe además efecto vagal por efecto anticolinérgico con lo que disminuye entrada de calcio a músculo liso causando relajación muscular.

Evidencia del papel en broncoespasmo. Se ha estudiado de manera extensa el papel de la ketamina como manejo alternativo en pacientes asmáticos, fue por primera vez utilizada como broncodilatador en 1971 por Betts y Parkin, ellos encontraron disminución de broncoespasmo en pacientes pediátricos con asma de manera clínica, un año más tarde se reportó un estudio aleatorizado por Corssen en 40 pacientes sometidos a procedimiento quirúrgico con broncoespasmo demostrando su efectividad a una dosis de 1-2 mg/kg durante la inducción anestésica. El efecto de la infusión de ketamina durante el broncoespasmo en

pacientes bajo ventilación mecánica fue evaluado en un estudio prospectivo controlado doble ciego comparada con placebo en 1994 por Hemmingsen demostrando mejoría clínica y gasométricamente. En el 2003 se llevó a cabo otro estudio prospectivo demostrando mejoría después de la infusión de ketamina 1mg/kg/hr por 2 hr también en parámetros de ventilación mecánica.

Sus efectos adversos son raros y dentro de ellos están el incremento de las secreciones de la vía aérea, desorientación, alucinaciones, hipertensión intracraneana, los cuales pueden disminuirse con el uso de benzodiazepinas , atropina o glicopyrrolato.

Contraindicaciones: Absolutas. Edad menor de 3 meses, esquizofrenia. Relativas. Procedimientos orofaríngeos, estenosis traqueal, angina, falla cardíaca, urgencia o emergencia hipertensiva, hidrocefalia, hipertensión intracraneana, glaucoma, porfiria, tormenta tiroidea.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las complicaciones pulmonares como el broncoespasmo son frecuentes en los pacientes bajo ventilación mecánica y su presencia involucra aumento de la morbimortalidad y estancia hospitalaria. La mayoría de estos pacientes son respondedores a la terapia con broncodilatadores inhalatorios, teofilina, epinefrina o esteroides intravenosos pero un pequeño grupo es refractario a esta terapia. Varios agentes anestésicos como la ketamina y los fluoranos tienen propiedades broncodilatadoras y un papel en el broncoespasmo refractario.

La ketamina produce anestesia disociativa, una combinación de profunda analgesia con sueño superficial. Su estado se caracteriza por ventilación espontánea, conservación de los reflejos de la vía aérea, estabilidad hemodinámica. Es un derivado de la fenciclidina, es soluble en agua. Es disuelto en una solución con pH de 3.5-5. Su acción en el Sistema Nervioso Central (SNC) es principalmente en el tálamo y en el sistema límbico, actuando como un antagonista no competitivo del n-metil-D-aspartato (NMDA). Generalmente se presenta nistagmus con preservación de los reflejos corneales. En el electroencefalograma (EEG) se observan ondas de gran amplitud y se ha reportado disminuir el umbral convulsivo. La evidencia reciente sugiere que no siempre se incrementa la presión intracraneana. Un estudio reciente comparó la sedación con midazolam-sufentanil Vs. midazolam-ketamina en pacientes con lesión cerebral y encontró ambas combinaciones efectivas, sin existir diferencias en la presión intracraneana (PIC) o de la presión de perfusión cerebral (PPC). La presión arterial y la frecuencia cardíaca se incrementan después de la administración de ketamina. Existe un incremento de los niveles de noradrenalina así como inhibición de la recaptura de catecolaminas en las terminales de los nervios simpáticos. Puede elevar las resistencias arteriales pulmonares e incrementar cortocircuitos en los pacientes con defectos septales.



A nivel respiratorio rara vez se produce apnea, a menos que se administre rápidamente o que se utilice con alguna otra droga depresora del SNC. Tiene acción broncodilatadora por medio del incremento de catecolaminas o por su acción directa relajante sobre el músculo liso. La dosis habitual de ketamina en anestesia es de 1 a 2 mg/Kg intravenosa para inducción. Mantenimiento 0.5 mg/Kg cada 15 a 20 minutos o infusión continua de 2 a 4 mg/kg/h.

Los pacientes que se benefician más con este agente son los niños, pacientes con quemaduras graves, asmáticos y pacientes con inestabilidad hemodinámica. Se deberá evitar la ketamina en aquellos pacientes con hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, preeclampsia, elevación de la PIC, glaucoma, porfirias y psicosis. Existen estudios en pacientes críticos que han mostrado beneficio potencial con el uso de este fármaco, debido a su estabilidad hemodinámica, y mejoría de parámetros ventilatorios, sin embargo no se ha extendido su uso.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la eficacia de la Ketamina en comparación con placebo para remitir el broncoespasmo que persiste aun con tratamiento convencional, en pacientes adultos en estado crítico bajo ventilación mecánica invasiva en la UTI del CMABC?

## **HIPÓTESIS**

La infusión endovenosa de ketamina es eficaz para remitir el broncoespasmo que persiste aun con tratamiento convencional, en pacientes adultos en estado crítico en asistencia mecánica ventilatoria invasiva en la UTI del CMAB en comparación con placebo.

## **OBJETIVOS**

**Objetivo Primario.** Evaluar la eficacia de la Ketamina en comparación con placebo para remitir el broncoespasmo persistente bajo tratamiento convencional, en pacientes adultos en estado crítico bajo ventilación mecánica invasiva en la UTI del CMAB

**Objetivos secundarios.** Evaluar de manera objetiva el comportamiento de la mecánica pulmonar entre ambos grupos, presión pico de la vía aérea,  $paO_2$ ,  $paCO_2$ , estado hemodinámico (requerimiento de aminos, TAM) y días bajo ventilación mecánica en pacientes adultos en estado crítico bajo ventilación mecánica invasiva en la UTI del CMAB tratados con ketamina en comparación con placebo, días bajo ventilación mecánica.

**Métodos.** Ensayo clínico controlado, prospectivo doble ciego aleatorizado de 13 pacientes ingresados a dos unidades de terapia intensiva del Centro Médico ABC bajo ventilación mecánica invasiva y sedación a quienes se les identificó broncoespasmo de manera clínica, por incremento de resistencia pulmonar y PEEP intrínseco manejados de manera convencional con broncodilatadores de acuerdo a la preferencia de cada médico a cargo junto con una infusión adicional con dos tipos de contenido asignados de manera

aleatoria , para el grupo 1: Ketamina a dosis inicial 1-2 mg/kg bolo + infusión de 1 mg/kg/hr por 6 horas y para el grupo 2 con placebo (cloruro de sodio 0.9%) . Se midieron parámetros ventilatorios, gasométricos y clínicos previa intervención, después de bolo y a las 6 hr de infusión.

### **Descripción:**

Se seleccionarán pacientes que cumplan con los criterios de inclusión para este estudio.

Criterios de selección:

#### 1. Criterios de inclusión

- a. Pacientes en estado crítico bajo ventilación mecánica invasiva y sedación.
- b. Mayores de 18 años de ambos sexos.
- c. Tratados en la UTI del CMAB, ambos campus.
- d. Del 1 de abril de 2014 al 30 de junio de 2014.

Medida primaria de Desenlace:

Resistencias pulmonares medidas con el cambio de presión/volumen.

Tamaño de Muestra:

A pesar de que esperamos observar disminuciones de resistencias pulmonares mayores a 4cmH<sub>2</sub>0/seg; considerando una DS de 1.4 cmH<sub>2</sub>0/seg, un poder de 90% y un valor de Z $\alpha$

a dos colas de 1.96, se requerirán 21 pacientes por grupo para encontrar una diferencia de al menos 1cmH<sub>2</sub>O/seg en las resistencias pulmonares.

#### Variables

Nombre de la Variable	Categoría	Unidades de Medición
Edad	Continua	Años
Sexo	Nominal, dicotómica	Fem/Masc
Resistencias Pulmonares	Continua	cmH <sub>2</sub> O/seg
ASMA	Nominal dicotómica	Si / No
Diagnóstico	Nominal	Diagnóstico agrupado
PEEP Intrínseco	Continua	cmH <sub>2</sub> O
Presión Pico	Continua	cmH <sub>2</sub> O
Distensibilidad Pulmonar	Continua	ml/cmH <sub>2</sub> O
Presión Arterial CO <sub>2</sub>	Continua	mmHg
VMd	Discreta	Días
Requerimiento de aminos	Continua	mcg/kg/min
PaO <sub>2</sub>	Continua	mmHg
TAM	Continua	mmHg

\*VMd= días de ventilación mecánica

#### Plan de análisis de datos.

Las variables numéricas serán sometidas a pruebas de normalidad. Las paramétricas se describirán con media ( $\pm$ DS), las no-paramétricas con Mediana (min – max / RIC). Las variables categóricas en frecuencias absolutas y relativas. Las comparaciones entre grupos se harán con prueba de t de Student para variables paramétricas y U de Mann-Whitney para no paramétricas. Las comparaciones pareadas se harán con t-pareada para variables paramétricas y Rangos Señalados de Wilcoxon para no-paramétricas. Las variables se presentarán en tablas. Para la tabla 1, las comparaciones entre variables dicotómicas se harán con una prueba de chi al cuadrado. Se reportarán intervalos de confianza al 95%. Un valor de p a dos colas  $\leq 0.05$  se considerará significativo.

## **RESULTADOS.**

Hasta el momento, se admitieron 13 pacientes de dos unidades de terapia intensiva, 46% hombres y 54% mujeres. 6 pacientes recibieron ketamina en infusión y 7 placebo. Todos estaban bajo sedación, ventilación mecánica invasiva y tratamiento broncodilatador inhalatorio con salbutamol y budesonida.

Los diagnósticos de admisión fueron en 7 pacientes neumonía, 2 pacientes con neoplasia pulmonar, 1 asmático, 1 paciente con peritonitis y sepsis abdominal. Ambos grupos fueron homogéneos excepto por niveles de presiones pico que fueron mayores inicialmente en el grupo de ketamina ( $p=0.001$ ). Posterior a infusión en bolo de ketamina existieron diferencias significativas en la reducción tanto de resistencias pulmonares ( $p=0.006$ ), PEEP intrínseco ( $p=0.004$ ), presión pico ( $p=<0.001$ ),  $paCO_2$  (0.009) e incremento de distensibilidad ( $p=0.030$ ). Se observó incremento de distensibilidad pulmonar en el grupo ketamina ( $p=0.030$ ) y menor requerimiento de aminas (norepinefrina  $p= 0.031$ ). No existieron diferencias en días bajo ventilación mecánica invasiva.

## **CONCLUSIONES:**

La administración de ketamina en pacientes críticos bajo ventilación mecánica invasiva es una alternativa terapéutica útil ante broncoespasmo persistente al tratamiento convencional, especialmente en pacientes hemodinámicamente inestables.

Grupo: Ketamina

