

Ketamina como tratamiento de broncoespasmo asociado a anafilaxia. Reporte de un caso

Ketamine as a treatment of bronchospasm due to an anaphylaxis. A case report

Salvador Calleja-Alarcón^{1a}, Luis Alejandro Sánchez-Hurtado^{1b}, Laura Romero-Gutiérrez^{1c}, Juan Carlos Guerrero-Escobar^{1d}, Juan Emmanuel Ávila-García^{1e}

Resumen

Introducción: la ketamina es utilizada en anestesia intravenosa en el mantenimiento en la anestesia general. Su efecto cuenta con propiedades para prevenir la dificultad respiratoria asociada a broncoconstricción y la secreción de histamina asociada a crisis asmática. Estos efectos derivan de la acción directa en el músculo bronquial, así como de la potencialización de las catecolaminas, por lo que su uso muy controversial, ya que hasta el día de hoy no hay suficientes estudios que lo sustenten. Además, el efecto de la ketamina en el broncoespasmo debido a anafilaxia no está estudiado. El tratamiento de elección es la epinefrina y hay factores que están asociados en el éxito de esta. El objetivo fue presentar el caso de una paciente con antecedente de alergia a midazolam, que presentó broncoespasmo al estar en contacto con este y a la que se le administró tratamiento no convencional con resultados favorables.

Caso clínico: presentamos el caso de una mujer joven con antecedentes de alergias a medicamentos, específicamente a benzodiazepinas, la cual presentó broncoespasmo y caída de la saturación posteriores al contacto con midazolam intraocular mientras laboraba. Se propuso la utilización de ketamina posterior a adrenalina, betaagonista y anticolinérgicos inhalados, esteroide y antihistamínico.

Conclusión: es necesario hacer estudios que demuestren la eficacia de la ketamina en este contexto en particular; en este caso, los resultados fueron positivos.

Abstract

Background: Ketamine is used in intravenous anesthesia for the maintenance in the general anesthesia. It has characteristics to prevent the difficult of breathing due to bronchospasm, as well as the delivery of histamine associated with asthmatic attack. These effects come from the direct action in the bronchial muscle, as well as from the potentiation of its catecholamines, which is why its use is very controversial, given that there are not enough trials to back it up. Moreover, the effect of ketamine on bronchospasm due to anaphylactic reaction has not been studied. The election treatment is epinephrine and there are factors associated with its use. The objective was to present the case of a patient with a history of allergic reaction to midazolam, who presented bronchospasm due to the administration of this drug, and who received unconventional treatment with positive outcomes.

Clinical case: We present the case of a young female with a history of allergies to medicines, specifically to benzodiazepines, who presented bronchospasm and oxygen saturation drop after receiving a dose of midazolam into her eye while she was working. The use of ketamine was proposed after adrenaline, a beta-agonist, inhaled anticholinergics, a steroid and antihistamine drugs were used.

Conclusion: Trials are needed in order to demonstrate the efficacy of ketamine in this particular context; however, the outcome in this case was positive.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Servicio de Cuidados Intensivos. Ciudad de México, México

ORCID: [0000-0002-9530-6891^a](#), [0000-0001-5662-7679^b](#), [0000-0002-7756-4416^c](#), [0000-0003-4018-3908^d](#), [0000-0002-9123-6822^e](#)

Palabras clave
Ketamina
Espasmo Bronquial
Anafilaxia

Keywords
Ketamine
Bronchial Spasm
Anaphylaxis

Fecha de recibido: 17/10/2021

Fecha de aceptado: 14/12/2021

Comunicación con:

Salvador Calleja Alarcón

 dr.scallejaca@gmail.com

 55 5627 6900, extensión 21445

Cómo citar este artículo: Calleja-Alarcón S, Sánchez-Hurtado LA, Romero-Gutiérrez L, Guerrero-Escobar JC, Ávila-García JE. Ketamina como tratamiento de broncoespasmo asociado a anafilaxia. Reporte de un caso. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2022; 60(3):356-60.

Introducción

La ketamina es un fármaco utilizado ampliamente para la anestesia intravenosa en la anestesia general. Además, tiene propiedades simpaticomiméticas, broncodilatadoras y ayuda a prevenir y revertir la dificultad respiratoria asociada a broncoconstricción, así como la secreción de histamina, además de que tiene propiedades antiinflamatorias y de neuroprotección.^{1,2} Estos efectos derivan de la acción directa en el músculo bronquial, la cual deriva en la potencialización de las catecolaminas.^{1,3} Estas propiedades se han visto principalmente en los pacientes que presentan broncoconstricción asociada a crisis asmática; sin embargo, en el broncoespasmo asociado a anafilaxia no está del todo estudiado. La ketamina ha sido estudiada en el uso de estatus asmáticos y su empleo se ha reportado como muy controversial; en pediatría, el uso de infusión a dosis de 20-60 mcg/kg/minuto, aunado a los fármacos broncodilatadores en niños ventilados mecánicamente, demostró mejoras en el intercambio gaseoso.^{4,5,6}

Presentamos el caso de una mujer joven con antecedentes de alergia a medicamentos, la cual presentó broncoespasmo. Se propuso la utilización de ketamina posterior al uso de adrenalina, betaagonista y anticolinérgicos inhalados, esteroides y antihistamínicos, con resultados positivos.

Caso clínico

Mujer de 30 años de edad con tabaquismo y diabetes mellitus tipo II, a la que se le practicó cirugía cinco años atrás y se le detectó alergia a varios medicamentos, como benzodiazepinas, propofol, buprenorfina y nalbufina. La paciente presentó broncoespasmo que ameritó hospitalización, aunque no mencionó más datos. Inició su padecimiento al tener contacto ocular con midazolam, presentó taquipnea y desaturación de 90% (cuadro I), con ruidos respiratorios velados, edema leve en labios, presión arterial 90/60 mm/hg, frecuencia cardiaca de 120 latidos por minuto. Se le hizo lavado ocular y se inició tratamiento a base de oxigenoterapia con apoyo de mascarilla reservorio. Se administró adrenalina 0.3 mg intramuscular, hidrocortisona 100 mg intravenosa, nebulización con salbutamol y bromuro de ipratropio, con lo cual disminuyó el broncoespasmo. La paciente refirió ansiedad y palpitations durante la administración de adrenalina. A los 30 minutos presentó exacerbación del cuadro con caída de la oxigenación entre 85-75% y datos de dificultad respiratoria. Se agregó metilprednisolona 80 mg sin mejoría. Debido a los síntomas y al antecedente de ansiedad y palpitations, se decidió la administración de ketamina 30 mg bolo e infusión de ketamina a 3 mcg/kg/minuto vía intravenosa, la cual fue bien tolerada (solo se observó nistagmo leve), pues la paciente no tuvo pérdida del estado de alerta

y presentó mejoría de la sintomatología, oxigenación de 99% y datos de discreta polipnea; por momentos alcanzó una frecuencia respiratoria de hasta 28 por minuto. Se le administró antihistamínico con horario y un esteroide sistémico. A las 24 horas la paciente presentó mejoría, con Glasgow de 15 puntos, sin requerimiento vasopresor y signos vitales normales, por lo que se suspendió la ketamina en infusión. Sin embargo, seis horas después de su suspensión, la paciente presentó dificultad respiratoria, taquipnea (frecuencia respiratoria de 28 respiraciones por minuto), saturación de 85%, estridor laríngeo audible a distancia y broncoespasmo, presión arterial de 90/50 mm/hg, frecuencia cardiaca de 110 latidos por minuto. Se administraron dos dosis de adrenalina de 0.5 mg intramuscular, con un intervalo de cinco minutos y la paciente refirió la presencia de palpitations; además, se le administró metilprednisolona 80 mg intravenosa y micronebulizaciones con bromuro de ipratropio y salbutamol. Se observó una discreta mejoría, aún con broncoespasmo. Se administraron 30 mg de ketamina seguidos de 3 mcg/kg/min y fue bien tolerada por la paciente, sin efectos colaterales. Se observó remisión del broncoespasmo. Se continuó con difenhidramina 40 mg cada ocho horas e hidrocortisona 100 mg cada ocho horas. Se mantuvo un incremento de los niveles de glucosa, el cual ameritó insulina rápida en infusión continua. Se mantuvo la infusión de ketamina durante tres días y se suspendió sin complicaciones; la paciente fue dada de alta por mejoría después de 24 horas.

Discusión

El broncoespasmo es una manifestación de enfermedad respiratoria.^{3,6} Se asocia a enfermedades como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), debido a la broncoconstricción o a la excesiva producción de moco, y a otras patologías que condicionan una limitación en el flujo de aire. El broncoespasmo se define como un sonido musical continuo producido a través de las oscilaciones que se oponen a las paredes de la vía aérea, las cuales se encuentran estrechadas casi hasta el punto de cierre.^{7,8} La aparición del broncoespasmo y del estridor en el caso de la anafilaxia en la gran mayoría de los casos está asociada a causas extratorácicas.^{9,10} La anafilaxia es una reacción sistémica aguda potencialmente mortal, la cual es resultado de la liberación brusca de mediadores de los mastocitos y los basófilos, mediada o no por IgE (este último es considerado el mecanismo más frecuente).¹¹ Entre los criterios clínicos para su diagnóstico se encuentra al menos uno de los dos criterios:

1. Inicio agudo de urticaria, prurito, rubor, hinchazón de labios, lengua, úvula y al menos uno de los siguientes: a) compromiso de la vía aérea o de la respiración b) disminución de la presión arterial asociada a sín-

Cuadro I Estudios de laboratorio de la paciente

Laboratorios	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Leucocitos u/L	14,500	26,630	13,103	13,340
Hemoglobina g/dL	16.2	15.9	15.2	11.5
Hematocrito %	48.5	46.9	45	32.6
Plaquetas uL	324,000	324,000	296,000	273,000
Neutrófilos u/L	12,500	12,500	9220	12,500
Linfocitos u/L	1320	1320	3220	1320
Urea mg/dL	27.8	25.71	23	23
Creatinina	0.79	0.70	0.57	0.5
Glucosa mg/dL	403	290	221	172
Gasometría	pH 7.42 PaCO ₂ 37.1 PaO ₂ 83.1 HCO ₃ 24.3	pH 7.36 PvCO ₂ 34.7 PvO ₂ 39.6 HCO ₃ 19.7	pH 7.42 PvCO ₂ 39 PvO ₂ 36 HCO ₃ 24	pH 7.42 PaCO ₂ 38.9 PaO ₂ 40 HCO ₃ 24.8

Figura 1 Radiografía de tórax con datos de atrapamiento de aire

tomas de disfunción de órgano c) síntomas gastrointestinales.

2. Inicio agudo de hipotensión, broncoespasmo o espasmo laríngeo posterior a exposición a un alérgeno, incluso en ausencia de las lesiones típicas.¹¹

La incidencia global de anafilaxia esta entre 50 y 112 episodios por cada 100,000 personas por año, mientras que la prevalencia está entre 0.3 y 5.1%.¹¹ Estos datos indican que la recurrencia de reacciones ocurre entre el 2.6.5 y el 54% de los pacientes que han tenido anafilaxia entre los 1.5-25 años.¹¹

Las manifestaciones cutáneas se acompañan de manifestaciones cardiovasculares (72%) y respiratorias (68%); sin embargo, estas manifestaciones se pueden desarrollar en ausencia de manifestaciones cutáneas.¹²

El tratamiento de elección es la epinefrina.¹² La vía de administración debe de ser preferentemente intramuscular¹² y la dosis se debe administrar en un intervalo de 5-10 minutos de no haber respuesta favorable.¹² La infusión intravenosa debe considerarse en casos de pacientes refractarios a tratamiento.¹² La adrenalina compone aproximadamente el 80% de las catecolaminas en los humanos.¹³ Tiene un potente efecto vasoconstrictor alfa-1 adrenérgico en la arteriolas pequeñas, además de un efecto constrictor en los esfínteres precapilares en la mayor parte del cuerpo.¹³ Mediante el mecanismo de la vasoconstricción disminuye el edema de la mucosa y alivia la obstrucción de la vía aérea, además de que incrementa la presión arterial, por lo que es benéfica para los estados de choque.¹³ Los efectos beta 1 incrementan la frecuencia cardiaca y mejoran la contractibilidad; los efectos beta 2 incrementan la broncodilatación y disminuyen la liberación de histamina, triptasa y otros mediadores de inflamación secretados por los mastocitos y los basófilos, además de que disminuyen la liberación de insulina.¹³ Posterior a la administración intramuscular, los efectos por lo general son bien tolerados.¹³ No existe contraindicación absoluta para su uso.¹³ Entre los efectos adversos se encuentran los mediados por los efectos alfa-1 adrenérgicos (palidez, cefalea), por los receptores beta 1 adrenérgicos (palpitaciones), por los receptores beta 2 adrenérgicos (temblor, vasodilatación), o el incremento de mediadores por medio de la estimulación del sistema nervioso central (ansiedad).¹³ Algunos de ellos fueron observados en la paciente, en cuyo caso, 30 minutos después del inicio de los síntomas y de la administración de adrenalina, presentó exacerbación del cuadro y tuvo la indicación de una segunda dosis de adrenalina.

La ketamina ha sido usada en pacientes con broncoespasmo severo asociado a asma que no responden al manejo tradicional con beta 2-agonistas, corticosteroides

y anticolinérgicos.^{14,15,16} La evidencia actual disponible está encaminada al uso en niños con estatus de asmáticos; en adultos, la evidencia es limitada.¹⁷ Se ha descrito que la ketamina influye en la relajación de la vía aérea debido a la inhibición de los receptores muscarínicos y nicotínicos, y al bloqueo de los canales de calcio voltaje sensible, inhibiendo la recaptura de catecolaminas e incrementando su concentración.¹⁷ Otros mecanismos propuestos en la relajación de la vía aérea incluyen la supresión de la función de la fagocitosis de los macrófagos y su habilidad oxidativa, y la producción de citoquinas inflamatorias.¹⁷ Además, se ha descrito que la ketamina, que fue descrita en 1965 y aprobada en 1970, cuenta con propiedades analgésicas y sedantes,¹⁸ y produce un estado parecido a catalepsia, en el cual los ojos permanecen abiertos y el sensorio alcanza las áreas corticales sensoriales sin un estado de percepción debido a una supresión de las áreas de asociación.¹⁹ Los efectos de la ketamina en el sistema nervioso central, en el sistema respiratorio y en el asma han llevado a causar interés en su estudio.¹⁹ En particular, en el sistema respiratorio son diferentes a los de otros anestésicos intravenosos; en dosis dependiente, causa un cambio en la dosis respuesta de CO₂ en la curva hacia la derecha, sin cambiar la pendiente,¹⁹ lo cual permite que la respuesta a la hipercapnia quede intacta.¹⁹ Asimismo, la ketamina actúa como broncodilatador, dado que hay un incremento en la *compliance* pulmonar y la disminución en la resistencia de la vía aérea, así como la disminución del broncoespasmo.¹⁹ Las propiedades broncodilatadoras se deben a dos efectos, pues de la ketamina induce la liberación de catecolaminas y la estimulación de receptores beta-2 adrenérgicos, con lo que condiciona la broncodilatación.¹⁹ Por otro lado, inhibe las vías vágales para producir efectos anticolinérgicos, con lo que resulta en una directa relajación del músculo liso bronquial.¹⁹ Sin embargo, la información de su uso en broncoespasmo en reacciones alérgicas es limitada. En el estudio de Nedel, de 59 pacientes con broncoespasmo severo agudo secundario a estatus asmático o EPOC exacerbado, los cuales fueron sometidos a ventilación mecánica, el uso de la ketamina no se asoció a mejoras en las variables ventilatorias asociadas a broncoespasmo.^{19,20,21} En el caso de broncoespasmo descrito, estuvo asociado a

reacción anafiláctica. La reacción bifásica asociada a anafilaxia es definida como los síntomas recurrentes dentro de las 72 horas del tiempo inicial de la reacción, sin una reexposición al detonante.¹¹ Este grupo de pacientes está entre 3-20% de los pacientes que presentan un episodio de anafilaxia.¹¹ Por lo tanto, es necesario mantener una vigilancia estrecha. Entre los factores de riesgo reportados para presentar una reacción anafiláctica están los síntomas respiratorios, la presencia de hipotensión y el retraso o múltiples dosis de adrenalina.¹¹ En el caso antes descrito, la paciente presentó a los 30 minutos datos que nos hacen pensar en una reacción bifásica. Los efectos de palpitations y ansiedad señalados pudieron no solo estar relacionados con la administración de dosis de adrenalina, ya que en un inicio se administró en conjunto con fármacos betaagonistas y anticolinérgicos inhalados; sin embargo, se decidió no repetir una nueva dosis por el antecedente en el segundo evento presentado, en los cuales sí se administraron dos dosis de adrenalina y se reportaron los mismos síntomas.

Conclusiones

La anafilaxia es una urgencia real. Es necesaria la instauración rápida de las medidas a fin de neutralizar la respuesta de hipersensibilidad. El broncoespasmo asociado a reacción anafiláctica en los adultos es una patología común. En pacientes que no responden a la administración de adrenalina se deben considerar dosis adicionales con intervalo de 5-10 minutos. La utilización de ketamina con este fin es una estrategia que no ha sido estudiada del todo; el universo de pacientes pediátricos con broncoespasmo asociado a asma ha sido más explorado con resultados controvertidos. Es necesario hacer mayores estudios para establecer su efectividad en este universo de pacientes.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Burburan SM, Xisto DG, Rocco PR. Anaesthetic management in asthma. *Minerva Anesthesiol.* 2007;73(6):357-65.
- Manasco AT, Stephens RJ, Yaeger LH, Roberts BW, Fuller BM. Ketamine sedation in mechanically ventilated patients: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2020;56:80-8. doi: 10.1016/j.jcrc.2019.12.004
- National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute. Global strategy for asthma management and prevention. Global initiative for asthma. 2002;NIH Publication: 02-3659:1-192.
- Goyal S, Agrawal A. Ketamine in status asthmaticus: A review. *Indian J Crit Care Med.* 2013;17(3):154-61. doi: 10.4103/0972-5229.117048
- Hemmingsen C, Nielsen PK, Odorico J. Ketamine in the treatment of bronchospasm during mechanical ventilation. *Am J Emerg Med.* 1994;12(4):417-20. doi: 10.1016/0735-6757(94)90051-5
- Youssef-Ahmed MZ, Silver P, Nimkoff L, Sagy M. Continuous infusion of ketamine in mechanically ventilated children with

- refractory bronchospasm. *Intensive Care Med.* 1996;22(9):972-6. doi: 10.1007/BF02044126
7. Loudon R, Murphy RL. Lung sounds. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130(4):663-73. doi: 10.1164/arrd.1984.130.4.663
 8. Woods BD, Sladen RN. Perioperative considerations for the patient with asthma and bronchospasm. *Br J Anaesth.* 2009; 103 Suppl 1:i57-65. doi: 10.1093/bja/aep271
 9. Rundell KW, Jenkinson DM. Exercise-induced bronchospasm in the elite athlete. *Sports Med.* 2002;32(9):583-600. doi: 10.2165/00007256-200232090-00004
 10. Stasic AF. Perioperative implications of common respiratory problems. *Semin Pediatr Surg.* 2004;13(3):174-80. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2004.04.004
 11. Lee S, Bellolio MF, Hess EP, Erwin P, Murad MH, Campbell RL. Time of onset and predictors of biphasic anaphylactic reactions: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(3):408-16.e1-2. doi: 10.1016/j.jaip.2014.12.010
 12. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2014; 69(8):1026-45. doi: 10.1111/all.12437
 13. Simons KJ, Simons FER. Epinephrine and its use in anaphylaxis: current issues. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010; 10(4):354-61. doi: 10.1097/ACI.0b013e32833bc670
 14. Werner HA. Status asthmaticus in children: a review. *Chest.* 2001; 119(6):1913-29 doi 10.13378/chest.119.6.1913
 15. Petrillo TM, Fortenberry JD, Linger JF, Simon HK. Emergency department use of ketamine in pediatric status asthmaticus. *J Asthma.* 2001; 38(8):657-64 doi 10.1081/jas-100107543
 16. Heshmati F, Zeinali MB, Noroozina H, Abbacivash R, Mahoori A. Use of ketamine in severe status asthmaticus in intensive care unit. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2003;2(4):175-80.
 17. Hendaus MA, Jomha FA, Alhammadi AH. Is ketamine a life-saving agent in childhood acute severe asthma? *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:273-9. doi: 10.2147/TCRM.S100389
 18. Nedel W, Costa R, Mendez G, Marin L, Vargas T, Marques L. Negative results for ketamine use in severe acute bronchospasm: a randomised controlled trial. *Anaesthesiology Intensive Therapy.* 2020;52(3):215-8. doi:10.5114/ait.2020.97765
 19. Aroni F, Iacovidou N, Dontas I, Pourzitaki C, Xanthos T. Pharmacological aspects and potential new clinical applications of ketamine: reevaluation of an old drug. *J Clin Pharmacol.* 2009;49(8):957-64. doi: 10.1177/0091270009337941
 20. Hurford WE. The bronchospastic patient. *Int Anesthesiol Clin.* 2000;38(1):77-90. doi: 10.1097/00004311-200001000-00006.
 21. Lau TT, Zed PJ. Does ketamine have a role in managing severe exacerbation of asthma in adults? *Pharmacotherapy.* 2001;21(9):1100-6. doi: 10.1592/phco.21.13.1100.34618