



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

KETAMINA CLORHIDRATO

2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVENOSA, INTRAMUSCULAR

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Anestésicos generales.

Código ATC: N01AX03.

3.1. Farmacodinamia

La ketamina es un anestésico general, no-barbitúrico, de acción rápida que produce un estado anestésico caracterizado por analgesia profunda, reflejo laringo-faríngeo normal y tono muscular esquelético normal o ligeramente aumentado. También produce estimulación cardiorrespiratoria suave, aunque en ocasiones puede producir depresión respiratoria.

Mecanismo de acción

La ketamina produce sedación, inmovilidad, amnesia y marcada analgesia. El estado anestésico producido por ketamina ha sido denominado "anestesia disociativa" debido a que interrumpe, de forma selectiva, las vías de asociación cerebral antes de producir el bloqueo sensorial somestésico. La ketamina puede deprimir selectivamente el sistema tálamo-neocortical antes de bloquear significativamente los sistemas límbico y reticular activador.

Se han propuesto numerosas hipótesis para explicar los efectos de Ketamina, incluyendo la unión a los receptores del N-metil-D-aspartato (receptores NMDA) en el sistema nervioso central, la interacción con receptores opiáceos a nivel central y espinal y la interacción con receptores colinérgicos de tipo muscarínico, de la norepinefrina y de la serotonina. La actividad sobre los receptores NMDA puede ser la responsable de la analgesia así como de los efectos psiquiátricos (psicosis) de ketamina.

La ketamina tiene actividad simpaticomimética, dando lugar a taquicardia, hipertensión, incremento del consumo de oxígeno cerebral y miocárdico, incremento del flujo sanguíneo cerebral e incremento de la presión intraocular e intracraneal. Además, la ketamina es un potente broncodilatador.

Los efectos clínicos observados tras la administración de ketamina incluyen: incremento de la presión sanguínea, incremento del tono muscular (pudiendo asemejarse a catatonía), apertura de los ojos (normalmente acompañada de nistagmus) e incremento del consumo de oxígeno miocárdico.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

3.2. Farmacocinética

Absorción

La ketamina se absorbe rápidamente tras su administración parenteral.

Distribución

La ketamina atraviesa con facilidad la barrera placentaria y se distribuye rápidamente y en primer lugar por los tejidos altamente irrigados (corazón, pulmón, cerebro), seguidos por el tejido muscular y tejidos periféricos y, a continuación, por el tejido adiposo. En los seres humanos, una dosis intravenosa de 2,5 mg/kg de ketamina administrada en bolo, tiene una fase de distribución que dura alrededor de 45 minutos, con una semivida de 10 a 15 minutos, que se asocia con la duración del efecto anestésico (alrededor de 20 minutos). La concentración máxima plasmática de ketamina alcanza un valor medio de 1,8 a 2,0 g/mL a los 5 minutos tras una inyección intravenosa en bolo de una dosis de 2 mg/kg, y alrededor de 1,7 a 2,2 g/mL a los 15 minutos después de una inyección intramuscular de una dosis de 6 mg/kg en adultos y niños.

Biotransformación

La ketamina sufre un proceso de N-desmetilación hepática (a través del sistema del citocromo P450) e hidroxilación del anillo ciclohexanona, con la formación de conjugados hidrosolubles que son excretados a través de la orina. La enzima CYP3A4 es la principal enzima responsable de la N-desmetilación de la ketamina a norketamina en los microsomas hepáticos humanos, mientras que las enzimas CYP2B6 CYP2C9 participan de forma secundaria. Posteriormente, sufre un proceso de oxidación, con la formación de un derivado de la ciclohexanona. El metabolito N-desmetilado no conjugado tiene una actividad 6 veces inferior a la ketamina. El derivado desmetilado ciclohexanona no conjugado tiene una actividad 10 veces inferior a la ketamina.

Eliminación

La ketamina tiene una vida media de 2 - 3 horas. Estudios en humanos revelan una recuperación media del 91% de la dosis en la orina y del 3% en las heces.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los datos de seguridad preclínica de la ketamina respecto a toxicidad a dosis única y repetida, genotoxicidad y toxicidad en la reproducción no revelan ningún riesgo especial para los seres humanos.

Estudios en animales han mostrado que ketamina puede provocar la muerte celular neuronal inducida por los antagonistas del NMDA en animales jóvenes (apoptosis) cuando se administra en dosis altas, durante períodos de tiempo prolongados, o ambos. Se desconoce la relevancia de este hallazgo para el uso en humanos.

4. INDICACIONES

Analgesia profunda en procedimientos diagnósticos y quirúrgicos.

Para la inducción de anestesia.

Potenciar otros agentes anestésicos.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos Dosis inicial

Para procedimientos diagnósticos y quirúrgicos

Vía Intravenosa:

1 mg - 4,5 mg/kg de peso. La cantidad promedio requerida para producir 5 a 10 minutos de anestesia quirúrgica ha sido 2 mg/kg.

Vía Intramuscular:

6,5 mg - 13 mg/kg. Una dosis de 10 mg/kg producirá de 12 a 25 minutos de anestesia quirúrgica.

Para la inducción de la anestesia

1 - 2 mg/kg por vía intravenosa a la proporción de 0,5 mg/kg/minuto.

Dosis de mantenimiento

La mitad de la dosis o la dosis completa por vía intravenosa o por vía intramuscular.

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Se debe considerar una reducción de la dosis en pacientes con cirrosis u otros tipos de insuficiencia hepática.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Los pacientes adultos inducidos con ketamina aumentada con diazepam intravenoso pueden mantenerse con ketamina administrada por infusión lenta a una dosis de 0,1 a 0,5 mg/minuto, aumentada con 2 - 5 mg de diazepam intravenoso según sea necesario. En muchos casos es suficiente con 20 mg de diazepam o menos para la inducción y mantenimiento de la anestesia. No obstante, dependiendo de la naturaleza y duración de la operación, estado físico del paciente y otros factores, puede ser necesario una dosis mayor de diazepam. La incidencia de manifestaciones psicológicas durante el despertar, especialmente sueños y delirios, puede reducirse con este programa de dosis de mantenimiento.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

Según la experiencia en pacientes pediátricos, dosis intramusculares entre 9 y 13 mg/kg normalmente producen anestesia quirúrgica entre 3 a 4 minutos tras la inyección, durando el efecto anestésico entre 12 y 25 minutos.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Tal y como sucede con otros agentes anestésicos generales, la respuesta individual a ketamina varía dependiendo de la dosis, la vía de administración, la edad y el uso concomitante de otros agentes, por lo que no se puede recomendar una dosis fija. La dosis debe ser determinada según los requerimientos del paciente.

La dosis de mantenimiento debe ajustarse a las necesidades anestésicas del paciente y dependiendo del uso de un anestésico adicional.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacción anafiláctica.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Anorexia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Alucinaciones, sueños anormales, pesadillas, confusión, agitación, comportamiento anormal.

Poco frecuentes: Ansiedad.

Raras: Delirio, alucinaciones recurrentes, insomnio, disforia, desorientación.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Nistagmo, hipertonía, movimientos tónico-clónicos.

Poco frecuentes: Hipertensión endocraneana, ataxia, fasciculaciones faciales, hiperreflexia osteotendinosa, disminución de la saturación de oxígeno cerebral.

Raras: Actividad electroencefalografía Theta, hipertonía muscular, polineuritis.

Trastornos oculares

Frecuentes: Diplopía.

Frecuencia no conocida: Aumento de la presión intraocular.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Taquicardia, paro cardiaco, cronotropismo aumentado.

Poco frecuentes: Bradicardia, arritmias, disminución de la saturación de oxígeno cerebral.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipertensión arterial.

Poco frecuentes: Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Aumento de la frecuencia respiratoria.

Poco frecuentes: Depresión respiratoria, laringoespasma.

Raras: Trastorno obstructivo de las vías respiratorias, apnea.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómitos.

Raras: Sialorrea.

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Lesión hepática inducida por fármaco.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Eritema, erupción morbiliforme.

Trastornos renales y urinarios

Raras: Cistitis, cistitis hemorrágica.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuente: Dolor y erupción en el sitio de la inyección.

Exploraciones complementarias

Frecuencia no conocida: Pruebas hepáticas anormales.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>”.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El uso concomitante de barbitúricos y/o agonistas opiáceos con ketamina puede prolongar el tiempo de recuperación, igualmente puede ocurrir con el uso de las benzodiazepinas en la pre medicación.

La ketamina puede potenciar los efectos bloqueantes neuromusculares del atracurio y la tubocurarina, pudiendo presentarse incluso depresión respiratoria con apnea.

El uso concomitante de anestésicos halogenados y ketamina puede prolongar la vida media de eliminación de ketamina y, por tanto, retrasar la recuperación de la anestesia.

El uso simultáneo de ketamina (especialmente a altas dosis o cuando se administra rápidamente) con anestésicos halogenados puede incrementar el riesgo de aparición de bradicardia, hipotensión o disminución del gasto cardíaco.

El uso de ketamina con otros depresores del sistema nervioso central (ej: etanol, fenotiazinas, antagonistas de los receptores H1 sedantes, o relajantes musculares) puede potenciar la depresión del sistema nervioso central y/o incrementar el riesgo de aparición de depresión respiratoria. El uso concomitante de ketamina y otros ansiolíticos, sedantes e hipnóticos puede requerir el empleo de dosis reducidas de ketamina.

La ketamina antagoniza el efecto hipnótico del tiopental.

La administración de ketamina a pacientes que estén recibiendo hormonas tiroideas aumenta el riesgo de desarrollo de hipertensión y taquicardia.

El uso concomitante de ketamina con agentes antihipertensivos, incrementa el riesgo de desarrollar hipotensión.

La administración concomitante de ketamina y teofilina reduce significativamente el umbral convulsivante, pudiendo producirse convulsiones de tipo extensor de forma impredecible.

Los fármacos que inhiben la actividad de la enzima CYP3A4 reducen normalmente el aclaramiento hepático, lo que produce un aumento de la concentración plasmática de los medicamentos que actúan como sustrato de la CYP3A4, como la ketamina. Cuando se administran conjuntamente ketamina y fármacos inhibidores de la enzima CYP3A4, puede ser necesario reducir la dosis de ketamina para conseguir la respuesta clínica deseada.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Producto de uso delicado que solo debe ser administrado por el médico especialista.

La ketamina no está indicada para un uso prolongado.

La administración de este producto debe ser restringida a aquellos casos que por sus condiciones clínicas contraindique el uso de otros agentes anestésicos.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

No se administre en cirugía de laringe, faringe o árbol respiratorio a menos que se usen relajantes musculares adecuados.

Usar con precaución en pacientes hipertensos, con hipovolemia, deshidratación, con insuficiencia cardíaca, hipertensión endocraneana, alcohólicos crónicos, intoxicación etílica, glaucoma, aumento de la presión intraocular, pacientes con enfermedad psiquiátrica (por ejemplo, esquizofrenia, psicosis aguda o trastornos neuróticos), pacientes con porfiria aguda intermitente, pacientes con antecedentes de convulsiones.

Pueden manifestarse estados de confusión postquirúrgicos durante el período de recuperación anestésica.

Los pacientes con historial de abuso o dependencia de fármacos, pueden desarrollar tolerancia o dependencia a ketamina

8.2. Embarazo

No se han llevado a cabo ensayos clínicos durante el embarazo. No se ha establecido el uso seguro de ketamina durante el embarazo, por lo que no se recomienda su empleo. La ketamina atraviesa la barrera placentaria con facilidad. Algunos neonatos que han estado expuestos a ketamina a dosis intravenosas de la madre $\geq 1,5$ mg/Kg durante el parto, han sufrido depresión respiratoria y una puntuación baja en la prueba apgar, necesitando reanimación.

A dosis intravenosas superiores a 2 mg / kg se han observado aumentos importantes en la presión arterial de la madre y el tono uterino.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que a criterio médico, el balance beneficio/riesgo sea favorable.

8.3. Lactancia

No se ha establecido el uso seguro de ketamina durante la lactancia, por lo que no se recomienda su empleo.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La ketamina puede influir sobre la conducción o utilización de máquinas, por verse disminuida la capacidad de reacción. Se debe advertir a los pacientes que no deben conducir vehículos, manejar maquinaria peligrosa o de precisión ni realizar actividades de riesgo en las 24 horas posteriores (o más, dependiendo de la dosis de ketamina y/o del empleo de otros fármacos) a la anestesia. En aquellos casos en los que el alta del paciente sea rápida, se debe considerar la duración del efecto de la ketamina y de los otros fármacos empleados para llevar a cabo la anestesia.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
Hipertensión arterial severa.
Pacientes con eclampsia o pre-eclampsia.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Ketamina posee un amplio margen de seguridad. Varios casos de administración intencionada de hasta 10 veces la dosis normalmente requerida, cursaron con recuperaciones prolongadas pero completas.

En caso de sobredosis de ketamina, o de velocidad de administración demasiado rápida, puede producirse depresión respiratoria.

10.2. Tratamiento

En caso de depresión respiratoria, se requiere ventilación asistida. Para la asistencia de la respiración, es preferible la ventilación mecánica a la administración de analépticos, dado que la ventilación mecánica permite proporcionar la saturación adecuada de oxígeno en la sangre y la eliminación del dióxido de carbono.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intramuscular e Intravenosa lenta.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

La vía intravenosa solo debe ser usada cuando esté formalmente indicada, cuando la urgencia lo requiera y/o cuando esté contraindicada otra vía de administración, preferiblemente en pacientes hospitalizados y bajo supervisión del médico.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Diciembre de 2017



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

