

FARMACOLOGÍA Y USO CLÍNICO DE LA KETAMINA.

CLINIC INDICATION AND PHARMACOLOGY OF THE KETAMINE

^{1*}Jorge Mario Cruz A. MV. PhD, ²Carlos Eduardo Giraldo. MVZ. MsC, ³Edwin Fernando Fernández J. MVZ, ⁴Oscar Eduardo Tovar C. MVZ.

Recibido el 25 de noviembre de 2008 y aceptado el 05 de mayo de 2009.

Resumen

La ketamina es un compuesto que pertenece al grupo de las fenciclidinas, ampliamente usado en la práctica veterinaria para inducir anestesia en muchas especies. En equinos, la ketamina se utiliza como un agente inductor usualmente combinado con agonistas $\alpha 2$ o benzodiacepinas, además el mantenimiento puede ser alcanzado con dosis adicionales de ketamina o anestésicos gaseosos. La aplicación epidural de ketamina es capaz de inducir analgesia perineal en personas, perros, ratas y caballos por actuar sobre los receptores N-metil-D-aspartato. El objetivo de este artículo es revisar los conceptos más relevantes relacionados con el fármaco.

Palabras clave

Ketamina, anestésicos, disociación, analgesia.

Abstract

Ketamine is a phencycline compound widely used in veterinary practice to induce anesthesia in many species. In horses, ketamine is used as an induction agent, usually combined with $\alpha 2$ -agonists or benzodiacepines, whereas maintenance may be achieved with further ketamina doses or with inhalation agents. Epidurally, ketamina is capable of inducing analgesia in people, dog, rats and horses by acting on N-methyl-D-aspartate receptors. The target of this article is to review the main concepts of ketamine.

Key words

Ketamine, anesthetics, dissociation, analgesics.

ANTECEDENTES HISTORICOS

La historia de la ketamina se remonta a la década de los 60, cuando fue sintetizada por Stevens en 1962 y se autorizó en 1970 para su uso clínico en los Estados Unidos⁴.

Posteriormente se derivaron una serie de investigaciones en torno a la ketamina, tanto en humanos^{9,47,60} como en animales, adquiriendo importancia investigativa en la anestesia epidural de niños, e igualmente en la anestesia regional en animales como el canino y el equino²⁴, sin que todavía haya ganado un espacio en la clínica

anestesiológica rutinaria, cuando se aplica por dicha vía, al menos para animales.

En 1965, Domino *et al*, realizaron los primeros ensayos con el fármaco, en 20 presidiarios que se ofrecieron como voluntarios. Fue él quien propuso acuñar el termino de anestésico “disociativo” al estado mental peculiar que produce.

En la década de los años 80 comienza la administración humana de la ketamina por vía epidural²⁵. En 1987 se estudió el efecto clínico y la farmacocinética de la ketamina por vía intravenosa y epidural, administrándose

¹ y ², Departamento de Salud Animal. Facultad de Ciencias Agropecuarias. Universidad de Caldas.

³ y ⁴, Grupo de Investigación en Ciencias Veterinarias (CIENVET).

*jcruzamaya@yahoo.es

a nueve pacientes 5 mg/kg de ketamina vía epidural, y se demostró una entrada rápida en la circulación sistémica desde el espacio epidural sin efectos cardiovasculares⁴⁰. A partir de entonces se han presentado diferentes estudios para justificar su acción farmacológica en el espacio epidural con varias hipótesis. Entre estas se encuentran supresión específica laminar de las astas dorsales, mediación por el sistema opioide endógeno, sistema sustancia gris periacueductal y bloqueo de los canales del calcio por antagonismo no competitivo de los receptores N-metil-D-aspartato.

En esta última década, la historia de la ketamina epidural continúa creciendo en la investigación científica en pro de observar sus propiedades en el campo de la anestesiología humana y animal, con grandes expectativas.

CARACTERISTICAS GENERALES

La Ketamina es un (clorhidrato de 2-(o-clorofenil)-2-(metilamino) ciclohexanona, anestésico disociativo de acción ultracorta⁵³, derivado de la fenciclidina, único antagonista del receptor NMDA utilizado en la práctica clínica^{4,12}.

Es un agente farmacológico con propiedades anestésicas, sedantes, amnésicas y analgésicas. De uso corriente en animales, utilizado principalmente para la inducción y el mantenimiento de la anestesia^{25, 44}. Es soluble en agua, no es irritante, su inicio de acción es rápido tras la inyección intravenosa y proporciona un nivel anestésico aceptable. La ketamina también puede tener un efecto anestésico local y se ha usado para la anestesia regional intravenosa.

Las vías comunes de administración de la ketamina han sido la intravenosa, intramuscular, oral y rectal, con escasa irritación de los tejidos¹⁰. La ketamina también ha sido administrada por vía epidural para analgesia postoperatoria y para dolor intratable⁴.

Las propiedades analgésicas de la ketamina, y su papel como coadyuvante en anestesia y analgesia locoregional, han sido y son ampliamente demostradas por varios estudios^{13, 30}. Weir *et al* (1998) mostraron efectos antinociceptivos de ketamina racémica y describieron una potencia analgésica suficiente para el tratamiento del dolor por inflamación, también observaron en sus estudios que al combinar la ketamina con un anestésico local el efecto analgésico era más prolongado.

Clínicamente, la ketamina produce tanto anestesia

local como anestesia general y se ha publicado su interacción con los receptores: N-metil-D-aspartato (NMDA), opioides⁵⁰, monoaminérgicos³⁵, muscarínicos, adrenorreceptores alfa2, de los canales de potasio y sodio, y los canales voltaje sensibles al calcio^{21,29,61}.

Existe una extensa experiencia clínica e investigativa con la ketamina, los estudios muestran que bajas dosis de ketamina son más eficaces después de la administración epidural que después de la administración IV o IM^{12,37,60}; minimizando así los efectos secundarios dosis dependiente⁵⁵. A pesar de ello, las investigaciones que la incluyen en la actualidad son muy numerosas. Sus efectos analgésicos a dosis subanestésicas están siendo estudiados intensamente.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

La ketamina fue sintetizada a partir de la fenciclidina, compuesto que pertenece al grupo de las ciclohexilamina¹⁵. La molécula de ketamina es soluble en agua, posee también una gran liposolubilidad, por lo que atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica⁴. Los análogos del grupo de las ciclohexilaminas habían sido ampliamente estudiados y su característica más notoria era la producción de un estado único de anestesia caracterizado por disociación y desconexión del paciente con su entorno. Sin embargo, la gran mayoría de estos compuestos no habían superado las pruebas clínicas, sobre todo por la marcada tendencia que presentan de inducir agitación y alucinaciones durante el periodo de recuperación anestésica. La ketamina se considera un anestésico de extraordinaria seguridad y eficacia. Su falta de acción depresora en los sistemas cardiorrespiratorio es muy notoria¹⁵, es fácil de controlar y requiere un mínimo de fármacos y dispositivos adyuvantes.

La ketamina se distribuye en el organismo en un sistema de tres compartimentos: inicialmente, se diluye en el torrente sanguíneo, a continuación, disminuye con rapidez la concentración plasmática debido a la distribución y captación rápida de los tejidos, especialmente del cerebro. Por último, hay una fase de eliminación.

Después de una dosis de 2 mg/kg intravenosa de ketamina, los valores en el plasma disminuyen desde 1,49 µg/ml, a los 4 minutos, a 0,75 µg/ml, a los 10 minutos y finalmente a 0,44 µg/ml, a los 35 minutos. La conciencia se recupera con valores plasmáticos de 0,7 a 1 µg/ml, pero la analgesia persiste aun con valores de 0,15 µg/ml. Por lo tanto, la duración de la

acción anestésica que puede considerarse la vida media biológica es menor de 10 minutos para una dosis única y sin premedicación¹⁵. Una única inyección epidural de 5 mg accede rápidamente a la circulación sistémica con una biodisponibilidad cercana al 80%²⁸.

Reves *et al* (1990), reportan que el inicio de la acción de la ketamina intramuscular (6 a 10 mg/kg) es cerca de 5 minutos, con efecto máximo alrededor de 20 minutos. Es inverosímil que la administración intramuscular de 0.25 mg a 0.5 mg, o de 1/mg de ketamina, ha proporcionado una larga duración analgésica según lo visto en dosis similares a las administradas a través de la ruta epidural caudal³⁸. Sin embargo, es todavía contradictoria su dosificación por vía epidural dando pie a investigaciones que aporten mayores características acerca de este interesante fármaco.

La ketamina es metabolizada por los sistemas enzimáticos hepáticos, principalmente por la vía del citocromo P-450, siendo la ruta principal la N-demetilación para formar norketamina (metabolito I)^{4,44}, metabolito con una potencia anestésica de un tercio de la ketamina^{41,47}. Esta puede ser entonces hidroxilada en una o más posiciones del anillo ciclohexanona, formándose compuestos como la hidroxinorketamina (metabolito II) que se conjugan con ácido glucurónico, produciendo compuestos hidrosolubles que se excretan en orina, de otro lado es muy escasa la presencia de los metabolitos o la propia ketamina en orina o heces sin conjugarse^{4,47}. No obstante, una disminución de la función renal no prolonga el efecto del fármaco⁴¹.

Hay que considerar que la ketamina comercialmente disponible es una mezcla racémica de dos isómeros, *S*(+) y *R*(-). Si bien ambos enantiómeros sufren similar biotransformación, la tasa de formación del metabolito I, y por ende, el aclaramiento total, es mayor para la *S*(+) ketamina que para el enantiómero *R*(-); por el contrario, la distribución tisular no es estereoselectiva²⁶. Así mismo, el enantiómero *S*(+) exhibe en el canino mayor potencia farmacológica que *R*(-) ketamina^{17,34}.

Se han constatado otras diferencias farmacológicas entre el isómero *S*(+) y *R*(-)^{15,28}; se afirma que el isómero *S*(+) proporciona una analgesia más eficaz, menor incidencia de delirio o desorientación durante el despertar, y menor incidencia de náuseas, vómitos y mareos. A los 5 minutos de la administración de la ketamina se detecta en plasma norketamina mientras que la hidroxinorketamina aparece a los 15-20 min. La velocidad de demetilación es mayor

para el isómero *S*(+)K respecto al *R*(-), mientras que la mezcla racémica tiene valores intermedios⁴.

Al parecer la ketamina actúa sobre el sistema de proyecciones tálamo-neocorticales, este sistema deprime de forma selectiva la función neuronal en zonas de la corteza y el tálamo, a la vez que estimula de forma simultánea zonas del sistema límbico, incluido el hipocampo. Esto genera lo que se denomina una desorganización funcional de vías inespecíficas en el mesencéfalo y en las áreas talámicas. Existen también evidencias de que la ketamina deprime la transmisión de impulsos en la formación reticular bulbar medial, que es importante para la transmisión de los componentes afectivo-emocionales de la nocicepción desde la médula espinal a centros encefálicos superiores⁴⁶.

TEORÍA DE LOS RECEPTORES NMDA

La acción única sobre el receptor NMDA puede no ser suficiente para explicar la producción de anestesia o analgesia por la ketamina. Como refieren Church y Lodge (1990), la multiplicidad de sitios reguladores en el complejo receptor NMDA, junto a su amplia distribución en el sistema nervioso central (SNC), sugiere que los eventos mediados por el receptor NMDA son muy importantes para la función normal del sistema nervioso central.

Los receptores NMDA se encuentran abundantemente distribuidos por todo el SNC y están íntimamente relacionados con procesos fisiológicos como el aprendizaje y la memoria, el desarrollo neural, y la respuesta al dolor^{38,52}. Los receptores NMDA han sido implicados en la percepción del dolor y en el desarrollo del dolor crónico⁴. Estudios recientes demuestran que una infusión intravenosa a dosis bajas de ketamina, durante y después de la cirugía, reduce los mecanismos de hiperalgesia mecánica alrededor de la herida quirúrgica, e indican que el bloqueo de los receptores NMDA previenen la sensibilización central causada por los estímulos nociceptivos intra y postquirúrgicos^{11,48,51,59}.

Estudios experimentales han demostrado que la administración de antagonistas del receptor NMDA previene la hipersensibilización central y podrían contribuir a lo que se denomina "analgesia preventiva"^{16,18}, puesto que la administración de estos fármacos de una forma previa a la aparición del estímulo doloroso, reducirían la percepción nociceptiva que sigue a la lesión¹².

Los receptores NMDA intervienen en las señales neuronales y regulan la expresión genética neuronal y además cumplen roles críticos en el funcionamiento del SNC²⁵. La activación de dichos receptores se ha vinculado con la centralización de los estímulos nociceptivos periféricos^{33,52}.

Los receptores NMDA son receptores ionotrópicos, se ligan y abren un canal iónico, siendo los únicos en los que la activación del canal requiere la unión del glutamato y la glicina como co-agonistas obligatorios²⁵. El glutamato es un importante neurotransmisor involucrado en la transmisión de estímulos nociceptivos en el SNC^{36,63}. Los estudios farmacológicos en los cuales se aplica glutamato o un agonista de los receptores de glutamato resultan en una despolarización de las células ganglionares del asta dorsal, lo que determina que sus receptores están ubicados en dichos sitios^{33,36}.

Existen varios subtipos de los receptores de glutamato como el NMDA, el ácido alfa amino 3 hidroxilo 5 metil isoxazole 4 propionico (AMPA) y el ácido kainato (AK). La presencia de estos receptores a nivel periférico y sus posibles implicaciones terapéuticas están siendo investigadas^{39,63}. El dolor crónico se puede mantener por un estado de sensibilización dentro del SNC que esta mediado en parte por los aminoácidos excitatorios glutamato y aspartato, cuando se unen a los receptores NMDA²⁷.

Los receptores NMDA regulan, a través de un complejo mecanismo, la entrada de calcio a la célula del entorno extracelular⁵², lo que en último término, se traduce en excitabilidad intracelular dependiente del calcio de los mensajeros segundo y tercero⁵². El receptor NMDA es bloqueado por la ketamina y el magnesio. La aplicación combinada de magnesio y S(+) ketamina reducen los requerimientos de morfina en el postoperatorio más efectivamente que cuando se administran solos, actuando de manera supra-aditiva o con sinergismo de potenciación²⁶.

En condiciones normales, los receptores NMDA están bloqueados por el magnesio. Sin embargo, los aminoácidos excitatorios como el aspartato, glutamato y los péptidos neuromoduladores como la sustancia P, pueden sacarlo de su sitio de unión lo que permite la entrada de calcio en las neuronas de amplio rango del asta dorsal^{36,52}. El resultado final es una forma de sensibilización central a los estímulos nociceptivos periféricos que se manifiesta por alodinia e hiperalgesia^{27,31}. La ketamina bloquea

de forma no competitiva a los receptores NMDA^{27,31,36}. También se une al sitio de la fenciclidina, lo que aumenta el bloqueo del receptor NMDA⁵². Además, reduce la liberación presináptica del glutamato⁴¹.

La concentración de glutamato y aspartato en el asta dorsal del cordón espinal aumentan la inducción de artritis agudas en ratas y simios³³. La administración de un antagonista de los receptores NMDA directamente al asta dorsal, a través de microfibras, bloquea la respuesta de hiperalgesia asociada a la artritis³³. Estos experimentos demuestran que la hiperalgesia depende de la activación de los receptores de glutamato y aspartato a nivel central. También se ha constatado el aumento de glutamato en fibras nerviosas periféricas próximas a estas articulaciones. Sin embargo, el conocimiento de cómo está implicado el aminoácido excitatorio a nivel periférico, es pobre³³.

Recientes investigaciones han descrito la posible existencia de receptores NMDA a nivel periférico^{33,63}. En un estudio practicado en ratas, la inyección de glutamato en un miembro delantero resulto en comportamiento compatible con alodinia e hiperalgesia⁶³. Ello plantea la pregunta de si, además de los receptores NMDA, otro tipo de receptores, como los AMPA y los AKA están involucrados en la transmisión nociceptiva periférica.

Concluyendo, esta bien documentado que los aminoácidos excitatorios intervienen en la transmisión sináptica a nivel del cordón espinal^{29,52,63}. Además, estos aminoácidos y sus receptores juegan un papel importante en la transmisión central de los impulsos nociceptivos y modulan las respuestas de alodinia e hiperalgesia³³. La ketamina bloquea, en forma competitiva a los receptores NMDA. No obstante, estos receptores están implicados en la centralización de dolores crónicos, no agudos, como sería un estímulo quirúrgico³⁶. Por lo tanto, el bloqueo de estos receptores no explica la analgesia inducida por la ketamina durante una cirugía.

Varios estudios han sugerido que el efecto analgésico de la ketamina se debe a la activación del sistema inhibitorio descendente monoaminérgico y que dicho sistema se activa, al parecer, a través de los receptores opioides³⁶. Contrariamente a este concepto algunos autores atribuyen al bloqueo de los receptores NMDA como el mecanismo primario de la acción anestésica de la ketamina y sostienen que la afinidad de ketamina por los receptores opioides es 10^4 veces menor que la del fármaco por los receptores NMDA²³.

TEORÍA DE LOS RECEPTORES OPIOIDES

La administración de opioides ha sido importante en el tratamiento del dolor, las vías para su administración son múltiples. Sin embargo, a causa de efectos indeseables como la depresión respiratoria, náuseas, vómitos, prurito y la retención urinaria, se promueve la búsqueda de otras alternativas analgésicas⁵⁴. La ketamina ha señalado interés como posible analgésico preoperatorio⁵⁵. Anteriores estudios han demostrado que la administración preoperatoria epidural, intravenosa o intramuscular de una dosis baja (menos de 1 mg / kg) de ketamina reduce el dolor postoperatorio y el consumo de opioides^{2,60} con escasa incidencia de efectos adversos⁴.

La afinidad de la ketamina por los receptores opiáceos es controversial. Sin embargo, se han encontrado uniones estereoespecíficas con estos receptores. La ketamina interactúa con los receptores opiáceos, siendo su enantiómero (+) el responsable de esto⁴⁷.

La interacción de la ketamina con los receptores opiáceos es claramente compleja, pero proporciona una atractiva teoría de su efecto analgésico a nivel central²⁹. En el pasado se había observado tolerancia cruzada entre los analgésicos opioides y la ketamina lo que hacía suponer la existencia de un receptor común⁴⁵.

La activación de los receptores NMDA, como respuesta a un estímulo doloroso, puede reducir la sensibilidad a los analgésicos opioides¹⁸. Estos receptores juegan un papel fundamental en el desarrollo de la tolerancia a dichos fármacos^{8,27}. Al parecer, para que la analgesia ocurra, se necesita un equilibrio entre excitación e inhibición. Así, es necesaria una mayor cantidad de opioides para controlar el dolor cuando los receptores NMDA están activados^{17,27}. Este descubrimiento ha permitido controlar dolores de origen neural, refractarios a los opioides, sobre todo, respuestas dolorosas del tipo hiperalgésico con los antagonistas de los receptores NMDA^{8,18}. Además, la tolerancia a un analgésico opioide se puede revertir agregando al tratamiento un antagonista de los receptores NMDA^{8,27}.

En los estudios de Finch & Ngai (1982) y Yue & Shung (1996), se observó que la aplicación de la ketamina por vía epidural causa analgesia por la interacción de la molécula con los receptores opioides a nivel medular; aunque se desconoce hasta qué punto haya una unión específica en los receptores, y las opiniones a este respecto entre los diferentes investigadores son altamente controversiales.

Sustentando que la ketamina se une a los receptores opioides como menciona Finch & Ngai (1982), la analgesia que causa la ketamina por vía epidural es rápida, de buena calidad y similar a la obtenida por los opioides. En contraste con éstos, la duración es mayor y se asocia a menos efectos secundarios, con la ventaja de que requieren dosis pequeñas sin alterar la estabilidad corporal, por lo tanto la ketamina vía epidural es una buena opción para el control de dolor postoperatorio a bajo costo⁴⁷.

De otra parte, aunque se ha publicado que la ketamina es capaz de interactuar con receptores opiodes, su afinidad es 10⁴ veces menor que la morfina, siendo improbable que por vía epidural produzca analgesia a través de dichos receptores⁴.

TEORÍA DE LOS RECEPTORES MISCELÁNEOS

Otros sistemas neuronales pueden estar involucrados en la acción nociceptiva de la ketamina, ya que el bloqueo de los receptores de la noradrenalina y serotonina atenúa la acción analgésica de la ketamina. La ketamina interactúa con los receptores colinérgicos muscarínicos, en el SNC existe potenciación del bloqueo neuromuscular como un efecto central, debido a los receptores opiáceos presentes en el plexo mientérico del músculo liso^{22,47}.

Tres fármacos, como son la fisostigmina, oxotremorina y 4-amino-piridina, fueron capaces de antagonizar la anestesia con ketamina con reducción del 50% del tiempo de sueño producido por ésta. Es probable que efectos antimuscarínicos M₁ contribuyan a explicar los efectos periféricos de midriasis, broncodilatación y estimulación simpática y las acciones centrales de alteraciones de la conciencia y la memoria⁴³.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Sistema cardiovascular

Uno de los principales distintivos de la ketamina frente a otros anestésicos intravenosos, es la capacidad que posee de estimular el sistema cardiovascular. Numerosas investigaciones han descrito incrementos en la frecuencia cardiaca, presión arterial sistémica, resistencia vascular sistémica, presión arterial pulmonar, resistencia vascular pulmonar^{19,29,45}, y gasto cardiaco^{43,46,58}. Su falta de acción depresora en los sistemas cardiorespiratorios es notoria¹⁵.

El mecanismo a través del cual la ketamina ejerce sus efectos cardiovasculares no está bien entendido. Al parecer el fármaco tiene un efecto inotrópico negativo directo sobre el corazón⁴¹. Pero dicho efecto es rebasado por un estímulo simpático central^{41,45}. En preparaciones in vitro con células de miocardio canino, se ha demostrado que en altas concentraciones la ketamina deprime la contractibilidad^{41,45}.

El estímulo cardiovascular ocurre con dosis tan pequeñas como 0,1mg/kg y sin pérdida del conocimiento. Sin embargo, dosis superiores a 0,5mg/kg no inducen mayor estímulo cardiovascular¹⁵.

Las acciones cardiovasculares dependen de la presencia de un control autónomo simpático intacto debido a que dicho estímulo resulta del incremento en las catecolaminas circulantes^{15,29,41}, y por inhibición de su recaptura⁴⁵. Otros autores afirman que la ketamina no aumenta la concentración plasmática de catecolaminas^{6,29}.

Se ha demostrado una estimulación directa del mecanismo simpático central con incrementos en los valores de noradrenalina en plasma, la cual puede llegar a duplicarse durante la inducción anestésica¹⁵. Esto se debe también a la capacidad que tiene la ketamina de bloquear la recaptación de noradrenalina por los tejidos^{15,29,41}.

El estímulo cardiovascular inducido por la ketamina puede ser atenuado por diversos fármacos, como las benzodiazepinas (diazepam, midazolam).

Sistema respiratorio

La ketamina produce mínima depresión respiratoria, teniendo un patrón respiratorio con períodos de aumento ventilatorio alternado con períodos de apnea, sin haber cambios en el CO₂ espirado⁴⁵. En la fase inicial de la anestesia con ketamina se deprime ligeramente la respiración pero se conservan las vías despejadas. Este efecto sobre la función respiratoria es similar al que causan los opioides, y existen evidencia que sugieren que dicha depresión esta mediada por los receptores opiáceos.

En neonatos, la depresión respiratoria es mayor, lo que debe anticiparse en el momento de calcular la dosis.

La ketamina es única entre los fármacos anestésicos porque conserva el tono de los músculos esqueléticos y del diafragma de tal forma que no se altera la mecánica respiratoria¹⁵.

La ketamina relaja el músculo liso bronquial^{43,46} y antagoniza los efectos bronco-constrictores de la histamina. Ambos efectos tienen un valor extraordinario en pacientes asmáticos. Al parecer la acción broncodilatadora de la ketamina se debe al incremento en las catecolaminas circulantes^{46,58}.

Durante la anestesia con ketamina no se alteran los reflejos protectores se conserva el tono de los músculos mandibulares y de la lengua. La tos y las náuseas persisten, por lo cual, los intentos de introducir una sonda endotraqueal causa arqueos y expulsión. Como no se altera la deglución el paciente puede ingerir moco, saliva o cualquier material regurgitado. Cuando no se utiliza atropina en la premedicación, al inducir la anestesia con ketamina, se produce salivación y formación de moco.

Sistema nervioso central

La ketamina produce un estado mental peculiar en el que los pacientes no parecen estar dormidos ni anestesiados, sino más bien “desconectados” de su ambiente, situación que se denomina “disociación”¹⁹.

El clorhidrato de ketamina ha tenido siempre un lugar especial entre los anestésicos intravenosos por sus propiedades analgésicas e hipnóticas, produciendo relativamente poca depresión respiratoria y cardiovascular, logrando un estado anestésico característico descrito como “anestesia disociativa”^{25,43}, que se define como un estado anestésico con disociación funcional y electrofisiológica entre los sistemas talamoneocortical y límbico y que está caracterizado clínicamente por un estado similar al “trance” con hipnosis ligera y analgesia^{4,19,47}. Los primeros estudios revelaron que la ketamina deprimía las vías tálamocorticales y activaba el sistema límbico, pero estudios posteriores han demostrado actividad de excitación en ambos sistemas⁵⁸.

El concepto de anestesia disociativa se ha visto confirmado con estudios de potenciales evocados sensoriales, quedando preservado el procesamiento cortical primario de estímulos auditivos, junto con una reducción de la actividad neuronal espontánea del tálamo y el cerebro medio⁴.

La ketamina, cuando se utiliza como agente único, produce un estado anestésico “cataleptico”, permaneciendo el paciente con los ojos abiertos, con reflejos a la luz y corneales intactos, pudiendo el animal producir vocalización, movimientos intencionados no relacionados con la estimulación quirúrgica e hipertonia muscular⁴. También se ha descrito agitación, gemidos, llanto, gritos y verbalización irracional en personas¹.

La acción de la disociación produce un tipo de anestesia quirúrgica completamente diferente del que se obtiene con los anestésicos tradicionales⁴. Cuando el paciente penetra a los estados de disociación, catalepsia e inconsciencia, abre ampliamente los ojos y ocurren nistagmos horizontal o vertical. Segundos después, los ojos se centran y se aprecia una mirada fija. En este momento se considera que el paciente está farmacológicamente “aislado”. Bajo el efecto de la ketamina, el cerebro es incapaz de interpretar impulsos aferentes y llevar a cabo la respuesta apropiada.

Los estudios electroencefalográficos (EEG) durante la anestesia con ketamina en el hombre y animales de experimentación, demuestran que el fármaco ejerce un efecto altamente selectivo. Los cambios en el EEG incluyen desincronización y actividad convulsiva³². Se considera la desincronización del hipocampo de suficiente intensidad para alterar el nivel de conciencia e inducir anestesia⁵⁶. Aunque la ketamina produce actividad epileptiforme en el EEG de las regiones límbicas y talámicas, no existe evidencia de que dicha actividad se produzca también en la corteza y, por lo tanto, no debería inducir ataques⁴⁵.

Desafortunadamente el fármaco produce convulsiones ocasionalmente, sobre todo si la premedicación no es la correcta. Además, la ketamina está en la lista de estudio como posible método de prolongar la actividad convulsiva “curativa” en pacientes psiquiátricos que pasan por terapias de electroshock⁴². Para algunos investigadores, como Kayama y Iwama (1972), la pérdida de la conciencia en el paciente anestesiado con ketamina se debe a la actividad convulsiva registrada en el EEG que induce un estado similar al pequeño mal.

EFECTO LOCAL

El mecanismo de acción de la ketamina como anestésico local ya ha sido descrito^{7,24,56}. El efecto anestésico de la ketamina a nivel local se produce por que estabiliza la membrana axoplásmica y bloquea los canales de sodio

y potasio, lo que impide que se genere un potencial de acción, mecanismo que comparten con los anestésicos locales tradicionales⁴.

La ketamina disminuye dependiendo de la dosis dos funciones importantes del canal de sodio: reduce el tiempo de apertura fraccional de forma independiente del voltaje e interfiere con la activación del estado de equilibrio dependiente del voltaje. Esta acción se manifiesta a concentraciones muy superiores a las usadas cuando se emplea como anestésico general intravenoso pero similares a las encontradas cuando se realiza anestesia regional intravenosa con ketamina⁴³.

En 1973 Dowdy *et al*, notaron ciertas similitudes farmacológicas entre la ketamina y los anestésicos locales. Estos investigadores inyectaron ketamina y lidocaína en el espacio epidural de dos grupos de perros, en ningún animal se produjo alteración de la conciencia pero todos sufrieron un bloqueo sensorial y motor de los miembros posteriores, que se inicio rápidamente (aproximadamente a los 3,6 minutos) con ambos fármacos. No se presentaron diferencias significativas en el inicio y duración de acción entre ambos anestésicos.

En 1975, Weber *et al*, estudiaron la posibilidad de que la ketamina actuara sobre nervios periféricos, a través de experimentos *in vivo* e *in vitro*. En el primer caso una solución de ketamina fue aplicada a tres personas en el tejido subcutáneo del brazo y a otras dos en la base del dedo índice. Los sujetos describieron pérdida de la sensibilidad a los 2 minutos de ser inyectados; además, esta insensibilidad a los estímulos dolorosos les duró 10 minutos en promedio. Los estudios *in vitro* se llevaron a cabo en fragmentos de nervio ciático de sapos. Estos fragmentos se conectaron a electrodos a través de los cuales se aplicaba un estímulo eléctrico (1milivoltio/cm, 1 milisegundo/cm), la amplitud y velocidad de conducción eran registrados en un osciloscopio y, también, el umbral de estímulo necesario para producir despolarización a través del nervio. Se determinaron los valores basales con los fragmentos de nervio inmersos en solución de ringer y luego en la misma solución con concentraciones crecientes de ketamina (100-2500µg/ketamina por ml de solución ringer-lactato).

Las fibras nerviosas delgadas fueron las primeras en bloquearse. Las fibras nerviosas más gruesas se bloquearon a concentraciones más altas de ketamina. Se observó a sí mismo una progresiva reducción en la amplitud y velocidad de conducción, así como un incremento en el umbral de estímulo para iniciar la despolarización. Los investigadores concluyeron que tal vez la ketamina actúa estabilizando

las membranas de los nervios periféricos, mecanismo que compartiría con otros anestésicos locales como la lidocaína.

En 1977, Shrivastav, describió el modo de acción de la ketamina en el bloqueo de la conducción. En el estudio *in vitro* utilizó axones de calamar gigante e iones de sodio marcados con material radioactivo. El flujo del sodio a través de la membrana axoplásmica fue impedido en presencia de ketamina. Más tarde, Arhem *et al*, (1985) descubrieron que, además de los canales de sodio también se bloquean los de potasio, con lo cual quedó comprobado que el modo de acción de la ketamina era igual al de otros analgésicos locales.

USO CLÍNICO DE LA KETAMINA

Contrariamente a lo que ocurrió con algunos anestésicos generales, que después de una difusión importante cayeron en el olvido y posteriormente se dejaron de emplear debido en parte a la aparición de medicamentos más seguros, la ketamina cada día se afianza más en la práctica clínica veterinaria. Existen más de 35 años de experiencia con la ketamina y todavía se vislumbran nuevos beneficios con este fármaco. En medicina humana, su indiscutible seguridad le han dado un lugar único en situaciones clínicas muy específicas como sedación e inmovilidad en pacientes pediátricos que requieren terapia de radiación repetida, analgesia profunda en pacientes quemados sometidos a frecuentes procedimientos curativos dolorosos, anestésico de “campo” para pacientes críticos o frágiles durante desastres naturales y guerras, y muchas otras situaciones.

También debe mencionarse la gran utilidad que presta este fármaco en el manejo y contención de especies de laboratorios, y la captura y transporte de animales salvajes, y es que, la extraordinaria seguridad de la ketamina ha hecho posible su empleo en casi todas las especies de mamíferos. En medicina veterinaria, y específicamente en la práctica equina, la ketamina se utiliza como agente inductor de la anestesia general, tras la aplicación de un agonista α_2 en la premedicación. La ketamina también hace parte de un “coctel” utilizado en anestesia intravenosa total junto con guaifenesina y xilacina. También se ha descrito el uso de ketamina por vía epidural en perros y caballos²⁴. La rata es aproximadamente 10 veces

más resistente a los efectos de la ketamina que el hombre y de la dosis anestésica recomendada para la rata es 80-160 mg/kg.

Aithal *et al* (2001), aplicaron 3,5 mg/kg de ketamina por vía epidural a 6 perras sometidas a operación cesárea. Estos investigadores reportaron buena analgesia e inmovilidad durante el procedimiento. Gómez de Segura *et al* (1998) aplicaron en caballos ketamina por vía epidural en dosis de 0,5, 1 y 2 mg/kg, disuelta en suero fisiológico. Con la primera dosis se observó 10 minutos de analgesia perineal, mientras que las otras dos tuvieron un período de analgesia de 75 minutos. El efecto máximo se inició a los 30 minutos. Con todas las dosis se observó sedación y su intensidad varió con la dosis. Los efectos cardiopulmonares fueron mínimos. Este grupo de investigadores concluyó que se requieren más estudios para determinar si la intensidad de la analgesia que induce la ketamina epidural es suficiente para cirugía.

Si bien, la aplicación de ketamina por vía epidural se practica en medicina humana desde hace años, en veterinaria apenas se están haciendo los primeros ensayos en este campo. En 1982 apareció la primera publicación en humanos, desde entonces varios estudios clínicos sobre este fármaco se han publicado²⁵. La efectividad práctica en humanos de la ketamina epidural es realmente discutible y se pone en evidencia en las disímiles investigaciones que al respecto se han desarrollado, empleando dosis muy bajas o muy altas²⁵.

En 1985, Islas *et al* informaron que la administración epidural de 4 mg de ketamina proporcionaba una adecuada analgesia postoperatoria en la cirugía de abdomen inferior, perineal y extremidades inferiores. En otro trabajo se evaluó el efecto analgésico de la ketamina epidural, con 15 mg, obteniendo una analgesia de 3.5 horas con efectos sedativos importantes²⁵.

Por último, existe una gran experiencia clínica e investigativa con la ketamina, pero aún se vislumbran nuevas indicaciones para esta sustancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Albin MS, Bunegin L, Garcia C. Ketamine and postanesthetic emergence reactions. Domino E.F.(ed) Status of ketamine in anaesthesiology. Ann Arbor: NPP books, 1990:17-25.
2. Aida S, Yamakura T, Baba H, Taga K, Fukuda S, Shimoji K. Preemptive analgesia by intravenous low-dose ketamine and epidural morphine in gastrectomy: a randomized double-blind study. *Anesthesiology* 2000; 92:1624-30.
3. Aithal AP, Amarpal, Kinjavdekar P, Singh GR. Epidural anesthesia with ketamina in dogs with poor surgical risk. *Indian Veterinary Journal* 2001; 23:1.
4. Arcusa Mon María Jesús. Estudio de toxicidad aguda de S(+) ketamina y R(-) ketamina administrada por vía subaracnoidea en conejos. Comparación con lidocaína [tesis doctoral]. Valencia: Universidad de Valencia; 2005.
5. Arhem P, Ridqvist B. The mechanism of action of ketamine on the myelinated nerve membrane. *European Journal of Pharmacology* 1986; 126:245-51.
6. Barrigon S, De Miguel B, Tamargo J, Tejerina T. The mechanism of the positive inotropic action of ketamine on isolated atria of the rat. *British Journal of Pharmacology* 1982; 76: 85-93.
7. Bräu ME, Sander F, Vogel W, et al. Blocking mechanisms of ketamina and its enantiomers in enzymatically demyelinated peripheral nerve as revealed by single-channel experiments. *Anesthesiology* 1997; 86:394-404.
8. Bell RF. Low-dose subcutaneous ketamine infusion and morphine tolerance. *Pain* 1999; 83:101-3.
9. Bion JF. Intrathecal ketamine for war surgery, a preliminary study under field conditions. *Anaesthesia* 1984; 39:1023-1028.
10. Booth NH, McDonald LE. *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*. 5a ed. Zaragoza: Editorial Acribia; 1988.
11. Burton AW, Lee DH, Saab C, Chung JM. Preemptive intrathecal ketamine injection produces a long-lasting decrease in neuropathic pain in a rat model. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 1999; 24(3):208-13.
12. Cánovas Martínez L, Barros Núñez C, Gómez Pombo A, González González D, Castro Bande M y Castro Méndez A. Eficacia analgésica de la asociación ketamina más morfina epidural: experiencia en 75 casos. *Revista de la Sociedad Española del Dolor* 2002; 9:140-145.
13. Chung SK, Chan KH, Lee T Y, Lu PW, Yang MW, Huan YL, et al. Epidural ketamine for postoperative pain relief. *Anesth Sinica* 1986; 24:251-7.
14. Church J, Lodge D. N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) antagonism is central to the actions of ketamine and other phencyclidine receptor ligands. Domino EF.(ed). Status of ketamine in anaesthesiology. Ann Arbor: NNP Books, 1990:501-19.
15. Collins VJ. *Anestesiología*. 3ª ed. Barcelona. McGraw-Hill 1996; 2:743-758.
16. Davies S, Lodge D. Evidence for involvement of N-Methylaspartate receptors in “wind-up” of class 2 neurones in dorsal horn of the rat. *Brain Research* 1987; 424:402-6.

17. Deleforge J, Davot JI, Boisrame B, Delatour P. enantioselectivity in the anesthetic effect of ketamine in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1991 14:418-420.
18. Dickenson A, Sullivan A. Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep dorsal horn neurones following c fibre stimulation. *Neuropharmacology* 1987; 26:1235-8.
19. Domino EF, Chodoff P, Corssen G. Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic in man. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1965; 6(3):279-291.
20. Dowdy EG, Kaya K, Gocho Y. Some Pharmacologic similarities of ketamina, lidocaine, and procaine. *Anesthesia and Analgesia* 1973, 52:839-842.
21. Dundee WJ. *Anestesia Intravenosa*. Barcelona: Salvat 1979; 235-56.
22. Finck AD, Ngai SH. A possible mechanism of Ketamine induced analgesia. *Anesthesiology* 1982; 56:291-7.
23. Granry JC, Dube L, Turroques H, Conreux F. Ketamine: new uses for an old drug. *Current Opinion in Anaesthesia* 2000; 3:299-302.
24. Gomez de Segura I, de Rossi R, Santos M. Epidural injection of ketamine for perineal analgesia in the horse. *Veterinary Anesthesiology* 2003; 27:384-391.
25. González Pérez Sixto F. Ketamina epidural. Realidad y controversia. *Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación* 2004; 3(3):36-42.
26. Henthorn TK, Krejcie TC, Niemann CU, et al. Ketamine distribution described by a circulatory pharmacokinetic model is not stereoselective. *Anesthesiology* 1999; 91(6): 1733-43.
27. Hewitt DJ. The use of NMDA receptor antagonists in the treatment of chronic pain. *Clinical Journal of Pain* 2000; 16:573-9.
28. Himmelseher S, Ziegler-Pithamitsis D, Argiriadou H, et al. Small dose S+-Ketamine reduces postoperative pain when applied with ropivacaine in epidural anesthesia for total knee arthroplasty. *Anesthesia and Analgesia* 2001;92:1290-95.
29. Hirota K, Lambert DG. Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. *British Journal of Anesthesia* 1996, 77(4):441-443.
30. Islas J, Astorga J, Laredo M. Epidural ketamine for control of postoperative pain. *Anesthesia and Analgesia* 1998; 64(11):61-2.
31. Kawamata T, Omote K, Sonoda H, Kawamata M, Nomiki A. Analgesic mechanisms of ketamine in the presence and absence of peripheral inflammation. *Anesthesiology* 2000; 93:520-8.
32. Kayama Y, Iwama K. The EEG, evoked potentials and single. Unit activity during ketamine anesthesia in cats. *Anesthesiology* 1972; 36: 4.
33. Lawand NB, Willis WD, Westluna KN. Excitatory amino acid receptor involvement in peripheral nociceptive transmission in rats. *European Journal of Pharmacology* 1997; 324: 169-177.

34. Muir W, Hubbell J.A.E. Cardiopulmonary and anesthetic effects of ketamine and its enantiomers in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1988; 49:530-534.
35. Nishimura N, Sato K. Ketamine stereoselectively inhibits rat dopamine transporter. *Neuroscience Letters* 1999; 274:131-134.
36. Olivar T, Laird JMA. Efectos diferenciales del bloqueo de los receptores de NMDA en los reflejos nociceptivos somáticos y viscerales. *Revista de la Sociedad Española del Dolor* 2000; 7:291-300.
37. Ozyalcin NS, Yucel A, Camlica H, Dereli N, Andersen OK, Arendt Nielsen L. Effect of pre-emptive ketamine on sensory changes and postoperative pain after thoracotomy: comparison of epidural and intramuscular routes. *British Journal of Anaesthesia* 2004; 93:356-61.
38. Panjabi Neelambary, Prakash Smita, Gupta Poonam. Palacios Córdoba A, Martínez Tellería A. V Reunión científica de la sed y jornada de actualización en dolor. *Diseño práctico del trabajo de investigación en dolor*. 2001 marzo 1 y 2; Granada, España.
39. Pedersen JL, Galle TS, Kehlet H. Peripheral analgesic effects of ketamine in acute inflammatory pain. *Anaesthesia* 1998; 89:58-66.
40. Pedraz JL, Lanao JM, Calvo MB, Muriel C, Hernández-Arbeiza J, Domínguez-Gil A. Pharmacokinetic and clinical evaluation of ketamine administered by IV and epidural routes. *Journal Clinical of Pharmacology and Therapy Toxicology* 1987; 25:77-80.
41. Raeder JC, Stenseth LB. Ketamine: a new look at an old drug. *Current opinion in Anesthesiology* 2000; 13(4):463-468.
42. Rasmussen KG, Jarvis MR, Zorumski CF. Ketamine anesthesia in electroconvulsive therapy. *Convulsive Therapy* 1997; 42 (4):217-223.
43. Rebozo JA, Gonzalez F. Ketamina. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación* 1999; 46:111-122.
44. Rebuelto M, Montoya L, Ambros L, Waxman S, Grubissich J. Estudio cronobiológico de la respuesta farmacológica de la combinación ketamina midazolam en perros. *In Vet* 2003; 5(1):83-90.
45. Reich DL, Silvey G. Ketamine: and update on the first twenty-five years of clinical experience. *Canadian Journal of Anesthesia* 1989; 38 (2): 186-197.
46. Reves JG, Glass PSA. Nonbarbiturate intravenous anaesthetics. Miller RD, (ed). *Anaesthesia*. New York: Churchill Livingstone Inc.; 1990:243-279.
47. Rivera Ordóñez Arizbe, Rivera Flores Jaime. Analgesia postoperatoria vía epidural: Ketamina + bupivacaína vs bupivacaína en cirugía de cadera y fémur. *Revista Mexicana de Anestesiología* 20, 28(1):14-19
48. Roytblat L, Korolkorruchko A, Katz j, Glazer M, Greemberg L, Fisher A. Postoperative pain: the effect of low-dose ketamine in addition to general anesthesia. *Anaesthesia and Analgesia* 1993; 77:1161-5.
49. Shrivastav BB. Mechanism of ketamina block of nerve conduction. *The Journal of Pharmacology and Experimental Theraphy* 1977; 201:162-9.

50. Smith DJ, Pekoe GM. Ketamine analgesia: mediation by biogenic amine and endogenous opiate processes. *Anesthesiology* 1980; 51:36.
51. Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, Kreunen M, Foss A. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1997; 41:1124-32.
52. Sukiennik AW, Kream RM. N-methyl-D-aspartate receptors and pain. *Current Opinion in Anesthesiology* 1995; 8:445-449.
53. Sumano López, H, Ocampo Camberos L. *Farmacología Veterinaria*. Mexico. Editorial McGraw-Hill. 1997; 342-434.
54. Tang B, Díaz M, Pérez Y. Clorhidrato de ketamina por vía epidural, su validación como analgésico durante el postoperatorio de las histerectomías abdominales. *Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación* 2004; 3 (3):26-31.
55. Wang J, Nauss L, Thomas J. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979; 50:149.
56. Weber WV, Kahama S, Jawaiekar SR. The effect of ketamine on nerve conduction in isolate sciatic nerves of the toad. *Neuroscience Letters* 1975; 1:115-120.
57. Weir PS, Fee JPH. Double-blind comparison of extradural block with three Bupivacaine-Ketamine mixtures in Knee arthroplasty. *British Journal of Anaesthesia* 1998; 80:299-301.
58. White PF. Ketamine update: its clinical uses in anesthesia. Domino EF. (ed) *Status of ketamine in anaesthesiology*. Ann Arbor: NPP Books, 1990:343-66.
59. Woolf CJ, Thompson SWN. The induction and maintenance of central sensitization is depend on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991; 44:293-9.
60. Xie H, Wang X, Liu G, Wang G. Analgesic effects and pharmacokinetics of a low dose of ketamine preoperatively administered epidural or intravenously. *Clinical Journal of Pain* 2003; 19:317 -22.
61. Yamamura T, Harada K, Okamura A, Kemmotsu O. Is the site of action of ketamine anesthesia the N-Methyl-D-Aspartate receptor? *Anesthesiology* 1990; 72:704-10.
62. Yue YC, Shung WC. Intrathecal Ketamine reduces morphine requirements in patients with terminal cancer pain. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1996; 49:379-83.
63. Zhou S, Bonasera L, Carlton SM. Peripheral administration of NMDA, AMPA or KA. Results in pain behaviors in rats. *Neuro Repor* 1996; 7:895-900.