

Ketamina.

Dr. Víctor M. Navarrete Zuazo

Profesor Auxiliar y Jefe de Servicio de Anestesiología y Reanimación Clínica

Central Cira García

1.-Introducción

2.-Farmacología General

2.1.-Farmacodinamia

2.1.1.-Efectos sobre órganos y sistemas

2.2.-Farmacocinética

3.-Mecanismo de Acción

3.1.-Receptores NMDA

4.- Isómeros Ópticos

5.-Vías y formas de administración

5.1.-Vía Oral

5.2.-Vía Nasal

5.3.-Vía Rectal

5.4.-Vía Subcutánea

5.5.-Vía Intramuscular

5.6.-Vía Intravenosa

5.7.-Vía Raquídea(peridural y subaracnoidea)

6.-Aplicaciones Clínicas

6.1.-Analgesia preemptiva y preventiva

6.2.-Base analgésica de la anestesia intravenosa

6.3.-Dolor agudo postoperatorio

6.4.-Dolor Neuropático

6.5.-Dolor por Cáncer

6.6.-Neuroanestesia

6.7.-Analgesia obstétrica

6.8.-Analgesedación en UCI

Introducción:

La Ketamina fue introducida en la práctica clínica por Domino, Chidiff y Corssen hace exactamente 40 años (1). Su popularidad creció inicialmente de manera espectacular pero debido a las vías y las dosis de administración que se usaron, la aparición de efectos secundarios fundamentalmente las reacciones indeseables al despertar hicieron que su popularidad decreciera incluso hasta ser considerada por muchos como un anestésico para condiciones de desastre. Desde entonces se han llevado a cabo muchos estudios para determinar el o los mecanismos de acción y definir el uso clínico apropiado de este fármaco que posee características muy particulares que han llevado a que se defina como un analgo anestésico no opioide, atípico y polimodal.(2).

Los avances en los estudios realizados sobre su mecanismo de acción y nuevas formas de administración han reabierto el camino del uso clínico de la ketamina ampliando su espectro de acción hacia la analgesia postoperatoria, el tratamiento de síndromes dolorosos complejos e incluso el dolor por cáncer.(3)(4)(5)

Farmacología General

La Ketamina es un derivado del ácido hidérgico, específicamente una acilciclohexidina, relacionada con la fenciclidina y la ciclohexamina y es el cloro 2 metilamino 2 ciclohexano. (fig 1)

El preparado comercial contiene una mezcla racémica al 50% de los dos isómeros ópticos o enantiómeros que la componen. El carbono 2 de su estructura

química (2-(oclorofenil)-2-metilamino ciclohexanona) es un centro quiral en el anillo de la ciclohexanona. De este modo la ketamina se presenta como S(+)-ketamina y R(-)-ketamina.

Se caracteriza por producir una anestesia disociativa con una evidencia en el EEG de disociación entre los sistemas límbico y talamocortical. La anestesia disociativa se parece al estado cataléptico en el cual los ojos permanecen abiertos con una mirada fija y nistagmo lento; el paciente no está comunicativo y parece estar despierto. Con frecuencia ocurren distintos grados de hipertonía, movimientos musculares útiles y posibilidad de delirium.(6)(7)

Es una sal blanca cristalina, soluble en agua hasta un 20%. La solución es clara, incolora y estable a temperatura ambiente. Posee un peso molecular de 238 con un pK de 7,5. Las preparaciones farmacéuticas son levemente ácidas (pH 3,5 a 5,5) y están formuladas para poder ser aplicadas por vía EV e IM en concentraciones que contienen 10, 50 y 100 mg de ketamina base por ml con fermerol 1:10000 como preservativo, aunque también se suele utilizar el cloruro de benzetonio. La compatibilidad tisular estudiada en varias especies animales demostró ser bien tolerada por arterias, venas y músculos. En humanos, no se evidenciaron complicaciones, tales como tromboflebitis con la administración EV, ni induración o irritación con la inyección intramuscular. Aunque el clorhidrato de ketamina es hidrosoluble, es de 5 a 10 veces más liposoluble que el tiopental, lo que asegura su paso a través de la barrera hematoencefálica. (8)(9).

Farmacodinamia

Los efectos anestésicos clásicos de la ketamina mejor como efectos depresores del Sistema Nervioso Central (SNC) dosis dependiente que conducen al llamado estado disociativo, caracterizado por una profunda analgesia y amnesia pero no necesariamente pérdida de la conciencia. Aunque el sujeto no está dormido parece completamente

inconciente del medio. Los mecanismos sugeridos para esta forma de catalepsia incluyen la inhibición electrofisiológica de las vías talamocorticales y la estimulación del sistema límbico.

La ketamina estimula parte del sistema límbico y del hipocampo. Disminuye la transmisión de impulsos en la formación reticular medial, interfiriendo en la transmisión de los componentes afectivo-emocionales procedentes de la médula espinal a niveles superiores.(10)(11)

La pérdida de la conciencia se obtiene rápidamente y el sueño es superficial contrastando con una analgesia somática. El efecto analgésico se debe a la acción sobre el tronco cerebral como lo prueban su acción cardiovascular y los movimientos oculares y sobre el sistema talamocortical.

Las interacciones hipnóticas con el tiopental se deben a efectos aditivos ya que tienen mecanismos de acción diferentes ya que la ketamina actúa bloqueando la actividad excitatoria de los receptores N-metil – D – aspartato (NMDA). Interactúa también con el receptor sigma produciendo reacciones disfóricas y con receptores muscarínicos μ_1 produciendo acciones sobre la memoria, conciencia, amnesia y produciendo incremento del tono simpático con broncodilatación y midriasis.

Cuando los niveles de ketamina declinan por redistribución, al compartimiento periférico, el efecto sobre el SNC termina, aunque no tan rápidamente como sería de esperado su alta liposolubilidad.

Se piensa que el efecto hiperalgésico que sigue al trauma periférico se debe a un aumento de la sensibilidad de los nociceptores aferentes primarios dentro y alrededor del área del trauma y a partir de un aumento de la excitabilidad de las neuronas en la médula espinal. El efecto antihiperalgésico de la ketamina observado en algunos estudios, se debe a la prevención de la sensibilización central.(12)(13).

La analgesia de la ketamina está asociada a la concentración plasmática de 0,15 μml^{-1} posterior a la administración oral.

La diferencia en la concentración analgésica puede ser explicada por una concentración alta de norketamina, después de una administración oral (por probable depuración presistémica – efecto primer paso), lo que contribuye a la analgesia. El despertar de la anestesia con ketamina se produce con concentraciones plasmáticas de 0,64 – 1,12 μml^{-1}

A dosis plasmáticas subanestésicas posee una gran potencia analgésica con lo que se produce un período de analgesia prolongada.

Efectos sobre órganos y sistemas

La ketamina tiene otros efectos además de la analgesia y la amnesia. Los efectos sobre el sistema respiratorio son generalmente beneficiosos. Es un broncodilatador bien documentado por su acción simpaticomimética y en menor grado por su acción vagolítica y relajante del músculo liso, causa depresión respiratoria mínima con sólo hipercapnia moderada a dosis clínicas relevantes conservándose la respuesta al CO_2 aunque a dosis crecientes la curva de respuesta al CO_2 se desplaza a la derecha pero sin cambiar la pendiente de dicha curva y los reflejos protectores de la vía aérea están probablemente más presentes que con cualquier otro anestésico intravenoso. Sin embargo suelen aparecer secreciones orales abundantes (10).

Los efectos cardiovasculares de la ketamina se producen por estimulación cardiovascular, la que no altera los barorreceptores directamente pero bloquea la bradicardia producida por estimulación del nervio depresor.(14)

La ketamina produce con frecuencia aumentos significativos de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca e incrementa la presión en la arteria pulmonar. Sin embargo es necesario aclarar que algunos de estos efectos desaparecen o su intensidad

disminuye cuando se utilizan dosis subhipnóticas o en lugar de bolos se usa la infusión continua.

Después de la administración EV de una dosis entre 0,5 a 2 mg/Kg se produce una estimulación simpática responsable de los hechos arriba mencionados. También en estos casos se ha mencionado un aumento del consumo de oxígeno miocárdico que es máximo entre 5 a 10 minutos, normalizándose a los 20 a 30 min. efecto que es leve o incluso contrario con dosis repetidas.

El buen perfil cardiovascular de la ketamina se ha relacionado con varios mecanismos que incluyen la actividad simpática aumentada por estimulación central del sistema nervioso autónomo y la inhibición de la captación de catecolaminas intra y extra neuronal. Sin embargo en pacientes críticos y en perros con sistema nervioso autónomo bloqueado, la ketamina tiene efectos depresores relacionados con la incapacidad de su acción simpaticomimética para contrabalancear sus efectos vasodilatador y depresor miocárdico directo. De esta forma la interacción entre la ketamina y los adrenorreceptores es de interés particular para ayudar a entender sus efectos cardiovasculares(15). La función de los barorreceptores puede ser atenuada por su acción a nivel de los receptores NMDA en el núcleo del tracto solitario. Sin embargo un hecho relevante es que la ketamina ha demostrado ser un apoyo hemodinámico importante durante la anestesia con propofol particularmente en cirugía cardiovascular(16).

Siempre se la ha señalado a la ketamina el causar un aumento de la presión intracraneal (PIC)(7)(17), aunque estas opiniones han ido cambiando en la medida que se han estudiado estos efectos cuando la droga ha sido usada en infusión continua en lugar de bolos. Incluso para sedación en cuidados intensivos no han aparecido diferencias en cuanto a la medición de la PIC en casos sedados con ketamina y otros

fármacos(8)(18). Por otra parte también se ha reportado que la ketamina no tiene marcados efectos sobre el ritmo metabólico cerebral de oxígeno(19).

El efecto neuroprotector observado con el uso de la ketamina se ha atribuido a su antagonismo de los receptores NMDA y los incrementos en el ritmo del metabolismo regional de la glucosa son paralelos a los del flujo sanguíneo cerebral(19). La ketamina se ha postulado que tiene un efecto reductor del tamaño del infarto cerebral y que mejora el resultado neurológico en ratas, tanto en traumatismos como en la isquemia cerebral transitoria. En el daño cerebral aumenta la actividad de los aminoácidos excitatorios, que estimulan los receptores del glutamato y el NMDA, lo que aumenta el paso de calcio al interior de la célula y se activan procesos de destrucción neuronal. Sin embargo existen trabajos que no demuestran efecto protector contra la isquemia cerebral en ratas(8).

Los fenómenos psíquicos producidos por la ketamina se han descrito como delirios, sueños vividos, alucinaciones, sensación de flotar y en algunas ocasiones, experiencias disociativas o extracorpóreas, que se han relacionado con las experiencias cercanas a la muerte.

Estas reacciones típicas de la ketamina aparecen con una frecuencia que oscila entre un 5% hasta un 30%. Son más frecuentes por encima de los 16 años de edad, en mujeres, en intervenciones de corta duración y tras la administración de dosis $>2\text{mg/Kg}$ y/o rápida (más de 40 mg/min), pacientes con historia de trastornos de la personalidad o que sueñan habitualmente y premeditados con atropina o droperidol(11)(20).

La ketamina produce un incremento en el tono muscular esquelético y ocasionalmente, espasmos musculares. Pese a no existir acuerdo unánime, la conclusión mayoritaria es que potencia el bloqueo neuromuscular. Así puede prolongar la acción del pancuronio, la succinilcolina, el vecuronio y el atracurio(21).

Los resultados de los estudios sobre el impacto de la ketamina sobre la presión intraocular son contradictorios(8). Es opinión del autor que deberán ser rediseñados estudios sobre los efectos de la ketamina que inicialmente se plantearon con las nuevas formas de administración(infusión continua y dosis subanestésicas) ya que en la práctica raramente aparecen.

Farmacocinética

Fue Domino quien ha descrito prácticamente el único modelo farmacocinética que existe para la ketamina(22).

La farmacocinética de la ketamina se parece a la del tiopental en su rápido comienzo de acción, duración relativamente corta y alta liposolubilidad. La ketamina tiene un pK de 7,5 a pH fisiológico. Las concentraciones plasmáticas pico ocurren en un minuto después de la administración endovenosa y en 5 minutos después de la administración IM. La ketamina no se une significativamente a las proteínas plasmáticas y abandona el torrente circulatorio rápidamente para ser distribuida en los tejidos. Inicialmente se distribuye en los tejidos altamente profundos como el cerebro, donde la concentración pico puede llegar a ser 4 o 5 veces mayor a la del plasma. La extrema solubilidad de la ketamina asegura una rápida transferencia a través de la barrera hematoencefálica. Además el aumento del flujo sanguíneo cerebral inducido por la ketamina pudiera facilitar la descarga de la droga y así intensificar el alcance rápido de la alta concentración en el cerebro. Subsiguientemente la ketamina se redistribuye desde el encéfalo y otros tejidos altamente profundos hacia otros menos profundos. La vida media de eliminación puede alcanzar las 3 horas.

Los parámetros farmacocinéticos de la ketamina más reconocidos son:

V_{dss} 3,1 l/Kg; Cl 19,1 ml/Kg/min; $t_{1/2\pi}$ 24,1 seg. ; $t_{1/2\alpha}$ 11- 17 min. ; $t_{1/2\beta}$ 3,1 h. ; Unión a proteínas 12% ; Concentración Anestésica Mínima Eficaz 0,64 µ/ml. Cl

19,1 ml/Kg/min. Aunque los volúmenes de distribución pueden sufrir variaciones cuando son aplicadas las constantes de distribución(k_{10} : 0,438/min; k_{12} : 0,592/min; k_{13} : 0,590/min; k_{21} : 0,247/min; k_{31} : 0,0146/min.) tricompartimentales según la edad, peso, talla y sexo del o de la paciente.

Como es sabido el tiempo de vida media sensible a contexto es un parámetro importante en la valoración de la predictibilidad de la recuperación en el curso de las infusiones continuas de anestésicos intravenosos. En nuestra experiencia haciendo simulaciones la ketamina demora 20 minutos en disminuir su concentración plasmática a la mitad después de alcanzar concentraciones plasmáticas de $0,30\mu\text{ml}$, lo cual puede ser considerada una C_p alta para analgesia, mientras que a C_p $0,13\mu\text{ml}$ puede demorar hasta 80 min. en disminuir la C_p a la mitad.

En los niños se presenta una farmacocinética similar, excepto en la absorción intramuscular, que es más rápida y con una mayor producción de norketamina(23).

Después de una dosis EV de 2 mg/Kg se produce pérdida de conciencia de 1-2 min. y la anestesia dura unos 15 min. El rango terapéutico para anestesia oscila entre $0,7\text{-}2,2\mu\text{ml}$, recuperando la conciencia generalmente con niveles inferiores a $0,5\mu\text{ml}$. El fin de la anestesia después de una dosis en bolo es por redistribución desde los tejidos bien profundos a otros menos irrigados y por metabolización.

Se elimina por la orina de forma no modificada en un 4% y en forma hidroxilada en un 17%. La ketamina permanece en parte en los tejidos, lo cual puede contribuir a su acumulación cuando se administran dosis repetidas o en infusión continua.

El aclaramiento corporal total es dependiente del flujo sanguíneo hepático. La administración conjunta de benzodiazepinas prolonga el efecto de la ketamina por un aumento de los niveles plasmáticos y un descenso del aclaramiento hepático.

La ketamina atraviesa la barrera placentaria con facilidad, distribuyéndose en los tejidos fetales con facilidad.

Los metabolitos finales de la ketamina son la norketamina y la dehidronorketamina. Se ha sugerido en el hombre una relación 3:1 entre la ketamina y la norketamina(11), la cual puede tener algún efecto analgésico. La dehidronorketamina posee sólo el 1% de actividad analgoanestésica del compuesto original.

La excreción acumulada de norketamina en 24 horas es de 1,6% y la de dehidronorketamina en 76 horas es del 16%. Se supone que el 80% restante se excreta conjugada con ácido glucurónico.

Las enzimas microsomales del retículo endoplasmático del hígado, sistema citocromo P450(7), producen en varios pasos la biotransformación de la ketamina. El primer paso es la N-demetilación a norketamina (metabolito I). La norketamina es hidroxilada para formar la hidroxinorketamina que constituyen los metabolitos III y IV. Estos metabolitos son conjugados con ácido glucurónico o deshidratados para formar un derivado ciclohexano(metabolito II). La ketamina por sí misma puede producir la hidroxilación del anillo directamente sin la N-demetilación previa. La potencia de la norketamina(metabolito I) se estima que es del 10 al 33% de la ketamina y la del metabolito II el 1%. Por lo tanto ninguno de los dos contribuye significativamente a los efectos farmacológicos de la droga madre.

El hecho farmacocinético probablemente más importante consiste en el efecto diferencial de la ventana terapéutica de la ketamina a medida que ésta se va elevando paulatinamente. Así la ketamina tiene una concentración plasmática por debajo de la cual no tiene efecto ninguno. Si se sigue elevando la concentración plasmática comienza a aparecer un fuerte efecto analgésico hasta un punto considerado como el techo de la ventana terapéutica para la analgesia y a su vez el piso de la ventana

terapéutica para la anestesia disociativa, a partir del cual se observa sólo dicho efecto hasta que la concentración plasmática asciende a un valor por encima del cual aparece la saturación de los receptores con efectos tales como hipertensión, taquicardia, aumento de la presión intracraneal.

De esta manera se puede mantener una concentración plasmática cuyo efecto sea solamente la analgesia sin que se produzcan los efectos colaterales no deseado de la ketamina y que dieron al traste con su popularidad de otrora.

Mecanismo de acción

La neurofarmacología de la ketamina es compleja. Ésta interactúa con múltiples sitios de unión incluyendo receptores de glutamato NMDA y no NMDA, receptores muscarínicos y nicotínicos periféricos y receptores monoaminérgicos y opioides. Además también se ha descrito la interacción con canales iónicos dependientes de voltaje tales como los de Na y los de Ca tipo L. La inhibición de los canales neuronales de Na le aportan un efecto anestésico local modesto mientras que el bloqueo de los canales de Ca puede ser el responsable de la vasodilatación cerebral(7).

Todas estas interacciones pueden jugar un papel en las propiedades farmacológicas y clínicas de la ketamina, sin embargo el antagonismo de los receptores NMDA da cuenta de la mayor parte de su efecto analgésico, amnésico, psicomimético y neuroprotector.

La ketamina produce hipnosis por antagonismo de la transmisión excitatoria bloqueando los receptores NMDA e inhibiendo la actividad del glutamato y del aspartato y bloqueando la producción de óxido nítrico inhibiendo además la liberación intracelular de GMPc. Interactúa también con el receptor opioide sigma produciendo reacciones disfóricas y con receptores muscarínicos $\mu 1$ produciendo acciones sobre la memoria, conciencia, amnesia y dando incremento del tono simpático con

broncodilatación y midriasis. Se ha mencionado que la hiperalgesia que sigue al trauma periférico se debe a un aumento en la sensibilidad de los nociceptores aferentes primarios dentro y alrededor del área del trauma y a partir de las neuronas en la médula espinal. Se piensa que el efecto antihiperalgésico del fentanil y la ketamina observado en algunos estudios se debe a la prevención de la sensibilización central. La ketamina actúa sobre el receptor fenciclidina, parte del complejo receptor NMDA. Se ha reportado la interacción entre los receptores muscarínicos y la ketamina a concentraciones clínicamente relevantes. La droga inhibe las señales muscarínicas a través de los receptores $\mu 1$.

La ketamina administrada vía intratecal o epidural para anestesia quirúrgica en humanos, crean la pregunta sobre si es una alternativa y/o un adyuvante para los opioides epidurales o intratecales. Surge también la posibilidad de su uso para la analgesia preventiva(9).

Los canales de potasio sensibles al ATP (K_{atp}) son inhibidos por el ATP intracelular y activados por el difosfato magnésico de adenosina (MgADP) y de esta forma provee una unión entre el estado metabólico celular y la excitabilidad. Estos canales, como sensores metabólicos, están asociados con funciones celulares tales como la secreción de insulina, el preconditionamiento cardiaco, la vasodilatación y la neuroprotección. La ketamina inhibe los canales K_{atp} lo que conlleva un bloqueo del preconditionamiento isquémico en el corazón (24).

El receptor NMDA es el sitio de acción postsináptico en la reducción de estimulación postsináptica de la ketamina en el SNC. La ketamina se une al receptor fenciclidina en el canal del NMDA y de esta forma inhibe la activación del glutamato de una forma no competitiva. El sitio de unión de la fenciclidina se superpone parcialmente con el sitio de unión para el Mg. El bloqueo es dependiente de tiempo, concentración y

de frecuencia de estimulación. Estudios en animales han señalado también la inhibición por la ketamina de los otros subtipos funcionales ionotrópicos de receptores de glutamato(25). Estos efectos son probablemente mediados a través del sistema glutamato/Óxido Nítrico(NO)/GMPc. La inhibición por la ketamina de la NO sintetasa además de su posible papel neuroprotector y acciones activadoras simpáticas, puede estar involucrada en sus efectos analgésicos.

El NO se sabe que juega un papel como neurotransmisor, tanto central como periféricamente y el NO está conectado por lo menos a nivel espinal.

La afinidad de la ketamina por los receptores opioides se ha relacionado también con su capacidad de producir analgesia a nivel cerebral y espinal, comportándose como agonista en los receptores κ -OP₂ y antagonista en los μ -OP₃ pero no en los κ -OP₂. Las observaciones en general sugieren que los efectos de la ketamina a nivel del SNC no están mediados por los receptores μ -OP₃. Se requieren más estudios para comprender la compleja interacción con los receptores δ OP₁ y κ -OP₂. La interacción de los receptores opioides sigma con la ketamina podría ser una teoría interesante para explicar las reacciones disfóricas durante la recuperación anestésica. La interacción con los receptores Ω , que ya no se consideran receptores opioides, podrían explicar las reacciones disfóricas en la inducción (8).

La ketamina afecta tanto a los receptores nicotínicos como a los muscarínicos y a concentraciones clínicas, la ketamina inhibe la liberación de acetilcolina mediada por los receptores NMDA. El efecto inhibitorio postsináptico de la ketamina sobre los receptores nicotínicos en el músculo esquelético no es clínicamente notable, debido a que la ketamina aumentale tono muscular por mecanismo central.

No obstante la afinidad global por los receptores muscarínicos es de 10 a 20 veces menor que por el receptor NMDA. Los efectos colaterales pueden parcialmente estar relacionados con la inhibición de la transmisión colinérgica(7).

Receptor NMDA

Existen dos tipos de receptores de glutamato. Los Ionotrópicos y los Metabotrópicos. El receptor NMDA es uno de los tres subtipos funcionales de receptores de glutamato ionotrópicos(los otros son AMPA y Kianato)(7). La unión simultánea de los agonistas glutamato y glicina es necesaria para la activación del NMDA. El glutamato es el neurotransmisor excitatorio más abundante en el SNC. El canal es permeable al Ca y en menor grado al Na y K. Éste es inhibido por el Mg de forma dependiente de voltaje. El receptor NMDA está, entre otras funciones, involucrado en el llamado “fenómeno de wind-up”, el cual juega un papel preponderante en el desarrollo del dolor crónico.

Estudios electrofisiológicos sugieren que el receptor NMDA se asocia preferentemente a vías espinales polisinápticas mientras que los impulsos de entrada monosinápticos utilizan receptores no NMDA, quizá receptores AMPA. Por último, las características del “wind-up” dependiente de frecuencia remedan las del receptor NMDA dependiente de unión y voltaje; de hecho el “wind-up” puede ser atenuado o suprimido, tanto in vitro como in vivo, por antagonistas competitivos y no competitivos del receptor NMDA. Así el receptor NMDA puede amplificar, potenciar y prolongar un bombardeo de impulsos nociceptivos y contribuir así a prolongar estados nociceptivos y servir de base a la sensibilización central(26).

Isómeros Ópticos

La ketamina de uso corriente está compuesta por una mezcla racémica de los enantiómeros R(-) y S(+). La S(+) es cuatro veces más potente que el enantiómero R(-)

y posee ventajas clínicas significativas, tiene mayor eficacia y menor número de efectos adversos que la mezcla racémica. Han sido reportadas diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas en las propiedades de ambos. La S(+) ketamina representa el enantiómero levógiro de la ketamina racémica. El S(+) enantiómero se une al receptor NMDA con mayor avidez que el R(-) enantiómero, produciendo un efecto hipnótico más potente. Posee un mayor índice terapéutico comparado con la mezcla racémica o el R(-) enantiómero en dosis hipnóticas equipotentes(27).

El carbono 2 de la ketamina (2-(oclorofenil)-2- metilamino ciclohexanona) es un centro quiral en el anillo de la ciclohexanona. Estos enantiómeros reaccionan en forma disímil en la potencia anestésica dada por la respuesta dada por la respuesta electroencefalográfica, en los efectos de recaptación de las catecolaminas (efecto cocaínico) y posiblemente en la incidencia de las reacciones que se producen al emerger de la anestesia. Las diferencias en los efectos analgésicos e hipnóticos entre los dos isómeros parece ser más debido a factores farmacodinámicos que farmacocinéticas.

Se considera que el isómero R(-) ketamina, antagoniza parcialmente al isómero S(+) ketamina en la mezcla racémica y que se podría reducir al 50% de la dosis, empleando sólo el isómero S(+) ketamina. Sin embargo a pesar de reducir la dosis a la mitad, el isómero S(+) ketamina es igual que la mezcla racémica en cuanto a la respuesta hemodinámica y hormonal(8).

Con la S(+) ketamina la dosis puede ser reducida en aproximadamente un 70% (4) y se ha probado que los requerimientos de opioides para analgesia postoperatoria son menores que con la mezcla racémica incluso en cirugía cardiovascular. También el deterioro de la función cognitiva es menor con la S(+) ketamina(28).

Vías y Formas de Administración

Vía Oral

La ketamina por vía oral comienza a actuar unos 30 minutos después de su ingestión y alcanza menor nivel sérico que con la vía IM. Los niveles de norketamina fueron más altos en aquellos que recibieron ketamina oral. La ketamina oral en dosis entre 3 – 10 mg/Kg⁻¹ tarda de 20 a 40 minutos en producir un efecto sedante, además tiene una importante depuración presistémica. La dosis de 10 mg/Kg v.o. ha sido utilizada en niños en forma satisfactoria para infiltrar y suturar heridas sin que se produzcan efectos adversos cardiorrespiratorios(8).

La S(+) ketamina no resultó útil por esta vía sobre la percepción de la distensión gástrica(29).

Vía Nasal

Se ha señalado que la ketamina por vía nasal a 6 mg/Kg es una medicación preanestésica muy favorable, ya que su tiempo de recuperación no es prolongado y las excesivas secreciones de las vías aéreas no fueron observadas(8).

La S(+) ketamina a 2 mg/Kg resultó en un amplio rango de concentraciones plasmáticas y tiempos de absorción. Por esta vía es probable una rápida y alta absorción(30)

Vía Rectal

La ketamina por vía rectal se ha administrado en dosis de 10 mg/Kg y la pérdida de conciencia se produjo en 9 minutos con un pico plasmático a los 25 minutos. Hay estudios farmacocinéticos que demuestran una baja biodisponibilidad del orden de 10 – 25% junto a una mayor concentración de los metabolitos, que del fármaco madre. Así que se debería administrar sólo una dosis inicial de ketamina vía oral o rectal para evitar una dosis total alta y una duración prolongada de sus efectos(8).

Vía Subcutánea

Se ha utilizado esta vía en pacientes enfermos de cáncer a la dosis de 150 mg/día llegando hasta 400 mg/día con buenos resultados independientemente del progreso de la enfermedad(8).

Vía Intramuscular

La ketamina es rápidamente absorbida desde el sitio de la inyección intramuscular, esto destaca que es una vía clínicamente útil. La efectividad de dosis por vía I.M. se demora 2 a 5 veces más que la dosis intravenosa, así que la dosis inicial de ketamina administrada I.M. debe oscilar entre 5 a 10 mg/Kg, para anestesia y para analgesia entre 1 a 5 mg/Kg. La droga debe ser inyectada profundamente dentro del músculo deltoides o los glúteos o los vastos laterales. La anestesia se establece dentro de los 2 – 3 minutos y dura entre 12 y 25 minutos.

Cuando el efecto comienza a menguar, una inyección intramuscular introperatoria o en procedimientos molestos no quirúrgicos de 2,5 a 5 mg/Kg, prolongan el efecto adicional por 15 a 20 minutos.

Dosis menores de ketamina (0,44 mg/Kg) pueden ser usadas para producir analgesia sin pérdida de la conciencia. Esta dosis analgésica de ketamina puede ser de utilidad en procedimientos molestos, con o sin opioides suplementarios en pacientes de alto riesgo y reserva cardiorrespiratoria limítrofe. Por razones que se desconocen, las reacciones psíquicas de estas dosis subdisociativas de ketamina son predominantemente placenteras y los fenómenos de agitación son virtualmente nulos(8).

Vía Intravenosa

La ketamina puede ser administrada bien en bolo o en infusión continua. No cabe la menor duda que el uso preponderante de la ketamina en la anestesia moderna es como analgésico más que como productor de hipnosis. Cuando se administra en infusión continua para analgesia los consumos de la droga son extremadamente

pequeños y aunque puede ser considerada una forma engorrosa de administración, a menos que se cuente con sistemas de perfusión desarrollados, la prácticamente desaparición de los efectos indeseables, compensan ese inconveniente.

La dosis fraccionada por obvias razones farmacocinéticas (altas y bajas para mantener la concentración plasmática (Cp)) no se recomiendan. Cuando la ketamina se administra en bolo la dosis más difundida para la inducción de la anestesia es de 1 a 2,5 mg/Kg y para analgesia de 0,2 a 1 mg/Kg, teniendo en cuenta de usar el peso magro cuando el índice de masa corporal es mayor de 30.

La ketamina ha demostrado ser muy útil como base analgésica de la anestesia total intravenosa asociada al midazolam o al propofol o a ambos.

La ketamina para infusión como base analgésica se emplea a ritmos de 0,3 – 0,5 mg/Kg/h, después de dos horas de infusión está puede ser disminuida a 0,2 mg/Kg/h hasta aproximadamente 30 minutos antes del fin de la cirugía, produciéndose un despertar en el que el paciente obedece órdenes pero su lucidez no es tan manifiesta. Estos mismos ritmos de infusión pueden ser disminuidos cuando a la anestesia general se asocia la peridural, como puede ser el caso de la cirugía torácica o abdominal no endoscópica.

Una infusión de ketamina 0,5 mg/Kg/h alcanza una Cp 0,125 μ /ml después de 10 minutos de administración (simulación Rugloop – modelo farmacocinética de Domino para humanos) por lo que es necesario una dosis de carga similar para alcanzar rápidamente el mencionado nivel plasmático, cuyo ascenso ulterior no se produce hasta cerca de la cuarta hora de infusión.

El modo TCI (target control infusión) también ha sido usado para la ketamina pero son pocos los dispositivos que tienen desarrollado este sistema para esta droga.

Vía Raquídea(peridural y subaracnoidea)

A pesar de la controversia a cerca de la relación riesgo-beneficio del uso neuroaxial de la ketamina en humanos, varios factores pueden ayudar a alcanzar un punto práctico de partida al respecto. Primero, la quimiotoxicidad de los preservativos no relacionados con la ketamina se conoce desde hace tiempo. Por lo tanto sólo preparados libres de preservativos deben ser empleados por vía neuroaxial. Segundo, el riesgo de toxicidad espinal se incrementa generalmente después de la exposición amplia a la droga. Sin embargo, en estudios dosis-respuesta en cerdos no revelaron neurotoxicidad después del uso prolongado de ketamina libre de preservativo por vía epidural y en pacientes con dolor por cáncer terminal no hubo signos de toxicidad después de dosis repetidas subanestésicas de ketamina libre de preservativo. Tercero, se necesita actividad fisiológica de los receptores NMDA para la sobrevivencia celular y la función celular y los datos en roedores sugieren consecuencias peligrosas del bloqueo profundo del receptor NMDA. Ocurrió muerte programada en neuronas del encéfalo inmaduro de ratas y hubo desarrollo de vacuolización selectiva en la corteza del cíngulo y retroesplénica de ratas adultas luego de altas dosis de ketamina. Es importante saber que la coadministración de un agonista del ácido gamma-aminobutírico previene estos efectos. En este momento se piensa que la falta de datos detallados sobre toxicidad en pacientes no cancerosos, sólo permite el uso de ketamina libre de preservativo por vía epidural a dosis pequeñas y subanestésicas en el marco de los ensayos clínicos(4).

Parece improbable que la ketamina extradural produzca analgesia vía ocupación de receptores opioides en la médula espinal y una efectiva dosis de ketamina extradural es probable que produzca no sólo efecto espinal sino también efectos sistémicos, los que podrían incluir anestesia general(8).

Analgesia preemptiva y preventiva

El concepto de analgesia preemtiva sugiere que la administración de opioides o anestésicos locales antes de la cirugía pudiera reducir la descarga inducida por el daño de las fibras C asociadas con la incisión y por su intermedio, la intensidad del dolor postoperatorio. Esta definición de analgesia preventiva no incluye el imperativo de comparar intervenciones preoperatorios con intervenciones postoperatorias por lo que resulta una definición restringida(13). El término analgesia preventiva fue introducido para enfatizar el hecho de que la sensibilización central es inducida por aferencia nociva pre y postoperatoria y se ha usado para describir la reducción de la intensidad del dolor postoperatorio, el uso de analgésicos o ambos, más allá de la duración de acción clínica de la droga preventiva en cuestión(13).

Base analgésica de la anestesia intravenosa

¿Puede la anestesia general ser explicada completamente sólo por efectos sobre el receptor GABAA?

- No todos los agentes que son potentes agonistas GABAA son efectivos como anestésicos generales.

Benzodiazepinas: Logran un estado anestesia general-símil en dosis extremadamente más altas que las requeridas para activar el receptor GABAA.

- Un número importante de anestésicos generales muy eficientes prácticamente no ejercen un efecto discernible sobre la transmisión gabaérgica.

Ketamina, xenón.

- La administración de muscimol, un potente agonista GABAA no induce anestesia general, de la misma manera, la anestesia general no puede ser revertida con la administración de un antagonista GABAA, como la bicuculina.

El uso de la ketamina asociado al propofol, midazolam o a ambos así como también a otros agentes de inducción y/o mantenimiento ha sido ampliamente

documentado(31)(32)(33)(34)(35). El fundamento de esta práctica está dada por la cada vez más fuerte evidencia de la participación de los receptores NMDA en el dolor postoperatorio cuya profilaxis está demostrado que es superior a su tratamiento. Por otra parte la ketamina usada desde el mismo comienzo de la anestesia disminuye considerablemente los requerimientos de opioides e incluso en intervenciones quirúrgicas donde no hay invasión de cavidades pueden no ser necesarios. Esto en el contexto de la TIVA prácticamente elimina la aparición de náuseas y/o vómitos en el postoperatorio, lo cual también es nuestra misión evitar.

En nuestra experiencia usamos la ketamina como base analgésica asociada al propofol o al propofol/midazolam en lo que se conoce como coinducción y comantenimiento(36)(37) de la forma siguiente:

Anestesia con P/K Técnica:

Medicación Preanestésica con Midazolam 0.1 mg/Kg (general mente entre 3 – 5 mg.)

Propofol modo TCI o mg/Kg/h (usando peso magro)

Ketamina 0.2 – 0.5 mg/Kg/h (se puede usar un bolo de 0,2 – 0,3 mg/Kg o comenzar 10 -15 minutos antes)

Para cirugía esplácnica o torácica no endoscópica se asocia a un opioide o a bloqueo peridural

Atropina cuando se coloca la máscara laríngea

Anestesia basada en coinducción y comantenimiento:

Premedicación: Midazolam 2 – 3 mg

Inducción:

Ketamina 0,3 mg/Kg/h y simultáneamente

Midazolam 0,07 mg/Kg/h

Midazolam Bolo 0,1 mg/Kg + Ketamian Bolo 0,2 mg/Kg

5 minutos después

Propofol (TCI) 1 - 1,5 mcg/ml

Rocuronio 0,6 mg/Kg

Mantenimiento:

MDZ Y KTM igual ritmo hasta 30 min. antes del cierre

La ketamina también puede ser usada y de hecho es la forma más predecible para su uso en modo TCI manteniendo las concentraciones plasmáticas entre 0.15 y 0.3 µ/ml para la ketamina y entre 0,037 y 0,075 µ/ml.

Propofol TCI variable según profundidad de la anestesia (BIS O NERVUS)

De acuerdo a nuestra experiencia el comportamiento general del curso de la anestesia según esta técnica

- 1.- Menor incidencia de hipotensión durante la inducción
- 2.- Ausencia de nauseas y vómitos postoperatorios
- 3.- Recuperación de la lucidez de la conciencia más gradualmente pero no más tardíamente que con otras técnicas.
- 4.- Menor uso de analgesia postoperatoria sistémica
- 5.- Ausencia de alucinaciones postoperatorias(sólo en casos de drogadicción)

Comportamientos similares han sido también reportados en la literatura(38).

De cualquier manera aconsejamos considerar especialmente los pacientes con obesidad mórbida, historia de problema psicológicos, uso de drogas que afecten al SNC, adictos, dolor crónico, embarazo, convulsiones, PIC aumentada y trastornos psiquiátricos y renales.**(fotos 1 y 2)**

Dolor agudo postoperatorio

A consecuencia del trauma quirúrgico se produce una alteración neuronal tanto periférica como central cuya base fisiopatológica es la avalancha de estimulación nociceptiva aferente. El fenómeno de “wind-up” y otros cambios neurofisiológicos hacen que el trauma quirúrgico sea responsable de la neuroplasticidad a nivel medular.

Durante la anestesia general, la médula espinal es “anestesiada” en forma insuficiente, lo que permite el ingreso aferente nociceptivo masivo desde el sitio de la cirugía. En este particular la anestesia regional juega un papel fundamental al no recibir la médula los mencionados estímulos nociceptivos.

Las dosis subanestésicas de ketamina añadidas como coadyuvante de la anestesia general reduce el dolor postoperatorio y el requerimiento de opioides. Resultados contrarios pueden deberse, primero a que el efecto beneficiosos de la ketamina puede ser enmascarado por dosis muy pequeñas ($<0,15$ mg/Kg) en contra posición al trasfondo multimodal o la analgesia epidural; segundo, la programación de las dosis pueden ser inadecuadas. Una dosis única de una droga de corta duración como la ketamina, bien antes o después de la incisión no brindará, por lo tanto, analgesia que llegue hasta el período postoperatorio(39). Para prevenir el dolor patológico, la ketamina tiene que ser administrada al menos a través de la intervención y probablemente por un período de tiempo en la fase postoperatoria, en un intento de reducir la sensibilización de las vías periférica y central del dolor(4).

El concepto de que la prevención del dolor requiere un uso de la droga repetido o continuo intraoperatorio para contrarrestar la estimulación nociva espinal o periférica parece ser tan válido para la anestesia regional como para la anestesia general(4).

En relación al dolor postoperatorio la ketamina indudablemente juega un gran papel en la prevención de lo que se ha dado en llamar la activación del sistema pronociceptivo relacionado con opioides y la tolerancia a los opioides. Se ha reportado

el desarrollo de tolerancia rápida e hiperalgesia tardía secundaria al uso intra y postoperatorio de opioides en el paciente quirúrgico. Aunque el mecanismo que le permite a la ketamina ser un analgésico y ahorrador de opioides después de la exposición a los mimos permanece pobremente comprendido, pueden ser importantes dos conceptos emergentes. Primero, a nivel de la sinapsis neuronales, proteínas estructurales tales como la proteína postsináptica de densidad 95 (PSD-95) y la proteína postsináptica de densidad 93 (PSD-93) se conectan con receptores NMDA al citoesqueleto y a los sistemas llaves de señalización, tales como la sintetasa de NO neuronal. Segundo en la sensibilización o desarrollo de tolerancia, la proteinkinasa activada y las cascadas de tirosinkinasa facilitan la asociación de las moléculas de las llaves de señalización con las proteínas PSD y los receptores NMDA. Esto activa la proteinkinasa, llevando a una fosforilación del receptor NMDA y a la regulación hacia arriba. La intensificación del flujo de señalización hacia abajo potencia la función del NMDA y así la sensación del dolor. Estudios en ratas con isquemia cerebral indican que la ketamina disminuye los aumentos en interacción disparados por el daño entre el NMDA, las PSD-95 y las protequinasas. Esto reduce la neurotoxicidad relacionada con el óxido nítrico y finalmente el daño encefálico. De esta manera, la disminución, inducida por la ketamina, de la desfavorable interacción PSD-proteinkinasa-sistema de señalización del dolor, puede representar un mecanismo común de base para la reducción de la sensibilización al dolor y el fenómeno de tolerancia a los opioides(40).

Dolor Neuropático/Síndrome Doloroso Regional Complejo

El fenómeno de “wind-up” y la sensibilización central son los procesos neurológicos claves que parecen estar involucrados en la inducción y mantenimiento del SDRC/dolor neuropático.

Las razones de una previa falta de eficacia duradera de los antagonistas NMDA en estudios de dolor crónico en humanos son muchas. Los síndromes dolorosos humanos son desde el punto de vista mecánico más complejos que los modelos animales. La multiplicidad del fenómeno doloroso neuropático imposibilita la identificación de una muestra homogénea de pacientes y la aplicación de una metodología estandarizada de ensayo de una droga en la práctica clínica. Todo esto es ulteriormente complicado por la falta de un antagonista NMDA que de una buena medida de eficacia, tolerabilidad y seguridad clínica. Por su potencialidad de desarrollar efectos secundarios colaterales a nivel del SNC, la ketamina ha sido limitada a la práctica de la anestesiología. En la medicina del dolor dosis bajas de ketamina en bolo han dado analgesia insignificantes (en duración) en estados de dolor crónico. Así mismo se han ensayado varios regímenes de infusión que pudieran mostrar un efecto beneficioso analgésico duradero. Es posible que estos esquemas con ketamina requieran mayor individualización de las dosis en cuanto a los ritmos de infusión y duración de la administración de la droga. Por otra parte la terapia de desensibilización puede requerir ciclos repetitivos, en algunos casos, que inicialmente responden con alivio significativo, para mantener el efecto deseado, particularmente si el sitio inicial o fuente de daño o irritación está a cierto nivel aún activo y capaz de mantener o reiniciar el cuadro inicial de SDRC(3).

Como quiera que las dosis recomendadas en estos casos oscilan entre 5 y 50 mg/h durante 24 a 72 horas, estos ciclos de tratamiento requieren hospitalización y la posibilidad de ingreso en UCI o Unidad de Cuidados Postoperatorios.

Dolor por Cáncer

La ketamina en el dolor por cáncer ha tenido los mismos resultados y opciones terapéuticas que otro tipo de dolor crónico.

Neuroanestesia

Históricamente la ketamina ha sido contraindicada en pacientes con riesgo de elevación de la PIC. Sin embargo, reportes a cerca de su acción neuroprotectora han llevado a la reevaluación de este asunto. Particularmente somos del criterio que las dosis bajas y la administración en infusión continua han hecho desaparecer defectos y aparecer virtudes con las cuales originalmente no se contaba.

Se ha demostrado que ni a 1,5, 3, ni a 5 mg/kg EV la ketamina aumenta la PIC en pacientes con trauma cefálico en el curso de la ventilación controlada y la sedación con propofol; en cambio la PIC ha disminuido después de la administración de la misma(7).

Un aspecto particular de la neuroanestesia y/o el neurointensivismo es la neuroprotección. La hipoxia y la isquemia inician una cascada fisiopatológica que lleva a la destrucción y muerte neuronal. La neuroprotección está íntimamente relacionada con la teoría de los receptores(41):

- Glutamato aminoácido excitatorio juega rol importante en daño neuronal hipóxico.
- Glicina: facilita acción de glutamato en receptor de NMDA (N-metil-D-aspartato).
- Niveles de glutamato extracelular aumentan durante la hipoxia.
- Exceso de glutamato daña a neuronas mediante cascada de eventos mediados por estimulación de receptores NMDA.
- Se produce activación de proteasas intracelulares dependientes de Ca^{+} .
- Producción de radicales libres.

- *Etapas inicial de excitotoxicidad*: excitación de receptores NMDA por glutamato.
- *Antagonistas de receptores de NMDA* protegen de daño isquémico neuronal.

El papel de la ketamina en la neuroprotección obedecería a un mecanismo de bloqueo no competitivo de receptores. Esta puede bloquear canales K-ATP sensibles en células aisladas(42).

Analgesia obstétrica

Los beneficios cardiovasculares y respiratorios no pueden ser aprovechados en el caso de la paciente obstétrica por su farmacodinamia y farmacocinética. El incremento del tono uterino puede amenazar con una rotura del mismo y la elevación de la presión arterial complican su empleo en pacientes con tendencia a la hipertensión lo que puede ser frecuente en este tipo de paciente. No existen reportes en la literatura de variantes modernas de administración de ketamina en pacientes obstétricas que pudieran eventualmente avalar su uso.

Analgesia en UCI

La selección de hipnóticos y analgésicos para pacientes en UCI varía ampliamente y la ketamina ha sido particularmente poco usada(43). Pensamos que el renacimiento de la ketamina pronto acceda de manera permanente el escenario de los cuidados intensivos. En nuestros cuidados intensivos postoperatorios empleamos el siguiente esquema (teniendo en cuenta que la ketamina es la base analgésica de la anestesia general):

- Ketamina 0,10 – 0,15 mg/Kg/h
- Dipirone Mg 4 g en infusión para 12 h
- Si EVA > 5 Tramadol 50 mg/sc c/8 h

Monitorización de la actividad cerebral y ketamina

Es importantes señalar que los valores de Índice Bispectral (BIS) pueden elevarse por la administración de ketamina mientras que los potenciales evocados auditivos pueden permanecer invariables(44). En nuestra experiencia de la monitorización de la hipnosis en la anestesia con ketamina ocurre:

La ketamina revierte los valores de bis oservados cuando se usa propofol solo (suele durar pocos minutos)

La ketamina bloquea la elevación del bis al estímulo nocivo durante la hipnosis con propofol

La ketamina disminuye las bandas alfa y beta como máximo a 5 – 10% por lo que la envolvente es un parámetro superior a las bandas relativas cuando éstas se usan.