

Ketamina, una Antigua Droga que Renace ante el Dolor. Parte I

Ketamine, an old drug coming back for pain management. Part I

Larrea, Belén (1, 2); Miranda, Jorge (2)

Resumen

La Ketamina es una antigua droga usada como inductor anestésico, que debido a sus efectos adversos alucinatorios se subutilizó en las últimas décadas, pero debido al avance de las neurociencias y al conocimiento del dolor, renace como un potente medicamento analgésico (antihiperalgésico).

Es un bloqueador no competitivo de los receptores NMDA, que son los receptores que se activan cuando el dolor es intenso, se postula que se podría utilizar para disminuir la percepción del dolor. Es un neuromodulador del dolor y potenciador de la acción analgésica de los opioides. Los estudios clínicos han evidenciado su uso en el manejo del dolor postoperatorio dentro de una modalidad multimodal, con menor incidencia de náuseas y vómitos que al usar opioides solos y con reacciones adversas de tipo alucinatorias escasas.

Las dosis ideales para los distintos tipos de cirugía, actualmente se basan en opiniones de expertos y se requieren mayores estudios. En dolor neuropático y en dolor por cáncer existe evidencia tipo IV, basadas en serie de casos que muestra ser útil.

En tolerancia por opioides y en cronificación del dolor postoperatorio existen buenos estudios, pero aún no concluyentes.

En conclusión, la ketamina es un fármaco útil, pero se debe conocer muy bien su farmacología para poder usarlo de manera segura y con un buen criterio clínico para el manejo del dolor moderado y/o intenso.

Palabras claves: Ketamina, Ketalar, Antagonista N-metil-D-aspartato (NMDA), analgésicos, farmacocinética, farmacología hiperalgésia, postoperatoria, dolor postoperatorio.

Summary

Ketamine is an old drug used in the induction of anesthesia that due to adverse hallucinatory effects has been under utilized during the past decades. However, the advances in neuroscience and a deeper knowledge of pain, Ketamine is reborn as a strong analgesic (antihyperalgésic) aid. Ketamine is a non competitive blocker of NMDA receptors that are activated by severe pain and it could be used in pain reduction. Ketamine is a pain neuromodulator and enhancer of the opioids analgesic action. Clinical trials showed it can be used in post surgery pain management in a number of ways with lessened side effects such as nausea and vomiting and scarce hallucinatory effects compared to those caused by opioid treatment alone.

The ideal dosage for different types of surgery now relies on the opinion of experts, however, further research is required.

In neuropathic and cancer pain there is type IV evidence based on a number of cases that proves to be useful.

Good trials, but not yet conclusive have been made in matters of tolerance to opioids and post surgery chronic pain.

In conclusion, Ketamine is a useful drug, however, a deep knowledge of the same as well as good judgement are required for using it in moderate and/or severe pain management.

Key words: Ketamine, Ketalar, N-methyl- D-aspartate (NMDA) antagonist, analgesic, post surgery hyperalgésia, post surgery pain.

Introducción

Por varias décadas, en anestesiología se usó la Ketamina como un inductor para anestesia general, pero debido a sus efectos alucinatorios de algunos pacientes, se disminuyó su uso para casi olvidarnos de su existencia. No obstante, debido a los últimos avances en el conocimiento del dolor, hemos visto renacer la Ketamina como un potente fármaco analgésico.

La Ketamina actúa a nivel molecular, principalmente como un potente antagonista no competitivo de los receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA) (1), y además como agonista de los receptores opioides (2).

Los receptores NMDA juegan un papel importante en el dolor severo, estos receptores son activados por los estímulos dolorosos intensos, repetitivos y prolongados en el tiempo. La activación de los receptores NMDA es responsable de la activación de la neuroplasticidad central, resultando la hiperexcitabilidad neuronal

del Asta Posterior de la Médula Espinal (wind-up), responsable principalmente de la hiperalgésia. La Ketamina al bloquear estos receptores, bloquea la neuroplasticidad central, disminuyendo la hiperexcitabilidad neuronal del Asta Posterior y con esto la hiperalgésia postoperatoria, dando como resultado una menor percepción del dolor (1). Además, al bloquear los receptores NMDA, la Ketamina puede prevenir el desarrollo de la tolerancia tanto aguda como crónica inducida por opioides (3). Cuando se administra en altas dosis, la Ketamina puede producir efectos adversos que limitan su uso, como alucinaciones, desorientaciones, sueños desagradables, delirios y sensaciones de cuerpo flotante, entre otros. Pero las evidencias muestran que al indicarla en dosis analgésicas, disminuyendo su velocidad de infusión y administrando previamente algún hipnótico, la frecuencia de reacciones adversas disminuye considerablemente (4).

En los últimos años ha habido un aumento del conocimiento y uso de Ketamina como analgésico, debido a las evidencias clínicas publicadas recientemente (5, 6, 7, 8) por el Centro de Revisiones de Evidencias Clínicas Cochrane, que ha concluido que la Ketamina en dosis subanestésicas disminuye el dolor postoperatorio, con

(1) Servicio de Anestesia Hospital del Trabajador de Santiago

(2) Servicio de Anestesia Hospital Dipreca

disminución de los requerimientos de morfina y escasas reacciones adversas (9).

II. Historia

1958: Greifenstein, investigador clínico de la Universidad de Michigan, documentó un derivado del ácido hidérgico, el 1- Aryl Ciclohexilamina, una fenilciclídina denominada complejo CI-581 (10).

1962: Fue patentado por el Laboratorio Parke-Davis por Calvin Stevens. Es usado en anestesia humana y animal, usándose en la guerra de Vietnam.

1965: Edward Domino, Chodoff y Guenter Corssen, de la Universidad de Michigan, publican el primer reporte de los efectos farmacológicos en estudios clínicos en humanos del CI-581 (11).

1967: Bree, médico veterinario; y Feller, director del Centro de Quemados de la Universidad de Michigan, denominan al CI-581 como Ketamina (12).

1969: Roy Wilson, anestesiólogo del Shiner Burns Institute, de Galveston, de la Universidad de Texas, reporta los primeros casos de fenómenos alucinatorios en niños quemados (13).

1986: Davies descubre los receptores NMDA (14).

1990: Se comienza a asociar el efecto antagonista de los receptores NMDA de la Ketamina y su acción analgésica en dosis subanestésicas (15, 16).

2005: El Centro de Evidencias Cochrane acredita que la Ketamina en dosis subanestésicas es efectiva para reducir los requerimientos de morfina en las primeras 24 horas postoperatorias, reduciendo las náuseas y/o vómitos postoperatorios, con escasas reacciones adversas (9).

III. Farmacología (17, 18, 19, 20, 21)

Generalidades:

- Droga que produce hipnosis, analgesia potente y amnesia.
- Derivada del Ácido Hidérgico, es una acilciclohexidina, relacionada con la fenilciclídina y la ciclohexamina.
- Su fórmula es [2-(O-clorofenil)-2-(metilamino ciclohexanona)] o C₁₃H₁₆CLNO. (Figura 1)
- Es una sal blanca cristalina, soluble en agua en un 20%. La solución que se forma es incolora y es estable a temperatura ambiental.
- Compuesto base y se disuelve en una solución de pH 3,5-5, formando una solución levemente ácida.
- Peso molecular es de 238 M.
- Con pK 7,5.

- Punto de fusión 258° C - 261° C.
- Es hidrosoluble (1:4), soluble en alcohol (1:14) y liposoluble 5 a 10 veces más que el tiopental, permitiendo ser administrado por varias vías y cruzar rápidamente la barrera hematoencefálica.
- Para analgesia se requieren niveles de 40-200 ng/k, fácilmente alcanzable con dosis IV de 0,2-0,75 mg/k o IM de 2-4 mg/k (22).

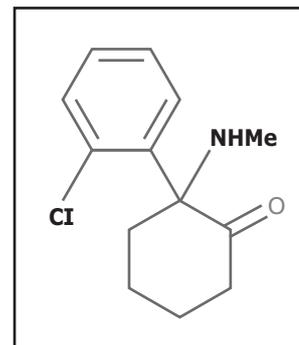


Figura N°1.
Molécula de Ketamina

- Peak sérico de dosis IM ocurre entre los 15 a 30 minutos, la dosis oral a los 30 minutos. Peridural a los 15 minutos, 45 minutos por vía rectal y 30 a 60 minutos por vía nasal.
- En la estructura química de la Ketamina, el carbono-2 del anillo de la ciclohexanona es un centro quiral, con dos isómeros ópticos puros. Esto permite que la ketamina se presente como dos moléculas con la misma fórmula, pero con diferente estructura espacial, que da una imagen y otra imagen en espejo. Ambos isómeros tienen características químicas y físicas idénticas, salvo que uno isómero gira a la derecha y el otro gira a la izquierda S (+) ketamina y R (-) ketamina. (Figura 2)

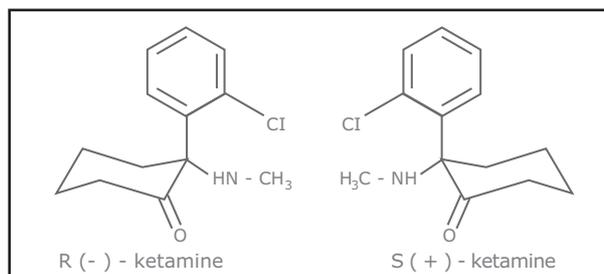


Figura N°2 Molécula de Ketamina R (-) y ketamina S (+)
(White P. Anesthesiol 1982; 56: 119-36)

- La potencia analgésica del isómero de S (+) es aproximadamente tres o cuatro veces más potente que el isómero R (-), y una y medio veces más potente el efecto hipnótico. Por lo tanto, los efectos adversos son de menor intensidad (4).
- La fórmula racémica tiene 50% de dextrógiro y 50% de levógiro.
- Los preservantes son Femerol 1:10.000 o también Cloruro de Benzetonio.
- La Ketamina que disponemos en Chile es de tipo racémica (50% S (+) y 50% S (-)), viene en frasco ampolla de 10 ml, que contiene 500 mg de Ketamina base, con concentración de 50 mg de Ketamina base racémica por ml de solución.
- El preservante que se utiliza en Chile es el Clorobutanol

Farmacocinética (23)

La farmacocinética de la Ketamina se define de rápido comienzo de acción, de duración relativamente corta y alta liposolubilidad.

Absorción

Múltiples vías de administración: intravenosa, intramuscular, intranasal, oral, subcutánea, intratecal, peridural y transdérmica. Buena absorción oral, nasal, rectal e intramuscular.

Su biodisponibilidad es del 90% por vía intravenosa e intramuscular (más rápido en niños que en adultos), 77% por vía peridural, intranasal 25 - 50% y sólo 16% por vía oral (24).

Distribución (Anexo III)

Se une a proteínas plasmáticas en un 12 a 20%, se distribuye rápidamente en tejidos muy perfundidos (cerebro, corazón y pulmones), luego se distribuye a músculos, tejido periférico y grasa.

Metabolismo

Se metaboliza en hígado a través del citocromo P450 (CYP) 3A4, es la enzima encargada de la N-demetilación (metabolito activo I Norketamina) e hidroxilación de la Ciclohexilamina (metabolito activo II Oxidril-Ketamina).

La Norketamina también puede ser hidroxilada, formando la hidroxinorketamina (metabolitos activos III y IV). Estos metabolitos

son conjugados con Ácido Glucorónico o deshidratados para formar un derivado ciclohexano (metabolito activo II).

La Norketamina tiene una potencia analgésica de un 33% y la Oxidril-Ketamina de un 1% (4, 25).

Excreción

El 16% de la ketamina se excreta por la orina como Metabolitos hidroxilados.

Alrededor de un 4% se elimina como Ketamina inalterada.

Excreción fecal: alrededor de un 5%.

Clearance 15-20 ml/kg/min, más rápido que la Ketamina S (+).

Vida media de eliminación 2-3 hr.

Dosificación (Anexo I y II)

Farmacodinámica

Sistema Nervioso Central

En dosis anestésicas, produce anestesia disociativa entre el Sistema Límbico y el Sistema Talamocortical, produciendo una disociación afectiva sensorial. Además, provoca una mezcla de potente analgesia y sueño superficial, con ventilación espontánea, ojos que permanecen abiertos con nistagmo, preservación de los reflejos corneales, tusígenos y deglutorios. Aumento de las secreciones. Estabilidad hemodinámica (4).

- La Ketamina produce mayor amplitud de las ondas beta, delta y sigma. Disminuye las ondas alfa del EEG. La evidencia sugiere que podría tener un efecto anticonvulsivo.
- Aumenta el metabolismo y el flujo cerebral, y la presión intracraneana. La respuesta cerebral al CO₂ se mantiene, por lo que la reducción en la Pa CO₂ atenuará la elevación de la PCO₂.
- En anestesia, se ha difundido que la Ketamina estaría contraindicada en pacientes con injuria cerebral, ya que puede aumentar la presión intracraneana, pero actualmente la evidencia muestra que esto no siempre sucede. Se observó que en pacientes sedados con propofol y en normocapnea no se producía alteración del flujo cerebral ni la respuesta al CO₂ (26).

	Racémica	S (+)
Inductor anestésico intravenoso	1-2 mg/k	0,5-1 mg/k
Mantenión de la anestesia	1-6 mg/k/hr	0,5-3 mg/k/hr
Sedación en infusión continua	0,2-1 mg/k	0,125- 0,25 mg/k
Analgésico intravenoso	0,2-0,5 mg/k	0,125- 0,25 mg/k
Analgésico vía rectal	8-10 mg/k	4-5 mg/k
Analgésico vía nasal	5 mg/k	2,5 mg/k
Analgésico vía intramuscular	0,2-2 mg/k	0,2-1 mg/k

Alteraciones perceptivas	50-200 ng/ml
Efecto analgésico	100 ng/ml
Mantenión analgésica	2000-3000 ng/ml
Comienzo del despertar	500-1000 ng/ml
Rango anestesia terapéutico	0,7-2,2 µg/ml
Recuperación de conciencia	0,5 µg/ml

Volumen de distribución	3 lt /kg
Inicio de acción	Intravenosa en segundos Intramuscular 1-5 minutos Intranasal 5-10 minutos
Peak de acción	Intravenosa en 1 minuto Intramuscular en 5 minutos
Duración de los efectos	Intravenosos 30-45 minutos Intranasal 45-60 minutos Oral 1-2 horas
Vida media	11 minutos

- En un estudio en que se usó infusión de ketamina en pacientes con injuria cerebral, la hemodinámica sistémica fue inalterada y no se reportó aumento de la presión intracraneana (27).
- Himmelseher, en el 2005, publica que la Ketamina se puede usar en pacientes neurológicamente deteriorados, bajo condiciones de ventilación controlada y con sedación con un GABA agonista (benzodiazepinas y propofol) evitando el Protóxido (28).
- La Ketamina aumenta el flujo y el metabolismo cerebral en pacientes con ventilación espontánea (28).

Neuroprotección

Los avances en el conocimiento de los efectos cerebrales de la ketamina demandan una reevaluación de los temores a su uso en pacientes con daño encefálico.

Debido a los estudios preclínicos que informan un efecto neuroprotector del fármaco, así como también la nutrida literatura en torno a los beneficios en modelos animales e incluso efectos regeneradores en ensayos *in vitro*, son las bases biológicas de la ketamina (29). Estos estudios aún no se pueden extrapolar a humanos.

Es aceptado en la actualidad que la ketamina aumenta la presión intracraneana en pacientes en ventilación espontánea, pero no la aumenta en pacientes en ventilación mecánica controlada. Esto constituía una de las principales limitantes en su uso en este tipo de pacientes, pero los conocimientos actuales han abierto una ventana que permite mostrarnos los distintos aspectos de la interacción entre ketamina y el sistema nervioso.

Bases moleculares de la neuroprotección

Los efectos farmacológicos de neuroprotección corresponden a la actividad bloqueadora de los receptores N-Metil-D-Aspartato, lo que reduce el flujo de calcio a través del canal del receptor. Por lo anterior, se atenúan los aumentos suprafisiológicos en el ensamble e interacción de las subunidades del receptor NMDA, proteínas densas postsinápticas y señales intracelulares como proteínas quinasas.

Por consiguiente, muchas cascadas de transducción de quinasas se vuelven menos activas, lo que lleva a mejorar la preservación del metabolismo y el potencial de membrana mitocondrial, reduciendo así la activación patológica de factores de transcripción, la activación de proteínas involucradas en apoptosis se ve disminuida, llevando a menos fragmentación de DNA.

Se observa, entonces, una mejor preservación de proteínas sinápticas y factores de crecimiento, lo que correspondería a las bases moleculares de neuroprotección que en el presente se le atribuyen a la ketamina.

Otra explicación es que el antagonismo de los NMDA induce vasodilatación cerebral, mejorando la perfusión de las áreas adyacentes a la lesión (28).

Situación actual

Podemos decir que existe importante literatura referente a estudios animales y celulares *in vitro* que demuestran efectos

neuroprotectores de ketamina en varias situaciones, pero virtualmente sin información proveniente de ensayos clínicos disponibles, en los que esperamos encontrar prontamente beneficios en este aspecto por parte del fármaco.

Cardiovascular

- En dosis altas, la ketamina frecuentemente aumenta la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la resistencia vascular, tanto sistémica como pulmonar.
- Se han observado niveles de adrenalina y noradrenalina elevados en pacientes en los que se ha administrado Ketamina. Se cree que por disminución de la recaptación de catecolaminas del sistema simpático (30).

Respiratorio

- La apnea es poco frecuente, a menos que se administre en forma rápida y en dosis altas.
- Los reflejos de la vía aérea son preservados, pero la salivación y las secreciones bronquiales aumentan.
- Tiene acción de broncodilatador y mejora la distensibilidad pulmonar, que pareciera ser mediada por aumento de las catecolaminas sistémicas o por acción directa sobre las fibras musculares, produciendo su relajación. Incluso se indica en el tratamiento del status asmático. Por lo tanto, es recomendable considerarla en los pacientes asmáticos.

Renal

En un estudio experimental en ratas se ve que la ketamina mantiene mejor el flujo renal en comparación con propofol, el cual es mejor que con barbitúricos (17).

Inmunomodulación

En concentraciones clínicas carece de acción sobre el sistema inmunológico. Pero, a dosis elevadas, afecta la fagocitosis linfocitaria.

Estudios han demostrado que la ketamina produce una discreta disminución de la activación linfocitaria durante la hipoxia o sepsis (17).

Obstétrico

El Comité Australiano de Farmacología, muestra que la ketamina se ha usado en mujeres embarazadas y en mujeres en edad fértil, sin que se haya observado aumento de las malformaciones ni efectos nocivos para el feto (31).

Se describe que cruza la placenta en dosis superior a 2 mg/k en el parto, causando depresión respiratoria fetal. Dosis de 0,2-1 mg/k son usadas sin afectar el Apgar fetal.

Puede aumentar el tono uterino y la frecuencia de las contracciones, por tanto no usar en caso de hipertensión o sospecha de hipoxia fetal.

Gastrointestinal

Aumenta la salivación, que se puede disminuir usando atropina de premedicación.

Produce aumento de náuseas y vómitos, comparado con el tiopental

y el propofol. Pero las evidencias muestran que en el control del dolor postoperatorio, al disminuir los niveles de opioides, la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios son menores (9).

Músculo esquelético

Aumenta el tono muscular; disminuye con la administración de benzodiacepinas previas.

Ocular

La inducción con Ketamina produce un pequeño aumento de la presión intraocular. Además, es frecuente el nistagmo ocular.

Tiroides

En pacientes hipertiroideos se ha observado mayor incidencia de hipertensión y taquicardia supraventricular. Por esta razón, no es recomendable en este tipo de pacientes (18).

IV. Mecanismo de Acción (32, 33)

Nivel estructural

El principal sitio de acción de la Ketamina a nivel del Sistema Nervioso Central parece ser el Sistema Talamoneocortical. Deprime la función neuronal de la corteza y el tálamo. Estimula el Sistema Límbico.

Se cree que deprime la transmisión de impulsos de la Formación Reticular Medular, estructura que transmite las funciones afectivas emocionales del dolor de la Médula Espinal a centros cerebrales superiores.

La anestesia disociativa de Ketamina se refiere a la disociación electrofisiológica entre el Tálamo y el Sistema Límbico (32).

Nivel molecular

El mecanismo a nivel molecular de Ketamina es bastante complejo, por los distintos receptores en los que interactúan (35). La hipnosis se produce por el antagonismo de la transmisión excitatoria de los receptores NMDA e inhibición de la actividad del Glutamato y el Aspartato, bloqueando la producción de óxido nítrico y la liberación intracelular de CMPc.

También interactúa con los receptores opioides sigma, produciendo reacciones disfóricas con los muscarínicos, alterando la memoria, conciencia, amnesia; y aumentando el tono simpático con broncodilatación y midriasis.

El efecto analgésico de la ketamina debe su acción al bloqueo de los receptores NMDA, que normalmente están inactivos. Luego de un estímulo nociceptivo intenso, repetitivo y prolongado en el tiempo, se produce en el asta posterior de la médula la apertura de los receptores NMDA. Esto produce la entrada masiva de calcio extracelular al interior de la segunda neurona, lo que produce una aceleración en la despolarización o wind-up, conocido como la Sensibilización Central, con la consecuente amplificación de la respuesta dolorosa e hiperalgesia. La ketamina produce antagonismo no competitivo de los receptores NMDA, inactivando la entrada de calcio al interior de la segunda neurona, bloqueando la Sensibilización Central, disminuyendo la respuesta del dolor (Tabla 1).

Tabla N°1: Receptores en los que actúa la Ketamina

NMDA y no NMDA	Antagonista no competitivo
Nicotínicos	Antagonista
Muscarínicos	Antagonista
Gabaérgico	Agonista débil
Opioides en cerebro y médula	Agonista
Canales de Sodio voltaje dependiente	Inhibición
Canales de Calcio voltaje dependiente	Inhibición
Adrenérgicos	Inhibe la recaptación de noradrenalina, dopamina y serotonina

V. Contraindicaciones (4)

Enfermedades Cardiovasculares Severas

1. Hipertensión no controlada
2. Aneurisma intracraneano, torácico y abdominal
3. Angina inestable o infarto miocárdico
4. Insuficiencia cardíaca
5. Preeclampsia

Enfermedades Sistema Nervioso Central

1. Trauma cerebral
2. Masas o hemorragia cerebral

Enfermedad ocular

1. Trauma con ojo abierto
2. Aumento Presión Intraocular

Estados hipertiroideos

Procedimientos otorrinolaringológicos

Incluyen faringe, laringe y tráquea, por aumento de secreciones.

Enfermedades psiquiátricas

Antecedentes de Porfiria

Primer Trimestre del Embarazo

VI. Reacciones Adversas (4)

- La dosificación de la Ketamina es amplia; una sobredosis es casi imposible.
- La dosis mortal mediana (LD50) observada en animales es 100 veces de la dosis intravenosa y 20 veces la dosis intramuscular.

Sistema Nervioso Central (4)

- Las alteraciones psicodélicas varían según los reportajes de 5-30%.
- Están asociados a varios factores que incluyen: (4)
Edad: se describe menos a un 10% en pacientes menores de 16 años y entre 24-34% en mayores de 16 años.
Sexo: en mujeres mayor que en hombres.
 Antecedentes de recordar sus sueños y de tener pesadillas.
 Dosis mayores de 2 mg/k/h y velocidad inyección mayor de 40 mg/min
 Antecedentes de alteración de la personalidad.
 Asociado a la administración de atropina y droperidol.
 Casi ausentes, administrando previamente benzodiacepinas o propofol.

Tipos de alteraciones

En dosis anestésicas se pueden observar alteraciones tales como alucinaciones visuales, auditivas, propioceptivas y confusionalas. Delirios, sueños, pesadillas, sensación de flotar, experiencias disociativas corporales, sensaciones de muerte (21).

Otras reacciones observadas son sialorrea, hiperreflexia, hipertonicidad, clonus transitorio, aumento presión intraocular, emesis, agitación, hipertensión, taquicardia, aumento presión pulmonar (21).

El laringoespasma es raramente observado 0,02%: 1 de cada 5.000 pacientes, que es casi 100 veces menor a otros anestésicos (34).

VII. Evidencias Clínicas

La ketamina ha sido foco de numerosas revisiones sistemáticas, la primera realizada en 1999 por Roger Schmid, de Toronto, Canadá (3), que analiza el uso de ketamina en el dolor postoperatorio. Su revisión citaba muchos estudios de regular calidad y con diversos regímenes de tratamiento.

En 2003, Graham Hocking, de Sydney, Australia (5), analiza los distintos niveles de evidencias existentes para dolores crónicos: dolor central (Evidencia II y IV), dolor regional complejo (Evidencia IV), fibromialgia (Evidencia II), dolor isquémico (Evidencia II), dolores neuropáticos inespecíficos (Evidencia II y IV) y dolor fantasma (Evidencia II). Concluyendo que la eficacia de ketamina para el manejo del dolor crónico es moderada a suave, pero en situaciones en que fallan los tratamientos habituales se podría intentar como una tercera línea de acción.

También en 2003, el Centro de Revisiones de Evidencias Cochrane encarga a Rae Bell y cols. (6) la revisión del uso de ketamina como coadyuvante de los opioides en el manejo del dolor oncológico. Sólo se pudo incluir dos estudios controlados randomizados, aunque ambos concluyen que la ketamina mejora la efectividad de la morfina, el número total de pacientes es muy pequeño (30 pacientes) y con gran heterogenicidad clínica, no pudiendo evidenciar los efectos benéficos de la ketamina en el dolor por cáncer.

En 2004, Kathirvel Subramanian, de Israel (7), realiza una completa

revisión del uso de ketamina como coadyuvante de los opioides, en 37 estudios controlados randomizados con un total de 2.385 pacientes. Veinte estudios reportaron mejoramiento de la analgesia con la adición de ketamina a los opioides. La PCA ketamina + morfina, comparada con PCA de morfina sola, no mejoró la analgesia postoperatoria. La ketamina en infusión disminuyó los requerimientos de opioides en 6 de 11 estudios. El bolo simple disminuyó el consumo de opioides en 7 de 11 estudios. La ketamina peridural mejoró la analgesia en 5 de 8 estudios. En niños, 2/4 estudios dan resultados positivos, pero las vías de administración son muy heterogéneas, por lo tanto no se pudieron establecer conclusiones. Las reacciones adversas no aumentaron con dosis pequeñas de ketamina, concluyendo finalmente que es segura y útil como coadyuvante de los opioides.

En 2005, Nadia Elia, de Suiza (8), hace una revisión de la ketamina en el dolor postoperatorio en 53 estudios controlados randomizados, con un total de 2.721 pacientes, en los que se estudió el nivel de dolor, consumo de opioides y las reacciones adversas. El uso de ketamina intravenosa en 15 de 16 estudios fue benéfica para la ketamina, con un metanálisis positivo para el uso de ketamina intravenosa. La ketamina peridural es controversial por la diferencia de regímenes de administración: 5 de 10 estudios concluyen que la ketamina disminuye el dolor y 5 de 10 concluyen que no. PCA 3 de 5 estudios son positivos para la ketamina + opioides, comparada con opioides solos.

Y la última revisión sistemática, realizada el 2005 por Rae Bell y cols. (9) para el Centro de Revisiones de Evidencias Cochrane, en relación al uso de ketamina perioperatoria para dolor agudo postoperatorio. En él, se revisaron 165, estudios de los cuales se seleccionaron 37, con un total de 2.137 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión: ser clínico, controlado, randomizado, doble ciego, tener más de 10 pacientes, mayores de 18 años y con intervención realizada en el perioperatorio. Encontraron que en 20 de 37 estudios seleccionados la ketamina disminuía los rescates analgésicos en el postoperatorio, la intensidad dolorosa o ambos, concluyendo que la ketamina reduce el consumo de morfina por PCA a las 24 horas del postoperatorio y las náuseas y vómitos, con escasas reacciones adversas.

Estas revisiones deben ser interpretadas con precaución, ya que los estudios son heterogéneos y los resultados no pueden ser trasladados a un régimen específico de ketamina.

VIII. Nuestra experiencia en el Hospital del Trabajador

Nuestro hospital es un centro de derivación de pacientes de trauma y quemados. Estos cuadros clínicos son reconocidos por su gran intensidad dolorosa y por alta incidencia de dolor crónico postraumático (35), principalmente en pacientes jóvenes activos laboralmente, con el consecuente aumento de los costos, tanto personales como de las entidades prestadoras de salud. Por esto, dentro de nuestros objetivos anestesiológicos, el manejo del dolor postoperatorio es una prioridad, realizándolo con un

enfoque multimodal, donde los opioides y la utilización de los bloqueos regionales son de rigor.

Desde 2005, luego de la importante publicación del Centro de Revisiones de Evidencias Clínicas Cochrane, en nuestro Servicio de Anestesia hemos agregado a nuestro arsenal farmacológico la ketamina, como un neuromodulador de los opioides. Estamos indicando ketamina actualmente en las siguientes situaciones:

- Dolor en pacientes quemados

Los pacientes quemados críticos requieren de muchos procedimientos y de muchas intervenciones que son intensamente dolorosas, en su mayoría con anestesia general. Por lo tanto, la elección del tipo de anestesia es muy importante en estos pacientes.

Desde la introducción de la ketamina, su uso por más de 40 años en los pacientes quemados está totalmente justificado, ya que ha revolucionado el manejo anestésico de estos pacientes, principalmente por su potente efecto analgésico, de estabilidad hemodinámica, seguridad respiratoria, posibilidad de repetir en las múltiples anestесias y los mínimos efectos adversos que se observa en ellos (36).

En una reciente revisión realizada por Faucher, en relación a las evidencias clínicas en el manejo del dolor en los pacientes quemados, se concluye que el uso de la Ketamina como antagonista de los receptores NMDA es de gran utilidad en los pacientes quemados (37).

- Dolor Postoperatorio Intenso

Nuestros pacientes traumatizados que presentan dolores más intensos son principalmente pacientes quemados, politraumatizados y fracturados de columna. En este grupo, tenemos dolor postoperatorio refractario a la morfina. Presentamos una serie de casos en el XXXV Congreso Chileno de Anestesiología, donde se muestra nuestra experiencia. Del 100% de los pacientes con dolor severo refractario a morfina, el dolor disminuye a moderado en el 39% de los casos y a leve en el 61%, medido a los 15 minutos luego de administrar ketamina bolo lento 0,5 mg/kg + infusión 0,2 mg/kg/h (38).

- Artrodesis de columna vertebral

Usado en infusión continúa en el intraoperatorio, con buenos resultados en el dolor postoperatorio. Próximo protocolo de estudio.

IX. Conclusiones

La ketamina es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA, que actualmente es usado como analgésico potente en el manejo multimodal del dolor postoperatorio de intensidad moderada y/o severa.

Existen evidencias clínicas tipo I, que en dosis subanestésicas, la ketamina es útil para el manejo del dolor postoperatorio, durante las primeras 24 horas postoperatorias.

La ketamina es un potenciador del efecto analgésico de los opioides,

que al usarse en conjunto, disminuye la incidencia de náuseas y vómitos en comparación a opioides exclusivos.

En dolor neuropático y en dolor por cáncer existe evidencia tipo IV, basada en casos que muestra ser útil, pero faltan mayores estudios.

En tolerancia por opioides y en cronificación del dolor postoperatorio existen buenos estudios, pero aún no son concluyentes. La ketamina es un fármaco económico, que se debe conocer su uso y tener presente para el manejo del dolor de intensidad moderada y/o severa.

Correspondencia

Dra. Belén Larrea Aguilar
belenlarrea2003@yahoo.com
Ramón Cárnicer 185 Providencia

Referencias Bibliográficas

1. Woolf C. Preemptive analgesia - Treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg*. 1993; 77: 362-79
2. Coderre T. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993; 52: 259-85
3. Schmid RL. Use and efficacy of low - dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999; 82: 111-25
4. Write P. Ketamine- Its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiol* 1982; 56: 119-36
5. Hocking G. Ketamine in Chronic pain management: an evidence - based review. *Anesth Analg* 2003; 97: 1730-9
6. Bell R. Ketamine as adjuvant to opioids for cancer pain. A qualitative systematic review *Journal of Pain and Symptom Management* 2003; 26: 867-875
7. Subramanian K. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2004; 99: 482-95
8. Elia N. Ketamine and postoperative pain- a quantitative systematic review of randomized trials. *Pain* 2005; 13: 61-70
9. Bell RF. Perioperative ketamine for acute postoperative pain: a quantitative and qualitative systemic review (Cochrane review) *Acta Scand* 2005, 49: 1405-28
10. Greifenstein F. A Study of a 1-Aryl Cyclo Hexil Amine for Anesthesia. *Anesth. Analg.* 1958; 37: 283
11. Corssen G. Domino E. Dissociative anesthesia further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI - 581. *J. Clin. Pharmacol.* 1965; 6: 279
12. Bree M. Safety and tolerance of repeated anesthesia with CI581 (Ketamine) in monkeys. *Anesth. Analg.* 1967; 46: 596
13. Wilson R. Correlation of psychologic and physiologic observations from children undergoing repeated ketamine anesthesia. *Anesth. Analg.* 1969; 48: 995
14. Davies S. Lodge D. Evidence for involvement of N-methylaspartate receptors in "wind-up" of class 2 neurons in the dorsal horn of the rat. *Brain research* 1987; 424: 402-406.
15. Yamamura T. Is the site of action of ketamine anesthesia the N-methyl-aspartate receptor? *Anesthesiol.* 1990; 72: 704-10
16. Royblat L. Postoperative pain: the effect of low-dose ketamine in addition to general anesthesia. *Anesth Analg* 1993; 77: 1161-5
17. Raeder J. Ketamine: a new look at an old drug. *Curr Opin Anesthesiol* 2000; 13: 463-68
18. Craven R. Ketamine. *Anaesthesia* 2007; 62: 48-53
19. Sánchez-Blanco C. Utilización de Ketamina en el tratamiento del dolor agudo y crónico. *Rev Soc Esp Dolor* 2007; 1: 45-65
20. Stevenson C. Ketamine: a review. *Updates in Anaesthesia*. 2007
21. Sinner B. Ketamine. En: *Modern Anesthetics*. Schülter J. Schwilden T. Editors. Springer-Verlag Berlina. Heidelberg. 2008; 313-34
22. Corell GE. Subanesthetic ketamine infusion therapy: a retrospective analysis of a novel therapeutic approach to complex regional pain syndrome. *Pain Med* 2004. 5; 26-75
23. Domino E. *Clin Pharmacol Ther* 1991, 36, 645-653
24. Grants GE. Pharmacokinetics and analgesic effects of IM and oral Ketamine. *Br J Anaesth* 1981; 53: 27-30
25. Navarrete V. Ketamina para anestesia Intravenosa En: *La Anestesia Intravenosa II Ed: Sepúlveda P.* 2006: 127-145.
26. Sakai K. The effects of propofol with and without ketamine on human cerebral blood velocity and CO2 response. *Anesth Analg* 1999; 90: 377-382
27. Bougoin A. Safety of sedation with Ketamine in severe head injury patients comparison with sufentanil. *Critical Care Medicine* 2003; 31: 7111-7
28. Himmelseher S. Ketamine for postoperative pain managements. *Anesthesiol* 2005; 102: 211-20

29. Himmelseher S. The effects of ketamine-isomers on neuronal injury and regeneration in rat hippocampal neurons. *Anesth Analg* 1996; 83: 505-12
30. Kienbaum P. Racemic ketamine decreases muscle Sympathetic activity but maintains the neural response to hypotensive challenges in humans. *Anesthesiology* 2000; 92: 94-101
31. Batagol R. Australian Drug Evaluation Australia 1999
32. Ohtani M. Effects of Ketamine on nociceptive cells in the medial medullary reticular formation of the cat. *Anesthesiology* 1979; 51: 414-7
33. Miyasaka M. Neural mechanisms of ketamine-induced anesthesia. *Int J Neuropharmacol* 1968; 7: 557-73
34. Green S. Ketamine is a safe, effective, and appropriate technique for emergency department paediatric procedural sedation. *Emerg Med J* 2004; 21: 271-272
35. Rivara F. Prevalence of pain in patients 1 year after major trauma. *Arch Surg* 2008; 143: 282-287
36. Sanchez R. Our experience with ketamine in burn patients associated with blood gas measurements. *Anesth Anal Rean* 1978; 36: 497-510
37. Faucher L. Practice Guidelines for the management of pain. *Journal Burn Car Res* 2006; 27: 659-66
38. Larrea B. Infusión de ketamina racémica en hiperalgesia postoperatoria refractaria a morfina. Libro resúmenes: XXXV Congreso Chileno de Anestesiología. Sociedad de Anestesiología de Chile 2007.