

## ANTAGONISMO DE LOS EFECTOS DISOCIATIVOS DE LA KETAMINA CON NALOXONA

\*RAÚL CASTAÑEDA  
\*FRANCISCO J. SÚAREZ  
\*\*CONCEPCIÓN ALCÁNTARA

### RESUMEN

**Se estudia la acción de la naloxona sobre los efectos disociativos de la ketamina, con el objeto de poder establecer la participación del sistema opioide endógeno en la génesis de dichos efectos, para lo cual se estudiaron 30 pacientes adultos del sexo femenino, siguiendo un procedimiento simple ciego y dos paradigmas farmacológicos diferentes con cuatro condiciones consecutivas cada uno: 1. Control inicial (C), ketamina (K), solución salina isotónica (S) y control final (C'). 2. C, K, naloxona (N) y C'. La naloxona disminuyó significativamente el tiempo de recuperación y nistagmus, y antagonizó la analgesia y efectos cardiovasculares de la ketamina. Se concluye que los efectos de la ketamina son mediados en gran parte por el sistema opioide endógeno, ya que dosis bajas de un antagonista específico revierte significativamente tales efectos.**

**Palabras claves:** Ketamina. Naloxona. Dolor. Efectos disociativos).

### SUMMARY

**The action of naloxone on the dissociative effects of ketamine was evaluated with the purpose of establishing the role of the endogenous opiate system in the production of such effects, and 30 adult female patients were included in this study, following a simple blind study and two different pharmacological paradigms with 4 consecutive conditions each one: 1. Initial control (C), ketamine (K), saline solution (S) and final control (C'). 2. C, K, naloxone (N) and C'. The use of naloxone diminished in a significant from, recovery time and the nistagmus activity, and the analgesia and cardiovascular effects of ketamine were also antagonized. It was concluded that the actions of ketamine are mediated in a great part by the activity of the endogenous opiate system, in view of the fact that low doses of the specific antagonist reverse such effects significantly.**

**Key words:** Ketamine. Naloxone. Pain. Dissociative effects.

**E**l clorhidrato de ketamina, un derivado de la ciclohexanona, induce rápidamente un estado cataleptico de anestesia caracterizado por un estado alterado de la conciencia con profunda analgesia somática.<sup>1</sup> Durante la recuperación de la anestesia, los pacientes tardan en despertar, tienen sueños vividos y aumento en la actividad psicomotora manifestado por confusión, desorientación y conducta irracional.<sup>2</sup> Estudios recientes<sup>3-6</sup> han demostrado que el efecto analgésico de la ketamina es mediado por el sistema opioide endógeno (SOE) y por lo tanto, es susceptible de ser antagonizado o prevenido por antagonistas específicos de dicho sistema. Sin em-

bargo, hasta la fecha no se ha estudiado la posible implicación del SOE sobre los otros efectos de la ketamina. Suponemos que todos los efectos de la ketamina son mediados en grado variable por el SOE y su interacción con otros sistemas neuromoduladores centrales.

La presente investigación tiene por objeto establecer la influencia del SOE sobre los diferentes efectos de la ketamina mediante la estrategia de usar dosis bajas de un antagonista específico.

### MATERIAL Y METODO

Después de obtener la aprobación del Comité de In-

\*Médico anestesiólogo.

\*\*Médico Jefe de Servicio.

Trabajo elaborado en el Servicio de Anestesiología.

Hospital General Tacuba. ISSSTE.

Recibido: 16 de abril de 1986. Aceptado: 30 de abril de 1986.

Sobretiros: Raúl Castañeda. Pastorelas No. 14, Colina del Sur. México 01130, D.F.

vestigación Clínica y el consentimiento informado, se estudiaron 30 pacientes adultos del sexo femenino, con una edad promedio de 28.9 ± 9.0 años y un peso promedio de 61.0 ± 6.3 kg., sin ningún indicador clínico de enfermedad neurológica y/o psiquiátrica, que fueron sometidos a legrado uterino instrumental por aborto incompleto, con un riesgo anestésico-quirúrgico de I según calificación de la Sociedad Americana de Anestesiólogos.

Todas las pacientes se manejaron con ketamina IV, 2 mg/kg, y fueron divididas en dos grupos: el primer grupo (15 pacientes) recibió naloxona, y el segundo grupo (15 pacientes) recibió solución salina isotónica.

La naloxona (3 mcg/kg) y la solución (volumen equivalente) se inyectaron dentro de los 15 minutos posteriores a la ketamina, siguiendo un procedimiento simple ciego y dos paradigmas farmacológicos diferentes con cuatro condiciones consecutivas cada uno:

Paradigma 1: Control inicial (C), ketamina (K), solución salina isotónica (S) y control final (C'). Paradigma 2: C, K, naloxona (N) y C'.

Para fines de monitoreo se instaló en cada paciente esfigmomanómetro, estetoscopio y cardioscopio; lo que nos permitió determinar la presión arterial media (PAM) a partir de la presión de pulso, frecuencia cardíaca (FC) y frecuencia respiratoria (FR).

El tiempo de recuperación (orientación) y las otras variables clínicas se registraron 3 minutos después de S y N, y el C' se registró 30 minutos después.

La orientación se midió utilizando una escala ordinal de tres calificaciones: 1. Responde órdenes sencillas: abrir ojos, abrir la boca, levantar un brazo, etc. 2. Responde órdenes más complejas: nombre, edad, número de hijos, etc., y, 3. Completamente orientado en tiempo, lugar y espacio.

Los cambios en la percepción del dolor fueron evaluados con la prueba del pin prick (agudo o romo). También se valoró la presencia y desaparición de nistagmus después de S y N.

El análisis estadístico de los datos incluyó los valores absolutos (media ± desviación estándar) de la PAM (mm Hg), FC (/min) y FR (/min) determinados durante el control inicial (Cuadro I) e incrementos de esos valores entre las condiciones consecutivas de los diferentes paradigmas; el contraste de las diferencias se hizo por análisis de la varianza (ANOVA) para una clasificación única. Valores absolutos (media ± desviación estándar) del tiempo de recuperación (minutos) después de S y N; y el contraste de las diferencias se hizo por la prueba de t para datos no correlacionados.<sup>7</sup>

## RESULTADOS

### Tiempo de recuperación (orientación).

La naloxona disminuyó el tiempo de recuperación

**CUADRO I.**  
VALORES ABSOLUTOS (MEDIA ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR) DE VARIOS PARAMETROS DURANTE EL CONTROL INICIAL (C). CONSIDERANDO DOS PARADIGMAS DIFERENTES: 1. SALINA Y 2. NALOXONA.

	Paradigma 1 (n = 15)	Paradigma 2 (n = 15)
PAM	89.9 ± 10.9	90.9 ± 3.9
FC	86.8 ± 7.8	86.0 ± 4.9
FR	19.0 ± 2.4	18.0 ± 1.6
Dolor (+)	15/15	15/15
Nistagmus	0/15	0/15

(+) Detección correcta de la prueba del pin prick.

en todos los casos y el nistagmus en 12 de 15 pacientes. Este efecto fue significativo en relación con S (Cuadro II).

**CUADRO II**  
VALORES ABSOLUTOS (MEDIA ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR) DEL TIEMPO DE RECUPERACION (ORIENTACION) EN MINUTOS DESPUES DE S Y N

Orientación	Salina	Naloxona
1	5.2 ± 3.7	4.6 ± 2.2*
2	12.6 ± 6.2	6.3 ± 2.7**
3	21.1 ± 7.9	8.6 ± 3.8**

p < 0.05

\*\*p < 0.01

Cambios en la evaluación del dolor.

La ketamina abolió la prueba del pin prick en todos los casos. Después de la naloxona la prueba del pin prick fue positiva en 7 de 15 pacientes cuando habían alcanzado la calificación 2, y en 13 de 15, cuando obtuvieron calificación 3. Estos cambios fueron significativos en relación con S.

Cambios en la PAM, FC y FR.

La ketamina aumentó la PAM Y FC en todos los casos. Por otro lado, la naloxona disminuyó estas variables en los casos en que el aumento ocasionado por la ketamina era máximo. Estos cambios en el valor fueron significativos en relación con C en los mismos pacientes, y bajo S en diferentes pacientes (figura). No hubo cambios significativos en la FR.

## DISCUSION

### Vías descendentes inhibitorias del dolor

Las neuronas del asta dorsal que median información nociceptiva a sitios supraespinales, son a su vez moduladas por la actividad de varias vías que descienden desde sitios supraespinales.<sup>8-11</sup> Estas vías descendentes incluyen pero no se limitan a: 1. Una vía cortico-espinal desde la corteza sensorimotora (colinérgica). 2. Una vía

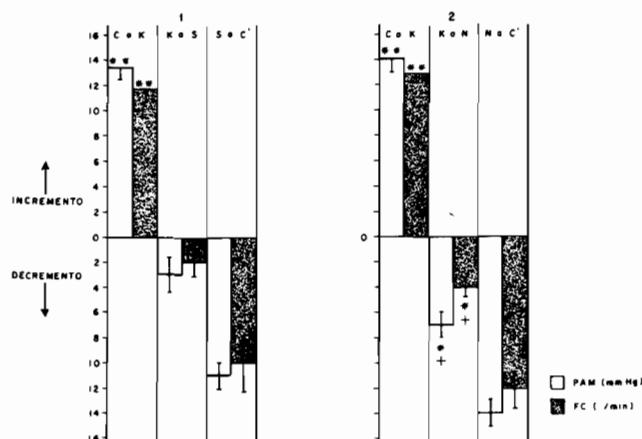


Figura 1. Efecto de la ketamina (K), solución salina (S) y naloxona (N) sobre la presión arterial media (PAM) y frecuencia cardíaca (FC) en el grupo total de pacientes bajo dos paradigmas farmacológicos diferentes: Paradigma 1: C a K, K a S y S a C'; paradigma 2: C a K, K a N y N a C'. Media + desviación estándar de los incrementos de una condición a la siguiente. \* y \*\* Cambio significativo ( $p < 0.05$  y  $0.01$ ) en pacientes bajoketamina (C a K) y naloxona (K a N) en relación a su control previo (C). + Cambio significativo ( $p < 0.05$ ) en pacientes bajo naloxona (K a N) en relación a aquellos bajo solución salina (K a S).

bulbo-espinal desde los núcleos de la columna dorsal. 3. Una vía rafé-espinal desde el rafé medular y núcleos vecinos (serotonérgica). 4. Una vía cerulo-espinal desde el locus ceruleus pontino (adrenérgica) y 5. Otras vías reticul-espinales desde otros sitios del tallo cerebral. Estas vías tienen interconexiones con el hipotálamo y sistema límbico a través de la sustancia gris periacueductal (SGP). La SGP contiene neuronas con receptores opiáceos. El núcleo magno del rafé (NMR) tiene una baja densidad de receptores opiáceos, pero contiene células encefalíngicas y da proyecciones a las siguientes estructuras: láminas I, II y V; y la zona gris intermedia de la médula espinal; láminas I, II y V del núcleo caudal trigeminal y partes de los núcleos vago y solitario. De este modo, el NMR, por virtud de estas proyecciones, puede ejercer control sobre casi todas las aferentes nociceptivas y viscerales. El NMR tiene conexiones recíprocas con otros sitios del cerebro medio y tallo cerebral que también juegan un papel en la modulación del dolor: SGP, locus ceruleus, formación reticular vecina al rafé (núcleos gigantocelular y magnocelular, NGCR y

NMCR). De tal forma que el NMR debe ser el centro principal del tallo cerebral que controla la actividad de las neuronas del asta dorsal que median información nociceptiva afrente. En contraste, el NGCR y NMCR parecen jugar un papel en controlar la magnitud de la respuesta a estímulos dolorosos.

#### Ketamina y sistema opioide endógeno

De acuerdo con los estudios de Pekoe y Smith<sup>12, 13</sup> el efecto analgésico de la ketamina es mediado por el sistema SGP-NMR-asta dorsal, involucrando una interacción entre los sistemas opioide endógeno, serotoninérgico y noradrenérgico. Después Smith y col.<sup>4</sup> demostraron que la ketamina es un agonista directo sobre una subpoblación específica de receptores opiáceos.

#### Efecto de la naloxona

Una de las estrategias para determinar las implicaciones del SOE se basa en la administración de cantidades pequeñas de un antagonista específico de este sistema.<sup>14-16</sup> De acuerdo con nuestros resultados, la naloxona en dosis bajas (3 mcg/Kg) antagonizó casi todos los efectos de la ketamina, por lo que podemos decir que tales efectos son mediados en grado variable por el SOE. En relación con la analgesia, la mayor parte de los investigadores de este problema, están de acuerdo con una interacción del SOE con otros sistemas neuromoduladores y neurotransmisores centrales, y por lo tanto susceptible de ser antagonizada efectivamente por un antagonista específico como la naloxona. Sin embargo, en relación con los otros efectos de la ketamina hay cierta controversia en lo reportado por los diferentes investigadores; así Kraynack y col.<sup>17</sup> sugieren que un mecanismo colinérgico central puede estar involucrado en el antagonismo de la narcosis y desorientación inducidas por la ketamina. Por otro lado, Havdala y col.<sup>18</sup> señalan que las alucinaciones inducidas por la ketamina se deben a una interacción con el sistema dopamínérgico central, y por tanto, solamente se previenen con antagonistas de este sistema. Martin y col.<sup>19</sup> reportan que el nistagmus y movimientos extrapiramidales producidos por la ketamina se deben a una inhibición de la captación de serotonina.

Apoyados en nuestros resultados, podemos concluir que los efectos estudiados de la ketamina son mediados en gran parte por el SOE, ya que dosis bajas de naloxona los antagonizaron.

#### REFERENCIAS

1. DUNDEE W J, WYATT M G: *Dissociative anesthesia*. En: *Intravenous anesthesia*. London and New York. Churchill Livingstone, 1974. Pág. 219-247.
2. WAY L W: *Ketamine: what fact or fantasy*. En: *1980 Annual Refresher Course Lectures*. USA, American Society of Anesthesiologists Inc. 1980. Pp 236:1-4.
3. FINCK D A, NGAI S H: *A possible mechanism of ketamine-induced analgesia*. Anesthesiology, 1979; 51:S34.
4. SMITH J D, WISIFALI P D, ADAMS D J: *Ketamine interacts with opiate receptors as an agonist*. Anesthesiology, 1980; 53:S5.
5. LITTLE H J, ALEXANDER K L, GARGAN M F, WIDDISON A L: *Ketamine and the guinea pig ileum: possible opiate agonist and an antagonist actions and effects of peptidase inhibition*. J Pharmacol Exp Ther 1983; 225:206-212.

6. SANCTIS A C, BOUCHAL L R, SMITH J D: *Analgesia doses of ketamine interact with opiate receptors in vivo*. Anesthesiology, 1982; 57:A377.
7. DOWNIE M A, HEATH W R: *Métodos estadísticos aplicados*. Harper and Row Latinaamericana, 1973.
8. BISHOP B: *Somatic sensory systems including pain*. En: *Basic neurophysiology*. New York. Medical Examination Publishing Co. Inc., 1982. Pp 126-154.
9. LA MOTTE C L: *Endogenous opiate systems and opiate receptors*. En: Kitahata M L: *Narcotic analgesics in anesthesiology*. Baltimore. Williams and Wilkins. 1983. Pp 43-56.
10. GEBIART F G: *Opiate and opioid peptide effects on brain stem neurons: relevance to nociception and antinociceptive mechanisms*. Pain, 1982; 12:93-140.
11. KERR W L F, KASEY L K: *Pain*. En: *Neurosciences Research Program Bulletin*, 1980; 16:9-207.
12. PEKOZ M G, SMITH J D: *Neurochemical basis of ketamine and morphine analgesia*. Anesthesiology, 1980; 53:S4.
13. PEKOZ M G, SMITH J D: *Ketamine-analgesia: mediation by biogenic amine and endogenous opiate processes*. Anesthesiology 1979; 51:S36.
14. SAWYNOK J, PINSKY C, LABELLA S F: *Minireview on the specificity of naloxone as an opiate antagonist*. Life Sciences, 1979; 25:1621-1632.
15. STELLA L, CRESCENTI A, TORRI G: *Effects of naloxone on the loss of consciousness induced by IV anaesthetic agents in man*. Br J Anaesth 1984; 56:369-373.
16. KRAYNACK L L, GINGAUTAS J, KRAYNACK J B, RACZ G: *Antagonism of ketamine-induced narcosis by naloxone*. Anesthesiology. 1980; 53: S59.
17. KRAYNACK J B, GINGAUTAS J, KRAYNACK L: *Analeptic action of naloxone abolished by atropine pretreatment*. Anesthesiology. 1982; 57:A303.
18. HAVDALA S H, BORISON L R, DIAMOND I B: *Mechanisms for ketamine analgesia and hallucinosis*. Anesthesiology, 1979; 51:S52.
19. MARTIN L L, SMITH J D: *Effects of ketamine in serotonin biosynthesis*. Anesthesiology, 1979; 51:S11