

Conferencia: ketamina, una alternativa

Dra. Marinela Riccobono*

* Médico Anestesiólogo. Hospital Vargas de Caracas. Caracas, Venezuela.

La ketamina es una droga muy antigua introducida en la práctica clínica por Domino, Chidiff y Corssen hace 40 años. Adquirió gran popularidad rápidamente, pero el uso inapropiado de las dosis y de la forma de administración condujo a la aparición de los ya conocidos e indeseados efectos adversos de la droga, por lo que muchos anestesiólogos la satanizaron. Desde entonces, se han desarrollado múltiples estudios a fin de determinar la forma apropiada de administración para poder obtener sus efectos beneficiosos sin pasar por esos efectos no deseados y convertirla así en una alternativa en nuestros pacientes. Es una droga con características muy particulares, pudiendo definirse como un anestésico no opioide atípico y polimodal. Se abre un nuevo camino, una alternativa en el uso clínico de la ketamina, ampliándose no sólo para la inducción y mantenimiento de una anestesia, sino en el campo de la analgesia preventiva, analgesia postoperatoria, el tratamiento de dolor crónico y pacientes con cáncer. En 1996, se empieza a hablar sobre sus efectos potencialmente beneficiosos considerados para la época como novedosos por ser un potente broncodilatador, anti-shock. Se habla sobre ciertas acciones neuro-protectoras.

En 2011 –nuevos usos de una droga antigua–, esta droga nos ofrece potenciación de analgesia con opioides, prevención de la tolerancia inducida por opioides, efectos antiinflamatorios, preventivo en el recuerdo intraoperatorio y acciones antitumorales. Es una mezcla racémica al 50% de los dos isómeros: (s) ketamina (+) y la (r) ketamina (-). Característica principal: anestesia disociativa, es un estado cataléptico, puede ser aplicado por vía oral, intravenosa o IM. Su mayor representante ha sido Domino, quien introduce un modelo farmacocinético; existen otros modelos que aún están en estudio. Es una droga con rápido inicio de acción, duración relativamente corta, altamente liposoluble, $PK: 7.5$ concentración plasmática (Cp), se alcanza al minuto

después de su inyección IV y cinco minutos si es IM. No se une a las proteínas plasmáticas, $T_{1/2}$ de eliminación tres horas, concentración anestésica mínima eficaz: $0.64 \mu\text{g/mL}$ plasma, tiempo de vida media sensible a contexto: parámetro importante en la predictibilidad de recuperación en el curso de perfusiones EV. Tarda aproximadamente 20 minutos en disminuir su Cp a la mitad después de alcanzar una Cp de $0.3 \mu\text{g/mL}$.

Paciente pediátrico: es similar, excepto en que la absorción IM es más rápida y con mayor producción de norketamina (metabolito activo).

En TCI: rango anestésico de 0.7 a $2.2 \mu\text{g/mL}$ plasma y recuperación de la conciencia con $0.5 \mu\text{g/mL}$. Se acumula en tejidos, hay que tener precaución con las dosis repetidas y por eso las perfusiones deben ser progresivamente descendentes. Lo más notorio es el efecto diferencial de la ventana terapéutica; tiene una Cp por debajo de la cual no produce ningún efecto, una vez que se eleva la Cp inicia el efecto analgésico hasta un punto considerado el techo para analgesia y, a su vez, el piso para anestesia disociativa. Si sube por encima de ese techo veremos los efectos no deseados: anestesia disociativa con aumento de PA, FC y PIC. Sabiendo esto, podemos mantener una Cp cuyo efecto sea sólo analgésico sin tener los efectos colaterales que echaron al traste con su popularidad de otros tiempos. La neurofarmacología es compleja, ella interactúa con múltiples sitios de unión y eso hace que tenga muchos efectos diferentes.

Receptores y acciones: glutamato (NMDA y no MNDA), muscarínicos y nicotínicos periféricos, monoaminérgicos, opioides; se describe también interacción con canales iónicos dependientes de voltaje: Na y calcio tipo L. Su papel predominante es a través de la interacción con receptores NMDA cuyos efectos son: analgesia, amnesia, psicomimético y neuroprotección. La hipnosis se debe al antagonismo de las transmisión excitatoria por bloqueo de NMDA, produce

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

disminución de glutamato y aspartato, producción de óxido nítrico, inhibición de la liberación de GMPc y, posiblemente, esto se vincule con su papel en neuroprotección (inhibe la óxido nítrico sintetasa).

Reacciones disforicas: posiblemente sean debidas a su interacción con receptores opioides tipo sigma, acciones sobre la memoria, conciencia, amnesia, broncodilatación, aumento del tono simpático, midriasis: debidos a su acción sobre receptores muscarínicos $\mu 1$, bloqueo del preconditionamiento cardíaco.

Analgesia: vinculada a su acción sobre el sistema glutamato óxido nítrico sintetasa y a su afinidad por receptores opioides, tanto a nivel espinal como cerebral. Todos los efectos son dosis, tiempo, concentración y frecuencia de estímulo dependientes.

VÍAS Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral: inicio de acción: 30 minutos, dosis: 3 a 10 mg/kg (20-30 min).

Vía nasal: 6 mg/kg es una premedicación aceptable sin retardar el despertar.

Rectal: 10 mg/kg, se logra pérdida de la conciencia en nueve minutos y un pico plasmático a los 25 minutos.

SC: usada en paciente con dolor crónico severo, dosis hasta 125 mg/día.

IM: es una vía muy usada, bien aceptada, su ventaja en la rápida absorción y clínicamente útil, tarda de dos a cinco veces más que la IV. Su dosis oscila entre 2 y 5 mg/kg para anestesia y de 1 a 5 mg/kg para sedación o analgesia. Dosis de 0.44 mg/kg se han usado con éxito en analgesia, esta dosis suele usarse en paciente de alto riesgo con reserva cardiorrespiratoria limítrofe para procedimientos dolorosos, notando que, además, el paciente experimenta reacciones placenteras.

IV: La más usada, la que mejor podemos titular para obtener los efectos deseados. Ésta se puede administrar en bolo o en perfusión, quizá la gran controversia. No cabe duda que su uso actual se centra en ser una alternativa para analgesia e hipnosis con sus beneficios adicionales. Perfusión continua: dosis muy baja si deseo analgesia. Las dosis fraccionadas no son útiles por altas y bajas para mantener Cp. Bolo: útil en inducción anestésica de 1 a 2.5 mg/kg, si se busca analgesia se estima dosis 0.2 y 1 mg/kg; hay que recordar usar peso magro si IMC es mayor de 30. Base analgésica de TIVA: la ketamina con propofol. Midazolam, ha sido ampliamente documentado. El fundamento es la participación de los receptores NMDA en el dolor postoperatorio cuya profilaxis ha demostrado ser superior a su tratamiento. La ketamina usada desde el inicio de la cirugía disminuye significativamente los requerimientos de opioides. En TIVA

disminuye NVPO. Ketamina en perfusión continua como base analgésica en TIVA: iniciar 0.3 a 0.5 mg/kg/h, luego de dos horas disminuir a 0.2 mg/kg/h y suspender 30 minutos antes del fin de la cirugía. En TCI modelo Domino: 0.5 mg/kg/h alcanza Cp: 0.125 μ g/mL después de 10 minutos. Si tengo TCI: ketamina y propofol: ketamina Cp 0.15 a 0.3 μ g/mL plasma propofol 0.037 a 0.075 μ g/mL. Dolor agudo postoperatorio: cirugía es igual a trauma y el trauma produce alteración neural, tanto central como periférica y, finalmente, dolor; las dosis bajas de ketamina se asocian con disminución de ese dolor y disminución de los requerimientos de opioides en el postoperatorio. Dos hechos críticos: 1) el efecto benéfico puede verse enmascarado si se usan dosis muy pequeñas < 0.15 mg/kg. 2) Programación de las dosis: esto cuando se da un bolo simple único antes o después de la incisión, no brindará analgesia postoperatoria. Para que la ketamina actúe como preventivo en dolor debe ser administrada al menos durante la cirugía (perfusión continua o bolos repetidos) y, probablemente, por cierto tiempo en la fase del postoperatorio. Neuroanestesia controversial, muchos apoyan su uso y otros autores aún lo mantienen en entredicho. Recientemente, se ha reportado que pudiera tener un efecto neuroprotector. El Dr. Sergio Berguense, profesor asociado y Director de Neuroanestesia del Departamento de Anestesia y Neuroanestesia de la Universidad de Ohio, se mantiene cauteloso con su uso, y la cataloga como una sustancia a evitar en neurocirugía. La ketamina es el único anestésico IV con propiedades analgésicas sedantes que puede usarse tanto para inducción como mantenimiento de la anestesia, así como un adyuvante analgésico durante la anestesia local. Se han descrito muchos esquemas desde su introducción en la práctica clínica, lo cierto es que vemos cómo las dosis han ido decreciendo y las indicaciones han ido creciendo. La ketamina es una droga con más de 40 años de uso durante los cuales han sido estudiadas la mayoría de sus facetas farmacológicas. Sus cualidades de producir hipnosis, analgesia y amnesia, a la vez la hacen de fácil manejo como droga única durante la inducción y el mantenimiento en multiplicidad de condiciones quirúrgicas, tanto dentro como fuera del área quirúrgica. Las nuevas líneas de investigación respecto a su acción sobre los receptores NMDA, sus propiedades estereoespecíficas y su aparente propiedad neuroprotectora abren caminos novedosos a la investigación. El uso concomitante con benzodiazepinas ayuda a evitar las desagradables reacciones y su empleo en infusión continua atenúa los fenómenos de estimulación cardiovascular. La tecnología de bombas de infusión ha facilitado su uso, sola o asociada a otros fármacos, por lo cual, es esperable que se extienda su uso en el futuro y es posible que sirva de guía en el desarrollo de anestésicos intravenosos que se acerquen al ideal.

REFERENCIAS

1. Morgan M. Total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia*. 1983;38:1-9.
2. Riley DP, McBride LJ. Ketamine, midazolam and vecuronium infusion. Anaesthesia for Down's syndrome and congenital heart disease. *Anaesthesia*. 1991;46:122-123.
3. Bailie R, Craig G, Restall J. Total intravenous anaesthesia for laparoscopy. *Anaesthesia*. 1989;44:60-63.
4. Dow AC, Baskett PJF. Anestesia y analgesia en el lugar del accidente. En: Grande CM. Textbook of trauma anesthesia and critical care. Mosby Year Book; 1994; pp. 317-323.
5. Restall J, Tully AM, Ward PJ, Kidd AG. Total intravenous anaesthesia for military surgery. A technique using ketamine, midazolam and vecuronium. *Anaesthesia*. 1988;43:46-49.
6. Escarment J, Andreu JM, Hervé R, et al. Association propofol-ketamine-vecuronium pour l'anesthésie totalement intraveineuse en situation difficile. *Cahiers d'Anesthésiologie*. 1996;44:447-450.
7. Bion JF. An anaesthetist in a camp for cambodian refugees. *Anaesthesia*. 1983;38:798-801.
8. Lenz G, Stehle R. Anesthesia under field conditions. A review of 945 cases. *Acta Anesthesiol Scand*. 1984;28:351-356.
9. White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine: its pharmacology an therapeutic uses. *Anesthesiology*. 1982;56:119-136.
10. Corssen G, Domino EF. Dissociative anesthesia: further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581. *Anesth Analg*. 1966;45:29-34.