

Nuevos usos de la vieja amiga: ketamina

Dra. Jarumi Chenge-Said,* Dra. María de los Ángeles Campeñacho-Asencio,**
Dra. María de Jesús Castellanos-Acuña***

* Residente de tercer año.

** Médico adscrito al Servicio de Anestesiología.

*** Anestesiología Pediátrica. Jefa del Servicio de Anestesiología.

Antiguo Hospital Civil de Guadalajara «Fray Antonio Alcalde».

En 1950 las industrias Parke Davis en su búsqueda por encontrar el anestésico ideal que no causara depresión respiratoria ni cardiovascular y que además produjera analgesia sintetizaron dos fármacos, la CI-395 (fenciclidina) y la CI-400 (clorhidrato de N-etil-fenilciclohexamina). Estos fármacos cumplían con los objetivos buscados pero tenían un gran defecto, causaban severos efectos psicodislépticos caracterizados por sueños «vividos» y alucinaciones. A pesar de lo anterior la fenciclidina se comercializó en Estados Unidos bajo el nombre de Sernyl® y debido al uso recreacional excesivo (rápidamente se dio a conocer como «polvo de ángel») se detuvo su producción en 1978⁽¹⁾.

Bajo este panorama, en 1960 se sintetiza e inicia la producción de la CI-581, mejor conocida como 2-0-clorofenil-2-metilamino-ciclohexamina o ketamina bajo el nombre comercial de Ketalar®⁽¹⁾. Su auge se presenta en 1970 debido a la guerra de Vietnam y se posiciona como el anestésico ideal en el campo de batalla. Secundario a su origen, este fármaco posee aún propiedades psicoactivas por lo que fácilmente se vuelve una droga de uso «recreacional» bajo el nombre de «vitamina K o K especial»⁽²⁾. Ejemplo de esto es el médico americano John Lilly: hace uso de ella en 1970 y describe la experiencia como si «se realizara una mirada a través del cerrojo de la eternidad»⁽²⁾.

Ketamina es un arilo-ciclo-alquilamina hidrosoluble que posee un peso molecular de 238 g/mol y un pKa 7.5. Se utiliza como clorhidrato en solución acuosa, el cual lo vuelve ligeramente más ácido (pH 3.5-5.5). Se ha asociado con cloruro de bencetonio o clorobutanol como conservantes⁽¹⁾. Es un fármaco lipófilo con pobre unión a proteínas plasmáticas (10-30%). Por consiguiente, tiene un gran volumen de distribución

(2.5 a 3.5 L/kg), con un rápido inicio de acción (vida media de distribución 7-11 min) y una vida media de eliminación corta (1-2 h). Su principal metabolismo es hepático (sin embargo, puede presentar metabolismo renal, pulmonar e intestinal en menor medida) se acumula en la grasa corporal durante el uso prolongado⁽²⁾. Se metaboliza principalmente a norketamina (80%), la cual se ha reportado que posee efectos antinociceptivos y mejora la acción de la morfina ante estímulos térmicos nociceptivos, neuropatía periférica y dolor inflamatorio; potencializa la analgesia por los opioides y previene tanto la hiperalgesia como la tolerancia a los mismos⁽¹⁻⁵⁾.

Es activo por diversas vías de administración (intravenosa, intramuscular, sublingual, intrarrectal, intraósea, etc.), propiedades que lo hacen un fármaco especialmente atractivo para uso pediátrico. Es una mezcla racémica. El isómero S es tres veces más activo que el enantiómero R^(2,3). La forma pura S ha estado disponible comercialmente desde hace varios años (Ketanest R®)⁽²⁾.

Una dosis de inducción de 1-2 mg/kg intravenosa (IV) produce una anestesia disociativa 1-2 minutos después de la inyección IV. En el paciente críticamente enfermo, proporciona estabilidad cardiovascular, ya que ejerce una acción simpaticomimética en pacientes con un sistema nervioso intacto, lo que compensa su efecto inotrópico negativo directo sobre un corazón aislado⁽¹⁾. Adicionalmente la respiración se mantiene a través de la fase de inducción hasta la parálisis neuromuscular, lo que permite que la oxigenación se mantenga de manera eficaz⁽⁴⁾.

El mecanismo de acción de este anestésico es particularmente complejo. Es por eso que alguna vez se le nombró «la pesadilla del farmacólogo»⁽²⁻⁶⁾. En 1982, Lodge y colaboradores demue-

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

tran que la ketamina es un antagonista selectivo de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA)⁽⁶⁾. Este tipo de receptores actúan como mediadores de muerte neuronal en numerosos procesos neuropatológicos. El receptor está compuesto primordialmente por la subunidad NR1 en conjunto de la subfamilia de la subunidad NR2 (NR2A, NR2B, NR2C y NR2D) o de la subfamilia de la subunidad NR3 (NR3A o NR3B). Debido a esto se forma un gran número de diferentes receptores de NMDA con su respectiva acción farmacológica y biológica⁽⁷⁾.

Fink y Ngai⁽⁴⁾ en 1982 describen que la ketamina podría tener un posible mecanismo de acción a través de los receptores de opioides MOP (m)-, DOP(d)-, y KOP(k). Hirota demostró⁽¹⁵⁾ en 1999 que la ketamina S produce dos a tres veces más antinocicepción que la ketamina R por unión a los receptores KOP y MOP pero no a los DOP. Además, la ketamina ha demostrado cierto agonismo por el sistema colinérgico, nicotínico y muscarínico, el cual le confiere cierta analgesia y anestesia por estas vías⁽⁶⁾.

Otra vía en la que actúa es a nivel de la recaptura de serotonina, dopamina y noradrenalina, ya que inhibe a la monoamino oxidasa. Sin embargo, este mecanismo aún no está aclarado^(1,6).

Perioperatoriamente ha demostrado que disminuye los requerimientos de opioides, la intensidad del dolor y la necesidad de analgésicos de rescate posterior a la cirugía⁽⁶⁾.

La ketamina se utiliza hoy en día como una herramienta más en la anestesia, particularmente en el paciente pediátrico, en la anestesia veterinaria y en la medicina de guerra⁽³⁾.

Debido a la amplia gama de mecanismos de acción en los que se ha visto involucrada se han buscado nuevos usos para tratar diferentes enfermedades, entre las que destacan el dolor neuropático, la depresión, el trastorno bipolar, colitis ulcerativa y artritis reumatoide.

Gracias a su interacción con el sistema glutamérgico, dosis bajas de ketamina se relacionan con una rápida resolución de la idea suicida en los pacientes con depresión y trastorno bipolar^(1,12-14).

Dada su amplia gama de rutas de administración se le ha tratado de formular la presentación en tabletas; sin embargo, aún no se cuenta con la adecuada que no altere su metabolismo y disminuya los efectos adversos⁽²⁾. Se ha utilizado la ketamina S por vía oral con el fin de controlar el dolor crónico en los pacientes con dolor neuropático, cáncer de distintos tipos, neuralgia del

trigémino, miembro fantasma, entre otros. Hasta el momento no se ha logrado esclarecer cuál sería la posología adecuada puesto que el rango terapéutico va desde 45-1,000 mg⁽⁸⁾.

Federe⁽¹⁰⁾ demostró que la administración intravenosa de ketamina disminuye la depresión en el paciente que padece estrés pos trauma crónico. Y describen que son mayores los efectos adversos al utilizarlo⁽⁹⁾.

Joel⁽¹¹⁾ demostró que la infusión de una dosis baja de ketamina durante el trabajo de parto provee a la madre de suficiente analgesia sin afectar al neonato.

Mazar describió una reducción de la mortalidad con una disminución significativa de la producción de TNF-alfa e interleucina 6 en ratas sépticas⁽¹⁷⁾. Welters y colaboradores⁽¹⁶⁾ publicaron en 2010 que tiene efectos inmunomoduladores puesto que inhibe la transcripción del factor activador de la proteína 1, el factor nuclear kB.

Welters⁽¹⁸⁾ comparó sufentanyl versus ketamina S en pacientes sometidos a bypass cardiopulmonar con el fin de visualizar cómo actuaba la respuesta inmune con este tipo de fármacos y se encontró disminución en la producción de IL-6, IL-8, IL-10 y TNF- α en los pacientes que recibieron ketamina.

Luo⁽¹⁹⁾ observó que causaba una disminución de la concentración de calcio a nivel del citosol de los miocitos cardíacos y de esta forma contrarresta el efecto de éste en los estados de hipoxia isquemica, estrés oxidativo y miocardiopatía hipertrófica.

También se ha utilizado como tratamiento en los casos refractarios de fibromialgia ya que ha demostrado que reduce el dolor muscular así como referido⁽²⁰⁾.

No debemos olvidar la naturaleza del fármaco, debemos estar conscientes que los efectos adversos como los psicodislépticos (alucinaciones visuales y/o auditivas, despersonalización, ansiedad, paranoia) son los más temidos y se pueden presentar al administrarlo por cualquier vía⁽¹⁾.

CONCLUSIÓN

A 35 años de su introducción en anestesiología, la ketamina continúa siendo un excelente recurso farmacológico, con amplia gama de uso. La ketamina a dosis subhipnóticas e infusión continua es una droga que muestra un perfil farmacocinético y farmacodinámico excelente, como analgésico en el perioperatorio.

REFERENCIAS

1. Mion G, Villeveille T. Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS Neurosci Ther.* 2013;19:370-380.
2. Lois F, De Kock M. Something new about ketamine for pediatric anesthesia? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008;21:340-344.
3. Marland S, Ellerton J, Andolfatto G, Strapazzon G, Thomassen O, Brandner B, et al. Ketamine: use in anesthesia. *CNS Neurosci Ther.* 2013;19:381-389.
4. Fink AD, Ngai SH. Opiate receptor mediation of ketamine analgesia. *Anesthesiolgy.* 1982;52:231-297.
5. Hirota K, Lambert DG. Ketamine: new uses for an old drug? *Br J Anaesth.* 2011;107:123-126.
6. Persson J. Ketamine in pain management. *CNS Neurosci Ther.* 2013;19:396-402.
7. Liu F, Patterson T, Sadovova N, Zhang X, Liu S, Zou X, et al. Ketamine-induced neuronal damage and altered n-methyl-d-aspartate receptor function in rat primary forebrain culture. *Toxicol Sci.* 2013;131:548-557.
8. Blonk MI, Koder BG, van den Bemt PM, Huygen FJ. Use of oral ketamine in chronic pain management: a review. *Eur J Pain.* 2010;14:466-472.

9. Sawynok J. Topical and peripheral ketamine as an analgesic. *Anesth Analg.* 2014;119:170-178.
10. Federe A, Parides M, Murrough J, Perez A, Morgan J, Saxena S, et al. Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2014;71:681-688.
11. Joel S, Joselyn A, Cherian V, Nandhakumar A, Raju N, Kaliaperumal I. Low-dose ketamine infusion for labor analgesia: a double-blind, randomized, placebo controlled clinical trial. *Saudi J Anaesth.* 2014;8:6-10.
12. Zarate CA Jr, Brutsche NE, Ibrahim L, Franco-Chaves J, Diazgranados N, Cravchik A, et al. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry.* 2012;71:939-946.
13. Kudoh A, Takahira Y, Katagai H, Takazawa T. Small dose ketamine improves the postoperative state of depressed patients. *Anesth Analg.* 2002;95:114-118.
14. Romerol E. Depression and pain: does ketamine improve the quality of life of patients in chronic pain by targeting their mood? *Anesthesiology.* 2011;115:687-688.
15. Hirota K, Okawa H, Appadu BL, Grandy DK, Devi LA, Lambert DG. Stereoselective interaction of ketamine with recombinant m, k, and d opioid receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *Anesthesiology.* 1999;90:174-182.
16. Welters ID, Hafer G, Menzebach A. Ketamine inhibits transcription factors activator protein 1 and nuclear factor-kappa B, interleukin-8 production, as well as CD11b and CD16 expression: studies in human leukocytes and leukocytic cell lines. *Anesth Analg.* 2010;110:934-941.
17. Mazar J, Rogachev B, Shaked G. Involvement of adenosine in the anti-inflammatory action of ketamine. *Anesthesiology.* 2005;102:1174-1181.
18. Welters D, Feuerer M, Preiss V, Müller M, Scholz S, Kwapisz M, et al. Continuous S-(1)-ketamine administration during elective coronary artery bypass graft surgery attenuates proinflammatory cytokine response during and after cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth.* 2011;106:172-179.
19. Luo AT, Cao ZZ, Xiang Y, Zhang S, Qian CP, Fu C, et al. Ketamine attenuates the Na⁺-dependent Ca²⁺ overload in rabbit ventricular myocytes in vitro by inhibiting late Na⁺ and L-type Ca²⁺ currents. *Acta Pharmacol Sin.* 2015;36:1327-1336.
20. Ablin JN, Buskila D. Fibromyalgia syndrome--novel therapeutic targets. *Maturitas.* 2013;75:335-340.