

\* MD, MSc, PhD. Profesora asociada de la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto, Universidad de San Pablo. Responsable de la Clínica para el Tratamiento del Dolor; Hospital das Clínicas; FMRP-USP

## Usos clínicos de la S(+)-ketamina en anestesia regional

### Introducción

Los antagonistas del complejo receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), como la S(+)-ketamina, constituyen una nueva clase de fármacos de interés coadyuvantes en el tratamiento del dolor. Los receptores NMDA están concentrados en la sustancia gelatinosa de la médula espinal del hombre<sup>1</sup>. El aminoácido excitatorio glutamato fue también identificado en el ganglio de la raíz nerviosa dorsal, en las raíces dorsales y en los terminales aferentes primarios, en proyecciones espinales descendentes<sup>2</sup>. Los receptores para cainato y quisqualato, pero no los NMDA, estarían presentes en el núcleo magno del rafe como una estación intermedia en la mediación de la inhibición descendente opioide<sup>3</sup>, siendo que la estimulación del receptor NMDA sería secundariamente mediada por la formación intracelular de óxido nítrico, como segundo mensajero<sup>4</sup>.

En varios estudios se ha comprobado que los antagonistas de los receptores NMDA producen antinocicepción en modelos de comportamiento animal<sup>5,6</sup>. La administración espinal de uno de los más potentes antagonistas del receptor NMDA, el ácido 3-(2-carboxi piperacina-4-yl) propil-1-fosfónico, produce antinocicepción en dosis que no afectan la función motora, lo que también se comprobó en estudios de comportamiento de animales<sup>7</sup>. Las señales de nocicepción son transmitidas al corno posterior de la médula espinal a través de las fibras aferentes e inducen el reflejo de retirada mediante la activación de motoneuronas del corno ventral de la médula espinal. La ketamina, de manera semejante a como lo hace la morfina, disminuye preferentemente

las descargas generadas por nociceptores polimodales mecanosensibles demostrando que los receptores nerocinina-1 y NMDA median estos impulsos nociceptivos<sup>8</sup>.

### S(+)-ketamina

Los isómeros ópticos tienen la misma fórmula estructural y química y sólo se diferencian en la ubicación del átomo de carbono quiral. En otras palabras, sus propiedades físicas son idénticas pero giran la luz polarizada hacia direcciones opuestas y ocupan posiciones diferentes en el espacio. Por lo tanto, los enantiómeros (+) y (-) pueden formar uniones tridimensionales diferentes con receptores y enzimas, constituyendo productos de propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas distintas. Las imágenes de espejo o isoméricas resultan en potenciales anestésicos diferentes. El conocimiento y correcto diseño de formas isoméricas permite obtener fármacos de diferentes potencia anestésica, actividad y toxicidad. Las formas comerciales de la ketamina son una mezcla racémica de dos isómeros (50% de cada enantiómero), o apenas su isómero S(+)-ketamina, con o sin conservante.

### Mecanismo de acción analgésica

La administración por vía venosa de dosis subanestésicas de S(+)-ketamina en voluntarios, redujo las actividades cerebrales inducidas por el estímulo nociceptivo en magnitud dependiente de la dosis en la corteza somatosensorial, en la ínsula y en la corteza cingulata<sup>9</sup>. La acción antinociceptiva de la ketamina fue descrita en el dolor agudo y crónico. El isóme-

Este artículo corresponde al Número Simposio - RAA Vol. 65, N° 6 (diciembre 2007) en el cual no pudo publicarse por falta de espacio.

ro S(+)-ketamina es un analgésico dos a tres veces más potente que la solución racémica y además se asocia con menor incidencia de efectos psicoactivos<sup>10</sup>. La S(+)-ketamina, como la ketamina, es un antagonista no competitivo del canal de Ca<sup>++</sup> vinculado al receptor NMDA<sup>11</sup> e interactúa con el sitio de unión fenciclidina asociado al complejo receptor NMDA a través de dos mecanismos distintos:

- ejerciendo aparentemente su efecto analgésico con el canal acoplado al complejo receptor NMDA abierto<sup>12</sup>, reduciendo el tiempo de apertura del mismo a través de la unión en el sitio de acción localizado dentro del canal<sup>13</sup>, y
- disminuyendo la frecuencia de apertura del canal acoplado al receptor NMDA, de un mecanismo de acción alostérico, el cual involucra un sitio de acción localizado en la región hidrofóbica de la membrana, externamente al canal, no requiriendo necesariamente que el canal acoplado esté en su forma abierta<sup>13</sup>.

Además de la actividad relacionada con el complejo NMDA, se han abordado las actividades sobre receptores opioide<sup>14</sup>, quisqualato<sup>15</sup>, muscarínicos<sup>16</sup>, monoaminérgicos<sup>17</sup>, en canales de Ca<sup>++</sup> dependientes del voltaje<sup>18</sup> y de la inhibición de la producción de óxido nítrico periférico<sup>19</sup>, y la reducción de la actividad simpática por medio de mecanismos independientes del complejo receptor NMDA<sup>20</sup>. La administración espinal de ketamina o de su metabolito norketamina aumentó la liberación de acetilcolina a través de la unión con receptores nicotínicos<sup>21</sup>. Aunque la ketamina interactúa con receptores  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$ -opioide<sup>14</sup>, su acción es 10000 veces más débil que la de la morfina<sup>20</sup>. La interacción de la S(+)-ketamina con los receptores  $\mu$ -opioides supraespinales favorece la depresión respiratoria y la analgesia supraespinal de la S(+)-ketamina<sup>22</sup>. Parece inhibir intensamente la señalización muscarínica central y periférica<sup>23</sup> en forma no estereoselectiva<sup>24</sup>, siendo que la estimulación de los receptores muscarínicos viscerales tiene un efecto antiespasmódico visceral debido a su acción antinociceptiva central.

Se ha descrito que la ketamina es más eficiente para el dolor visceral<sup>25</sup>, inhibe el efecto sumatorio temporal central en sujetos voluntarios y presenta una acción hipoalgésica ante estímulos mecánicos y eléctricos de alta intensidad<sup>26</sup>. Además, cuando es administrada por vía espinal, bloquea la conducción axonal, lo que favorecería su acción analgésica<sup>27</sup>. La administración profiláctica por vía venosa en ratas sometidas a la prueba de la formalina provocó la inhibición de la respuesta inflamatoria al dolor y la inhibición de la expresión del gen espinal c-fos, por lo que sugiere tener un papel importante en la analgesia preventiva<sup>28</sup>.

### La aplicación clínica de la S(+)-ketamina en el tratamiento del dolor por vía intratecal no es segura

A pesar de la experiencia clínica con la S(+)-ketamina, algunos datos relacionados con su seguridad y toxicidad espinal son conflictivos, razón por la cual su uso se considera prematuro y no exento de riesgos. Las formulaciones de ketamina y de S(+)-ketamina sin conservantes fueron utilizadas en el tratamiento del dolor posoperatorio y de síndromes dolorosos no responsivos a los opioides. En el dolor agudo, los efectos analgésicos no son adecuados. De manera parecida a las pacientes sometidas a cesárea bajo anestesia intratecal (10 mg de bupivacaína isobárica y 0,05 mg/kg de S(+)-ketamina intratecal), en los pacientes sometidos a resección prostática transuretral bajo raquianestesia con 10 mg de bupivacaína y 0,1 mg/kg de S(+)-ketamina<sup>29</sup> el tiempo de inicio del bloqueo motor y sensitivo fue menor<sup>29,30</sup>, aunque no superior en analgesia, en una comparación con el fentanil espinal<sup>30</sup>. Aunque se haya planteado que la administración de do-

sis únicas de ketamina por vía intratecal sería segura<sup>31</sup>, además de carecer de efecto analgésico adecuado, la administración espinal repetida de S(+)-ketamina en conejos causó lesiones y toxicidad en el sistema nervioso central<sup>32</sup>. El suministro continuo de S(+)-ketamina por vía intratecal en un paciente que padecía dolor crónico neuropático secundario a la neoplasia resultó en analgesia multimodal adecuada; no obstante, en una evaluación posmortem se observaron anormalidades severas de la médula espinal y de las raíces nerviosas, cromatólisis, gliosis, desregulación microglial y neuronofagia<sup>33</sup>.

En conclusión, no se justifica utilizar por vía intratecal la S(+)-ketamina disponible en el mercado, inclusive la que carece de conservantes, para controlar el dolor agudo o crónico no maligno.

#### La aplicación clínica de la S(+)-ketamina en el tratamiento del dolor por vía epidural es segura

La administración epidural de S(+)-ketamina dos veces al día durante diez días consecutivos en canes no mostró señales de inflamación, fagocitosis, degeneración de las meninges, atrofia, compresión o desmielinización de la médula espinal o del ganglio dorsal<sup>34</sup>, siendo, por lo tanto, considerada segura.

Según la literatura, dosis de 0,2 a 1 mg/kg de ketamina administradas por vía peridural no aumentan la incidencia de efectos adversos. Aunque con ella sola no fue posible aliviar el dolor posoperatorio agudo, el efecto analgésico de la morfina peridural se potenció cuando se le asoció bajas dosis de ketamina peridural<sup>35</sup>. En pacientes sometidos a anestesia peridural con 20 ml de bupivacaína 0,5% asociado a ketamina (~ 0,3 mg/kg) peridural, el tiempo de inicio del bloqueo sensitivo fue 8 minutos inferior y el nivel de anestesia fue más alto (dos segmentos) comparado con el grupo control, al que se administró solamente bupivacaína (medido por la pérdida de sensación al pinchazo de aguja)<sup>36</sup>. Por otro lado, en la población estudiada no hubo diferencia en el consumo de analgésicos en el período posoperatorio inmediato<sup>36</sup>. La misma dosis de S(+)-

ketamina (1 mg/kg) administrada por vía caudal o intramuscular en niños sometidos a corrección de hernia proporcionó 528 min de analgesia posoperatoria contra 108 min en el grupo que recibió S(+)-ketamina por vía intramuscular. Este resultado se obtuvo a pesar de que las concentraciones plasmáticas del fármaco fueron semejantes entre los grupos durante el período de evaluación de 10 min hasta 180 min después de la administración, indicando vía de acción de la analgesia central<sup>37</sup>. En niños sometidos a orquidopexia bajo bloqueo caudal con bupivacaína, la adición de 0,5 mg/kg de ketamina a la solución anestésica prolongó el tiempo de duración del bloqueo motor proporcionando 10 horas<sup>38</sup> y 12,5 horas<sup>39</sup> de analgesia posoperatoria. En tanto, la administración profiláctica peridural de 2 mg de morfina asociada a 60 mg de ketamina (~ 1 mg/kg) proveyó 30 horas de analgesia a pacientes sometidos a gastrectomía bajo anestesia general combinada<sup>40</sup>. No obstante, la asociación de 0,1 mg/kg de S(+)-ketamina epidural con 0,05 mcg/kg de clonidina epidural no mejoró el nivel anestésico en comparación con la administración aislada de los fármacos en adultos<sup>41</sup>.

En lo que respecta al tratamiento del dolor crónico, la administración peridural de ketamina (0,2 mg/kg) en pacientes terminales potenció el efecto analgésico de la morfina (4 mg) peridural<sup>42</sup>. Además, los antagonistas del receptor NMDA tienen potencial terapéutico para el tratamiento de la alodinia e hiperalgesia, componentes del dolor neuropático<sup>43-45</sup>, utilizándose generalmente una dosis de 0,2 mg/kg diluida en solución fisiológica.

#### Conclusiones

En casos refractarios a los opioides, la S(+)-ketamina es eficaz como coadyuvante en la analgesia regional o asociada a la morfina en el dolor agudo. A la luz de los conocimientos actuales, no se justifica el uso intratecal de la S(+)-ketamina disponible en el mercado, aun el de aquellas que carecen de conservante. No obstante, algunos estudios recientes indican que es un fármaco seguro cuando es administrado por vía epidural.

### Referencias Bibliográficas

1. Jansen KL, Faull RL, Dragunow M, et al. Autoradiographic localization of NMDA, quisqualate and Kainic acid receptors in human spinal cord. *Neurosci Letters* 1990; 108: 53-57.
2. Advokat C, Prejean J, Bertman L. Intrathecal co-administration of morphine and excitatory amino acid agonists produce differential effects on the tail-flick of intact and spinal rats. *Brain Res* 1994; 641: 135-140.
3. Van Prag H, Frenk H. The role of glutamate in opiate descending inhibition of nociceptive spinal reflexes. *Brain Res* 1990; 524: 101-105.
4. Dawson TM, Dawson VL, Snyder SH. A novel neuronal messenger molecule in brain: the free radical, nitric oxide, *Ann Neurol* 1992; 32: 297-311.
5. Näström J, Karlsson U, Post C. Antinociceptive actions of different classes of excitatory amino acid receptor antagonists in mice. *Eur J Pharmacol* 1992; 212: 21-29.
6. Coderre T, Melzack R. The contribution of excitatory amino acids to central sensitization and persistent nociception after formalin-induced tissue injury. *J Neurosci* 1992; 12: 3665-3670.
7. Kristensen JD, Karlsten R, Gordh T, et al. The NMDA antagonist 3-(2-carboxypeperazin-4-yl)propyl-1-phosphonic acid (CPP) has antinociceptive effect after intrathecal injection in the rat. *Pain* 1994; 56: 59-67.
8. Yamamoto S, Honda M, Tanabe M, Ono H. Spinal ventral root afterdischarges as a pain index: involvement of NK-1 and NMDA receptors. *Brain Res* 2006;1082(1): 115-23.
9. Sprenger T, Valet M, Woltmann R, et al. Imaging pain modulation by subanesthetic S-(+)-ketamine. *Anesth Analg* 2006;103(3): 729-37.
10. Lauretti GR, Lima ICPR, Buscatti RY, Reis MP. Avaliação clínica dos efeitos hemodinâmicos, analgésicos, psicodélicos e do bloqueio neuromuscular da ketamina racêmica e do seu (+)-isômero. *Rev Brás Anestesiol* 2000, 50: 5: 357-362.
11. Brockmeyer DM, Kendig JJ. Selective effects of ketamine on amino acid-mediated pathways in neuronal rat spinal cord. *Br J Anaesth* 1995; 74: 79-84.
12. Ghorpade A, Advokat C. Evidence of a role for N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in the facilitation of tail withdrawal after spinal transection. *Pharmacol Biochem Behav* 1994;48: 175-181.
13. Orser BA, Pennefather PS, MacDonald JF. Multiple mechanisms of ketamine blockade of N-methyl-D-aspartate receptors. *Anesthesiology* 1997; 86: 903-917.
14. Hurstveit O, Maurset A. Interaction of the chiral forms of ketamine with opioid, phenciclidine, and muscarinic receptors. *Pharmacol Toxicol* 1995; 77: 355-359.
15. Ashford ML, Boden P, Ramsey RL, et al. Enhancement of desensitization of quisqualate-type glutamate receptor by the dissociative anaesthetic ketamine. *J Exp Biol* 1989;141: 73-86.
16. Duriex ME. Inhibition by ketamine of muscarinic acetylcholine receptor function. *Anesth Analg* 1995; 81: 57-62.
17. Crisp T, Perroti JM, Smith DL, et al. The local monoaminergic dependency of spinal ketamine. *Eur J Pharmacol* 1991; 194: 167-172.
18. Yamakage M, Hirshman CA, Croxton TL. Inhibitory effects of thio-pental, ketamine, and propofol on voltage-dependent Ca<sup>++</sup> channels in porcine tracheal smooth muscle cells. *Anesthesiology* 1996; 83: 1274-1282.
19. Shimaoka M, Iida T, Taenaka N, et al. Ketamine inhibits nitric oxide production in mouse-activated macrophage-like cells. *Br J Anesth*, 1996; 77: 238-242.
20. Ho CM, Su CK. Ketamine attenuates sympathetic activity through mechanisms not mediated by N-methyl-D-aspartate receptors in the isolated spinal cord of neonatal rats. *Anesth Analg* 2006;102(3): 806-10.
21. Abelson KS, Goldkuhl RR, Nylund A, Hoglund AU. The effect of ketamine on intraspinal acetylcholine release: involvement of spinal nicotinic receptors. *Eur J Pharmacol* 2006;534(1-3): 122-8.
22. Sarton E, Teppema LJ, Olievier C, et al. The involvement of the mu-opioid receptor in ketamine-induced respiratory depression and antinociception. *Anesth Analg* 2001;93(6): 1495-500.
23. Smith DJ, Bouchal RL, DeSanctis CA, et al. Properties of the interaction between ketamine and opiate binding sites in vivo and in vitro. *Neuropharmacol* 1987; 26: 1253-1260.
24. Duriex ME, Nitgen GW. Synergistic inhibition of muscarinic signaling by ketamine stereoisomers and the preservative benzethonium chloride. *Anesthesiology* 1997; 86: 1326-1333.
25. Alam S, Saito Y, Kosaka Y. Antinociceptive effects of epidural and intravenous ketamine to somatic and visceral stimuli in rats. *Can J Anaesth* 1996; 43: 408-413.
26. Arendt-Nielsen L, Peterson-Felix S, Fischer M, et al. The effect of N-methyl-D-aspartate antagonist ketamine on single and repeated nociceptive stimuli: a placebo-controlled experimental human study. *Anesth Analg* 1995; 81: 63-68.
27. Lida H, Dohi S, Tanahashi T, et al. Spinal conduction block by intrathecal ketamine in dogs. *Anesth*

- Analg 1997; 85: 106-110.
28. Lee IH, Lee IO. Preemptive effect of intravenous ketamine in the rat: concordance between pain behavior and spinal fos-like immunoreactivity. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49(2): 160-5.
  29. Tugal T, Demirbilek S, Koroglu A, et al. Effects of S(+) ketamine added to bupivacaine for spinal anaesthesia for prostate surgery in elderly patients. *Eur J Anaesthesiol* 2004;21(3): 193-7.
  30. Unlugenc H, Ozalevli M, Gunes Y, et al. A double-blind comparison of intrathecal S(+) ketamine and fentanyl combined with bupivacaine 0.5% for Caesarean delivery. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23(12): 1018-24.
  31. Borgbjerg FM, Svensson BA, Frigast C, Gordh T Jr. Histopathology after repeated intrathecal injections of preservative-free ketamine in the rabbit: a light and electron microscopic examination. *Anesth Analg* 1994;79(1): 105-11.
  32. Vranken JH, Troost D, Wegener JT, et al. Neuropathological findings after continuous intrathecal administration of S(+)-ketamine for the management of neuropathic cancer pain. *Pain* 2005;117(1-2): 231-5.
  33. Vranken JH, Troost D, de Haan P, et al. Severe toxic damage to the rabbit spinal cord after intrathecal administration of preservative-free S(+)-ketamine. *Anesthesiology* 2006;105(4): 813-8.
  34. Acosta A, Gomar C, Bombi JA, et al. Ultrastructure of canine meninges after repeated epidural injection of S(+)-ketamine. *Reg Anesth Pain Med* 2006;31(5): 438-44.
  35. Wong CS, Liaw WJ, Tung CS, et al. Ketamine potentiates analgesic effect of morphine in postoperative epidural pain control. *Reg Anesth* 1996; 21: 534-541.
  36. Yanli Y, Eren A. The effect of extradural ketamine on onset time and sensory block in extradural anaesthesia with bupivacaine. *Anaesthesia* 1996; 51: 84-86.
  37. Koinig H, Marhofer P, Krenn CG, et al. Analgesic effects of caudal and intramuscular S(+)-ketamine in children. *Anesthesiology* 2000;93(4): 976-80.
  38. Findlow D, Aldridge LM, Doyle E. Comparison of caudal block using bupivacaine and ketamine with ilioinguinal nerve block for orchidopexy in children. *Anaesthesia*, 1997; 52: 1090-1113.
  39. Cook B, Grubb DJ, Aldridge LA, et al. Comparison of the effects of adrenaline, clonidine and ketamine on the duration of caudal analgesia produced by bupivacaine in children. *Br J Anaesth* 1995; 75: 698-701.
  40. Choe H, Choi YS, Kim YH, et al. Epidural morphine plus ketamine for upper abdominal surgery: improved analgesia from preincisional versus postincisional administration. *Anesth Analg* 1997; 84: 560-563.
  41. Lauretti GR, Rodrigues AM, Paccola CA, Mattos AL. The combination of epidural clonidine and S(+)-ketamine did not enhance analgesic efficacy beyond that for each individual drug in adult orthopedic surgery. *J Clin Anesth* 2005;17(2): 79-84.
  42. Lauretti GR, Gomes JMS, Reis MP, et al. Analgesia epidural multimodal para o tratamento da dor do câncer. *Rev Bras Anesthesiol* 1996, 46: 30.
  43. Price DD, Mao J, Frenk H, et al. The N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan selectively reduces temporal summation of second pain in man. *Pain* 1994; 59: 165-174.
  44. Eide PK, Jorum E, Stubhaug A, et al. Relief of post-herpetic neuralgia with the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist ketamine: a double-blind, cross-over comparison with morphine and placebo. *Pain* 1994; 58: 347-354.
  45. Persson J, Axelsson G, Hallin RG, et al. Beneficial effects of ketamine in a chronic pain state with allodynia, possibly due to a central sensitization. *Pain* 1995; 60: 217-222.

**Aceptado:** 13/10/07

**Dirección postal:** Gabriela R. Lauretti, MD, MSc, PhD,  
Rua-Campos Sales, 330, Apto. 44, Ribeirão Preto-São Paulo,  
Brazil 14015 110.  
**E-mail:** grlauret@fmrp.usp.br