

Rev. Soc. Esp. Dolor
1: 45-65; 2007

Utilización de ketamina en el tratamiento del dolor agudo y crónico

J. M. López-Millán¹, C. Sánchez-Blanco²

- A. INTRODUCCIÓN**
- B. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**
- I. Generalidades
 - II. Mecanismo de acción
 - III. Efectos farmacológicos
 - Sobre el Sistema Nervioso Central
 - Sobre el Sistema Cardiovascular
 - Sobre el Sistema Respiratorio
 - Sobre la Respuesta Inmunitaria
 - Sobre el Embarazo, Feto y Lactancia
 - Efectos secundarios
 - IV. Interacciones medicamentosas
 - V. Terapia combinada
 - VI. Preparación de la solución para uso clínico.
 - VII. Vías de administración
 - VIII. Indicaciones y usos clínicos
 - Aprobadas por la FDA
 - No aprobadas por la FDA
 - IX. Contraindicaciones
- C. LA KETAMINA Y EL TRATAMIENTO DEL DOLOR**
- I. Disociar Analgesia de Anestesia
 - II. Ketamina en el tratamiento del dolor agudo
 - III. Mecanismo de Acción de Ketamina en el Dolor Crónico
 - IV. Ketamina en el tratamiento del dolor crónico
 - V. Niveles de Evidencia Actuales del Uso Clínico en Dolor Crónico
- D. CONCLUSIONES**

¹ Jefe de Sección de Anestesiología-Reanimación y T. del Dolor

² Facultativo Especialista de Área de Anestesiología-Reanimación y T. del Dolor

Unidad Integral de Estudio y Tratamiento del Dolor
Dpto. Anestesiología-Reanimación y Terapia del Dolor
Hospital Universitario "Virgen Macarena" de Sevilla

Recibido: 10/09/2006

Aceptado: 20/09/2006

López-Millán J. M., Sánchez-Blanco C.

Current use of ketamine for the treatment of acute and chronic pain

SUMMARY

Ketamine is an old drug, with low utilization as an anesthetic but an increasing indication in the treatment of acute and chronic pain. Its pharmacological properties and mechanism of action as N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor antagonist are well known, but in clinical practice it offers uneven results. Commercialized just as soluble ketamine for injection, it has been used in multiple indications, routes of administration, doses and in combination with many other first line analgesic drugs. This heterogeneity may be responsible for the poor results shown in many clinical studies, most of them with limited clinical evidence. An increasing demand for new analgesics and neuromodulators in general to treat pain, bring to us the need to standardize its regular use as well as to develop new ways of utilization for the old ones.

Key words: ketamine, pain, treatment.

RESUMEN

La ketamina es un fármaco anestésico clásico escasamente utilizado en la actualidad para inducir o mantener anestesia, pero con una creciente indicación como analgésico para el tratamiento del dolor agudo y crónico. A pesar de que la ketamina se conoce ampliamente desde el punto de vista farmacológico y su efecto analgésico se atribuye principalmente al antagonismo de los receptores excitadores N-metil-D-aspartato, ofrece en la práctica clínica resultados muy dispares. La ausencia de diferentes formas de presentación del fármaco, contrasta con la amplia variedad de indicaciones y formas de administración que se siguen en la práctica, y las múltiples indicaciones, posologías, y combinaciones con otros analgésicos de primera línea. Esta heterogeneidad es en parte causante de los pobres resultados que se obtienen en muchos de

los estudios, la mayoría de ellos con un bajo nivel de evidencia científica. La creciente demanda de nuevos analgésicos y sustancias neuromoduladoras en general para el tratamiento del dolor hace necesario estandarizar el uso de los mismos así como potenciar el desarrollo de nuevas fórmulas de utilización para los fármacos clásicos.

Palabras clave: ketamina, tratamiento, dolor.

A. INTRODUCCIÓN

La ketamina es un anestésico disociativo que actúa como antagonista competitivo de la Fenciclidina, por el receptor excitatorio del Glutamato N-metil D-aspartato (NMDA) (1). Su efecto clínico se debe casi por completo a este receptor, aunque también a su acción de tipo NMDA no glutamérgica, colinérgico de tipo nicotínico y muscarínico, monoaminérgico y opioide, así como por su interacción con canales de calcio y de sodio.

Desde su síntesis por Stevens en 1962 y su introducción en la clínica por Corssen y Domino, se ha venido utilizando cada vez menos como anestésico debido a la considerable incidencia de efectos adversos que tiene sobre el sistema nervioso central, que llega a alcanzar el 12%. Por otra parte, la utilización de ketamina como analgésico en dolor agudo y crónico, en auge en los últimos diez años, ha superado con creces la anterior indicación. Se trata de un fármaco neuromodulador, con un mecanismo de acción múltiple, que aporta notables beneficios en casos de dolor intratable, en particular de tipo neuropático y que, a dosis subanestésicas, puede ser administrado por vía oral, intranasal o transdérmica, con un elevado perfil de seguridad y escasos efectos adversos.

La realización de numerosos estudios randomizados, controlados, doble ciego, han puesto de manifiesto su utilidad como ahorrador de opioides, como coanalgésico en anestesia local y regional, así como en el tratamiento preventivo de situaciones de dolor agudo postoperatorio. A pesar de que los datos que ofrecen dichos estudios no son del todo concluyentes en cuanto a eficacia y seguridad a largo plazo, parece claro que la ketamina, un anestésico clásico, debe continuar presente (o ser incluida) en las guías de farmacoterapéutica de los hospitales, para su uso como anestésico, analgésico o sedante en procedimientos especiales, ya que podría aportar interesantes beneficios aún por estudiar.

B. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

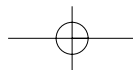
I. GENERALIDADES

La ketamina (2-0-clorofenil-2-metilamino-ciclohexamina) (2) está relacionada estructuralmente con la fenciclidina y la ciclohexamina. Existen dos isómeros, uno S (+) y otro R (-), por la presencia de un carbono asimétrico en la molécula; en la práctica clínica se usa una mezcla racémica de ambos. El isómero S tiene, respecto al levo, un efecto analgésico 3-4 veces superior y un efecto hipnótico 1,5 veces superior, dando lugar a efectos psicótropos más leves.

Es parcialmente soluble en agua (1:4) y alcohol (1:14), con una solubilidad lipídica de 5 a 10 veces la del tiopental y forma una sal blanca cristalina con un pKa de 7,5 (3). Su unión a proteínas plasmáticas es del 47% y, al igual que el tiopental, la ketamina se distribuye rápidamente a tejidos muy perfundidos (cerebro, corazón, pulmones) y luego se redistribuye a músculo, tejidos periféricos y grasa. El fármaco es metabolizado en hígado, un requisito para la finalización de su actividad. La ketamina posee un metabolito activo, la norketamina (cuyos niveles parecen ser mayores en niños) (4). La mayor parte de una dosis de ketamina se excreta en la orina como metabolitos hidroxilados y conjugados y menos de un 4% aparece en orina en forma inalterada o como norketamina. La $t_{1/2}$ de eliminación de la ketamina es de 2 a 3 horas.

La ketamina se caracteriza por su versatilidad de vías de administración (5); siendo las más habituales la intravenosa (IV) y la intramuscular (IM), puede administrarse por vía oral (VO), intranasal, transdérmica, rectal, epidural o intradural. Es precisamente en el tratamiento del dolor crónico donde las vías oral y transdérmica han tenido mayor asiento. Su biodisponibilidad es del 90-93% por vía IM (6) (más rápido en niños que en adultos), del 77% por vía epidural – con un rápido ascenso de los niveles plasmáticos- y menor del 16% por VO.

Las concentraciones terapéuticas de ketamina para anestesia son de 1000 a 2000 ng/ml y pueden obtenerse con dosis IV de 1 a 4,5 mg/Kg o IM de 5 a 10 mg/Kg. El mantenimiento de la anestesia puede conseguirse mediante perfusión IV de 0,1 a 0,5 mg/kg/min. Por el contrario, para analgesia no se requieren niveles superiores a 200 ng/ml y se ha visto que puede obtenerse un efecto analgésico adecuado con niveles a partir de 40 ng/ml, fácilmente alcanzables con dosis IV de 0,2 a 0,75 mg/kg o IM de 2 a 4 mg/kg (7). Para lograr analgesia por VO no se precisaban niveles superiores a 40 ng/ml; esta capacidad pa-



ra lograr analgesia a concentraciones plasmáticas de ketamina tan bajas, se debe a que por VO se producen niveles superiores de norketamina en comparación a otras vías, lo cual parece contribuir a la analgesia.

El pico de nivel sérico de ketamina ocurre de 5 a 30 min. después de su administración IM y a los 30 min. de una dosis oral; se produce la inducción de la anestesia a los 30 sg. de su administración IV y a los 4 min. de su administración IM (8). Por vía epidural el pico sérico se obtiene a los 15 min., por vía rectal a los 45 min. y por vía nasal a los 30-60 min.

Debido a que tan solo pequeñas cantidades de ketamina se excretan sin modificar por la orina y su duración de acción no se ve prolongada en presencia de afectación renal, no es preciso realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Por el contrario, al ser metabolizada en el hígado, su aclaramiento hepático es responsable de la duración de su efecto clínico y, por tanto, se prolonga en pacientes con insuficiencia hepática.

II. MECANISMO DE ACCIÓN

El principal sitio de acción de la ketamina a nivel central parece ser el sistema de proyección tálamo-neocortical. La ketamina deprime selectivamente la función neuronal en partes del córtex (sobre todo en áreas de asociación) y tálamo, mientras que al mismo tiempo estimula partes del sistema límbico, incluyendo el hipocampo; esto crea lo que se ha denominado una desorganización funcional de vías no específicas en el mesencéfalo y áreas talámicas. También hay evidencia de que la ketamina deprime la transmisión de impulsos en la formación reticular medular media, importante en la transmisión de los componentes afectivos-emocionales de la nocicepción, desde la médula espinal hasta los centros cerebrales superiores (9). De ahí que al hablar de “anestesia disociativa” producida por la ketamina, se esté haciendo referencia a dos aspectos: por un lado, al sentido clínico de la disociación del paciente con el medio, diferente al de otros anestésicos y, por otro, a la disociación electrofisiológica entre el tálamo y el sistema límbico (10).

Se ha demostrado que el mecanismo de acción por el cual la ketamina produce anestesia no sólo es el bloqueo de los canales de sodio del sistema nervioso central. Hay evidencia de que la ketamina ocupa los receptores opioides en el cerebro y en la médula espinal (11), lo que podría explicar algunos de sus efectos analgésicos. Así mismo, se ha demostrado que el enantiómero S tiene actividad sobre el receptor mu,

de ahí parte de su efecto analgésico (12). La interacción con el receptor NMDA mediaría la acción anestésica general, al igual que algunas de sus acciones analgésicas. El efecto analgésico a nivel espinal parece deberse a una inhibición de la actividad neuronal del asta dorsal.

III. EFECTOS FARMACOLÓGICOS

Efectos sobre el Sistema Nervioso Central

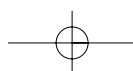
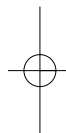
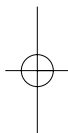
El estado anestésico que produce la ketamina ha sido llamado “anestesia disociativa” debido a que los pacientes parecen estar en estado cataléptico, a diferencia de otros estados anestésicos que semejan un sueño normal (13). Estos pacientes tienen analgesia profunda, pero mantienen los ojos abiertos y muchos reflejos (corneal, tusígeno, deglutorio) que no deben asumirse como protectores; no hay recuerdos de la cirugía o la anestesia, pero no hay más amnesia que con las benzodiazepinas. Las pupilas se dilatan moderadamente y aparece nistagmo; hay lagrimeo, salivación y movimientos de la cabeza y las extremidades. Prácticamente ninguno de estos efectos aparecen cuando se utiliza ketamina a dosis subanestésica para el tratamiento del dolor crónico.

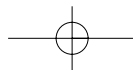
La ketamina, a causa de sus efectos excitatorios sobre el sistema nervioso central, aumenta el metabolismo cerebral y por tanto, el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal (PIC) (14). La respuesta cerebral al CO_2 se mantiene, por lo que la reducción en la PaCO_2 atenuará la elevación de la PIC. A pesar de que la asociación de tiopental o diazepam puede aliviar todos estos efectos, debe evitarse el uso de ketamina en pacientes con hipertensión intracraneal o lesiones ocupantes de espacio.

Así mismo, la ketamina produce una reducción en las ondas alfa del electroencefalograma, con aumento en la actividad de las ondas beta, delta y sigma. Por ello, no sólo no parece ser epileptógena, sino que la evidencia disponible sugiere que podría tener propiedades anticonvulsivantes.

Efectos sobre el Sistema Cardiovascular

La administración de ketamina se asocia con un aumento de la frecuencia cardíaca y un aumento de la presión arterial y resistencias vasculares tanto a nivel sistémico como pulmonar. El gasto cardíaco y la presión arterial aumentan hasta un 25%. Puede producir-





se un aumento inaceptable del consumo de oxígeno miocárdico en pacientes con cardiopatía isquémica, siendo rara la aparición de arritmias (15).

Estos efectos son dosisdependientes, secundarios al estímulo sobre el sistema nervioso central y a la inhibición de la recaptación de noradrenalina. Sin embargo, sus propiedades depresoras miocárdicas directas pueden manifestarse cuando se bloquean las respuestas reflejas simpáticas; así, las benzodiazepinas pueden minimizar las respuestas cardioestimuladoras. Si este efecto corrector supera al estimulante se puede observar caída de la presión arterial al inicio de la inducción anestésica.

Efectos sobre el Sistema Respiratorio

La ketamina carece de efectos significativos sobre el sistema respiratorio como lo demuestra la respuesta inalterada al CO₂ (16). Puede producir una bradipnea transitoria tras una dosis bolo de 2 mg/kg. No obstante, la depresión respiratoria puede sobrevenir por el uso de otros fármacos sedantes de uso concomitante (17).

La ketamina es un relajante del músculo liso bronquial (18); así, cuando se utiliza en pacientes con enfermedad reactiva de la vía aérea y broncoespasmo, se mejora la distensibilidad pulmonar, siendo tan efectiva como el halotano, bien por un mecanismo simpaticomimético, bien por su capacidad de antagonizar directamente los efectos espásticos del carbacol y la histamina. También produce un incremento de la salivación, particularmente en niños.

Efectos sobre la Respuesta Inmunitaria

A las concentraciones clínicamente relevantes, la ketamina carece de efectos sobre la función linfocitaria; sin embargo, a dosis elevadas, podría afectar a la función fagocitaria.

Efectos sobre Embarazo y Lactancia

El comité australiano de evaluación farmacológica clasifica la ketamina como Categoría A: fármacos que han sido tomados por un gran número de embarazadas y mujeres en edad fértil, sin que haya podido observarse aumento en la frecuencia de malformaciones, ni cualquier otro efecto probado, directo o indirecto, nocivo para el feto (19). No se cataloga por la FDA como medicación de riesgo en el embarazo.

En cuanto a su paso transplacentario, no existen estudios adecuadamente controlados en pacientes embarazadas en tratamiento con ketamina. En la literatura se recoge que la ketamina atraviesa la placenta y, con dosis superiores a 2 mg/kg en el parto, ha podido ser causante de depresión respiratoria en el recién nacido, con puntuaciones bajas del test de Apgar. Sin embargo, dosis de 0.2 a 1 mg/kg han minimizado sobradamente este efecto indeseable y han sido utilizadas frecuentemente y con seguridad para analgesia y anestesia obstétrica (20). Es también efectiva para este tipo de anestesia en combinación con óxido nitroso.

Sin embargo, la ketamina puede aumentar el tono uterino y aumentar la frecuencia de las contracciones, por lo que no puede utilizarse en caso de hipertensión uterina o sospecha de hipoxia fetal.

En lo referente a la lactancia materna, se desconoce si la ketamina se excreta por la leche y en qué cantidad, pues no se dispone de datos al respecto (21). No se puede por lo tanto, descartar cualquier efecto indeseable sobre el recién nacido y no existe evidencia para determinar el riesgo al que se somete a éste cuando es administrada ketamina a la madre durante la lactancia materna. Debe valorarse cuidadosamente la situación de riesgo/beneficio. Así mismo, no se sabe el efecto que causa la ketamina sobre la producción de leche o su composición (Thomson Lactation Rating).

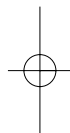
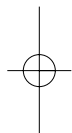
Efectos secundarios de la Ketamina:

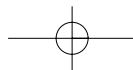
Como efectos menos frecuentes y deseables, se han observado:

- Incremento de la presión intraocular.
- Fenómenos de despertar: alucinaciones, sueños, delirio, psicosis, confusión grave.
- Anorexia, náuseas, vómitos.
- Erupción cutánea.
- Hiperglucemia.
- Inhibición de la agregación plaquetaria sin traducción clínica.
- Anafilaxia, hipertermia maligna.
- Apnea (22), laringoespasmo, edema pulmonar (23), desaturación transitoria.
- Dependencia y tolerancia, dependencia psicológica.

IV. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Al asociar el uso de la ketamina al de otros fár-





macos habituales, se ha podido observar la aparición de efectos no buscados:

- Prolongación del bloqueo neuromuscular producido por el **atracurio**. Este efecto se ha demostrado en pacientes anestesiados con ketamina, midazolán, fentalino y óxido nítrico. No se produce prolongación del bloqueo tras el uso de succinilcolina o pancuronio.
- Aparición de convulsiones tras la inducción anestésica con ketamina en pacientes asmáticos que estaban recibiendo tratamiento con **teofilina**. Esta asociación podría reducir el umbral convulsivo y por lo tanto debe evitarse (24).
- También se han observado convulsiones al combinar ketamina con **metrizamida**, por un mecanismo no conocido que reduce el umbral convulsivo. Si debe utilizarse ketamina para anestesia general en un paciente en tratamiento con Metrizamida, es recomendable emplear anestésicos halogenados, opioides y relajantes musculares para evitar las complicaciones mencionadas.
- Aumento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC al usar conjuntamente con **tramadol** (analgésico de tipo opioide menor).
- Colapso cardiovascular y retraso en la educación anestésica en pacientes en tratamiento con **St John's Wort** (25), extracto de Hipérico con propiedades antidepressivas, por lo que se recomienda suspender la administración de este último al menos 5 días antes de la anestesia con ketamina.
- La ketamina no es compatible con **doxapram**, analéptico con actividad anfetamine-like, empleado como estimulante del centro respiratorio.

V. TERAPIA COMBINADA

La ketamina puede utilizarse en combinación de otros fármacos, para potenciar sus efectos beneficiosos y/o disminuir los efectos indeseables:

- a)** Con **anestésicos generales** como fármaco inductor o co-inductor:

El propofol durante la inducción de la anestesia con ketamina puede prevenir reacciones

cardiovasculares, en procedimientos en que se requiera estabilidad hemodinámica (26, 27).

El óxido nítrico reduce los requerimientos de la anestesia con ketamina.

El tiopental y el halotano pueden prolongar la recuperación de la anestesia con ketamina.

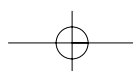
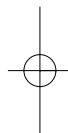
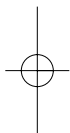
- b)** Con fármacos **anticolinérgicos** como atropina (0.05 mg/kg), escopolamina, glicopirrolato (0.005 mg/kg), para reducir la hipersalivación inducida por ketamina.

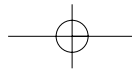
c) Con **benzodicepinas** para evitar las reacciones centrales indeseables que pueden seguir a la inducción de la anestesia con ketamina particularmente en adultos (menos frecuentes en niños menores de 10 años) (28). Así mismo, las benzodicepinas han sido recomendadas para reducir o evitar el fenómeno de hiperestimulación cardiovascular provocado por la ketamina. Este uso combinado, no obstante, puede prolongar el periodo de recuperación de la anestesia. De las benzodicepinas disponibles, midazolam parece ser la de elección para prevenir estos acontecimientos adversos.

d) Con **agentes betabloqueantes y verapamilo** para controlar la respuestas cardiovasculares, aunque se considera a las benzodicepinas más eficaces (el estímulo cardiovascular parece ser mediado predominantemente vía estimulación del sistema nervioso central). La ventaja de los betabloqueantes frente a benzodicepinas es que no prolongan el tiempo de reversión de la anestesia.

La infusión de esmolol es efectiva para el tratamiento de la hipertensión. Algunos autores sugieren que la hipertensión preoperatoria puede ser un factor predictor de hipertensión postintubación durante la anestesia con ketamina-Midazolán y recomiendan esta combinación solamente en pacientes estables y normotensos.

e) Con **clonidina** (0.3 mg por vía oral) para reducir el aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial preoperatoria que sobreviene tras la administración de ketamina intravenosa. La actividad simpaticolítica de la clonidina, asociada con el efecto ahorrador de anestésico en combinación con ketamina, puede producir un combinado ideal para inducción o premedicación en determinadas situaciones.





VI. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN PARA USO CLÍNICO. VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

La ketamina ha sido aprobada por la FDA para su administración intravenosa e intramuscular. Para la administración en infusión IV continua, suele ser habitual preparar una solución con una concentración de ketamina de 1 mg/ml (10 ml de la presentación habitual de 50 mg/ml en 500 ml de glucosa al 5% o salino normal) o incluso de 2 mg/ml en pacientes con restricción hídrica. Sin embargo, para la inducción anestésica, la concentración de 50 mg/ml es útil por vía IM (29) o IV.

Las soluciones para la administración por otras vías diferentes o en combinación con otros fármacos requieren consideración aparte:

1. La combinación de ketamina 2 mg/ml con meperidina 12 mg/ml en solución de 50 ml de salino normal para infusión intravenosa continua, se ha visto compatible durante 48 horas sin evidenciarse, tras visualizarse bajo luz polarizada, signos de deterioro, almacenadas a temperatura ambiente y protegidas de la luz (30).

2. La administración por vía oral de ketamina y midazolam en jarabe de glucosa con sabor a fresa (pH 4.5 aproximadamente) es químicamente estable durante 8 semanas (más del 90% del fármaco permaneció activo), confirmado mediante cromatografía líquida de alta presión. Las concentraciones de ketamina y midazolam fueron elegidas para obtener un resultado final que permitieran un volumen de solución por toma razonable.

3. La formulación extemporánea para la administración oral compuesta con: 5 ml de ketamina para inyección (50 mg/ml), 1.25 ml de concentrado de peppermint, 0.1 ml de concentrado de anís, 1.25 de cloroformo, 20 ml de jarabe de glucosa con conservante y agua para solución hasta 50 ml., demostró ser estable durante 38 días a 4-25 °C, mediante análisis con cromatografía líquida de alta presión.

4. La vía tópica, aplicando ketamina a 0.24-0.37 mg/kg en forma de gel sobre el área dolorosa, fue efectiva en el alivio del dolor causado por distrofia simpática refleja, neuralgia postherpética o síndrome postlaminectomía y radiculopatía. Tras la administración del gel, los pacientes experimentan un calentamiento de la zona, seguido de una rela-

jación muscular y aumento de la flexibilidad, para finalmente experimentar alivio del dolor. No se observaron efectos secundarios destacables.

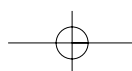
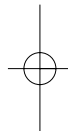
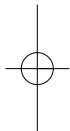
La administración transdérmica de ketamina mediante un parche, ha demostrado tener un efecto analgésico coadyuvante significativo para el dolor agudo postoperatorio tras cirugía ginecológica.

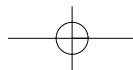
Puesto que las capas más superficiales de la epidermis representan una barrera impenetrable para la mayoría de drogas, la iontoforesis ha sido propuesta para facilitar la permeabilidad de ésta a los fármacos, facilitando la penetración a nivel tisular local y, por tanto, incrementando las concentraciones plasmáticas del fármaco.

5. Por vía intranasal se ha evaluado recientemente la seguridad y eficacia de ketamina en el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes con dolor crónico, en un estudio randomizado, doble ciego, cruzado y controlado con placebo, llevado a cabo por Carr et al (31). La ketamina ha demostrado ser superior a placebo en el control del dolor irruptivo, con un inicio de efecto a los 10 minutos de la dosis y que se prolongó durante casi 60 minutos. La necesidad de rescates en el grupo de ketamina fue nula frente al 35% de los pacientes tratados con placebo. La tolerabilidad fue excelente, con efectos adversos leves a nivel local como rinorrea, irritabilidad nasal, etc. No se detectaron efectos indeseables de tipo central. Los autores concluyen que la ketamina proporciona un efecto analgésico rápido por vía nasal, con un adecuado perfil de seguridad para el tratamiento del dolor irruptivo.

6. La administración subcutánea de infusiones de ketamina es de gran utilidad cuando la canulación de una vía venosa es un problema y puede suponer un retraso en el inicio del tratamiento. La aparición de efectos indeseables irritantes a nivel local puede complicar esta vía de administración.

7. La administración de ketamina racémica por vía epidural se ha venido realizando desde hace 20 años en combinación con morfina y/o anestésicos locales (32, 33), si bien su mecanismo de acción no está del todo aclarado. Podría actuar mediante la supresión específica laminar del asta posterior, a través del sistema opioide endógeno y el sistema de la sustancia gris periacueductal y, además, bloqueando canales de calcio por el antagonismo no competitivo de receptores N-metil-D-aspartato (34).





8. Por vía espinal su empleo se ha consolidado menos, en particular por la neurotoxicidad asociada a las sustancias conservantes (35). Por esta vía, la ketamina se comporta como un anestésico local de acción rápida, muy similar a Lidocaína al 2% (36).

VII. INDICACIONES Y USOS CLÍNICOS (Tabla I)

APROBADAS POR LA FDA:

• Anestesia General:

Como inducción o mantenimiento, sola o en combinación de otros fármacos anestésicos, hipnóticos o analgésicos, en intervenciones diagnósticas o quirúrgicas que no requieran relajación muscular. En pacientes que no puedan recibir hipnóticos tipo barbituratos o propofol, con depresión cardiovascular o en situación de broncoespasmo, en prematuros con hipotensión, en pacientes con un solo pulmón o en aquellos casos en que la vía intramuscular sea de elección para anestesia o analgesia.

También resulta útil en pacientes sometidos a cirugía ambulatoria de procedimientos cortos, mediante infusión continua, donde presenta una recuperación muy rápida y con escasas reacciones adversas (37).

NO APROBADAS POR LA FDA:

• Premedicación para intervenciones diagnósticas o quirúrgicas:

Por vía oral (38), la premedicación con 3 mg/kg de ketamina en niños mejora el estrés de separación de los padres, proporciona un mejor nivel de sedación, facilita la aceptación de la aplicación de la mascarilla facial y consigue un mejor estado emocional durante la recuperación anestésica. Esta dosis resultó igual de efectiva que 6 mg/kg pero con menos efectos indeseables tipo nistagmo y vómitos (39).

En un estudio doble ciego randomizado se observó que la combinación de dosis bajas de ketamina y midazolam por vía oral proporcionaba mejor ansiolisis y comportamiento de separación en pediatría que cualquiera de los dos por separado (40). La tolerabilidad en el grupo combinado fue buena y el tiempo de recuperación fue similar a los otros dos grupos.

La administración de ketamina por vía rectal en niños muestra un efecto sedante dosis-dependien-

te cuando se valora en el pico plasmático, que es predictivo de nivel plasmático real en un estudio randomizado, doble ciego, de dosis respuesta, aunque cuando se alcanzan dosis de 10 mg/kg se produce un retraso en la reversión de la anestesia (41).

• Sedación y/o analgesia en situaciones especiales:

Pediatría, situaciones de urgencia (42), pacientes no colaboradores o agitados, anestesia obstétrica con bajas dosis, cateterismos cardiacos, quemados, cuidados intensivos, curas muy agresivas (43), exploraciones en áreas alejadas del quirófano (44), etc., son situaciones que pueden beneficiarse del uso de ketamina (45).

Por vía oral mediante su disolución en jarabe de glucosa o cola, puede ser particularmente útil como analgesia-sedación ante procedimientos dentales y de otro tipo en pacientes con retraso mental (46) y en niños (47).

En procedimientos invasivos o estresantes en oncología pediátrica (como la punción lumbar o el aspirado de médula ósea), la administración oral de 10 mg/kg de ketamina en jarabe, resultó efectiva en el alivio del estrés al proporcionar una adecuada sedación y analgesia (48).

Así mismo, en cuidados intensivos pediátricos de niños que presentaron reacciones adversas cardiorespiratorias a midazolam o fentanilo, pudo lograrse una analgesia y sedación efectivas con ketamina por esta vía (49).

• Tratamiento del broncoespasmo rebelde:

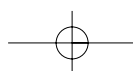
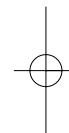
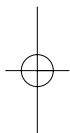
Por su capacidad para relajar la musculatura lisa bronquial, tanto en adultos como en niños (50). Aunque es una herramienta de segunda línea cuando fracasa la terapéutica convencional, debe considerarse antes de someter al paciente a ventilación mecánica (51).

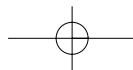
• Analgesia en anestesia locorregional:

Existe evidencia de que la ketamina puede ser útil en la prevención de hipotensión arterial durante la anestesia espinal intratecal (52).

• Tratamiento del dolor:

Es uno de los usos de la ketamina más habituales hoy en día, tanto en el tratamiento del dolor agudo como crónico. Esta indicación se ve favorecida por la versatilidad de vías de administración que tiene la ketamina.





Dado que el uso de la ketamina en el tratamiento del dolor se encuentra en auge en los últimos tiempos, hemos considerado importante hacer mención a parte en esta revisión.

APROBADAS POR LA FDA

- Anestesia general

NO APROBADAS POR LA FDA

- Premedicación
- Sedación y/o analgesia en situaciones especiales
- Tratamiento del broncoespasmo rebelde
- Analgesia en anestesia locorregional
- Tratamiento del dolor agudo y crónico

Tabla I. Indicaciones y Usos Clínicos.

VIII. CONTRAINDICACIONES

a) Absolutas:

- hipersensibilidad a ketamina o derivados
- circunstancias en que la hipertensión arterial pueda ser peligrosa

b) Relativas:

- hipertensión arterial leve-moderada
- insuficiencia cardiaca congestiva crónica
- isquemia miocárdica
- enfermedad psiquiátrica
- edad menor de 3 meses
- intoxicación alcohólica o historia de abuso de alcohol.

Otras patologías a tener presentes son: porfiria aguda intermitente, convulsiones, glaucoma, hipertiroidismo, infección pulmonar o respiratoria superior, masas intracraneales, hidrocefalia, etc.

C. LA KETAMINA Y EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

I. DISOCIAR ANALGESIA DE ANESTESIA

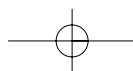
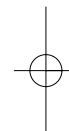
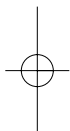
El sistema nervioso central desempeña un papel crucial en la percepción del dolor. El dolor es una experiencia compleja que va más allá de la transducción de estímulos nocivos, pues posee dimensiones sensoriales/discriminativas y emocionales/afectivas. El **dolor** es definido como una experiencia subjetiva, por

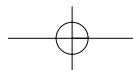
lo que su medición objetiva es difícil y poco frecuente; y la **analgesia** se define como la reducción de este fenómeno subjetivo.

Las imágenes poseen un potencial interesante para diferenciar esta subjetividad y miden, objetivamente, el proceso nociceptivo en el cerebro. La tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia nuclear magnética funcional (RNMf) han sido utilizadas para diseñar una “plantilla de dolor”, una red de localizaciones en el cerebro que se activan en respuesta a estímulos nociceptivos. Estos estudios han confirmado que las zonas más habitualmente estimuladas residen en el tálamo, corteza II/ínsula, corteza anterior cingulada y corteza sensorial primaria. La medida de la respuesta cerebral al estímulo nociceptivo puede verse afectada por muchos factores, incluyendo la naturaleza de los estímulos, parámetros psicológicos como la atención o agentes farmacológicos, y ha sido revisada recientemente. La RNMf proporciona imágenes objetivas de actividad cerebral, las cuales, si se correlacionan con la experiencia subjetiva, tienen la capacidad de identificar el aspecto neural de la analgesia (53).

En estudios previos se ha investigado las propiedades analgésicas de remifentanilo, agonista opioide mu, con el uso de RNMf. Para explorar la aplicabilidad general de la RNMf para cuantificar la analgesia farmacológica, se eligió la ketamina en un estudio de Rogers et al (53), por tratarse de un fármaco que produce analgesia a través de un mecanismo diferente a la analgesia opioide. Se ha podido comprobar que la ketamina posee un efecto analgésico en múltiples localizaciones del sistema nervioso central, no sólo a nivel cortical sino también a nivel de médula espinal. Las imágenes correspondientes a ambas localizaciones, cerebro y médula, deben ser separadas para poder discriminar la contribución relativa de los efectos de ketamina sobre diferentes localizaciones. Sin embargo, parece claro que amplios y medibles descensos en la activación ante estímulos dolorosos acontecen en el cerebro y son variables, cuando examinamos diversas localizaciones donde se procesa el estímulo, lo cual no puede ser explicado solamente por una reducción en las aferencias procedentes de la médula espinal.

La ketamina es un fármaco anestésico y por tanto es de esperar que proporcione efectos cognitivos globales. La valoración del comportamiento de dolor se reduce en condiciones de alerta disminuida ante el estímulo doloroso y esto se ha visto en imágenes. Resulta interesante especular con la posibilidad de que parte de la acción analgésica de ketamina se produzca a través de la reducción del nivel de vigilancia. De





cualquier modo, la distracción causa mucha menor reducción en el comportamiento de dolor y, por tanto, es probable que el efecto analgésico de la ketamina sea algo más que un mero componente. Además, encontramos que no existe diferencia significativa en la tasa de medición durante las tareas motoras, lo cual apoya el concepto de que los efectos cognitivos globales no son un factor de confusión en este estudio.

La gran aportación de este enfoque para el estudio de la analgesia es la capacidad de valorar simultáneamente el comportamiento subjetivo y la actividad en diferentes regiones del cerebro, mientras se manejan diferentes dosis de medicación. De aquí no sólo podemos valorar y objetivar efectos analgésicos, sino que podemos obtener información valiosa sobre los mecanismos de acción de la analgesia.

Los efectos analgésicos deben ser separados de los efectos anestésicos de la ketamina, aunque se precisan más estudios que permitan ahondar en los diferentes mecanismos que producen analgesia en humanos.

II. KETAMINA EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO (Tabla II)

• En dolor agudo postoperatorio:

La ketamina mejora y prolonga la analgesia postoperatoria tanto en adultos como en niños (54). Aunque no está aprobada por la FDA, la evidencia se ve favorecida por su elevada eficacia y se encuadra en la Categoría B, si bien en niños esta evidencia es incompleta. Además proporciona un efecto sinérgico ahorrador de morfina con mínima toxicidad administrada por vía im, iv o epidural.

Administrada de forma preincisional, junto con morfina y bupivacaína por **vía epidural**, seguida de una infusión epidural continua y anestesia general, proporciona “preemptive” analgesia y, por lo tanto, un alivio postoperatorio superior a la anestesia general y tratamiento epidural postincisional para cirugía general (55, 56, 57).

En dos estudios se ha demostrado que la morfina, por vía epidural, proporciona una analgesia más potente y de mayor duración que la ketamina (58, 59). Asimismo, la eficacia de 30 g de ketamina por vía epidural es inferior a 5 mg de diamorfina para el control del dolor agudo postoperatorio. La incidencia de efectos adversos psicotomiméticos es relativamente frecuente con ketamina epidural a estas dosis en algunos casos (60).

Por **vía caudal** en niños, la administración de S-

Ketamina proporciona una analgesia intra y postoperatoria más efectiva que por vía intramuscular para cirugía de hernia inguinal (61, 62, 63).

Por **vía intravenosa**, la administración preoperatoria de R-Ketamina no proporciona analgesia preventiva, aunque su administración postoperatoria proporcionó un efecto hipnótico breve y un efecto analgésico en pacientes sometidos a colecistectomía (64, 65, 66). No ha demostrado tener un efecto preventivo del desarrollo de dolor postamputación cuando se administra preoperatoriamente y durante la intervención, a dosis de 0.5 mg/kg y 0.5 mg/kg/h respectivamente, en un seguimiento de 6 meses.

Se ha visto que la ketamina IV a 0.2 mg/kg prolonga la analgesia postoperatoria y mejora el efecto antinociceptivo de neostigmina espinal, sin aumentar la incidencia de náuseas y vómitos (67).

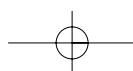
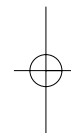
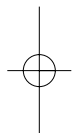
La combinación de ketamina y morfina (68) proporciona mayor analgesia y hace necesaria menos medicación de rescate que cuando se administra morfina sola en un estudio con pacientes sometidos a microdiscectomía (69). Este estudio utiliza sistemas de administración intravenosa de fármacos controlados por el paciente. La incidencia de efectos adversos fue inferior en el grupo de ketamina y morfina, en particular en lo referente a náuseas, vómitos, prurito y retención urinaria.

Comparada con oxicodona IV, en dolor agudo postoperatorio de pacientes sometidos a tonsilectomía, demuestra que bajas dosis de ketamina IV proporciona un grado de analgesia superior con mejores parámetros hemodinámicos, respiratorios y menos sedación (70). Los efectos psicotomiméticos fueron leves pero más frecuentes con ketamina, lo cual no impidió que el grado de aceptación de la terapia fuera superior respecto de oxicodona.

En diversos estudios se ha comparado la eficacia de pentazocina frente a ketamina en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio y en odontología. La analgesia parece ser superior con pentazocina, sin embargo, se observa depresión de los parámetros cardiovasculares y respiratorios a las dosis empleadas. En el paciente hipovolémico o con problemas respiratorios, la ketamina presenta un perfil de efectos secundarios favorable.

• En dolor agudo musculoesquelético:

Comparada con morfina, la infusión continua por vía subcutánea de ketamina fue más efectiva que la administración intermitente de morfina, donde se pre-



sentaron una mayor incidencia de náuseas y vómitos. Los pacientes del grupo de ketamina se encontraban más alerta y con menores repercusiones respiratorias y hemodinámicas (71).

Así mismo, la infusión continua por vía subcutánea de ketamina demostró ser más eficaz que la de morfina a la misma dosis (0.1 mg/kg/h). Los pacientes del grupo de ketamina estuvieron más alerta, cooperantes, requirieron menos supervisión e iniciaron antes la rehabilitación y restauración de la función muscular.

• En dolor agudo de origen espinal:

En el dolor de origen espinal por traumatismo grave con alteración sensitiva y motora de miembros inferiores, que resultó rebelde a la terapéutica analgésica convencional, la titulación de ketamina y haloperidol, primero por vía subcutánea cada hora, hasta encontrar la dosis adecuada y, posteriormente, por vía oral pausada cada 8 horas, resultó eficaz en el control de los síntomas (92). De una dosis de 10 mg/8 horas se llegó a 25 mg/8 horas antes del alta del paciente.

• En la migraña con aura:

El uso de ketamina no está aprobado, dado que presenta una evidencia incompleta en los estudios y, por lo tanto, se clasifica como Clase III en adultos con un nivel de evidencia de Categoría C. Se ha comprobado que, en algunos pacientes con migraña hemipléjica familiar, reduce la duración de la migraña con aura. La administración intranasal de 25 mg de ketamina debilita las crisis, aunque en alguno de ellos la crisis reaparece tras el alivio transitorio de los síntomas (72). La mejoría incluye el alivio de la sintomatología neurológica y la no progresión de la misma o conversión a otro tipo de síntomas.

III. MECANISMO DE ACCIÓN DE KETAMINA EN EL DOLOR CRÓNICO

La ketamina actúa a dos niveles, central y periférico. Sus acciones clínicas son mediadas por múltiples subtipos de receptores incluyendo: receptores opioides, NMDA, kainato, alfa-amino-3hidroxi-5-metil-4isoxazol propionato y receptores GABA-A. La ketamina también inhibe la recaptación de serotonina y dopamina e inhibe los canales voltaje-dependientes de sodio y potasio. El mecanismo de acción en la re-

versión de la tolerancia a opioides se cree que es debido a una interacción entre NMDA (73), la vía del óxido nítrico y el receptor opioide. Debido a esta diversidad de mecanismos de acción, se comprende que la ketamina tiene un papel potencial muy interesante en diferentes situaciones que cursan con dolor crónico. Todo ello a cambio de diversos efectos secundarios indeseables.

Se cree que el receptor NMDA juega un importante papel en el desarrollo del fenómeno de wind-up en la respuesta álgica secundaria, pero no sobre el umbral nociceptivo en el dolor agudo, de manera que la ketamina resulta un fármaco interesante para controlar el desarrollo de esta respuesta, como se ha comprobado en un estudio con voluntarios sanos desarrollado por Hughes et al (74).

- Dolor agudo postoperatorio
- Dolor agudo músculo-esquelético
- Dolor agudo de origen espinal
- Migraña con aura
- Dolor en procedimientos invasivos y exploraciones
- Dolor en Obstetricia
- Dolor en Urgencias
- Dolor isquémico

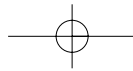
Tabla II. Ketamina y Tratamiento del Dolor Agudo.

IV. KETAMINA EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR CRÓNICO (Tabla III)

El dolor crónico es una de las indicaciones actualmente de más impacto para ketamina, particularmente administrada por vía oral, intranasal, intradérmica y epidural (75). Aunque el nivel de evidencia actual es insuficiente, se clasifica como Categoría B en adultos y C en niños (76). Así, mientras en dolor neuropático aparece una mezcla de resultados poco convincente, en dolor oncológico del paciente terminal los resultados refuerzan su utilización (77).

La **vía óptima de administración** no está clara:

- La administración neuroaxial o parenteral en el domicilio del paciente en caso de dolor crónico no resulta práctica a largo plazo, en particular en lo que respecta a la necesidad de cambios del punto de administración; además, no ofrece garantías de seguridad dada su potencial neurotoxicidad.



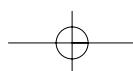
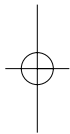
• La administración por vía oral de ketamina en dolor crónico ha despertado un enorme interés en terapéutica, en especial sobre aspectos relacionados con la dosis eficaz y la tolerabilidad e incidencia de efectos indeseables por esta vía a dosis subanestésicas. La mayoría de los estudios revisados valora la eficacia y tolerabilidad de ketamina por vía oral en dolor neuropático crónico. Enarson et al (78), destacan la eficacia analgésica de la ketamina en esa situación con un perfil aceptable de efectos secundarios a largo plazo. En algunos casos, no sólo permitió reducir la dosis de otros medicamentos analgésicos, sino que pudo disminuirse la dosis de ketamina en los últimos meses de tratamiento. La administración oral de ketamina se ve sometida a un elevado metabolismo de primer paso, que resulta en pequeñas cantidades del fármaco en plasma. No existe actualmente disponible una formulación oral de ketamina (o S(+)-ketamina) para esta administración.

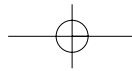
• Puesto que las capas más superficiales de la epidermis representan una barrera impenetrable para la mayoría de drogas, la iontoforesis ha sido propuesta para facilitar la permeabilidad de ésta a los fármacos, facilitando la penetración a nivel tisular local y, por tanto, incrementando las concentraciones plasmáticas del fármaco. En un estudio de Vranken et al (79), se analiza la ketamina para el tratamiento del dolor central crónico intratable mediante iontoforesis (S-ketamina) en un ensayo controlado con placebo. En este estudio se valora la eficacia de 50 y 75 mg de S(+)-ketamina administrada diariamente mediante un sistema de iontoforesis para administración transcutánea, frente a placebo, de forma controlada, randomizada y doble ciego, en 33 pacientes con dolor central de tipo neuropático. Una semana antes de comenzar el estudio los pacientes fueron valorados mediante una escala analógica visual (VAS), un cuestionario de estado de salud (Pain Disability Index y EQ-5D) y un cuestionario de calidad de vida (SF-36). La seguridad se evaluó mediante la valoración de la incidencia e intensidad de efectos adversos. No se encontró diferencias en el VAS entre el grupo de placebo y los grupos con ketamina. No hubo diferencias entre el grupo de 50 mg S(+)-ketamina y el grupo de placebo, en cuanto a la evolución de la calidad de vida y del estado físico. Sin embargo, el grupo de 75 mg S(+)-ketamina mostró una mejoría significativa en los dos cuestionarios de estado de salud y en el de calidad de vida respecto

del grupo de placebo, excepto para el parámetro de percepción del estado general de salud. La administración mediante iontoforesis de S(+)-ketamina fue bien tolerada con una baja incidencia de efectos secundarios, que fueron de naturaleza leve y transitoria, resolviéndose espontáneamente. En resumen, la administración mediante iontoforesis de ketamina no resultó más efectiva que el tratamiento con placebo en la reducción del dolor en pacientes con dolor neuropático severo de origen central; no obstante, la administración de 75 mg S(+)-ketamina mejoró el estado de salud y la calidad de vida de estos pacientes.

Actualmente, el uso más frecuente de ketamina es en el manejo de episodios de **dolor neuropático** agudo y crónico refractario, generalmente en situaciones en que importantes dosis de opioides han contribuido al desarrollo de hiperalgesia severa. Ambos efectos, dosis elevadas de opioides y la hiperalgesia relacionada con esto, son mediados por la activación del receptor NMDA al menos parcialmente y, por lo tanto, un bloqueo del receptor de la manera en que lo hace (al menos teóricamente) la ketamina, podría ser una opción terapéutica. Sin embargo, no existen estudios suficientes sobre la efectividad de infusiones de ketamina para el control del dolor crónico y se desconoce la tolerabilidad de las dosis eficaces a largo plazo. Esto contrasta con las numerosas publicaciones relacionadas con el efecto ahorrador de opioides que tiene la administración preincisional de ketamina en el dolor agudo postoperatorio (56).

Furuhashi et al (80) destacan el notable papel que juega la ketamina en la terapéutica del dolor crónico de tipo neuropático en un estudio con 8 pacientes aquejados de dolor neuropático. Tras una respuesta favorable a ketamina por vía intravenosa, los pacientes pasaban a ketamina por vía oral en jarabe cada 6 horas a una dosis de 0.5 mg/kg, durante una semana. Al valorar la eficacia analgésica al final de la semana, se pudo comprobar el adecuado control del dolor a los 15 minutos de la administración del fármaco, con efectos secundarios leves. Sin embargo, en el análisis de los niveles plasmáticos de ketamina no se obtuvieron niveles detectables (0.05 ng/ml). A lo largo de 9 meses, el alivio del dolor fue adecuado en todos los casos analizados, aunque la detección de niveles plasmáticos de ketamina también fue prácticamente imposible salvo para un caso. Las dosis subanestésicas de ketamina por vía oral han probado reducir el dolor neuropático crónico y estos hallazgos apoyan la idea de que norketamina, un metabolito activo de ke-





tamina, puede jugar un papel importante como parte de la analgesia que experimentan estos pacientes, aunque no se midieron los niveles de norketamina en plasma. No se observaron efectos indeseables a largo plazo en este estudio, ni fenómenos de tolerancia a ketamina oral.

El tratamiento del dolor central en general, definido como el dolor causado por lesión o disfunción del sistema nervioso central (vía espinal), continúa siendo un auténtico reto terapéutico. A pesar de un enfoque farmacológico estándar (escalera analgésica de la OMS) en combinación con drogas de primera y segunda línea con anticonvulsivantes, antidepresivos, baclofeno, agonistas alfa-adrenérgicos y fármacos anestésicos antiarrítmicos por vía oral, algunos de estos pacientes experimentan dolor neuropático severo. Es en este punto cuando los métodos de tratamiento no tradicionales pueden ser explorados, incluyendo dosis subanestésicas de ketamina y de su enantiómero activo S(+)-ketamina y dextrometorfano (74).

La ketamina ha mostrado su utilidad en diversos estudios sobre el tratamiento de determinados componentes, signos o síntomas de dolor neuropático. Así, en pacientes con Esclerosis Múltiple (81), administrada por vía oral, ha demostrado efecto analgésico del dolor neuropático severo y la alodinia a dosis de 20 mg /12 horas por vía oral.

Por vía intravenosa, se ha administrado ketamina a dosis subanestésicas para el tratamiento del síndrome de dolor regional complejo con buenos resultados clínicos (82). Se observa un beneficio progresivamente creciente con cada infusión realizada hasta el total control del dolor y sorprende la prolongada duración del efecto analgésico; aunque, en determinados casos, la aparición de efectos adversos centrales relacionados con la medicación hizo abandonar el tratamiento. En la mayoría de los pacientes hospitalizados, la utilización de ketamina por vía intravenosa es un recurso efectivo de segunda línea en el dolor neuropático del síndrome de dolor regional complejo.

En otro estudio donde se evaluaba el dolor de la neuralgia post-herpética (83), se observó que la infusión intravenosa de ketamina, pero no de morfina, producía un alivio significativo del dolor. Este resultado se reprodujo también en otro estudio, pero en ambos la incidencia de efectos secundarios fue del todo inaceptable.

Los autores especulan con la posibilidad de que la ketamina resulte más efectiva en pacientes con dolor de elevada intensidad que en aquellos con dolor moderado.

En el tratamiento del **dolor oncológico** la ketamina también parece cobrar importancia. Permite reducir los requerimientos de morfina en aquellos pacientes con cáncer en situación terminal y dolor crónico, en los que la dosis de morfina sea insuficiente o parcialmente efectiva (84). Es un método efectivo y seguro tanto por vía intravenosa como por vía epidural en terapia combinada (85).

La ketamina intravenosa (86) mejoró la analgesia de pacientes que no respondían a altas dosis de morfina, sin embargo, se observó una incidencia elevada de efectos adversos centrales, especialmente con altas dosis de ketamina. Estos efectos pudieron paliarse con la administración de 1 mg de diazepam intravenoso.

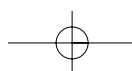
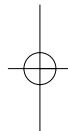
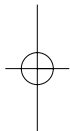
Por vía oral los resultados son controvertidos (90,87). Mientras unos estudios demuestran que a dosis de 100 mg/día y, a pesar de tolerar los efectos indeseables, los pacientes no experimentaron alivio del dolor, otros revelan mínimo efecto analgésico pero a expensas de grandes efectos secundarios.

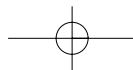
Por vía epidural en pacientes terminales con cáncer, bajas dosis de ketamina epidural o neostigmina, pero no midazolam en combinación con morfina por vía epidural, ha demostrado ser más eficaz en el control del dolor y proporciona una analgesia más prolongada que morfina epidural sola (88). Este efecto se logra sin aumentar los efectos indeseables de tipo central, incluso minimizando los efectos indeseables derivados del uso de morfina en monoterapia. Estos pacientes, particularmente el grupo resistente o intolerante a opioides por vía sistémica o a AINEs, se pueden beneficiar de esta combinación.

En **dolor oncológico crónico de tipo neuropático** refractario o con respuesta incompleta a morfina, bajas dosis de ketamina (0.25-0.5 mg/Kg) administradas por vía intravenosa ha demostrado ser eficaz para el control del dolor con una tolerabilidad adecuada, en particular cuando se evitan las dosis altas. Un estudio de Mercadante et al (89), evalúa este efecto, pero no valora la respuesta analgésica y la tolerabilidad a largo plazo.

En niños con dolor neuropático crónico de origen oncológico, la ketamina ha demostrado su eficacia por vía intravenosa, subcutánea y oral en el tratamiento del dolor, asociada a morfina y benzodiazepinas. Sin embargo, puesto que la respuesta resultó muy heterogénea y hasta que no dispongamos de mejores estudios, no debe considerarse un analgésico de primera línea de tratamiento.

Kannan et al (90), analizan el papel de la ketami-





na oral como adyuvante de morfina por vía oral para el tratamiento del dolor neuropático crónico en pacientes con cáncer y concluyen que, bajas dosis de ketamina por vía oral es beneficioso y efectivo en el manejo del dolor neuropático intratable. Tan solo en algunos casos, los efectos secundarios fueron un factor limitante.

En un caso de carcinoma invasor craneofacial, con dolor agudo-crónico de tipo neuropático, que no pudo controlarse mediante opioides por vía epidural, una dosis subanestésica de ketamina por vía intravenosa permitió controlar el caso. El mantenimiento pudo realizarse mediante la infusión continua de bajas dosis de ketamina. El mecanismo de acción pudo incluir la reversión de cierto grado de tolerancia a opioides, junto al propio efecto analgésico de la ketamina.

- Dolor Neuropático
 - Dolor Central
 - Dolor Regional Complejo
 - Neuralgia Postherpética
 - Dolor Orofacial
- Dolor Oncológico
- Dolor Isquémico
- Fibromialgia

Tabla III. Ketamina y Tratamiento del Dolor Crónico.

V. NIVELES DE EVIDENCIA ACTUALES DEL USO CLÍNICO EN DOLOR CRÓNICO (Tabla IV)

1. CRISIS DE DOLOR AGUDO EN DOLOR NEUROPÁTICO CRÓNICO

Numerosos estudios bien documentados (nivel IV), indican que la infusión de ketamina tiene interés en el dolor crónico agudizado, con evidencia de reducción en hiperalgesia y reducción progresiva en la dosis de morfina y de otros opioides. La adición de ketamina intravenosa en pacientes en tratamiento con morfina intratecal y pobre respuesta al dolor de tipo mixto permitió, en un plazo de 20 días, reducir la dosis de opioide al 10% para, posteriormente, cesar la infusión de ketamina. Este efecto, en principio derivado del control de la hiperalgesia, debe analizarse desde el punto de vista de una posible respuesta a placebo y del efecto analgésico aditivo de ketamina per se, (aunque esto último habría implicado un aumento

en los requerimientos de morfina tras cesar la administración de ketamina IV, cosa que no sucedió en ningún caso).

En situaciones de agudización extrema del dolor neuropático, puede utilizarse infusión de ketamina en adición a Lidocaína; sin embargo, no se ha realizado una adecuada evaluación de esta terapia.

Desde un punto de vista práctico, se observa que la incidencia de efectos adversos se reduce cuando se evita la administración en bolos, presumiblemente debido a que los “picos” plasmáticos que alcanzan las altas concentraciones de ketamina desaparecen (nivel IV).

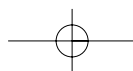
2. DOLOR CENTRAL

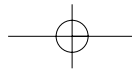
La efectividad de la ketamina por vía oral o parenteral ha sido estudiada en 9 pacientes con dolor central y disestesia por lesión de médula espinal (nivel II) (91) y en uno con dolor neuropático por lesión de la cola de caballo (nivel IV) (92). La ketamina redujo tanto el dolor evocado, como el dolor continuo, con la aparición leve de efectos indeseables. En un caso fue utilizada como único analgésico. Otro caso describe el dolor central posterior a una hemorragia subaracnoidea (nivel IV), que es refractario a otras terapias convencionales (93).

Los autores utilizan midazolam como premedicación, seguido de ketamina iv a dosis crecientes hasta lograr efecto analgésico. Tras un alivio significativo del dolor, la alodinia y la hiperalgesia, se inició una titulación por vía oral del fármaco, a partir de 50 mg por la noche hasta 50 mg/8 horas. Dosis superiores a ésta conllevaron un aumento en la aparición de efectos indeseables sin aportar beneficio analgésico mayor. La ketamina por vía oral permitió reducir y eliminar los opioides y anticonvulsivantes del tratamiento de estos pacientes. Tras 9 meses de tratamiento, se mantuvo el efecto analgésico sin desarrollo de tolerancia.

3. SÍNDROME DE DOLOR REGIONAL COMPLEJO

Dos trabajos (nivel IV) describen el alivio completo del dolor utilizando ketamina por vía epidural en pacientes refractarios a otras terapias (94). En un paciente, no obstante, no se comenta la utilización de fisioterapia o rehabilitación concomitante, mientras que los demás casos fueron sometidos a terapia física intensiva, que pudo haber contribuido, al menos en parte, a mejorar los resultados obtenidos.





El uso de bolos de ketamina provocó en algún caso la aparición de cefaleas intensas y náuseas inaceptables. La resolución del cuadro vegetativo sólo se produjo en los pacientes tratados con fisioterapia, mientras que en el resto persistió. Tan solo un trabajo describe el uso de ketamina en monoterapia.

4. FIBROMIALGIA

Dos ensayos clínicos randomizados (nivel II), comunican 46 pacientes que cumplían los criterios de 1990 del Colegio Americano de Reumatología para Fibromialgia (95). En ellos, la ketamina fue comparada con morfina, lidocaína, naloxona y placebo, sin que ninguno de estos tratamientos mostrara beneficio alguno. La ketamina, en cambio, aumentó la reducción de intensidad y la duración del dolor en puntos gatillo, dolor referido, sumación temporal, hiperalgesia muscular y dolor muscular en reposo.

Ambos estudios refieren que la sensibilización central está presente en la fibromialgia y que los puntos gatillo representan zonas de hiperalgesia secundaria. Por lo tanto, concluyen que el alivio sintomático ofrecido por la ketamina procede de la reducción de la sensibilización central.

5. DOLOR ISQUÉMICO

El dolor isquémico provocado por la arteriosclerosis, de pobre respuesta a opioides, posee un componente doble, nociceptivo y neuropático.

Ocho pacientes con dolor de reposo en extremidades inferiores recibieron ketamina o morfina intravenosa aleatoriamente (96) (nivel II). La intensidad del dolor, medida mediante una escala analógica visual, fue muy variable durante y después de todas las infusiones. Los tres pacientes que experimentaron poca o ninguna mejoría con morfina tenían elevadas puntuaciones basales, y los datos recogidos sugirieron que 0.15 mg/kg de ketamina son equipotentes con 10 mg de morfina. Los autores concluyen que la ketamina presenta un efecto analgésico dosis-dependiente en el dolor isquémico, pero con un estrecho rango terapéutico.

6. DOLOR NEUROPÁTICO DE ORIGEN INESPECÍFICO

Seis publicaciones presentan datos de un grupo heterogéneo de pacientes con dolor neuropático (97).

Este grupo incluye una gran variedad de diagnósticos, pero con el denominador común de descriptores neuropáticos de su dolor:

- Tres estudios doble ciego, controlados con placebo (97-99) (nivel II), mostraron una reducción significativa del dolor en cuanto a la hiperalgesia y la alodinia, aunque el efecto sobre el dolor basal fue menos marcado.

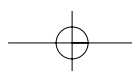
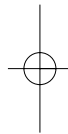
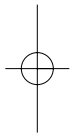
- Una publicación a propósito de un caso (100) (nivel IV) describe el éxito de una infusión subcutánea de ketamina que fue posteriormente convertida a dosis oral. Esto proporcionó buena analgesia, con algún que otro sueño vivido no desagradable.

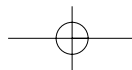
- Una serie de casos (78), sin embargo, presentó datos menos favorables (nivel IV), en la que 21 pacientes iniciaron tratamiento con ketamina. Sólo cuatro tuvieron suficiente alivio al continuar por vía oral al cabo de un año y pudieron reducir la dosis de medicación; éstos pudieron dejar y retomar la medicación en algunos periodos con pocos efectos indeseables. Los autores comentan que el beneficio analgésico parece más claro en aquellos pacientes con menos de 5 años de evolución de su enfermedad.

- Otro estudio (77) (nivel II), determina los respondedores a ketamina mediante titulación oral. Posteriormente, los pacientes fueron randomizados en un ensayo que permitía realizar test aleatorios ciegos a cada paciente. Tan solo 9 de los 21 pacientes mostró suficiente beneficio como para entrar en el estudio, y sólo 2 respondieron suficientemente para continuar en el estudio con ketamina oral tras el mismo.

7. DOLOR OROFACIAL

En 8 pacientes diagnosticados de neuralgia del trigémino y que presentaban dolor facial de tipo neuropático refractario a otras terapias convencionales, se administró ketamina racémica por vía intramuscular (nivel IV). En 3 de ellos, cuyo dolor tenía una evolución inferior a 3 años, se produjo un alivio estable y duradero (>12 h). En el resto de los pacientes, que presentaban un cuadro de evolución superior a 5 años, no se obtuvo alivio alguno a pesar de la escalada de dosis de analgésicos.





En un caso de neuralgia del glossofaríngeo se obtuvo beneficio con ketamina oral frente a placebo (nivel II), con dosis crecientes de ketamina desde 30 mg/4 h hasta 100 mg/4 h, con efectos indeseables bien tolerados por el paciente.

En un estudio de Rabben et al (101) donde se comparaba ketamina con meperidina o placebo, en 30 pacientes con neuralgia del trigémino (nivel II), 8 pacientes obtuvieron buen alivio del dolor con ketamina IM y posteriormente una buena respuesta por vía oral, mientras que otros 9 pacientes presentaron una respuesta transitoria a ketamina IM y no respondieron al tratamiento por vía oral. Los autores especulaban con la posibilidad de que la inhibición del receptor NMDA, incluso de manera transitoria, pudiera anular la sensibilización y, por tanto, aliviar el dolor incluso una vez interrumpida la administración de ketamina y eliminada ésta del organismo. Esto podría sugerir que aquellos pacientes pobres respondedores a ketamina, experimentarían una activación excesiva e irreversible del receptor NMDA, el cuál precisará altas concentraciones de ketamina para ser inhibido; estos pacientes podrían poseer mecanismos no dependientes del receptor NMDA intervinientes en el mantenimiento del dolor. Existen mecanismos de sensibilización central o estímulos nocivos periféricos centrípetos, que juegan un papel fundamental y parecen ignorar el modelo biopsicosocial del dolor.

8. DOLOR DE MUÑÓN/MIEMBRO FANTASMA

Un estudio con ketamina IV en 11 pacientes (nivel II), comunicó un descenso en el dolor de muñón valorado mediante VAS y McGill Pain Questionnaire (102). La ketamina aumentó significativamente el umbral de dolor y redujo la hiperpatía, aunque con efectos indeseables en 9 pacientes. Estos resultados fueron apoyados por otra serie de casos (nivel III), sin embargo, a todos los pacientes se les explicó el motivo por el que experimentaban dolor, lo cual reforzaba la respuesta a placebo.

En otro caso clínico aislado, el paciente, que sufría dolor isquémico intratable con morfina previo a la amputación, experimentó alivio del dolor de muñón bilateral con ketamina IV como única alternativa. Posteriormente, se controló por vía oral sin desarrollo de efectos secundarios de interés (103).

El uso de ketamina para el control del dolor fantasma, ha sido apoyado por otros investigadores (nivel IV) (104).

9. NEURALGIA POSTHERPÉTICA

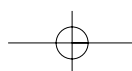
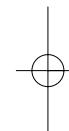
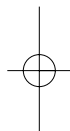
Un estudio (nivel II) comparó ketamina, morfina y placebo en 8 pacientes con neuralgia postherpética en varias localizaciones. La ketamina produjo un alivio significativo del dolor y redujo la alodinia y la hiperpatía, pero produjo efectos secundarios en todos los pacientes. Los umbrales de dolor permanecieron inalterados, aunque la cualidad de la sensación cambió.

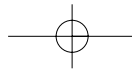
Los mismos autores (105), en otro estudio abierto prospectivo (nivel III), comunicaron un alivio significativo del dolor con dosis bajas de ketamina, más marcado con dosis altas. Se redujo el número de ataques de dolor espontáneo y, tanto alodinia como hiperpatía, disminuyeron al cabo de una semana de tratamiento con dosis elevada. Los efectos secundarios, particularmente la induración de la piel a nivel de la punción, fue causa de abandono en un caso. Ningún otro abandono se debió a los efectos centrales secundarios, que fueron preferidos por los pacientes a cambio del alivio del dolor.

A propósito de un caso de neuropatía oftálmica (nivel IV), cuyo alivio fue completo con la administración de ketamina por vía oral a 1000 mg/día, los autores describen la experiencia como definitiva, dado que el caso era refractario a otras alternativas. Tras cuatro años de tratamiento el beneficio continuó sin mayores efectos indeseables y se mantuvo hasta fallecer el paciente. En una determinada fase de la enfermedad, los autores plantearon realizar una comparación doble ciego con placebo y ketamina por vía subcutánea, para confirmar el efecto atribuido al fármaco, y comprobaron la reaparición del dolor durante los días con placebo (91).

NIVEL I	Evidencia obtenida de la revisión sistemática de ensayos clínicos randomizados relevantes (con meta-análisis si es posible).
NIVEL II	Evidencia obtenida de uno o más ensayos clínicos randomizados, bien diseñados.
NIVEL III	Evidencia obtenida de ensayos clínicos bien diseñados, no randomizados, o de estudios analíticos bien diseñados de cohortes, de casos-contróles, preferiblemente multicéntricos o realizados en diferentes periodos.
NIVEL IV	Opiniones de autoridades respetadas basadas en la experiencia clínica, estudios descriptivos, o comunicaciones de comités de expertos

Tabla IV. Niveles de Evidencia.





D. CONCLUSIONES

Posiblemente no disponemos de evidencia suficiente para abogar por el uso rutinario de la ketamina en dolor crónico. A pesar del uso de ketamina durante 30 años, existen escasos estudios de calidad, con adecuado número de pacientes, que aclaren el lugar que ocupa esta droga en el tratamiento del dolor crónico. Sin embargo, disponemos de evidencia suficiente acerca de sus efectos indeseables. Esto no sorprende dada la abundancia de receptores de NMDA que usan glutamato como principal agonista en el sistema nervioso central y periférico y lo imposible de bloquear tal amplitud de receptores sin obtener efectos adversos; sin contar con el potencial efecto de ketamina sobre otros receptores, como ya ha sido comentado. El papel del receptor NMDA y los antagonistas NMDA respecto a los mecanismos de dolor crónico es controvertido, sin embargo, puesto que dichos receptores parecen implicados en aquellas situaciones de dolor nociceptivo y neuropático persistentes, todos los pacientes que se encuentren en este supuesto pueden beneficiarse de la terapia.

La mayoría de los estudios sugieren que la ketamina puede utilizarse eficazmente para reducir los síntomas de alodinia, hiperalgesia e hiperpatía, más que para actuar como cualquier analgésico (nivel II). Por lo tanto, en aquellos pacientes en los que esta sintomatología sea la parte principal del problema, la ketamina puede jugar un papel primordial.

No obstante, no todos los pacientes con dolor crónico nociceptivo y/o neuropático responden igualmente a la ketamina, con lo que se establecen varios patrones de respuesta: completa, parcial, nula. Parece ser que la mejor respuesta se obtiene en pacientes jóvenes con poco tiempo de evolución del dolor (>5 años), aunque en otro estudio se obtiene justamente lo contrario. Además, se observa que la aparición de efectos secundarios son causa frecuente de abandono de la terapia, al margen de la dosis y la vía de administración. Otro aspecto importante es que incluso aquellos pacientes con buena respuesta a la ketamina al principio, pueden no mantenerla a largo plazo.

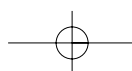
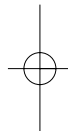
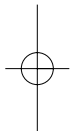
La ketamina puede utilizarse por múltiples vías de administración; la vía óptima no está aclarada hoy día, ya que no disponemos de datos suficientes sobre la administración a largo plazo por ninguna de ellas.

Por vía subcutánea ha resultado irritante, observándose induración local tras su administración, tanto si se utiliza con o sin conservante. La vía parenteral en general no es operativa a nivel extrahospitalario. La administración por vía oral está su-

jeta a un importante efecto primer paso hepático, vía N-desmetilación principalmente, resultando en pequeñas cantidades de ketamina y grandes dosis de nor-ketamina en sangre y tejidos. Desconocemos si esta proporción afecta al rango terapéutico, pues sabemos que nor-ketamina posee actividad analgésica y tiene un papel importante en el efecto final. Además no existe formulación disponible para la administración oral y la que se usa es la formulación parenteral, de sabor amargo. La seguridad de la administración intratecal de ketamina no está clara y se han comunicado casos de neuropatía desmielinizante y vasculitis linfocitaria focal a nivel de la infusión (nivel IV). Todos los estudios utilizaban ketamina con cloruro de bencetonio como conservante. En estudios desarrollados en animales, sin conservantes, no se ha visto lesión alguna en el sistema nervioso central. Recientemente se ha puesto de manifiesto cierto papel bloqueante del receptor ejercido por el conservante, aunque la importancia de este hallazgo no está clara. La posible actuación de ketamina a nivel periférico ha sido discutida mucho tiempo, y a falta de conclusiones definitivas, este efecto solamente se atribuye a casos de dolor agudo intenso. Un estudio con ketamina transdérmica en parche para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio en cirugía ginecológica pareció proporcionar datos concluyentes, sin embargo, en estudios posteriores más rigurosos, utilizando dolor inflamatorio, el uso de ketamina infiltrada a nivel de la lesión ofreció un efecto analgésico breve; no se disponen de más datos de uso por esta vía para dolor crónico.

Por vía parenteral, iv ó sc, la administración de ketamina en el rango de 0.125-0.3 mg/kg/h parece ser adecuada (nivel II), aunque podemos encontrar estudios con dosis mayores y menores. Debido a que este tipo de administración se convierte en impracticable a largo plazo por la necesidad de hospitalización del paciente, la administración por vía oral ha ido en aumento. Las dosis aportadas por la literatura son muy variables, desde 30-1000 mg/día, con un valor medio de 200 mg. Si esto fuera cierto, la ventana terapéutica sería inmensa y sería digno de comentario. Podríamos especular con la teoría de que a pequeñas dosis, ketamina actuaría sobre un tipo de receptores y a grandes dosis sobre otro. Igualmente, esta amplitud de dosis refleja la variedad de diagnósticos entre los diferentes grupos de estudio. La vía epidural ha sido comentada a propósito del síndrome de dolor regional complejo, actuando de manera dosis dependiente a dosis de 20-30 mg/día.

Clements et al (106) encontró aumentos notables



del umbral de dolor ante concentraciones plasmáticas de ketamina racémica superiores a 160 ng/ml, en un modelo experimental de dolor isquémico, confirmado en otros estudios. Esta concentración puede calcularse para infusiones sc de 0.05 mg/kg/h (3-5 mg/h para un adulto). Este estudio demuestra que puede existir una posible correlación entre niveles plasmáticos de ketamina e intensidad de dolor y lo relaciona mediante una fórmula matemática. La utilidad de este razonamiento no parece clara y atenta contra la elevada subjetividad de la experiencia de dolor como fenómeno biopsicosocial. No se produjo acumulación de ketamina o nor-ketamina, ni hubo cambios de concentración durante las 4 semanas que duró el estudio.

Estudios farmacológicos en humanos han demostrado que los receptores NMDA intervienen en la percepción sensorial, propiocepción, conciencia y nivel cognitivo, por lo que no es sorprendente que ketamina ocasione multitud de efectos indeseables psicomiméticos, siendo esta una de sus mayores desventajas. Los pacientes más ansiosos y aprensivos tienen tendencia a experimentar más frecuentemente estos efectos. Para conseguir una reducción de los mismos es preciso proporcionar una atmósfera tranquila y administrar benzodiacepinas previamente.

No existe una norma ni una relación dosis-respuesta para la aparición de los mismos. Parece ser que por vía oral la incidencia es menor, posiblemente por los niveles plasmáticos más bajos alcanzados, el mejor perfil de nor-ketamina o el efecto pico reducido. La administración nocturna parece reducir también la aparición de estos efectos (nivel IV).

Los pacientes con dolor crónico intratable e incapacitante, pueden aceptar los efectos secundarios de un tratamiento analgésico que pueda resultarles efectivo. En algunos pacientes, la ketamina ha demostrado su efectividad y, por lo tanto, una fase de prueba debe ofrecerse cuando han fallado otras alternativas de primera y segunda línea farmacológica. Sin embargo, dado el escaso número de casos de evolución a la resolución completa y el pobre efecto a largo plazo, debe procurarse otro tipo de opciones de futuro.

Un enfoque práctico cuando se plantea el uso de ketamina podría ser el siguiente (75):

1. Asegurarse de que no existe contraindicación para su uso.
2. Advertir al paciente sobre la posible aparición de efectos secundarios y obtener el consentimiento informado.

3. Realizar un estudio monitorizado, controlado con placebo por vía intravenosa, para valorar el beneficio terapéutico. Los datos disponibles hablan de una dosis inicial de 0.5 mg/kg administrados lentamente durante 30 minutos, con valoración del dolor previa y posterior (nivel II). El test con 0.1 mg/kg de ketamina por vía intravenosa posee valor predictivo de la respuesta a Dextrometorfano por vía oral para el tratamiento de pacientes con dolor neuropático (107).

4. Tener en cuenta que los no respondedores o pobres respondedores probablemente no lo harán al tratamiento por vía oral.

5. Iniciar la administración oral de ketamina 0.5 mg/kg al acostarse, para minimizar los efectos indeseables (nivel IV). Realizar incrementos de dosis de 0.5 mg/kg hasta lograr la analgesia o la aparición de efectos indeseables inaceptables. La dosis media es de 200 mg/día aunque puede variar considerablemente (nivel II).

6. Para los episodios de dolor agudo sobre cuadros de dolor neuropático crónico, la administración de una infusión continua de ketamina (iv ó sc) a ritmo de 0.14-0.4 mg/kg/h puede ser útil (nivel IV).

Este planteamiento, basado en la literatura disponible, tiene un grado de recomendación débil, aunque es lo único de que disponemos hasta el momento.

La magnitud de los hallazgos publicados actualmente sobre el uso de la ketamina en dolor crónico es escasa y hace poco probable que su uso se generalice como fármaco de primera línea en este campo, a menos que se realicen más y mejores estudios. Deben definirse adecuadamente la población y las dosis efectivas para los distintos diagnósticos en dolor crónico. Mientras este aspecto se aclara, la ketamina seguirá siendo considerada un fármaco de tercera línea de tratamiento, en base a un débil nivel de evidencia, para pacientes en los que ha fallado la farmacoterapia analgésica convencional.

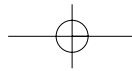
CORRESPONDENCIA

Jose Manuel Lopez-Millan Infantes
joselopezmillan@hotmail.com

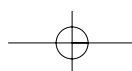
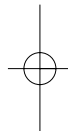
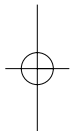
BIBLIOGRAFÍA

1. White PF. Ketamine – its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982; 56:119-36.
2. Reich DL & Silvy G. Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can J Anaesth* 1989; 36:186-197.
3. Clements JA, Nimmo WS, Grant IS. Bioavailability, pharmacokinetics and analgesic activity of ketamine in humans. *J Pharm Sci* 1982; 71:539-42.
4. Clements JA & Nimmo WS. Pharmacokinetics and analgesic effect of ketamine in man. *Br J Anaesth* 1981; 53:27-30.
5. Kronenberg RH. Ketamina as an analgesic: parenteral, oral, rectal, subcutaneous, transdermal and intranasal administration. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2002; 16:27-35.
6. Grant IS, Nimmo WS, Clements JA. Pharmacokinetics and analgesic effects of im and oral ketamine. *Br J Anaesth* 1981; 53:805-10.
7. Correll GE, Maleki J, Gracely EJ, Muir JJ, Harbut RE. Subanesthetic ketamine infusion therapy: a retrospective analysis of a novel therapeutic approach to complex regional pain syndrome. *Pain Med* 2004. Sept;5(3):263-75.
8. Saint-Maurice C, Laguinie G, Couturier C, et al. Rectal ketamine in paediatric anaesthesia. *Br J Anaesth* 1979; 51:573-574.
9. Scheller M, et al. Ketamine blocks currents through mammalian nicotinic acetylcholine receptor channels by interaction with both the open and the closed state. *Anesth Analg* 1996; 83:830-6.
10. Ohtani M, Kikuchi H, Kitahata LM, et al. Effects of ketamine on nociceptive cells in the medial medullary reticular formation of the cat. *Anesthesiology* 1979; 51:414-7.
11. Miyasaka M & Domino EF. Neural mechanisms of ketamine-induced anesthesia. *Int J Neuropharmacol* 1968; 7:557-73.
12. Amiot JF, Bouju P, & Palacci JH. Effect of naloxone on loss of consciousness induced by IV ketamine (letter). *Br J Anaesth* 1985; 57:930.
13. Rogers R, Wise RG, Painter DJ, Longe SE, Tracey I. An investigation to dissociate the analgesic and anesthetic properties of ketamine using functional magnetic resonance imaging. *Anesthesiology* 2004; 10:292-301.
14. Gardner AE, Dannemiller FJ, & Dean D. Intracranial cerebrospinal fluid pressure in man during ketamine anesthesia. *Anesth Analg* 1972; 51:741-5.
15. Munro HM, Sleigh JW, & Paxton LD. The cardiovascular response to ketamine: the effects of clonidine and lignocaine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37:75-78.
16. Hamza J, Ecoffey C, & Gross JB. Ventilatory response to CO₂ following intravenous ketamine in children. *Anesthesiology* 1989; 70:422-5.
17. Bourke DL, Malit LA, & Smith TC. Respiratory interactions of ketamine and morphine. *Anesthesiology* 1987; 66:153-156.
18. Jahangir SM, Islam F, & Aziz L. Ketamine infusion for postoperative analgesia in asthmatics: a comparison with intermittent meperidine. *Anesth Analg* 1993; 76:45-49.
19. Batagol R (Ed). Australian Drug Evaluation Committee: Medicines in Pregnancy-An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy, 4th. Australian Government Publishing Service, Canberra, Australia, 1999.
20. Janeczko GF, el-Etr AA, & Younes S. Low dose ketamine anesthesia for obstetrical delivery. *Anesth Analg* 1974; 53:828-831.
21. Anon. Breastfeeding and Maternal Medication. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2002.
22. Smith JA & Santer LJ. Respiratory arrest following intramuscular ketamine injection in a 4-year-old child. *Ann Emerg Med* 1993; 22:613-615.
23. Pandey CK, Mathur N, Singh N, et al. Fulminant pulmonary edema after intramuscular ketamine. *Can J Anesth* 2000; 47(9):894-896.
24. Hirshman CA, Kreiger W, Littlejohn G, et al. Ketamine-aminophylline-induced decrease in seizure threshold. *Anesthesiology* 1982; 56:464-467.
25. Kumar V, Mdzinnashvili A, Kievert C, et al. NMDA Receptor-Antagonist Properties of Hyperforin, a constituent of St. John's Wort. *J Pharmacol Sci* 2006. Aug 26;[Epub ahead of print].
26. Guit JBM, Koning HM, Coster ML, et al. Ketamine as analgesic for total intravenous anaesthesia with propofol. *Anaesthesia* 1991; 46:24-27.
27. Badrinath S, Avramov MN, Shadrick M, et al. The use of a ketamine-propofol combination during monitored anesthesia care. *Anesth Analg* 2000; 90:858-862.
28. Idvall J, Aronsen KF, Stenberg P, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions between ketamine and diazepam. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24:337-343.
29. Green SM, Hummel CB, Wittlake WA, et al. What is the optimal dose of intramuscular ketamine for pediatric sedation? *Acad Emerg Med* 1999; 6(1):21-26.
30. Ambados F. Compatibility of ketamine hydrochloride and meperidine hydrochloride. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54:205.

31. Carr D, Goudas LC, Denman WT, Brookoff D, Staats PS, Brennen L, et al. Safety and efficacy of intranasal ketamine for the treatment of breakthrough pain in patients with chronic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Pain* 2004; 108:17-27.
32. Mok MS, Chan KH, Chung SK, et al. Evaluation of the analgesic effect of epidural ketamine (abstract). *Anesth Analg* 1987; 66:S121.
33. Mankowitz E, Brock-Utne JG, Cosnett JE, et al. Epidural ketamine: a preliminary report. *S Afr Med J* 1982; 61:441-442.
34. Gebhardt B. Pharmacology and clinical results with peridural and intrathecal admom of ketamine. *Anaesthesist* 1994 Nov;43 Suppl 2;S34-40 German.
35. Coates KM, Flood P. Ketamine and its preservative, benzethonium chloride, both inhibit human recombinant α -7 and α -4 α -2 neuronal nicotinic acetylcholine receptors in *Xenopus* oocytes. *Br J Pharmacol* 2001;134:18:223-8.
36. Bion JF. Intrathecal ketamine for war surgery: a preliminary study under field conditions. *Anaesthesia* 1984a; 39:1023-1028.
37. Alderson PJ & Lerman J. Oral premedication for paediatric ambulatory anaesthesia: a comparison of midazolam and ketamine. *Can J Anaesth* 1994; 41:221-226.
38. Gutstein HB, Johnson KL, Heard MB, et al. Oral ketamine preanesthetic medication in children. *Anesthesiology* 1992; 76:28-33.
39. Funk W, Jakob W, Riedl T, et al. Oral preanaesthetic medication for children: double-blind randomized study of a combination of midazolam and ketamine vs midazolam or ketamine alone. *Br J Anaesth* 2000b; 84:335-340.
40. Sekerci S, Donmez A, Ates Y, et al. Oral ketamine premedication in children (placebo controlled double-blind study). *Eur J Anaesthesiol* 1996; 13:606-611.
41. Marhofer P, Freitag H, Hochtl A, et al. S(+)-ketamine for rectal premedication in children. *Anesth Analg* 2001; 92:62-65.
42. Petrack EM, Marx CM, & Wright MS. Intramuscular ketamine is superior to meperidine, promethazine, and chlorpromazine for pediatric emergency department sedation. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150:676-681.
43. McGlone R, Fleet T, Durham S, et al. A comparison of intramuscular ketamine with high dose intramuscular midazolam with and without intranasal flumazenil in children before suturing. *Emerg Med J* 2001; 18:34-38.
44. Kreter B. Ketamine as an anesthetic agent for interventional radiology. *Semin Intervent Radiol* 1987a; 4:183-188.
45. Younge PA & Kendall JM. Sedation for children requiring wound repair: a randomised controlled double blind comparison of oral midazolam and oral ketamine. *Emerg Med J* 2001; 18:30-33.
46. Petros AJ. Oral ketamine: its use for mentally retarded adults requiring day care dental treatment. *Anaesthesia* 1991; 46:646-647.
47. Green SM & Johnson NE. Ketamine sedation for pediatric procedures: part 2, review and implications. *Ann Emerg Med* 1990a; 19:1033-1046.
48. Tobias JD, Phipps S, Smith B, et al. Oral ketamine premedication to alleviate the distress of invasive procedures in pediatric oncology patients. *Pediatrics* 1992; 90:537-541.
49. Algren JT & Algren CL. Sedation and analgesia for minor pediatric procedures. *Pediatr Emerg Care* 1996; 12(6):435-441.
50. Cheng EY, Mazzeo AJ, Bosnjak ZJ, et al. Direct relaxant effects of intravenous anesthetics on airway smooth muscle. *Anesth Analg* 1996; 83:162-8.
51. Sarma VJ. Use of ketamine in acute severe asthma. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36:106-107.
52. Hawksworth C, Serpell M. Intrathecal anesthesia with ketamine. *Reg Anesth Pain Med* 1997 May-Jun; 23(3):283-88.
53. Rogers R, Wise RG, Painter DJ, longe SE, Tracey I. An investigation to dissociate the analgesic and anesthetic properties of ketamine using functional magnetic resonance imaging. *Anesthesiology* 2004; 10:292-301.
54. Schmid RL, Sandler AN, & Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999; 82:111-125.
55. Islas JA, Astorga J, & Laredo M. Epidural ketamine for control of postoperative pain. *Anesth Analg* 1985a; 64:1161-1162.
56. Wu CT, Yeh CC, Yu JC, et al. Pre-incisional epidural ketamine, morphine and bupivacaine combined with epidural and general anaesthesia provides pre-emptive analgesia for upper abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44:63-68.
57. Ravat F, Dorne R, Baechle JP, et al. Epidural ketamine or morphine for postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1987; 66:819-822.
58. Knoche E, Dick W, & Bowdler. Clinical experimental studies of postoperative infusion analgesia. *Clin Ther* 1983; 5:585-594.
59. Owen H, Reekie RM, Clements JA, et al. Analgesia



- from morphine and ketamine: a comparison of infusions of morphine and ketamine for postoperative analgesia. *Anaesthesia* 1987; 42:1051-1056.
60. Peat SJ, Bras P, & Hanna MH. A double-blind comparison of epidural ketamine and diamorphine for postoperative analgesia. *Anaesthesia* 1989; 44:555-558.
 61. Naguib M, Sharif AMY, Seraj M, et al. Ketamine for caudal analgesia in children: comparison with caudal bupivacaine. *Br J Anaesth* 1991; 67:559-564.
 62. Koinig H, Marhofer P, Krenn CG, et al. Analgesic effects of caudal and intramuscular S(+)-ketamine in children. *Anesthesiology* 2000; 93(4):976-980.
 63. Ozbek H, Bilen A, Ozcengiz D, et al. The comparison of caudal ketamine, alfentanil and ketamine plus alfentanil administration for postoperative analgesia in children. *Paediatr Anaesth* 2002; 12(7):610-616.
 64. Nimmo WS & Clements JA. Ketamine on-demand for postoperative analgesia. *Anaesthesia* 1981; 36:826.
 65. Mathisen LC, AAsbo V, & Raeder J. Lack of preemptive analgesic effect of (R)-ketamine in laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43:220-224.
 66. Launo C, Bassi C, Spagnolo L, et al. Preemptive ketamine during general anesthesia for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Anesthesiol.* 2004 Oct;70(10):727-34; 734-8.
 67. Lauretti GR, Azevedo VM. Intravenous ketamine or fentanyl prolongs postoperative analgesia after intrathecal neostigmine. *Anesth Analg* 1996 Oct;83(4):766-70.
 68. Schmid R, Koren G, Klein J, et al. The stability of a ketamine-morphine solution. *Anesth Analg* 2002; 94(4):898-900.
 69. Javery KB, Ussery TW, Steger HG, et al. Comparison of morphine and morphine with ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1996; 43:212-215.
 70. Levanen J: Ketamine and oxycodone in the management of postoperative pain. *Military Med* 2000a; 165:450-455.
 71. Gurnani A, Sharma PK, Rautela RS, et al. Analgesia for acute musculoskeletal trauma: low-dose subcutaneous infusion of ketamine. *Anaesth Intensive Care* 1996; 24:32-36.
 72. Kaube H, Herzog J, Kaufer T, et al. Aura in some patients with familial hemiplegic migraine can be stopped by intranasal ketamine. *Neurology* 2000; 55:139-141.
 73. Orser BA, Pennefather PS, & Donald JF. Multiple mechanisms of ketamine blockade of N-methyl-D-aspartate receptors. *Anesthesiology* 1997; 86:903-17.
 74. Hughes AM, Rhodes J, Fisher G, Sellers M, Growcott JW. Assessment of the effect of dextromethorphan and ketamine on the acute nociceptive threshold and wind-up of the second pain response in healthy male volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2002 Jun; 53(6):604-12.
 75. Hocking G, Cousins MJ. Ketamine in chronic pain management: an evidence-based review. *Anesth Analg* 2003; 97:1730-9.
 76. Wiedemann B. Ketamine for treatment of chronic pain: meta-analysis. *Schmerz* 1997; 11(4):276-81.
 77. Haines DR & Gaines SP. N of 1 randomised controlled trials of oral ketamine in patients with chronic pain. *Pain* 1999; 83:283-287.
 78. Enarson MC, Hays H, & Woodroffe MA. Clinical experience with oral ketamine. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17:384-386.
 79. Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis MR, van Dasselaaar NT, van der Vegt MH. Iontophoretic administration of S(+)-ketamine in patients with intractable central pain: A placebo-controlled trial. *Pain* 2005 Nov;118(1-2):224-31. Epub 2005 Oct 3.
 80. Furuashi-Yonaha A, Tida H, Asano T, Takeda T, Dohi S. Short -and long- term efficacy of oral ketamine in eight chronic-pain patients. *Can J Anesth*; 49:886-887.
 81. Sakai T, Tomiyasu S, Ono T, Yamada H, Sumikawa K. Multiple Sclerosis with severe pain and allodynia alleviated by oral ketamine. *Clinical Journal of Pain* 2004; 20(5):375-376.
 82. Harden RN. Complex regional pain syndrome. *Br J Anaesth* 2001;81:99-06.
 83. Eide PK, Jorum E, Stubhaug A, et al. Relief of postherpetic neuralgia with N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist ketamine: a double-blind, cross-over comparison with morphine and placebo. *Pain* 1994;58:347-54.
 84. Fine PG. Low-dose ketamine in the management of opioid nonresponsive terminal cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17:296-300.
 85. Yang CY, Wong CS, Chang JY, et al. Intrathecal ketamine reduces morphine requirements in patients with terminal cancer pain. *Can J Anaesth* 1996; 43:379-383.
 86. Mercadante S, Arcuri E, Tireli W, Casuccio A. Analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on morphine therapy: A randomized, controlled, double-blind, crossover, double-dose study. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20(4):246-52.
 87. Friedman R, Jallo J, Young WF. Oral ketamine for



- opioid-resistant acute pain. *J Pain* 2001 Feb;2(1):75-6.
88. Laretti GR, Gomes JMA, Reis MP, et al. Low doses of epidural ketamine or neostigmine, but not midazolam, improve morphine analgesia in epidural terminal cancer pain therapy. *J Clin Anesth* 1999; 11:663-668.
89. Mercadante S, Arcuri E, Ferrera P, Villari P, Mangione S. Alternative Treatments of breakthrough Pain in Patients Receiving Spinal Analgesics for Cancer Pain. *J Pain Symptom Manage*. 2005 Nov;30(5):485-491.
90. Kannan TR, Saxena A, Bhatnagar S, Barry A. Oral ketamine as an adjuvant to oral morphine for neuropathic pain in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23(1):60-5.
91. Klepstad P, Borchgrevink P, Hval B, et al. Long-term treatment with ketamine in a 12-year-old girl with severe neuropathic pain caused by a cervical spinal tumor. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23(9):616-619.
92. Fisher K & Hagen NA. Analgesic effect of oral ketamine in chronic neuropathic pain of spinal origin: a case report. *J Pain Symptom Manage* 1999; 18(1):61-66.
93. Vick PG: Treatment of central poststroke pain with Ketamine. *Pain* 2002 Feb 95(3):288-9;author reply 289.
94. Correll GE, Maleki J, Gracely EJ, et al. Subanesthetic ketamine infusion therapy: a retrospective analysis of a novel therapeutic approach to complex regional pain syndrome. *Pain Med* 2004 Sep;5(3):263-75.
95. Wolf F, Smithe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicentre Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-72.
96. Persson J, Hasselstrom J, Wuklund B, et al. The analgesic effect of racemic ketamine in patients with chronic ischaemic pain due to lower extremity arteriosclerosis obliterans. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;33:160-72.
97. Backonja M, Arndt G, Gombar KA, et al. Response of chronic neuropathic pain syndromes to ketamine: a preliminary study. *Pain* 1994;42:759-8.
98. Max MB, Byas-Smith M, Gracely RH, et al. Intravenous infusion of the NMDA antagonist, ketamine, in chronic post-traumatic pain with allodynia; a double-blind comparison to alfentanil and placebo. *Clin Neuropharmacol* 1995;18:360-8.
99. Felsby S, Nielsen J, Arendt-Nielsen L, et al. NMDA receptor blockade in chronic pain: a comparison of ketamine and magnesium chloride. *Pain* 1995;64:283-91.
100. Broadley KE, Kurosawa A, Tookman A, et al. Ketamine injection used orally. *Palliat Med* 1996;10:247-50.
101. Rabben T, Skjerlbrad P. Prolonged Analgesic Effect of Ketamine, an N-Methyl-D-Aspartate Receptor Inhibitor, in Patients with Chronic Pain. *J Pharm Exp Therap* 1999; 289(2):1060-66.
102. Hayes C, Armstrong-Brown A, Burstal R. Perioperative intravenous ketamine infusion for the prevention of persistent post-amputation pain: a randomized, controlled trial. *Anaesth Intensive Care* 2004; 32(3):330-8.
103. Nikolajsen L, Hansen PO, Jensen TS. Oral ketamine in the treatment of the postamputation stump pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:427-9.
104. Franks JF, Olesen AS, Mikkelsen SS, Borgbjerg FM. Ketamine in the management of intractable phantom pain. *Ugeskr Laeger* 1995;157:3481-2.
105. Eide PK, Stuhaug A, Oye I, et al. Continuous subcutaneous administration of the N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor antagonist ketamine in the treatment of post-herpetic neuralgia. *Pain* 1995;61:221-8.
106. Clements JA, Nimmo WS. Pharmacokinetics and analgesic effect of ketamine in man. *Br J Anaesth* 1981; 53:27-30.
107. Cohen SP, Audrey SC, Larkin T, et al. The intravenous ketamine test: a predictive response tool for oral dextromethorphan treatment in neuropathic pain. *Anesth Analg* 2004;99:1753-1759.