

Estado actual de la ketamina en anestesiología veterinaria.

<http://vanguardiaveterinaria.com.mx/blog/estado-actual-de-la-ketamina-en-anestesiologia-veterinaria/>

Rafael Morán-Muñoz; Eduardo Gutierrez- Blanco; Carlos M. Acevedo-Arcique; J. Mauro Victoria Mora Y J A. Ibancovich.

Resumen

La ketamina es un antagonista de los receptores NMDA con un efecto anestésico potente, los cuales están implicados en la nocicepción a nivel de la modulación y en el fenómeno del winp-up. Desde hace mucho tiempo la ketamina se ha utilizado dentro del área de anestesia humana y veterinaria para la inducción, mantenimiento y manejo analgésico del paciente. La Ketamina a cobrado gran interés como adyuvante para el manejo del dolor de forma trans y post-quirúrgica y para disminuir los requerimientos de los anestésicos, hoy en día existe gran cantidad de artículos respecto a las bondades de la misma. A continuación se hará una breve revisión respecto al papel que desempeña la ketamina como adyuvante dentro de la anestesiología veterinaria y cuales son las bondades y limitantes respecto a la misma.

Palabras Clave:Ketamina, N-Metil de Aspartato, Analgesia, Anestesia Disociativa.

Abstract

Ketamine is receptor antagonist with a powerful effect of anesthetic and Dissociative NMDA has been used since long ago within the human and veterinary Anesthesiology for induction, maintenance and analgesic management of patients. Ketamine to charged interest in Anesthesiology as an adjunct for the management of pain in a way trans and post-surgical and to reduce the requirements of anesthetics, today there are lots of articles about the benefits of it. Then there will be a brief description of the functioning of ketamine and the role that has as an adjunct in Anesthesiology.

Introducción

Después de más de cuatro décadas dentro de la medicina humana y veterinaria la ketamina ha resistido la prueba del tiempo ya que sigue ocupando un lugar muy especial en el arsenal de medicamentos del anestesiólogo. Sin embargo quedan muchas incógnitas respecto al mismo, en 1992, Jan Dvall destaco el papel de neurotoxicidad de la ketamina, así como también la diferencia que existe entre los enantiómeros y los mecanismos de acción como problemas que requieren más estudios. En los últimos 10 años a la ketamina

se le han atribuido propiedades analgésicas muy importantes a dosis sub-anestésicas, para el manejo del dolor y de la capacidad que existe para poder disminuir los requerimientos de anestésicos inhalatorios.

Mecanismo de acción

Desde la década de los 80 la acción de la ketamina se ha relacionado con el efecto antagonista sobre los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) Fig.1.

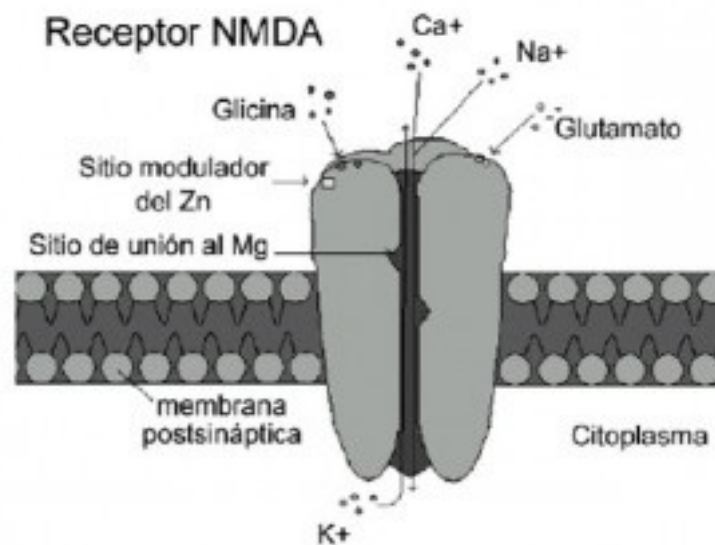


Figura 1 Receptor NMDA. Modificado de www.SNCforum.com

Existen diferentes subtipos del receptor NMDA, un hecho que podría tener implicaciones terapéuticas en el futuro [4]. Existen otros mecanismos de acción lo cual se ha convertido en la "pesadilla del farmacéutico", debido a su complejo mecanismo de acción. Se ha informado de la capacidad de interactuar con los sistemas opioides de monoamina colinérgicos y los receptores purinérgicos y de adenosina, así como de tener efectos anestésicos locales [5,13]. Recientemente la ketamina también se ha demostrado que inhibe el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa) y la interleucina 6 (IL-6) las expresiones de genes en lipopolisacárido (LPS)-macrófagos activados [22]. Incluso se ha especulado que los efectos antiinflamatorio pueden ser responsables de los efectos antihiperálgicos de ketamina [6,10]. La ketamina se ha incluido dentro del protocolo anestésico la cual puede ser administrada para la inducción de la anestesia y como adyuvante para el manejo del dolor de manera trans y post-quirúrgica y puede ser utilizada por vía intravenosa, intramuscular, oral, rectal, epidural e intratecal.

Farmacología

Comercialmente hay disponibles 2 mezclas racémicas de dos isómeros el S (+)K que posee una potencia analgésica y anestésica casi dos veces más duradera que el negativo R(-)K del cual no disponemos en México. También difieren en eliminación y recuperación anestésica. [9]El isómero S(+K es cuatro veces más potente como hipnótico que el R(-)K y de tres a cuatro veces más potente en cuanto a la capacidad de alterar la función motora [20].

Sistema nervioso central

Paradójicamente la ketamina tiene un potencial tanto para proporcionar neuroprotección como para causar daño neurológico. Al principio, a todos nos enseñaron a evitar la ketamina en pacientes con lesión cerebral, ya que aumentaría la presión intracraneal. Los estudios realizados en la década de 1970 también registraron aumentos en la presión intracraneal (PIC), el consumo de oxígeno cerebral y el flujo sanguíneo cerebral. En años posteriores, el papel de la ketamina en el tratamiento de pacientes con lesión neurológica se ha reconsiderado, sin embargo los efectos negativos sobre la hemodinámica cerebral observados en estudios anteriores no han estado presentes si la ventilación es controlada y si previamente se coadministran fármacos gabaérgicos como las benzodiazepinas [10]. En las últimas publicaciones sobre el tema se ha inclinado aún más a un papel neuroprotector para la ketamina [11]. Hasta ahora es bastante seguro decir que la ketamina puede ser utilizada tanto como un anestésico y para la sedación / analgesia en la UCI, incluso para los pacientes con daños en el sistema nervioso central.

Otro hecho importante de la ketamina es el efecto dañino que se presenta a nivel neuronal en el que probablemente este dado por el bloqueo potencial sobre el receptor NMDA [23]. Sin embargo, se ha informado recientemente de otra faceta de potencial daño neurológico. La ketamina se ha demostrado que induce la neuroapoptosis, o la muerte de las células neuronales, en los animales recién nacidos. Esta es obviamente una gran preocupación en pediatría donde la ketamina juega un papel importante, tanto en la anestesia y para la sedación / analgesia durante los procedimientos dolorosos. La relevancia en humanos de estos efectos no es del todo claro, tras la administración de ketamina por vía intravenosa se producen una serie de eventos en los cuales los pacientes entran en un estado de

inconsciencia de manera dosis dependiente, lo cual se nombra como un estado de anestesia disociativa [18].

Sistema respiratorio

Aunque esta bien descrito que los efectos respiratorios por parte de la Ketamina son mínimos siempre es importante utilizar dosis adecuadas para atenuar la respuesta sobre la ventilación lo cual permita a los pacientes conservar la respuesta al Co_2 con dosis crecientes a la curva de Co_2 lo que puede producir ventilación apnéusica, esto es a dosis muy elevadas y de manera muy rápida [17,18]. Cuando la ketamina es administrada en neonatos la depresión respiratoria es mayor por lo que debe tenerse cuidado al momento de calcular la dosis, la ketamina presenta diferencia sobre los demás fármacos anestésicos porque conserva el tono de los músculos esqueléticos y del diafragma de tal forma que no se altera la mecánica ventilatoria [3]. Otra característica de la ketamina es que aumenta las secreciones respiratorias lo cual podría llevar a la obstrucción de las vías aéreas, lo cual puede prevenirse tras la administración de anticolinergicos como sulfato de atropina [18].

Efectos cardiovasculares

La ketamina a diferencia de otros medicamentos estimula al sistema cardiovascular de manera indirecta, aumenta la frecuencia cardiaca, presión arterial sistémica, resistencia vascular pulmonar y resistencia vascular sistémica lo cual no modifica las variables, lo que favorece que la presión arterial y el gasto cardiaco aumente [17,20,24]. El mecanismo por el cual la ketamina aumenta la frecuencia cardiaca no es bien conocido aunque se piensa que es de manera directa actuando sobre el sistema nervioso central pero también contribuye a una inhibición de la recaptación de catecolaminas [17]. Existen algunos estudios donde la ketamina fue utilizada en humanos con shock séptico e hipovolemico en donde la ketamina era administrada a dosis de 5 mg/kg la cual producía un aumento de la presión arterial pero no del gasto cardiaco, mientras que en el Shock séptico mejoraba la presión arterial y el gasto cardiaco, por lo que los autores concluyeron que la ketamina podría ser utilizada de manera inicial en pacientes con shock séptico si era necesario para anestesia, [19]. El estímulo cardiovascular ocurre con dosis tan pequeñas como 0.1 mg kg

la administración previa con benzodiazepinas u agonistas α_2 adrenérgicos puede atenuar o prevenir la estimulación. [3]. En un estudio sobre el flujo sanguíneo renal en ratas anestesiadas con ketamina produjo un mejor mantenimiento del flujo sanguíneo renal en comparación con propofol y barbitúricos.

Ketamina como adyuvante en la anestesiología veterinaria

La Ketamina durante mucho tiempo fue considerada como el anestésico ideal, pero conforme pasaron los años este papel cambio debido a sus efectos secundarios principalmente el efecto catalepsia, sin embargo sigue siendo el pilar de la práctica anestésica en pacientes con enfermedad del sistema respiratorio o cardiovascular [19]. La ketamina sigue siendo prácticamente la única opción para la inducción en pacientes hemodinámicamente comprometido [14]. La Ketamina cada día cobra más interés dentro de la práctica humana y veterinaria peculiarmente en el área de anestesiología por el efecto que tiene tanto a nivel central como periférico, las vías más comunes de administración han sido la IV, IM, oral y rectal y también de forma epidural [2].

La ketamina a dosis de 3 a 5 mg kg en perros y de 2 a 4 mg kg en gatos pueden ser usadas para la inducción de la anestesia [12]. Cuando la ketamina es administrada como único medicamento para la inducción de la anestesia puede presentar efectos secundarios como aumento del tono muscular, excitación y movimientos espontáneos durante el transcurso de la anestesia y la recuperación, estos efectos pueden disminuirse si se acompaña de otros fármacos con efectos sedantes. Existen estudios donde la combinación de ketamina con benzodiazepinas ha demostrado tener mínimos efectos cardiovasculares y respiratorios, además de facilitar la intubación endotraqueal de los pacientes [9]. Por otro lado, la combinación de fenotiacínicos como la Acepromacina a dosis de 0.1 mg kg⁻¹ y Ketamina a dosis de 10-11 mg kg⁻¹, inducen un buen plano anestésico y relajación muscular [21]. Otra combinación hecha con agonistas adrenérgicos alfa-2 como la xilacina a dosis de 1.1 mg kg⁻¹ (IM) o Medetomidina a 10-30 mcg kg⁻¹ (IM) con Ketamina es utilizada para procedimientos anestésicos cortos de 25 a 30 minutos de duración, sin hacer de lado que las dosis de ketamina puede ajustarse si el procedimiento es mayor. La dexmedetomidina un alfa-2 adrenérgico de nueva generación en conjunto con ketamina, Tabla.-1 y con opiáceos agonistas-antagonistas como el butorfanol parecen brindar una anestesia adecuada para procedimientos cortos.

Dosis de Medicamento		
Especie	Ketamina, mg/kg	Dexmedetomidina, µg/kg
Perro	1-2 IV	5-10 IV
	3-4 IM	15-20 IM
Gato	2-3 IV	15-25 IV
	3-5 IM	20-40 IM

Tab.1. Las combinaciones mencionadas inducen planos de anestesia y quirúrgicos de 20 minutos a (Dosis bajas) y de 40 minutos a (Dosis altas). Tomado de Supplement to Compendium:Continuing education for veterinarians 2009. Por ejemplo, en procedimientos como orquiectomias en gatos, Ketamina a 2.2 mg kg⁻¹ IM con Dexmedetomidina a 11 mcg kg⁻¹ (IM) y Butorfanol 0.2 mg kg⁻¹ IM genera buena analgesia y sedación, con la facilidad de poder revertir el efecto tras la administración de antagonistas como el atepamizol, dado que en México ya no contamos con butorfanol otra opción es la utilización de agonistas parciales como la buprenorfina la cual se puede utilizar a 10 mcg kg⁻¹ en sustitución del butorfanol. Tabla.-2

Ketamina, Dexmedetomidina, Butorfanol, con atipamezole para perros y gatos				
Nivel de sedación/ Procedimiento	Dosis Medica			
	Ketamina, 100 mg/ ml	Dexmedetomidina 0.5µg/ml	Butorfanol 10 mg/ ml	Atipamezole V
Profunda sedación y analgesia	1ml 2.2 mg/kg	1ml 11.1 µg/kg	0.1ml 0.22 mg/kg	0.1ml 11.1 µg/kg
Procedimiento de orquiectomía o reparación de una herida	0.2ml 4.4 mg/kg	0.2ml 22.2 µg/kg	0.2ml 0.44 mg/kg	0.2ml 22.2 µg/kg
*Ovariohisterectomía *Orquipectomía *Procedimientos abdominales	0.3ml 6.6 mg/kg	0.3ml 33.3 µg/kg	0.3ml 0.66mg/kg	0.3ml 33.3 µg/kg

Tab.2. *Basado en pacientes con un peso entre 4-5 kg, todas los medicamentos (excepto el atipamezole) pueden ser mezclados en una misma jeringa y administradas por vía IM. Si se administran por vía IV las dosis deben reducirse a la mitad. ¥ Si el antagonismo es necesario se puede realizar para una recuperación segura. Tomado de Supplement to Compendium:Continuing education for veterinarians 2009. Otro efecto atribuible a la ketamina cuando se administra en infusión continua a dosis de 10 mcg kg⁻¹ min⁻¹, es la capacidad de disminuir los requerimientos de los anestésicos inhalados como el isoflurano, reduciendo la concentración alveolar mínima (CAM) hasta en un 25% de éste. En otro ejemplo, la combinación de ketamina 10 mcg kg⁻¹ min⁻¹ con Morfina a 3.3 mcg kg⁻¹ min⁻¹ y Lidocaína 50 mcg kg⁻¹ min⁻¹ disminuye la CAM del isoflurano hasta en 45 % [15], describe que la IFC hecha con la combinación de ketamina (50-100 mcg kg⁻¹ min⁻¹) y lidocaína (50, 100 y 200 mcg kg⁻¹ min⁻¹) redujo hasta en un 62.8 % la CAM de sevoflurano. En otro estudio de pascoe et al, [17], donde utilizaron gatos demostraron que la IFC de ketamina a dosis 23 mcg kg⁻¹ min⁻¹ disminuye la CAM del isoflurano en un 45 %. Si bien la práctica

de la utilización de ketamina por vía epidural en medicina humana se practica desde hace años, en medicina veterinaria no tiene mucho tiempo que empieza a usarse, tras la administración de ketamina por vía lumbo-sacra van a producir efectos hemodinámicos tales como incremento de la frecuencia cardíaca, aumento de la presión arterial media, aumento del gasto cardíaco, tras los 15 minutos de su administración [20]. En un estudio donde utilizaron ketamina en 6 perras por vía epidural a dosis de 3-5 mg/kg para procedimiento de cesárea reportaron buena analgesia e inmovilidad durante el procedimiento [1]. Existe una extensa experiencia clínica y de investigación con la ketamina, los estudios muestran que bajas dosis de ketamina son más eficaces después de la administración epidural que después de la administración IV o IM [16,22], minimizando así los efectos secundarios a dosis dependiente.

Por lo cual ketamina debe ser incluido como una alternativa dentro del protocolo anestésico, tanto para la inducción, mantenimiento y manejo del dolor en pacientes en estados graves como hipovolemia o en pacientes con compromiso cardíaco o respiratorios, también debe ser considerada dentro de la unidad de cuidados intensivos en pacientes con daño neurológico, será importante seguir haciendo estudios que nos permitan valorar las cualidades de este fármaco de gran popularidad en medicina veterinaria.

Bibliografía

Aithal AP, Amarpal, Kinjavdekar P, Singh GR, Epidural anesthesia with ketamine in dogs with poor surgical risk. Indian Veterinary Journal 2001; 23:

Booth NH, McDonald LE. Farmacología y Terapéutica Veterinaria. 5a ed. Zaragoza: Editorial Acribia; 1988.

Collins VJ. Anestesiología 3TH ed Barcelona McGraw-Hill 1996; 2: 743-758.

Chizh BA. Low dose ketamine: a therapeutic and research tool to explore N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor-mediated plasticity in pain pathways. J Psychopharmacol 2007; 21:259-271.

Chizh BA, Headley PM. NMDA antagonists and neuropathic pain: multiple drug targets and multiple uses. *Curr Pharm Des* 2005; 11:2977-2994.

De Kock MF, Lavand'homme PM. The clinical role of NMDA receptor antagonists for the treatment of postoperative pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007; 21:85-98.

Green SM, Cote CJ. Ketamine and neurotoxicity: clinical perspectives and implications for emergency medicine. *Ann Emerg Med* 2009; 54:181-190.

Henthorn TK; Niemann CU; et al: Ketamine distribution described by a recirculatory pharmacokinetic model is not stereoselective. *Anesthesiology*, 1999, 91, 6: 1733-1743.

Hellyer PW, Freeman L, Hubbel JAE. Induction of anesthesia with diazepam-ketamine and midazolam-ketamine in greyhounds *vet Surg*, 1991 20:143,.

Himmelseher S, Durieux ME. Revising a dogma: ketamine for patients with neurological injury? *Anesth Analg* 2005; 101:524-534.

Hudetz JA, Pagel PS. Neuroprotection by ketamine: a review of the experimental and clinical evidence. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 24:131-142.

Ko JCH, Thurmon JC, Benson GJ, Tranquilli WJ, Acute Hemolysis with etomidate-propylene glycol infusion in the dog. *J Vet Anaesth*, 1993, 20; 92-94,

Lois F, De Kock M. Something new about ketamine for pediatric anesthesia? *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21:340-344.

Morris C, Perris A, Klein J, et al. Anaesthesia in haemodynamically compromised emergency patients: does ketamine represent the best choice of induction agent? *Anaesthesia* 2009; 64:532-539.

Muir WW, Wiese AJ, March PA. Effects of Morphine, lidocaine, Ketamine and morphine-lidocaine-ketamine drug combination of minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. *Am J Vet Res* 64:1155, 2003.

Ozyalacin NS, Yucel A, Camlica H, Dereli N, Anderson OK, Arendt Nielsen L. Effect of pre-emptive ketamine on sensory changes and postoperative pain after thoracotomy: comparison of epidural and intramuscular routes. *British Journal of Anesthesia* 2004; 93:356-61

Pascoe PJ, Likiw JE, Carig C, Kollias-Baker C. The effects of ketamine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, outubro 2004, 64:271.

Reboso JA, Gonzalez F. Ketamine. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1999; 46: 111-122.

Reves JG, Glass PS; Lubarski DA. Anestésicos Intravenosos no Barbitúricos. Miller RD. *Anestesia*. 4TH edition. Vol. 1, Madrid: Harcourt Brace, 1998: 239-80.

Wong DHW, Jenkins LC. The Cardiovascular effects of ketamine in hipotensive states. *Can Anaesth Soc* 1975; 22; 339-48.

White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine- its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982; 56: 119-36.

Wu GJ, Chen TL, Ueng YF, et al. Ketamine inhibits tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 gene expressions in lipopolysaccharide-stimulated macrophages through suppression of toll-like receptor 4-mediated c-Jun N-terminal kinase phosphorylation and activator protein-1 activation. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008; 228:105?113.

Xie H, Wang X, Liu G, Wang G. Analgesic effects and pharmacokinetics of a low dose of ketamine preoperatively administered epidural or intravenously. *Clinical Journal of Pain* 2003 ; 19:317 -22.

Yaksh TL, Tozier N, Horais KA, et al. Toxicology profile of N-methyl-Aspartate antagonists delivered by intrathecal infusion in the canine model. *Anesthesiology* 2008; 108:938-94
