

KETAMINA: ESTADO DEL ARTE

Ketamine: state of the art

Daniel Rivera Tocancipá¹, Piedad Alexandra Susunaga Meneses², Miguel Antonio Pérez G.²

Recibido: 12 de marzo de 2013 – Aceptado: 22 de junio de 2013

Resumen

Propósito: La utilización de la Ketamina nunca fue limitada a la especialidad de Anestesia. Incluso, en sus orígenes, fue más importante su efecto analgésico puro, más que el efecto anestésico. El objetivo del presente artículo, es obtener una revisión de la literatura actualizada acerca de la ketamina y su uso en diferentes escenarios, dirigida a médicos generales, personal prehospitalario y anestesiólogos. **Hallazgos:** A pesar de que fue empleada como droga recreacional, y se consideró con efectos nocivos a nivel de SNC, hoy en día es usada para el manejo del dolor agudo postoperatorio y dolor crónico, lo cual hace de este medicamento una herramienta farmacológica versátil que logra impactar positivamente en uno de los síntomas más frecuentes en la consulta médica hospitalaria y ambulatoria: el dolor. **Metodología:** Se desarrolló una revisión narrativa bajo los términos Mes Hketamine, pain, sedation y analgesia en bases de datos de Pub Med en un periodo comprendido entre los años 1985 y 2011. **Resultado:** Se logró obtener soporte científico en la literatura que permite definir aspectos fundamentales en la terapéutica de la Ketamina, no solo en la especialidad de Anestesiología sino además en todas aquellas prácticas médicas que intervienen en el control de dolor.

Abstract

Purpose: The use of ketamine was never limited to the specialty of anesthesia. Even in its origins, it was more important its pure analgesic effect rather than the anesthetic effect. The aim of this article is to review the current literature on ketamine and its use in different scenarios, aimed at general practitioners, pre hospital personnel and anesthesiologists. **Findings:** Despite it was used as a recreational drug, and is considered as having harmful effects upon the Central Nervous System (CNS), nowadays it is used for the management of acute postoperative pain and chronic pain, which makes this drug a versatile pharmacological tool that has a positive impact on one of the most frequent symptoms in the inpatient and outpatient medical consultation: pain. **Methodology:** A narrative review was developed under the following terms; Mes H ketamine, pain, sedation and analgesia on databases like PubMed between 1985 and 2011. **Outcome:** It was possible to obtain scientific support in the literature to define fundamental aspects of ketamine therapy, not only in the specialty of anesthesiology but also in all those medical practices involved in pain control.

1. MD. Anestesiólogo con entrenamiento en Anestesia Pediátrica y de Trasplantes, Docente Anestesiología Universidad Surcolombiana.

2. MD. Residente III Anestesiología y Reanimación Universidad Surcolombiana

Correspondencia:
Daniel Rivera Tocancipá

INTRODUCCIÓN

La Ketamina, después de más de 45 años en el mercado, ocupa un lugar importante en el arsenal terapéutico del médico para el manejo del dolor.

El control del dolor postoperatorio sigue siendo un reto para el equipo médico, especialmente los anestesiólogos. El dolor se asocia a la aparición de eventos adversos como trombosis venosa profunda, infecciones, episodios isquémicos, neumonía e instalación de dolor crónico entre otros. Por otra parte, la hiperalgesia por opioides como el remifentanil de uso creciente en la actualidad, contribuyente en el desarrollo de dolor crónico y quizás este pueda prevenirse con ketamina.

La ketamina, es un fármaco con efectos dosis dependientes desde analgésico hasta anestésico. El descubrimiento del receptor N-Metil D-Aspartato (NMDA) (Foster & Fagg, 1987) y su relación con las vías del dolor y la plasticidad neuronal renovaron el interés por la ketamina como agente analgésico, gracias a su acción como antagonista no competitivo sobre el receptor NMDA.

La estimulación nociceptiva produce hiperexcitabilidad por activación de los receptores NMDA. La ketamina a dosis subanestésicas es un antagonista no competitivo del receptor NMDA, modulando la sensibilización a nivel del sistema nervioso central y brindando efectos anti hiperalgésicos. Así, la ketamina tiene un rol importante en el manejo del dolor agudo en el postoperatorio, ya que reduce las cantidades de opioides requeridas y disminuye los potenciales efectos adversos de los mismos, mejorando la efectividad de estos y la estabilidad respiratoria y hemodinámica del paciente.

Según la FDA (Food and Drug Administration), la ketamina es un medicamento anestésico general de rápida acción que produce un

estado de profunda analgesia, conservando reflejos laríngeos sin proteger 100% de broncoaspiración silente, el cual está indicado como agente anestésico para procedimientos diagnósticos o quirúrgicos dolorosos cortos, para inducción anestésica previa a la administración de otros fármacos, como suplemento de otros agentes anestésicos en procedimientos como desbridamiento quirúrgico, curaciones en quemados, extracciones dentarias, sigmoidoscopia, legrados ginecobstétricos, reducciones cerradas de fracturas óseas, toma de biopsias, en pacientes con depresión de funciones vitales y para cateterismo cardíaco entre otros.

Con el presente artículo se pretende hacer una revisión del "Estado del arte" de la ketamina y sus indicaciones.

MECANISMO DE ACCIÓN

La ketamina es un medicamento que pertenece a la familia de las fenciclidinas, sintetizada en 1962 por Stevens y usada por primera vez en humanos en 1965 por Corsen y Domino. La ketamina comenzó a ser utilizada en la práctica clínica a partir de 1970. Se diferencia de los otros medicamentos que se usan para inducción anestésica, por sus efectos analgésicos y estabilidad hemodinámica.

Desde 1980 se considera como principal mecanismo de acción de la ketamina, su antagonismo no competitivo sobre el receptor de NMDA (RcNMDA). Existen diferentes subtipos de receptor, esto determinado por la diversa combinación de sus subunidades con diferente perfil farmacológico. El receptor de NMDA forma un subgrupo de receptores del neurotransmisor excitador endógeno L-glutamato, junto con los receptores ionotrópicos AMPA y de Kainato, sobre los cuales la ketamina también ejerce un efecto antagonístico. Dicho receptor muestra una complejidad que resulta de una combinación de cuatro subunidades y una variedad de sitios

alostéricos con función moduladora en su efecto final. La subunidad NR1 es la principal y se acopla con una o más subunidades NR2. Intervenciones farmacológicas sobre el receptor han permitido reconocer subtipos de receptores que ofrecen una diversidad de efectos para el manejo del dolor crónico e identificar distintas propiedades funcionales y patrones de distribución de dichos subtipos, sugiriendo antagonismo selectivo que amplían aún más la ventana terapéutica para medicamentos antagonistas como la ketamina. En condiciones de reposo el RcNMDA está "bloqueado" por el magnesio y su activación por sustancias excitatorias (neuromoduladores, aspartato o glutamato) lo "abren" permitiendo la entrada masiva de calcio, activando así las neuronas denominadas de "amplio rango", sensibilizándola a estímulos dolorosos y produciendo finalmente hiperalgesia. La Ketamina al bloquear el RcNMDA y reducir la liberación presináptica de glutamato produce analgesia.

Otros mecanismos se han dilucidado para entender su acción. La ketamina interactúa con receptores del sistema opioide, sistema colinérgico, y con el receptor de adenosina como agonista. A nivel de opioides interactúa con los receptores mu, delta y kappa. Recientemente se ha reportado unión de alta afinidad con los receptores D2, comportándose como agonista parcial, además participa en la recaptación de noradrenalina y serotonina en las sinapsis. La ketamina, ha sido relacionada con la inhibición en la expresión de los genes del Factor de Necrosis Tumoral Alfa y la Interleukina 6, en el lipopolisacárido de los macrófagos activados. Se ha llegado a especular, que los efectos antiproinflamatorios de la ketamina, tienen relación con su acción anti hiperalgésica. Se ha reportado el rápido inicio de acción de la ketamina en el estado depresivo, mecanismo de acción que no es claro, y parece atribuirse a que envuelve al factor neurotrópico derivado del cerebro.

Las investigaciones han llegado a la conclusión que el principal rol de la ketamina a bajas concentraciones, llamadas también "subanestésicas" y que corresponde a menos de 1 mg/kg de peso, produce efecto anti hiperalgésico, antialodínico y como medicamento protector ante la tolerancia. La interacción con el receptor opioide y otros receptores, puede ser relevante pero cuando se utiliza a dosis altas o anestésicas.

CARACTERISTICAS FISICOQUIMICAS: ENANTIÓMEROS

La molécula de ketamina contiene un átomo de carbono quiral, que se ubica en el centro. Por lo tanto la ketamina, puede existir de dos formas enantiómeros: S ketamina y R ketamina. Las propiedades físicas de los enantiómeros son idénticas, pero sus interacciones con moléculas complejas y sus parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos pueden ser diferentes.

Está bien establecido, que el aclaramiento de la S- ketamina es mayor que el de la R ketamina de tal forma que su proceso de eliminación corporal puede ser más rápido. El volumen de distribución (Concepto que refleja la cantidad de "solvente" en que se deposita el fármaco a una determinada concentración) en el compartimento central y su estado estable puede ser mayor también, pero su afinidad por los RcNMDA es mucho más alta, de esta forma, el efecto final es que la dosis de la forma S suele ser menor para lograr los efectos y probablemente puede alcanzar mejor concentración en el sitio efecto, es decir en el sitio donde se ubica el receptor sobre el cual ejerce su acción. La forma S, ha estado disponible comercialmente por muchos años, probablemente en consideración que se han reportado efectos secundarios menos pronunciados. Tradicionalmente la Ketamina viene en preparados comerciales con una mezcla racémica de sus enantiómeros S y R. En Países como Estados Unidos y Colombia, solo está disponible la mezcla racémica. Existe la

presentación de Ketamina S y la literatura menciona, que al tener mejor afinidad y selectividad por el receptor NMDA, el enantiómero S (parenteral) es alrededor de 4 veces más potente como analgésico, cuando se le compara con el enantiómero R, y 2 veces más potente que la forma racémica, con menores efectos adversos. Sin embargo, no se han encontrado diferencias significativas en la eficacia y tolerabilidad entre la mezcla racémica vía oral, el enantiómero S o el placebo en pacientes con dolor neuropático relacionado con cáncer. La forma R no está en el mercado, aunque la hipótesis es que no tiene ventajas pues su afinidad por los receptores es menor, su potencia es menor y la dosis y efectos adversos serían mayores. Otra presentación prometedora es la S-Norketamina, con menores efectos adversos aún que la S-Ketamina.

Las vías implicadas en el metabolismo de la ketamina, corresponden a enzimas hepáticas del complejo P450 con pronunciados polimorfismos como la CYP2D6, CYP2C19. Estudios en animales e in vitro, sugieren que las CYP2B6, CYP3A4 y en menor medida la CYP2C9 son las principales enzimas metabolizadoras de la ketamina.

Menos del 10% de la ketamina es excretada sin cambios, la mitad en las heces y la mitad por vía renal. La Norketamina es su primer metabolito hepático producto de la N- demetilación, el cual luego es hidroxilado a hidroxinorketamina. Estos productos son conjugados con derivados glucurónidos solubles y son excretados en la orina. La actividad de estos metabolitos no ha sido bien estudiada, sin embargo se considera que la actividad de la Norketamina es significativamente menor (20-30%) que la del compuesto original, se le ha involucrado en la prolongación de los efectos analgésicos del medicamento.

Existen pocos datos relacionados con el

metabolismo de la ketamina en condiciones de falla renal y hepática, fundamentalmente son reportes de caso de infusiones manejadas en UCI. Estos no evidencian presencia de acumulación de la ketamina en el paciente con falla renal aguda.

TOXICIDAD

Paradójicamente, la ketamina ha sido relacionada tanto con neuro protección como con daño neurológico. Inicialmente se habló de evitar la ketamina en pacientes con daño cerebral, ya que esta incrementaba la presión intracraneal (PIC). Los estudios realizados desde 1970, además de reportar el incremento en la PIC, también evidencian incremento en el consumo cerebral de oxígeno y en el flujo cerebral. Hoy en día, el rol de la ketamina en el tratamiento de pacientes con lesión neurológica ha sido reconsiderado. Los efectos negativos en la hemodinámica cerebral, no se presentan si la ventilación es controlada y se co-administran medicamentos gabaérgicos. En los últimos estudios, el péndulo se ha inclinado más hacia los efectos neuroprotectores de la ketamina.

Los daños neuronales asociados a ketamina, son probablemente mediados por bloqueo potencial del receptor NMDA. Se ha indicado que la ketamina produce neuro apoptosis, o muerte neuronal en animales recién nacidos. Lo anterior toma gran importancia en la aplicación de la ketamina a población pediátrica, en donde ha jugado un papel importante en anestesia y para sedación y analgesia durante procedimientos dolorosos. Sin embargo la relevancia de estos hallazgos en humanos aun no es clara.

Por otro lado, lamentablemente la ketamina ha tenido usos paralelos como droga recreativa, induciendo psicopatología en personas que la usan frecuentemente. El uso crónico de este medicamento con estos fines, también se ha relacionado con regulación positiva en la liberación de dopamina sobre los receptores D1

de la corteza pre-frontal dorsolateral, aspecto asociado a los procesos de adicción.

Otro aspecto de interés tiene que ver con la toxicidad espinal relacionada con ketamina. Los casos han sido atribuidos fundamentalmente al preservante, clorobutanol. Sin embargo también hay reporte de un caso que podría corresponder a toxicidad intrínseca de la ketamina. Con todo esto, la recomendación ha sido no administrar ketamina a nivel neuroaxial.

Se han reportado casos relacionados con anosmia permanente (más de 6 meses) relacionada con la terapia intranasal para el dolor crónico, por lo que esta ruta de administración ha sido y sigue siendo cuestionada.

Dentro de los efectos inesperados, en los últimos años, ha venido cobrando importancia la relación existente con la presencia de disfunción vesical, la cual parece obedecer a una cistitis ulcerosa. Sin embargo los mecanismos implicados en ello, son aún desconocidos.

La ketamina se asocia a taquicardia e hipertensión tras la inducción, debido a liberación de noradrenalina de las terminales sinápticas, de tal manera que si el paciente tiene depletado los niveles de noradrenalina, el efecto observado es una depresión miocárdica con hipotensión. Los pacientes pueden experimentar de manera adicional sueños vividos, alucinaciones y alteraciones en la imagen corporal. Sin embargo estos fenómenos son menos frecuentes con dosis subanestésicas o en infusión IV continua y son generalmente controlados con la administración de benzodiacepinas o haloperidol. Las dosis subanestésicas son relacionadas con deterioro en atención y memoria.

MODOS DE ADMINISTRACIÓN

Una de las ventajas de la ketamina es que puede administrarse por diferentes rutas, entre ellas la intravenosa, intramuscular, rectal, subcutánea, transdérmica, tópica, oral, intranasal, sublingual, transmucosa, epidural e intratecal (Tabla 1). La biodisponibilidad oral de la ketamina es baja; las vías tópica y transdérmica se muestran prometedoras en el manejo de pacientes con dolor crónico.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos de la ketamina

PARÁMETRO	VO	IM	SL	NASAL	SC
Biodisponibilidad	20%	93%	30%	45%	-
Inicio de acción MIN	30 MIN	5 MIN	-	-	15-30
Vida media plasmática	3 H	1-3 H	-	-	-
Duración de acción	4-6 H	30 MIN- 2H	-	-	-

VO, vía oral; IM. Intramuscular; SL, sublingual; SC, subcutánea.

Tabla 2. Usos y dosis de ketamina

Inducción de anestesia general*	0.5-2mg/kg IV, 4-6mg/kg IM
Sedación y analgesia	0.2-0.8 mg/kg IV, 2-4mg/kg IM
Analgesia preventiva	0.15-0.25mg/kg IV

* Menores dosis si se usan otros medicamentos coadyuvantes

EFFECTOS EN EL SISTEMA RESPIRATORIO

La ketamina tiene mínimos efectos en el impulso respiratorio y no altera la respuesta ventilatoria al dióxido de carbono. Puede causar una disminución transitoria en la ventilación minuto después de la administración de un bolo para inducción anestésica durante aproximadamente 1 a 3 minutos. Dosis más altas pueden producir apnea.

La ketamina tiene un efecto relajante sobre el músculo liso bronquial, logrando así mejorar el broncoespasmo y la distensibilidad pulmonar. El mecanismo de este efecto es probablemente el resultado de la respuesta simpaticomimética de la ketamina, adicionalmente estudios en el músculo bronquial han mostrado que la ketamina puede antagonizar los efectos espasmódicos de la histamina. Un potencial problema, sobre todo en niños, es el aumento en la salivación.

USO EN ANESTESIA GENERAL

Inicialmente, la ketamina fue considerada como el anestésico ideal, concepción que rápidamente se cambió ante la aparición de sus efectos psicomiméticos secundarios. Produce una "disociación" en el SNC con un estado de profunda analgesia hasta anestesia y aparente estado "vigil" con ojos que pueden permanecer abiertos y con nistagmus. Sin embargo, sigue siendo protagónica en la práctica anestésica, sobre todo en pacientes con enfermedades respiratorias como trastornos de hiperreactividad de las vías aéreas así como en depresión cardiovascular e hipovolemia al producir liberación de las reservas noradrenérgicas en las terminales simpáticas aumentando la resistencia vascular sistémica y el gasto cardíaco; sin embargo, en pacientes sin reserva de noradrenalina o con enfermedad coronaria de base puede ser deletérea al aumentar el consumo miocárdico de oxígeno y producir efecto depresor cardíaco. De esta

manera la ketamina sigue siendo alternativa a considerar en situaciones de inducción de secuencia rápida, en personas hemodinámicamente comprometidas o con enfermedad respiratoria, excepción hecha de la enfermedad cardíaca isquémica. De este modo la ketamina juega un papel importante en los pacientes traumatizados y con hemorragia importante. Pacientes con shock séptico también pueden beneficiarse de la ketamina, sin embargo puede mostrarse un efecto depresor miocárdico, si el trauma o la sépsis han causado depleción de las reservas de catecolaminas antes de que el paciente reciba la ketamina. Otras enfermedades cardíacas que podrían ser manejadas con ketamina son el taponamiento cardíaco y la pericarditis restrictiva, debido a su efecto sobre el mantenimiento de la frecuencia cardíaca y la presión atrial derecha gracias a la estimulación simpática.

De igual manera se ha reportado el uso de la ketamina en pacientes con susceptibilidad a la hipertermia maligna. Hay estudios de ketamina, en inducción anestésica de pacientes llevados a bypass cardiopulmonar, en quienes se ha demostrado que podría atenuar los efectos relacionados con el delirium en el postoperatorio. Adicionalmente existen reportes del uso de ketamina en terapia electroconvulsiva y pacientes con estatus epiléptico.

USO PERIOPERATORIO

El papel de la ketamina dosis bajas en el perioperatorio inmediato está bien establecido. Es así, como se ha demostrado que las dosis subanestésicas (menores a 1mg/kg), disminuyen el consumo de analgésicos en el postoperatorio. Estos estudios han mostrado una disminución global en el consumo de opioides y mejor analgesia, así como disminución en las reacciones secundarias asociadas a opioides, especialmente náuseas y vómito, de tal forma que la administración de ketamina y morfina vía intravenosa en analgesia controlada por el paciente (PCA)

suele ser efectiva. Los efectos secundarios relacionados con ketamina a dosis bajas son mínimos, especialmente cuando se administra de manera concurrente una benzodiazepina. Entre los modelos de analgesia postoperatoria se ha mostrado que podría ser benéfico el uso de ketamina por ejemplo en cirugía de tórax.

Publicaciones recientes han mostrado que la ketamina tiene un papel dominante en la atención pre-hospitalaria. Severson y cols, publican un estudio retrospectivo de los casos de pacientes de emergencia transportados en el programa aeromédico, reportando como indicaciones para el uso de ketamina la necesidad de analgesia en paciente hipotenso y el manejo de dolor en paciente que no responde a narcóticos, siendo ideal por ser un fármaco seguro y efectivo, al mantener la hemodinamia y el patrón respiratorio. Más recientemente, Bredmose y cols, describieron la analgesia y sedación proporcionada por la ketamina en 1030 pacientes en el servicio de trauma prehospitalario de "The Royal London Hospital", sin pérdida de la vía aérea, desaturación arterial o reacciones de emergencia clínicamente significativas, concluyendo que la ketamina es un medicamento seguro cuando se usa por médicos entrenados en el servicio pre-hospitalario.

En la UCI hay un reconocimiento creciente de la necesidad de analgesia multimodal y sedación y la ketamina puede ser una parte importante de este concepto. En los procedimientos cortos que requieran de sedación y analgesia, especialmente para los niños, se encuentra también un papel importante. En el contexto de atención paliativa se han encontrado importantes efectos antidepressivos por mecanismos descritos anteriormente.

USO EN DOLOR CRÓNICO

La Ketamina ha sido empleada en el manejo del dolor crónico incluyendo el oncológico, como el derivado de neuropatías centrales y periféricas, así como en el dolor de origen isquémico, fibromialgia, síndrome doloroso regional complejo, dolor visceral y migraña, especialmente con dosis que van desde 0.5 a 1 mg/kg que pueden ser repetidas. Las vías diferentes a la endovenosa, no son recomendadas dado que el preservante de la mezcla racémica es potencialmente neurotóxico, mientras que la ketamina S libre de preservantes (presentación no disponible en Colombia) puede ser segura, de hecho la vía epidural e intratecal no están avaladas por las FDA de Estados Unidos.

A este respecto se podría concluir que la ketamina mejora el manejo del dolor crónico no oncológico, principalmente el neuropático, el isquémico y las fibromialgias. Sin embargo los efectos adversos como reacciones psicomiméticas, náuseas, vómito e hipertensión, pueden limitar su uso.

KETAMINA EN SEDACIÓN

La Ketamina es particularmente útil en sedación de pacientes llevados a procedimientos fuera del quirófano que impliquen algún grado de dolor. Los pacientes pediátricos tienen menos reacciones de emergencia cuando se les compara con los adultos. La Ketamina es utilizada para sedación o anestesia general en cateterización cardiaca, radioterapia, estudios radiológicos y procedimientos dentales, entre otros. Teniendo en cuenta su gran efecto analgésico y las potenciales complicaciones derivadas de su administración, la Sociedad de Anestesiología y Reanimación de Colombia SCARE, desarrolló la "Guía de sedación por médicos no anestesiólogos", y en ellas no recomiendan la administración de ketamina en procedimientos no dolorosos. La producción aumentada de

secreciones y salivación puede facilitar la aparición de complicaciones en el manejo de la vía aérea como el laringoespasma, entidad que en grado severo amenaza la vida si no es tratada adecuada y oportunamente, especialmente en la población pediátrica. Usualmente dosis menores a 1 mg/kg IV se consideran "analgésicas" y son usadas por ejemplo en curaciones profundas, manteniendo adecuadas condiciones para el procedimiento, con rápido retorno a la actividad normal.

En adultos y niños la ketamina puede ser utilizada como suplemento o adyuvante en anestesia regional. En este contexto la ketamina puede ser usada antes de la aplicación de los bloqueos dolorosos y como sedación o anestesia suplementaria durante procedimientos que generen dolor. Cuando es usada como suplemento de anestesia regional, la ketamina en dosis de 0.5 mg/kg combinada con midazolam de 20 a 50 mcg/K de peso, suele ser suficiente. Puede repetirse dosis intermitentes de ketamina o administrarla en infusión de 0.15 a 0.3 mcg/kg/min para proveer excelente analgesia, sedación y recuperación.

La ketamina también puede ser considerada para sedación de pacientes en la unidad de cuidados intensivos por sus efectos sedantes y analgésicos, manteniendo la estabilidad hemodinámica.

CONCLUSIONES

Recientemente el interés médico ha vuelto su mirada sobre la ketamina, y se han establecido parámetros importantes en cuanto a su uso y eficacia. Son muchos los aspectos que permanecen sin determinar, como aquellos relacionados con su uso en pacientes con patologías concomitantes como falla renal o hepática, la verdadera relevancia de sus efectos sobre el sistema inmune y su efecto sobre el sistema nervioso central y la neuroapoptosis:

protectora o dañina?.

Con todo lo anterior, la ketamina ha sido y sigue siendo un medicamento importante y prometedor en la práctica clínica, y se constituye en una importante herramienta dentro del manejo de dolor y el ámbito anestésico.

REFERENCIAS

1. Aroni F, Iacovidou N, Dontas I, et al. Pharmacological aspects and potential new clinical applications of ketamine: re-evaluation of an old drug. *J ClinPharmacol* 2009; 49:957-964
2. Rakid, M. Golembiewski, J. Low-Dose Ketamine Infusion for Postoperative Pain Management. *Journal of Peri Anesthesia Nursing*, Vol 24, No 4 (August), 2009: pp 254-257
3. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: A qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2006;104:570-587.
4. Wilder-Smith OHG, Arendt-Nielsen L. Postoperative hyperalgesia; its clinical importance and relevance. *Anesthesiology*. 2006;104:601-607.
5. Schmid, R. Sandler, A. 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
6. Price DD, Mayer DJ, Mao J, Caruso FS. NMDA-receptor antagonists and opioid receptor interactions as related to analgesia and tolerance. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19:7-11
7. Chizh B. 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.
8. Carstensen, M. Moller, BM. Adding ketamine to morphine for intravenous patient-controlled analgesia for acute postoperative pain: a qualitative review of

- randomized trials. *British Journal of Anaesthesia* 2010;104: 401-6.
9. www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm299547.htm
 10. Miller, R. *Miller Anesthesia*. 7th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone; 2009; 742-747.
 11. Olivard T, Laird JMA. Efectos diferenciales del bloqueo de los receptores de NMDA en los reflejos nociceptivos somáticos y viscerales. *Revista de la Sociedad Española del Dolor* 2000;7:291-300.
 12. Lois F, De Kock M. Something new about ketamine for pediatric anesthesia? *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:340-344.
 13. WuGJ, 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.
 14. 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
 15. Machado-Vieira R, Salvadore G, Diazgranados N, et al. Ketamine and the next generation of antidepressants with a rapid onset of action. *Pharmacol Ther* 2009; 123:143-150
 16. Phillips GD, Cousins M. Neurological mechanisms of pain and the relationship of pain, anxiety, and sleep. En MJ Cousins, GD Phillips. *Acute pain management*. New York: Churchill Livingstone.1986: 21-48
 17. Visser E, Schug SA. The role of ketamine in pain management. *Biomed Pharmacother* 2006;60:341-348
 18. Elliott K, Minami N, Kolesnikov YA, Pasternak GW, Inturrisi CE. The NMDA receptor antagonists, LY274614 and MK-801, and the nitric oxide synthase inhibitor, NG-nitro-L-arginine, attenuate analgesic tolerance to the mu-opioid morphine but not to kappa opioids. *Pain* 1994;56:69e75
 19. Torrent A. Ketamina, cuando lo viejo se convierte en algo nuevo. 12 febrero 2010 en *Farmacología, Formación GATIV, GATIV*. <http://anestesar.org/2010/ketamina-cuando-lo-viejo-se-convierte-en-algo-nuevo/> Accedido en febrero de 2013.
 20. Sinner B, Graf BM. Ketamine. *Handb Exp Pharmacol* 2008;182:313-333.
 21. White PF, Ham J, Way WL, Trevor AJ. Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology* 1980;52:231e239.
 22. Mathisen LC, Skjelbred P, Skoglund LA, Oye I. Effect of ketamine, an NMDA receptor inhibitor, in acute and chronic orofacial pain. *Pain* 1995;61:215e220
 23. Pfenninger EG, Durieux ME, Himmelseher S. Cognitive impairment after small-dose ketamine isomers in comparison to equianalgesic racemic ketamine in human volunteers. *Anesthesiology* 2002;96:357e366
 24. Sigtermans M, Dahan A, Mooren R, et al. S(+)-ketamine effect on experimental pain and cardiac output: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling study in healthy volunteers. *Anesthesiology*;111(4):892-903, 2009 Oct.
 25. Fallon MT, Bray C, Boyd A, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study, comparing oral racemic ketamine and S-ketamine in the treatment of cancer-related neuropathic pain.[abstract]. *Palliat Med* 2008;22:440.
 26. Persson J, Hasselstrom J, Maurset A, et al. Pharmacokinetics and nonanalgesic effects of S- and R-ketamines in healthy volunteers with normal and reduced metabolic capacity. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 57:869-875.
 27. Restrepo JG, Garcia-Martin E, Martinez C, et al. Polymorphic drug metabolism in anaesthesia. *Curr Drug Metab* 2009; 10:236-246.
 28. Capel MM, Jenkins R, Jefferson M, et al. Use

- of ketamine for ischemic pain in end-stage renal failure. *J Pain Symptom Manage* 2008;35:232-234.
29. Capel MM, Jenkins R, Jefferson M, et al. Use of ketamine for ischemic pain in end-stage renal failure. *J Pain Symptom Manage* 2008;35:232-234.
 30. Jantzen JP. Cerebral neuroprotection and ketamine. *Anaesthesist*; 43 Suppl 2: S41-47, 1994 Nov.
 31. Hudetz JA, Pagel PS. Neuroprotection by Ketamine: a review of the experimental and clinical evidence. *J Cardiothorac Vasc Anesth*;24(1): 131-42, 2010 Feb.
 32. Himmelseher S, Durieux ME. Revising a dogma: ketamine for patients with neurological injury? *Anesth Analg* 2005; 101:524-534.
 33. Hudetz JA, Pagel PS. Neuroprotection by ketamine: a review of the experimental and clinical evidence. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 24:131- 142
 34. Yaksh TL, Tozier N, Horais KA, et al. Toxicology profile of N-methyl-D-aspartate agonists delivered by intrathecal infusion in the canine model. *Anesthesiology* 2008;108:938-949
 35. Green SM, Cote CJ. Ketamine and neurotoxicity: clinical perspectives and implications for emergency medicine. *Ann Emerg Med* 2009; 54:181-190.
 36. Morgan CJ, Muetzelfeldt L, Curran HV. Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: a 1-year longitudinal study. *Addiction* 2009; 105:121-133.
 37. Narendran R, Frankle WG, Keefe R, et al. Altered prefrontal dopaminergic function in chronic recreational ketamine users. *Am J Psychiatry* 2005;162:2352-2359.
 38. Idem referencia 34.
 39. El Shobary HM, Sonbul ZM, Schricker TP. Epidural ketamine for postoperative analgesia in the elderly. *Middle East J Anesthesiol* 2008;19: 1369-1378.
 40. Mayell A, Natusch D. Anosmia: a potential complication of intranasal ketamine. *Anaesthesia* 2009; 64:457-458.
 41. Tsai T-H, Cha T-L, Lin C-M, et al. Ketamine-associated bladder dysfunction. *Int J Urol* 2009;16:826-829.
 42. Giannini AJ, Underwood NA, Condon M. (2000) Acute ketamine intoxication treated by haloperidol: a preliminary study. *Am J Ther* 2000;7:389e391
 43. Benitez-Rosario MA, Feria M, Salinas-Martin A, et al. A retrospective comparison of the dose ratio between subcutaneous and oral ketamine. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25:400-402.
 44. Finch PM, Knudsen L, Drummond PD. Reduction of allodynia in patients with complex regional pain syndrome: a double-blind placebo-controlled trial of topical ketamine. *Pain* 2009; 146 (1-2):18-25.
 45. Heidari SM, Saghaei M, Hashemi SJ, et al. Effect of oral ketamine on the postoperative pain and analgesic requirement following orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2006;44:211-215.
 46. Christensen K, Rogers E, Green GA, et al. Safety and efficacy of intranasal ketamine for acute postoperative pain. *Acute Pain* 2007;9:183-192.
 47. Chong C, Schug SA, Page-Sharp M, et al. Development of a sublingual/oral formulation of ketamine for use in neuropathic pain: preliminary findings from a three-way randomized, crossover study. *Clin Drug Investig* 2009; 29: 317.
 48. Canbay O, Celebi N, Uzun S, et al. Topical ketamine and morphine for posttonsillectomy pain. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25:287-292.
 49. Canbay O, Celebi N, Uzun S, et al. Topical ketamine and morphine for posttonsillectomy pain. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25:287-292.
 50. Lauretti, Rocha G., Márcio M., Mattos A., y col. Avaliação clínica e laboratorial da cetaminatransdérmica, do fentaniltransdérmico, da clonidinatransdérmica-

- ousuasassociaçõesnadorlombarcrônica / Evaluación clínica y de laboratorio de cetaminatransdérmica, del fentanyltransdérmico, de la clonidinatransdérmica o de sus asociaciones en el dolor lumbar crónico / Theclinical and laboratorialevaluation of transdermalketamine, fentanyl, clonidineortheircombination in chroniclow back pain
Coluna/Columna; 8(4): 434-440, Oct-Dec. 2009.
51. 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.
 52. Halliday NJ. J Craniofac.Malignant hyperthermia. *Surg.* 2003; 14(5):800-802.
 53. Hudetz JA, Patterson KM, Iqbal Z, et al. Ketamine attenuates delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J CardiothoracVasc Anesth.*2009; 23:651-657.
 54. Pruss H, Holtkamp M. Ketamine successfully terminates malignant status epilepticus. *Epilepsy Res* 2008; 82 (2-3):219-222.
 55. Bell Rae F, Dahl Jørgen B, Moore RA, et al. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, doi: 10.1002/14651858.CD004603.pub2.
 56. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2004;99:482-495.
 57. Idem referencia 8.
 58. Svenson JE, Abernathy MK. Ketamine for prehospital use: new look at an old drug. *Am J Emerg Med* 2007; 25:977-980.
 59. Bredmose PP, Lockey DJ, Grier G, et al. Prehospital use of ketamine for analgesia and procedural sedation. *Emerg Med J* 2009;26:62-64.
 60. Malchow RJ, Black IH. The evolution of pain management in the critically ill trauma patient: emerging concepts from the global war on terrorism. *Crit Care Med* 2008; 36:346-S357.
 61. Singh R, Batra YK, Bharti N, et al. Comparison of propofol versus Propofolketamina combination for sedation during spinal anesthesia in children: randomized clinical trial of efficacy and safety. *PaediatrAnaesth* 2010; 20:439-444
 62. Patil S, Anitescu M. Efficacy of Outpatient Ketamine Infusions in Refractory Chronic Pain Syndromes: A 5-Year Retrospective Analysis. *Pain Medicine* 2012; 13: 263-269.
 63. Bell RF. Ketamine for chronic non-cancer pain. *Pain* 2009;141:210-214
 64. Echeverry P, Rodriguez P, Rivera D y otros. Protocolo de sedación en niños para médicos No Anestesiólogos. Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Mayo 2011.
<http://es.calameo.com/read/001024357d0ac0445a32a>