

DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA

ESTUDIO DE TOXICIDAD AGUDA S (+) – KETAMINA Y
RS – KETAMINA ADMINISTRADA POR VIA
SUBARACNOIDEA EN CONEJOS. COMPARACIÓN CON
LIDOCAÍNA

MARÍA JESÚS ARCUSA MON

UNIVERSITAT DE VALENCIA
Servei de Publicacions
2005

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 21 d'Abril de 2005 davant un tribunal format per:

- D. Clemente Muriel Villorja
- D. Antonio Iradi Casal
- D. José Antonio Álvarez Gómez
- D. José Antonio De Andrés Ibáñez
- D. José María Palanca Sanfrancisco

Va ser dirigida per:

D. Carlos Errando Oyonarte

D. Juan Gallego García

©Copyright: Servei de Publicacions
María Jesús Arcusa Mon

Depòsit legal:

I.S.B.N.:84-370-6223-3

Edita: Universitat de València
Servei de Publicacions
C/ Artes Gráficas, 13 bajo
46010 València
Spain
Telèfon: 963864115

UNIVERSITAT DE VALENCIA

FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA
DEPARTAMENT DE CIRURGIA
(ANESTESIOLOGIA)

**“ESTUDIO DE TOXICIDAD AGUDA DE S(+)-KETAMINA
Y RS-KETAMINA ADMINISTRADA POR VÍA
SUBARACNOIDEA EN CONEJOS. COMPARACIÓN CON
LIDOCAÍNA”**

**Tesis Doctoral presentada por
María Jesús Arcusa Mon para
la obtención del grado de Doctor
en Medicina y Cirugía.**

D. Carlos Luís Errando Oyonarte, Facultativo Especialista de Anestesiología del Hospital General Universitario de Valencia y D. Juan Gallego Garcia, Profesor asociado de Anestesiología. Departamento de cirugía. Facultat de Medicina de València.

CERTIFICAN: Que María Jesús Arcusa Mon ha realizado bajo su dirección la Tesis titulada: “Estudio de toxicidad aguda de S(+)-ketamina y RS-ketamina administrada por vía subaracnoidea en conejos. Comparación con lidocaína”, para la obtención del grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que conste, firmamos el presente certificado en Valencia, a 28 de Junio de 2004.

Fdo. Dr. Carlos L. Errando Oyonarte. Fdo. Dr. Juan Gallego Garcia.

A Javi.
A mi hija Andrea.
A mi padre y hermana.

“Vive cada día de tu vida como si fuera el último, disfruta cada segundo como el mejor que hayas pasado, pues la vida es bien corta y vinimos a este mundo con la obligación de ser felices, por el solo hecho de estar vivos” (T. Tobias).

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento:

Al Dr. Carlos Luís Errando Oyonarte, director de ésta Tesis por su ayuda incondicional.

Al Profesor Dr. Juan Gallego Garcia, director de ésta Tesis.

Al Profesor Dr. Miguel Cerdá Nicolás y al servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico de Valencia.

Al Dr. Juan Carlos Valía Vera.

A las Dras. Celsa Peiró, D^a Susana Moliner y D^a Raquel Higuera.

A D^a Ana Mínguez Martí, farmacéutica.

La parte experimental de esta Tesis Doctoral fue realizada en el Centro de Investigación del Hospital General Universitario de Valencia y ha sido financiada por una subvención de la Comisión de Investigación del Hospital General Universitario de Valencia (Unidad de Calidad, Marzo 2000).

INDICE.

INDICE

ABREVIATURAS.

I.	INTRODUCCIÓN.	Página
	1. Fenciclidinas (clorhidrato de ketamina).	
	1.1 Historia.	11
	1.2 Farmacología.	12
	1.3 Farmacocinética.	13
	1.4 Farmacodinamia.	15
	1.4.1 Efectos sobre el sistema nervioso central.	18
	1.4.2 Efectos sobre el sistema respiratorio.	22
	1.4.3 Efectos cardiovasculares.	23
	1.4.4 Otros efectos farmacológicos.	25
	1.5 Vías de administración de la ketamina.	25
	1.5.1 Ketamina por vía subaracnoidea.	25
	1.5.2 Ketamina por vía epidural.	27
	1.5.3 Ketamina y dolor crónico.	29
	2. Fenol.	
	2.1 Historia.	30
	2.2 Mecanismos de acción.	30
	2.3 Principales usos en clínica.	31
	3. Lidocaína.	
	3.1 Generalidades.	33
	3.2 Propiedades físico-químicas.	34
	3.3 Mecanismos de acción.	35
	3.4 Usos clínicos de los anestésicos locales.	37
	3.5 Sdr. de <i>cauda equina</i> y sdr. irritación radicular transitoria.	37
	3.6 Anestesia subaracnoidea.	41
II.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.	
	1. Hipótesis.	43
	2. Objetivo general.	43
	3. Objetivos concretos.	44

III. MATERIAL Y MÉTODOS.	
1. Material.	
1.1 Fármacos.	46
1.2 Material especial y monitores.	48
1.3 Material fungible.	48
1.4 Programas informáticos.	48
2. Métodos.	
2.1 Valoración clínica.	50
2.2 Extracción medular.	51
2.3 Tinciones.	51
2.4 Criterios de valoración histopatológicos.	53
3. Análisis estadístico.	56
IV. RESULTADOS.	
1. Resultados clínicos.	58
2. Resultados de la evaluación histopatológica.	61
V. DISCUSIÓN.	66
VI. CONCLUSIONES.	75
VII. BIBLIOGRAFÍA.	77
VIII. IMÁGENES.	89
IX. ANEXOS.	96

ABREVIATURAS.

Ca⁺⁺: ion calcio.

CO₂: anhídrido carbónico.

D: dorsal.

EVA : escala visual analógica.

F 8%: fenol 8%.

GABA: ácido gamaaminobutírico.

gr: gramos.

h: hora.

Hz: Herzios.

Ka: constante de disociación.

K⁺ : ion potasio.

Kg : kilogramo.

L 2%: lidocaína al 2%.

L 5%: lidocaína al 5%.

l : litro.

l/min: litro/minuto.

L: lumbar.

M: molar.

mAmp: miliamperios.

Mg⁺⁺: ion magnesio.

mg: miligramo.

mg/kg: miligramo / kilo.

min: minuto.

ml: mililitro.

µg: microgramo.

Na+: ion sodio.

ng: nanogramo.

NMDA: N-metil-D-aspartato.

PCP: fenciclidina

pKa: logaritmo negativo de la constante de disociación.

S: sacro.

Sdr: síndrome

seg: segundo.

S F: suero fisiológico.

S(-)K: isómero dextrógiro de ketamina.

S(+)K: isómero levógiro de ketamina.

RSK: mezcla racémica de ketamina sin conservantes.

y cols: y colaboradores.

Zn++: ion zinc.

I. INTRODUCCIÓN.

1. FENCICLIDINAS (KETAMINA).

1.1. Historia.

La fenciclidina fue sintetizada por Maddox e introducida en la clínica en 1958 por Greifenstein y cols y en 1959 por Johnstone y cols. Aunque la fenciclidina demostró ser útil como anestésico, provocaba unos efectos psicológicos adversos inaceptables como alucinaciones y delirio en el periodo de la recuperación postanestésica. La ciclohexamina, un análogo de la fenciclidina, fue aprobada para su uso en anestesia clínica y usada en 1959 por Lear y cols, pero resultó menos eficaz que la fenciclidina en cuanto a la analgesia y presentaba los mismos efectos psicomiméticos. En la actualidad ninguno de estos fármacos se utiliza en clínica.

La ketamina se escogió entre 200 derivados de la fenciclidina. Fue sintetizada en 1962 por Stevens y empleada por primera vez en seres humanos en 1965 por Corsen y Domino. En 1970 fue autorizada para su uso clínico en los Estados Unidos¹. El clorhidrato de ketamina ha tenido siempre un lugar especial entre los anestésicos intravenosos por sus propiedades analgésicas e hipnóticas, produciendo relativamente poca depresión respiratoria y cardiovascular, logrando un estado anestésico característico descrito como “anestesia disociativa”², que se define como un estado

anestésico con disociación funcional y electrofisiológica entre los sistemas talamoneocortical y límbico y que está caracterizado clínicamente por un estado similar al “ trance “ con hipnosis ligera y analgesia. Los primeros estudios revelaron que la ketamina deprimía las vías tálamocorticales y activaba el sistema límbico, pero estudios posteriores han demostrado actividad excitatoria en ambos sistemas³. Posee un gran margen de seguridad y no es irritante por vía intravenosa. Sus efectos secundarios han limitado su uso. Sin embargo, asociando otros fármacos como las benzodiacepinas estos efectos colaterales pueden ser controlados, apareciendo numerosas situaciones en las que las propiedades de la ketamina pueden ser deseables. En los últimos años, ha recobrado interés porque se ha conocido su mecanismo de acción, siendo uno de los pocos antagonistas de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) disponibles en la práctica clínica.

1.2. Farmacología.

La molécula de ketamina es la (R,S)-2-(O-clorofenil)-2-metilaminociclohexanona. Posee un peso molecular de 238 dalton y un pKa de 7,5. Soluble en agua, posee también una gran liposolubilidad (10 veces la del tiopental), por lo que atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica².

Cuando la ketamina se administra por vía intravenosa el índice de fijación a proteínas es bajo, del 12 al 27%, dependiendo del pH (la unión disminuye por debajo de 7,4) y de la concentración de albúmina y α - glicoproteína ácida, puesto que la ketamina tiene mayor afinidad por ésta⁴.

El producto comercial (Ketolar) se presenta en viales en una solución ligeramente ácida (pH 3,5) y a concentración de 10, 50 y 100 mg de ketamina base por mililitro de solución. Solución que se compone de agua, cloruro sódico y cloruro de benzetonio como conservante. La preparación comercial contiene una mezcla racémica al 50% de los dos isómeros ópticos o enantiómeros que existen. El carbono número 2 de su estructura química es un centro de rotación quiral en el anillo de la ciclohexanona que hace posible la existencia de dos enantiómeros denominados S(+) ketamina (1-ketamina, isómero levógiro) y R(-) ketamina (d-ketamina, isómero dextrógiro)^{2, 5}.

Cuando se administran por vía intravenosa los dos isómeros difieren en sus efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos. El S(+)*K* posee una potencia analgésica y anestésica superior a la del R(-)*K*. Asimismo posee una eliminación y recuperación anestésica más rápida, comparado con la mezcla racémica, y con el enantiómero R(-)*K*^{3,6}. El isómero S(+)*K* es cuatro veces más potente como hipnótico que el R(-)*K*, y de tres a cinco veces más potente en cuanto a la capacidad de alterar la función motora. Los efectos cardiovasculares no difieren entre los dos isómeros⁷. A dosis anestésicas equipotentes, S(+)*K* produce menos reacciones psicomiméticas que el R(-)*K* y la mezcla racémica⁵.

Existen numerosas comunicaciones de la ketamina administrada por vía subaracnoidea en animales de experimentación y en humanos, sin embargo los datos sobre la neurotoxicidad de la ketamina administrada por vía subaracnoidea son controvertidos.

1.3. Farmacocinética.

La farmacocinética del clorhidrato de ketamina por vía intravenosa se ha evaluado tras la administración en bolo de dosis anestésicas (2-2,5 mg/kg), tras una dosis subanestésica (0,25 mg/kg) y tras la infusión continua (nivel plasmático constante de 2000 ng/mL). Para cualquier dosis, la desaparición plasmática de la ketamina puede describirse mediante un modelo bicompartimental¹.

En pacientes no premedicados, tiene una vida media de distribución de 24,1 seg, una vida media de redistribución de 4,68 min. y una vida media de eliminación de 2,17 horas. El volumen de distribución es de 3 l/kg. Su aclaramiento es de 18 ml/kg/min². Hay que destacar la rápida distribución, reflejada por la vida media de distribución relativamente breve. La elevada liposolubilidad de la ketamina se refleja en su volumen de distribución relativamente alto. El aclaramiento es también elevado, lo que explica la vida media de eliminación relativamente baja de 2-3 horas. El aclaramiento corporal total medio (1,4 l/min.) es aproximadamente igual al flujo sanguíneo hepático, lo que indica que las modificaciones del flujo sanguíneo hepático afectarán al aclaramiento¹.

La ketamina se fija a proteínas plasmáticas en un 12-27% y penetra rápidamente en los tejidos bien irrigados, redistribuyéndose posteriormente en el músculo y los

tejidos pobres en grasa, y finalmente en el tejido adiposo. En este último permanece parte del fármaco, lo que puede contribuir a su acumulación cuando se da en dosis repetidas o en perfusión continua.

La administración concomitante de benzodiazepinas, práctica habitual en la aplicación clínica, prolonga el efecto de la ketamina por un aumento de las concentraciones plasmáticas y un descenso de la tasa de aclaramiento hepático. La insuficiencia hepática y renal no modifica significativamente la farmacocinética de la ketamina.

Tras una dosis intravenosa de 2 mg/kg se produce pérdida de conciencia en 1-2 min y la anestesia dura 10-15 min. Aunque existe variación interindividual, se considera que las concentraciones plasmáticas a las que se produce hipnosis oscilan entre 0,7-2,2 µgr/ml, recuperando la conciencia generalmente con concentraciones inferiores a 0,5 o 0,9 µgr/ml.

El fin de la acción anestésica tras una dosis en bolo es por redistribución desde los tejidos bien perfundidos a otros menos irrigados y por metabolización ².

La ketamina es metabolizada por los sistemas enzimáticos hepáticos, principalmente por la vía del citocromo P-450, siendo la ruta principal la N-demetilación para formar norketamina (metabolito I) ^{5, 6}. Esta puede ser entonces hidroxilada en una o más posiciones del anillo ciclohexanona, formándose compuestos como la hidroxinorketamina (metabolito II) que pueden conjugarse con ácido glucurónico, produciendo compuestos mucho más hidrosolubles que pueden ser excretados por la orina, siendo escasísimas las cantidades de metabolitos o de la propia ketamina halladas en orina o heces sin conjugar.

A los 5 minutos de la administración de la ketamina se detecta en plasma norketamina mientras que la hidroxinorketamina aparece a los 15-20 min. La velocidad de demetilación es mayor para el isómero S(+)-K respecto al R(-)-K, mientras que la mezcla racémica tiene valores intermedios.

La recuperación psicomotora tras la administración intravenosa del enantiómero S(+)-K es más rápida que la mezcla racémica ⁷. La interacción metabólica de los enantiómeros puede explicar que el enantiómero R(-)-K en la mezcla racémica

prolongue la recuperación anestésica relativa del S(+)-K confirmando la hipótesis de que R(-)-K inhibe el metabolismo de S(+)-K ⁶.

La biodisponibilidad de la ketamina administrada por vía oral o rectal es escasa, debido a su baja absorción y/o al elevado metabolismo de primer paso. El patrón de biodisposición indica rapidez de acción tras su administración intravenosa o intramuscular, y corta duración del efecto hipnótico. ^{5,8}.

En los niños presenta una farmacocinética similar, excepto una absorción intramuscular más rápida y mayor producción de norketamina, su principal metabolito ².

1.4. Farmacodinamia.

El estado anestésico “disociativo” que produce la ketamina, se describió originalmente como una disociación funcional y electrofisiológica entre el sistema límbico y el tálamo-neocórtex, estimulando parte del sistema límbico y del hipocampo y disminuyendo la transmisión de impulsos en la formación reticular medial.

Como agente único produce un estado anestésico “cataléptico”, permaneciendo el paciente con los ojos abiertos, y un nistagmo lento, con reflejos a la luz y corneales intactos, pudiendo producir vocalización, movimientos intencionados no relacionados con la estimulación quirúrgica e hipertonia muscular.

A dosis plasmáticas subanestésicas (≥ 100 ng/ml) posee una gran potencia analgésica, con lo que produce un periodo de analgesia postoperatoria prolongado ².

Los primeros trabajos que describen la existencia de receptores específicos para la fenciclidina en el sistema nervioso central de la rata aparecen en 1979.

La acción anestésica de la ketamina está estrechamente asociada al bloqueo del receptor NMDA, que recibe este nombre por su principal agonista (N-metil-D-aspartato). El receptor NMDA posee un canal iónico acoplado, es miembro de la familia de receptores del glutamato, tiene propiedades excitatorias neuronales y se ha implicado en la analgesia, anestesia y neurotoxicidad mediadas por dichos neurotransmisores. La ketamina bloquea el canal iónico del receptor para el NMDA de

forma uso-dependiente, es decir ocurre sólo cuando el canal ha sido abierto y de forma estereoselectiva².

También se han descrito otros mecanismos de acción, como la interacción con los receptores opiáceos, monoaminérgicos y muscarínicos, interacción con los canales del calcio voltaje-sensitivos y una acción de tipo anestésico local^{9,10}.

Los antagonistas más selectivos y potentes del receptor NMDA (MK-801, CGS19755, LY274614) no están disponibles para uso clínico debido a sus marcados efectos psicomiméticos y la potencial neurotoxicidad¹¹. Solo MK-801 ha sido utilizado como antiepiléptico (dizocilpina).

El receptor de NMDA se ha relacionado también con la “memoria”, desarrollo y plasticidad del dolor. La lesión tisular periférica es capaz de sensibilizar las neuronas del asta dorsal y, como consecuencia de ello, se puede ocasionar el procesamiento alterado de aferencias inocuas asociadas a estímulos dolorosos, produciendo alodinia (dolor causado por estímulos que normalmente no producen dolor) o hiperalgesia (respuesta incrementada a un estímulo normalmente doloroso). De aquí su eficacia en la analgesia preventiva o analgesia por anticipación, como prevención o factor reductor de una sensibilización central establecida según este postulado². La analgesia administrada antes del estímulo doloroso previene o reduce el desarrollo subsiguiente del dolor.

El receptor NMDA es un pentámero compuesto al menos por dos subunidades: NMDAR1 Y NMDAR2. Este canal receptor tiene cinco sitios moduladores: el principal sitio de reconocimiento al que se unen el glutamato y el NMDA, el sitio de unión de la glicina, el del catión Mg^{++} , el del catión Zn^{++} y el sitio para la PCP. Los sitios de unión del glutamato y la glicina están localizados en la parte extracelular del receptor y los otros están dentro del canal. Un hecho importante es la alta permeabilidad del canal receptor al Ca^{++} , así cuando el receptor es estimulado, permite la entrada de Ca^{++} dentro de la célula¹².

La activación de los receptores NMDA periféricos puede ser un importante mecanismo de la inflamación de la vía aérea y la hiperreactividad encontrada en el asma bronquial. Esto puede ayudar a explicar dos observaciones aparentemente no relacionadas: el desencadenamiento o empeoramiento de crisis asmáticas por alimentos

que contienen glutamato y el efecto relajante de la ketamina sobre el músculo liso bronquial¹³.

La acción única sobre el receptor NMDA puede no ser suficiente para explicar la producción de anestesia o analgesia por este fármaco. Como refieren Church y Lodge¹⁴, la multiplicidad de sitios reguladores en el complejo receptor NMDA, junto a su amplia distribución en el SNC, sugiere que los eventos mediados por el receptor NMDA son muy importantes para la función normal del sistema nervioso central. Además, los receptores NMDA han sido implicados en la percepción del dolor y en el desarrollo del dolor crónico. Estudios recientes demuestran que una infusión intravenosa a dosis bajas de ketamina, durante y después de la cirugía, reduce los mecanismos de hiperalgesia mecánica alrededor de la herida quirúrgica, e indican que el bloqueo de los receptores NMDA previenen la sensibilización central causada por los estímulos nociceptivos intra y postquirúrgicos^{15, 16, 17, 18}.

Hay muchos trabajos que han demostrado que los efectos analgésicos de la ketamina son mediados por su acción antagonista de los receptores NMDA. Existen altas concentraciones de éstos a nivel medular y en zonas del sistema nervioso central relacionadas con las vías del dolor^{11, 14, 15}.

La afinidad de la ketamina por los receptores opiáceos se ha relacionado también con su capacidad de producir analgesia en el sistema nervioso central y a nivel espinal, comportándose como agonista en los receptores κ y como antagonista en los μ . Smith et al² encontraron que la microinyección de ketamina en la sustancia gris periacueductal de la rata (que contiene receptores μ , pero no κ) no sólo produce analgesia, sino que antagoniza los efectos de la morfina². El efecto anestésico de la ketamina, no pudo ser revertido por la naloxona, pero el efecto analgésico sí, aunque dicha reversión siempre fue mucho menos efectiva que la reversión de los efectos analgésicos de la morfina, o fue necesaria mayor dosis o concentración de naloxona, por lo que la especificidad de dicha interacción ketamina-receptor opiáceo persiste sin aclarar completamente¹⁹.

El mecanismo por el que la ketamina produce analgesia es diferente si ésta se administra por vía intravenosa o subaracnoidea, ya que tiene efectos distintos sobre la conducción en la médula espinal, la ketamina subaracnoidea podría suprimir directamente la conducción axonal al igual que los anestésicos locales y la ketamina

intravenosa suprimiría la transmisión sináptica de forma similar a los otros anestésicos intravenosos o volátiles²⁰.

En cuanto a la forma isomérica más efectiva, el isómero S(+)*K* parece ser al menos de dos a tres veces más potente que el R(-)*K*, tanto si el mecanismo de acción es mediante bloqueo del receptor NMDA, como a través del agonismo sobre el receptor opioide¹⁹.

No parece que la ketamina tenga acción sobre la sinapsis en las que actúan los neurotransmisores inhibidores, como hacen los barbitúricos o las benzodiazepinas². Sin embargo, otros autores²¹ refieren que la ketamina favorece la inhibición inducida por el GABA, ya que tiene propiedades agonistas del receptor GABA.

Tres antagonistas colinérgicos centrales como son la fisostigmina, oxotremorina y 4-amino-piridina fueron capaces de antagonizar la anestesia con ketamina con reducción del 50% del tiempo de sueño producido por ésta. Es probable que efectos antimuscarínicos M₁ contribuyan a explicar los efectos periféricos de midriasis, broncodilatación y estimulación simpática y las acciones centrales de alteraciones de la conciencia y la memoria².

Se ha sugerido que la ketamina posee también un efecto anestésico local, ya que disminuye de forma dependiente de la dosis dos funciones importantes del canal de sodio: reduce el tiempo de apertura fraccional de forma independiente del voltaje e interfiere con la activación del estado de equilibrio dependiente del voltaje. Esta acción se manifiesta a concentraciones muy superiores a las usadas cuando se emplea como anestésico general intravenoso pero similares a las encontradas cuando se realiza anestesia regional intravenosa con ketamina².

1.4.1. Efectos sobre el sistema nervioso central.

La ketamina administrada por vía intravenosa produce inconsciencia dosis-dependiente y analgesia. El estado anestésico se ha denominado anestesia disociativa debido a que los pacientes que reciben exclusivamente ketamina parecen estar en un estado cataléptico, mantienen sus ojos abiertos, los reflejos corneal, de la tos y de la

deglución pueden estar presentes, pero no hay que considerarlos protectores. No hay recuerdo de la cirugía ni de la anestesia, aunque la amnesia no es tan marcada como con las benzodiazepinas ¹. El concepto de anestesia disociativa se ha visto confirmado con estudios de potenciales evocados sensoriales, quedando preservado el procesamiento cortical primario de estímulos auditivos, junto con una reducción de la actividad neuronal espontánea del tálamo y cerebro medio ².

Tras la administración de ketamina las pupilas se dilatan de forma moderada y se produce nistagmo, el lagrimeo y la salivación son frecuentes, al igual que el aumento del tono muscular esquelético, a menudo con movimientos coordinados pero aparentemente sin sentido de brazos, piernas, tronco y cabeza. Niveles plasmáticos de 0,6-2,0 µgr/ml se consideran concentraciones mínimas para producir la anestesia general. La duración tras la administración aislada de una dosis anestésica general (2 mg/kg intravenoso) es de 10-15 minutos y la orientación total de persona, tiempo y espacio se recupera en 15-30 minutos. El enantiómero S(+) permite una recuperación más rápida, en un par de minutos, que la racémica. Se cree que es debido a la dosis menor necesaria para producir un efecto equianestésico y a la biotransformación hepática un 10% más rápida. La duración de la anestesia depende de la dosis y de la utilización conjunta de otros anestésicos. La analgesia se produce con niveles sanguíneos considerablemente más bajos que la pérdida de conciencia. El nivel plasmático que eleva los umbrales dolorosos es de 0,1 µgr/ml o superior, por esto existe un periodo considerable de analgesia postoperatoria tras la anestesia general con ketamina. Por tanto pueden utilizarse dosis subanestésicas para producir analgesia ¹.

La ketamina parece ser que actúa sobre el sistema de proyecciones tálamo-neocorticales. Este sistema deprime de forma selectiva la función neuronal en zonas de la corteza y el tálamo, a la vez que estimula de forma simultánea zonas del sistema límbico, incluido el hipocampo. Esto genera lo que se denomina una desorganización funcional de vías inespecíficas en el mesencéfalo y en las áreas talámicas. Existen también evidencias de que la ketamina deprime la transmisión de impulsos en la formación reticular bulbar medial, que es importante para la transmisión de los componentes afectivo-emocionales de la nocicepción desde la médula espinal a centros encefálicos superiores ¹.

La ketamina produce un aumento de la presión intracraneal, posiblemente derivado del aumento del flujo sanguíneo cerebral (hasta un 60%) ocasionado por el

aumento de la presión arterial sistémica, por el aumento de la tasa metabólica cerebral o por la dilatación directa de las arterias cerebrales. Sin embargo, este efecto ha sido cuestionado porque los primeros trabajos publicados se realizaron en pacientes en respiración espontánea y no se tuvo en cuenta la acción del CO₂ sobre los vasos sanguíneos cerebrales. Se han realizado estudios que no demuestran mayor incremento en la presión intracraneal por la administración de ketamina, sino que comprueban que en pacientes neuroquirúrgicos ventilados mecánicamente y anestesiados con isoflurano o sedados con propofol, la administración de ketamina no altera la hemodinámica cerebral ni incrementa la presión intracraneal². En pacientes con vías normales para el líquido cefalorraquídeo, la ketamina no produjo una elevación significativa de la presión, pero en pacientes con lesiones ocupadoras de espacio intracraneal sí que elevó la presión²².

En el EEG la ketamina es capaz de reducir la actividad de las ondas α , mientras que las ondas β , δ , y τ se incrementan². La actividad τ indica la actividad analgésica de la ketamina y las ondas α indican su ausencia¹. El dextroisómero produce un menor enlentecimiento de las ondas del EEG que el levoisómero o la mezcla racémica, y esto se ha relacionado con su menor potencia hipnótica, anestésica y menor afinidad por los receptores opiáceos².

Existen estudios contradictorios sobre el efecto protector de la ketamina contra la isquemia cerebral en ratas, unos autores defienden que tiene un efecto reductor en el tamaño del infarto cerebral y mejora el resultado neurológico en las ratas, tanto en traumatismos como en isquemia cerebral transitoria. Estos se basan en que en la lesión cerebral aumenta la actividad de aminoácidos excitatorios, que estimulan los receptores de glutamato y NMDA, lo que aumenta el paso de calcio al interior de la célula y se activan procesos de destrucción neuronal. Sin embargo, existen otros trabajos que no demuestran efecto protector contra la isquemia cerebral en las ratas².

La ketamina produce reacciones psicológicas indeseables, que tienen lugar durante el despertar de la anestesia y se denominan reacciones de emergencia. Las manifestaciones habituales son sueños vívidos, delirios, alucinaciones, sensación de flotar y, en algunas ocasiones, experiencias dissociativas o extracorpóreas que se han relacionado con las experiencias cercanas a la muerte^{1, 2}. También se ha descrito agitación, gemidos, llanto, gritos y verbalización irracional²³. Se producen en la

primera hora de emergencia y generalmente desaparecen en una o varias horas. Su incidencia oscila desde un 3-5% hasta el 100%. Un rango significativo desde el punto de vista clínico es probablemente el 10-30% de los pacientes adultos que reciben ketamina como parte única o principal de la técnica anestésica. Se ha postulado que estas reacciones son secundarias a la depresión de núcleos de relevo auditivos y visuales inducida por la ketamina, lo que origina una percepción y/o interpretación errónea de los estímulos auditivos y visuales ¹. Estas reacciones son más frecuentes con el isómero R(-)K que con el S(+)²⁴.

Numerosos factores influyen sobre la incidencia de las reacciones de emergencia: la edad, la dosis, el sexo, la susceptibilidad psicológica y los fármacos que se administran concomitantemente. Los pacientes pediátricos no presentan una incidencia tan elevada de reacciones de emergencia desagradables. Los varones presentan menos incidencia comparados con las mujeres. Las dosis mayores y la administración rápida de dosis elevadas parecen predisponer a una mayor incidencia de dichos efectos adversos. Ciertos tipos de personalidad parecen más propensos a desarrollar reacciones de emergencia ¹.

El tapar los ojos durante la intervención o en el postoperatorio, despertar al enfermo en una reanimación tranquila o hacer que escuche música durante la anestesia no resulta útil para disminuir la frecuencia de estas alteraciones psíquicas ².

Se han utilizado diversos fármacos para reducir la incidencia y la severidad de las reacciones de la ketamina, las benzodiazepinas como premedicación o como fármacos suplementarios han demostrado su eficacia. El mecanismo es desconocido, pero es probable que tanto la acción sedante como la amnésica de las benzodiazepinas las conviertan en superiores a otros hipnóticos sedantes. Se ha demostrado que el midazolam reduce el efecto psicomimético del enantiómero S(+)¹.

Para reducir las reacciones de emergencia de la ketamina se deberían utilizar técnicas de infusión continua a dosis bajas, usar benzodiazepinas como el midazolam y elegir el isómero S(+)²³.

1.4.2. Efectos sobre el sistema respiratorio.

La ketamina a las dosis habituales no tiene efecto depresor sobre la ventilación y conserva la respuesta al CO₂. Con dosis crecientes la curva de respuesta al CO₂ se desplaza a la derecha, pero sin cambiar la pendiente de dicha curva, de forma similar a como lo hacen los opiáceos. Puede haber una disminución transitoria de 1 a 3 minutos de la ventilación tras la administración en bolo de una dosis anestésica de ketamina, se puede producir apnea si se administran dosis muy elevadas, aunque rara vez ocurre ^{1,2}. Puede antagonizar la hipoventilación causada por otros fármacos como los mórficos, al aumentar la frecuencia respiratoria disminuida por estos ²⁵. En niños se puede comportar como depresor respiratorio cuando se administra en bolos ^{1,2}.

Conserva los reflejos tusígeno y de la deglución, pero no evita el riesgo de aspiración pulmonar, se recomienda un manejo cuidadoso de la vía aérea y protección con intubación endotraqueal como en cualquier anestesia general ².

La ketamina es un relajante del músculo liso bronquial ^{1,2}. Se ha dicho que la acción broncodilatadora de la ketamina era debida a su efecto simpaticomimético, ya que aumenta la concentración plasmática de catecolaminas ^{5, 1, 26}. Administrada a pacientes con hiperreactividad de la vía aérea y broncoespasmo, mejora la distensibilidad pulmonar. Existen estudios con músculo liso bronquial aislado que muestran que la ketamina puede antagonizar de forma directa los efectos espasmogénicos del carbacol y de la histamina, pero por un mecanismo independiente de los receptores NMDA ¹², pudiendo ser debido al descenso del flujo de Ca⁺⁺ a través de sus canales, que es el paso necesario para mantener la contracción causada por histamina ^{12,27}. Hay autores que piensan que el efecto broncodilatador es debido a su acción vagolítica ²⁸. Clínicamente la ketamina puede producir broncodilatación cuando la adrenalina no actúa ².

La ketamina aumenta la secreción salival, bronquial y lacrimal, siendo aconsejable el uso asociado de un antisialogogo para prevenir la obstrucción de la vía aérea o la posibilidad de laringoespasmo cuando se administra por vía intravenosa ².

1.4.3. Efectos cardiovasculares.

A diferencia de otros anestésicos intravenosos, que no modifican las variables hemodinámicas o que producen una vasodilatación con depresión cardíaca, la ketamina estimula el sistema cardiovascular y suele asociarse a incrementos de la presión arterial, frecuencia cardíaca y gasto cardíaco ^{1, 2, 5}. A dosis anestésicas, el propofol y el tiopental deprimen la función cardíaca más que el etomidato y la ketamina ²⁹.

La administración intravenosa de una dosis de 0,5-2 mg/kg produce una estimulación simpática con aumento de la frecuencia cardíaca, gasto cardíaco, presión en arteria pulmonar, trabajo y consumo de oxígeno miocárdico, que es máximo a los 5-10 minutos, normalizándose a los 20-30 minutos, efecto que es más leve o incluso contrario con dosis repetidas ².

El enantiómero S(+), es equivalente a la mezcla racémica en lo que respecta a su respuesta hemodinámica.

Sigue siendo desconocido el mecanismo a través del cual la ketamina estimula el sistema cardiovascular. Hay autores² que consideran que los efectos cardiovasculares se deben a la estimulación directa del sistema nervioso central, pero también contribuye una inhibición de la recaptación de catecolaminas. Es capaz de atenuar la función de los baroreceptores por su acción sobre los receptores de NMDA en el núcleo del tracto solitario. En las neuronas adrenérgicas posganglionares del sistema nervioso periférico, inhibe la recaptación intraneuronal de catecolaminas por un efecto similar al de la cocaína. Otros autores afirman que la ketamina no aumenta la concentración plasmática de catecolaminas ^{27, 30}. En un estudio experimental llegaron a la conclusión de que los mecanismos del efecto inotrópico positivo son: un efecto sobre la membrana celular que permite un aumento de flujo de calcio al interior de las fibras auriculares y una inhibición del secuestro de calcio por el retículo sarcoplásmico, y que éste no es debido ni a la actuación sobre los receptores β -adrenérgicos ni a la liberación de catecolaminas endógenas ³⁰.

La ketamina posee un efecto dilatador sobre el músculo liso vascular por la inhibición de la liberación de calcio intracelular, ocasionado en última instancia por una inhibición de la síntesis de inositol fosfato. Las resistencias vasculares sistémicas no se modifican significativamente, ya que el efecto vasodilatador directo sobre los vasos

periféricos se opone la vasoconstricción que produce de forma indirecta. En adultos puede aumentar comparativamente más las resistencias vasculares pulmonares que las sistémicas, por lo que estaría contraindicada en pacientes con poca reserva funcional del ventrículo derecho (embolismo pulmonar e hipertensión pulmonar) ².

Dependiendo de la vía de administración se han visto efectos cardiovasculares distintos. En un estudio experimental, tras la administración subaracnoidea de ketamina se producía un efecto depresor sobre la presión arterial y la frecuencia cardiaca; esto indica la existencia de un sitio de acción a nivel espinal, y podría ser debido a la inhibición del flujo simpático de la médula espinal y el bloqueo concomitante del componente cardioacelerador del flujo toraco-lumbar. Tras la administración intracarotídea de ketamina se produjo un aumento significativo de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca, sugiriendo un sitio de acción a nivel cerebral ³¹.

Se ha visto que en caso de bloqueo simpático produce una disminución de la frecuencia cardiaca y del gasto cardiaco, aumento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y de las resistencias vasculares sistémicas, sin alterar la presión arterial media, la presión sistólica del ventrículo izquierdo, el flujo coronario diastólico ni las resistencias coronarias; aumenta la relajación isovolumétrica y disminuye la compliancia ventricular ³². Disminuyendo la dosis de inducción y mantenimiento, la ketamina no afecta al gasto cardiaco, en comparación con el tiopental ³³.

En situaciones de shock hemorrágico y séptico experimental, se vio que tras una exanguinación del 15 y del 30% de la volemia, la administración de una dosis de ketamina intravenosa de 5 mg/kg 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 en las fases iniciales del shock séptico la ketamina podía ser usada si era necesaria la anestesia ³⁴. En otro estudio, el tiopental y la asociación de ketamina con midazolam a dosis bajas produjeron menor deterioro hemodinámico que otros anestésicos intravenosos en cerdos hipovolémicos ³⁵. En un estudio en enfermos críticos sometidos a cirugía, la inducción anestésica con dosis bajas de ketamina intravenosa (1 mg/kg) ejerció menor depresión cardiovascular que la inducción con tiopental a 2 mg/kg ³³.

1.4.4. Otros efectos farmacológicos.

Los primeros estudios indicaban que la ketamina aumentaba la presión intraocular. Sin embargo, otros autores, han encontrado que no provoca incremento de la presión intraocular o que se produce un descenso inicial de la presión intraocular a los 2 minutos de la ketamina y un retorno hasta los valores previos de presión intraocular en otros 2 minutos ².

Aunque no existe acuerdo unánime, parece que la ketamina potencia el efecto de los bloqueantes neuromusculares. Así, puede prolongar la acción de la tubocurarina, pancuronio, succinilcolina, vecuronio y atracurio. No están claros sus posibles mecanismos: disminución de la liberación de acetilcolina, depresión directa de las fibras musculares, interferencia con la unión de los iones de calcio en el músculo, efecto depresor de las motoneuronas espinales y la posibilidad de bloqueo de los canales postsinápticos abiertos por la acetilcolina².

1.5. Vías de administración de la ketamina.

Las vías clásicas de administración de la ketamina han sido la intravenosa, intramuscular, oral y rectal. La inmensa mayoría de las veces se utilizan las vías intravenosa e intramuscular, a través de las cuales el fármaco alcanza rápidamente niveles terapéuticos ¹. Se ha demostrado que la ketamina administrada por vía subaracnoidea es útil en procedimientos quirúrgicos ^{36, 37} y en el tratamiento del dolor crónico ³⁸. La ketamina también ha sido administrada por vía epidural para analgesia postoperatoria y para dolor intratable, sin observar efectos colaterales. La ketamina también puede tener un efecto anestésico local y se ha usado para la anestesia regional intravenosa ³⁹.

1.5.1. Ketamina por vía subaracnoidea.

Existen numerosos estudios de la ketamina administrada por vía subaracnoidea en animales de experimentación. La administración de ketamina hiperbárica al 1,25% por vía subaracnoidea en perros producía bloqueo motor y analgesia similar a la lidocaína. El signo clínico utilizado fue la incapacidad para permanecer de pie. No se observaron

alteraciones del comportamiento, ni déficit neurológico tras una semana de seguimiento⁴⁰. En ratas la administración de ketamina racémica sin conservante (135-405 µgr) provocó un pequeño aumento en la latencia del test del coletazo con bloqueo motor sólo con las dosis máximas. Aunque esto podría implicar un efecto anestésico local, estos efectos fueron revertidos con metisergida, lo que se atribuyó a un efecto serotoninérgico⁴¹. En conejos la administración de ketamina racémica (0,5-25 mg) o S(+)-K (0,1-5 mg) provocó un bloqueo motor dosis dependiente, con recuperación completa de la movilidad de las extremidades posteriores⁴². Otro estudio que se realizó en cerdos demostró que tras la administración de ketamina racémica al 5% con y sin conservante se producía bloqueo motor y sensitivo; tras la administración de 25 mg de ketamina racémica, con y sin conservante, el efecto anestésico apareció a los 50 segundos siendo su duración de unos 30 minutos y desapareció a los 45 minutos, afectando desde las dermatomas sacrocoxígeas hasta 3-5 dermatomas por encima del lugar de punción, y sin provocar depresión respiratoria y trastornos del comportamiento. La administración progresiva de 500 mg de ketamina produjo a algunos animales un nivel anestésico torácico alto o cervical bajo, manteniéndose la respiración espontánea aunque el cerdo estaba postrado, estos efectos revirtieron espontáneamente en unas horas⁴³.

Parece ser que el bloqueo motor que provoca la ketamina al ser administrada por vía subaracnoidea puede ser debido a varios factores: bloqueo de la conducción axonal²⁰, acción mediada por los receptores NMDA⁴² y efecto anestésico local^{40, 41}.

En 1984, Bion administró ketamina para cirugía traumatológica de extremidades inferiores en heridos de guerra, en un subgrupo de cinco pacientes administró dosis crecientes de ketamina (5, 10, 20, 40 y 50 mg de ketamina al 5%), y después administró la dosis óptima 50 mg diluidos en 3 ml de dextrosa al 5% más adrenalina (0,1 mg) a once pacientes; nueve pacientes tuvieron un bloqueo sensitivo adecuado con un nivel entre D2 (sólo un paciente) y D12 (media D10), dos pacientes tuvieron dolor. Los niveles sensitivos alcanzados fueron definidos y se fijaron a los 5 minutos con una duración aproximada de 45 minutos, el bloqueo motor duró más en el grupo de pacientes a los que se les administró adrenalina, la analgesia persistió durante 1-3 horas. No hubo alteraciones hemodinámicas ni respiratorias significativas. Nueve pacientes experimentaron mareos, alucinaciones y nistagmus entre 5 y 10 minutos tras la administración. Se llegó a la conclusión de que la ketamina por vía subaracnoidea puede proporcionar una analgesia de suficiente intensidad para permitir la cirugía, pero la aparición de efectos centrales y su corta duración puede limitar su uso³⁶.

En 1996 fue publicado un caso de un paciente asmático que fue sometido a una hemitiroidectomía y fue anestesiado con 100 mg de ketamina sin conservantes por vía subaracnoidea a través de un catéter insertado a nivel L2-L3. No hubo alteración de la función respiratoria y la analgesia duró tres horas, se evitó la manipulación de la vía aérea ⁴⁴.

En 1998 se publicó otro estudio sobre el uso de la ketamina subaracnoidea en pacientes sometidos a resección transuretral de próstata. Las dosis mayores, 0,7 mg/kg proporcionaron bloqueo motor y sensitivo. El bloqueo motor empezó a los 2-3 minutos y duró de 30-60 minutos, el nivel sensitivo alcanzado varió desde L1 a D7. A pesar del bloqueo la mitad de los pacientes precisaron anestesia general. El 30% presentaron efectos psicomiméticos. Los autores concluyeron que no era recomendable su uso como agente único ⁴⁵. Sin embargo la dilución del fármaco utilizada resultó ser una mezcla altamente hipobárica y de mucho volumen. Ambos factores pudieran explicar la elevada frecuencia de efectos psicomiméticos por migración rostral del fármaco.

1.5.2. Ketamina por vía epidural.

Aunque se ha publicado que la ketamina es capaz de interactuar con receptores opiáceos, su afinidad es 10^4 veces menor que la que tiene la morfina, siendo improbable que por vía epidural produzca analgesia en los receptores opiáceos. La dosis necesaria para producir analgesia efectiva en receptores opiáceos produce efectos sistémicos, incluyendo anestesia general. En general dosis menores de 30 mg no parecen producir analgesia satisfactoria en el postoperatorio; sin embargo, a veces se ha observado algún efecto en pacientes con dolor crónico potenciando el efecto de la morfina epidural.

En anestesia epidural caudal en niños, añadir 0,5 mg/kg de ketamina sin conservante a bupivacaína al 0,25% produjo una analgesia de mayor duración (12`5 h) que cuando la bupivacaína se combinó con $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ de clonidina (5`8 h de analgesia) o con $5 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ de adrenalina (3`2 h de analgesia), sin que presentaran retención urinaria o debilidad en las piernas de duración prolongada ².

En 1987 se estudió el efecto clínico y la farmacocinética de la ketamina por vía intravenosa y epidural, administrándose a nueve pacientes 5 mg/kg de ketamina

epidural, y se demostró una entrada rápida en la circulación sistémica desde el espacio epidural sin efectos cardiovasculares ⁴⁶.

En otro estudio se observó que la administración de dosis bajas de ketamina (4 mg) proporcionaba una analgesia postoperatoria satisfactoria durante unas cuatro horas sin ocasionar efectos secundarios ⁴⁷.

En un estudio randomizado y doble ciego Yanli y cols ⁴⁸, añadieron 25 mg de ketamina o suero salino a bupivacaina al 0,5% más adrenalina. No encontraron diferencias en los parámetros hemodinámicos, el tiempo de latencia disminuyó alrededor de ocho minutos y el nivel anestésico fue de 2 a 3 segmentos superior en el grupo de la ketamina, sin diferencias en el bloqueo motor ni en la duración de la analgesia, y sin reacciones adversas.

En pacientes obstétricas un estudio randomizado y doble ciego, evaluó la analgesia postoperatoria tras cesárea realizada con anestésicos locales por vía epidural. Se administró bupivacaina al 0,125% con suero salino o con 10 ó 30 mg de ketamina, mostrando un aumento de la duración de la analgesia en el grupo de 30 mg sin efectos secundarios. En el mismo estudio se administró a pacientes sometidas a una segunda cesárea electiva de 15 a 20 ml de lidocaína al 2% más suero salino o 20 mg de ketamina, y se demostró una disminución en el tiempo de latencia en el grupo de la ketamina, sin efectos secundarios ni alteración en la puntuación de Apgar. En un tercer estudio demostró un aumento en la calidad y duración de la analgesia tras la administración de bupivacaina al 0,125% más adrenalina bien con 10 mg de ketamina, bien con suero salino ⁴⁹. Los resultados obtenidos se podían explicar argumentando que la ketamina alivia el dolor en piel, músculo y hueso, mientras que los anestésicos locales alivian el dolor visceral.

En un estudio sobre el tratamiento del dolor postoperatorio tras cirugía de recambio articular se demostró que la administración epidural de dosis bajas de ketamina y morfina (10 y 0,5 mg respectivamente) produjo menos efectos adversos que la administración de ambos por separado, por lo que los autores concluyen que la ketamina por sí sola no es suficiente como analgésico epidural a esas dosis, pero potencia los efectos analgésicos de la morfina disminuyendo los efectos secundarios de ésta al permitir reducir su dosis ⁵⁰.

El uso de dosis bajas de ketamina por vía epidural o subaracnoidea para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio en animales y en humanos no está proscrito, pero se debe realizar con precaución y utilizando ketamina sin conservantes ⁵¹.

Algunos autores alegan que la neurotoxicidad de la mezcla racémica de la ketamina está demostrada y que la S-ketamina no debe ser utilizada por vía epidural para el tratamiento del dolor postoperatorio ⁵². Sin embargo todos los estudios de toxicidad directa de ketamina o S(+) ketamina apuntan a que el fármaco sin conservante carece de toxicidad en el SNC.

1.5.3. Ketamina y dolor crónico.

La ketamina se ha usado en el dolor neuropático de diversos orígenes, incluyendo el dolor por cáncer, pero hay que considerar los efectos adversos psíquicos y físicos en tratamientos prolongados y en general se ha restringido su uso para casos seleccionados y refractarios a tratamientos convencionales. También se ha utilizado en síndromes de dolor intenso de miembro fantasma y en el dolor postamputación por vía oral. En pacientes con cáncer en estadio terminal al administrar ketamina redujo la dosis de morfina intratecal ². En neuralgia por distrofia simpático refleja⁵³. En neuralgia postherpética severa⁵⁴.

Como hecho notable se ha comprobado que los antagonistas NMDA reducen las dosis de morfina intradural para aliviar el dolor oncológico y atenuan o impiden la aparición de tolerancia a la morfina^{55, 56}.

La ketamina también se ha utilizado para el tratamiento de síndromes de dolor lumbar y postlaminectomía^{57, 58}.

Se ha empleado tanto por vía subaracnoidea como epidural, intramuscular, intravenosa, subcutánea y oral. Se han usado dosis diversas por estas vías. Cuando se administró por vía subaracnoidea o epidural, permitió reducir las dosis de opiáceos y otros fármacos, con escasa incidencia de efectos adversos.

2. FENOL.

2.1. Historia.

A finales de 1930 y durante la década de 1940 se utilizaron soluciones oleosas de anestésicos locales para bloqueos nerviosos de larga duración; se creía que el aceite impedía la absorción de anestésico local y prolongaba su efecto. En 1943 se demostró que el benzilalcohol, un componente habitual de todas estas mezclas anestésicas, era el responsable de alteraciones neurológicas prolongadas ⁵⁹.

El fenol es bacteriostático a una dilución del 0,2%, bactericida en solución al 1% y fungicida en solución por encima del 1,3% y es soluble en agua en una relación de 1:15. Fue utilizado por primera vez por Doppler, en 1925, para tratar una enfermedad vascular periférica, tras la aplicación tópica de una solución al 7% en la arteria femoral, el flujo sanguíneo mejoró, posiblemente como resultado de la destrucción de las fibras perivasculares. Posteriormente, Putnam y Hampton, en 1936, lo utilizaron para la neurólisis del ganglio de Gasser ⁶⁰.

2.2. Mecanismo de acción.

El fenol se ha utilizado ampliamente como agente neurolítico. Su efecto inicial consiste en una coagulación proteica; es similar al alcohol en cuanto a su potencia y a la lesión no selectiva sobre el tejido nervioso. El fenol se distribuye ampliamente en el endoneuro; la autoradiografía del fenol marcado no indica su localización exacta. La inyección subaracnoidea de fenol al 5-8% produce una leve reacción meníngea, aunque concentraciones más elevadas pueden causar importantes fibrosis y engrosamiento aracnoideo. Los hallazgos histológicos tras la inyección de fenol son similares a los detectados tras la aplicación de alcohol etílico e incluyen degeneración de fibras de las columnas posteriores y de las raíces nerviosas posteriores. En la lesión por fenol son características la desmielinización segmentaria y la degeneración walleriana. La reacción neurotóxica específica está relacionada con la concentración de fenol y resulta en una degeneración walleriana secundaria a la exposición a dichas concentraciones.

Las ventajas relativas de los diferentes agentes neurolíticos es un tema controvertido, siendo el alcohol y el fenol los agentes utilizados con mayor frecuencia.

Aunque la inyección de alcohol es muy dolorosa, el dolor solo dura unos pocos segundos, hasta que se produce la neurólisis. En contraste, la inyección de fenol, habitualmente mezclado con suero fisiológico o glicerina es indolora. Los efectos neurolíticos del alcohol son más intensos, y el efecto del bloqueo puede evaluarse de inmediato. Sin embargo, el fenol tiene una acción difásica, comportándose a la vez como anestésico local y como agente neurolítico. Por lo tanto la extensión del bloqueo inmediatamente después del procedimiento podría reflejar el efecto como anestésico local en un grado mayor que el efecto neurolítico, con lo que pasadas las 24 horas siguientes revelarían una extensión inferior de bloqueo⁶⁰.

2.3. Principales usos en clínica.

El dolor crónico persistente de origen maligno puede exigir la destrucción nerviosa con agentes neurolíticos. La destrucción de un nervio periférico con estos agentes se considera cuando la esperanza de vida es corta y cuando el dolor crónico tiene un origen maligno⁶¹.

Cuatro tipos de bloqueo neurolítico (interpleural, plexo celiaco, plexo hipogástrico superior y ganglio impar) han sido indicados para tratar el dolor visceral oncológico. Numerosos estudios han documentado su eficacia al reducir la intensidad del dolor y el consumo de opiáceos⁶².

Como los agentes neurolíticos destruyen indiscriminadamente todos los elementos tisulares, es fundamental una colocación en el lugar exacto. Si se produce una difusión hacia los nervios del plexo somático de la extremidad o los nervios que controlan esfínteres, puede producirse una afectación motora evidente o una incontinencia. Por estos motivos, lo mejor es realizar bloqueos subaracnoideos neurolíticos en neoplasias que impliquen una distribución nerviosa craneal, o en tumores que afecten a los nervios somáticos que discurren entre plexos de extremidades. Para los nervios periféricos, se suele diluir fenol al 5-20% en suero fisiológico o agua. Para la inyección subaracnoidea de fenol, se mezcla con glicerina (que hace que su densidad sea superior a la del líquido cefalorraquídeo), utilizando una técnica hiperbárica. Como la glicerina es muy viscosa, para inyectarla se necesitan agujas de grueso calibre. El tratamiento de varios niveles segmentarios se consigue con más seguridad utilizando agujas a cada nivel, en lugar de inyectando un bolo mayor a un solo nivel⁶¹.

Se ha utilizado con éxito la inyección epidural de fenol al 5-10% en suero fisiológico en algunos tipos de dolor canceroso crónico. Es particularmente útil para dolores bilaterales, y no se asocia con bloqueos motores mayores. Se trata de un procedimiento neurolítico relativamente seguro, pero conlleva los riesgos de neuritis postinyección, difusión excesiva y colocación accidental subaracnoidea con posible parálisis catastrófica⁶¹. Han sido descritos casos de paraplejia transitoria o permanente tras la realización de bloqueo neurolítico del plexo celiaco en el tratamiento del dolor intratable del cáncer de páncreas⁶³.

Hasta mediados de los 70, los bloqueos neurolíticos eran la técnica de elección en las unidades de dolor. Sin embargo, este tipo de bloqueo no es inocuo ya que tiene múltiples efectos adversos, pudiendo producir graves mutilaciones e incluso la muerte. En manos expertas puede causar un 10% de complicaciones, siendo las más frecuentes: hiperestesia, debilidad motora, diseminación del neurolítico, retención e incontinencia de esfínteres, neuritis posneurólisis y anestesia dolorosa por un desequilibrio entre las fibras aferentes y eferentes⁶⁴. Se ha empleado en neurolisis del ganglio esfenopalatino en dolor oncológico de cabeza y cuello⁶⁵, ginecológico, colorrectal y genitourinario⁶⁶.

Desde el punto de vista clínico rara vez los bloqueos neurolíticos resuelven todos los problemas de dolor del enfermo canceroso terminal. Con frecuencia serán necesarias otras terapias de apoyo. De hecho, desde la llegada de preparados orales de morfina y de cuidados continuados del paciente canceroso, los bloqueos nerviosos neurodeconstructores probablemente sean menos necesarios y se utilicen menos⁶¹.

3. LIDOCAINA.

3.1. Generalidades.

Los anestésicos locales son moléculas de estructura aminoéster o aminoamida y cuando se aplican en concentración suficiente en su lugar de acción impiden la conducción de los impulsos eléctricos por las membranas del nervio y el músculo. Cuando se administran por vía sistémica, pueden alterarse las funciones del músculo cardiaco, esquelético y liso, así como la transmisión de los impulsos en los sistemas nerviosos central y periférico y en el interior del sistema conductor especializado del corazón. Los anestésicos locales pueden proporcionar analgesia en diversas partes del cuerpo mediante aplicación tópica, inyección en la proximidad de las terminaciones nerviosas periféricas y de los troncos nerviosos principales o mediante instilación en los espacios epidural o subaracnoideo ⁶⁷.

La lidocaína es un anestésico local del grupo amida, fue el primer derivado aminoamida introducido en la práctica clínica. Es comúnmente empleado por su rápido inicio de la acción, la moderada duración de la analgesia y la actividad anestésica tópica. Se dispone de soluciones comerciales al 0,5, 1, 1,5 y 2% aptas para la infiltración, bloqueo de nervios periféricos y la anestesia epidural. La combinación de lidocaína al 5% con o sin glucosa al 7,5% se emplea en la anestesia subaracnoidea cuando se desea una duración de 30 a 60 minutos. También se utiliza en forma de pomada (2,5 y 5%), supositorios (10%), preparados viscosos (2%) y aerosol (10%), en muchas técnicas de anestesia tópica ⁶⁸.

La duración del efecto de la lidocaína es de 1 a 3 horas en las diversas técnicas de anestesia regional, al añadir adrenalina su duración se prolonga de forma significativa. Además, la adrenalina disminuye la velocidad de absorción de la lidocaína, lo que determina una reducción significativa de los niveles plasmáticos y del potencial de producción de reacciones indeseables ⁶⁸.

La lidocaína se utiliza como antiarrítmico por vía intravenosa en pacientes con arritmias ventriculares. También se ha demostrado su utilidad como antiepiléptico y como analgésico intravenoso. La combinación de lidocaína intravenosa y depresores del sistema nerviosa central, se ha utilizado para proporcionar un estado equilibrado de analgesia y anestesia. Esta actividad analgésica sistémica de la lidocaína se debe, al

parecer, a una acción en el sistema nervioso central y no se relaciona con su efecto sobre los nervios periféricos ⁶⁸.

3.2. Propiedades fisicoquímicas.

La lidocaína es una amina terciaria unida a un anillo aromático por una cadena intermediaria. La amina terciaria es una base (aceptor de protones). La cadena contiene siempre una unión amida. El extremo amina terciaria es relativamente hidrofílico, sobretodo porque está parcialmente protonado y posee alguna carga positiva a pH fisiológico (la lidocaína está protonada al 65% a pH 7,4).

La tendencia a la protonación depende también de factores ambientales, como la temperatura y la fuerza iónica y del medio que rodea al fármaco. La membrana concentra la forma base del anestésico local diez veces más de lo que concentra los cationes protonados ⁶⁷.

Tres son los mecanismos involucrados en el movimiento de las moléculas de los anestésicos locales en el organismo: flujo en masa de la solución inyectada en la zona de administración, difusión a través de barreras acuosas y lipoproteicas y transporte vascular. La difusión es el mecanismo que depende más directamente de las propiedades fisicoquímicas del fármaco ⁶⁹.

El peso molecular es un determinante de la difusión. El de la lidocaína es 234 M. El coeficiente de difusión es inversamente proporcional a la raíz cuadrada del peso molecular, por lo que es de esperar que las diferencias entre los anestésicos locales no contribuyan de forma significativa en las diferencias de velocidad de difusión ⁶⁹.

El inicio de la acción anestésica máxima es difícil de predecir, ya que una velocidad de difusión más rápida queda compensada por una mayor capacidad de captación por parte de la membrana. Al favorecer la interacción con los componentes hidrófobos de los receptores, una liposolubilidad elevada aumentará la potencia y la duración del efecto ⁶⁹. La lidocaína es un anestésico local de duración y potencia intermedia y de inicio rápido.

Los anestésicos locales en solución están parcialmente en forma de base libre no ionizada y parcialmente como catión ionizado. La posición de equilibrio depende de la constante de disociación (K_a) del ácido conjugado y de la concentración local de iones hidrógeno. El pK_a es el logaritmo negativo de la constante de disociación en condiciones determinadas de temperatura y solvente, y es el pH al que la cantidad de fármaco ionizado y no ionizado es igual ⁶⁹. Los anestésicos locales con un pK_a cercano al pH fisiológico tendrán una concentración mayor de base no ionizada que puede pasar a través de la membrana de la célula nerviosa, y el inicio será más rápido. El pK_a de la lidocaína es 7,8, por lo que es de inicio rápido. La lidocaína tiene una fijación a proteínas de un 64,3% (el resto de amidas de 55 a 95,6%) ⁶⁸.

3.3. Mecanismos de acción.

Se ha producido un largo debate sobre la forma de anestésico local que es realmente responsable de evitar la propagación del impulso. Las primeras observaciones mostraban que las soluciones alcalinas de los anestésicos locales bloqueaban de forma más eficaz la conducción nerviosa. En el nervio sin vaina y en el axón único aislado, la velocidad de inhibición por los anestésicos amínicos terciarios era también superior a pH alcalino que a pH neutro externo. De estas observaciones se concluyó que bien la base neutra en la solución externa es la especie activa o bien la penetración y el transporte en la membrana, muy favorecidas por las formas básicas sobre las catiónicas, son esenciales para la acción bloqueadora de los canales. La segunda posibilidad es la explicación de la aceleración de la velocidad en medios alcalinos ⁶⁷.

En presencia de los anestésicos locales, es menos probable que los canales de Na^+ se abran en respuesta al estímulo de una despolarización, la corriente de Na^+ resultante disminuye y cuando las concentraciones de anestésico son suficientemente elevadas, se bloquean suficientes canales para evitar la generación de impulsos ⁷⁰.

Las soluciones de anestésico local se depositan cerca del nervio y penetran en la vaina, impregnan las membranas del axón y se equilibran allí y en el axoplasma. Los anestésicos locales en solución existen en forma iónica (ácida y más hidrosoluble, la que difunde más fácilmente a través de la membrana lipídica hacia la célula, donde una proporción de fármaco se vuelve a ionizar), y no-iónica (básica y más soluble en lípidos, la que penetra en el canal de Na^+ desde el interior celular). El acceso del anestésico

local al sitio de unión puede hacerse por varias vías, pero la más importante es la aproximación hidrofóbica desde el interior de la membrana axonal. Las velocidades clínicamente observadas de comienzo y de recuperación del bloqueo están regidas por la difusión, relativamente lenta, de las moléculas anestésicas locales dentro y fuera del nervio, no por su unión y disociación mucho más rápidas a los canales de iones ⁷¹.

La administración conjunta de un anestésico local y de un opiáceo por vía subaracnoidea y epidural para el tratamiento del dolor postoperatorio, ha permitido la reducción de la dosis de opiáceos necesarias y por lo tanto de sus efectos secundarios. Como mecanismos de esta interacción se ha sugerido: cambios en la farmacocinética de los opiáceos producidos por los anestésicos locales, potenciación del efecto inhibitor de los opioides sobre la liberación de neurotransmisores en la modulación de sistemas de segundos mensajeros como la adenilciclasa, una acción sobre los canales de calcio voltaje-sensitivos o una acción directa de los anestésicos locales sobre los receptores opioides. La interacción clínica entre los anestésicos locales y los opiáceos puede ocurrir como una combinación de la reducción de la conducción axonal y de la neurotransmisión en la médula espinal, siendo improbable que exista interacción a nivel celular ⁷².

Los anestésicos locales poseen propiedades antiinflamatorias. Los mecanismos fundamentales están poco definidos, los efectos sobre los polimorfonucleares y la liberación de radicales libres, al igual que la migración al lugar de acción, parecen ser los más importantes. Las concentraciones requeridas para conseguir estos efectos sobre las células inflamatorias in vitro son mayores que in vivo. Podría ser útil el uso de los anestésicos locales para modular la respuesta inflamatoria excesiva. En los pacientes a los que no se puede administrar anestésico local por vía epidural, la infusión intravenosa de anestésico local podría ser considerada para modular la respuesta inflamatoria postoperatoria ⁷³.

3.4. Usos clínicos de los anestésicos locales.

Los anestésicos locales también tienen otros efectos, que los hace útiles en diversas situaciones:

-efectos antinociceptivos (por bloqueo de los canales de Na^+ , de las corrientes de K^+ , de los receptores muscarínicos presinápticos y de los receptores dopaminérgicos).

-efectos antiarrítmicos (por bloqueo de los canales de Na^+ cardiacos).

-efectos en la cicatrización de las heridas (retraso por reducción de la síntesis de mucopolisacáridos-colágeno, reducción en el reclutamiento y respuesta metabólica de los polimorfonucleares, sin afectar su viabilidad).

-efectos antitrombóticos (reducción de la trombosis venosa profunda y de la agregación plaquetaria).

-efectos sobre la función del sistema nervioso central (inhibición del receptor nicotínico postsináptico de la acetilcolina, de los canales presinápticos de calcio en la médula espinal, aumento de las concentraciones sinápticas de la dopamina, aumento de la neurotransmisión gabaérgica, inhibición de los receptores opiáceos, alfa-adrenérgicos, muscarínicos e inhibición de la unión de la sustancia P al receptor NK-1).

-protección frente a la lesión cerebral por hipoxia.

-atenuación de la hiperreactividad bronquial ⁷³.

3.5. Síndrome de *cauda equina* y síndrome de irritación radicular transitoria.

Aunque los anestésicos locales generalmente se envasan e inyectan a concentraciones muy por encima de sus límites fisiológicamente eficaces, en el proceso de administración suelen diluirse suficientemente para que no se produzca ningún daño.

Los anestésicos locales hiperbáricos, especialmente la lidocaína, han sido usados durante muchos años debido a su corta duración de acción y a la seguridad del procedimiento ⁷⁴. No se habían atribuido complicaciones graves hasta la década de los

noventa, pero actualmente su administración subaracnoidea es materia de controversia tras haber sido implicada en algunos casos de neuropatía.

Las complicaciones neurológicas permanentes después de una anestesia subaracnoidea son poco frecuentes, pero las consecuencias pueden ser desastrosas ^{75, 76}. La lidocaína al 5% hiperbara ha sido implicada en el síndrome de *cauda equina* por su posible efecto neurotóxico directo ⁷⁵. La incidencia de daño neurológico permanente tras lidocaína al 5% se considera aproximadamente de 1: 10⁵ ⁷⁷.

El síndrome de cauda equina es una complicación muy poco frecuente, es consecuencia de una lesión de las raíces nerviosas sacras que se caracteriza por pérdida de la sensibilidad perineal, debilidad motora de los miembros inferiores y varios grados de incontinencia urinaria y fecal ^{75, 78, 79}. Las posibles causas son el traumatismo directo o indirecto, isquemia de la médula espinal, infección, compresión de la cola de caballo, contaminación del anestésico local, posición quirúrgica y neurotoxicidad directa del anestésico local ^{75, 76}. La lidocaína al 5% hiperbara ha sido el anestésico local más implicado en su producción⁷⁵. Estudios en animales demuestran que los anestésicos locales son capaces de producir cambios funcionales y estructurales de larga duración cuando se administran en dosis y concentraciones muy altas ⁷⁹.

El síndrome de *cauda equina* también se ha relacionado con el uso de microcatéteres y la anestesia espinal continua ^{79, 80}. En estos casos podría deberse a la distribución no uniforme del anestésico local dentro del líquido cefalorraquídeo por la lenta velocidad de inyección provocada por la gran resistencia que ofrece el microcateter ^{79, 81}, las raíces nerviosas estarían expuestas a dosis neurotóxicas de lidocaína suficientes para producir lesiones irreversibles ⁷⁸. Se ha observado, en especímenes anatómicos, que las raíces nerviosas están envueltas por una especie de “fundas aracnoideas” que forman compartimentos anatómicos que pueden permitir que los anestésicos locales se acumulen ocasionando altas concentraciones y un inadecuado nivel anestésico ⁷⁸.

El síndrome de irritación radicular transitoria consiste en un dolor bilateral y simétrico en la espalda o nalgas, o dolor irradiado a las extremidades (dermatomas L5 y S1), después de la recuperación completa de una anestesia ⁸⁰. Han sido implicados la mayoría de los anestésicos locales. La mayor incidencia ha sido recogida tras inyección de lidocaína subaracnoidea para cirugía en posición de litotomía ⁸² y la posición de la artroscopia ⁸⁴.

Para diagnosticar el síndrome de irritación radicular transitorio algunos autores consideran que tiene que haber al menos dolor de espalda y distribución bilateral del dolor ⁸⁴, mientras que otros aceptan disestesia sin dolor ⁸⁵ o distribución unilateral de los síntomas ⁸⁰.

La incidencia de este síndrome varía del 4 al 37%, dependiendo sobretodo de la posición quirúrgica ⁸⁵. En un estudio prospectivo y multicéntrico de 1863 pacientes, la frecuencia fue del 11,9% y de entre los pacientes intervenidos en posición de litotomía fue de 19,6% ⁸⁷.

El agente anestésico implicado más frecuentemente es la lidocaína, su incidencia es superior a la bupivacaína hiperbárica al 0,5% y al 0,75% ^{74, 84, 86}. No hay diferencias entre la lidocaína y la mepivacaína ⁸⁴ y no están claras las diferencias entre la lidocaína y la prilocaína, ya que no se han encontrado diferencias a igual concentración en algunos estudios ^{82, 85} y en otros sí, destacando una mayor incidencia incluso con la lidocaína al 2% respecto a la prilocaína⁸⁷. Otros autores no han encontrado diferencias entre las distintas concentraciones de lidocaína ^{80, 88}.

El síndrome de irritación radicular transitoria ha sido descrito en todas las posiciones, pero su incidencia es mayor en posición de litotomía quizás por el estiramiento de los nervios lumbosacros con posible compromiso de la perfusión neural y aumento de la vulnerabilidad a los efectos de la lidocaína ⁸⁹, aunque en algunos estudios no ha podido demostrarse una incidencia superior ⁷⁴.

Otro factor que podría estar relacionado es la movilización precoz, durante la punción dural la aguja produce un hematoma en el espacio subdural, la movilización podría hacer que la sangre descendiera en el canal espinal antes de coagularse y provocaría hemólisis y liberación de componentes que podrían irritar las raíces nerviosas ⁹⁰. Otros estudios no han encontrado relación con la movilización precoz, sugiriendo que el anestésico local es por sí mismo la causa del síndrome de irritación radicular transitoria ⁷⁴.

Los factores que no influyen en la aparición del síndrome de irritación radicular transitoria son: el sexo, la edad, la raza, la historia de lumbalgia, condiciones neurológicas preexistentes, el tipo y tamaño de aguja, la posición durante la inyección, el abordaje, el espacio de inyección, la dirección de la inyección, la dosis total de

lidocaína, la administración intradural de adrenalina, fentanilo, morfina y dextrosa, la dificultad técnica, parestesias en el momento de la punción, la tinción hemática del líquido cefalorraquídeo, la altura del bloqueo, la hipotensión arterial y la administración intravenosa de vasopresores ⁸⁶.

Los síntomas son bien tolerados por los pacientes la mayoría de las veces y se resuelve en unas 72 horas aproximadamente ⁸⁶. Sin embargo, puede presentarse como un dolor quemante o eléctrico con hipersensibilidad o disminución de la sensibilidad, que mejora con tratamiento antidepresivo o anticonvulsivante ⁹¹. Los estudios neurofisiológicos (test de conducción nerviosa, electromiograma y potenciales somatosensoriales evocados) son normales, al día siguiente de la cirugía y 4-6 semanas después ⁹².

Estudios realizados en conejos demuestran que la lidocaína y la tetracaína administradas por vía subaracnoidea, preparadas a altas concentraciones pueden producir lesiones neurológicas irreversibles y cambios histológicos ⁹³. Las posibles causas del daño neurológico son: la toxicidad del anestésico local, el traumatismo producido por la aguja, la isquemia neural secundaria al estiramiento del nervio ciático, la posición del paciente o acumulación del anestésico local debida al uso de agujas de punta de lápiz de pequeño calibre ⁸⁰. Para algunos autores la etiología de este síndrome todavía no está clara ⁸⁹.

La problemática que se plantea consiste en que no hay consenso sobre la conveniencia del uso de lidocaína por vía subaracnoidea y que no se dispone de otro anestésico con sus características farmacológicas, por lo que parecería más práctico encaminar los pasos a identificar el anestésico de corta duración ideal para sustituirla, tal vez, recuperando fármacos que cayeron en desuso después de la popularidad adquirida por la lidocaína ⁸³.

3.6. Anestesia subaracnoidea.

Los anestésicos locales subaracnoideos ejercen su bloqueo sensitivo a nivel de la médula espinal. Aunque la médula espinal termina en el borde inferior de L1 en los adultos, la membrana subaracnoidea continúa hasta S2 ⁹⁴.

Los efectos fisiológicos más importantes son los que afectan al sistema cardiovascular. Esta respuesta está mediada por los efectos combinados de la desnervación autonómica y en los bloqueos más altos por la intervención del nervio vago. En el bloqueo simpático parcial se produce un incremento de la actividad simpática en las áreas no bloqueadas, una vasoconstricción que tiende a compensar la vasodilatación producida en las zonas de desnervación simpática ⁹⁵.

La desnervación simpática produce vasodilatación arterial y arteriolar, las resistencias venosas sistémicas solo descienden alrededor del 15-18% en individuos sanos, y siempre que el gasto cardiaco se mantenga estable, la presión arterial media disminuirá en el mismo porcentaje. Las venas y vénulas pueden experimentar vasodilatación máxima. La precarga depende de la posición del paciente durante la anestesia subaracnoidea. El gasto cardiaco permanece inalterado en los individuos normovolémicos en posición en Trendelemburg, en cambio en la posición contraria, al disminuir el retorno venoso, disminuye el gasto cardiaco. La frecuencia cardiaca suele disminuir en ausencia de medicación activa frente al sistema vegetativo. La bradicardia se debe al bloqueo de las fibras preganglionares aceleradoras cardiacas en los bloqueos altos (D1-D4) y a los descensos de la presión en la aurícula derecha ⁹⁵.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

1. Hipótesis.

Hay publicados numerosos estudios sobre la ketamina administrada por vía subaracnoidea en animales de experimentación y en humanos, sin embargo los datos sobre la neurotoxicidad que produce son controvertidos.

La hipótesis de trabajo se basa en demostrar que la S(+)*K* y la RSK administradas por vía subaracnoidea en conejos producen bloqueo motor y sensitivo y tienen escasa toxicidad neurológica.

2. Objetivo general.

Valorar si la S(+)*K* y la RSK administradas por vía subaracnoidea son una alternativa razonable a la administración de anestésicos locales por su escasa neurotoxicidad y capacidad de producir bloqueo sensitivo y motor.

3. Objetivos concretos.

3.1 Evaluar el grado, el tiempo de inicio y la duración del bloqueo sensitivo y motor en conejos, tras la administración de S(+)-K y RSK por vía subaracnoidea.

3.2 Valorar el grado de neurotoxicidad mediante el estudio anatomopatológico de la médula espinal lumbar y torácica.

III. MATERIAL Y MÉTODOS.

El estudio experimental se realizó en el Centro de Investigación del Hospital General Universitario de Valencia, tras el consentimiento de la Comisión de Investigación de dicho hospital, y siguiendo las normas establecidas por la reunión de Helsinki ⁹⁶ y la Sociedad Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) ⁹⁷ en relación con las condiciones éticas para la utilización de animales de experimentación.

1. Material.

60 conejos blancos de raza New Zealand machos de entre 2-3 Kg de peso.

1.1. Fármacos:

S(+)-Ketamina: isómero levógiro del clorhidrato de ketamina.

RS-Ketamina: clorhidrato de ketamina, mezcla racémica.

Lidocaína 2%. B Braun. Barcelona.

Lidocaína 5%. B Braun. Barcelona.

Suero fisiológico 0,9%.

Fenol 8%: disolución de fenol al 8% en suero fisiológico; preparación extemporánea.

Tiopental sódico 1g. (B Braun. Barcelona).

Formaldehído al 10%.

Todos los fármacos se diluyeron en agua destilada para alcanzar la concentración calculada.

RS-Ketamina fue proporcionada por Parke-Davis, (Ann Arbor. Michigan. EEUU).

S(+)-Ketamina fue proporcionada por la Dra. U. Brünnmuller. (Pfizer- Parke-Davis, Friburgo, Alemania).

Las tinciones empleadas para el estudio anatomopatológico fueron:

Hematoxilina de Harris.

Alcohol etílico.

Alumbre de amonio o potasio.

Agua destilada.

Oxido rojo de mercurio.

Ácido acético glacial.

Agua acética 1%.

Alcohol clorhídrico.

Bicarbonato de sodio.

Eosina.

Luxol Fast Blue (Técnica modificada de Kluver & Barrera, 1953, Finge et al. 1969)

Metanol.

Ácido clorhídrico.

Carbonato de litio.

R rojo neutro al 1%.

Entellan.

1.2. Material especial y monitores:

Agujas aisladas Stimuplex D 22 g. (B Braun Melsungen. Alemania). Aguja de bisel 45° para la anestesia de plexos con tubo extensor de inyección y cable de conexión para el neuroestimulador.

Neuroestimulador Stimuplex DIG (B Braun Melsungen. Alemania) (características 0,1-0,7 mA y 1-2 Hz)

Tijeras

Laminotomo

Costotomo

Pinzas con y sin dientes

1.3. Material fungible:

Jeringuillas de insulina 1 ml. (Becton Dickinson. Madrid)

Jeringuillas de 5 ml. (Becton Dickinson. Madrid)

Agujas 22 G, 2,5 cm. Microlance (Becton Dickinson. Madrid)

Bisturí nº 15 y nº 23.

Gasas estériles.

Guantes de latex estériles.

1.4. Programas informáticos:

Procesador de textos Word (Microsoft, Office 2000. EEUU).

Programa estadístico SPSS versión 9.0 (SPSS Inc. EEUU).

Búsqueda bibliográfica con PubMed en Medline y búsqueda manual en las referencias de los artículos hallados. Palabras clave: Ketamine, phenol, lidocaine, NMDA-antagonist, pain, pain therapy, toxicity, neurotoxicity. Búsqueda del periodo 1966-2003. Restricción de idiomas; inglés, francés, alemán, español, italiano. Selección de las referencias apropiadas.

Programa Power Point para realización de diapositivas (Microsoft Office 2000. USA).

Base de datos en Microsoft Access (Microsoft Office 2000).

2. Métodos.

El estudio fue planteado desde el punto de vista clínico e histopatológico aleatorizado y doble ciego. La solución a inyectar era preparada por un investigador que no participaba en la recogida de datos. El anatomopatólogo que estudiaba las muestras desconocía el fármaco inyectado puesto que ésta llegaba numerada mediante un código.

Los 60 conejos se distribuyeron en 6 grupos según el fármaco administrado por vía subaracnoidea.

Grupos farmacológicos: S+K 2 mg.kg⁻¹; RSK 4 mg.kg⁻¹; L2% 1,5 mg.kg⁻¹; L5% 4 mg.kg⁻¹; SF 0,2 ml; F8% 6 mg.kg⁻¹.

Los fármacos se diluyeron con agua destilada para alcanzar las dosis establecidas, administrándose un volumen de 0,2 ml.

La técnica de detección del espacio subaracnoideo se basó en la descrita por Ready y colaboradores⁹⁸ modificada. El conejo blanco adulto tiene 7 vértebras cervicales, 12 torácicas y 7 lumbares⁹⁹ (Ver anexo 1). Mientras un ayudante sujetaba al conejo, produciendo dorsiflexión del raquis, se palpaba la unión sacro ilíaca identificándose la prominencia espinosa que corresponde a la primera vértebra sacra. En el conejo existe una membrana intervertebral o lámina fibrosa entre L₆-S₁ y L₅-L₆, láminas que se consideran el lugar idóneo para las punciones epidurales y subaracnoideas. Se insertaba en el tejido subcutáneo la aguja Stimuplex unos 0,5 cm lateral a la línea media de la columna lumbosacra en dirección cefálica y medial, con un ángulo de aproximadamente 30-45° respecto al plano cutáneo, hasta notar bien contacto óseo o bien sensación de paso del ligamento intervertebral. La aguja conectada al neuroestimulador (0,2 mAmp, 1Hz y 300 msec), debía producir una contracción en flexión bilateral de las patas traseras del conejo que indicaba la localización del espacio subaracnoideo en la línea media, para considerarla adecuada.

Tras lo anterior se inyectaba 0,2 ml del fármaco a evaluar.

2.1. Valoración clínica.

A continuación se procedía a la valoración de los efectos clínicos (valoración sensitivomotora) inmediatos, a los 5 y 30 min y se observaba a los animales hasta la desaparición de dichos efectos. Posteriormente se realizaba una evaluación a las 48 horas.

Previamente se había explorado a los conejos para detectar trastornos sensitivomotores y otras alteraciones en condiciones basales.

La evaluación motora consistió en la valoración de la capacidad para saltar y/o deambular y en la evaluación del reflejo de separación de los dedos de las patas que se produce cuando se eleva bruscamente al conejo del suelo (*toe spread*).

La evaluación sensitiva, consistió en el estudio de la sensibilidad cutánea mediante pinchazo único en las patas traseras, que ocasionaba una contracción cutánea (*skin twitch*).

La valoración adjudicada a cada uno de los tres ítems fue:

0= respuesta normal.

1= respuesta disminuida frente a la normalidad.

2= respuesta ausente.

La mayor puntuación posible era de 6, que significaba parálisis total.

En la hoja de recogida de datos (ver anexo 2) anotábamos la fecha en la que se realizaba la técnica, se le daba un número a cada conejo por orden de realización y el fármaco administrado por vía subaracnoidea. Posteriormente a la inyección de fármaco, se rellenaba la tabla de valoración neurológica clínica (salto, separación dedos y sensibilidad cutánea) inmediata, a los 5 min, a los 30 min y hasta la desaparición de los efectos. A las 48 h se anotaba si la valoración neurológica era normal o anormal.

2.2. Extracción medular.

A los 7 días los conejos eran sacrificados mediante la administración de una sobredosis de 300 mg de tiopental sódico intraperitoneal. Inmediatamente se procedía a la disección y extracción de un bloque de las vértebras en el nivel de la punción (vértebras lumbares y primeras sacras) y otro bloque a nivel de las vértebras torácicas superiores

Seguidamente se procedía a su inclusión en formaldehído al 10% durante 7 días. Al séptimo día se realizaba una laminectomía de ambos bloques. Se identificaba la duramadre y se procedía a la extracción de la médula espinal y de las raíces para su posterior estudio histopatológico. En cada animal, de cada segmento (lumbar y torácico) se realizaron 10 cortes de 1µm que fueron estudiados mediante microscopio óptico (Kar/Zeiss. Jena. Alemania).

2.3 Tinciones.

Para estudiar los especímenes histológicos se utilizaban las tinciones hematoxilina-eosina que valora las estructuras celulares medulares y luxol fast blue que valora las vainas de mielina¹⁰⁰.

HEMATOXILINA-EOSINA:

Reactivos:

-Hematoxilina de Harris:

Se preparaban dos soluciones: A) Disolución de 5gr de hematoxilina en 50 ml de alcohol etílico. B) Disolución de 100 gr de alumbre de amonio o potasio en 950 ml de agua destilada.

Se ponía a hervir la solución B y añadía bajo agitación constante la solución A disuelta. Volver a hervir. Retirar del fuego y añadir 2,5 gr de óxido rojo de mercurio bajo agitación constante. Se dejaba enfriar y añadía 40 ml de ácido acético glacial.

-Eosina:

Disolución de 1 gr de eosina en 100 ml de agua acética al 1%.

Técnica:

- 1.- Desparafinar, hidratar.
- 2.- Teñir con hematoxilina 3 minutos.
- 3.- Lavar en agua corriente y diferenciar con alcohol clorhídrico 1%.
- 4.- Neutralizar con bicarbonato de sodio o carbonato de litio al 1%.
- 5.- Lavar varios minutos en agua corriente.
- 6.- Teñir 2 minutos con la solución de eosina.
- 7.- Lavar en agua corriente, destilada.
- 8.- Deshidratar, aclarar con xileno y cubrir con entellan.

Resultados:

Los núcleos adquirirán una coloración azul y las estructuras restantes una coloración roja más o menos intensa.

LUXOL FAST BLUE (Técnica modificada de Kluver y Barrera, 1953).

Soluciones:

- A) Luxol fast blue MSB 0,1 gr. Metanol 100 ml. Acido clorhídrico 1,5 M 0,8 ml. Mezclar y filtrar. Si aparece un fino precipitado, refiltrar con papel menos poroso.
- B) Carbonato de litio 0,05% (puede utilizarse una solución saturada al 1/20).
- C) Rojo neutro al 1% (solución de rojo neutro nuclear 0,5 gr en sulfato de aluminio al 1%). Se debe calentar hasta ebullición y dejar enfriar. Filtrar antes de usar.

Técnica:

- 1.- Desparafinar e hidratar.
- 2.- Teñir con la solución de luxol, filtrada, durante 60 minutos a temperatura ambiente.
- 3.- Lavar en agua corriente.

- 4.- Diferenciar en el carbonato de litio (hasta que el fondo aparezca claro).
- 5.- Lavar en agua corriente, lavar en agua destilada.
- 6.- Teñir con rojo neutro 5 minutos.
- 7.- Lavar en agua.
- 8.-Deshidratar con alcoholes, aclarar con xileno y cubrir con entellan.

Resultados:

Los eritrocitos aparecerán teñidos de rosa a púrpura. La mielina se tiñe de color azul. Los núcleos y la sustancia gris se tiñen de rojo, mientras que el fondo aparece incoloro.

2.4. Criterios de evaluación histopatológicos.

Las lesiones fueron valoradas en los cortes histológicos tanto en la porción correspondiente a la sustancia blanca como a la sustancia gris.

En la sustancia blanca se evaluaron sus componentes celulares, astrocitos y oligodendroglía y las vainas de mielina. En la sustancia gris se evaluaron sus componentes celulares oligodendroglía, astrogía y las neuronas.

Sustancia blanca. Mielina

Se realizó una valoración subjetiva de la estructura de la mielina. No se consideraron alteraciones en el tercio superficial puesto que podrían ser artefactos secundarios a la técnica de fijación, tiempo de extracción de la muestra u otros.

Valor 0: Valor que corresponde a la normalidad. La mielina mantiene su estructura, se observa la estructura axónica en el centro, no hay alteraciones llamativas.

Valor 1: Valor que corresponde a una vacuolización de la mielina. Las fibras aparecen dilatadas y la capa de mielina está desestructurada. La lesión afecta a 2/3 de la profundidad de la sustancia blanca. Se valora en este grupo las alteraciones severas de la mielina pero con extensión superficial.

Valor 2: Corresponde a una lesión intensa de la mielina. Se caracteriza por la vacuolización, rotura y confluencia de las lesiones vacuolares. La lesión afecta a 2/3 de la sustancia blanca. Esta alteración se suele asociar con otras alteraciones celulares, astrocitos, oligodendroglia.

Valor 3: Lesión severa de la mielina. A las alteraciones vacuolares se asocian alteraciones como la degeneración granular y alteraciones celulares en la sustancia blanca. Se engloban en este grupo alteraciones de la mielina severas cuando afectan a toda la profundidad de la sustancia blanca.

Sustancia gris. Neuronas

Las lesiones neuronales son valoradas sobre las grandes neuronas del asta anterior. La lesión se considera cuando afecta a 1/3 o más de las grandes neuronas.

Valor 0: Valor que corresponde a la normalidad. Las neuronas mantienen el núcleo redondeado, regular con nucleolo homogéneo y distribución fina de la cromatina.

Valor 1: Valor que corresponde a una lesión neuronal de carácter reactivo, con alteración de la distribución de la cromatina, que forma grupos y dejando espacios citoplásmicos libres (no ocupados por lipofuchina).

Valor 2: Lesión neuronal caracterizada por una importante alteración en la distribución en la cromatina, evidenciándose una cromatolisis central marcada. Aisladamente se observan neuronas con signos de cariorrexis (rotura nuclear) y citolisis.

Valor 3: Lesión severa caracterizada por la lisis neuronal.

Sustancia blanca y sustancia gris. Oligodendroglía.

La valoración aislada de la oligodendroglía se realizó preferentemente en la sustancia gris. Se valoró la hiperplasia (aumento en el número) o la satelitosis. Las alteraciones de

la oligodendroglía en la sustancia blanca se valoraron preferentemente junto con las alteraciones de la mielina (grado 2).

Valor 0: Valor que corresponde a la normalidad. La oligodendroglía muestra el núcleo redondeado, pequeño e hiperocrómico. No se evidencia el citoplasma o se observa como un pequeño halo citoplásmico. No se valoran las formas oligodendrogliales intermedias.

Valor 1: Valor que corresponde a un aumento discreto de la oligodendroglía perineuronal, en número de 2/3 de células. La lesión afecta a 1/3 de las grandes neuronas.

Valor 2: Valor que corresponde a un aumento de la oligodendroglía perineuronal en un número 2/3 o más de células. Se acompaña de un aumento difuso de la oligodendroglía en el espacio interneuronal.

Valor 3: Aumento importante de la oligodendroglía. Se asocia con neuronolisis. La oligodendroglía forma acúmulos de más de tres células alrededor de neuronas o en pequeños grupos. Se acompaña de un aumento difuso de la oligodendroglía (cuantitativo).

Astroцитos

Las lesiones de los astroцитos se valoraron preferentemente en las células de la sustancia gris. Se valoró la hiperplasia (aumento en el número) o la hipertrofia (aumento en el tamaño). Las alteraciones en la sustancia blanca se valoraron junto con las alteraciones de la mielina (grado 2).

Valor 0: Valor que corresponde a la normalidad. Los astroцитos mantienen el núcleo redondeado, regular, con distribución fina de la cromatina. El citoplasma no está definido.

Valor 1: Valor que corresponde a una hipertrofia discreta de los astroцитos. El núcleo es de forma regular. La cromatina aparece distribuida sobre la carioteca. El citoplasma muestra eosinofilia perinuclear.

Valor 2: Valor que corresponde a una hipertrofia e hiperplasia de los astrocitos. Hay un aumento del número de células. El núcleo es irregular, muestra nucleolo o presenta lateralización completa de la cromatina dejando el centro claro. El citoplasma es eosinófilo destacando las prolongaciones celulares.

Valor 3: Valor que expresa una hipertrofia e hiperplasia severas. Se asocia con otras alteraciones celulares neuronales severas (necrosis).

3. Análisis estadístico.

El tamaño muestral adecuado se consideró a partir de estudios previos¹⁰¹⁻¹⁰⁴.

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa informático SPSS versión 9.0 (SPSS Inc USA).

Los datos se tabularon en una base de datos creada al efecto en Acces (Microsoft Office 2000). Se analizaron en SPSS mediante el test de Kruskal-Wellis para variables no paramétricas y la prueba de la Tau-b de Kendall. Los resultados fueron considerados significativos cuando $p < 0,05$.

IV. RESULTADOS.

1. Resultados clínicos.

Desde el punto de vista de la evaluación clínica se observaron diferencias significativas entre el grupo SF (control negativo) con el resto de grupos (Tabla 1). En los parámetros estudiados (bloqueo sensitivo, alteración de la marcha y separación de los dedos) en el grupo de conejos a los que se inyectó SF no se observaron alteraciones. En el resto de grupos se observó afectación en dichos parámetros clínicos con diferencias significativas al compararlos con el grupo SF (Tabla 1. $P < 0,05$). Se objetivó parálisis de las patas traseras en todos los animales de los grupos S(+K), RSK, L2%, L5% y F8%.

En la tabla 1 figura el sumatorio de los tres parámetros evaluados (bloqueo sensitivo, bloqueo de separación de dedos de las patas posteriores y alteración de la marcha), los tres resultaron afectados en intensidad por igual.

En la evaluación realizada a los 30 minutos hubo diferencias significativas entre los grupos SF, S+K y RSK en los que había desaparecido tanto el bloqueo motor como el bloqueo sensitivo, cuando se comparaban con los grupos L5% y F8% en los que persistía un bloqueo algo más intenso. El grupo L2% produjo bloqueo incompleto en algunos animales y recuperación rápida.

En la evaluación llevada a cabo 48 horas después de la inyección, mostró parálisis irreversible sólo en los animales correspondientes al grupo F8%. Por ello, los animales

de este grupo fueron sacrificados antes que los demás, a las 48 horas, por motivos éticos. La parálisis con anestesia produce trastornos tróficos y lesiones cutáneas en las partes afectadas.

Tabla 1.

Parámetros clínicos de evaluación sensitiva y del bloqueo motor en conejos según el grupo farmacológico. Se muestra el valor total (suma de bloqueo sensitivo, bloqueo de apertura de dedos y alteración de la marcha). Máxima puntuación 6 (bloqueo total).

	Min 0 Total	Min 5 Total	Min 30 total
SF	0	0*	0
S+K	0	3,3 ± 2,1	0,2 ± 0,4
RSK	0	4,7 ± 2,0	0,3 ± 1,0
L2%	0	3,7 ± 2,2	0,2 ± 0,6
L5%	0	5,3 ± 1,8	2,2 ± 1,6#
F8%	0	3,1 ± 2,5	2,5 ± 2,5#

*P < 0,05 SF vs resto; #P < 0,05 L5%, F8% vs resto.

SF: Suero fisiológico. S+K: isómero levógiro de ketamina. RSK: Mezcla racémica de ketamina sin conservantes. L2%: Lidocaína 2%. L5%: Lidocaína 5%.F8%: Fenol 8%.

2. Resultados de la evaluación histopatológica.

La evaluación histopatológica no mostró diferencias entre los resultados de las muestras obtenidas de los cortes a nivel lumbar cuando se compararon con los cortes histológicos realizados a nivel de la médula torácica.

Todas las estructuras histológicas estudiadas de las muestras de los conejos pertenecientes a los grupos S+K, RSK, L2% y L5% mostraron diferencias significativa cuando fueron comparadas con los grupos control negativo (SF) y grupo control positivo (F8%) (Tabla 2a y 2b).

Las lesiones en las vainas de mielina oscilaron alrededor del valor 2-3 de severidad ($2,7 \pm 0,5$) en el grupo F8% (tabla 2a) ($P < 0,05$ frente al resto de grupos) siendo las lesiones más graves observadas. El orden de magnitud fue $F8\% > L5\% > S+K > L2\% > RSK > SF$.

Las lesiones neuronales se cuantificaron con valor $2,2 \pm 0,4$ en el grupo F8%, siendo significativamente diferentes del resto de grupos (tabla 2b) ($P < 0,05$). El orden de magnitud fue $F8\% > L5\% > S+K > RSK = L2\% > SF$.

Las lesiones observadas en la oligodendroglía de la sustancia gris fueron cuantificadas con valor $2,0 \pm 0,0$ en el grupo F8% ($P < 0,05$ frente al resto de grupos). El orden de magnitud fue $F8\% > L5\% > L2\% > S+K > RSK > SF$.

Las lesiones observadas en los astrocitos de la sustancia gris fueron de $1,1 \pm 0,3$ en el grupo F8% ($P < 0,05$ frente a los grupos RSK, L2% y SF). El orden de magnitud fue en este caso $F8\% > L5\% = S+K > RSK > L2\% > SF$.

Tabla 2a.

Valoración de las lesiones histopatológicas según grupo farmacológico. (La equivalencia de la magnitud de la lesión se describe en el texto).

GRUPO	SUSTANCIA BLANCA		
	Mielina	Oligodendroglia	Astroцитos
SF	0,3±0,5 *	0,2±0,4 *	0,0±0,0**
S+K	1,6±0,5	1,0±0,0	1,0±0,0
RSK	1,2±0,4 [#]	0,9±0,3	0,6±0,7 [#]
L2%	1,4±0,5	1,0±0,0	0,4±0,5 [#]
L5%	1,9±0,3	1,0±0,0	1,3±0,5
F8%	2,7±0,5 *	1,8±0,4 *	1,7±0,5 *

*p<0,001 frente al resto de grupos; [#] p<0,05 frente a L5%; **p<0,0001 frente a L5% y F8%.

SF: Suero fisiológico. S+K: isómero levógiro de ketamina. RSK: Mezcla racémica de ketamina sin conservantes. L2%: Lidocaína 2%. L5%: Lidocaína 5%. F8%: Fenol 8%.

Tabla 2b.

Valoración de las lesiones histopatológicas según grupo farmacológico. (La equivalencia de la magnitud de la lesión se describe en el texto).

	SUSTANCIA		GRIS	
GRUPO	Neuronas	oligodendroglia	Astrocitos	
SF	0,2±0,4 **	0,5±0,5 **	0,0±0,0 **	
S+K	1,1±0,3	1,2±0,4	1,0±0,0	
RSK	0,9±0,3	1,1±0,3	0,3±0,5	
L2%	0,9±0,3	1,2±0,7	0,2±0,4	
L5%	1,4±0,5	1,6±0,5	1,0±0,0	
F8%	2,2±0,4 *	2,0±0,0 *	1,1±0,3 *	

*p<0,001 frente al resto de grupos; **p<0,05 frente al resto de grupos.

SF: Suero fisiológico. S+K: isómero levógiro de ketamina. RSK: Mezcla racémica de ketamina sin conservantes. L2%: Lidocaína 2%. L5%: Lidocaína 5%.F8%: Fenol 8%.

V. DISCUSIÓN.

Desde el punto de vista clínico, S+K y RSK se comportaron como anestésicos locales de duración intermedia –corta. Las características del bloqueo sensitivo y motor fueron asimismo equiparables al de L2%. Sin embargo, a partir de nuestros datos no se puede afirmar que éste sea el efecto único o predominante de ambos fármacos puesto que no se realizó una evaluación del bloqueo simpático.

Una alteración permanente de la deambulación se observó solo en los conejos a los que se inyectó F8% indicando lesión permanente, como era de esperar, las lesiones histológicas halladas en los animales a los que se les inyectó L5%, aun siendo las segundas en magnitud, no produjeron lesión permanente, como se evidenciaba por la recuperación completa del bloqueo sensitivo y motor.

Al realizar un estudio experimental de toxicidad son necesarios grupos control, tanto positivo como negativo. Los estudios de toxicidad, toxicidad neurológica directa en este caso, son considerados imprescindibles y deben ser realizados previamente a su uso en seres humanos. Esto adquiere especial relevancia cuando un fármaco es empleado en la proximidad de estructuras neurológicas, sobretodo del neuroeje (vías subaracnoidea y epidural).

En nuestro estudio los resultados histopatológicos obtenidos en los grupos control fueron idóneos porque mostraron las lesiones esperadas. El grupo F8% (control positivo) mostró las lesiones más graves a pesar de que todos los conejos fueron sacrificados con antelación al resto de animales por motivos éticos, por lo que la severidad de las lesiones si hubieran sido evaluadas tras 7 días se hubieran incrementado. La intensidad de la degeneración walleriana es proporcional a la concentración y la duración de la aplicación de fenol⁵⁹. Las alteraciones axonales sólo son evidentes tras concentraciones elevadas o exposiciones prolongadas a fenol. Las dosis bajas provocan un bloqueo de conducción transitorio, mientras que dosis elevadas producen un bloqueo irreversible por lesión axonal directa. Schaumburg⁵⁹ concluyó que los efectos neurotóxicos del fenol estaban relacionados con las dosis y que no existían efectos diferenciales entre los diferentes tipos de fibras nerviosas. La afinidad del fenol por el tejido vascular es superior a la afinidad por los fosfolípidos cerebrales, lo cual sugiere que la lesión de los vasos sanguíneos puede ser un factor patogénico importante en la neuropatología observada tras la administración de fenol a medio plazo. Esto destaca el riesgo que implica la administración de elevadas dosis de fenol cerca de los vasos sanguíneos principales.

En este trabajo, la lesión vascular no fue evaluada directamente, como tampoco lo fue la estructura de la barrera hematoencefálica. Sin embargo, aún en el supuesto de que los conejos a los que se inyectó fenol hubieran sido observados tras 7 días, tales alteraciones podrían no aparecer debido al tiempo necesario para su objetivación.

Los datos sobre la neurotoxicidad de la ketamina administrada por vía subaracnoidea son, al menos, si se revisan algunas referencias de la literatura anestesiológica, controvertidos^{102, 103, 104}. Sin embargo, analizando los estudios realizados, la mayoría confirman la ausencia de toxicidad significativa del fármaco en diversas concentraciones, así como en varias especies animales empleadas para la investigación.

La administración de ketamina al 1% con cloruro de bencetonio como conservante administrada a monos babuinos, no provocaba alteración significativa en las estructuras de la médula espinal¹⁰⁵. La administración de ketamina al 1% producía analgesia en conejos y que no había evidencia de neurotoxicidad al compararla con suero fisiológico y lidocaína¹⁰⁵. El grupo de Malinovsky y cols publicó dos estudios consecutivos a cerca de la toxicidad neurológica de ketamina y otros fármacos por vía subaracnoidea. Aunque en el primero de ellos pareció detectarse signos de

neurotoxicidad tras la administración de ketamina el posterior confirmó la ausencia de toxicidad del fármaco, siendo atribuida al excipiente (clorbutanol) exclusivamente¹⁰⁶.

Borgbjerg y cols demostraron también en conejos que la ketamina libre de conservantes no provocaba neurotoxicidad¹⁰⁷. Un pormenorizado estudio tras evaluación con microscopia óptica y electrónica de la ultraestructura neuronal realizado postmortem en un paciente que, en estadio terminal de cáncer, había recibido una infusión continua subaracnoidea de ketamina con cloruro de bencetonio como excipiente a razón de 5 mg/día durante tres semanas, reveló vacuolización en la mielina de los segmentos torácico y lumbar de la médula espinal¹⁰⁸. Sin embargo, este paciente estaba siendo tratado con una asociación de bupivacaína, morfina y clonidina por vía subaracnoidea varias semanas antes. Con influencia de estos en la aparición de las lesiones (por otra parte sin manifestación clínica) no pudo descartarse. Errando y cols realizaron un estudio sobre la neurotoxicidad de la ketamina administrada por vía subaracnoidea en cerdos⁴³. El examen histológico permitió demostrar que el clorhidrato de ketamina al 5% sin conservante no era neurotóxico. Además, el clorhidrato de ketamina con cloruro de bencetonio como conservante mostró un efecto neurotóxico leve y que si se administraba cloruro de bencetonio como fármaco único aparecía infiltración glial y mínima pérdida neuronal. Este estudio es el que empleó las dosis mayores de los publicados hasta la fecha. Hay que destacar que de los dos excipientes que acompañan al clorhidrato de ketamina en las formulaciones comerciales, el clorbutanol sólo existe en la preparación francesa. El resto contienen cloruro de bencetonio. Se considera que, para ser administrado por vía neuroaxial, un fármaco que contiene excipientes y/o conservantes precisa, además, que éstos también sean evaluados en cuanto a su potencial tóxico, como lo ha de ser el fármaco activo. El cloruro de bencetonio posee actividad farmacológica que puede ser responsable de parte de las acciones clínicas¹⁰⁹.

Desde hace pocos años, se ha comercializado en diversos países europeos el isómero S(+) de la ketamina sin conservantes.

El mecanismo por el cual la ketamina posee actividad como anestésico local parece ser por el bloqueo que produce en los canales de entrada de sodio¹¹⁰. Reckziegel y colaboradores demostraron que la ketamina utilizada a dosis clínicas actuaba sobre los canales de sodio en neuronas SH-SY5Y. Estos efectos de la ketamina eran compatibles con la acción de anestésico local¹¹¹.

La toxicidad atribuible en el presente estudio al clorhidrato de S(+)-K fue similar a la RSK y a L2%. Los fármacos empleados no tenían conservantes ni otros excipientes neurotóxicos en su formulación. Respecto al control negativo, que sólo produjo lesiones leves en algunos animales, todos los fármacos empleados produjeron alguna alteración celular o de la mielina. Sin embargo, en los tres grupos citados, las lesiones así como su intensidad fueron leves.

Según Jonson, tras la exposición de células derivadas de raíces dorsales de rata a dosis bajas de lidocaína 0,25% durante 45 minutos, se producía una redondez y encogimiento significativo de las neuronas, mientras que a los 70 minutos las neuronas recuperaban su morfología normal¹¹².

Gokin y cols al opinan que la lidocaína 0,05-1% inyectando 0,1 ml percutáneamente, una vez localizado el nervio ciático mediante estimulación distal en la rata adulta, provocaba primero un bloqueo preferente de fibras pequeñas sensitivas y motoras, clínicamente en la rata el bloqueo motor se producía a la vez que el propioceptivo y ambos se manifestaban antes que el nociceptivo¹¹³.

La magnitud relativa de las lesiones observadas tras la administración de L5% en este trabajo pudiera estar relacionada con los problemas descritos con el fármaco a nivel clínico en seres humanos. Tanto el síndrome de cola de caballo como los síndromes neurológicos transitorios se han atribuido a la utilización de dosis o concentraciones relativamente altas del fármaco. Experimentalmente numerosos estudios publicados han intentado evaluar la toxicidad de la lidocaína junto con la de otros anestésicos locales.

Así Hashimoto y cols realizaron un estudio con 20 ratas, a las que implantaron un cateter intradural. Dividieron a las ratas en tres grupos y cada uno recibió durante una hora una infusión continua de lidocaína 5%, glucosa 10% y suero fisiológico. Cuatro días después de recibir la infusión fueron valorados clínicamente y tres días después sacrificados y examinados anatomopatológicamente. Los animales que recibieron lidocaína 5% presentaron daño sensitivo permanente y los que recibieron glucosa y suero fisiológico no. Como en este trabajo la evaluación neurohistológica reveló lesión moderada-severa de las raíces nerviosas en el grupo que recibió lidocaína 5%. Los cambios histológicos en los grupos que recibieron glucosa y suero fisiológico fueron mínimos. Por tanto los resultados obtenidos sugerían que la glucosa no producía daño neurológico, sino que este era producido por el anestésico local¹¹⁴.

Por otra parte Friederich y cols demostraron que dosis elevadas de lidocaína causaban necrosis de células cultivadas de neuroblastoma humano y que a dosis de anestésico local se iniciaba una apoptosis neuronal¹¹⁵.

En cuanto al efecto de la concentración del fármaco, Takenami y cols realizaron un estudio en ratas a las que a través de un cateter intratecal recibieron lidocaína 20%, 10%, 7,5%, 5%, 3% y 0% disuelta en agua destilada o en solución de glucosa 25%. Cinco días después se estudiaron histopatológicamente mediante microscopía electrónica. Las ratas que recibieron lidocaína 10% y 20% mostraron degeneración axonal en las raíces posteriores y columnas posteriores, las que recibieron lidocaína 7,5% mostraron degeneración axonal limitada a la raíz posterior y las que recibieron lidocaína 5% no mostraron cambios histopatológicos. Los autores sugieren que la neurotoxicidad de la lidocaína se produce a concentraciones altas¹¹⁶. No obstante puede haber diferencias en la intensidad de los efectos de los fármacos entre distintas especies animales.

Otros autores han comprobado que la administración intratecal de sulfato de magnesio y de lidocaína 4% en ratas, provocaba un aumento de la concentración intracelular de calcio a los 30 minutos y a las 2 horas, veinticuatro horas después comenzaba a descender. Hubo diferencias con respecto al grupo control con suero fisiológico¹¹⁷.

Comparando diversos anestésicos locales (mepivacaína, prilocaína y lidocaína) en cuanto a la neurotoxicidad espinal, Takenami y cols a través de un cateter intratecal en 151 ratas, les administraron los anestésicos anteriores a 0%, 2%, 5%, 7,5%, 10% o 20% disueltos en agua destilada. Cinco días después realizaron un examen con microscopio electrónico.

Las anormalidades histológicas se observaron sólo en las raíces posteriores y columna posterior de la médula espinal con la concentración del 20% de los tres fármacos. Sin embargo el porcentaje de la degeneración axonal causada por la lidocaína era significativamente superior a la producida por la prilocaína y la mepivacaína. La lidocaína al 7,5% causaba lesiones en el 40% de las ratas y la lidocaína al 10% en el 80% de ellas¹¹⁸.

Por el contrario otro estudio realizado con 90 ratas en la universidad de California, consistió en la administración por un cateter intratecal de prilocaína 2,5%, lidocaína 2,5% y suero fisiológico, tres días después se procedió al estudio histopatológico que reveló que el daño histológico producido por la prilocaína era superior al de la lidocaína, pero esta diferencia no resultó significativa. Lo que pudieron demostrar fue que la sustitución de prilocaína por lidocaína reducía el daño neurológico permanente¹¹⁹.

Friederich y colaboradores utilizaron células de neuroblastoma SH-SY5Y, que en condiciones basales tienen una morfología homogénea. Administrando lidocaína a diferentes concentraciones se producían efectos diferentes, a bajas concentraciones inducía apoptosis y a concentraciones elevadas necrosis en las células¹²⁰.

En un estudio reciente realizado en treinta conejos, se les administró por vía intratecal 0,3 ml de suero fisiológico (grupo control), y el mismo volumen de tetracaína 2%, lidocaína 10%, bupivacaína 2% y ropivacaína 2%. Una semana después se realizó la valoración neurológica e histopatológica. La función motora en el grupo de la lidocaína y de la tetracaína fue significativamente peor que en los otros tres grupos. Los cambios histopatológicos hallados fueron vacuolización de las raíces dorsales y daño cromatolítico en las neuronas motoras en el orden de magnitud siguiente: lidocaína = tetracaína > bupivacaína > ropivacaína. Los anestésicos locales administrados por vía subaracnoidea producían un aumento significativo de la concentración de glutamato en el líquido cefalorraquídeo, no habiendo diferencias significativas entre los cuatro anestésicos locales¹²¹. El aminoácido excitatorio glutamato se ha implicado en la producción y amplificación de las respuestas neurotóxicas de diferente origen, incluidas las producidas por tóxicos del sistema nervioso central.

En el presente estudio la lesión predominante, aunque leve, en los grupos farmacológicos S+K, RSK y L2% fue en la mielina, mientras que en los grupos L5% y especialmente F8% afectó más al resto de estructuras además de la mielina. Se desconoce la traducción de estas lesiones en el aspecto clínico o funcional puesto que todos los animales incluidos en los grupos terapéuticos S+K, RSK, L2% y L5%, mostraron una recuperación clínica completa. Aunque no se evaluó la concentración de glutamato en este trabajo, una posible explicación a la leve alteración tisular o celular producida por S+K y RSK puede ser explicada por el efecto antagonista del receptor

NMDA producido por estos fármacos. Esta acción previene la lesión tisular por glutamato y el efecto de amplificación por liberación celular de dicho neurotransmisor.

Utilizamos el isómero S(+)-ketamina por diversas razones. Este fármaco se comercializa sin conservantes ni excipientes, especialmente clorobutanol ni cloruro de bencetonio. Además, parece tener menos efectos adversos psicomiméticos y un tiempo de recuperación más rápido cuando se usa por vía iv. Posee una potencia que es entre dos y cuatro veces superior a la mezcla racémica, por lo que utilizamos la mitad de dosis. Aunque parece existir unanimidad en describir el sitio de acción de la ketamina como el receptor NMDA (donde, como se ha referido, actuaría como antagonista no competitivo), diversos trabajos apuntan más posibilidades. Así, se han descrito efectos sobre el receptor opiáceo, sobre el receptor muscarínico (inhibiendo la liberación de acetilcolina) y sobre diversos sistemas monoaminérgicos (-adrenalina, dopamina en general facilitando su liberación, y por tanto con efecto proanalgésico). Por fin, se ha referido un efecto de tipo anestésico local (bloqueo axonal de los canales sodio-potasio, bloqueo de conducción), que explicaría, en parte, los efectos clínicos hallados en nuestro estudio. Sin embargo, puesto que dicho efecto parece no ser predominante, o al menos no tan intenso como los anestésicos locales, no es descartable una combinación de varios de dichos efectos in vivo.

Sólo el grupo control positivo (F8%) mostró el mayor grado de lesión indicando la neurotoxicidad de este fármaco. La toxicidad neurológica de ketamina y lidocaína al 2% se encuentran en los niveles inferiores cuando se administró en dosis única. Para estos mismos fármacos inyectados en bolos repetidos o en perfusión crónica se precisan nuevos estudios que evalúen la toxicidad neurológica directa.

La ketamina y, especialmente su isómero levógiro, se está empleando con regularidad creciente en anestesia quirúrgica por vía neuroaxial. Aunque la inyección directa subaracnoidea ha sido menos empleada^{122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133}, la administración epidural es frecuente, siendo esta vía junto con la caudal en anestesiología pediátrica, una indicación que se va consolidando^{134, 135, 136, 137, 138, 139}. La ausencia de signos clínicos de neurotoxicidad en todos los estudios, junto con los resultados de los análisis de estudios básicos de toxicidad, parecen indicar que estos fármacos podrían emplearse de manera segura en todo tipo de pacientes en que estuviera indicado.

Dada la escasa toxicidad del isómero levógiro del clorhidrato de ketamina y de la mezcla racémica de ketamina, podrían ser utilizados en seres humanos para anestesia regional y para el tratamiento del dolor crónico de cualquier etiología resistente a la terapia con morfina, o bien en pautas combinadas.

VI. CONCLUSIONES.

1. El isómero levógiro de la ketamina y la mezcla racémica de la ketamina sin conservantes administradas por vía subaracnoidea en conejos producen bloqueo sensitivo y motor a los 5 minutos y desaparece prácticamente en su totalidad a los 30 minutos. Se podrían considerar anestésicos locales de inicio rápido y duración corta, desde el punto de vista clínico.
2. El fenol 8% produce lesiones de grado moderado a severo en la sustancia blanca y gris, siendo la mielina la estructura más afectada y los astrocitos de la sustancia gris los menos afectados.
3. La lidocaína 5% produce lesiones de grado intenso y moderado en la sustancia blanca y gris, siendo la mielina la estructura más afectada y los astrocitos de la sustancia gris los menos afectados.
4. El isómero levógiro de la ketamina, la mezcla racémica de la ketamina sin conservantes y la lidocaína 2% son los fármacos que menos daño producen en las vainas de mielina, siendo éste resultado significativo respecto a la lidocaína 5%.
5. La mezcla racémica de la ketamina sin conservantes es el fármaco que menos daño produce en las vainas de mielina, en las neuronas produce las mismas lesiones que la lidocaína 2%.
6. En la oligodendroglia de la sustancia gris el isómero levógiro de la ketamina y la mezcla racémica de la ketamina sin conservantes son menos neurotóxicas que la lidocaína 2%.

VII. BIBLIOGRAFIA.

1. **Reves JG, Glass PS, Lubarski DA.** Anestésicos intravenosos no barbitúricos. Miller RD. Anestesia. 4ª edition. Vol. 1. Madrid: Harcourt Brace, 1998: 239-80.
2. **Reboso JA, Gonzalez F.** Ketamina. Rev Esp Anesthesiol Reanim 1999; 46: 111-122.
3. **White PF.** Ketamine update: its clinical uses in anesthesia. Domino EF. Status of ketamine in anaesthesiology. Ann Arbor: NPP Books, 1990: 343-66.
4. **Dayton PG, Stiller RL, Cook DR, Perel JM.** The binding of ketamine to plasma proteins: emphasis on human plasma. Eur J Pharmacol 1983; 24: 824-31.
5. **White PF, Way WL, Trevor AJ.** Ketamine- its pharmacology and therapeutic uses. Anesthesiology 1982; 56: 119-36.
6. **Kharasch ED, Labroo R.** Metabolism of ketamine stereoisomers by human liver microsomes. Anesthesiology 1992; 77:1201-7.
7. **White PF, Schüttler J, Shafer A, Stanski DR, Horai Y, Trevor AJ.** Comparative pharmacology of the ketamine isomers. Br J Anaesth 1985; 57: 197-203.
8. **Reich DL, Silvay G.** Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. Can J Anaesth 1989; 36: 186-97.
9. **Yamamura T, Harada K, Okamura A, Kemmotsu O.** Is the site of actino of ketamine anesthesia the N-Methyl-D-Aspartate receptor?. Anesthesiology 1990; 72: 704-10.
10. **Hirota K, Lambert DG.** Ketamine: its mechanisms of action and unusual clinical uses. Br J Anaesth 1996; 77: 441-4.

11. **Plesan A, Hedman U, Xu X, Wiesenfeld-Hallin Z.** Comparison of ketamine and dextromethorfan in potentiating the antinociceptive effect of morphine in rats. *Anesth Analg* 1998; 86: 825-9.
12. **Sato T, Hirota K, Matsuki A, Zsigmond EK, Rabito SF.** The role of the N-methyl-D-aspartic acid receptor in the relaxant effect of ketamine on tracheal smooth muscle. *Anesth Analg* 1998; 87:1383-8.
13. **Said SI.** Glutamate receptors and asthmatic airway disease. *TiPS* 1999; 20: 132-135.
14. **Church J, Lodge D.** N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) antagonism is central to the actions of ketamine and other phencyclidine receptor ligands. Domino EF. Status of ketamine in anaesthesiology. Ann Arbor: NNP Books, 1990: 501-19.
15. **Woolf CJ, Thompson SWN.** The induction and maintenance of central sensitisation is dependt on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991; 44: 293-9.
16. **Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, Kreunen M, Foss A.** Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demostratres that ketamine is a powerful suppressor of central sensitisation to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 1124-32.
17. **Burton AW, Lee DH, Saab C, Chung JM.** Preemptive intrathecal ketamine injection produces a long-lasting decrease in neuropatthic in a rat model. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24(3): 208-13.
18. **Roytblat L, Korolkorruchko A, Katz j, Glazer M, Greemberg L, Fisher A.** Postoperative pain: the effect of low-dose ketamine in addition to general anesthesia. *Anesth Analg* 1993; 77: 1161-5.
19. **Finck AD, Ngai SH.** Opiate receptor mediation of ketamine analgesia. *Anesthesiology* 1982; 56: 291-97.
20. **Iida H, Dohi S, Tanahashi T, Watanabe Y, Takenaka M.** Spinal conduction block by intrathecal ketamine in dogs. *Anesth Analg* 1997; 85(1): 106-1.
21. **Irifune M, Sato T, Kamata Y, Nishikawa T, Dohi T, Kawahara M.** Evidence for GABA_A receptor agonistic properties of ketamine: convulsive and anesthetic behavioural models in mice. *Anesth Analg* 2000; 91:230-6.
22. **Gibbs JM.** The effect of intravenous ketamine on cerebrospinal fluid pressure. *Br J Anaesth* 1972; 44: 1298-1302
23. **Albin MS, Bunegin L, Garcia C.** Ketamine and postanesthetic emergence reacctions. Domino E.F. Status of ketamine in anaesthesiology. Ann Arbor: NPP books, 1990: 17-25.

24. **White PF, Ham J, Way WL, Trevor AJ.** Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology* 1980; 52: 231-9.
25. **Persson PA, Scheinin H, Hellström G, Björkman S, Götharson E, Gustafsson LL.** Ketamine antagonises alfentanil-induced hypoventilation in healthy male volunteers. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 744-52.
26. **Pekoe GM, Smith DJ.** Ketamine analgesia: mediation by biogenic amine and endogenous opiate processes. *Anaesthesiology* 1979; 51: S36.
27. **Hirota K, Hashimoto T, Sakai T, Sato T, Ishihara H, Maatsuki A.** In vivo spasmolytic effect of ketamine and adrenaline on histamine-induced airway constriction. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 184-8.
28. **Brown RH, Wagner EM.** Mechanisms of bronchoprotection by anesthetic induction agents. Propofol versus ketamine. *Anesthesiology* 1999; 90(3): 822-8.
29. **Stowe DF, Bosnjak ZJ, Kampine JP.** Comparison of etomidate, ketamine, midazolam, propofol, and thiopental on function and metabolism of isolated hearts. *Anesth Analg* 1992; 74: 547-58.
30. **Barrigon S, De Miguel B, Tamargo J, Tejerina T.** The mechanism of the positive inotropic action of ketamine on isolated atria of the rat. *Br. J. Pharmacol.* 1982; 76: 85-93.
31. **Dhasmana KM, Salt PJ, Faithfull NS, Erdmann W.** Effect of intrathecal and intracarotid administration of ketamine on blood pressure and heart in rats. *Arch. Int. Pharmacodyn* 1986; 280: 97-105.
32. **Pagel PS, Schmelting WT, Kampine JP, Waltier DC.** Alteration of canine left ventricular diastolic function by intravenous anesthetics in vivo. *Anesthesiology* 1992; 76(3): 419-25.
33. **Pedersen T, Engbaek J, Klausen NO, Sorensen B, Wibeg-Jorgensen F.** Effects of low-dose ketamine and thiopentone on cardiac performance and myocardial oxygen balance in high-risk patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982; 26: 235-9.
34. **Wong DHW, Jenkins LC.** The cardiovascular effects of ketamine in hypotensive states. *Can Anaesth Soc* 1975; 22: 339-48.
35. **Errando CL, Valía JC, Sifre C et al.** Efectos cardiocirculatorios de la inducción anestésica intravenosa en un modelo experimental de hipovolemia aguda. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1998; 45: 333-39.
36. **Bion JF.** Intrathecal ketamine for war surgery. A preliminary study under field conditions. *Anaesthesia* 1984; 39: 1023-1028.

37. **Sekaran NK, Neelakandan B.** Spinal ketamine anaesthesia for hemithyroidectomy (letter). *Can J Anaesth* 1996; 43: 537-38.
38. **Yang CY, Wong CS, Chang JY, Ho ST.** Intrathecal ketamine reduces morphine requirements in patients with terminal cancer pain. *Can J Anaesth* 1996; 43: 379-83.
39. **Durrani Z, Winnie AP, Zsigmond EK.** Ketamine for intravenous regional anesthesia. Domino EF. Status of ketamine in anaesthesiology. Ann Arbor: NPP Books, 1990: 319-24.
40. **Dowdy EG, Kaya K, Gocho Y.** Some pharmacologic similarities of ketamine, lidocaine, and procaine. *Anesth Analg* 1973; 52(5): 839-42.
41. **Tung AS, Yaksh TL.** Analgesic effect of intrathecal ketamine in the rat. *Reg Anesth* 1981; 6: 91-4.
42. **Borgbjerg FM, Frigast C.** Segmental effects on motor function following different intrathecal receptor agonist and antagonist in rabbits. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 586-94.
43. **Errando CL, Sifre C, Moliner S y cols.** Subarachnoid ketamine in swine-pathological findings after repeated doses: acute toxicity study. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24(2): 146-52.
44. **Sekaran NK, Neelakandan B.** Spinal ketamine anaesthesia for hemithyroidectomy. *Can J Anaesth* 1996; 43: 537.
45. **Hawksworth C, Serpell M.** Intrathecal anesthesia with ketamine. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23 (3): 283-8.
46. **Pedraz JL, Lanao JM, Calvo MB, Muriel C, Hernández-Arbeiza J, Domínguez-Gil A.** Pharmacokinetic and clinical evaluation of ketamine administered by IV and epidural routes. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1987; 25: 77-80.
47. **Islas JA, Astorga J, Laredo M.** Epidural ketamine for control of postoperative pain. *Anesth Analg* 1985; 64: 1161-2.
48. **Yanli Y, Eren A.** The effect of extradural ketamine on onset time and sensory block in extradural anaesthesia with bupivacaine. *Anaesthesia* 1996; 51: 84-6.
49. **Shulman SM, Peng ATC, Blancato LS, Cutrone F, Nyunt K.** Studies with epidural ketamine and local anesthetic combinations for obstetrical analgesia and anesthesia. Domino EF. Status of ketamine in anaesthesiology. Ann Arbor: NPP Books, 1990.
50. **Wong CS, Liaw WJ, Tung CS, Su YF, Ho ST.** Ketamine potentiates analgesic effect of morphine in postoperative epidural pain control. *Reg Anesth* 1996; 21: 534-41.

51. **De Lima J, Beggs S, Howard R.** Neural toxicity ketamine and other NMDA antagonist. *Pain* 2000; 88: 311-12.
52. **Zenz M, Zenner D.** Tramadol or ketamine for caudal analgesia? . *Br J Anesth* 2000; 84: 805-6.
53. **Takahashi H, Miyazaki M, Nanbu T, Yanagida H, Morita S.** The NMDA-receptor antagonist ketamine abolishes neuropathic pain after epidural administration in a clinical case. *Pain* 1998; 75: 391-4.
54. **Klepstad P, Borchgrevink PC.** Four years' treatment with ketamine and a trial of dextromethorphan in a patient with swvere post-herpetic neuralgia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 422-6.
55. **Yang CY, Wong CS, Chang JY, Ho ST.** Intrathecal ketamine reduces morphine requirements in patients with terminal cancer pain. *Can J Anaesth* 1996; 43(4): 379-83.
56. **Muller A, Lemos D.** Cancer pain: beneficial effect of ketamine addition to spinal administration of morphine-clonidine-lidocaine mixture. *Ann Fr Anesth Reanim* 1996; 15(3): 271-6.
57. **Sator-Katzenschlager S, Deusch E, Maier P, Spacek A, Kress HG.** The long-term antinociceptive effect of intrathecal S (+)-ketamine in a patient with established morphine tolerance. *Anesthesia analgesia* 2001; 93: 1032-4.
58. **Lauretti G.R, Rodrigues A.M, Reis MP.** Epidural ketamine versus epidural clonidine as therapeutics for refractory chronic low back pain. *Regional anesthesia and pain medicin* 2001; 26.
59. **Myers R, Katz J.** Neuropatología de los agentes neurolíticos y semidestructivos. Cousins MS, Bridenbaugh PO. Bloqueos nerviosos en anestesia clínica y tratamiento del dolor. 2ª edición. Doyma, Ed. Barcelona 1990: 1065-68.
60. **Myers R, Katz J.** Agentes neurolíticos. En *tratamiento práctico del dolor*. Mosby 1992; 34ª: 689-700.
61. **Murphy TM.** El dolor crónico. Miller RD. *Anestesia*. 4ª edition. Vol. 2. Madrid: Harcourt Brace, 1998: 2295-6.
62. **De Leon, Casasola OA.** Critical evaluation of chemical neurolysis of the sympathetic axis for cancer pain. *Cancer control* 2000; 7(2):142-8.
63. **Abdalla EK, Schell SR.** Paraplegia following intraoperative celiac plexus injection. *J Gastrointest Surg* 1999; 3(6): 668-71.

64. **Aliaga L, Baños JE, Barutell C, Molet J, Rodriguez de la Serna A.** Dolor y utilización clínica de los analgésicos. Menarini y Editorial MCR. Barcelona 1996: 114-115.
65. **Varghese BT, Koshy RC.** Endoscopic transnasal neurolytic sphenopalatine ganglion block for head and neck cancer pain. *J. Laryngol Otol* 2001; 115(5): 385-7.
66. **Plancarte R, de Leon-Casasola OA, EI-Helaly M, Allende S, Lema MJ.** Neurolytic superior hypogastric plexus block for chronic pelvic pain associated with cancer. *Reg Anesth* 1997; 22(6): 562-8.
67. **Strichartz GR, Berde CB.** Anestésicos locales. Miller RD. *Anestesia* 4ª edition. Vol 1. Madrid: Harcourt Brace, 1998: 475-501.
68. **Covino BG.** Farmacología clínica de los anestésicos locales. Cousins MJ, Bridenbaugh PO. *Bloqueos nerviosos en anestesiología clínica y tratamiento del dolor.* 2ª edición. Barcelona: Doyma, 1991: 47-109.
69. **Tucker GT, Mather LE.** Propiedades, absorción y biodisponibilidad de los anestésicos locales. Cousins MJ, Bridenbaugh PO. *Bloqueos nerviosos en anestesiología clínica y tratamiento del dolor.* 2ª Edition. Barcelona: Doyma , 1991: 47-109.
70. **Strichartz GR.** Neurofisiología y acción de los anestésicos locales. Cousins MJ, Bridenbaugh PO. *Bloqueos nerviosos en anestesia clínica y tratamiento del dolor.* 2ª edition. Barcelona: Doyma, 1991: 25-45.
71. **Strichartz GR, Berde CB.** Anestésicos locales. Miller RD. *Anestesia* 4ª edition. Vol. 1. Madrid: Harcourt Brace, 1998: 475-505.
72. **Hirota K, Okawa H, Appadu BL, Grandy DK, Lambert DG.** Interaction of local anaesthetics with recombinant μ , κ , and δ -opioid receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *Br J Anaesth* 2000; 85(5): 740-6.
73. **Hollmann MW, Durieux ME.** Local anesthetics and inflammatory response. A new therapeutic indication? *Anesthesiology* 2000; 93: 858-75.
74. **Keld DB, Hein L, Dalgaard M, Krogh L, Rodt SA.** The incidence of transient neurologic symptoms (TNS) after spinal anaesthesia in patients undergoing surgery in the supine position. Hyperbaric lidocaine 5% versus hyperbaric bupivacaine 0, 5%. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44:285-90.
75. **Loo CC, Irestedt L.** Cauda equina syndrome after spinal anaesthesia with hyperbaric 5% lidocaine: a review of six cases of cauda equina syndrome reported to the Swedish Pharmaceutical Insurance 1993-1997. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43(4): 371-9.
76. **Rigler ML, Drasner K, Krejcie TC y cols.** Cauda equina syndrome after continuous spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1991; 72(3): 275-81.

77. **Gisvold SE.** Lidocaine may still be an excellent drug for spinal anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 369-70.
78. **Reina MA, López A, De Andrés JA.** Hipótesis sobre las bases anatómicas del síndrome de cauda equina e irritación radicular transitoria postanestesia espinal. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1999; 46: 99-105.
79. **Drasner K, Rigler ML, Sessler DI, Stoller ML.** Cauda equina syndrome following intended epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1992; 77(3): 582-5.
80. **Pollock JE, Neal JM, Stephenson CA, Wiley CE.** Prospective study of the incidence of transient radicular irritation in patients undergoing spinal anaesthesia. *Anesthesiology* 1996; 84(6): 1367-7.
81. **Lambert DH, Hurley RJ.** Cauda equina syndrome and continuous spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1991; 72(6): 817-9.
82. **Ostgaard G, Hallaraker O, Ulveseth OK, Filtten H.** A randomised study of lidocaine and prilocaine for spinal anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 436-40.
83. **Pavón A, Anadón Senac P.** Síntomas neurológicos transitorios tras anestesia subaracnoidea con lidocaína. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 2001; 48:326-336.
84. **Salmela L, Aromaa U.** Transient radicular irritation after spinal anesthesia induces with hyperbaric solutions of cerebrospinal fluid-diluted lidocaine 50 mg/ml or mepivacaine 40 mg/ml or bupivacaine 5 mg/ml. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 765-9.
85. **Martinez-Bourio R, Arzuaga M, Quintana JM y cols.** Incidence of transient neurologic symptoms after hyperbaric subarachnoid anesthesia with 5% lidocaine and 5% prilocaine. *Anesthesiology* 1998; 88: 624-8.
86. **Freedman JM, Li D, Drasner K y cols.** Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89: 633-41.
87. **Hampl KF, Heizmann-Wiedmer S, Luginbuehl I, Harms C, Seeberger M, Schneider MC et al.** Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 88: 629-33.
88. **Pollock JE, Liu SS, Neal JM, Stephenson CA.** Dilution of spinal lidocaine does not alter the incidence of transient neurologic symptoms. *Acta Anesthesiol Scand* 1999; 90: 445-50.
89. **Panadero A, Monedero P, Fernandez-Liesa JI, Perczaz J, Olavide I, Iribarren MJ.** Repeated transient neurological symptoms after spinal anesthesia with hiperbaric 5% lidocaine. *Br J Anaesth* 1998; 81: 471-2.

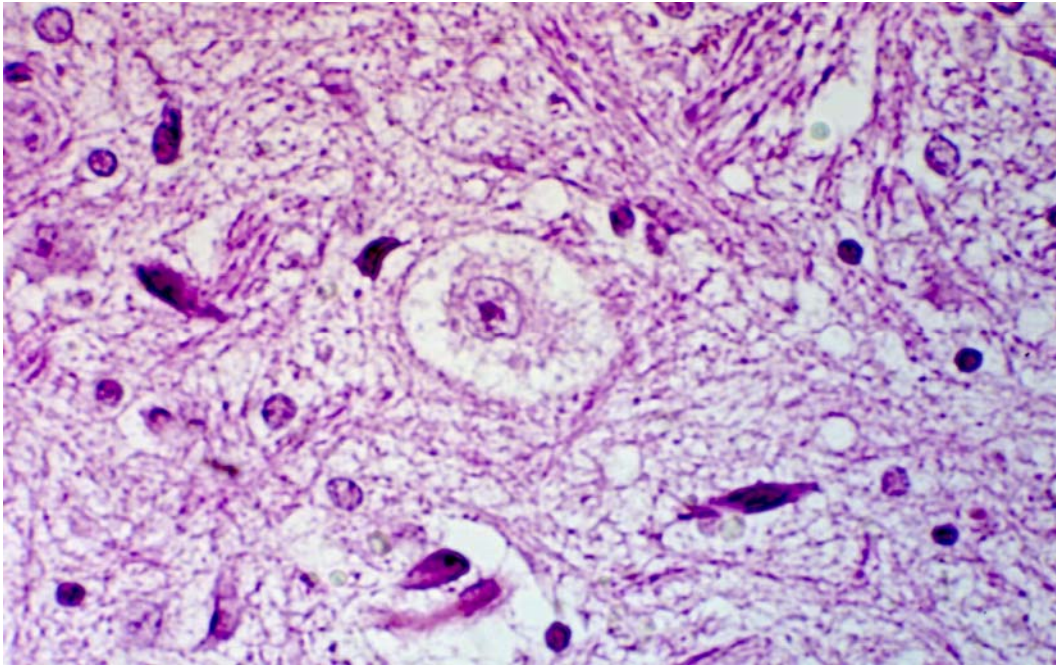
90. **Dahlgren N.** Transient radicular irritation after spinal anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 864-5.
91. **Rodríguez-Chinchilla R, Rodríguez-Pont A, Pintanel T, Vidal-Lopez F.** Bilateral severe pain at L3-4 after spinal anaesthesia with hyperbaric 5% lidocaine. *Br J Anaesth* 1996; 76: 328-9.
92. **Pollock JE, Burkhead D, Neal JM et al.** Spinal nerve function in five volunteers experiencing transient neurologic symptoms after lidocaine subarachnoid anesthesia. *Anesth Analg* 2000; 90: 658-65.
93. **Brian-Ready L, Plumer MH, Haschke RH, Everett-Austin MD, Mark-Sumi S.** Neurotoxicity of intrathecal local anesthetics in rabbits. *Anesthesiology* 1985; 63: 364-70.
94. **Brown DL.** Anestesia espinal, epidural y caudal. Miller RD. *Anestesia*. 4ª edition. Vol 2. Madrid: Harcourt Brace, 1998: 1467-74.
95. **Bridenbaugh PO, Greene NM.** Bloqueo nervioso intradural. Cousins MJ, Bridenbaugh PO. *Bloqueos nerviosos*. 2ª edition. Barcelona 1991: 215-56.
96. **Villar J.** Recomendaciones de la declaración de Helsinki sobre la investigación clínica y guías principales en el cuidado y uso de animales. *Med Clin* 1998; 91: 702-3.
97. **Zimmerman M.** Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain* 1983; 16: 109-10.
98. **Ready BR, Plumer MH, Haschke RH, Austin E, Sumi M:** Neurotoxicity of intrathecal local anesthetics in rabbits. *Anesthesiology* 1985; 63: 364-370.
99. **Shek JW, Wen GY, Wisniewski HM.** Atlas of the rabbit brain and spinal cord. Institute for basic research in developmental disabilities, Staten Island, N.Y., USA. 1986.
100. **Bancroft J.D, Cook H.C.** Manual of histological techniques and their diagnostic application. ED. Churchill Livingstone. New York 1994. 352-3.
101. **Brock-Utne JG, Kallichurum S, Mankowitz E, Marharaj RJ, Downing JW.** Intrathecal ketamine with preservative-histological effects on spinal nerve roots of baboons. *S Afr Med J* 1982; 61:440-1.
102. **Malinovsky JM, Pinaud M.** Neurotoxicité des agents administrés par voie intrathécale. *Ann Fr Anesth Réanim* 1996;15: 647-648.
103. **Hodgson PS, Neal JM, Pollock JE, Liu SS.** The neurotoxicity of drugs given intrathecally (spinal). *Anesth Analg* 1999; 88: 797-809.
104. **Errando CL.** Spinal toxicity of drugs. Some specifications about ketamine. *Anesth Analg* 2000; 90: 227.

105. **Malinovsky JM, Cozian A, Lepage JY, Mussini JM, Pinaud M, Souron R.** Ketamine and midazolam neurotoxicity in the rabbit. *Anaesthesiology* 1991; 75: 91-97.
106. **Malinovsky JM, Lepage JY, Cozian A, Mussini JM, Pinaud M, Souron R.** Is ketamine or its preservative responsible for neurotoxicity in the rabbit?. *Anesthesiology* 1993; 78: 109-15.
107. **Borgbjerg FM, Svensson BA, Frigast C, Gordh T.** Histopathology after repeated intrathecal injections of preservative-free ketamine in the rabbit: a light and electron microscopic examination. *Anesth Analg* 1994; 79(1): 105-11.
108. **Karpinski N, Dunn J, Hansen L, Masliah E.** Subpial vacuolar myelopathy after intrathecal ketamine: report of a case. *Pain* 1997; 73: 103-5.
109. **Durieux ME, Nietgen GW.** Synergistic inhibition of muscarinic signaling by ketamine stereoisomers and the preservative benzethonium chloride. *Anesthesiology* 1997;86:1326-1333.
110. **Wagner LE, Gingrich KJ, Kulli JC, Yang J.** Ketamine blockade of voltage-gated sodium channels. *Anesthesiology* 2001; 95: 1406-1413.
111. **Reckziegel G, Friederich P, Urban B.W.** Ketamine effects on human neuronal Na⁺ channels. *European Journal of Anesthesiology* 2002; 19: 634-640.
112. **Johnson ME, Rochester, MN.** Low dose lidocaine causes reversible neuronal injury. *Regional anesthesia and pain medicine* 2001; 26; 2.
113. **Gokin AP, Philip B, Strichartz GR.** Preferential Block of small myelinated sensory and motor fibers by lidocaine. *Anesthesiology* 2001; 95:1441-54.
114. **Hashimoto K, Sakura S, Bollen AW, Ciriales R, Drasner K.** Comparative toxicity of glucose and lidocaine administered intrathecally in the rat. *Regional anesthesia and pain medicine* 1998; 23(5): 444-450.
115. **Friederich P, Schmitz TP.** Lidocaine-induced cell death in a human model of neuronal apoptosis. *European journal of anaesthesiology* 2002; 19: 564-570.
116. **Takenami T, Yagishita S, Asato F, Arai M, Hoka S.** Intrathecal lidocaine causes posterior root axonal degeneration near entry into the spinal cord in rats. *Reg Anesth and Pain Med* 2002; 27(1): 58-67.
117. **Bahar M, Berman S, Chanimov, Weissgarten J, Averbukh Z, Cohen L, Grinshpon Y.** Intrathecal anaesthesia alters intracellular Ca²⁺/Mg²⁺ homeostasis in the spinal cord neurones of experimental rats. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18: 231-237.
118. **Takenami T, Yagishita S, Nara Y, Hoka S.** Comparison of neurotoxicity of spinal mepivacaine, prilocaine and lidocaine. *Anesthesiology* 1998; 88: 619-633.

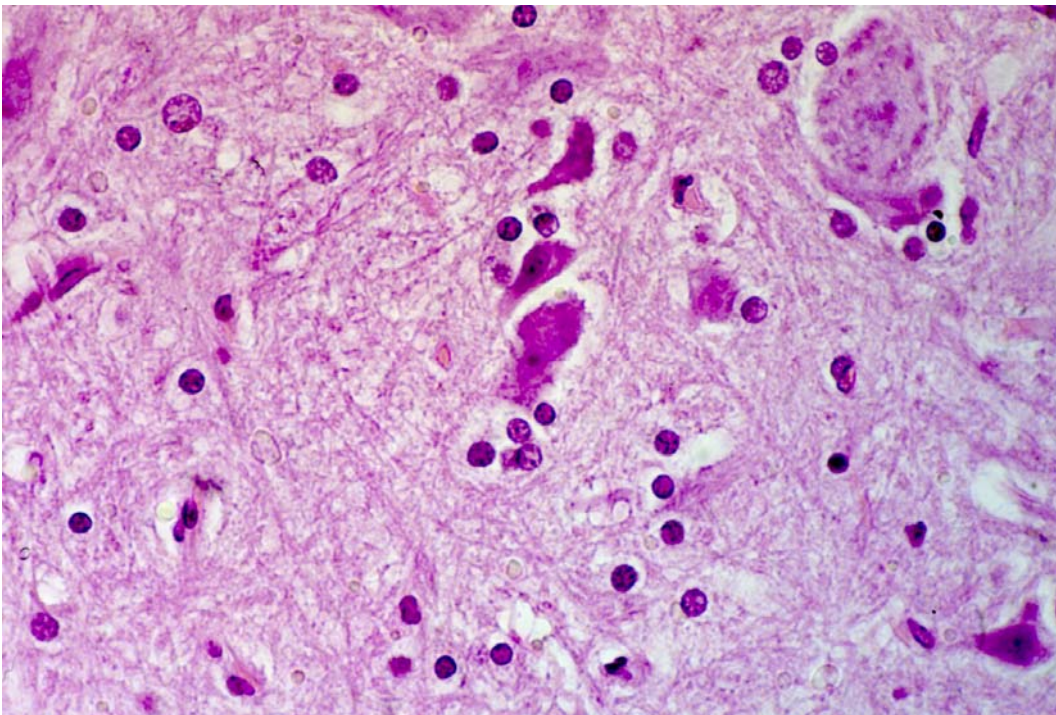
119. **Kishimoto T, Bollen AW, Drasner K.** Comparative espinal neurotoxicity of prilocaine and lidocaine. *Anesthesiology* 2002; 97: 1250-1253.
120. **Friederich P, Schmitz TP.** Lidocaine-induced cell death in human model of neuronal apoptosis. *European Journal of Anaesthesiology* 2002; 19: 564-570.
121. **Yamashita A, Matsumoto M, Matsunoto S, Itoh M, Kawai K, Sakabe T.** A comparison of the neurotoxic effects on the spinal cord of tetracaine, lidocaine, bupivacaine and ropivacaine administered intrathecally in rabbits. *Anesth Analg* 2003; 97:512-519.
122. **Bion JF.** Intrathecal ketamine for war surgery. A preliminary study under field conditions. *Anaesthesia* 1984;39: 1023-1028.
123. **Sekaran NK, Neelakandan B.** Spinal ketamine anaesthesia for hemithyroidectomy. *Can J Anaesth* 1996;43:537-538.
124. **Kathirvel S, Sadhasivam S, Saxena A, Kannan TR, Ganjoo P.** Effects of intrathecal ketamine added to bupivacaine for spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 2000; 55: 899-910.
125. **Ravat F, Dorne R, Baechle JP, Beaulaton A, Lenoir B, Leroy P, Palmier B.** Epidural ketamine or morphine for postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1987; 66: 819-822.
126. **Abdel-Ghaffar ME, Abdulatif M, Al-Gamdi A, Mowafi H, Anwar A.** Epidural ketamine reduces post-operative epidural PCA consumption of fentanyl/bupivacaine. *Can J Anaesth* 1998; 45: 103-109.
127. **Sandler AN, Schmid R, Katz J.** Epidural ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1998; 45: 99-102.
128. **Kathirvel S, Pawar DK, Balachundhar S.** Epidural ketamine combined with morphine provides better postoperative pain relief after major upper abdominal surgery. *Anesthesiology* 1998; 89: A1154.
129. **Kawana Y, Sato H, Shimada H, Fujita N, Ueda Y, Hayashi A, Araki Y.** Epidural ketamine for postoperative pain relief after gynaecologic operations: a double-blind study and comparison with epidural morphine. *Anesth Analg* 1987; 66: 735-738.
130. **Islas JA, Astorga J, Laredo M.** Epidural ketamine for control of postoperative pain. *Anesth Analg* 1985; 64: 1161-1162.
131. **Peat SJ, Bras P, Hanna MH.** A double-blind comparison of epidural ketamine and diamorphine for postoperative analgesia. *Anaesthesia* 1989; 44: 555-558.

132. **Wu CT, Yeh CC, Yu JC, Lee MMS, Tao PL, Ho ST, Wong CS.** Preincisional 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.
133. **Lauretti GR, Rodrigues AM, Reis MP.** Epidural ketamine versus epidural clonidine as therapeutics for refractory chronic low back pain. *Reg Anesth Pain Med* 2001; 26 (S): 88.
134. **Cook B, Grubb DJ, Aldridge LA, Doyle E.** Comparison of the effects of adrenaline, clonidine and ketamine on the duration of caudal analgesia produced by bupivacaine in children. *Br J Anaesth* 1995;75:698-701.
135. **Semple D, Findlow D, Aldridge LM, Doyle E.** The optimal dose of ketamine for caudal epidural blockade in children. *Anaesthesia* 1996; 51: 1170-1172.
136. **Marhofer P, Kreen CG, Wallner T, Semsroth M.** S-(+) ketamine for caudal blockade in pediatric anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89: A1247.
137. **Marhofer P, Krenn CG, Plöchl W, Wallner T, Glaser C, Koinig H, y cols.** S(+)-ketamine for caudal block in paediatric anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000; 84: 341-345.
138. **Lee HM, Sanders GM.** Caudal ropivacaine and ketamine for postoperative analgesia in children. *Anaesthesia* 2000; 55: 806-810.
139. **Koinig H, Marhofer P, Krenn CG, Klimscha W, Wildling E, Erlacher W, y cols.** Analgesic e Analgesic effects of caudal and intramuscular s(+)-ketamine in children ffects of caudal and intramuscular s(+)-ketamine in children. *Anesthesiology* 2000; 93: 976-980.

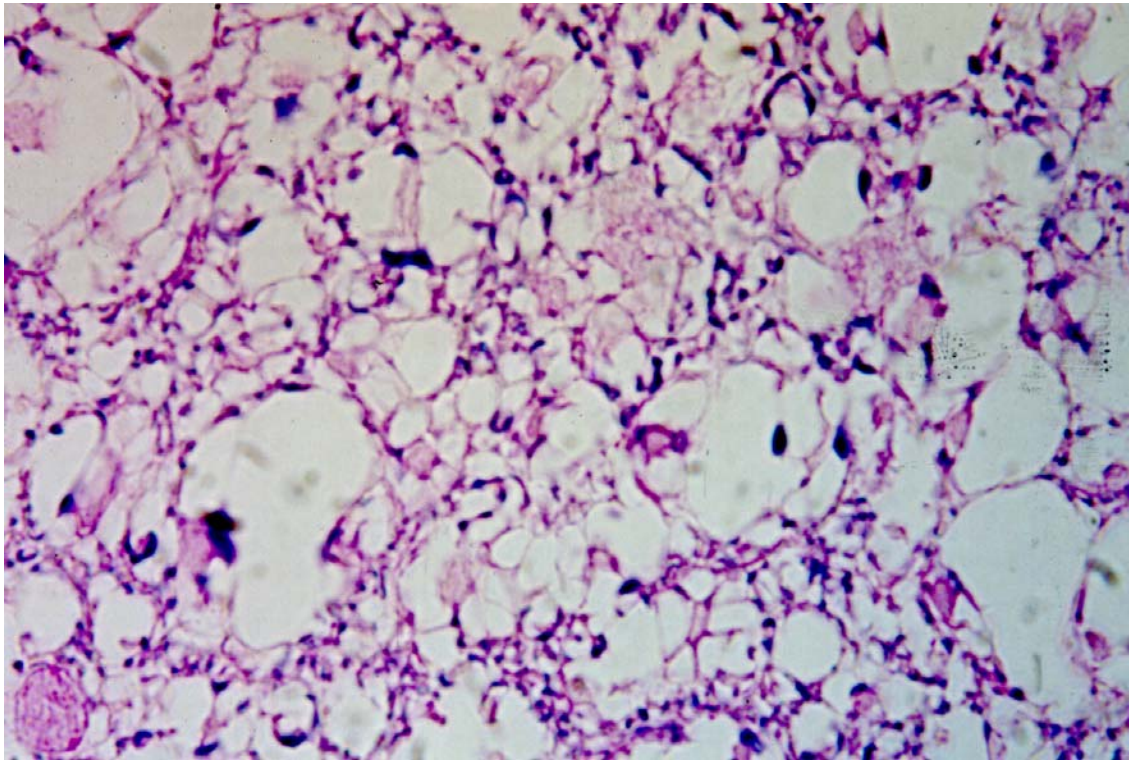
VIII. IMÁGENES.



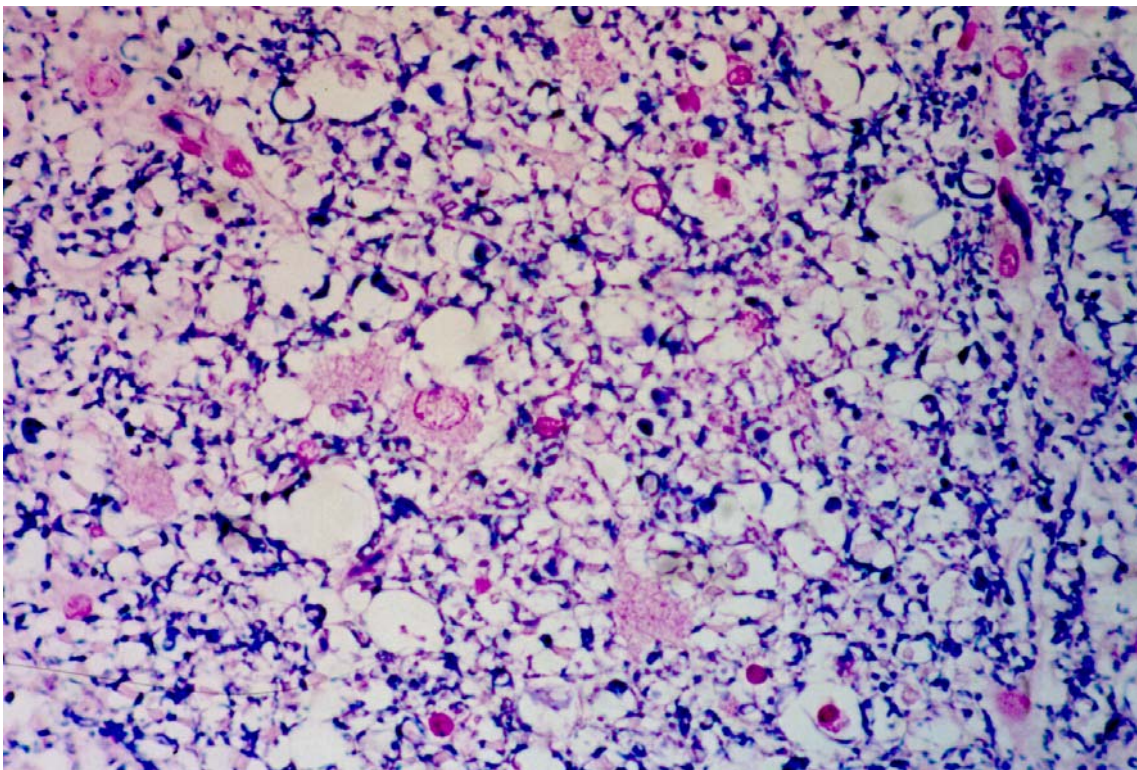
Fenol obj 40X. Neurona degenerativa. Cromatolisis. (Hematoxilina-Eosina)



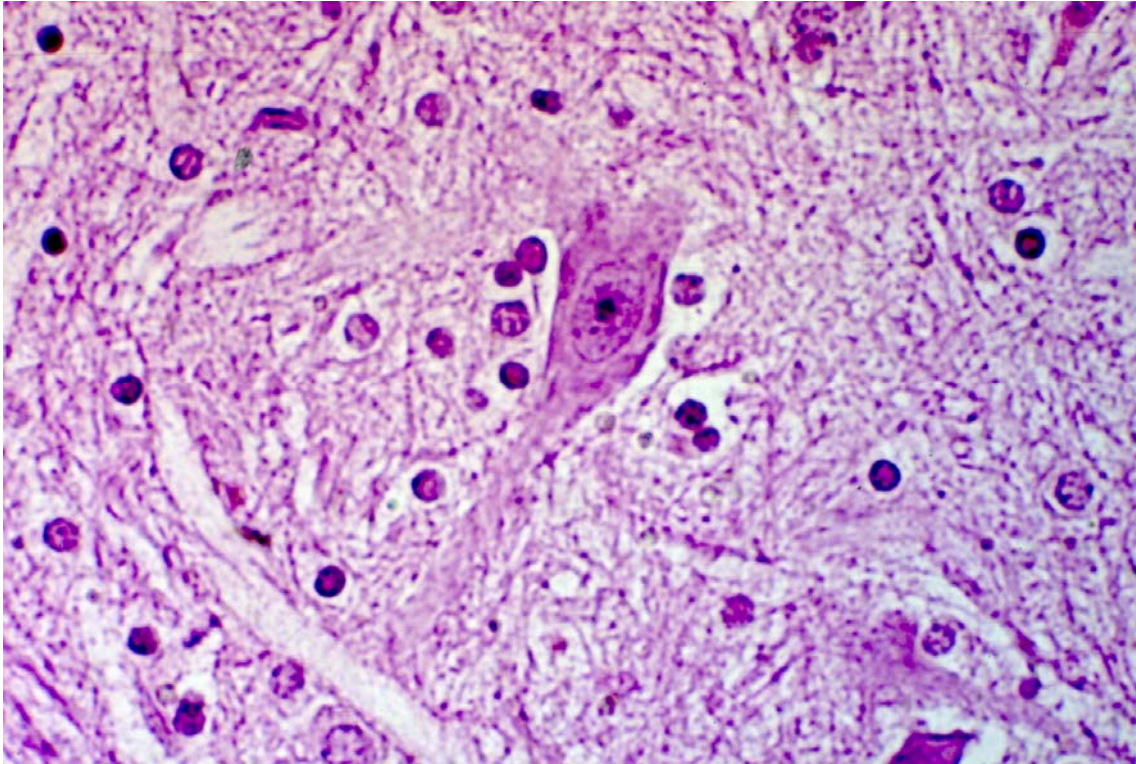
Fenol obj 40X. Degeneración neuronal severa. Satelitis oligodendroglial.
(Hematoxilina-Eosina)



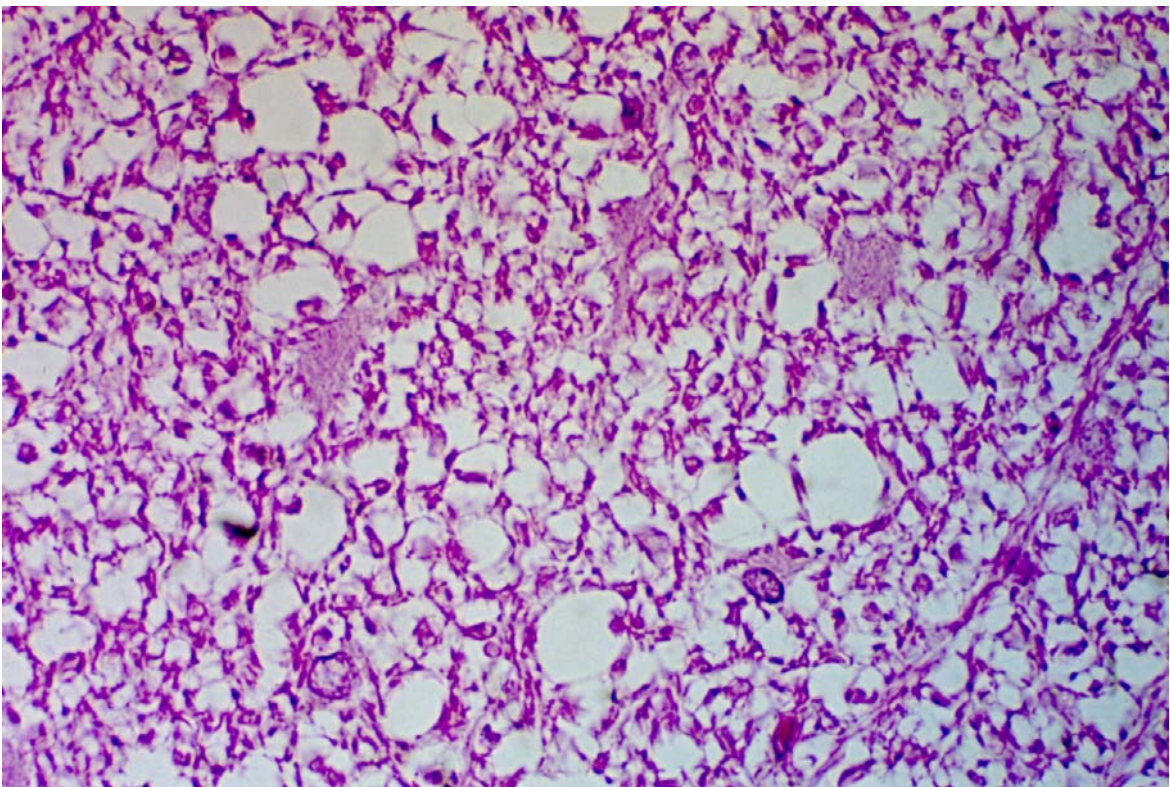
Fenol obj 40X. Degeneración de las vainas de mielina. Astrogliosis.
(Hematoxilina-Eosina)



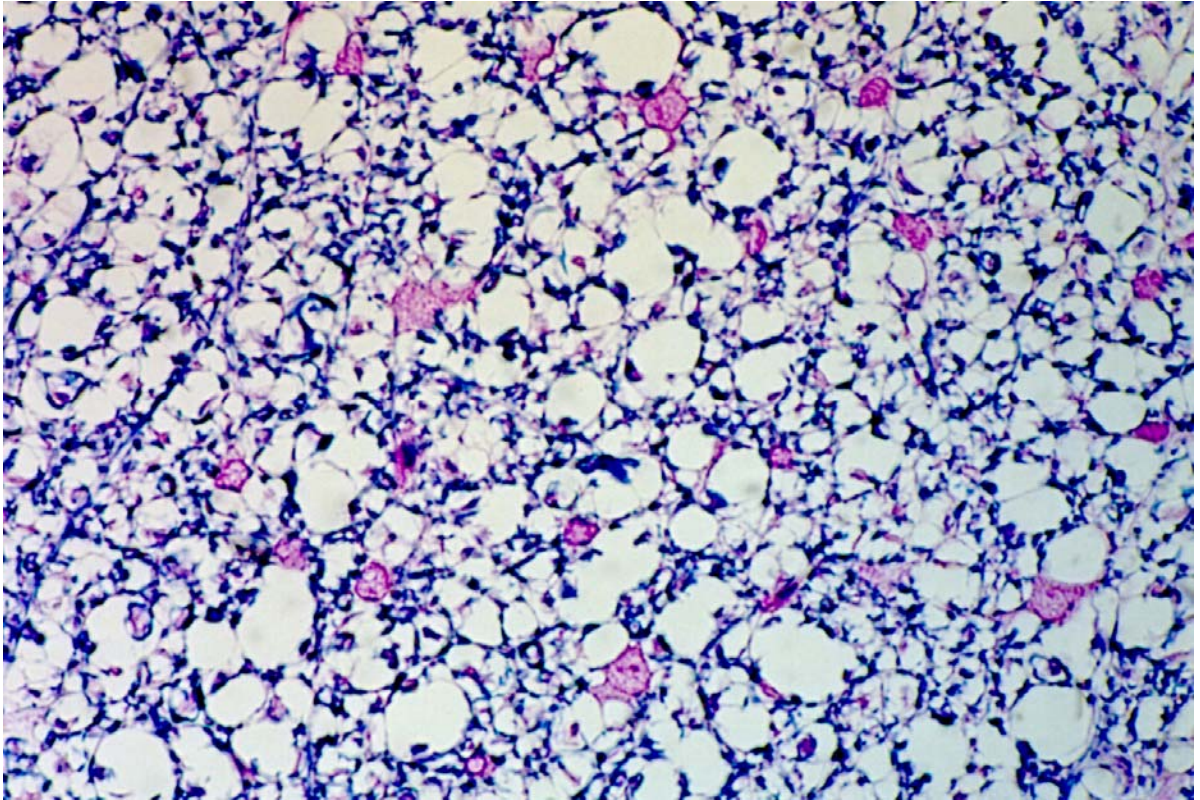
Fenol obj 40X. . Degeneración de las vainas de mielina. Astrogliosis (Luxol).



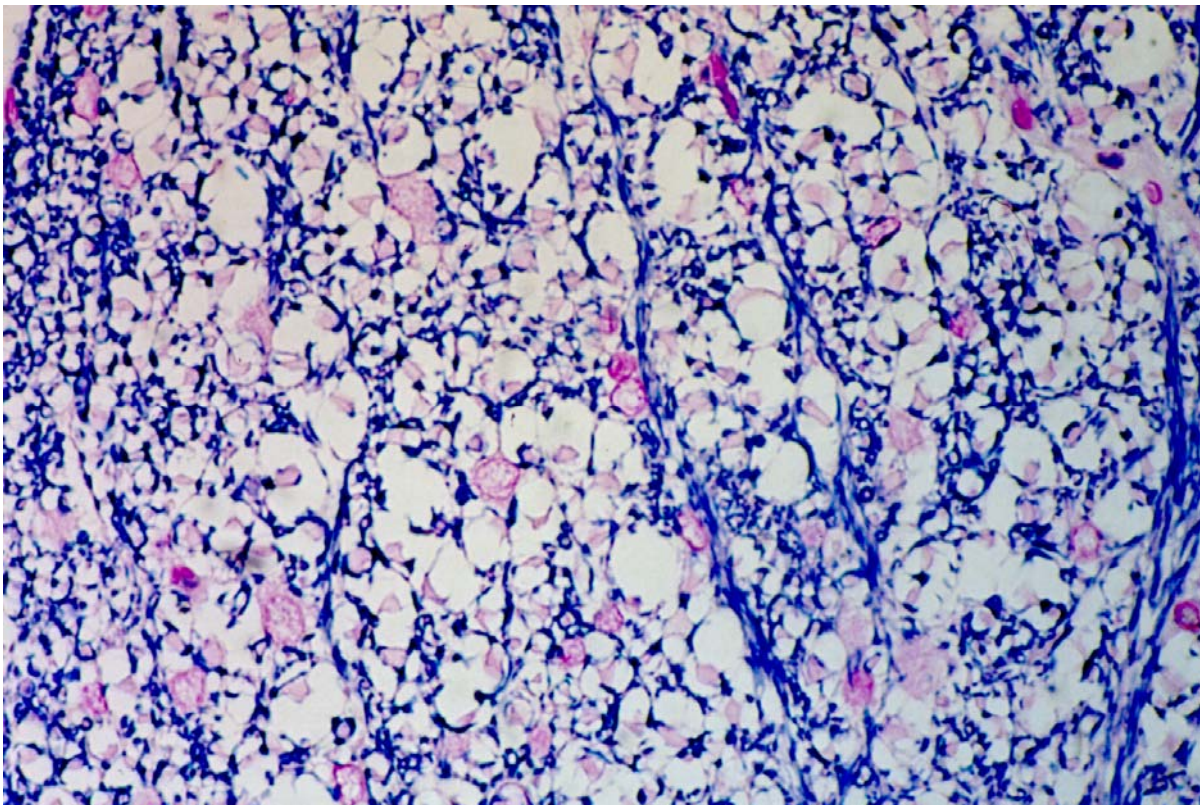
Ketamina obj 40X. Neurona degenerativa. Cromatolisis leve. (Hematoxilina-Eosina)



Ketamina obj 25X. Vacuolización mielina. Astrogliosis. (Hematoxilina-Eosina).

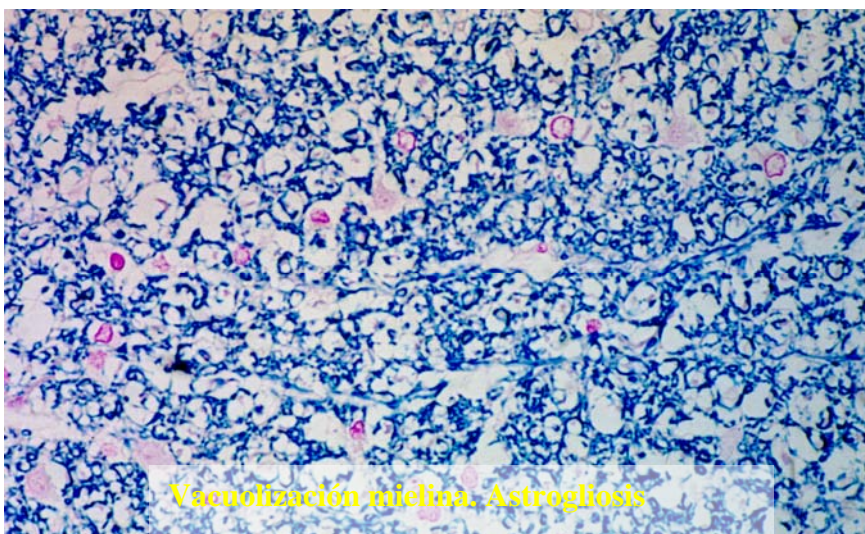
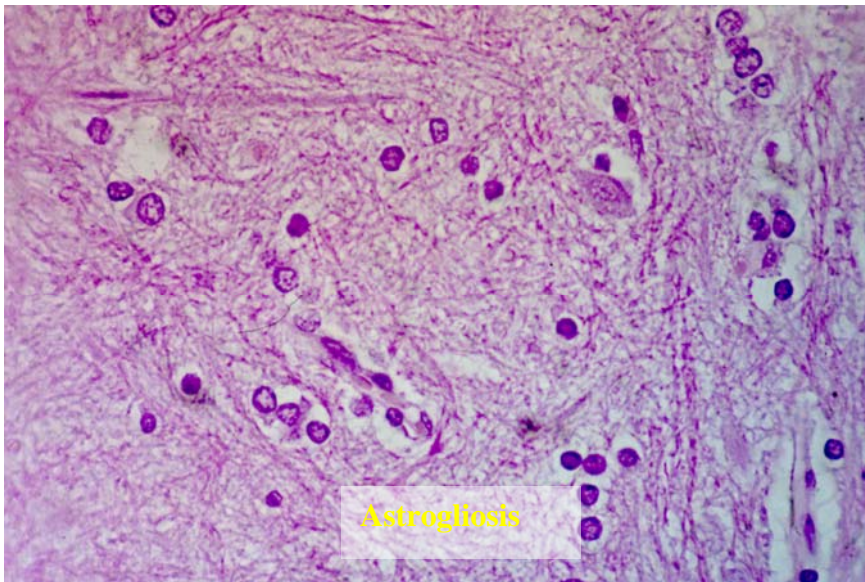
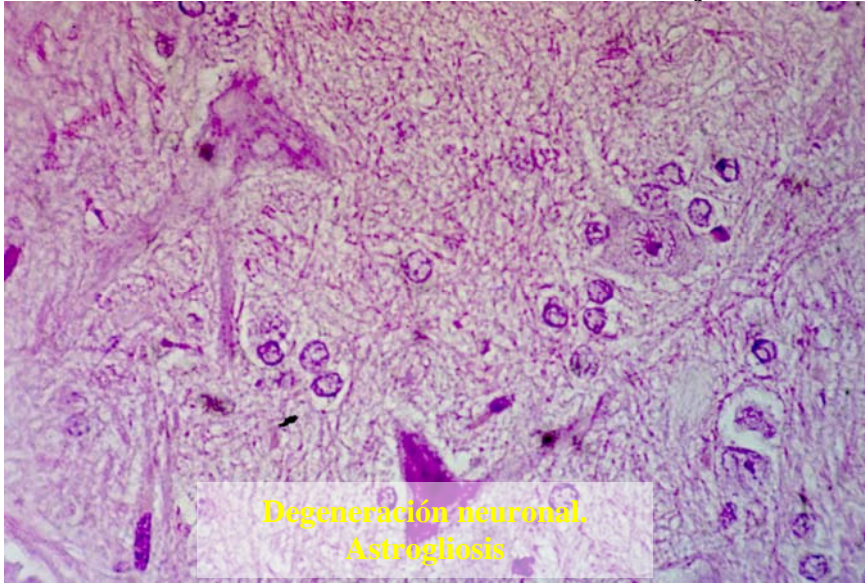


Ketamina obj 25X. Vacuolización mielina. Astrogliosis. (Luxol)

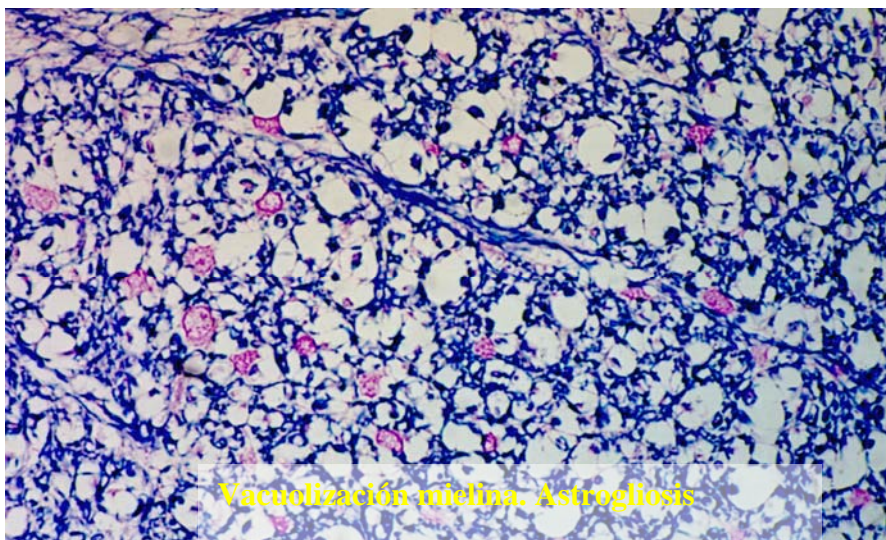
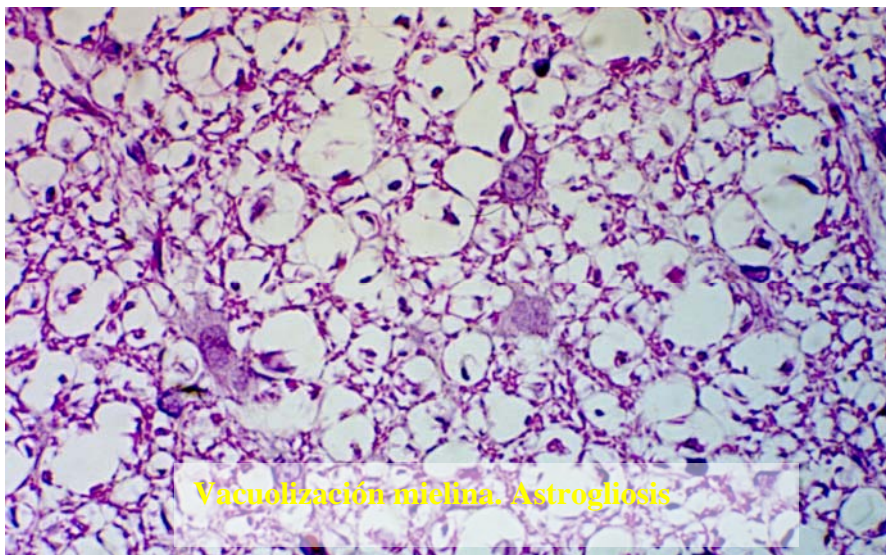
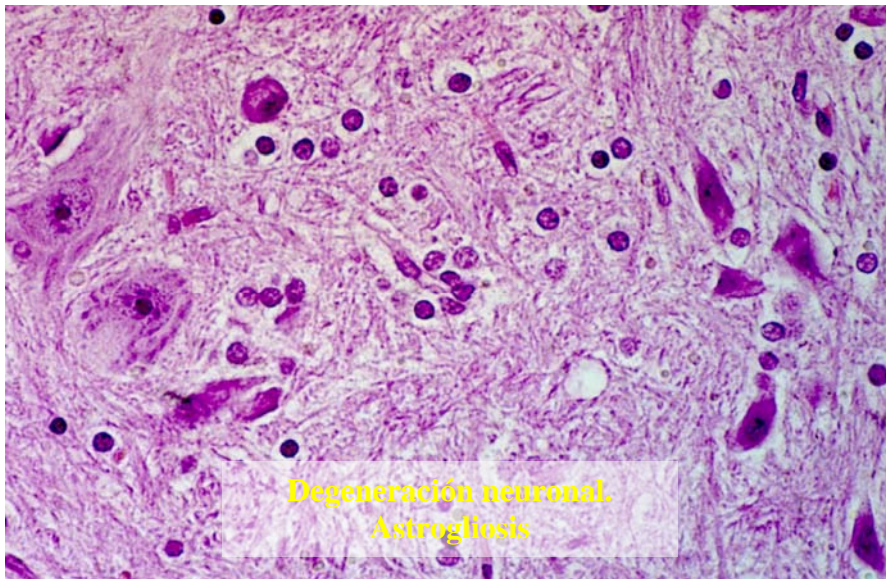


Ketamina obj 25X. Degeneración de las vainas de mielina. Astrogliosis. (Luxol).

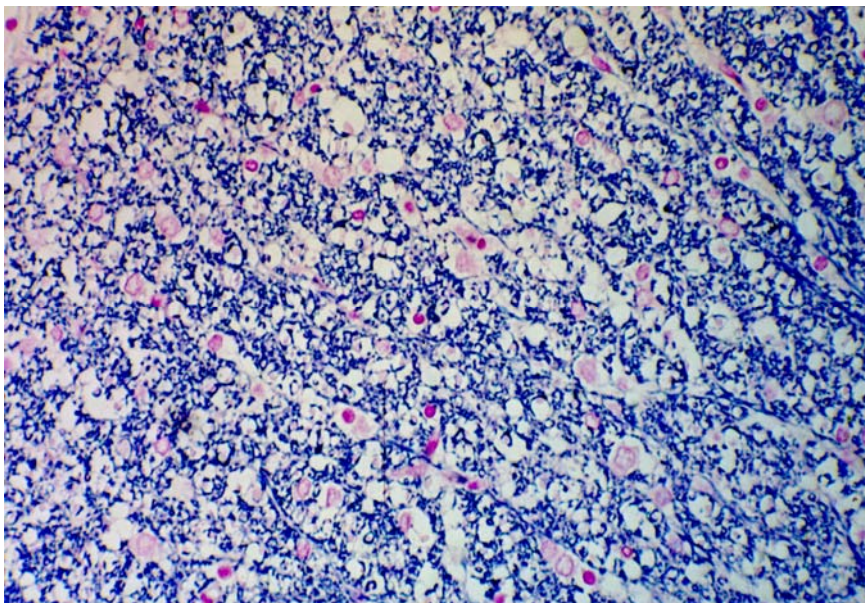
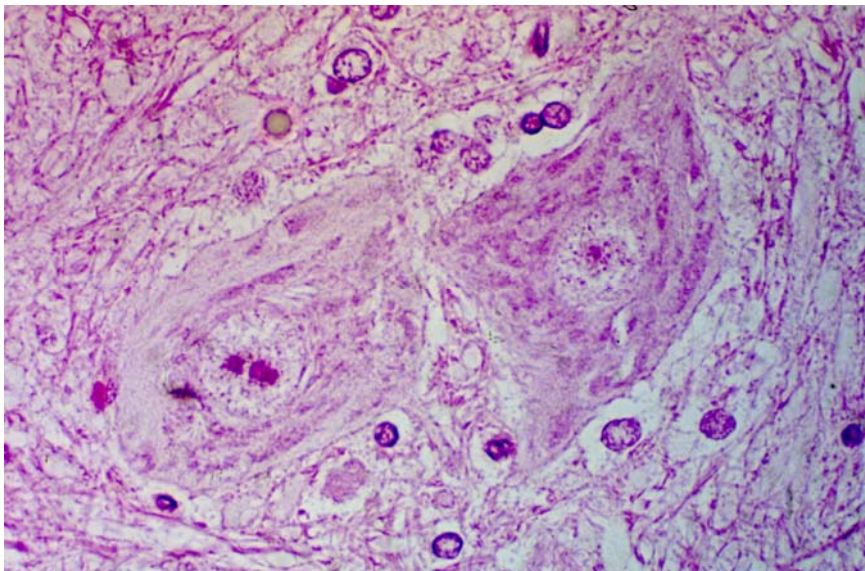
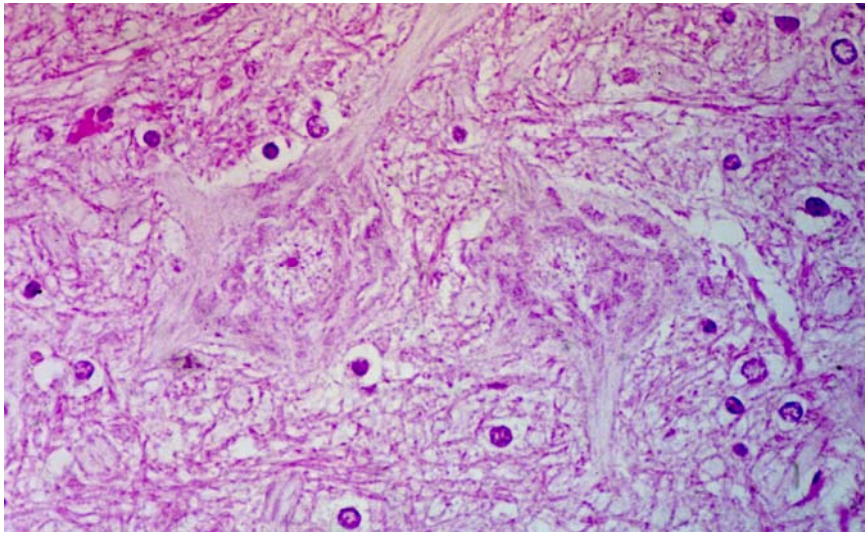
LIDOCAINA 2%. LESIONES LEVES. Obj 25X



LIDOCAINA 5%. LESIONES MODERADAS.Obj 25X



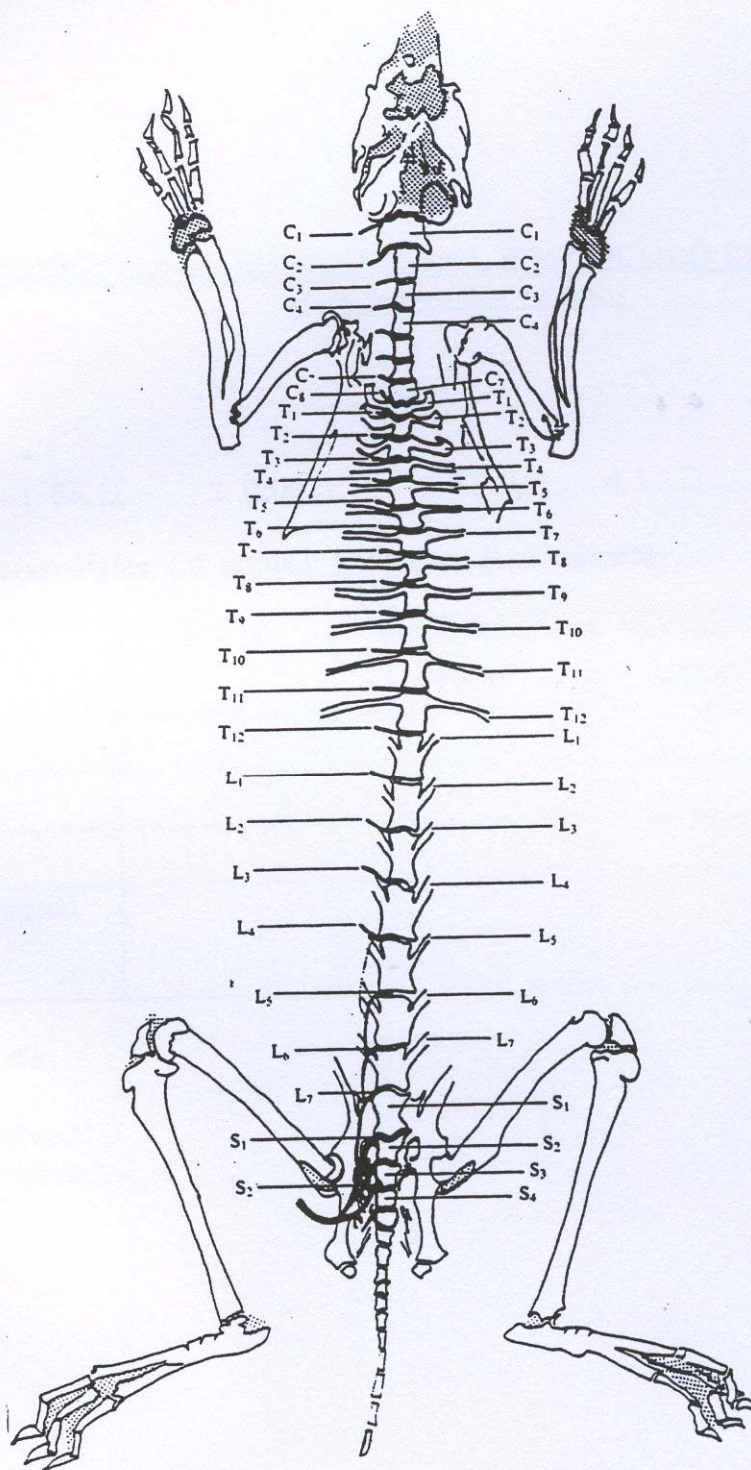
SUERO FISIOLOGICO. NORMAL.Obj 40X



X. ANEXOS

Spinal Nerves

Vertebrae



NEUROTOXICIDAD DE S(+)-KETAMINA. PROTOCOLO DE INVESTIGACION.
Hoja de recogida de datos

Fecha:

Animal nº:

Fármaco: 1. SK , 2. RSK , 3. SF , 4. L2 , 5. L5 , 6. F .

Evaluación neurológica: (0: normal; 1: disminuida; 2: ausente)

	SALTO	SEPARACION DEDOS	SENSIBILIDAD CUTANEA	TOTAL
0 min				
5 min				
30 min				
min recuperacion total				

Evaluación 48h:

1. Función normal
2. Función anormal