

DEPARTAMENT DE CIRUGIA

ADMINISTRACIÓN DEL CLORHIDRATO DE S(+)-
KETAMINA PARA LA DOSIS TEST EPIDURAL.
COMPARACIÓN CON LIDOCAINA Y ADRENALINA

RAQUEL HIGUERAS CASTELLANOS

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Servei de Publicacions
2008

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 29
d'abril de 2008 davant un tribunal format per:

- D. Raimundo Carlos García
- D. Clemente Muriel Villoria
- D. Benjamín Sarriá Chust
- D. Juan Alberto Sanchos Gimeno
- D. Carlos Barrios Pitarque

Va ser dirigida per:

D. Carlos Luis Errando Oyonate

D. Jose Maria Palanca Sanfrancisco

©Copyright: Servei de Publicacions
Raquel Higuera Castellanos

Depòsit legal:

I.S.B.N.:978-84-370-7117-6

Edita: Universitat de València

Servei de Publicacions

C/ Artes Gráficas, 13 bajo

46010 València

Spain

Telèfon: 963864115

Universitat de València

Facultat de Medicina i Odontologia
Departament de Cirurgia

**ADMINISTRACIÓN DEL CLORHIDRATO DE
S(+)-KETAMINA PARA LA DOSIS TEST EPIDURAL.
COMPARACIÓN CON LIDOCAINA Y ADRENALINA.**

**TESIS DOCTORAL
D^a. Raquel Higuera Castellanos.**

D. CARLOS LUIS ERRANDO OYONARTE, doctor en medicina y cirugía, **D. JOSE MARIA PALANCA SANFRANCISCO**, catedrático de Anestesiología del Departamento de Cirugía de la Facultad de medicina i odontología de la Universidad de Valencia, como directores de la Tesis Doctoral

CERTIFICAN que D^a. Raquel Higuera Castellanos ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado **“Evaluación del clorhidrato de S(+)-ketamina para dosis test epidural. Comparación con lidocaina y adrenalina”** y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad de Valencia.

Y para que conste, firmamos el presente documento en Valencia, a _____ de _____ de _____.

Fdo. D. C. L. Errando

Fdo. D. J. M. Palanca

INDICE

ABREVIATURAS

1. MOTIVOS Y JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS	1
2. INTRODUCCIÓN	5
2.1. Consideraciones anatómicas del espacio epidural aplicadas a la anestesia y analgesia epidurales.	6
2.2. Riesgos de una cateterización incorrecta.	9
2.2.1. Inyección intravascular.	10
2.2.2. Inyección subdural.	10
2.2.3. Inyección subaracnoidea.	11
2.3. Pasos a seguir en la cateterización epidural. Normas de seguridad.	
2.3.1. Aspiración.	12
2.3.2. Inyección incrementada.	13
2.4. La dosis test.	14
2.4.1. Componentes de la dosis test.	
2.4.1.1. Anestésico local.	15
2.4.1.2. Adrenalina.	16
2.4.2. Otras técnicas de dosis test.	17
2.4.2.1. Catéter guiado por radioscopia.	17
2.4.2.2. Catéter estimulador (test de Tsui).	19
2.4.2.3. Aire (ecodoppler y auscultación).	20
2.4.2.4. Técnicas de imagen. Epidurografía y Ecografía.	
2.4.2.4.1. Epidurografía.	21
2.4.2.4.2. Ecografía.	21
2.4.2.5. Transformaciones del ECG.	22
2.4.2.6. Onda de presión epidural.	23
2.5. Fármacos.	
2.5.1. Clorhidrato de ketamina.	
2.5.1.1. Antecedentes históricos.	24

2.5.1.2. Características fisicoquímicas.	27
2.5.1.3. Farmacocinética.	27
2.5.1.4. Mecanismos de acción.	30
2.5.1.4.1. Antagonistas de los receptores NMDA.	31
2.5.1.4.2. Acción sobre los receptores opiáceos.	38
2.5.1.5. Farmacodinámica.	
2.5.1.5.1. Efectos sobre el sistema nervioso central.	39
2.5.1.5.2. Efectos sobre el sistema respiratorio.	45
2.5.1.5.3. Efectos sobre el sistema cardiovascular.	46
2.5.1.6. Ketamina en anestesia regional.	50
2.5.1.6.1. Ketamina por vía subaracnoidea.	51
2.5.1.6.1.1. Efectos clínicos en animales de experimentación.	51
2.5.1.6.1.2. Neurotoxicidad.	53
2.5.1.6.1.3. Aplicación clínica en anestesia.	55
2.5.1.6.1.4. Aplicación clínica en dolor crónico.	57
2.5.1.6.2. Ketamina por vía epidural.	58
2.5.1.6.3. Ketamina en anestesia regional intravenosa.	60
2.5.1.7. Isómero levógiro de la ketamina: S(+)-ketamina.	
2.5.1.7.1. Farmacología.	61
2.5.1.7.2. Farmacocinética.	62
2.5.1.7.3. Farmacodinámica.	63
2.5.1.7.4. Efectos clínicos.	64
2.5.1.7.5. Utilización clínica.	66
2.5.2. Lidocaina.	
2.5.2.1. Generalidades.	67
2.5.2.2. Estructura y propiedades fisicoquímicas de los AL.	69
2.5.2.3. Mecanismo de acción de los anestésicos locales.	72
2.5.2.4. Nuevas indicaciones terapéuticas de los anestésicos locales.	73
2.5.2.5. Síndrome de cola de caballo y de irritación radicular transitoria.	74
2.5.3. Adrenalina	
2.5.3.1. Estructura química.	78
2.5.3.2. Metabolismo.	79

2.5.3.3. Mecanismo de acción.	79
2.5.3.4. Indicaciones y reacciones adversas.	80
2.5.3.5. Adrenalina y anestesia.	
2.5.3.5.1. Anestesia subaracnoidea.	82
2.5.3.5.2. Anestesia epidural. Dosis test.	83
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	85
3.1. Hipótesis.	86
3.2. Objetivo general.	87
3.3. Objetivos concretos.	87
4. MATERIAL Y MÉTODOS	
4.1 Primera fase del estudio. Fase de inyección intravascular.	88
4.1.1 Material.	89
4.1.2 Método.	91
4.1.3 Análisis estadístico.	92
4.2 Segunda fase del estudio. Fase de inyección subaracnoidea.	93
4.2.1 Material.	93
4.2.2 Método.	94
4.2.3 Análisis estadístico.	95
5. RESULTADOS	97
6. DISCUSIÓN	121
7. CONCLUSIONES	148
8. BIBLIOGRAFÍA	151
9. ANEXOS	173

ABREVIATURAS

AD: adrenalina.

AL: anestésico(s) local(es).

ASA: American Society of Anesthesiologists.

avDO₂: diferencia arteriovenosa de oxígeno.

AMPA: ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico.

APV: 2-amino-5-ácido fosfonopentanoico.

Ca⁺⁺: ión calcio.

CMRO₂: consumo metabólico cerebral de oxígeno.

CO₂: dióxido de carbono.

ECG: electrocardiograma.

EE: espacio epidural.

ED: epidural.

FC: frecuencia cardíaca.

FSC: flujo sanguíneo cerebral.

GABA: ácido gammaaminobutírico.

GC: gasto cardíaco.

HTA: hipertensión arterial.

IM: intramuscular.

IV: intravenosa.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

L5%: lidocaina 5%.

Kg: kilogramo.

lpm: latidos por minuto.

mg: miligramos.

µg: microgramos.

min: minutos.

mL: mililitros.

mmHg: milímetros de mercurio.

mg.Kg⁻¹: miligramos por kilogramo.

NMDA: N-metil-D-aspartato.

O₂: oxígeno molecular.

PaCO₂: presión parcial de dióxido de carbono.

PA: presión arterial.

PAD: presión arterial diastólica.

PAM: presión arterial media.

PAP: presión de la arteria pulmonar.

PAS: presión arterial sistólica.

PCP: fenciclidina.

PIC: presión intracraneal.

PPC: presión de perfusión cerebral.

R(-)K: isómero dextrógiro de la ketamina.

RVS: resistencias vasculares sistémicas.

SA: subaracnoideo.

SF: suero fisiológico.

SpO₂: saturación periférica de oxígeno.

SNC: sistema nervioso central.

S(+)**K**: isómero levógiro de la ketamina.

VD: ventrículo derecho.

VI: ventrículo izquierdo.

1. MOTIVOS Y JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS.

La posición de la aguja o el catéter epidural en un espacio incorrecto, ya sea en el espacio subdural, en el subaracnoideo (intradural o intratecal) (0,61-10,9%)¹ o bien intravascular (2-8,5%)² conlleva un alto riesgo si en uno de ellos se realiza la administración de fármacos destinados para la anestesia o analgesia epidurales, con graves consecuencias: toxicidad sistémica de los anestésicos locales en caso de inyección intravascular (con colapso cardiovascular y convulsiones), bloqueo muy extenso usualmente con un lento comienzo y asociado a una afectación respiratoria si la inyección es subdural, o bloqueo espinal total con afectación respiratoria y circulatoria si se realiza una inyección subaracnoidea.

Por todo ello esta justificado el empleo de una dosis test para detectar la posición incorrecta de la aguja o del catéter epidural tras la realización de la técnica.^{1,3,4} El problema radica en que, no hay unanimidad respecto a qué fármaco, técnica o dosis test es la más adecuada. Ello es debido a diversos motivos, principalmente la incidencia de

falsos positivos y negativos, y la dificultad en detectar sus efectos en circunstancias concretas ^{5,6} teniendo hasta el momento todas las dosis test propuestas distintos grados de eficacia ^{7,8} e importantes limitaciones.¹

Por ello y tras revisar la bibliografía existente en cuanto a los fármacos empleados como dosis test epidural, sería interesante hallar un fármaco que permita demostrar claramente y en toda situación clínica la posición incorrecta del catéter (tanto intravascular como subaracnoideo), sin someter al paciente a un riesgo añadido.

Tras una amplia revisión, no hallamos ningún estudio sobre la utilidad del clorhidrato de S(+)-ketamina como fármaco para dosis test epidural intravascular o subaracnoideo.

Este fármaco (recientemente comercializado en diversos países europeos) posee un efecto simpaticomimético, produciendo tras dosis única intravenosa (IV) un incremento de la frecuencia (FC) y presión arterial (PA) limitada,^{9,10} con mayor potencia hipnótica y analgésica y menor incidencia de efectos adversos psicomiméticos que la mezcla racémica.⁹⁻¹¹ Administrado por vía subaracnoidea (SA), produce un bloqueo sensitivo y motor de corta duración (Errando CL, Arcusa MJ, Cerdá M, Valía JC, Peiró C, Moliner S, Higuera R, Gil F, Mínguez A. Evaluación de la toxicidad subaracnoidea de S(+)-ketamina en conejos) lo que podría ser beneficioso en la práctica clínica.

Previamente a la utilización de un fármaco en seres humanos es imprescindible conocer su posible toxicidad cuando se administra por diferentes vías¹² y en distintas especies animales, aparte de otras consideraciones toxicológicas. Diversos autores han realizado estudios sobre el efecto clínico y la toxicidad neuropatológica de S(+)-ketamina cuando es administrada por vía subaracnoidea en animales de experimentación, llegando a la conclusión de que no hay toxicidad neurológica de este

fármaco cuando se utiliza sin conservantes, tanto en administración aguda como subaguda y de manera independiente de la concentración.¹³⁻¹⁹

Desde el punto de vista clínico, cuando se ha administrado por vía epidural, especialmente en niños,^{20,10} tampoco se han observado signos de toxicidad.

Además en su formulación S(+)-ketamina no presenta excipientes ni conservantes que puedan ser neurotóxicos, los cuales se han demostrado responsables de toxicidad neurológica directa en algunos estudios experimentales.¹⁶⁻¹⁹

En la primera parte del estudio comprobaremos si los efectos simpaticomiméticos del fármaco S(+)-ketamina sería un buen indicador de inyección intravascular, aportando ventajas sobre las dosis test epidural tradicionalmente usadas lidocaina y adrenalina.

En una segunda fase, si el bloqueo motor y sensitivo producidos por el fármaco S(+)-ketamina es un buen indicador de inyección subaracnoidea, aportando ventajas sobre la dosis test tradicionalmente usada. Por ello, lo comparamos con la lidocaina considerada el fármaco patrón entre los anestésicos locales de rápido inicio de acción y duración corta o intermedia.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Consideraciones anatómicas del espacio epidural aplicadas a la anestesia y analgesia epidurales.

El espacio epidural (EE) circunda las meninges espinales extendiéndose desde la base del cráneo (foramen mágnum) hasta el hiato sacro, donde se continua con la membrana sacrocóccigea.²¹ Está limitado por el ligamento vertebral longitudinal posterior por delante, por los pedículos y el agujero intervertebral por las partes laterales y por el ligamento amarillo y la superficie anterior de la lámina por detrás. El EE anterior es muy estrecho por la proximidad de la duramadre y la superficie anterior del canal vertebral.

Este EE es más amplio en su parte posterior y con cierta variación según el nivel vertebral; desde 1-1,5mm en el nivel C5 a 2,5-3 mm en D6, con una amplitud máxima

de 5-6 mm en L2. Además de las raíces nerviosas que atraviesan el EE, éste contiene grasa, vasos linfáticos, arteriales y el plexo venoso vertebral de Batson.²¹

Las arterias espinales llegan a la médula espinal a través del agujero intervertebral y penetran en el EE, alcanzando las raíces nerviosas espinales en la región de los manguitos duros. Lo cual podría explicar algún caso de isquemia medular tras el traumatismo de una arteria espinal por la inserción de una aguja cerca de la raíz nerviosa. La zona más vulnerable es la irrigada por la arteria espinal anterior ya que es única y su principal arteria nutricia penetra unilateralmente (por la izquierda en el 75% de los casos), a través de un agujero intervertebral, entre D5 y L3.

Las venas epidurales, forman los plexos venosos vertebrales internos y proporcionan el retorno venoso desde las vértebras, la médula espinal y las meninges. La mayor parte de este plexo se encuentra en la parte anteroexterna del EE (donde una aguja bien insertada no alcanza) pero también son prominentes a lo largo de las paredes laterales del EE.

Se comunica con la circulación sistémica por medio de las venas ilíacas internas, las venas intercostales, vertebrales y las venas ácigos. Estas venas desprovistas de válvulas, son una posible vía directa de conexión con el cerebro y el corazón para cualquier fármaco, aire u otro material inyectado accidentalmente en una vena epidural.

Al comunicarse el plexo vertebral a través de los agujeros intervertebrales con las venas torácicas y abdominales, cualquier cambio de presión en dichas cavidades se transmitirá hacia las venas epidurales, produciendo una distensión de estas venas y un aumento de flujo a través del plexo vertebrobasilar, disminuyendo el volumen efectivo del EE, con una difusión más amplia de los anestésicos locales hacia arriba y hacia

abajo en este espacio, aumentando la superficie potencial de absorción de las vénulas y la cantidad de fármaco que puede llegar al corazón a través de la vena ácigos.²¹

Muchos de estos vasos extradurales son suficientemente grandes como para que quepa un catéter epidural en su luz, hecho que ocurre en aproximadamente un 7-8,5% de las punciones epidurales e incluso hacen posible la migración intravascular desde la posición inicial del catéter en el curso de un bloqueo continuo.¹

Los linfáticos epidurales se localizan adyacentes a los cuerpos vertebrales procediendo de la región de los manguitos dures, tienen la función de asegurar la eliminación desde la médula espinal y el líquido cefalorraquídeo (LCR) de todos los materiales extraños a través de un eficaz sistema de drenaje.

Por último, encontramos en el EE grasa, tejido lobulado y semilíquido que se extiende a lo largo de todo el espacio medular y caudal, más abundante en el espacio posterior, que suele encontrarse libre, excepto cerca de las raíces nerviosas, donde el tejido conjuntivo tiende a fijarla a los agujeros intervertebrales. Se halla muy vascularizada con pequeños capilares que forman una abundante red en su interior. La captación de anestésico local (AL) por la grasa epidural compite con la captación vascular y nerviosa, ya que tiene elevada afinidad por fármacos liposolubles, alterando su farmacocinética, como con la bupivacaina que pueden permanecer en ella durante largos periodos.²¹

La médula espinal está protegida por la columna vertebral ósea y por tres capas de tejido conjuntivo, las meninges.

La membrana más externa, la duramadre, a nivel medular, se continúa hacia abajo en el canal vertebral como revestimiento perióstico.

La aracnoides, la membrana intermedia de las tres que recubren el cerebro y la medula espinal, es avascular, estrechamente unida a la duramadre en la mayoría de los pacientes,²² aunque existe una cavidad potencial entre la duramadre y la aracnoides, denominado espacio subdural; este no puede ser reconocido si nos hallamos en él ya que, en la mayoría de las ocasiones el LCR no fluirá espontáneamente ni tampoco por aspiración,²² y únicamente en algunas ocasiones contendrá una mínima cantidad de líquido seroso que lubrica las superficies planas de las membranas opuestas y que puede confundirse con LCR durante la punción.²³

Por último la piamadre es una delicada membrana altamente vascularizada y adherida a la medula espinal y al cerebro, que recubre toda la superficie de ambas estructuras. El espacio entre la aracnoides y la piamadre es el espacio subaracnoideo, que contiene nervios espinales y LCR. Ocurre una punción inadvertida de la duramadre en un 0,5-2,9% en los intentos de punción extradural variando este porcentaje dependiendo de la experiencia del anestesiólogo y de la técnica utilizada.¹

En una punción epidural accidentalmente la aguja o el catéter puede ser emplazado en una posición subdural o subaracnoidea, o tras un emplazamiento inicial epidural, el catéter puede eventualmente penetrar en la aracnoides y finalmente situarse subaracnoideo.

2.2 Riesgos de una cateterización epidural incorrecta.

La incorrecta posición de la aguja o el catéter epidural implica un gran riesgo, ya que conlleva la inyección de fármacos utilizados para la anestesia o analgesia epidural en un espacio incorrecto ya sea en el espacio subdural, subaracnoideo

(intradural o intratecal) o bien intravascular (generalmente una vena epidural). Clínicamente las consecuencias son muy diferentes, según el espacio donde se administre el fármaco.

2.2.1 Inyección intravascular.

La incidencia de inyección IV está alrededor del 2,8%,²⁴ pero puede llegar al 7-8,5%^{2,22} en las pacientes obstétricas por la dilatación de las venas epidurales por el aumento de la presión intraabdominal que dificulta el retorno venoso.

La inyección IV de anestésicos locales (AL) alcanzando niveles tóxicos sanguíneos produce síntomas en sistema nervioso central (SNC) y sistema cardiovascular.

Los signos tempranos de toxicidad sistémica de los AL son calambres o entumecimiento peribucal, sabor metálico y vértigo aunque estos síntomas no son constantes con la inyección IV de AL. Posteriormente si la toxicidad es mayor se progresa hacia confusión, alteración de conciencia y finalmente convulsiones como manifestación máxima de toxicidad del SNC. La función cardíaca también puede verse afectada con el desarrollo de bradicardia, arritmias, fibrilación ventricular y parada cardíaca.

2.2.2 Inyección subdural.

Es poco frecuente, existiendo únicamente artículos que de forma aislada informan de este evento,²⁵⁻²⁷ no siendo mencionada como complicación de la técnica epidural en series largas de casos.

Cuando una dosis administrada para anestesia o analgesia extradural es inyectada en el espacio subdural, se produce un bloqueo muy extenso con un nivel sensorial y motor alto, ²² usualmente con un comienzo lento y asociado a una afectación respiratoria, produciéndose un bloqueo subaracnoideo extenso si se rompe la aracnoides y pasa al espacio intradural.¹

La anestesia subdural es similar a la anestesia epidural en velocidad de comienzo, sin embargo la duración es habitualmente más corta. Esta clínica es sugestiva, pero la confirmación definitiva puede obtenerse solamente con la inyección de contraste radioopaco.²²

2.2.3 Inyección subaracnoidea.

La incidencia de inyección subaracnoidea (SA) está alrededor del 0,5-2,9% ^{1,22,24} si se produce la inyección SA inadvertida de una dosis usada para espacio epidural produce rápidamente el desarrollo de un bloqueo sensitivo y motor alto o un bloqueo espinal total con afectación respiratoria y circulatoria que suele precisar reanimación inmediata.

Como la punción dural es fácilmente reconocible, por la salida de LCR espontáneamente o tras la aspiración, un bloqueo espinal total por inyección intencionada es raro.

Es más difícil de apreciar cuando ocurre una migración del catéter desde el EE al SA, durante la inserción inicial del catéter o en el curso de una terapia epidural continua, con una incidencia de 0,26%-0,6%.²²

El uso de catéteres extradurales con más de un orificio en algunas circunstancias conlleva la posibilidad de un bloqueo epidural junto a uno SA, al menos teóricamente. La velocidad de inyección tendrá importancia en la distribución del AL, una inyección rápida favorecerá una deposición SA del fármaco (a través agujero distal) en cambio una inyección lenta conllevará que la mayoría de la solución sea depositada en el EE (a través de los agujeros laterales).^{1,24}

2.3 Pasos a seguir en la cateterización epidural. Normas de seguridad.

2.3.1 Aspiración.

La aspiración por la aguja o por el catéter a menudo permite la identificación la colocación en el espacio SA e IV.²⁸ Pero la capacidad de la aspiración para detectar la localización IV del catéter depende del tipo de catéter utilizado, así cuando el catéter usado es de un único agujero distal, la aspiración fracasa como test en un 34%-81%,²⁴ en cambio con los catéteres multiperforados la sensibilidad mejora ^{2,29} con una sensibilidad del 97,9% y una especificidad del 100% para la detección IV del catéter ^{24,29,30} y el riesgo de no detectar la posición IV por la aspiración o por la salida espontánea de sangre es menor de un 1%.³¹⁻³³

Estos catéteres multiperforados tienen la posibilidad de encontrarse multicompartimentalmente, con la localización del agujero distal fuera del EE,^{32,34} y aunque la aspiración detecta la mayoría de estos catéteres IV, un 12% se encuentran localizados epidural-vascular y 1% epidural-subaracnoideo con aspiración negativa.³⁵

Si la aspiración es positiva y es preciso retirar el catéter en un intento de situarlo en el EE, la aspiración posterior es menos sensible,²⁹ por lo que es más prudente

reemplazar el catéter IV en lugar de probar su recolocación,²⁴ ya que pueden quedar parcialmente IV e incluso producir una adecuada analgesia, si la medicación se administra lentamente, ya que inyectada a baja presión la medicación únicamente tiene su salida a través del orificio más proximal. Sin embargo, si posteriormente se administra una inyección rápida, con alta presión la medicación se distribuye por todos los orificios del catéter ^{30,36,34} pudiendo presentarse complicaciones por toxicidad sistémica.

También existe la posibilidad de un fallo analgésico tras la administrar fármaco por el catéter, ante esta situación debe ser retirado y reemplazado, no inyectando nunca una gran dosis de AL.²⁴

Así pues, la aspiración por el catéter es útil como primer paso pero no puede ser empleado como único test, ya que se han descrito numerosos casos de inyección IV después de aspiración negativa.^{37,38}

2.3.2 Inyección incrementada.

La inyección fraccionada de pequeños volúmenes en bolos sucesivos es el pilar de la práctica de la anestesia regional segura. Teóricamente, si se usan bolos pequeños, el paciente puede notificar síntomas antes de que se alcance en sangre una concentración de AL en el umbral de la convulsión.³⁹ Incluso si los síntomas subjetivos no son percibidos, el uso de dosis fraccionada puede reducir el nivel pico obtenido y reducir la duración de las convulsiones. Sin embargo, aunque esta recomendación es lógica y un paso seguro, la eficacia de las inyecciones fraccionada como equivalente de la dosis test no ha sido comprobada en series clínicas extensas.

En conclusión; una técnica exquisita, con aspiración frecuente por el catéter (mejor si es de tres orificios distales laterales que de orificio único terminal) y la administración de las dosis de AL fraccionadas (bolos de 3-5 ml espaciados al menos 5 min entre ellos) haría que las complicaciones debidas a la inyección en el lugar erróneo fueran minimizadas al máximo, pero no totalmente excluidas. Así que aunque para algunos expertos la dosis test epidural en analgesia (que no en anestesia) no sería imprescindible, otros la consideran fundamental.

2.4 La dosis test.

La extensión del uso de la dosis test epidural (ED) como práctica habitual clínica ocurrió hace 20 años, tras un incremento de la concienciación acerca de la toxicidad de los AL por parte de los anestesiólogos, produciendo un marcado decremento de la mortalidad debido a la anestesia neuroaxial.^{2,40}

La dosis test ED consiste en la administración de una dosis de un fármaco –o en la utilización de un procedimiento- que permite detectar la posición incorrecta de la aguja o del catéter ED tras la realización de dicha técnica.^{1,3,4}

El test ideal debe ser seguro, simple en su uso y de fácil disponibilidad tanto en material como en monitorización. Debe informar fidedignamente de la colocación del fármaco IV y/o en espacio SA en un breve periodo de tiempo. Precisar de mínima colaboración del paciente, y tener una alta sensibilidad y especificidad. Debe ser aplicable en distintas situaciones clínicas, incluyendo todo rango de edades y a pacientes a los que se les ha administrado medicaciones concomitantes. Por último, debe ser seguro y no representar un riesgo adicional para el paciente cuando se produzca

un resultado positivo.²² Si empleamos un fármaco la dosis debe ser suficientemente reducida para que el riesgo de los efectos secundarios o reacciones tóxicas sea mínimo.¹

2.4.1 Componentes de la dosis test.

2.4.1.1 Anestésico local.

Tradicionalmente se ha empleado 3 ml de un AL como dosis test para detectar la inyección SA, con un amplio rango de dosis (por ejemplo desde 3 ml de lidocaina 1,5% (45mg)^{24,7} a 3 ml bupivacaina 0,5% (15 mg).^{41,42} La dosis test debe ser suficiente para producir un bloqueo SA si es depositado en tal espacio pero si ello ocurriera, debiera ser limitado; siendo necesario esperar minutos para observar un bloqueo SA inadvertido.

Ninguna investigación ha demostrado la seguridad y fiabilidad del perfil de estas pautas, pero clínicamente si se inyectan en el espacio SA producirían al menos un bloqueo motor de S1 con imposibilidad de la flexión plantar del pie y debilidad en la flexión de la cadera a los 2-10 minutos dependiendo del AL utilizado.⁴¹

También se ha recomendado el AL como indicador de la colocación IV no intencionada del catéter o de la aguja, que permitiría valorar síntomas de excitabilidad que producen la dosis subtóxicas de AL en el SNC.^{43,44}

Estos síntomas incluyen acúfenos, hormigueo perioral, gusto metálico, zumbidos, sedación, cambios de audición y otros síntomas subjetivos; pero desafortunadamente existen muchas limitaciones en la práctica clínica y no todos los pacientes son capaces de describirlos.

La cantidad de AL requerido para producir estos síntomas es desconocido pero probablemente sea mayor que el total de miligramos que contiene la dosis estándar inicial de 3 ml (que produce falsos negativos y positivos).^{5,6} La Lidocaina 100mg⁴³ o $1\text{mg}\cdot\text{Kg}^{-1}$ ⁴⁴ o 25 mg de bupivacaina⁶ suelen producir síntomas subjetivos en pacientes sin medicación.

Actualmente disponemos de dos AL relativamente nuevos, la ropivacaína y levobupivacaina, que muestran menos toxicidad que la bupivacaina a nivel del SNC y cardiovascular, estando aprobados su uso en anestesia y analgesia epidurales y en bloqueos nerviosos periféricos.⁴⁵ Datos preliminares sugieren que la dosis requerida de ropivacaína y levobupivacaina para producir estos síntomas es mayor que la dosis de bupivacaina en un 25%.^{46,47}

Desafortunadamente los AL no producen síntomas en todos los pacientes ni en todas las situaciones clínicas. En el trabajo de parto, la mujer puede no informar o no notar el zumbido de oídos, acúfenos o sabor metálico.⁴³ La premedicación con benzodiazepinas y fentanilo puede reducir la sensibilidad de este test, ya que el 40% de los pacientes premedicados son incapaces de detectar la presencia de dosis IV de bupivacaina, que en los no sedados son fácilmente apreciables.⁴⁸

2.4.1.2 Adrenalina.

Es el fármaco más estudiado como marcador de cateterización con la aguja o catéter epidural del espacio IV.

Tradicionalmente se ha empleado $15\mu\text{g}$ de adrenalina (AD) junto a los 3 ml de AL para descartar la inyección IV, ya que produce un aumento de la frecuencia cardiaca

(FC) de más de 20 latidos por minuto (lpm) y un aumento de la de más de 15 mmHg (sobre la basal),²⁴ junto con síntomas subjetivos de palpitaciones, ahogo y acúfenos tras 1-2 minutos, siendo indicadores sensibles de inyección de la dosis en espacio IV.⁸ Pero aunque la dosis test con adrenalina cumple el criterio deseable de simplicidad, fármaco de uso disponible y fácil monitorización, las condiciones clínicas del paciente y las medicaciones concomitantes limitan la utilidad y requiere modificaciones de los criterios de positividad del test. Además por vía SA es un potencial causante de isquemia medular.^{8,49-51} Lo mismo ocurre con otros fármacos vasoactivos como el isoproterenol o la efedrina que se han evaluado para su empleo como dosis test.

2.4.2 Otras técnicas de dosis test.

Otras técnicas se han empleado como dosis test o como prueba de que una aguja o un catéter están o no en el EE tanto fármacos como otros métodos no farmacológicos. Dentro de los fármacos, aparte de los ya mencionados, AL y vasoconstrictores, se ha empleado fentanilo.^{52,53}

En el grupo de los test no farmacológicos, encontramos un gran número de técnicas, que en general tienen escasa sensibilidad y/o especificidad. Algunas, aun siendo sensibles o con especificidad suficiente, precisan de un equipamiento o material concreto, no disponible en muchas áreas del hospital, o son demasiado elaborados como para utilizarlos rutinariamente, o precisan material o dispositivos demasiado caros.^{58,68}

Algunas, son sensibles y/o específicas sólo para uno de los dos principales componentes SA o IV, pero no para los dos juntos.^{54,55}

2.4.1.1 Catéter guiado por radioscopia.

Es un método rápido (minutos) no suponiendo un tiempo añadido a la técnica tradicional, es simple y segura, pero precisa disponibilidad de fluoroscopia. Se realiza la colocación del catéter con el paciente despierto, bajo sedación y en decúbito prono, lo que proporciona una plataforma estable para la realización de la técnica.^{56,57}

Tras la pérdida de resistencia con suero fisiológico(SF), se inyecta contraste (0,5 ml) a través de la aguja de Touhy para confirmar la localización en EE, entonces se avanza el catéter en el espacio hasta la marca de 20 cm, dejándose entre 10-15 cm del catéter en este EE. Esta distancia es sustancialmente mayor a lo tradicionalmente usado en la práctica anestésica. Se reinyecta contraste para determinar la posición exacta del orificio distal del catéter. Si el catéter no es correctamente emplazado o el sitio es incorrecto, puede ser fácilmente reposicionado. El catéter puede migrar en un 1-2 % de los pacientes, pero esta migración es fácilmente rectificable reposicionándolo, e inyectando posteriormente contraste para asegurarnos de su correcta posición.

Esta técnica generalmente se emplea en algunos centros cuando se emplea la analgesia epidural para el tratamiento del dolor crónico en determinadas condiciones de dolor de miembros inferiores, dolor cancerígeno, y ocasionalmente se ha empleado para el dolor postoperatorio.

Las ventajas de la guía fluoroscópica, es que el catéter es emplazado con precisión en el sitio adecuado y puede incluso ser colocado en el lado derecho o izquierdo, ideal para casos de dolor unilateral. Esto se cumple en el espacio lumbar y cervical, en el EE torácico es más difícil de conseguir porque el hueco en la lámina donde la aguja necesita estar emplazada es más estrecho. La guía fluoroscópica puede

proporcionar mayor seguridad, ya que usando una vista lateral da una clara indicación con exactitud de donde está la aguja en todo momento.

El uso de la fluoroscopia, es útil para localizar el catéter epidural en situaciones donde la efectividad analgesia epidural es muy importante o donde la anatomía espinal puede presentar un desafío. Pero precisa de la disponibilidad de una sala de rayos, situación poco factible en la práctica clínica habitual, e implica someter al paciente a radiación; situación poco aconsejable e innecesaria en gran cantidad de pacientes que reciben analgesia epidural.

2.4.1.2 Catéter estimulador (test de Tsui).

A través del sistema comercial disponible de Test Tsui,⁵⁸⁻⁶² se puede aplicar una estimulación eléctrica para confirmar el emplazamiento del catéter epidural y/o caudal, aplicando una baja corriente a través de una aguja aislada 6-17mA (siendo esta aun menor si es aplicada a través de un catéter 1-10mA)⁶² se obtiene una actividad motora sólo si la aguja está dentro del EE. Si no está localizado en el este espacio, requiere una corriente mucho mayor para producir una respuesta similar.⁶²

Esta técnica ha sido empleada y estudiada también en pacientes⁶³ donde el uso de la anestesia epidural esta bien descrita, pero existe debate con respecto a la seguridad de emplazar el catéter epidural lumbar y torácico bajo sedación o anestesia general ya que es imposible evaluar signos de advertencia (parestesias o complicaciones potenciales neurológicas).

En niños pequeños se considera que el emplazamiento epidural torácico de catéteres es técnicamente difícil, pero que el avance del catéter a la región torácica vía

caudal usando el test de Tsui es factible en menores de un año cuando el desarrollo de la curva lumbar no se ha producido y más adecuado que la inserción directa porque anula los riesgos potenciales del daño de la médula asociado a un emplazamiento directo.⁶³

La técnica de estimulación epidural eléctrica permite confirmar el emplazamiento de la punta del catéter epidural, permitiendo modificar la posición en el momento de la inserción.

Pero aunque la estimulación epidural puede proporcionar un signo adicional objetivo, no sustituye a la experiencia clínica con un sensato conocimiento de la anatomía del espacio epidural,⁶² no disminuye el tiempo promedio para emplazar el catéter epidural que con este sistema es de 14 minutos,⁶² y la punción de una vena epidural no es infrecuente al igual que con el emplazamiento epidural directo. La sensibilidad de este test es aproximadamente del 80%, con un número significativo de falsos negativos (20%).⁶⁴

2.4.2.3 Aire (ecodoppler y auscultación).

Uno o dos ml de aire son un marcador efectivo de inyección IV, ya que estas pequeñas cantidades de aire son capaces de producir cambios de sonido detectables mediante doppler. Así, si colocamos sobre el esternón de la paciente el doppler e inyectamos 1-2 ml de aire a través del catéter epidural de un solo orificio, detectaremos si el catéter está localizado IV, ya que el doppler captará aire intracardíaco,⁶⁵ siendo esto independiente de los cambios de la FC materna y no teniendo efectos sobre el feto.

Tiene la ventaja de su fácil realización a la cabecera de la paciente, siendo un test muy sensible y específico,⁶⁶ no obteniendo Leighton y cols falsos negativos ⁶⁷

empleando catéteres de un único orificio distal.^{28,66} Pero la seguridad de la inyección de aire como test rutinario en la clínica está todavía por determinar. Su gran limitación es la baja disponibilidad del monitor de doppler en las salas de obstetricia.³⁰

La sensibilidad y especificidad de este test de aire se modifica al cambiar el diseño del catéter. Con catéteres multiorificio el test de aire es menos fiable, ya que los gases salen preferentemente por el orificio proximal del catéter y sólo detecta el 82% de los catéteres emplazados en el espacio IV.³⁰

2.4.2.4 Técnicas de imagen. Epidurografía y Ecografía.

2.4.2.4.1 Epidurografía.

Esta técnica consiste en aplicar tras la inserción del catéter epidural 1-5 ml de contraste radiopaco e inmediatamente realizar una radiografía de la columna torácica o lumbar según el caso, pudiendo observar la posición de la punta del catéter y trayecto de los catéteres epidurales con baja incidencia de complicaciones.

El mayor inconveniente de esta técnica radiográfica es el alto coste, exposición a la radiación y necesidad de transportar al paciente a la habitación para realizar esta técnica de imagen con un horario predeterminado.^{68,55,69}

2.4.2.4.2 Ecografía.

Pocos métodos permiten hacer una demostración prepunción de la anatomía espinal del EE. La información adicional con respecto a la profundidad de la punción y el eje desde la superficie de la piel podría ser deseable, ya que facilitaría el procedimiento.

Un diagnóstico por imagen incluyendo la TAC y la RMN puede proporcionar una información anatómica exacta de la localización del EE, pero su uso es impracticable en la mayoría de sitios donde se emplea la analgesia epidural. En cambio, los ultrasonidos permiten medir fácilmente la distancia a la que se encuentra el espacio epidural (distancia entre la piel y el ligamento amarillo-duramadre, semejantes en densidad) y ganar información adicional sobre estructuras anatómicas vecinas antes de realizar el bloqueo epidural.

El haz de ultrasonidos entra en la columna a través de una ventana entre las apófisis espinosas. El espacio epidural no refleja las ondas de ultrasonidos, ya que esta cubierto con tejido blando, fibras de colágeno, vasos y grasa, pero sí el ligamento amarillo que es la primera estructura ecogénica encontrada, más allá de la cual yace la duramadre y entre ellos, el no ecogénico EE.

Guiándonos por estas estructuras (ligamento amarillo y duramadre) pueden ser identificables en un 88% el espacio epidural a nivel lumbar, disminuyendo este porcentaje a nivel torácico por la complicación técnica de la ventana ósea. El empleo de la ecografía reduce el número de intentos y el número de niveles requeridos para conseguir con éxito el resultado de la técnica, siendo un método seguro, pero requiere experiencia en su manejo y disponibilidad de un ecógrafo.^{54,70}

2.4.2.3 Transformaciones del ECG.

Varios artículos sugieren que la adrenalina(AD) IV produce una modificación transitoria en la morfología y amplitud (disminución en adultos y aumento en niños) de la onda T ocurriendo esta modificación más tempranamente que otras alteraciones

hemodinámicas estudiadas.⁷¹ Estos cambios pueden ser monitorizados de forma no invasiva y continua, pudiendo ser usados como criterio de detección de inyección IV de la dosis test. No se conoce bien el mecanismo de disminución de la onda T debido a la AD pero se cree que este fármaco produce una reducción del potasio en suero por medio del efecto en los adrenoreceptores β_2 .⁷²

Sin embargo, la aplicabilidad de la morfología de la onda T es limitada, ya que también se ha notificado aplanamiento o inversión de la onda T con el estrés físico y mental, lo cual implica que ante una disminución de la amplitud de la onda T ocurrida durante una estimulación quirúrgica simultánea podría tratarse de un falso positivo, además la preexistencia de anomalías en la onda T como en pacientes en tratamiento con digoxina, hipertrofia ventricular izquierda, historia de lesión miocárdica, etc. excluye del uso de las modificaciones de la onda T para detectar la inyección IV de la dosis test.⁷¹

2.4.2.4 Onda de presión epidural.

La identificación del EE lo descubrió Gutiérrez en 1982 describiendo el fenómeno de la presión negativa epidural y usando el método de la gota pendiente como herramienta para identificar el EE, a la vez que desarrollaba la técnica observó que la gota de suero salino colocada en el centro de la aguja pulsaba sincrónicamente con la FC cada vez que el agujero de la aguja estaba localizado en el EE. En el registro de esta actividad pulsátil a través de transductores de presión se basa la onda de presión epidural.

Aunque la aplicación en la práctica clínica de la onda de presión del espacio epidural no ha sido desarrollada, sus ventajas residen en que es un método rápido,

simple y objetivo, que no necesita la colaboración del paciente y que el material necesario para realizar la técnica está disponible en salas, cuidados intensivos y quirófanos.⁷³

La sensibilidad de la onda de presión aumenta con la edad desde 63% para 20-39 años hasta 94% para mayores de 79 años.⁷¹ Pero hay que tener cautela en la interpretación de las ondas oscilatorias desde el transductor del catéter epidural, ya que la onda de presión puede no ayudar en la detección de un catéter mal posicionado subdural, SA o IV, ya que en estas localizaciones puede producir ondas similares. Así que sólo se aconseja este método como una ayuda a la evaluación del correcto emplazamiento del catéter epidural.⁷³

2.5 Fármacos.

2.5.1. Clorhidrato de ketamina.

2.5.1.1. Antecedentes históricos.

A comienzos de los años cincuenta, la introducción de la fenciclidina (PCP) supuso un nuevo paso en la historia de la anestesiología. Este fármaco forma parte de una familia con múltiples derivados e isómeros, entre los cuales han destacado por su utilización clínica la propia PCP y la ciclohexamina. Esta familia, llamada de las fenciclidinas, no se halla relacionada con ninguna de las familias farmacológicas “clásicas” conocidas en anestesiología.¹⁰⁴

La PCP fue sintetizada por Maddox y a finales de los años cincuenta fue

introducida en la clínica. Aunque se demostró que era un fármaco útil en anestesia, producía efectos adversos psicológicos inaceptables como alucinaciones y delirio durante el periodo de recuperación postanestésica. La ciclohexamina, un congénere de la PCP, fue probada en clínica en 1959 por Lear, pero era menos eficaz en términos de analgesia y tenía los mismos efectos indeseables psicomiméticos que la PCP. En la actualidad ninguno de estos fármacos se utiliza en clínica.

La ketamina (derivado de la PCP, CI-581) se escogió entre 200 derivados de la PCP. Fue sintetizada por Stevens en 1963, Corsen y Domino la administraron por primera vez en humanos en 1965 y publicaron sus resultados en 1966.^{104,105}

Desde entonces, y tras la aprobación para su uso en los Estados Unidos de América en 1970, su uso se extendió en breve tiempo a otros países. Sin embargo desde el principio se ha considerado uno de los fármacos más controvertidos en anestesiología. Parte de la controversia de la ketamina fue debida a que su introducción en la práctica clínica en Gran Bretaña,¹⁰⁶ no fue precedida de ensayos clínicos que regularan sus indicaciones a su uso, a veces indiscriminado que enfatizaba sus ya conocidos efectos secundarios, y quizás también a un mecanismo de acción desconocido entonces a nivel del SNC.^{106,107}

El clorhidrato de ketamina ha tenido siempre un lugar especial entre los anestésicos IV por sus propiedades analgésicas e hipnóticas, produciendo relativamente poca depresión respiratoria y cardiovascular, logrando un estado anestésico característico descrito como “anestesia disociativa 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.^{106,11,109}

Los primeros estudios revelaron que la ketamina deprimía las vías talamocorticales y activaba el sistema límbico, pero estudios posteriores han demostrado actividad excitatoria en ambos sistemas,¹⁰⁹ y algunos refieren como más apropiado el término “estado cataléptico-anestésico”.¹¹⁰

La ketamina sigue utilizándose en algunas situaciones clínicas; se diferencia de la mayoría de los agentes de inducción anestésica IV por poseer un gran margen de seguridad, con un efecto analgésico significativo, incluso a dosis bajas; habitualmente no deprime los sistemas respiratorio y cardiovascular,^{104,11} tiende a aumentar el gasto cardiaco(GC), frecuencia cardiaca(FC), presión arterial sistólica(PAS) y presión arterial diastólica (PAD)¹¹; mantiene los reflejos faringolaríngeos; produce amnesia retrógrada y tiene un efecto anticonvulsivante;¹⁰⁵ aunque posee algunos de los incómodos efectos adversos psicomiméticos observados con las demás PCP, como agitación, alucinaciones y delirio.^{104,105,109,111,112} Otras desventajas de la ketamina son la tendencia a aumentar la presión intracraneal (PIC), especialmente cuando se asocia a hipercapnia, la hipertonia, que puede provocar movimientos involuntarios, y la salivación profusa.^{11,105}

Para reducir la incidencia y magnitud de las reacciones psicomiméticas, de sus efectos cardiovasculares y músculo-esqueléticos se ha usado diazepam u otras benzodiacepinas antes, durante o después de la anestesia con ketamina.^{11,104,105,108,112,113}

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.

2.5.1.2. Características fisicoquímicas.

La molécula de ketamina (CI-581) es la (R,S)-2-(O-clorofenil)-2-metilaminociclohexanona, tiene un peso molecular de 238 dalton, es parcialmente hidrosoluble y tiene un pKa de 7,5¹¹ Su liposolubilidad es de 5 a 10 veces la del tiopental, por lo que atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica. Cuando se administra por vía IV el índice de fijación a proteínas es bajo, del 12 al 27%,¹¹⁴ dependiendo del pH (la unión disminuye por debajo de 7,4) y de la concentración de albúmina y α_1 -glicoproteína ácida (la ketamina tiene mayor afinidad por ésta).¹¹⁵

La ketamina se prepara en una solución ácida (pH 3,5) y se comercializa en concentraciones de 10, 50 y 100 mg de clorhidrato de ketamina por mL de solución de cloruro sódico con cloruro de benzetonio como conservante.¹⁰⁴

La molécula posee un centro quiral en el carbono C-2 del anillo ciclohexanona que hace posible la existencia de dos enantiómeros o isómeros ópticos denominados S(+) ketamina (l-ketamina, isómero levógiro) y R(-) ketamina (d-ketamina, isómero dextrógiro).^{11,114,116} Los enantiómeros tienen, por definición, imágenes en espejo no superponibles, con idénticas propiedades fisicoquímicas, pero pueden diferir en la afinidad por receptores y enzimas.¹¹⁷ El preparado comercial es una mezcla racémica de ambos isómeros en cantidades iguales.¹¹

2.5.1.3 Farmacocinética.

La farmacocinética del clorhidrato de ketamina por vía IV se ha evaluado tras la administración en bolo de dosis anestésicas (2-2,5 mg·kg⁻¹), tras una dosis subanestésica

(0,25 mg·kg⁻¹) y tras la infusión continua (nivel plasmático constante de 2000 ng·mL⁻¹).¹⁰⁴

Para cualquier dosis, la desaparición plasmática de la ketamina puede describirse mediante un modelo bicompartimental.¹⁰⁴

En pacientes no premedicados, tiene una vida media de distribución de 24,1seg, una vida media de redistribución de 4,68 min y una vida media de eliminación de 2,17 h. El volumen de distribución es de 3l/Kg. Su aclaramiento es de 18 ml/Kg/min.¹⁰⁴

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 h. El aclaramiento corporal total medio (1,4 l·min⁻¹) es aproximadamente igual al flujo sanguíneo hepático, lo que indica que las modificaciones del flujo sanguíneo hepático afectarán al aclaramiento.¹⁰⁴

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, 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.

Tras una dosis IV de 2 mg·kg⁻¹ 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 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, recuperando la conciencia generalmente con concentraciones inferiores a 0,5 o 0,9 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$. El fin de la acción anestésica tras una dosis en bolo se produce por redistribución desde los tejidos bien perfundidos a otros menos irrigados y por metabolización.¹⁰⁴

La ketamina es metabolizada por los sistemas enzimáticos hepáticos, principalmente por vía del citocromo P-450, siendo la ruta principal la N-demetilación para formar norketamina (metabolito I),^{11,114,116} ésta puede ser entonces hidroxilada en una o más posiciones del anillo ciclohexanona, formándose compuestos 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. La molécula de ketamina también podría sufrir hidroxilación previa a la N-demetilación, pero esta vía parece tener menor importancia,¹¹ las concentraciones de los metabolitos hidroxilados son menores a las de la norketamina.¹¹⁸ Al menos se han identificado 8 metabolitos diferentes,¹¹⁹ de los cuales se desconoce prácticamente su actividad biológica; sólo se sabe con certeza que la norketamina posee una potencia anestésica de la mitad a un tercio respecto de la ketamina.^{11,120} A los 5 min de la administración de la ketamina se detecta en plasma la norketamina mientras que la hidroxinorketamina aparece a los 15-20 min.

La biodisponibilidad de la ketamina administrada por vía oral o rectal es escasa, debido a su pobre absorción y/o al elevado metabolismo de primer paso. El patrón de biodisposición indica rapidez de acción tras su administración IV o IM, corta duración de acción del efecto hipnótico y elevada liposolubilidad, siendo inicialmente distribuida

a los tejidos altamente perfundidos, apareciendo como responsable principal de la terminación de sus efectos clínicos la redistribución a los tejidos menos perfundidos.^{11,120} En los niños la administración rectal de ketamina produce buenos niveles de analgesia pero no de anestesia, la absorción del fármaco es relativamente rápida y las concentraciones plasmáticas de norketamina son superiores a las producidas al administrar la ketamina IV.¹⁰⁴

Durante la fase de eliminación, la concentración plasmática de los metabolitos es superior a la de la ketamina. Un 4% de ketamina se elimina por orina sin metabolizar y el 17% en forma de derivados hidroxilados. La eliminación por heces supone un 5%.¹¹⁹

Experimentalmente se ha observado un aumento de la actividad enzimática hepática tras administraciones IV repetidas, lo que podría dar lugar a fenómenos de tolerancia.¹¹⁹

La insuficiencia renal y hepática no modifican significativamente la farmacocinética de la ketamina.^{112,119}

2.5.1.4. Mecanismos de acción.

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 ($\geq 100 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$) posee una gran potencia analgésica, con lo que produce un periodo de analgesia postoperatoria prolongado.¹²¹

La acción anestésica de la ketamina está estrechamente asociada al bloqueo del receptor NMDA, aunque también se han descrito otros mecanismos de acción, como la interacción con los receptores opiáceos, monoaminérgicos y muscarínicos, interacción con los canales del Ca^{++} voltaje-sensitivos y una acción de tipo anestésico local.^{122,123}

2.5.1.4.1. Antagonista de los receptores N-Metil-D-Aspartato.

En 1979, aparecen los primeros trabajos que describen la existencia de receptores específicos para la PCP en el SNC de la rata, y más concretamente en la membrana sináptica neuronal. Los autores encontraron una densidad significativa de dichos receptores en hipocampo, córtex cerebral, médula espinal cervical, cuerpo estriado, hipotálamo, núcleo caudado, cerebelo, tronco de encéfalo, puente y amígdala,^{124,125} siendo posteriormente descritos en seres humanos en el sistema nervioso periférico,^{126,127} en los ganglios autonómicos y sensitivos, plexo mientérico, médula adrenal, neuronas noradrenérgicas, vago y otros nervios colinérgicos, nervios sensitivos, y también en el pulmón y vía aérea.¹²⁶

La acción anestésica de la ketamina está estrechamente asociada al bloqueo del

receptor NMDA, que recibe este nombre por su principal agonista el aminoácido (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 relacionado con 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 estereoselectiva.¹²¹

Se han descrito para el complejo receptor NMDA diversos agonistas, como el L-glutamato y L-aspartato,^{126,128,129} que son los aminoácidos principales excitadores endógenos, muy abundantes en el SNC de los mamíferos; actúan sobre los receptores glutamato y juegan un importante papel en algunas funciones fisiológicas como el aprendizaje, memoria, desarrollo y otras formas de plasticidad sináptica.^{126,136-138} También tienen un papel en la nocicepción ya que los estímulos nocivos causan la liberación de glutamato y aspartato en el asta posterior de la médula espinal.

El receptor NMDA es el único receptor neurotransmisor en el que la activación del canal requiere la unión del glutamato y del co-agonista glicina.^{136,141} Es un pentámero compuesto 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^{++} , al 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 célula.¹⁴⁰

Este receptor de NMDA tiene un importante papel en numerosos procesos del SNC, incluyendo la “memoria”,^{130,137} regulación de la degeneración neuronal y protección frente a lesiones excitotóxicas¹³⁰ y el desarrollo y plasticidad del dolor.^{137,141}

La activación de los receptores NMDA periféricos puede ser un importante mecanismo de inflamación de la vía aérea y la hiperactividad 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 efecto relajante de la ketamina sobre el músculo liso bronquial.¹²⁶

Dentro de los antagonistas del receptor NMDA se han descrito competitivos, como el CGS-19755 y el APV (2-amino-5-ácido fosfonopentanoico),¹²⁸ y no competitivos, como PCP, MK-801 o dizocilpina, ketamina, dextrometorfan, pentazocina, levorfanol, metadona (tanto la mezcla racémica como sus dos isómeros), sulfato de magnesio, y los antivirales memantina y amantadina.^{111,122,126,128,130-136}

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 su potencial neurotoxicidad,¹³⁵ sólo MK-801 ha sido utilizado como antiepiléptico (dizocilpina).

La ketamina, la PCP, MK-801 y otros actúan de la siguiente forma: el complejo receptor NMDA es un canal iónico ligado al receptor, está sujeto a regulación por la glicina y por la unión, voltaje dependiente, de iones magnesio (Mg^{++}) dentro del canal ionóforo. El bloqueo producido por la ketamina depende del voltaje transmembrana, es decir, del Mg^{++} , y además, de la activación del receptor por un agonista tal como el

NMDA (es uso-dependiente); la ketamina interactúa con un locus situado aproximadamente en la mitad del espesor de la membrana, lo cual es compatible con el hecho del bloqueo dentro del canal abierto impidiendo el flujo iónico. Además, la ketamina reduce la frecuencia de apertura del canal.¹³⁶

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 Lodge¹¹¹ 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 SNC, produciendo analgesia somática y visceral.¹¹²

Respecto a la base de dicho efecto analgésico se consideran dos posibilidades no excluyentes entre sí: la acción antagonista en el receptor NMDA^{111,117,127-129,131-133,135-136,138,139,141-144} y la acción en el receptor opiáceo.^{20,111,117,123,145-150}

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 SNC relacionadas con las vías del dolor.^{111,135,148}

Los receptores NMDA han sido involucrados en la percepción del dolor y en el desarrollo del dolor crónico. Se han relacionado con fenómenos como la sensibilización central^{129,131,132,135,144,148,149,151-155} y la analgesia preventiva.^{129,139,150,152,153-157}

La hiperalgesia secundaria al daño tisular periférico produce un aumento en la sensibilidad de los principales nociceptores aferentes cercanos a la lesión (sensibilización periférica) y un aumento en la excitabilidad de las neuronas de la médula espinal (sensibilización central).^{139,148}

La hiperalgesia mecánica postoperatoria puede ser demostrada en las áreas de daño tisular e inflamación (hiperalgesia primaria) y en el tejido vecino no dañado ni inflamado (hiperalgesia secundaria).^{139,149}

La hiperalgesia primaria depende primordialmente de la sensibilización de nociceptores periféricos mientras que la hiperalgesia mecánica secundaria es consecuencia de la sensibilización central en la médula espinal.¹⁴⁹

La sensibilización central es desencadenada por estímulos nociceptivos aferentes que se transmiten por las fibras C, y se manifiesta como una reducción prolongada del umbral doloroso, y una extensión y aumento de la sensibilidad de los receptores correspondientes a las áreas cutáneas del asta posterior de la médula espinal.
129,139,144,148,149

Los cambios representados por la sensibilización central incluyen una situación en la que aferencias de bajo umbral empiezan a producir dolor, algo que no hacen normalmente, y esto ayuda a explicar porqué estímulos inocuos o de baja intensidad son dolorosos, contribuyendo a la alodinia que ocurre en la vecindad de una lesión periférica. Clínicamente, la sensibilización central se manifiesta como hiperpatía, alodinia e hiperalgesia secundaria. Depende de varios factores, entre los que se incluyen la activación de los receptores NMDA.¹²⁹

En términos de nocicepción en general, los aminoácidos son los transmisores más importantes, mientras que los péptidos asumen papeles más destacados en la nocicepción durante la inflamación. El glutamato y el aspartato son los neurotransmisores excitadores más abundantes, mientras que el ácido gamma-butírico (GABA) es el inhibidor predominante. Durante el procesamiento normal de las señales nociceptivas, los receptores NMDA no parecen ser importantes, pero en la estimulación

nociceptiva prolongada, como resultado de la liberación prolongada de glutamato, estos receptores llegan a activarse.^{129,144}

Posibles estrategias para reducir la sensibilización central son el bloqueo de la conducción de las fibras sensitivas C por AL, agonistas opioides que actúan pre y postsinápticamente o antagonistas que actúan en los receptores NMDA.¹⁴⁹

La capacidad de los antagonistas de los receptores NMDA para bloquear el desarrollo y mantenimiento de la sensibilización central implica que esto podría diferenciar farmacológicamente los estados de dolor fisiológicos y patológicos, en el sentido de devolver a una médula excitable de forma anormal, su nivel normal de excitabilidad, y así transformar una situación patológica donde un estímulo de baja intensidad produce dolor, en otra en la que hay una clara diferencia entre un estímulo nocivo y otro inocuo. Una de las traducciones clínicas de la sensibilización central es la analgesia preventiva, es decir, la posibilidad de prevenir el establecimiento de la sensibilización central y reducir el dolor experimentado tras una lesión periférica. Estudios más recientes demuestran que una infusión IV 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.^{144,148}

La sensibilización periférica consiste en que la respuesta inflamatoria permite la acumulación de un gran número de mediadores (péptidos) e intermediarios de las vías del metabolismo del ácido araquidónico. Estas sustancias afectan a la excitabilidad de las fibras nerviosas sensitivas y simpáticas. El resultado final es que estímulos de baja

intensidad normalmente percibidos como no dolorosos llegan a ser dolorosos. La administración de AL, antiinflamatorios no esteroideos y agonistas opiáceos puede ser beneficioso para minimizar el desarrollo de la sensibilización periférica.¹²⁹

El concepto de "analgesia preventiva", "preanalgesia", "precarga analgésica", (término de difícil traducción del inglés *pre-emptive analgesia*) implica que la analgesia administrada antes del estímulo doloroso previene o reduce el desarrollo del dolor o su intensidad subsiguientes, siendo el efecto de esta analgesia prevenir o reducir el desarrollo de "memoria" del estímulo doloroso en el SNC. Este concepto está enfocado tanto para la analgesia pre e intraoperatoria, como para la postoperatoria, y conlleva posibilidades de tratamiento con los antagonistas de los receptores NMDA a este nivel.

129,154,156

El concepto clave de la analgesia preventiva es que un estímulo doloroso establece la memoria del dolor,¹⁵² y la administración de un analgésico antes de que ocurra dicho estímulo puede prevenir la sensibilización y mejorar la analgesia postoperatoria.¹⁵⁸

En un estudio randomizado y doble ciego de dolor postoperatorio, se vio que la ketamina a dosis de 0,15 mg·kg⁻¹ IV, añadida a una anestesia general y administrada antes de la incisión quirúrgica, mejora la analgesia postoperatoria sin efectos secundarios.¹⁵⁴

En cuanto a la analgesia preventiva producida por la ketamina administrada por vía epidural, hay autores que sí aprecian este efecto junto a opiodes, sin hallar efectos secundarios,^{153,159} y otros que no.¹⁵⁸

Aunque se han realizado muchos estudios de analgesia preventiva con distintos fármacos, como AL, AINEs, opiodes y ketamina, debido a la complejidad del problema

es difícil concluir una evidencia clínica de la analgesia preventiva; aunque parece que con estudios apropiados, este efecto, aunque pequeño, puede ser demostrado.¹²⁹

2.5.1.4.2. Acción sobre los receptores opiáceos.

La afinidad de la ketamina por los receptores opiáceos se ha relacionado también con su capacidad de producir analgesia en el SNC y a nivel espinal, comportándose como agonista en los receptores κ y como antagonista en los μ . Smith et al¹²¹ 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 morfina.¹²¹

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 completamente.¹⁴⁶ Una explicación para la reducida potencia de la naloxona como antagonista de la ketamina puede ser que la ketamina interactúa con una población de receptores opiáceos diferentes a los ocupados preferentemente por la morfina.¹⁶⁰

El mecanismo por el que la ketamina produce analgesia es diferente si está administrada por vía IV o SA, ya que tiene efectos distintos sobre la conducción en la médula espinal, la ketamina SA podría suprimir directamente la conducción axonal al igual que los anestésicos locales y la ketamina IV suprimiría la transmisión sináptica de forma similar a los otros anestésicos IV o volátiles.¹⁶¹

No parece que la ketamina tenga acción sobre la sinapsis en las que actúan los neurotransmisores inhibidores, como hacen los barbitúricos o las benzodiazepinas,¹²¹ sin embargo, otros autores¹⁶² refieren que la ketamina favorece la inhibición inducida por el GABA, ya que tiene propiedades agonistas del receptor GABA.

Tres agonistas 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 del 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 memoria.¹²¹

Se ha sugerido que la ketamina posee también un efecto AL, ya que disminuye de forma dependiente de la dosis dos funciones importantes del canal del 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 IV pero similares a las encontradas cuando se realiza anestesia regional IV con ketamina.¹²¹

2.5.1.5. Farmacodinámica.

2.5.1.5.1. Efectos sobre el sistema nervioso central.

La ketamina administrada por vía IV produce inconsciencia y analgesia relacionada con la dosis. El estado anestésico se ha denominado anestesia disociativa

porque los pacientes que reciben ketamina sola parecen sumirse en un estado cataléptico, en contraposición con otros estados anestésicos que se asemejan al sueño normal, en el que los ojos permanecen abiertos, con un nistagmus lento y con los reflejos a la luz y corneal intactos. La ketamina altera los potenciales evocados visuales, pero no bloquea la entrada del impulso.¹¹² Varios grados de hipertonia y determinados movimientos ocasionales no relacionados con el estímulo doloroso, han sido observados en presencia de una anestesia quirúrgica adecuada.¹¹

Los pacientes anestesiados con ketamina tienen analgesia profunda. Los reflejos corneal, tusígeno y de la deglución pueden estar presentes, pero no hay que considerarlos como protectores. No hay recuerdo de la cirugía ni de la anestesia, aunque la amnesia no es tan marcada con la ketamina como con las benzodiazepinas.¹⁰⁴

Tras la administración de ketamina las pupilas se dilatan de forma moderada y se produce nistagmo, lagrimeo y salivación con frecuencia, 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 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ se consideran concentraciones mínimas para producir la anestesia general. La duración tras la administración aislada de una dosis anestésica general ($2\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\text{IV}$) es de 10-15 min y la orientación total de persona, tiempo y espacio se recupera en 15-30 min.

La duración de la anestesia depende de la dosis y de la utilización conjunta de otros anestésicos. La analgésica 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 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 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.¹¹

La ketamina parece ser que produce una disociación funcional y electrofisiológica entre el tálamo-neocortex y el sistema límbico.

Clásicamente se ha aceptado que la ketamina aumenta el metabolismo cerebral, el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y la presión intracraneal (PIC),^{104,163} y durante más de 20 años, la ketamina ha sido considerada como un fármaco no seguro en la inducción anestésica de pacientes con traumatismo craneoencefálico.^{113,164,165} La ketamina produce un aumento de la PIC, posiblemente derivado del aumento del FSC (hasta un 60%) ocasionado por el aumento de la PAS, 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 dióxido de carbono (CO₂) sobre los vasos sanguíneos cerebrales. La respuesta cerebral al CO₂ parece estar conservada con la ketamina; por tanto, la disminución de la presión arterial de CO₂ (PaCO₂) atenuará el aumento de la PIC.¹⁰⁴

Realizándose estudios que no demuestran mayor incremento de la PIC 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 PIC.^{121,112}

En pacientes con vías normales para la circulación del LCR, la ketamina no produjo una elevación significativa de la PIC, pero en pacientes con lesiones ocupadoras de espacio intracraneal se que elevó la PIC.¹⁶⁶

Debido a sus efectos excitadores sobre el SNC, que pueden detectarse por la aparición generalizada de la actividad de ondas *theta* y actividad similar a las crisis del pequeño mal en el hipocampo, la ketamina aumenta el consumo metabólico cerebral de oxígeno (CMRO₂). Mientras que las ondas *theta* indican la actividad analgésica, las ondas *alfa* indican su ausencia.¹⁰⁴ La ketamina reduce la actividad *alfa* y aumenta las ondas *theta* en el electroencefalograma.¹¹²

Se ha implicado a los receptores NMDA en el mecanismo de la isquemia cerebral y se ha especulado sobre un posible papel neuroprotector de la ketamina.^{164,165,167,235}

Uno de los mecanismos de lesión anóxica en áreas de la sustancia gris cerebral, como la corteza, es la acumulación excesiva a nivel intracelular, de neurotransmisores excitadores, especialmente el glutamato. Estos activan los receptores NMDA y permiten un flujo de Ca⁺⁺ hacia el interior de la célula provocando daño neuronal. La ketamina tiene un efecto protector en la anoxia de la sustancia gris, posiblemente debido al bloqueo de la activación excitotóxica de los receptores NMDA. Es probable que los mecanismos de anoxia sean diferentes en la sustancia blanca y la gris, ya que la sustancia blanca no contiene cuerpos celulares neuronales ni sinapsis. La sustancia blanca del SNC es más resistente a la anoxia comparada con la sustancia gris, pero muestra daño irreversible después de anoxia prolongada.¹⁶⁷ Sin embargo, hay que resaltar que las dosis de ketamina necesarias para tener un efecto protector significativo, producen importantes alteraciones del comportamiento,^{165, 235} por lo que esto puede limitar su uso profiláctico en neurocirugía, por ejemplo, donde una valoración neurológica precoz puede ser de gran importancia en el postoperatorio, o en pacientes

que tienen ya algún trastorno neurológico.²³⁵

En un estudio experimental sobre el efecto de la ketamina sobre el FSC y el $CMRO_2$,¹⁶⁵ los autores concluyen que la ketamina a dosis anestésicas, en pacientes con isquemia cerebral y en ventilación controlada, altera la autorregulación cerebrovascular y permite una disociación entre el FSC y el $CMRO_2$, aumentando la vulnerabilidad a la isquemia del tejido cerebral; en cambio, la quinta parte de la dosis anestésica puede ser usada con seguridad para analgesia incluso en situaciones en las que se sospecha isquemia cerebral, si se mantiene la normocapnia. En otro estudio¹⁶⁴ en pacientes sedados y normoventilados, la administración de distintas dosis de ketamina mostró que no aumenta la presión arterial media (PAM), desciende ligeramente la PIC, no provoca cambios en la diferencia arteriovenosa de O_2 ($avDO_2$), lo que sugiere que no empeora el balance entre el FSC y el metabolismo de O_2 , y los cambios en el electroencefalograma sugieren un descenso en el $CMRO_2$, por lo que, aunque no se haya demostrado un efecto protector cerebral de la ketamina, tiene ventajas clínicas porque mantiene la PPC.

Las reacciones psicológicas indeseables, denominadas reacciones de despertar, aparecen peroperatoriamente, sobre todo, en el momento del despertar de la anestesia, y han sido estudiadas exhaustivamente. Su elevada incidencia fue una de las causas del abandono de su utilización en la primera época tras su introducción.¹⁰⁴ Las manifestaciones habituales de estas reacciones, que varían en su gravedad y clasificación, son sueños vívidos, experiencias extracorporales (sensación de flotar fuera del cuerpo) e ilusiones (interpretación errónea de una experiencia sensorial externa real). Estos sueños e ilusiones se asocian con frecuencia a excitación, confusión, euforia

y miedo.¹⁰⁴También se ha descrito agitación, gemidos, llanto, gritos, verbalización irracional.¹⁶⁶

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 estas reacciones son secundarias a la depresión de los núcleos auditivos y visuales inducida por la ketamina lo que origina una percepción y/o interpretación errónea de los estímulos auditivos y visuales.¹⁰⁴

La incidencia de las reacciones psicomiméticas dependería de distintas variables evaluadas en diferentes estudios, siendo más frecuentes en mujeres, personas que sueñan habitualmente, edad superior a 16 años, dosis elevadas, velocidad de administración rápida, tipo y duración de la intervención (menor incidencia en las más prolongadas y agresivas), ausencia de premedicación y antecedentes de problemas de personalidad.¹⁰⁴

Parece ser que los receptores NMDA no son los principales responsables de estas reacciones.¹²²

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.¹²¹

Se han empleado numerosos fármacos para intentar reducir la incidencia y gravedad de las reacciones postoperatorias de la ketamina; las benzodiazepinas parecen ser el grupo de fármacos más eficaz para atenuar o tratar estas reacciones.

11,104,105,108,112,113,168,169

En un estudio con 105 pacientes, al utilizar una técnica anestésica IV total con ketamina y diazepam sólo dos pacientes, ambos alcohólicos, tuvieron reacciones psicomiméticas, en forma de gritos al despertar de la anestesia, sin recuerdo de sueños desagradables ni alucinaciones.¹⁰⁸ El mecanismo es desconocido, pero es probable que tanto la acción sedante como la amnesia de las benzodiacepinas las conviertan en superiores a otros hipnóticos.

El uso óptimo de la ketamina para minimizar las reacciones de emergencia postanestésica debería incluir una adecuada preparación psicológica del paciente, el uso de técnicas de infusión continua a bajas dosis, la elección del isómero S(+)-K y el uso de benzodiacepinas hidrosolubles como el midazolam.¹⁶⁶

2.5.1.5.2. Efectos sobre el sistema respiratorio.

La ketamina tiene efectos mínimos sobre el impulso respiratorio central y conserva la respuesta al CO₂. Puede haber una disminución transitoria (de 1 a 3 min) de la ventilación por minuto tras la administración en bolo de una dosis anestésica de ketamina (2mg·kg⁻¹). Los parámetros gasométricos arteriales suelen mantenerse cuando se emplea ketamina sola, sin embargo, cuando se emplean otros fármacos coadyuvantes, o la administración IV es muy rápida, puede haber depresión respiratoria.^{104,112}

Puede antagonizar la hipoventilación causada por otros fármacos como los mórficos, al aumentar la frecuencia respiratoria disminuida por estos.¹⁷⁰

La ketamina tiene un efecto broncodilatador,^{126,140,168,171-173} y ha sido usada en el tratamiento de pacientes con estatus asmático.¹⁶⁸

Sin embargo, el mecanismo del efecto espasmolítico en el músculo liso de la vía aérea todavía no está aclarado,^{140,168} y han sido implicados diversos mecanismos. Se ha dicho que la acción broncodilatadora de la ketamina era debida a su efecto simpaticomimético, ya que, según algunos autores,^{11,174-177} aumenta la concentración plasmática de catecolaminas, y según otros¹⁷³ no la aumenta, pero potencia el efecto de la adrenalina. También se ha dicho que esta acción broncodilatadora de la ketamina es independiente de los receptores β -adrenérgicos¹¹ y que es más probable que su efecto sea debido a la reversión de la broncoconstricción mediada por el vago.¹⁷¹

La ketamina, al igual que otros antagonistas del receptor NMDA, revierte la broncoconstricción provocada por la histamina, pero por un mecanismo independiente de los receptores NMDA,¹⁴⁰ 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.^{140,123}

La ketamina aumenta la secreción lacrimal, salival y bronquial,^{11,104,119,168,178} siendo aconsejable el uso asociado de un antisialogogo para prevenir la obstrucción de la vía aérea o la posibilidad de laringoespasma cuando se administra por vía IV.

Aunque los reflejos de deglución, tos, estornudo y las náuseas se mantienen relativamente intactos tras la administración de la ketamina, pueden producirse aspiraciones silentes durante la anestesia,¹⁷⁹ por lo que se recomienda un manejo cuidadoso de la vía aérea y protección con intubación endotraqueal como en cualquier anestesia general.¹²¹

2.5.1.5.3. Efectos sobre el sistema cardiovascular.

La ketamina estimula el sistema cardiovascular y suele asociarse con incrementos de la PA, FC y GC.^{11,104} Al contrario que otros fármacos inductores anestésicos que, o bien no modifican las variables hemodinámicas, o bien producen una vasodilatación con depresión cardíaca.¹⁰⁴

La variabilidad de la hipotensión producida por los hipnóticos puede ser el resultado de sus efectos sobre la vasodilatación arteriolar y venodilatación, la depresión miocárdica directa, o ambos. A dosis anestésicas, el propofol y el tiopental deprimen la función cardíaca más que el etomidato y la ketamina.¹⁸⁰

La administración IV de una dosis de 0,5-2 mg·kg⁻¹ produce una estimulación simpática con aumento de la FC, GC, presión en arteria pulmonar (PAP), trabajo y consumo de oxígeno miocárdico, que es máximo a los 5-10 min, normalizándose a los 20-30 min, efecto que es más leve o incluso contrario con dosis repetidas.¹²¹

Se desconoce el mecanismo exacto por el cual la ketamina estimula el sistema cardiovascular, se han sugerido varios mecanismos: liberación de catecolaminas de los depósitos de los tejidos periféricos, inhibición de la recaptación de catecolaminas por un efecto similar al de la cocaína, aumento de la descarga simpática eferente, atenuación de la función del baroreceptor a través de un efecto sobre los receptores NMDA en el núcleo del tracto solitario, inhibición del componente vagal del reflejo barorreceptor y liberación de renina por el riñón.^{104,181}

En un estudio experimental¹⁸¹ llegan a la conclusión de que los mecanismos del efecto inotrópico positivo son: un efecto sobre la membrana celular que permite un aumento del flujo de Ca⁺⁺ al interior de las fibras auriculares y una inhibición del secuestro de Ca⁺⁺ 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.

La ketamina posee un efecto dilatador sobre el músculo liso por la inhibición de la liberación de Ca^{++} intracelular, ocasionado en última instancia por una inhibición de la síntesis de inositol fosfato. Las resistencias vasculares sistémicas no se modifican significativamente, ya que al 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 hipotensión pulmonar).¹²¹

Según la vía de administración se han visto efectos cardiovasculares diferentes. En un estudio experimental,¹⁸² la administración SA de ketamina produce un efecto depresor sobre la PA y la FC; 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 PA y de la FC, sugiriendo un sitio de acción a nivel cerebral.

Las respuestas simpaticomiméticas a la ketamina, mediadas centralmente, suelen compensar los efectos depresores directos de este fármaco.^{104,177,183}

Este efecto depresor miocárdico puede ser importante cuando el sistema simpático no está conservado. En pacientes críticos puede provocar descensos importantes de la PAM y GC, al ser enfermos con deplección previa de catecolaminas y, por tanto, con incapacidad de respuesta simpática que compense los efectos directos de la ketamina como la vasodilatación y la depresión miocárdica.¹¹

Más recientemente se ha visto que en caso de bloqueo simpático produce una disminución de la FC, del producto FC-PA y del GC, aumento de la presión

telediastólica del ventrículo izquierdo (VI) y de las RVS, sin alterar la PAM, la presión sistólica del VI, el flujo coronario diastólico ni las resistencias coronarias; aumenta la relajación isovolumétrica y disminuye la compliancia ventricular.¹⁷⁶

Disminuyendo las dosis de inducción y mantenimiento, la ketamina no afecta al GC, en comparación con el tiopental.¹⁸⁴

No siempre es deseable la estimulación del sistema cardiovascular, por lo que se han empleado diversos métodos farmacológicos para bloquear la taquicardia e hipertensión sistémica inducida por la ketamina. Los métodos más eficaces son los antagonistas α y β), los vasodilatadores y la clonidina. Sin embargo, el adrenérgicos (α método más utilizado ha sido probablemente la administración previa de benzodiazepinas.¹⁰⁴

Se ha dicho que el diazepam provoca una marcada reducción de la actividad simpática aumentada tras la administración de la ketamina, y que esto se refleja en una significativa reducción de los niveles plasmáticos de noradrenalina, de la PAS y de la FC, tanto si se administra entre 5 y 15 min antes de la ketamina,¹¹² como si se administran los dos fármacos juntos seguidos de una perfusión continua.¹⁰⁸ Aunque también hay autores que no observan este efecto del diazepam.¹⁸² Otros anestésicos, como los inhalatorios, aminoran el efecto hemodinámico de la ketamina. Puede producir depresión hemodinámica durante la anestesia profunda si su administración no se acompaña de respuestas simpáticas.¹⁰⁴

Las RVS no se incrementan de igual modo que otros parámetros, quizá porque la vasodilatación por el efecto directo de la ketamina sobre el músculo liso se compensa con la vasoconstricción mediada por la estimulación simpática. Las RVP están elevadas

e incrementan la PAP y el trabajo del ventrículo derecho, lo que contraindica su utilización en pacientes con insuficiencia cardíaca derecha.¹¹

En situaciones de shock hemorrágico y séptico experimental,¹⁸⁵ se vió que tras una exanguinación del 15 y del 30% de la volemia, la administración de una dosis de ketamina IV de 5 mg·kg⁻¹ producía un aumento de la presión arterial, pero no del GC, mientras que en el shock séptico, mejoraba la PA y el GC, por lo que se concluyó que en las fases iniciales del shock séptico la ketamina podía ser usada si era necesaria la anestesia. En otro estudio experimental,¹⁸⁶ tiopental y la asociación de ketamina con midazolam a dosis bajas produjeron menor deterioro hemodinámico que otros anestésicos IV en cerdos hipovolémicos. En un estudio en enfermos críticos sometidos a cirugía,¹⁸⁴ la inducción anestésica con dosis bajas de ketamina IV (1 mg·kg⁻¹) ejerció menor depresión cardiovascular que la inducción con tiopental (2 mg·kg⁻¹).

2.5.1.6. Ketamina en anestesia regional.

Las vías de administración clásicas de la ketamina han sido la IV y la IM, siendo también administrada por vía oral y rectal. Aunque existe escasa literatura al respecto, hay artículos que hacen referencia al uso de la ketamina en anestesia regional. Este fármaco ha sido administrado por vía SA en humanos¹⁸⁷⁻¹⁸⁹ y en animales,^{13-16,18,19,156,161,190-196} por vía epidural y para anestesia regional intravenosa.¹⁹⁷

Por vía epidural, o caudal en pediatría, ha sido usada en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio^{20,153,159,198-208} y del dolor crónico, tanto el neuropático^{133,134,209-212} como el oncológico.^{213,214}

Todavía no están claras las posibles ventajas o desventajas de este fármaco para su uso en anestesia regional con respecto a los AL, teniendo en cuenta la aparición en este grupo de nuevos fármacos con distintas características de duración de acción, latencia, potencia y toxicidad.

2.5.1.6.1. Ketamina por vía subaracnoidea.

2.5.1.6.1.1. Efectos clínicos en animales de experimentación.

Varios autores han administrado la ketamina por vía SA en distintos animales de experimentación. En 1973 se demostró que en los perros la ketamina hiperbárica al 1,25% producía bloqueo motor y analgesia similar a la lidocaína, en el mismo tiempo de instauración (3,7 frente a 3,6 min) y duración (34,6 frente a 46,6 min). Ambos fármacos, ketamina y lidocaína, fueron administrados con el mismo volumen, concentración y baricidad. El signo clínico usado fue la incapacidad para permanecer en pie, sin embargo, no se pudo determinar si se bloqueaban todas las raíces o existía un bloqueo diferencial. En ningún caso se observaron alteraciones en el nivel de conducta, ni signos de déficit neurológico tras seguimiento durante una semana. En el mismo trabajo, estudiando los potenciales de acción tras estimulación del nervio ciático en ranas, observaron que la ketamina disminuyó la amplitud del potencial de acción en la estimulación del nervio ciático o una de sus ramas de forma reversible.¹⁹³

En 1981 se usó en ratas la ketamina racémica sin conservante (135-405 µg) y se demostró un pequeño aumento en la latencia del test del coletazo, máxima a los 5 min y durante 15 min, con bloqueo motor sólo con las dosis más altas, esto podría implicar un

efecto AL; estos efectos no fueron revertidos por naloxona pero si por metisergida, por lo que se sospechó un efecto serotoninérgico.¹⁹⁴

Se observó que la ketamina atenuaba y revertía la tolerancia a la morfina en roedores, especialmente cuando era administrada por vía SA.¹⁹⁰

Otros autores demostraron un bloqueo motor dosis-dependiente en conejos, cuando se administraba ketamina racémica (0,5-25 mg) o S(+)-K (0,1-5 mg), con coincidencia entre los efectos antinociceptivos y el bloqueo motor, con recuperación completa del bloqueo producido en las extremidades posteriores.¹⁹⁵ También se demostró en perros un bloqueo de la conducción axonal (estudiando los potenciales evocados) con ketamina SA 1 y 5 mg·kg⁻¹.¹⁶¹

Al igual que ocurre con la administración por vía sistémica de ketamina en humanos, por vía SA y en ratas, la eficacia y la potencia de la mezcla racémica de la ketamina y del enantiómero S(+)-K es superior a la del R(-)-K.¹⁹¹

Aunque previamente se había demostrado que otros antagonistas NMDA, como la PCP, tenían efectos analgésicos en ratas por esta vía.^{215,216} Zahn y Brennan demostraron que no tenían efecto sobre el dolor postoperatorio en ratas, el MK-801 (antagonista NMDA no competitivo) y el AP5 (antagonista NMDA competitivo).²¹⁷ Ishizaki y otros,²¹⁵ concluyen que la hiperalgesia provocada por la administración SA de NMDA, es bloqueada por el tratamiento previo con APV, un antagonista selectivo del receptor NMDA.

El mecanismo por el que la ketamina provoca bloqueo motor y sensitivo al ser administrada por vía SA no está claro; se ha dicho que puede ser debido a un efecto AL, por disminución de la amplitud del potencial de acción^{193,194} y bloqueo de la conducción axonal,¹⁶¹ y a una acción mediada por los receptores NMDA.¹⁹⁵

Errando y cols¹⁸ han demostrado el bloqueo sensitivo y motor en cerdos tras administrar ketamina racémica al 5% con y sin conservante. En un estudio para ver el efecto clínico e histopatológico de la ketamina racémica (administrada distintas dosis) y de su conservante (cloruro de bencetonio), todas las dosis de ketamina (12,5, 25 y 500 mg) provocaron inmediatamente anestesia cutánea y bloqueo motor, y el cloruro de bencetonio no. Tras administrar 25 mg de ketamina racémica, con y sin conservante, el efecto anestésico apareció a los 50 segundos, duró unos 25-30 minutos, y desapareció a los 40-45 min, afectando desde las dermatomas sacrocoxígeas hasta 3-5 dermatomas por encima del lugar de punción, y sin provocar alteraciones respiratorias ni del comportamiento.

2.5.1.6.1.2. Neurotoxicidad.

Si es posible, los fármacos que se administran por vía SA deberían administrarse sin conservantes.¹⁷

Cuando se indica la administración de un fármaco por una vía inusual, tienen que realizarse previamente estudios toxicológicos, que incluyen también a los posibles aditivos que contenga el fármaco. Antes de realizar ensayos clínicos, debe confirmarse la ausencia de neurotoxicidad en animales.²¹⁸

En distintos animales de experimentación no se han observado efectos tóxicos tras la administración SA de ketamina sin conservantes, ni clínicos,¹⁹³ ni histológicos.^{13,14,19,16}

En 1982 se demostró que en monos babuinos, la ketamina al 1%, con cloruro de bencetonio como conservante, no provocaba cambios significativos en la médula

espinal,¹⁴ y en 1986, que en ratas la ketamina al 5% producía desmielinización radicular al ser administrada una vez al día durante cinco días, aunque en este estudio se describen problemas con la técnica empleada para la administración de los fármacos.¹⁵ Malinovsky y cols^{13,19} han realizado varios trabajos para estudiar la posible toxicidad de la ketamina y sus conservantes en conejos, y han llegado a la conclusión de que uno de sus conservantes, el clorobutanol, es el responsable de la toxicidad de la ketamina; las principales alteraciones histológicas son hemorragias y necrosis en la sustancia gris, y lesiones en la barrera hemato-encefálica. Borgbjerg y otros¹⁶ también demostraron que la ketamina al 1% sin conservantes no era neurotóxica en conejos.

La neurotoxicidad de la ketamina espinal no ha sido testada en humanos, a pesar de que ha sido usada en algunas ocasiones como agente anestésico.^{187,188} Estas experiencias sugieren que el anestésico es bien tolerado. Sin embargo, la preparación comercial disponible de ketamina racémica contiene un conservante, el cloruro de benzetonio, y no debería ser recomendado para uso SA en humanos.¹⁹⁶

Con una evaluación,¹⁸ sobre la neurotoxicidad de la ketamina administrada por vía SA en cerdos, el examen histológico demostró que la ketamina al 5% sin conservante no tenía efecto neurotóxico, la ketamina con conservante (cloruro de bencetonio) mostró un efecto neurotóxico leve y el conservante provocó un efecto neurotóxico moderado (infiltración glial y mínima pérdida neuronal).

En humanos, solo descripciones aisladas han sido publicadas cuando la ketamina ha sido usada como tratamiento por vía SA en pacientes terminales de cáncer. Se ha descrito una vacuolización subpial sin desmielinización en un paciente que fue tratado con ketamina al 0,25%, con cloruro de bencetonio, 5 mg al día, durante tres semanas, junto con otros fármacos.¹⁸

2.5.1.6.1.3. Aplicación clínica en anestesia.

En 1984, Bion¹⁸⁷ fue el primero que publicó una serie de pacientes tratados con ketamina SA. Describió su administración en anestesia de extremidades inferiores para cirugía traumatológica 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 11 pacientes; nueve pacientes tuvieron un bloqueo sensitivo adecuado con un nivel entre D2 (sólo una paciente) y D12 (media D10), dos pacientes tuvieron dolor (uno alcanzó un nivel sensitivo de L2 y el otro tuvo dolor durante la exploración del nervio tibial posterior), los niveles fueron bien definidos y se estabilizaron a los 5 min con una duración aproximada de 45 min; el bloqueo motor duró más en el grupo de pacientes a los que se les administró adrenalina (58 min, rango 45-90 min); la analgesia persistió durante 1-3 h. No hubo cambios significativos hemodinámicos ni respiratorios. Nueve pacientes experimentaron mareos, alucinaciones y nistagmus entre 5 y 10 min tras la administración, sin náuseas ni vómitos, y sin disminución del nivel de consciencia, uno no tuvo ningún efecto secundario y el otro experimentó una anestesia disociativa (nivel D2). La intensidad de los efectos centrales se relacionó con la altura del bloqueo. Con este estudio llegó a la conclusión de que la ketamina por vía SA puede proporcionar una analgesia de suficiente intensidad para permitir la cirugía, sin repercusiones respiratorias ni hemodinámicas, y combinada con adrenalina puede aumentar la potencia anestésica; pero la aparición de efectos centrales

y la corta duración de la anestesia quirúrgica, limita la utilidad de esta aplicación de la ketamina.

Sekaran y Neelakandan¹⁸⁸ publican el caso de un paciente con antecedentes de asma propuesto para hemitiroidectomía, que fue anestesiado con 100 mg de ketamina sin conservantes por vía SA a través de un catéter insertado a nivel de L2-L3. La monitorización respiratoria estuvo dentro de los límites de la normalidad; ningún movimiento interfirió el procedimiento quirúrgico; la analgesia duró tres horas. Concluyen que la ketamina puede ser un método anestésico efectivo en pacientes asmáticos en los que no es recomendable la manipulación innecesaria de la vía aérea.

En 1998, Hawksworth y Serpell¹⁸⁹ publican un estudio que realizaron en pacientes sometidos a cirugía de resección transuretral de próstata, debido a que la estabilidad cardiovascular proporcionada por la ketamina puede ser una ventaja en este grupo de pacientes ancianos. Se administraron dosis empíricas de ketamina con adrenalina, que se fueron incrementando según el efecto clínico conseguido. Las dosis mayores de $0,7 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ proporcionaron bloqueo motor y sensitivo. El bloqueo motor empezó a los 2-3 min, con un pico a los 5-10 min y una duración de 30-60 min. El bloqueo sensitivo tardó entre 5 y 20 min en alcanzar el nivel más alto, que varió desde L1 a D7. A pesar del bloqueo, la mitad de los pacientes notaron la diatermia y precisaron anestesia general. La incidencia de efectos psicomiméticos fue del 30%. Concluyen que dosis de $0,7\text{-}0,95 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ producen bloqueo motor y sensitivo, pero la frecuencia de efectos psicomiméticos, la analgesia inadecuada y la corta duración impiden su uso como agente anestésico único. Sin embargo, la preparación usada por estos autores fue hipobara y el volumen empleado excesivo (hasta 9 mL), ambos

factores pudieran explicar la elevada frecuencia de efectos psicomiméticos por migración rostral del fármaco.

2.5.1.6.1.4. Aplicación clínica en dolor crónico.

En algunas ocasiones se ha utilizado la ketamina por vía IV, IM, epidural u oral para tratar el dolor crónico, y sobre todo el dolor neuropático.^{133,134,209-212}

Se ha conseguido un nivel de analgesia suficiente, pero en algunos estudios se han reseñado los efectos secundarios característicos de la ketamina,^{209,211,212} aunque reduciendo las dosis de ketamina, se consiguió un alivio completo del dolor sin efectos secundarios, con ketamina por vía epidural en un paciente con neuralgia por distrofia simpática refleja.²⁰⁹

Klepstad y Borchgrevink²¹⁹ usaron ketamina con dextrometorfan durante 4 años en un paciente con neuralgia postherpética severa politratada previamente; administraron la ketamina por distintas vías: IV, IM, subcutánea y oral, sin efectos secundarios, hasta que falleció el paciente por otra causa.

Para ver si la ketamina potenciaba los efectos analgésicos de la morfina SA en el dolor oncológico, en 1995, se realizó un estudio doble ciego, administrando a un grupo de pacientes morfina sola y al otro grupo, morfina con 1 mg de ketamina, con cloruro de bencetonio como excipiente, llegando a la conclusión de que la coadministración de pequeñas dosis de ketamina reduce las dosis de morfina SA necesarias para aliviar el dolor oncológico, reduciendo los efectos secundarios de la morfina.²¹³

Muller y Lemos²¹⁴ también usaron la ketamina SA en pacientes oncológicos; la ketamina potenció la analgesia conseguida por una mezcla de morfina, clonidina y

lidocaína administrada en infusión continua por vía intradural, impidió el desarrollo de tolerancia a la morfina y no provocó bloqueo motor durante el periodo de administración (35-55 días).

2.5.1.6.2. Ketamina por vía epidural.

En los años 80 se publicaron artículos sobre la administración en humanos de ketamina por vía epidural.

A nivel experimental, se administró ketamina epidural en ratas para ver su eficacia como analgésico, su posible bloqueo sensitivo y motor, neurotoxicidad y efectos sistémicos secundarios.²²⁰

Se vio que el tiempo de latencia y el efecto clínico eran dosis-dependiente. Dosis de $4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ sólo tenían efecto analgésico, y $6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ además de acortar el tiempo de latencia (menos de un minuto), provocaban bloqueo sensitivo de unos 25-45 min de duración y bloqueo motor de unos 5-15 min. Ninguna dosificación producía lesiones neurotóxicas, ni depresión respiratoria, ni alteraciones de la conducta.

A nivel clínico se han administrado distintas dosis de ketamina. Se estudió el efecto clínico y la farmacocinética de la ketamina por vía IV y epidural administrándose a nueve pacientes $5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de ketamina epidural, y se demostró una entrada rápida en la circulación sistémica desde el espacio epidural sin efectos cardiovasculares.¹⁹⁸

Se ha visto que dosis bajas de ketamina (4 mg) proporcionan una analgesia postoperatoria satisfactoria sin depresión respiratoria, ni retención urinaria ni otros efectos secundarios; el comienzo del efecto analgésico se detectó a los 5-10 min, se completó a los 15-30 min y duró unas 4 h.¹⁹⁹

En otro estudio, con 4 o 6 mg según la intervención, la analgesia fue insuficiente y no se observaron efectos secundarios, en cambio con 30 mg la analgesia fue suficiente pero produjo sedación.²²¹

En pacientes sometidos a colecistectomía la dosis óptima fue de 30 mg²⁰⁰ para ver los efectos de la ketamina en cuanto al comienzo de acción y el grado de bloqueo motor, en un estudio randomizado y doble ciego²⁰¹ añadieron 25 mg de ketamina o SF a bupivacaína al 0,5% más adrenalina; no encontraron diferencias en los parámetros hemodinámicos, el tiempo de latencia disminuyó alrededor de 8 min, 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. No encontraron efectos adversos.

Shulman y otros²⁰² han comunicado varios estudios sobre ketamina epidural combinada con AL en obstetricia para valorar si existía analgesia efectiva sin bloqueo simpático. En un estudio randomizado y doble ciego evaluaron la analgesia postoperatoria tras cesárea realizada con AL por vía epidural, administrando bupivacaína al 0,125% con SF o con 10 ó 30 mg de ketamina, mostrando un aumento en la duración de la analgesia en el grupo de 30 mg sin efectos secundarios. En otro estudio, administraron a pacientes sometidas a una segunda cesárea electiva de 15 a 20 mL de lidocaína al 2% más SF o 20 mg de ketamina, y demostró una disminución en el tiempo de latencia y de la incomodidad en el grupo de la ketamina, sin efectos secundarios ni variación en el nivel sensitivo, ni en la puntuación de Apgar. En un tercer estudio, la administración de 10 mL de bupivacaína al 0,125% más adrenalina con 10 mg de ketamina o SF demostró un aumento en la calidad y duración de la analgesia sin efectos secundarios, y sin diferencias en la puntuación Apgar, en el bloqueo motor y en el grado de dilatación cervical. Una hipótesis para explicar la mejoría de la calidad

anestésica en estos tres estudios es que la ketamina epidural alivia el dolor en piel, músculo y hueso, mientras que los AL alivian el dolor visceral.

Se ha demostrado una analgesia postoperatoria efectiva y más duradera al añadir ketamina a los AL empleados en cirugía abdominal baja y vaginal, a nivel epidural, con dosis óptima entre 8 y 12 mg,²⁰³ y en cirugía anorrectal, a nivel caudal, con dosis óptima de 20 y de 50 mg en adultos.²⁰⁴

También se ha usado en el tratamiento del dolor postoperatorio tras cirugía de recambio articular dosis bajas de ketamina y morfina (10 y 0,5 mg respectivamente), con menos efectos adversos que con la administración de ketamina (10 mg) o morfina (2 mg) por separado, llegando a la conclusión de que, aunque la ketamina por sí sola no es suficiente como analgésico epidural a esas dosis, potencia los efectos analgésicos de la morfina, especialmente cuando se administra una dosis también antes de la cirugía, y al permitir disminuir las dosis de la morfina, disminuyen sus efectos secundarios.²⁰⁷

Hay artículos que hablan de la capacidad de la ketamina epidural de proporcionar analgesia preventiva.^{153,159}

En resumen: no hemos encontrado artículos que se refieran a la ketamina como agente anestésico único para cirugía por vía epidural, pero parece que es insuficiente. Para anestesia quirúrgica se ha usado combinada con AL; y para el tratamiento del dolor postoperatorio, sola o combinada con dosis bajas de morfina, mejorando la calidad analgésica y disminuyendo los efectos secundarios de la misma.

2.5.1.6.3. Ketamina en anestesia regional intravenosa.

Debido a que en alguna ocasión se ha producido una parada cardíaca tras el desinflado, intencionado o no, del torniquete en la anestesia regional intravenosa por recirculación del AL, se realizó un estudio para ver las posibles ventajas del uso de la ketamina en esta técnica anestésica en humanos sanos y voluntarios. Estos recibieron ketamina al 0,5%, 0,3% y 0,2% en un volumen de 30-50 mL con SF ($0,6 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$). Se confirmó un efecto AL, con una secuencia de bloqueo simpático, sensorial y motor idéntico a la observada con los AL. Aunque la ketamina es segura, ya que no hubo ninguna complicación cardiovascular ni respiratoria al soltar el torniquete, las alteraciones psicomiméticas aparecieron en todos los voluntarios, por lo que el uso de la ketamina en anestesia regional, aunque segura, es inaceptable sin pretratamiento con benzodiazepinas.¹⁹⁷

2.5.1.7 Isómero levógiro de la ketamina: S(+)-ketamina.

2.5.7.1. Farmacología.

La molécula de ketamina es la (R,S)-2-(O-clorofenil)-2-metilaminociclohexanona, está posee un centro quiral en el carbono C-2 del anillo ciclohexanona que hace posible la existencia de dos enantiómeros o isómeros ópticos denominados S(+)-ketamina (l-ketamina, isómero levógiro) y R(-)-ketamina (d-ketamina, isómero dextrógiro).^{11,114,116}

Los enantiómeros tienen, por definición, imágenes en espejo no superponibles, con idénticas propiedades fisicoquímicas, pero que pueden diferir en la afinidad por receptores y enzimas.¹¹⁷

El preparado comercial (Ketolar[®], Parke Davis, Barcelona) es una mezcla racémica de ambos isómeros en cantidades iguales, la solución se compone de agua, cloruro sódico y cloruro de benzetonio como conservante.¹¹

Actualmente también se dispone en algunos países europeos (Alemania, Austria y Suiza) del preparado comercial libre de conservante del isómero levógiro S(+)-ketamina con presentación: de 25 mg.ml⁻¹. Las ventajas de utilizar enantiómeros puros incluye un perfil farmacocinético menos complejo y más selectivo, con un mayor índice terapéutico y menores interacciones con otras drogas al comparar con la forma racémica.¹⁴²

Cuando se administran por vía IV los dos isómeros difieren en sus efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos, estos se pueden resumir en que el enantiómero S(+)-K: posee una potencia analgésica y anestésica superior a la del R(-)-K; tiene una eliminación y recuperación anestésica más rápida, comparado con la mezcla racémica,^{109,114,116,222} y con el enantiómero R(-)-K;^{109,117,222,142,143,145,146} es cuatro veces más potente como hipnótico que el isómero dextrógiro, y de tres a cinco veces más potente en cuanto a la capacidad de alterar la función motora;²²² con el triple de afinidad por los receptores NMDA y opioides; y causa menos reacciones psicomiméticas a dosis equianestésicas, que el R(-)-K y la mezcla racémica.¹¹

2.5.1.7.2. Farmacocinética.

La ketamina es metabolizada por los sistemas enzimáticos hepáticos, principalmente por la vía del citocroma P-450, siendo la ruta principal de la N-

demetilación para formar norketamina (metabolito I),²²² esta puede ser entonces hidroxilada en una o más posiciones del anillo ciclohexanona, formándose compuestos 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 min 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 IV del enantiómero S(+)*K* es más rápida que la de la mezcla racémica.²²²

Se cree que la interacción metabólica de los enantiómeros conlleva que el enantiómero R(-)*K* en la mezcla racémica prolongue la recuperación anestésica relativa del S(+)*K* así se confirmaría la hipótesis de que R(-)*K* inhibe el metabolismo de S(+)*K*.¹¹⁴

2.5.1.7.3. Farmacodinámica.

La ketamina como agente único produce un estado anestésico “cataleptico”, 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.

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), este receptor 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 estereoselectiva.

La ketamina también tiene afinidad por los receptores opiáceos comportándose como agonista en los receptores κ y como antagonista en los μ , lo que explica la capacidad del fármaco de producir analgesia.

También se ha referido un efecto de tipo anestésico local (bloqueo axonal de los canales sodio-potasio, bloqueo de conducción), aunque dicho efecto no parece ser predominante.

De las dos formas isoméricas la más efectiva, es el isómero S(+) κ que parece ser al menos de dos a tres veces más potente que el R(-) κ , tanto si el mecanismo de acción es mediante bloqueo del receptor NMDA, como a través del agonismo sobre el receptor opioide.¹⁴⁶

2.5.1.7.4. Efectos clínicos.

Tras la administración IV de ketamina racémica a razón de $2\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ se produce anestesia con una duración de 10-15 min y la orientación total de persona tiempo y espacio se recupera en 15-30 min. El enantiómero S(+) κ permite una recuperación más rápida que la racémica, en un par de minutos. Se cree que es debido a la dosis menor necesaria para producir un efecto equianestésico y a la biotransformación hepática un 10% más rápida.¹¹

Durante la anestesia con ketamina en el EEG se produce una reducción de la actividad de las ondas α , mientras que las ondas β , τ y δ se incrementan.¹²¹ La actividad τ indica la actividad analgésica de la ketamina y las ondas α su ausencia.²²² El dextroisómero produce un menor enlentecimiento de las ondas del EEG que el levoisómero o la mezcla racémica. Esto se ha relacionado con su menor potencia hipnótica, anestésica y menor afinidad por los receptores opiáceos.¹²¹

La ketamina produce reacciones psicológicas indeseables, que tienen lugar durante el despertar de la anestesia. Las manifestaciones habituales son sueños vívidos, delirios, alucinaciones, sensación de flotar y en algunas ocasiones, experiencias disociativas o extracorpóreas que se han relacionado con las experiencias cercanas a la muerte,^{11,121} se producen en la primera hora y generalmente desaparecen en una o varias horas. Su incidencia oscila desde un 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 ketamina, lo que origina una percepción y/o interpretación errónea de los estímulos auditivos y visuales.¹¹

Estas reacciones de emergencia son más frecuentes con el isómero R(-)K que con el S(+K).²²³ También se ha demostrado que el benzodiazepinas (midazolam) reducen el efecto psicomimético del enantiómero S(+K).¹⁰⁴

Para usar óptimamente la ketamina y minimizar la incidencia de estas reacciones postanestésicas se debería realizar una adecuada preparación psicológica del paciente, usar técnicas de infusión continua a bajas dosis, elegir el isómero S(+K) y emplear sistemáticamente benzodiazepinas hidrosolubles como el midazolam.¹⁶⁶

Cuando analizamos los efectos cardiovasculares del enantiómero S(+K), observamos

que a pesar de la reducción de la dosis a la mitad (equipotencia anestésica) los efectos secundarios son equivalentes a la mezcla racémica en lo que respecta a su respuesta hemodinámica y al igual que con el isómero dextrógiro.^{222,224}

2.5.1.7.5. Utilización clínica.

La ketamina y, especialmente su isómero levógiro S(+)*K*, se está empleando con regularidad creciente en anestesia quirúrgica por vía neuroaxial. Aunque la inyección directa SA ha sido menos empleada,^{153,187,188,199,225-231} la administración epidural se ha usado frecuentemente, siendo esta vía junto con la caudal en anestesiología pediátrica, una indicación que se va consolidando.^{20,205,206,232-234}

Varios estudios de neurotoxicidad (Ver apartado ketamina 2.1.6.1.2) han sido realizados con la mezcla racémica y la mayoría confirman la ausencia de toxicidad significativa del fármaco en distintas concentraciones, así como en varias especies animales empleadas para la investigación, siendo atribuida exclusivamente la toxicidad al excipiente (clorambutanol).¹⁹ En conejos el efecto clínico y neurotoxicidad de la mezcla racémica de la ketamina sin conservantes y el isómero levógiro administradas por vía SA produjeron ambas un bloqueo sensitivo y motor a los 5 min el cual, desapareció prácticamente en su totalidad a los 30 min, pudiéndose considerar a estos como AL de inicio rápido y duración corta, desde el punto de vista clínico. Los fármacos empleados no tenían conservantes ni otros excipientes neurotóxicos en su formulación, y la toxicidad atribuible a clorhidrato de S(+)*K* fue similar al de la lidocaina al 2%.

La ausencia de signos clínicos de neurotoxicidad en todos los estudios del isómero levógiro del clorhidrato de ketamina, junto con los resultados de los análisis de

estudios básicos de toxicidad parecen indicar que este fármaco podría emplearse de manera segura 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.

2.5.2. Lidocaína.

2.5.2.1. Generalidades.

La anestesia local puede producirse mediante muchas aminas básicas terciarias, ciertos alcoholes y diversos fármacos y toxinas. Sin embargo, todos los agentes útiles desde el punto de vista clínico son aminoésteres o aminoamidas. Estos fármacos, cuando se aplican en concentración suficiente en su lugar de acción, impiden la conducción de los impulsos eléctricos por las membranas del nervio y del músculo. Cuando los AL se administran de forma sistémica, pueden alterarse las funciones del músculo cardíaco, esquelético y liso, así como la transmisión de los impulsos en los sistemas nerviosos central y periférico. Los AL pueden proporcionar analgesia en diversas partes del cuerpo mediante la aplicación tópica, inyección en la proximidad de las terminaciones nerviosas periféricas y de los troncos nerviosos principales o mediante la administración en los espacios epidural o SA. Su toxicidad puede ser local o sistémica. Desde el punto de vista clínico, el SNC y el cardiovascular, se ven frecuentemente implicados en la toxicidad aguda.⁷⁶

La lidocaína es un AL del grupo amida, fue el primer derivado aminoamida introducido en la práctica clínica. Este compuesto es el AL más versátil y comúnmente empleado a causa de su potencia, el rápido inicio de acción, la moderada duración de la

analgesia y la actividad anestésica tópica. Se dispone de soluciones comerciales al 0,5%, 1%, 1,5%, 2% y 5% aptas para la infiltración, para el bloqueo de nervios periféricos y la anestesia epidural. La lidocaína también se utiliza en forma de pomada (2,5 y 5%), en supositorios (10%), en preparados viscosos (2%) o en aerosol (10%), en muchas técnicas de anestesia tópica.⁷⁷

Aunque la duración del efecto de la lidocaína es de 1-3 h en las diversas técnicas de anestesia regional, al añadir AD su duración se prolonga de forma significativa. Además, la AD 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.⁷⁷

La lidocaína también posee diversas indicaciones no anestésicas. Se utiliza como antiarrítmico por vía IV en pacientes con arritmias ventriculares. Además, ha demostrado ser útil como antiepiléptico y como analgésico IV. Las propiedades analgésicas sistémicas de la lidocaína son útiles en el tratamiento de determinados síndromes que cursan con dolor crónico (neuralgia, síndrome de desaferentación y los episodios paroxísticos asociados a la neuralgia postherpética). Asimismo, la combinación de lidocaína IV y depresores del SNC, como barbitúricos y anestésicos generales, 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 SNC y no se relaciona con su efecto sobre los nervios periféricos.⁷⁷

El empleo de la anestesia regional requiere la administración de una cantidad de AL suficiente pero no excesiva como para producir toxicidad. Es importante detenerse, aunque sea brevemente, en las relaciones entre las propiedades fisicoquímicas de los fármacos y su comportamiento en el organismo y delimitar el papel de la

farmacocinética en la respuesta global a la anestesia regional. Esta respuesta compleja está en función de la farmacodinámica, las consecuencias fisiológicas del bloqueo nervioso y el estado fisiopatológico del paciente.⁷⁷

2.5.2.2. Estructura y propiedades fisicoquímicas de los anestésicos locales.

La molécula de anestesia local típica es una amina terciaria unida a un sistema aromático por una cadena intermediaria; ésta contiene siempre una unión éster o amida, por tanto, los AL pueden dividirse en compuestos aminoésteres y aminoamidas.

Básicamente, tres son los mecanismos involucrados en el movimiento de las moléculas de AL 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.⁷⁸

El peso molecular es un determinante de la difusión. Los pesos moleculares de los AL clínicamente útiles oscilan entre 220 y 288 dalton. El de la lidocaína es 234. 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 fármacos no contribuyan de forma significativa en las diferencias de velocidad de difusión.⁷⁸

La liposolubilidad alta facilita la entrada del fármaco en la membrana nerviosa. Sin embargo, el efecto neto sobre 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.⁷⁸ La lidocaína es un AL de duración y potencia intermedia.

Los AL, cuando se encuentran en solución, están parcialmente en forma de base libre no ionizada y parcialmente como catión ionizado (ácido conjugado). 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 se define como 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.⁷⁸ Los AL 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.⁷⁹ El pK_a de la lidocaína es 7,8, por lo que es de inicio rápido.

Además de ser más liposolubles, los AL de acción más prolongada también muestran grados superiores de unión a proteínas plasmáticas e hícticas. Esto sugiere que las fuerzas de unión son predominantemente hidrófobas, lo que concuerda con la mayor unión plasmática a valores más altos de pH.⁷⁸ La lidocaína tiene una fijación a proteínas de un 64,3% (el resto de amidas van de un 55 a un 95,6%), es decir, es un AL de duración intermedia ⁷⁷(Cuadro página 72).

Propiedades fisicoquímicas y farmacológicas de los AL amida. Modificado de Morgan.⁷⁹

	Potencia y liposolubilidad	Pk _a (25°C)	Pm	Unión proteínas	Dosis máxima (mg·kg ⁻¹)	Latencia	Duración
Bupivacaína	++++	8,1	288	96 %	3	Moderada	Larga
Lidocaína	++	7,8	234	64 %	4,5* 7†	Rápida	Moderada
Mepivacaína	++	7,6	246	78 %	4,5* 7†	Rápida	Moderada
Prilocaina	++	7,8	220	55 %	8	Rápida	Moderada
Ropivacaína	+++	8,1	328	94 %	3	Moderada	Larga

*Dosis máxima sin adrenalina. † Dosis máxima con adrenalina

2.5.2.3. Mecanismos de acción de los anestésicos locales.

Los AL bloquean los impulsos, interfiriendo en el funcionamiento de los canales de Na^+ . En presencia de los AL, 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 adecuadamente elevadas, se bloquean suficientes canales para evitar la generación de impulsos. Desplazan los canales hacia un estado “inactivo”, en el que no pueden abrirse directamente por medio de la estimulación, sino que primero deben volver al estado de “reposo”, a partir del cual se abrirán de la forma habitual.⁸⁰ El axón y la vaina celular de Schwann forman la unidad funcional a lo largo de la cual se conducen los impulsos dentro de los nervios periféricos y la membrana axónica es el componente más importante de la fibra nerviosa en lo que se refiere a la transmisión de impulsos. Las soluciones de AL se depositan cerca del nervio y penetran en la vaina, impregnan las membranas del axón y se equilibran allí y en el axoplasma. Los AL 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). La proporción relativa de cada forma depende del pH de la solución. La rapidez y la extensión depende del pK_a y de la lipofilidad. La unión del AL a los sitios con canales de Na^+ con apertura por el voltaje, impide la apertura de los canales por inhibición de los cambios conformacionales que son la base de la activación de dichos canales. El acceso del AL 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.⁷⁶

Los AL y los opiáceos se han administrado juntos en múltiples ocasiones por vía SA y epidural para el tratamiento del dolor postoperatorio, sugiriéndose un efecto sinérgico, de forma que la administración de un AL permitiría la reducción de las dosis de opiáceos necesarias y por lo tanto sus efectos secundarios. Como posibles mecanismos de esta interacción se han sugerido: cambios en la farmacocinética de los opiáceos producidos por los AL, potenciación del efecto inhibidor 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 Ca^{++} voltaje-sensitivos o una acción directa de los AL sobre los receptores opioides. Se ha realizado un estudio para ver si los AL actúan a nivel de los receptores opiáceos y pueden modular la formación de AMPc. Aunque a concentraciones clínicas, los AL interactúan con los receptores μ y κ , (no δ), y aunque tanto los AL como los opiáceos inhiben la formación de AMPc, lo hacen por vías diferentes; por lo tanto, se concluyó que la interacción clínica entre los AL 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.⁸¹

2.5.2.4. Nuevas indicaciones terapéuticas de los anestésicos locales.

Los AL son conocidos por su capacidad para bloquear los canales de Na^+ . Sin embargo, tienen efectos significativos sobre otras situaciones distintas a la anestesia local y regional, o al tratamiento antiarrítmico, áreas en las que se han usado tradicionalmente. Estos efectos son debidos a la interacción con otros sistemas celulares, y algunos de ellos ocurren a concentraciones mucho más bajas que las requeridas para bloquear los canales de Na^+ .⁸²

Existen evidencias, tanto *in vitro* como *in vivo*, de las propiedades antiinflamatorias de los AL. 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, aunque los mecanismos

fundamentales están poco definidos. Tiene especial importancia el hecho de que las concentraciones requeridas para conseguir estos efectos sobre las células inflamatorias *in vitro* son mayores que *in vivo*. Podría ser factible el uso de AL para modular la respuesta inflamatoria excesiva. Puede ser que algunos de los beneficios de la administración epidural de AL, sea causada por los efectos antiinflamatorios de los AL circulantes; los efectos sobre el dolor prolongado y la hipercoagulabilidad son ejemplos de esto. En los pacientes a los que no se puede administrar AL por vía epidural, la infusión IV de AL podría ser considerada para modular la respuesta inflamatoria postoperatoria.⁸²

Otros efectos de los AL son: 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^+ cardíacos), 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 SNC (inhibición del receptor nicotínico postsináptico de la acetilcolina, de los canales presinápticos de Ca^{++} en la médula espinal, aumento de las concentraciones sinápticas de la dopamina, aumento de la neurotransmisión gabaérgica, inhibición de los receptores opiáceos, α -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.⁸²

2.5.2.5. Síndrome de cola de caballo y síndrome de irritación radicular transitoria.

La lidocaína fue introducida en 1948 y durante los últimos 50 años, ha sido considerada uno de los AL más seguros y fiables usado para anestesia SA, habiendo sido usada en

aproximadamente 100 millones de anestesiología SA. Los anestésicos hiperbáricos, especialmente la lidocaína, han sido usados durante muchos años debido a su corta duración de acción y a su seguridad.⁸³

La lidocaína ha sido implicada como factor causal en el síndrome de cola de caballo y en el síndrome de irritación radicular transitoria (SIRT) o síntomas neurológicos transitorios (SNT).

Las complicaciones neurológicas permanentes después de una anestesia SA son poco comunes, pero si aparecen, las consecuencias pueden ser desastrosas.^{84,85} En los últimos años, se ha imputado a la lidocaína hiperbárica al 5% y a su posible efecto neurotóxico directo en el síndrome de cola de caballo.¹⁸¹ La incidencia de daño neurológico permanente tras la administración de lidocaína al 5% es aproximadamente de 1:100.000.⁸⁶

El síndrome de cola de caballo es una complicación muy poco frecuente de la anestesia SA o epidural. Es consecuencia de una lesión de las raíces nerviosas sacras y se caracteriza por pérdida de la sensibilidad perineal, debilidad motora de los miembros inferiores y varios grados de incontinencia urinaria y fecal.^{84,87,88} Las posibles causas son el traumatismo directo o indirecto, isquemia de la médula espinal, infección, compresión de la cola de caballo, contaminación del AL, posición quirúrgica y neurotoxicidad directa del AL.^{84,85} El AL que más se ha relacionado con este síndrome ha sido la lidocaína hiperbárica al 5%.^{84,88} Se han realizado estudios en animales para estudiar el posible efecto neurotóxico directo de los AL y parece ser que son capaces de producir cambios funcionales y estructurales de larga duración cuando se administran en dosis y concentraciones muy altas.⁸⁹

También se ha relacionado con la anestesia espinal continua y el uso de microcatéteres.^{89,90} Un posible mecanismo en estos casos sería la distribución no uniforme del AL dentro del líquido cefalorraquídeo por la lenta velocidad de inyección provocada por la gran resistencia que ofrece el microcatéter,^{88,89} en tal caso, las raíces nerviosas podrían estar expuestas a dosis neurotóxicas de lidocaína suficientes para producir lesiones irreversibles.⁸⁷ Recientemente se ha visto que las raíces nerviosas están envueltas por una especie de “fundas

aracnoideas” que forman compartimentos anatómicos que pueden permitir que los AL se acumulen ocasionando altas concentraciones y un inadecuado nivel anestésico.⁸⁷

El SIRT o TNS⁹¹ se define como dolor bilateral y simétrico en la espalda o nalgas, o como dolor irradiado a las extremidades inferiores (dermatomas L5 y S1), después de la recuperación completa de una anestesia.⁹⁰⁻⁹³ La mayoría de AL han sido relacionados con esta sintomatología.^{83,90-94} La mayor incidencia ha sido recogida tras la administración de lidocaína SA y para intervenciones quirúrgicas en posición de litotomía.⁹¹

Algunos autores requieren dolor de espalda y distribución bilateral del dolor para el diagnóstico de SIRT,⁹⁰ mientras que otros aceptan disestesia sin dolor⁹⁵ o distribución unilateral de los síntomas.^{90,96} La falta de estandarización puede explicar las variaciones en la frecuencia en los distintos artículos.⁹¹

La incidencia de SIRT en ensayos clínicos prospectivos y randomizados varía del 4% al 37%, dependiendo sobre todo de la posición quirúrgica.^{95,97,98} En un estudio prospectivo y multicéntrico de 1863 pacientes, la incidencia fue del 11,9%, y entre los pacientes operados en posición de litotomía fue del 19,6%.⁹⁹ En otro estudio randomizado⁹¹ las frecuencias encontradas fueron similares (global del 14% y en litotomía del 17%).

La lidocaína puede producir, en modelos animales, un daño neurológico de instauración rápida y sin recuperación de la función normal. Posibles causas de este daño neurológico son toxicidad de algún AL específico, traumatismo por la aguja, isquemia neural secundaria al estiramiento del nervio ciático, posición del paciente o acumulación de AL debida al uso de agujas de punta de lápiz de bajo calibre.⁹⁰ Sin embargo, el SIRT puede no estar relacionado con la toxicidad (definida como efectos persistentes bioquímicos, funcionales o estructurales), y su etiología no está todavía clara.¹⁰⁰ Hay trabajos de laboratorio que muestran que la lidocaína es neurotóxica en modelos animales cuando es colocada sobre un nervio periférico y que provoca un bloqueo no reversible en concentraciones tan pequeñas como del 1%.^{101,102}

Su incidencia fue mayor cuando se administró lidocaína, que con la bupivacaína hiperbárica al 0,5%^{83,93,98,99} y al 0,75%.⁹⁰ No hubo diferencias entre la lidocaína y la mepivacaína en un estudio⁹³ y no están claras las diferencias entre la lidocaína y la prilocaína, ya que no se han encontrado diferencias a igual concentración de ambos AL en algunos estudios^{91,95} y en otros sí, destacando una mayor incidencia con la lidocaína al 2%.⁹⁸

Tampoco se han visto diferencias entre distintas concentraciones de lidocaína (5%, 2%, 1% y 0,5%).^{90,96}

Aunque el TNS ha sido descrito en todas las posiciones, su incidencia es mayor en la 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,¹⁰⁰ aunque en algunos estudios no ha podido señalarse como factor de riesgo mayor.⁸³ La posición para la artroscopia produce estiramiento de los nervios lumbosacros y también contribuye al desarrollo de los síntomas.^{90,99}

Otro factor que podría estar relacionado con la incidencia del TNS es la movilización precoz, y la posible explicación es que la aguja produce un hematoma en el espacio subdural durante la punción dural, y la movilización temprana, posible con los anestésicos de acción corta, podría hacer que la sangre descendiera en el canal espinal antes de coagularse, y provocara hemólisis y liberación de componentes que podrían irritar las raíces nerviosas.¹⁰³ Pero existen estudios en los que se ha visto que la incidencia del TNS ha sido independiente de la movilización, sugiriendo que el AL es, por sí mismo, la causa del TNS.⁸³

Se han señalado como factores que no influyen en el TNS: el sexo, la edad, la raza, la clasificación ASA, el peso, 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 de lidocaína, la administración SA de AD, fentanilo, morfina y

dextrosa, la dificultad técnica, parestesias en el momento de la punción, la tinción hemática del LCR, la altura del bloqueo, la hipotensión arterial y la administración IV de vasopresores.⁹⁹

La mayoría de las veces la clínica del TNS es bien tolerada por los pacientes y se resuelve en unas 72 h aproximadamente.⁹⁹ En un estudio multicéntrico,⁹⁹ la mayoría no lo consideraron una complicación significativa y repetirían la técnica anestésica. Sin embargo, en algunas ocasiones puede presentarse como un dolor quemante o eléctrico, con hipersensibilidad o disminución de la sensibilidad, que mejora con tratamiento anticonvulsivante o antidepresivo.⁹⁴ En un estudio prospectivo la media de dolor en la escala analógica visual fue de 6,2 y la mayoría referían este dolor peor que el de la incisión quirúrgica, presentando sólo un alivio moderado con AINEs u opioides.⁹⁰

En estos pacientes 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.⁹⁷

2.5.3. Adrenalina

2.5.3.1. Estructura química.

La adrenalina conocida con varios nombres: AD, suprarrenina y epinefrina, con nombre químico (L)-1-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilamino-etanol fue descubierta en 1895 por Oliver y Schäfer, quienes demostraron la acción presora de los extractos de la medula suprarrenal, donde la adrenalina se encuentra de forma natural aproximadamente en un 85%. Posteriormente en 1899 un químico J.J.Abel, sintetizó por primera vez la adrenalina y finalmente en 1925, Chen y Schmidt la introdujeron en la práctica de la medicina occidental.

Químicamente la mayor parte de las drogas adrenérgicas están relacionadas con la β -feniletilamina; cuya estructura contiene un anillo de benceno y una cadena lateral etilamina.²³⁷

La sustitución de los grupos hidroxilo en posiciones 3- y 4- del anillo bencénico transforman al benceno en catecol y, como consecuencia, los compuestos dihidroxilados de la feniletilamina se conocen con el nombre de catecolaminas; farmacodinámicamente, la AD es el prototipo. Algunos de estos agentes se encuentran en la naturaleza; todos ellos pueden ser, y son, preparados en forma sintética.²³⁷

2.5.3.2. Metabolismo.

El metabolismo de la AD se realiza por eliminación rápida de la circulación por captación retrógrada hacia las terminaciones nerviosas simpáticas posganglionares, y además por metabolización a gran velocidad en el hígado y en otros tejidos corporales, principalmente por la catecol-O-metil-transferasa (COMT) y la mono-amino-oxidasa (MAO), siendo eliminada mayoritariamente con la orina en forma de sulfoconjugados, sólo una pequeña cantidad se excretará en forma inalterada.²³⁸

5.2.3.3. Mecanismo de acción.

La AD es un agonista adrenérgico (simpaticomimético) de acción directa con efectos sobre los receptores α -1, α -2, β -1 y β -2. Presentando un efecto más intenso sobre los receptores β que sobre los α .

Es un potente vasoconstrictor (α -1) que causa un brusco ascenso de la presión arterial cuando se administra de forma IV, con un mayor aumento de la presión sistólica que de la diastólica, causando un aumento en la presión de pulso. El principal efecto vascular de la droga

se ejerce en las pequeñas arteriolas y precapilares produciendo una reducción de flujo sanguíneo cutáneo tras la inyección; y un aumento de flujo al músculo esquelético.²³⁹

La AD es un estimulante cardíaco directo, con acción directa en los receptores β_1 del miocardio así como en las células marcapasos de los tejidos conductores. El aumento de la FC y ritmo está generalmente alterado, produciendo un incremento del rendimiento cardíaco, un aumento en el consumo de oxígeno y un aumento del flujo coronario.²³⁹ La AD produce un descenso en la amplitud de la onda T en el ECG.

Los efectos de la AD en el músculo liso incluyen relajación de la musculatura lisa gastrointestinal, relajación del músculo detrusor de la vejiga y contracción de la cápsula esplénica.

La administración de la AD también produce una relajación del músculo bronquial y broncodilatación (β_2), especialmente en asma bronquial. La droga aumenta el volumen tidal y la frecuencia respiratoria, produciendo una reducción en el alveolo del dióxido de carbono contenido en los sujetos normales.²³⁹

Los efectos metabólicos de la AD son diversos, incluyendo elevaciones en los niveles de glucosa y lactato e inhibición de la secreción de insulina vía receptores α y aumentando por activación de los receptores β , con el efecto predominante de inhibición en los sitios de unión de la insulina. La concentración de ácidos grasos libres en sangre está elevada tras la AD y causando un aumento del 20-30% el consumo de oxígeno tras una dosis convencional.²³⁹

2.5.3.4. Indicaciones y reacciones adversas.

Los efectos sistémicos de la AD son variables y dependen de las concentraciones sanguíneas. Por tanto, la elección de la dosis y de la vía de administración viene determinada por la indicación y la urgencia. Se puede administrar vía subcutánea, IM, endotraqueal e IV, la

administración oral es ineficaz, ya que se metaboliza por la acción de las enzimas gastrointestinales.

La adrenalina se emplea por vía IV en circunstancias que suponen una amenaza para la vida, como el tratamiento de el shock anafiláctico, como un broncodilatador en asma agudo, como estimulante miocárdico y resucitador cardiopulmonar (RCP), aunque también se utiliza con frecuencia a nivel local para limitar la difusión de los AL o para reducir la hemorragia.

Los pacientes varían ampliamente en cuanto a su respuesta a las catecolaminas y las velocidades de perfusión preestablecidas no pueden garantizar las concentraciones séricas esperadas en todos los pacientes, por tanto, se debe realizar un ajuste escalonado meticuloso de los vasoconstrictores, siendo más importante realizar determinaciones adecuadas para controlar la perfusión renal, cerebral y miocárdica que cumplir un esquema rígido de administración.

Las reacciones adversas que podemos hallar tras el empleo de la AD son, en general, frecuentes y moderadamente importantes. El perfil toxicológico de este fármaco es similar al del resto de agonistas α y β adrenérgicos. En la mayor parte de los casos, los efectos adversos más característicos son: ocasionalmente (1-9%) alteraciones cardiovasculares (vasoconstricción periférica, hipertensión, hemorragia cerebral, edema pulmonar, taquicardia, bradicardia refleja, arritmia cardíaca, dolor anginoso, palpitaciones), ansiedad, temblor, insomnio, agitación, confusión, irritabilidad y cefalea. Y raramente ($\leq 1\%$): hipotensión con mareos, sofocos, anorexia, náuseas y vómitos.

2.5.3.5. Adrenalina y Anestesia.

La AD se aplica con frecuencia en las superficies mucosas para reducir la hemorragia del campo operatorio. Se mezcla con los AL a una concentración generalmente de ($5\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) para la infiltración de los tejidos o para la inyección intratecal. La vasoconstricción mediada por los receptores α disminuye la hemorragia de la zona y enlentece la captación vascular del AL,

prolongando así la duración de su efecto y reduciendo la concentración sérica máxima del anestésico.²⁴³ También permite que lleguen a la membrana nerviosa más moléculas anestésicas y, de este modo, mejorar la profundidad y duración de la anestesia y proporcionar un marcador de la inyección IV inadvertida.⁷⁹

2.5.3.5.1. Anestesia subaracnoidea.

Los AL se emplean para producir anestesia SA, la lidocaina proporciona un bloqueo de duración corta o intermedia, mientras que la bupivacaina producen un bloqueo de duración intermedia o larga.

La adicción de AD con los AL puede servir para algo más que la simple prolongación del tiempo de anestesia, ya que puede mejorar la calidad del bloqueo,²⁴⁰ y proporcionar un bloqueo más seguro, ya que permite un comienzo más rápido y de duración mayor, reduciendo la absorción sistémica, niveles pico plasmáticos y toxicidad.²⁴² Abouleish²⁴¹ y Racle²⁴³ informa que la adición de 0,2 mg de AD a la bupivacaina mejora la calidad de la anestesia SA para la intervención de cesárea, por producir un completo y más rápido desarrollo del bloqueo con mayor duración de este. Contrastando con, Chambers et al ²⁴², que informan de que la administración de 0,1,0,2 o 0,3 mg de 1:1000 de solución de AD a 1,5 ml de lidocaina al 5% de dextrosa para anestesia SA produce poca o ninguna utilidad prolongando la duración del bloqueo y que la adición de AD a una inyección SA puede demorar el inicio del bloqueo sensitivo.²⁴⁵

Algunos autores han mostrado su preocupación sobre el hecho de que el empleo de fármacos vasoconstrictores, suponga algún riesgo. El motivo es que consideran que la AD podría comprometer el flujo sanguíneo de la médula espinal.

2.5.3.5.2. Anestesia epidural.

Al igual que sucede con la anestesia SA en la anestesia epidural la AD aumenta la duración de la anestesia útil con todos los fármacos, aunque su efecto proporcional es mayor con la lidocaina y la mepivacaina y muestra menos efectos con la bupivacaina.

En el caso de la analgesia epidural para el trabajo de parto, el uso de la AD más bupivacaina ha sido empleado, sin embargo su práctica crea controversia. Doumas²⁴⁴ comprobó que el uso de la bupivacaina más adrenalina en algunos casos permiten aumentar la analgesia pero también prolongan la duración del trabajo de parto. Gautier et al ²⁴⁶ comprobaron que la adición de AD a la combinación de sulfentanilo y bupivacaina prolonga significativamente la duración de la analgesia y baja el nivel de bloqueo sensorial sin bloqueo motor. En un estudio doble ciego, 42 embarazadas recibían administración SA (5 mg) y bupivacaina (1mg) con o sin AD (25 µg). La media de duración de la analgesia fue de 103 min en las pacientes control y 142 min en las que recibían adrenalina (p=0.007). El nivel medio de bloqueo sensorial a los 15-30 min fue de T3 para el paciente control y T6 para los que recibían AD (p=0.0038 y p=0.002, respectivamente).

Respecto a la dosis test epidural, la AD 15µg tradicionalmente ha sido empleada para detectar el emplazamiento accidental IV del catéter durante la anestesia epidural. Durante la dosis test con AD, un aumento de la FC de ≥ 20 lpm sobre la línea basal durante el minuto siguiente a la administración del fármaco se considera diagnóstico positivo de inyección IV, también se considera como positivo un aumento de la PAS de ≥ 15 mmHg sobre la basal (pero la canalización arterial de todos los pacientes con anestesia epidural no es factible y los métodos no invasivos no tienen la misma sensibilidad para detectar este cambio). Existe controversia respecto al uso de la dosis test con AD en: obstetricia, ancianos, pacientes en tratamiento con β -bloqueantes, niños, pacientes con estados hipertensivos no controlados, y pacientes con anestesia

combinada (anestesia general y anestesia locorregional) siendo ampliamente discutido por muchos autores especialmente en paciente obstétricas.^{1-3,24} En estos pacientes se ha descrito una reducción del efecto cronotrópico de la AD al evaluar la dosis test con este fármaco al igual que al incluir una monitorización de la presión sanguínea.^{1-3,24}

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. Hipótesis.

La correcta localización del espacio epidural es fundamental en la práctica de esta técnica anestésica. Debido al riesgo que conlleva una inyección de anestésico local en un espacio incorrecto se emplea la dosis test. Para realizarla se han empleado distintos fármacos, sin embargo no existe unanimidad en cuanto a la idoneidad de estos por diversos motivos, principalmente por la incidencia de falsos positivos y negativos, así como por la dificultad en detectar sus efectos en determinadas circunstancias.

Hipótesis de trabajo: Demostrar que el clorhidrato de S(+)-ketamina puede detectar la malposición de un catéter epidural, ya que produce, administrado por vía intravenosa, un efecto simpaticomimético, hipnótico y analgésico fácilmente detectable; y administrado en el espacio subaracnoideo un bloqueo sensitivo y motor de corta duración.

3.2 Objetivo general.

Valorar si el clorhidrato S(+)-ketamina es una alternativa clínicamente válida para la realización de la dosis test epidural.

3.3 Objetivos concretos.

Para lograr este objetivo se realizará el estudio en dos fases:

Una primera fase para evaluar el efecto intravascular del S(+)-ketamina.

Una segunda fase para evaluar el efecto de este fármaco vía subaracnoidea.

3.3.1 Objetivos concretos de la fase de inyección intravascular.

1. Evaluar las respuestas hemodinámicas y efectos clínicos en los pacientes a los que se administrará clorhidrato de S(+)-ketamina por vía intravenosa simulando una administración accidental por una vena epidural.
2. Comprobar si S(+)-ketamina administrada por vía intravenosa tiene más utilidad, en cuanto a respuesta hemodinámica y clínica que la lidocaina y adrenalina para indicar la localización intravascular de un catéter epidural.

3.3.2 Objetivos concretos de la fase de inyección subaracnoidea.

1. Evaluar los efectos hemodinámicos y clínicos así como, el grado de bloqueo anestésico motor y sensitivo, tras la administración de S(+)-ketamina por vía subaracnoidea.
2. Comprobar si S(+)-ketamina administrada por vía subaracnoidea tiene más utilidad, en cuanto a proporcionar bloqueo motor y menores efectos hemodinámicos que la lidocaina para indicar la localización subaracnoidea de un catéter epidural.

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

El estudio se realizó en el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, tras previa autorización del Comité de Ética de dicho hospital y consentimiento de los pacientes, siguiendo las normas éticas establecidas en la reunión de Helsinki en relación a las investigaciones médicas en seres humanos.

4.1 Primera fase del estudio. Fase de inyección intravascular.

4.1.1 Material.

80 pacientes ASA I, con edades comprendidas entre 18-65 años, programados para intervención quirúrgica con anestesia general.

1. Fármacos:

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

(Ketanest-S, Pfizer. Alemania)

- Lidocaina 5%.(Lidocaina 5%, B Braun. Barcelona).

- Suero Fisiológico 0.9%.

- Adrenalina 1mg (Adrenalina,B. Braun. Barcelona).

Todos los fármacos se diluyeron en suero fisiológico 0.9% para obtener el mismo volumen 3 ml.

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

2. Aparataje:

Monitorización de electrocardiograma, presiones no invasivas, saturación oxígeno por pulsioximetría(Datex).

3. Material fungible:

Jeringuillas de 5 ml. (Becton Dickinson. Madrid)

Cánula 18G. (Becton-Dickinson. Madrid)

Perfusión de solución cristaloides Ringer Lactato 500 ml.(Baxter.Madrid)

Gasas estériles.

Guantes de látex estériles.

4. Programas informáticos.

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

Búsqueda bibliográfica con PubMed en Medline y búsqueda manual en las referencias de los artículos hallados. Palabras clave: ketamine, lidocaine, NMDA-antagonist, pain, pain therapy, toxicity, neurotoxicity, test dose, epidural test dose.

Búsqueda de periodo 1966-2006. La búsqueda se restringió a los idiomas: inglés, francés, alemán, español, italiano. Selección de las referencias apropiadas.

Base de datos en Microsoft Access (Microsoft Office XP. EEUU).

4.1.2 Método.

Estudio randomizado y doble ciego, con los 80 pacientes ASA I, de edad comprendida entre 18 y 65 años, que iban a ser intervenidos quirúrgicamente con anestesia general. Criterios de exclusión: pacientes ASA>II, o que presenten criterios de contraindicación del uso de los fármacos en estudio. Randomización mediante una lista de números aleatorios generada por ordenador.

Grupos farmacológicos: grupo S(+)-ketamina 0,5 mg.kg⁻¹ (S+K), grupo lidocaína 5% 1,5 mg.kg⁻¹ (L5%), grupo adrenalina 15µg (ADR) y grupo suero fisiológico 3 ml (SF) como grupo control.

Un investigador no presente en el quirófano preparó las jeringas de fármacos con igual volumen (3 ml) según la lista de números aleatorios. A disposición del anestesiólogo presente en quirófano se hallaba el código de la jeringa empleada (que permitía conocer el fármaco por si ocurría algún efecto adverso inesperado que requiriera tratamiento).

Tras la llegada del paciente al quirófano sin premedicación y tras la monitorización estándar (DC, PA, ECG, SatO₂), se procedía a canalización venosa en el antebrazo con un catéter 18G y un periodo de estabilización de 15-20 minutos. A continuación se inyectaba el fármaco por vía intravenosa, simulando una dosis test intravascular epidural.

Se excluyeron del estudio pacientes que a su llegada a quirófano presentaban unas cifras de presión arterial diastólica elevadas (> 90 mmHg PAD) en dos tomas sucesivas (aún sin antecedentes de HTA) o con una frecuencia cardiaca (FC) mayor de 100 lpm.

Se evaluaron los primeros 15 minutos tras la administración del fármaco. A continuación se procedería a la inducción anestésica para la realización de la cirugía. Los periodos y tiempos de medición se refieren a continuación: FC, PAS, PAM, PAD y SpO₂ a los 0 minutos (basal) que se considerará la determinación control (sin inyección de fármaco) y a los 2, 5, 8, 10 y 15 min de la inyección del fármaco en estudio. Se valoraba como resultado positivo si se producía un incremento de al menos 20 lpm respecto de la determinación basal^{1,48}, así como un incremento de la PAS > 15 mmHg^{22,48}. Desde el punto de vista clínico se valorarán los siguientes efectos: aparición de sedación-hipnosis, mareo, nistagmo, percepción de sabor metálico, parestesias faciales o peribucal, tinnitus, así como cualquier otro efecto referido por los pacientes. Todos estos efectos han sido citados en diversos trabajos tras la inyección intravenosa de los fármacos en estudio^{1,22,11,9}.

Hoja de recogida de datos de la primera fase del estudio: ANEXO I

4.1.3 Análisis estadístico.

El tamaño muestral adecuado se calculó a partir de estudios previos.^{48,247}

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS PC+ 7.0 (SPSS, Inc. USA).

Los datos se tabularon en una base de datos creada al efecto en Acces (Microsoft XP. EEUU). Se evaluaron los datos mediante prueba de Chi cuadrado, ANOVA de un factor y t-test para muestras independientes, según se requería.

Se calculó además la sensibilidad y especificidad para cada uno de los grupos farmacológicos y los intervalos de confianza del 95% para los incrementos porcentuales de PAS y FC en dichos grupos. Para valorar la potencia diagnóstica de los diferentes parámetros evaluados, se analizó la curva ROC para cada una de las variables evaluadas que resultaron estadísticamente significativas. Para ello se tomó como patrón el grupo control. También se

evaluaron los valores predictivos positivo y negativo. Los resultados fueron considerados significativos cuando $p < 0,05$.

Por otra parte se calculó la diferencia porcentual en el incremento de los parámetros que resultaron estadísticamente significativos, para valorar la magnitud del incremento y para corroborar si éste era clínicamente significativo.

4.2 Segunda fase del estudio. Fase de inyección subaracnoidea.

4.2.1 Material.

57 pacientes ASA I, con edades comprendidas entre 18-65 años, programados para intervención quirúrgica con anestesia combinada (subaracnoidea-epidural).

1. Fármacos:

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

(Ketanest-S, Pfizer. Alemania).

- Lidocaina 5%. (Lidocaina 5%, B Braun. Barcelona).

- Suero Fisiológico 0,9%.

Todos los fármacos se diluyeron en suero fisiológico 0,9% para obtener el mismo volumen de 3 ml.

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

2. Aparataje:

Monitorización de electrocardiograma, presiones no invasivas, saturación oxígeno por pulsioximetría.

3. Material fungible:

Jeringuillas de 5 ml. (Becton Dickinson. Madrid)

Canalización vía periférica con 18G. (Becton Dickinson. Madrid)

Perfusión de solución cristaloide Ringer Lactato 500 ml.

Equipo de anestesia combinada. Spinocan[®] Braun.

Gasas estériles.

Guantes de látex estériles.

4. Programas informáticos.

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

Búsqueda bibliográfica con PubMed en Medline y búsqueda manual en las referencias de los artículos hallados. Palabras clave: ketamine, Lidocaine, NMDA-antagonist, pain, pain therapy, toxicity, neurotoxicity, test dose, epidural test dose. Búsqueda de periodo 1966-2006. Restricción de idiomas: inglés, francés, alemán, español, italiano. Selección de las referencias apropiadas.

Base de datos en Microsoft Access (Microsoft XP. EEUU).

4.2.2 Método.

Estudio randomizado y doble ciego. Se incluyó 57 pacientes ASA I, con una edad comprendida entre 18 y 65 años, que iban a ser intervenidos quirúrgicamente con anestesia combinada subaracnoidea-epidural. Criterios de exclusión: pacientes ASA>II, o que presentaban criterios de contraindicación del uso de los fármacos en estudio. Randomización mediante una lista de números aleatorios generada por ordenador.

Los grupos farmacológicos de estudio de la inyección por vía subaracnoidea son: grupo S(+)-ketamina 0,5 mg·kg⁻¹, grupo lidocaína 1,5 mg·kg⁻¹, y grupo con suero fisiológico 3 ml (SF) como grupo control.

Un investigador no presente en el quirófano preparó las jeringas de fármacos con igual volumen (3 ml). A disposición del anestesiólogo presente en quirófano se hallaba el código de la

jeringa empleada (que permitiría conocer el fármaco) por si ocurría algún efecto adverso inesperado que requiriera tratamiento especial.

Tras la llegada del paciente al quirófano sin premedicación y tras la monitorización estándar (FC, PA, ECG, Sat O₂), se procedía a canalización venosa en el antebrazo con un catéter 18 G y un periodo de estabilización de 15-20 minutos. Posteriormente se inyectaba el fármaco por vía subaracnoidea, simulando una dosis test intradural epidural.

Se excluían del estudio pacientes que a su llegada a quirófano presentaban una presión arterial diastólica elevada (>90 mmHg PAD) en dos tomas sucesivas (aún sin antecedentes de HTA) o con una frecuencia cardíaca (FC) mayor de 100 lpm.

Se evaluaban los primeros 15 minutos tras la administración del fármaco y a continuación se administraba por el catéter epidural ropivacaína al 0,75% en bolos de 5 ml para llevar a cabo la cirugía. En ese periodo se realizaban las siguientes determinaciones: FC, PAS, PAM, PAD y SpO₂ a los 0 minutos (basal) que se consideró la determinación control (sin administración intratecal de fármaco en estudio) y a los 2, 5, 8, 10 y 15 min de la inyección subaracnoidea. Se valorará la existencia de bloqueo motor según la escala de Bromage modificada: grado 0: normal, grado 1: dobla rodilla, grado 2: dobla tobillo, grado 3: no mueve nada. El nivel sensitivo alcanzado se valoraba mediante pinchazo. Desde el punto de vista clínico se valorarán los siguientes efectos: la aparición de mareo, sedación-sueño y nistagmo o movimientos oculares, así como otros efectos referidos por los pacientes.

Hoja de recogida de datos de la segunda fase del estudio: ANEXO II

4.2.3 Análisis estadístico.

El tamaño muestral adecuado se calculo a partir de estudios previos.^{48,247}

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS PC+ 7.0 (SPSS, Inc. USA).

Los datos se tabularon en una base de datos creada al efecto en Acces (Microsoft XP. EEUU). Se evaluaron los datos mediante prueba de Chi cuadrado, ANOVA de un factor y t-test para muestras independientes, según se requería.

Se calculó además la sensibilidad y especificidad para cada uno de los grupos farmacológicos y los intervalos de confianza del 95% para los incrementos porcentuales de PAS y FC en dichos grupos. Para valorar la potencia diagnóstica de los diferentes parámetros evaluados, se analizó la curva ROC para cada una de las variables evaluadas que resultaron estadísticamente significativas. Para ello se tomó como patrón el grupo control. También se evaluaron los valores predictivos positivo y negativo. Los resultados fueron considerados significativos cuando $p < 0,05$.

Por otra parte se calculó la diferencia porcentual en el incremento de los parámetros que resultaron estadísticamente significativos, para valorar la magnitud del incremento y para corroborar si éste era clínicamente significativo.

5. RESULTADOS.

5.1 Primera fase del estudio. Dosis test epidural. Fase de inyección intravascular.

Después de la inyección IV, simulando una dosis test real, los resultados obtenidos se muestran a continuación.

No hubo diferencias significativas en los parámetros demográficos entre los grupos farmacológicos: S(+)_K, L5%, AD y SF (Tabla 1). Se excluyeron de los cálculos los datos de dos pacientes, uno por presentar una PAS basal elevada y otro por exceso de la dosis calculada administrada en relación al peso del paciente.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en las determinaciones basales entre los grupos (Tablas 2 y 3).

Se encontraron diferencias significativas en la PAS, PAM y PAD en las determinaciones a los 2, 5, 8 y 10 min entre el grupo S(+)_K y los otros tres grupos ($p < 0,05$) (Tabla 2).

Hallamos diferencias significativas en el grupo S(+)_K en la FC basal (FC₀) respecto al resto de determinaciones intragrupo ($p < 0.05$). No se evidenciaron diferencias significativas en el resto de grupos farmacológicos (Tabla 3), entre la medición basal y las siguientes.

Sin embargo hallamos diferencias estadísticamente significativas en la FC a los 2, 5, 8, 10 y 15 min entre el grupo S(+)_K al compararlos con los grupos L5%, ADR y SF ($p < 0,05$) (Tabla 3).

Estudiamos posteriormente la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo para cada uno de los parámetros estadísticamente significativos. Sus resultados se registran en la tabla 4A.

Puesto que en las referencias bibliográficas muchas veces se consideran las variaciones (en general el aumento) de un parámetro determinado, en porcentaje, respecto a la determinación basal en la tabla 4B se recogen las diferencias porcentuales clínicamente útiles para la FC y PAS en el grupo S(+)_K.

En cuanto a los efectos clínicos atribuibles a los fármacos hubo diferencias significativas en la incidencia de sedación-sueño, nistagmus y mareo, que fue mayor en el grupo S(+)_K (Tabla 5). No hubo diferencias en la incidencia de sabor metálico, parestesias peribucales o tinnitus. Se apreció disforia en dos pacientes del grupo S(+)_K y temblor en dos pacientes del grupo L5%.

Los efectos detectados en el grupo S(+)_K aparecieron de manera inmediata, siempre antes de los 5 minutos de inyectado el fármaco.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes. S(+)_K: Isómero S(+)-ketamina; L5%: lidocaína 5%; ADR: adrenalina. SF: suero fisiológico.

Variable	Grupo S(+) _K n=20	Grupo L5% n=20	Grupo ADR n=20	Grupo SF n=20
Edad (años)	35 ± 12	44 ± 14	40 ± 15	41 ± 13
Peso (kg)	66 ± 8	67 ± 13	64 ± 15	64 ± 10
Talla (cm)	160 ± 9	161 ± 8	159 ± 9	157 ± 7
Sexo (varón/mujer)	15/5	16/4	15/5	14/6

Datos expresados como media y desviación estándar (DS) o número de pacientes.

P=ns.

Estadístico: T-test.

Tabla 2. PAS tras inyección de la dosis test IV (inyección IV epidural simulada). n=20 pacientes por grupo. S(+)**K**: Isómero S(+)-ketamina; L5%: lidocaína 5%; ADR: adrenalina. SF: suero fisiológico.

	PAS 0	PAS 2	PAS 5	PAS 8	PAS 10	PAS 15
S(+) K	141 ± 15#	169 ± 19*	172 ± 16*	166 ± 16*	159 ± 15*	151 ± 21
L5%	135 ± 17**	134 ± 12	137 ± 17	137 ± 16	137 ± 16	134 ± 13
ADR	139 ± 26	134 ± 23	130 ± 24	139 ± 23	132 ± 23	133 ± 21
SF	142 ± 18	142 ± 17	140 ± 22	135 ± 22	134 ± 22	131 ± 23

PAS en mmHg. Valores expresados como media ± DS.

*P<0,001 frente a L5%, ADR y SF. #P<0,0001 determinación basal (PAS 0) frente a 2, 5, 8, y 10 min. **P<0,05 determinación basal (PAS 0) frente a 5 y 10 min.

Estadístico: ANOVA de un factor con la corrección de Bonferroni.

Tabla 3. Frecuencia cardiaca tras inyección de la dosis test IV (inyección IV epidural simulada). n=20 pacientes por grupo. S(+)**K**: Isómero S(+)-ketamina; L5%: lidocaína 5%; ADR: adrenalina. SF: suero fisiológico.

	FC 0	FC 2	FC 5	FC 8	FC 10	FC 15
S(+) K	85 ± 18 #	96 ± 18*	105 ± 21*	107 ± 19*	108 ± 23*	98 ± 22*
L5%	91 ± 17	91 ± 17	91 ± 14	93 ± 14	89 ± 16	90 ± 16
ADR	87 ± 22	89 ± 19	86 ± 19	84 ± 18	83 ± 13	85 ± 14
SF	77 ± 14	78 ± 14	84 ± 12	75 ± 13	74 ± 13	78 ± 17

FC en lat.min⁻¹. Valores expresados como media ± DS.

*P<0,05 frente a L5%, ADR y SF. #P<0,0001 determinación basal (FC 0) frente a 2, 5, 8, 10 y 15 min.

Estadístico: ANOVA de un factor con la corrección de Bonferroni.

Tabla 4A.

Sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) de los parámetros estadísticamente significativos para el grupo S(+)/K respecto al grupo control. Se expresan los mejores % obtenidos.

Parámetro	PC/Area	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
PAS 2 min	10,7 %(0,885)	84,6 (64,4-95,8)	91,7 (89,3-99,9)	91,7	84,6
PAS 5 min	6,8 %(0,968)	100 (86,3-100)	91,7 (89,3-99,9)	92,9	100
PAS 8 min	8,2 %(0,994)	92,3 (74,4-99,1)	100 (89,3-100)	100	92
PAS 10 min	6,8 %(0,949)	84,6 (64,6-95,8)	100 (89,3-100)	100	85,7
FC 2 min	10,9(0,782)	76,9%(55,8-91,2)	75%(89,3-99,9)	76,9	75
FC 5 min	11,76(0,769)	76,9%(55,8-91,2)	75%(89,3-99,9)	76,9	75
FC 8 min	5,41(0,910)	84,6%(64,6-95,8)	83,3%(89,3-99,9)	84,6	83,3
FC 10 min	2,70(0,907)	92,3%(74,4-99,1)	75%(89,3-99,9)	80	90

Punto de corte óptimo (PC): % de incremento de dicho parámetro; área: superficie del área de la curva ROC. Valores expresados como Media % (IC 95% de la media) y %. Las determinaciones en los distintos tiempos registrados se evalúan frente a la determinación basal.

Tabla 4B. Diferencia porcentual en el incremento de PAS, PAM y FC (parámetros estadísticamente significativos) para el grupo S(+)_K.

Parámetro	Diferencia porcentual	Parámetro	Diferencia porcentual	Parámetro	Diferencia porcentual
PAS 2 min	15,8 (9,9-21,6)*	PAM 2 min	15,3 (8,4-22,2)*	FC 2 min	14,9 (8,9-20,8)*
PAS 5 min	17,9 (11,9-24,1)*	PAM 5 min	15,9 (7,7-24,2)**	FC 5 min	21,6 (13,6-29,5)*
PAS 8 min	15,1 (10,1-20,2)*	PAM 8 min	8,6 (-0,9-18,3)	FC 8 min	23,7 (14,0-33,3)*
PAS 10 min	13,7 (8,4-19,1)*	PAM 10 min	9,1 (0,8-17,4)	FC 10 min	26,7 (16,9-36,5)*
PAS 15 min	6,4 (0,2-12,6)***	PAM 15 min	5,9 (-3,2-15,2)	FC 15 min	14,4 (8,4-20,4)*

Valores expresados como Media (%) del incremento (IC 95% de la diferencia). Se expresan los % de incremento respecto a la determinación basal (control).

*P=0,0001; **P=0,001; ***P=0,044.

Tabla 5. Efectos clínicos atribuibles a los fármacos empleados como dosis test IV. Valores expresados como n° de pacientes (%).S(+)**K**: Isómero S(+)-ketamina; L5%: lidocaína 5%; ADR: adrenalina. SF: suero fisiológico.

	S(+) K n = 20	L5% n = 20	ADR n = 20	SF n = 20
Sedación-sueño	20 (100)*	6 (33)	0	0
Nistagmus	6 (33)*	0	0	0
Mareo	14 (70)*	6 (33)	0	2 (10)
Parestesias/sabor metálico	2 (10)/3 (15)	2 (10)/2 (10)	0/0	0/0
Tinnitus	2 (10)	2 (10)	0	0

*P<0,001 frente a L5%, ADR, SF.

Estadístico: Chi-cuadrado de Pearson.

5.2 Segunda fase del estudio. Dosis test epidural. Fase de inyección subaracnoidea.

No hubo diferencias significativas en los parámetros demográficos entre los grupos farmacológicos: S(+K, L5% y SF (Tabla 6).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en las determinaciones basales entre los grupos (Tablas 7 y 8). Tampoco hubo diferencias en la SatO₂ en ninguno de los grupos, en ninguno de los tiempos de medición. Estas cifras se mantuvieron siempre por encima del 97% (datos no tabulados).

Tras la inyección SA, simulando una dosis test real, los resultados obtenidos se muestran a continuación.

Se encontraron diferencias significativas en la PAS a los 2, 5, 8 y 10 min en el grupo S(+K frente al grupo SF $p < 0,01$. También se hallaron diferencias significativas de todas las determinaciones de PAS respecto a la basal PAS0 (diferencias intragrupo) tanto en el grupo L5% como en el S(+K $p < 0,02$, pero no en el grupo SF (Tabla 7).

Hallamos diferencias significativas en el grupo S(+K en la FC basal (FC0) respecto al resto de determinaciones sucesivas en el tiempo ($p < 0,001$). Así como en el grupo L5% ($p < 0,001$) (Tabla 8). Aunque sin importancia para la práctica clínica. (Tabla 8).

Al evaluar el bloqueo motor, hubo diferencias estadísticamente significativas del grupo SF frente a S(+k y L5% ($p < 0,0001$). También existían diferencias significativas en el grupo L5% frente a S(+K ($p < 0,01$) (Tabla 9).

Asimismo, hallamos diferencias significativas en el grupo SF frente a S(+K y L5% en el nivel sensitivo alcanzado a los 2 minutos ($p < 0,05$) y a los 5,8,10 y 15 min ($p < 0,001$) (Tabla 10).

En cuanto a los efectos clínicos atribuibles a los fármacos hubo diferencias significativas en la incidencia de sedación-sueño, nistagmus y mareo, que fue mayor en el grupo S(+)(K (Tabla 11). Se apreció una alucinación autolimitada, que apareció a los 5 min en un paciente del grupo S(+)(K. Estos efectos comenzaban alrededor del minuto 10 y eran leves o superficiales. En especial la sensación de sedación-sueño era distinta de la sedación profunda de ketamina IV.

Tabla 6. Características demográficas de los pacientes. S(+)**K**: Isómero S(+)-ketamina; L5%: lidocaína 5%; SF: suero fisiológico. P=ns.

Variable	Grupo S(+) K n=19	Grupo L5% n=19	Grupo SF n=19
Edad (años)	46,3 ± 8,9	44,5 ± 13,1	41 ± 13,5
Peso (kg)	68 ± 10,7	73,5 ± 14,5	76,5 ± 14,6
Talla (cm)	163 ± 6,8	168,3 ± 10,1	173,6 ± 8,8
Sexo (varón/mujer)	9/10	13/6	15/4

Datos expresados como media y desviación estándar (DS).

Estadístico:T-test

Tabla 7. Evolución de la presión arterial sistólica (PAS) tras inyección de la dosis test SA de los fármacos en estudio (inyección SA simulada). S(+)**K**: Isómero S(+)-ketamina; L5%: lidocaína 5%; SF: suero fisiológico.

	PAS 0	PAS 2	PAS 5	PAS 8	PAS 10	PAS 15
S(+) K , n=19	125 ± 18#	113 ± 16*	112 ± 11*	114 ± 15*	114 ± 18*	110 ± 14
L5%, n=19	140 ± 21#	134 ± 20	127 ± 18	121 ± 19	124 ± 22	122 ± 21
SF, n=19	140 ± 19	134 ± 20	132 ± 17	134 ± 17	134 ± 21	134 ± 19

PAS en mmHg. Valores expresados como media ± DS.

* $p < 0,01$ S(+)**K** frente a SF en todas las PAS. Estadístico: ANOVA de un factor con la corrección de Bonferroni.

$p < 0,02$ frente al resto de determinaciones intragrupo. Estadístico: T-test.

Tabla 8. Evolución de la frecuencia cardiaca tras inyección de la dosis test SA de los fármacos en estudio (inyección SA epidural simulada). S(+)**K**: Isómero S(+)-ketamina; L5%: lidocaína 5%; SF: suero fisiológico.

	FC 0	FC 2	FC 5	FC 8	FC 10	FC 15
S(+) K , n=19	82 ± 14 #	81 ± 15	81 ± 14	83 ± 14	81 ± 13	80 ± 15
L5%, n=19	78 ± 16#	79 ± 18	77 ± 18	76 ± 18	76 ± 17	72 ± 16
SF, n=19	77 ± 11	76 ± 12	79 ± 12	77 ± 12	76 ± 11	79 ± 11

FC en lat.min⁻¹. Valores expresados como media ± DS.

p<0,001 intragrupo respecto al resto de determinaciones.

Estadístico: ANOVA de un factor con la corrección de Bonferroni.

Tabla 9. Bloqueo motor tras inyección de la dosis test SA de los fármacos en estudio

(inyección SA epidural simulada). S(+)**K**: Isómero S(+)-ketamina; L5%: lidocaína 5%;

SF: suero fisiológico.

	BM 0	BM 2	BM 5	BM 8	BM 10	BM 15
S(+) K , n=19	0	1,2 ± 1,0#	1,5 ± 0,9#	1,6 ± 0,9	1,6 ± 0,9	1,7 ± 0,9
L5%, n=19	0	1,9 ± 1,1	2,6 ± 0,7	2,8 ± 0,5	2,9 ± 0,2	2,9 ± 0,2
SF, n=19	0	0*	0*	0*	0*	0*

Valores expresados como media ± DS.

Bloqueo motor (escala de Bromage modificada): Grado 0: ausencia de bloqueo motor,

Grado 1: es capaz de doblar la rodilla, Grado 2: es capaz de doblar el tobillo, Grado 3:

no es capaz de movilizar uno o ambos miembros inferiores.

p<0,01 L5% frente a S(+)**K**. * p<0,0001 SF frente a S(+)**K** y L5%.

Estadístico: Chi cuadrado.

Tabla 10. Bloqueo sensitivo tras inyección de la dosis test SA de los fármacos a estudio (inyección SA epidural simulada). S(+)**K**: Isómero S(+)-ketamina; L5%: lidocaína 5%; SF: suero fisiológico.

	NS 0	NS 2	NS 5	NS 8	NS 10	NS 15
S(+) K , n=19	0	T12 ± 2	T11± 2	T10 ± 2	T10 ± 2	T10 ± 2
L5%, n=19	0	T11 ± 2	T9 ± 2	T8± 2	T8 ±2	T8± 2
SF, n=19	0	0*	0#	0#	0#	0#

Valores expresados como media ± DS.

Bloqueo sensitivo: nivel metamérico (dermatoma). Evaluado mediante pinchazo.

p<0,001 grupo SF frente a L5% y S(+)**K**. * p<0,05 grupo SF frente a S(+)**K** y L5%.

Estadístico: Chi cuadrado (Pearson).

Tabla 11. Efectos clínicos atribuibles a los fármacos empleados como dosis test SA.

Valores expresados como n° de pacientes (%).S(+):K: Isómero S(+)-ketamina; L5%: lidocaina 5%; SF: suero fisiológico.

	S(+):K n = 19	L5% n = 19	SF n = 19
Sedación-sueño	8 (61%)	0	0
Nistagmus	2(15,38%)	0	0
Mareo	7(53,8%)	1(5,26%)	0

Datos expresados como media y desviación estándar (DS) o número de pacientes.

Estadístico: Chi cuadrado (Pearson)

6. DISCUSIÓN

6.1. Primera fase del estudio. Fase de inyección IV.

La posición de la aguja o el catéter epidural en un espacio incorrecto, ya sea en el espacio subdural, en el subaracnoideo (intradural o intratecal) (0,61-10,9%)¹ o bien intravascular (2-8,5%)² conlleva un alto riesgo si en uno de ellos se realiza la administración de fármacos destinados para la anestesia o analgesia epidural, con graves consecuencias: toxicidad sistémica de los anestésicos locales en caso de inyección intravascular (con colapso cardiovascular y convulsiones), bloqueo muy extenso usualmente con un lento comienzo y asociado a una afectación respiratoria si la inyección es subdural, o anestesia espinal total con afectación respiratoria y circulatoria si se realiza una inyección subaracnoidea.

Aunque algunos autores refieren que la dosis test epidural no es imprescindible si se utilizan dosis bajas de anestésicos locales, (especialmente en determinadas situaciones clínicas, como por ejemplo, en analgesia obstétrica durante el parto.^{24,29,248,249}) la

mayoría apoyan el empleo de la dosis test de forma rutinaria^{1-4,40,248} por los numerosos casos descritos^{6,22,24,25-27} y la gravedad que conlleva, la inyección accidental de fármaco en uno de dichos espacios.

Sin embargo, debido a la baja incidencia de inyección IV durante la misma, para demostrar si un fármaco es fiable para ser empleado como dosis test en anestesia epidural, es preciso disponer de estudios prospectivos que investiguen la inyección directa por catéteres epidurales e incluyan un número elevadísimo de pacientes, del orden de 10000²⁴⁹, o bien emplear, como en el presente trabajo, la administración del fármaco por vía IV, simulando una dosis test IV epidural accidental.

Estudios previos han empleado multitud de técnicas y fármacos para descartar la inyección o IV en anestesia epidural SA. Entre los fármacos empleados²² se encuentran fármacos simpaticomiméticos (AD,^{5,6,24,71,48} isoproterenol, efedrina), anestésicos locales (lidocaína,⁶ bupivacaína,⁶ mepivacaína, ropivacaína), opiáceos (fentanilo), etc. También se ha descrito la utilización de diversas técnicas instrumentales. Sin embargo los resultados de la administración de muchos de los fármacos o el uso de técnicas complejas no han sido diferentes de la simple aspiración para valorar el reflujo de sangre o LCR y de la inyección de dosis fraccionadas del AL para prevenir el riesgo de reacciones tóxicas.^{22,24,29,30}

El fentanilo se ha propuesto como un marcador potencial de la inyección IV²⁷⁴ con la ventaja de ser fácilmente utilizable en clínica, sin presentar toxicidad neurológica directa y sin efectos adversos en el flujo uterino, pudiendo ser empleado sin riesgo en obstetricia.

Morris,^{275,276} tras emplearlo en mujeres en trabajo de parto identificó correctamente la localización IV del catéter con 100µg de fentanilo en el 92% de las pacientes. Este fármaco produjo vértigo y somnolencia. En cambio Malean,²⁷⁷ no

observó ningún síntoma tras la administración de fentanilo IV, por lo que no se consideró el fármaco ideal para realizar la dosis test epidural. Además, muchos pacientes están premeditados con opiáceos u otros sedantes, por lo que los efectos del fentanilo IV pudieron pasar desapercibidos.

Entre los anestésicos locales, la lidocaína es utilizada como uno de los componentes fundamentales de la dosis test.⁶ Se ha empleado diversas dosificaciones. En general $1-1,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ es la dosis recomendada.^{1,7}

El papel más importante del anestésico local como componente de la dosis test epidural es como marcador de localización del catéter epidural en el espacio SA, como posteriormente analizaremos. Si es administrado en el espacio IV el fármaco es relativamente inocuo para la mayor parte de pacientes. Puede producir síntomas como parestesias peribucales, tinnitus, mareo ligero, etc. en algunos de los pacientes, estos síntomas son los que se describen en la mayoría de textos como de alarma de inyección IV y hacen sospechar una colocación IV del catéter o aguja epidural.^{43,44}

Sin embargo los anestésicos locales no siempre producen dichos síntomas al inyectarlos por vía IV,^{5,6} probablemente porque la cantidad de AL requerido para producir estos síntomas sea mayor que el total de miligramos que contiene la dosis test estándar. Además, en determinadas circunstancias como por ejemplo, una vez más la administración de premedicación, puede atenuarlos.^{22,48} La diferente sensibilidad de los pacientes a una misma dosis también puede explicar en parte, la baja sensibilidad y especificidad de los AL, aparte de la variación de dosis fijas en relación al peso o IMC de diversos pacientes. En el presente estudio también se demuestra la escasa utilidad como dosis test IV de la lidocaína a dosis de $1,5\text{mg}\cdot\text{Kg}^{-1}$, puesto que no hay diferencias significativas en los parámetros objetivos evaluados (FC, PA) y los parámetros clínicos subjetivos son escasamente útiles.

Actualmente disponemos de dos anestésicos locales, la ropivacaína y levobupivacaína, que muestran menos toxicidad que la bupivacaína a nivel del sistema nervioso central y cardiovascular.^{45,46} Ambos están aprobados para uso en anestesia epidural, SA y bloqueos nerviosos periféricos, en los que una toxicidad menor suele ser beneficiosa.⁴⁵ Datos preliminares sugieren que la dosis requerida de ropivacaína para producir los síntomas clínicos descritos de inyección IV es un 25 % mayor que la dosis de bupivacaína. Con una dosis de ropivacaína de 25 mg los síntomas subjetivos y objetivos en el SNC son insuficientes para ser detectados, mientras que dosis de 60 mg son suficientes pero pueden llegar a ser dosis tóxicas en algún caso o excesivas en caso de inyección SA (la DE 95 SA es de 8-10 mg para bloqueo motor), por lo que no parece una buena opción para la dosis test IV.^{46,47,22} Lo mismo ocurre en el caso de la levobupivacaína de la que 25 mg producen también síntomas insuficientes en el SNC para detectarlos (DE 95 SA 6-10 mg para bloqueo motor).⁴⁶

La AD ha sido añadida a otros fármacos empleados como dosis test desde hace años con el propósito de ser el marcador principal de inyección IV. La dosis habitual empleada oscila entre 10-15 µg, ya que ésta se considera suficiente para causar un incremento en la PAS de al menos 15 mmHg sobre la de referencia, y un aumento en la FC de 20 lpm.²⁴ Estos incrementos junto con síntomas subjetivos como palpitaciones, sensación de ahogo o tinnitus se han recogido como indicadores positivos de inyección de la dosis test de AD en el espacio IV, apareciendo estos efectos en 2 minutos.⁸

Sin embargo circunstancias externas, como un simple movimiento, tos, la contracción uterina (en obstetricia), el dolor (en pacientes con traumatismos), etc, pueden incrementar en dichos porcentajes tanto la PA como la FC, por lo que, para

valorar estas variaciones harían falta unas condiciones difíciles de conseguir en la actividad ordinaria de un quirófano o paritorio.

En nuestro estudio hemos comprobado la escasa utilidad como dosis test IV de la AD a la dosis de 15µg en nuestros pacientes ASAI. No hay diferencias significativas en los parámetros objetivos evaluados (FC, PA) ni en los parámetros clínicos subjetivos. Esto apoya la sugerencia de varios autores de abandonar el empleo de la AD como dosis test epidural IV. La argumentación presentada es doble clínica y práctica, mientras que la ofrecida hasta ahora era casi siempre a partir de estudios experimentales o inferida de resultados de estudios de inyección IV de AD por otros motivos (que proponían que estas dosis podrían causar efectos adversos, en determinadas situaciones).

Por ejemplo, en el caso de la paciente obstétrica que precisa la colocación de un catéter epidural para analgesia durante el trabajo de parto, el empleo de 15µg de AD como dosis test tiene limitaciones como marcador de una inyección IV ya que, en ocasiones es insensible y con frecuencia poco específica. No está aclarado lo referente a la seguridad fetal.³¹ El aumento de la FC materna durante la inyección IV de AD en el trabajo de parto, es poco fiable debido a que la misma contracción dolorosa produce un aumento de la FC hasta 25 lpm. La contracción induce incrementos de la FC que son similares en duración y magnitud a los incrementos de la FC que produce la AD.

Además, otros factores controvertidos respecto al empleo de la AD en la mujer embarazada, son en primer lugar, que existe una respuesta cronotrópica disminuida a los agonistas β-adrenérgicos y, en segundo lugar, que la AD puede producir en estas pacientes un corto aumento de la FC seguida de una pronunciada bradicardia.²⁵³

Por ello, en el caso de las pacientes obtétricas, este umbral ha sido redefinido y se considera diagnóstico de inyección IV un incremento de la FC de sólo 10 lpm dentro

de los 2 min postinyección, en combinación con la pendiente de la velocidad de incremento de estas pulsaciones que es más abrupta con la AD que la producida por las contracciones uterinas,²⁵³ consiguiendo así un aumento de la sensibilidad de la prueba.^{2,67} Para aumentar la especificidad de la respuesta de la FC tras la AD en estas pacientes, la dosis test debería ser administrada entre contracciones y repetirse si se desencadena una contracción en el mismo momento en el que se administra AD, sin embargo esto no es siempre viable con contracciones uterinas frecuentes.

Se describen falsos positivos en el 87% con la inyección de AD si la frecuencia cardiaca materna es monitorizada con el pulsioxímetro y no se aplica el criterio mencionado. Para mejorar esta situación se debería disponer de sistemas más sofisticados en las áreas de obstetricia que permitieran calcular la pendiente de aceleración de la gráfica del ECG, pero esto no representa una imagen de la realidad.²⁵³

Respecto a los incrementos de presión arterial la sensibilidad y especificidad puede ser mayor si se monitoriza con detalle un incremento de la PAS, considerándose significativo un aumento de 10 mmHg sobre la basal. Sin embargo esto puede no ser detectado en los pacientes monitorizados con métodos no invasivos por la lenta respuesta de esta medición y la corta duración del efecto de la AD. Por otra parte no es viable ni ético medir la presión arterial de forma invasiva a todos los pacientes.

Ocurren falsos positivos del test de AD en aproximadamente un 4,5% durante el parto,^{5,28,250} que provocarían la retirada innecesaria del catéter y la exposición de la paciente a un nuevo emplazamiento epidural con el riesgo de punción dural accidental (1-2%), a un 5-6% de nueva cateterización IV y a la posibilidad de un fallo en la analgesia de 0,5%.²⁴

Otro factor preocupante de la AD en pacientes obstétricas se debe a la observación de que la dosis IV de AD ha demostrado tener efectos negativos en la

circulación uterina en animales de experimentación,²⁵⁴ generalmente con una reducción del flujo uterino.

En cabras gestantes, la dosis de 15µg de AD redujo el flujo uterino en un 35-45% con un efecto de duración aproximada de 3 min. Observaciones similares se han visto en cobayas gestantes, en los que el flujo uterino se reducía un 87% un minuto después de la inyección.²⁵⁵

En mujeres,²⁵⁶ usando bloqueo epidural con AL y AD para cesáreas electivas, se demostró un decremento en el flujo placentario correlacionado con un aumento de la presión sanguínea. No se detectó ninguna reducción en flujo umbilical fetal ni aórtico y estos cambios no tuvieron repercusión en el test de Apgar o en el pH de la arteria umbilical²⁵⁷ del recién nacido.

Se ha sugerido que la AD IV pueda causar distrés fetal debido a una reducción de flujo placentario, como deceleraciones de la FC fetal, lo cual se observó en 2 de 10 fetos cuyas madres recibieron 15 µg IV de AD, pero no se observó repercusión posterior en el test de Apgar.⁶⁷ El significado de la reducción del flujo uterino después de una inyección IV de AD ha sido cuestionado ya que incluso se han observado importantes reducciones del flujo uterino durante las contracciones uterinas normales. Por otra parte la mayoría de test postparto (Apgar y test de adaptación fetal) son poco finos para detectar alteraciones fetales sutiles relacionadas con lo anterior.

De este modo, aunque el riesgo de añadir AD a la dosis test en pacientes obstétricas parece muy bajo (con la condición de que el distrés fetal esté ausente, y la circulación materna no esté comprometida), parece sensato y más deseable emplear una dosis test que no influya en el flujo sanguíneo uterino o lo mejore.⁶⁷

Una limitación al empleo de la AD como componente de la dosis test epidural incluye a las pacientes obstétricas con preeclampsia, que presentan un sustancial

incremento de la actividad simpática y vasoconstrictora²⁵⁸ y muestran una alta sensibilidad a fármacos vasoactivos y un flujo uterino ya comprometido. En estas pacientes la inyección epidural de 15µg de AD puede producir una crisis hipertensiva,⁶⁷ por lo que se recomienda no emplear la AD.²²

Evaluando los riesgos y beneficios de una dosis test con AD en parturientas, muchos anestesiólogos obstétricos han abandonado su uso durante el trabajo de parto,² utilizando únicamente concentraciones diluidas de anestésicos locales que no producen signos significativos de toxicidad sistémica, pero descartan el bloqueo SA. En su lugar recomiendan que cualquier administración de fármaco por catéter epidural vaya precedida de aspiración repetida del catéter. Con la aspiración se ha notificado un fracaso de 34-81%, pero la sensibilidad puede ser mejorada con el uso de catéteres multiperforados,² con los que se demuestra en algunos estudios una sensibilidad del 97,9% y una especificidad del 100% en detectar la colocación IV del catéter.^{24,29}

Sin embargo el riesgo de colocación del catéter IV no es detectado por la aspiración del catéter o por la salida espontánea de sangre en un 1%.³¹ Por ello se propone en cualquier caso una administración lenta del fármaco, y en dosis fraccionadas para observar las reacciones en el paciente. Otros autores, resaltan que si no se emplea dosis test se puede producir un aumento del riesgo para la parturienta por toxicidad de anestésicos locales en caso de que sea precisa una cesárea urgente y la administración consiguiente de un gran volumen de AL.²⁴⁸

En el caso de pacientes quirúrgicos tratados con betabloqueantes (selectivos y no selectivos) la fiabilidad de la dosis test también ha sido cuestionada ya que la inyección IV de AD no siempre causa el esperado aumento de la FC, puesto que estos fármacos reducen o atenúan los cambios de FC que produce la AD IV,²⁵¹ y sólo un aumento de

la PAS de 15 mmHg en 2 min es un indicador fiable de inyección en pacientes en tratamiento con betabloqueantes.²⁵¹

El efecto atenuante del ascenso de la FC o PA de otras medicaciones con actividad cardiovascular, como los bloqueantes de los canales del calcio u otros antiarrítmicos no han sido estudiados.

Los pacientes con edad avanzada suelen presentar una disminución en la respuesta cronotrópica a los fármacos β -adrenérgicos. Estos precisarían una dosis cinco veces mayor de AD (mayores de 70 años), comparada con la que precisan pacientes de 20 años para producir un aumento en la FC de 25 lpm. Este mismo fenómeno ocurre si se ha empleado el isoproterenol.^{49,51} Todos estos datos sugieren precaución en la interpretación de los efectos de la dosis test con AD en pacientes de edad avanzada, puesto que dosis IV mayores podrían producir efectos adversos graves.

En pacientes con enfermedades cardíacas (isquemia, arritmias, valvulopatías), o hipertensos no controlados, los incrementos de la FC y la presión arterial asociada con la inyección IV de AD, pueden producir un aumento en el consumo miocárdico de oxígeno, que podría predisponer a un aumento del riesgo cardíaco.²⁴⁹ Incluso se han objetivado cambios en el electrocardiograma durante la inyección de la dosis test incluyendo un caso de bigeminismo.⁷ Aunque no hay publicado ningún caso en la bibliografía de efectos adversos cardiológicos resultado de una dosis test positiva a la inyección IV de AD, las posibilidades justifican la búsqueda de una alternativa a la dosis test que no produzca ningún riesgo adicional a este tipo de pacientes con enfermedades cardíacas.

Aunque en nuestro trabajo no evaluamos pacientes con anestesia general, en este caso los síntomas subjetivos de inyección IV no pueden ser reconocidos, y los cambios hemodinámicos son los únicos indicadores de la eficacia de la inyección IV.⁴³ Por ello algunos criterios en pacientes despiertos deben ser modificados en el paciente bajo los efectos de la anestesia general.²⁵²

Los anestésicos inhalatorios como el isoflurano producen depresión cardiovascular dosis dependiente,²⁵⁹ y también una disminución dosis dependiente de la FC,^{252,71} las resistencias vasculares sistémicas y la contractilidad miocárdica, por su acción sobre el sistema simpático.²⁵² El óxido nitroso también produce depresión cardíaca dosis dependiente y vasodilatación.²⁵² Durante la anestesia general con isoflurano a 0,5 MAC la cantidad de AD necesaria para producir los cambios hemodinámicos de aumento de la FC alrededor de 20 lpm en caso de inyección IV, es de 7-15µg. Con isoflurano a 1MAC en niños o adultos, se atenúa la variabilidad hemodinámica y principalmente la taquicardia que produce la AD, y la dosis estándar es probablemente insuficiente en muchos casos para producir incrementos evidentes de la FC, PAD o PAM.^{252,259,261} El uso de una mayor dosis de AD produciría mayor probabilidad de identificación de inyección IV pero también arritmias.²⁵² Así pues con 10-15µg de AD la variable que se modifica más es la PAS, que aumenta alrededor de 15mmHg sobre la basal y que debiera ser el objetivo de monitorización en estos casos.⁵⁰

En la anestesia general con sevoflurano y administrando una dosis test de AD 15µg se observó que la respuesta de la FC no dependía de la concentración del halogenado, ya que no fue fiable para detectar la inyección IV, incluso con un nivel ligero de anestesia.⁷¹

Se ha postulado la posibilidad que estos agentes produzcan distintos grados de efecto depresivo en la respuesta cardiaca a la AD por afectación del seno y/o la actividad electromecánica de las fibras atriales.²⁶² Pero un aumento de la PAS de 15mmHg o más, una disminución de la amplitud de la onda T mayor de 0,1 mV, y una disminución del porcentaje de la amplitud de la onda T mayor del 25% son indicadores fiables para detectar la inyección IV de AD de la dosis test independientemente de las concentraciones de sevoflurano. Una vez más la sencillez clínica de estas mediciones es inusual en nuestro medio. Se sugiere que cualquier dosis test empleada en pacientes con anestesia general debe administrarse en un momento en el que no haya cambios hemodinámicos ni manipulación quirúrgica, con un adecuado control del dolor.

En el caso de pacientes sedados con fentanilo o midazolam, los cuales con frecuencia se administran antes o durante la anestesia regional,⁴⁸ o cuando se realiza la combinación de analgesia epidural continua con anestesia general,⁷¹ la dosis test tiene distintos grados de eficacia^{7,8} ya que en estos casos reconocer los síntomas clínicos es difícil porque disminuyen y son menos fiables.

En estos casos de pacientes sedados, el criterio convencional de aumento de la FC mayor de 20 lpm puede no ser fiable para detectar la dosis test IV que contenga 15µg de AD ya que el fentanilo IV afecta a la respuesta cronotrópica del miocardio a la AD, atenuándola. Según estudios de experimentación en conejos, es debido a que este fármaco afecta al sistema simpático y parasimpático y disminuye la conducción de membranas por medio del efecto en el nodo sinoatrial.^{263,264}

En seres humanos se ha observado que, en pacientes anestesiados con propofol (2 mg·Kg) al administrar 100µg de fentanilo durante la inducción, disminuye la sensibilidad de 100% al 85% para detectar la inyección IV de la dosis test usando el

criterio de la FC, comparándolo con la misma técnica sin administrar fentanilo.²⁶⁵ El criterio de aumento de la PAS mayor de 15 mmHg y el criterio de la onda T positivo se mantiene en pacientes sedados produciéndose una disminución de la onda T en la derivación II mayor del 25%. Esto es igual de sensible y específico (100%) en pacientes sedados y no sedados. Sin embargo es cierto sólo para pacientes sanos con registro electrocardiográfico normal.⁴⁸

En el caso de la anestesia combinada (epidural junto a SA) si el bloqueo SA se aplica anterior a la dosis test con AD, esta dosis no tiene ningún valor ya que el bloqueo SA puede ir acompañado de un incremento del tono vagal y un decremento de la presión sanguínea, el cual puede enmascarar el efecto de la AD IV.^{252, 269}

En caso de combinar anestesia epidural con anestesia general, un alto nivel de bloqueo epidural (T5) atenúa ambos parámetros hemodinámicos, la FC y la PAS, que se deberían modificar en respuesta a la AD.²⁶⁹ La AD, así como otros vasoconstrictores podría, al menos teóricamente, producir cierre de las arterias espinales en pacientes con patología vascular o especialmente susceptibles y causar isquemia medular.

En busca de una alternativa a la AD el isoproterenol ha sido sugerido como un marcador seguro de inyección IV.² Este fármaco es un agonista puro β -adrenérgico, que produce por su efecto β_1 taquicardia y por su efecto β_2 vasodilatación, con un baroreflejo que induce una taquicardia adicional como oposición a la bradicardia que produce la AD.

En niños sometidos a cirugía con anestesia con halotano y que recibieron isoproterenol IV 0,1 μ g/Kg, éste produjo aumento de la FC de 20 lpm. En adultos se obtuvo el mismo resultado con 3 μ g IV. La sensibilidad, especificidad y el valor predictivo positivo fueron del 100% en anestesia general.²⁶⁰

En contraste con la AD, no se observan incrementos de la presión sanguínea en todos los pacientes y 5/15 pacientes desarrollaron una disminución pasajera de la presión sanguínea debido a la vasodilatación. Sin embargo, en la paciente obstétrica en la que la respuesta cronotrópica a β -adrenérgicos es reducida, el isoproterenol 5 μ g IV produjo un aumento constante de la FC de 15 lpm durante el trabajo de parto.²⁶⁶ Esto fue confirmado en un estudio randomizado, que valoraba los efectos hemodinámicos de una inyección IV de isoproterenol 5 μ g en 60 mujeres con embarazo a término pero sin trabajo de parto, en estas pacientes la inyección de isoproterenol 5 μ g produjo de manera constante un aumento de la FC materna y del flujo uterino.

En estudios de experimentación animal (ovejas) el isoproterenol no afectó al flujo uterino.²⁶⁷

El uso SA del isoproterenol no está aprobado. Teóricamente no debe ser neurotóxico, ya que como puro β -agonista, el flujo sanguíneo espinal no debe estar comprometido. En animales, los estudios de función neurológica después de la inyección epidural de isoproterenol 50 μ g no revelaron cambios de amplitud o latencia de potenciales evocados. Recientemente han sido publicados dos estudios en los que la histopatología de la médula no cambiaba después de inyección epidural o SA de este fármaco.^{270,271}

En un estudio doble ciego randomizado, se administró a 80 mujeres divididas en dos grupos. Recibieron 3 dosis de bupivacaína 0,125% con sufentanilo 7,5 μ g, con o sin AD 12,5 μ g o isoproterenol 5 μ g. No se produjo la inyección IV en ningún paciente. El dolor de las contracciones fue medido usando una escala VAS de 100mm y no se hallaron diferencias significativas en el VAS entre los grupos. Sin embargo, en el grupo de isoproterenol la escala del VAS a los 10 y 15 min después de la primera y segunda administración fue significativamente menor que en el grupo de la AD, con una

analgesia de duración mayor en el grupo de la AD.²⁶⁸ Por lo limitado de la analgesia en el grupo de isoproterenol, muchas pacientes recibieron un cuarto bolo epidural. Es decir, la adición de isoproterenol al sufentanilo y bupivacaína indujo un rápido comienzo de analgesia pero de corta duración comparado con la bupivacaina, sufentanilo y AD.²⁶⁸

Así pues, el isoproterenol posee ventajas sobre la AD y podría encontrar un lugar en la anestesia epidural, especialmente obstétrica como agonista puro β -adrenérgico ya que no produce un aumento de la presión arterial ni una disminución del flujo uterino (lo que sugiere mayor seguridad para la madre y el feto) y produce taquicardia sin bradicardia posterior en pacientes de parto. Aunque la experiencia inicial con la administración epidural de isoproterenol en humanos y la existencia de estudios en animales son prometedores, no se puede confirmar la seguridad de la administración epidural de isoproterenol hasta tener más estudios en animales. No puede todavía recomendarse su uso en seres humanos y hasta el momento no se ha extendido su uso.

El clorhidrato de ketamina es una mezcla racémica de dos isómeros. De ellos, el isómero levógiro, S(+)-ketamina ha sido recientemente comercializado en diversos países europeos (Brünnemüller U, Parke-Davis, Alemania. Comunicación personal). Presenta ventajas respecto a la mezcla racémica y al isómero dextrógiro. Entre ellas están su mayor potencia hipnótica y analgésica (entre 2-6 veces) y la menor incidencia de efectos adversos psicomiméticos.^{9,11} El clorhidrato de S(+)-K, al igual que la mezcla racémica, posee un efecto simpaticomimético, que condiciona, al administrarla por vía IV un incremento de la FC y PA, autolimitada tras dosis única.⁹

Realizamos previamente en estudio piloto para valorar los efectos clínicos de S(+)-K, tanto por vía IV como SA. Dosis de 0.25 mg·kg⁻¹ resultaban efectivos (detección de efectos clínicos objetivos y subjetivos) por vía IV pero no por vía SA. Dosis de

1mg·kg resultaron efectivos por ambas vías de administración, pero los efectos adversos fueron excesivos en un % alto de pacientes. Así pues, se consideró que 0,5 mg·kg⁻¹ era la dosis adecuada para ser empleada y estudiada como dosis test.

En el trabajo presentado hemos comprobado que S(+)*K*, a la dosis de 0,5 mg·kg⁻¹ inyectado simulando una dosis test epidural IV se ha comportado como un fármaco útil, en pacientes sin premedicar, debido a su efecto estimulante cardiovascular, con gran sensibilidad y especificidad. Esto fue así en cuanto a la respuesta hemodinámica (aumento de la FC y de la presión arterial) y efectos clínicos, los cuales aparecieron de forma muy rápida, ya que este fármaco se distribuye principalmente a los órganos muy vascularizados.²⁷² Con los datos obtenidos, la mejor prueba diagnóstica de inyección IV parece ser la determinación de la PAS a los 5 minutos.

Estos efectos pueden ser considerados inocuos en cuanto limitados en el tiempo, ya que este isómero se relaciona con una recuperación más rápida y a menos fenómenos alucinatorios que la forma racémica o el isómero R(-)*K*.²⁷² Por ello, se podría considerar emplearla en una segunda dosis test, si se precisara una nueva comprobación de la posición del catéter. Si dicho efecto se correlacionara con el producido al inyectar accidentalmente el fármaco por una vena epidural, su uso sería ideal como dosis test. Esto debe ser comprobado en estudios posteriores.

La técnica descrita presenta la ventaja de utilizar un fármaco que puede estar disponible en los quirófanos, relativamente barato y que no precisa de una monitorización especial para valorar su efecto. Además, sus acciones se evidencian rápidamente, y, como son limitadas en el tiempo, permiten observar la influencia inmediata de otras situaciones, así como reevaluar a posteriori el mismo catéter epidural.

También presenta la ventaja teórica de que su empleo no sería contraproducente en el caso de la paciente obstétrica, puesto que no modificaría el tono uterino basal durante los dos últimos trimestres del embarazo, puesto que cuando la dosis de ketamina es menor a $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, no reduce el flujo sanguíneo uterino ni produce espasticidad neonatal que comprometa la ventilación. Si la dosis es mayor puede potenciar las contracciones uterinas^{272, 278}. Además podría ser útil en la analgesia del trabajo de parto, de forma aislada o en asociación con la anestesia regional. A dosis de $0.2\text{-}0.5 \text{ mg}\cdot\text{Kg}^{-1}$ no produce efectos adversos en la madre ni en el feto.²⁷² Estudios efectuados con dosis bajas IV (de $0,2$ a $1 \text{ mg}\cdot\text{Kg}^{-1}$) han demostrado que su utilización no modifica la puntuación de Apgar, las pruebas conductuales del recién nacido, ni los gases de la sangre del cordón umbilical.^{272, 273}

Por otra parte este fármaco sería útil en el paciente con hiperreactividad bronquial o asma, ya que posee un efecto broncodilatador que parece está mediado por los efectos simpaticomiméticos y la inhibición de la recaptación de catecolaminas.²⁷²

Por el momento nuestros hallazgos están limitados a la población en estudio y está por valorar su posible aplicación a otras poblaciones o situaciones perioperatorias distintas, como pacientes sedados o con anestesia general, en obstetricia, en pacientes con HTA o en tratamiento con β -bloqueantes. Asimismo, es preciso realizar estudios con diversas dosis, puesto que S(+)*K* posee el doble de potencia analgésica que la mezcla racémica y cuatro veces más que el isómero R(-)*K*,⁹ y dosis inferiores podrían ser suficientes.

6.2. Segunda fase del estudio. Fase de inyección SA.

Desde hace 20 años se describe un marcado decremento de la morbi-mortalidad atribuible a la anestesia regional neuroaxial y se ha sugerido que puede ser debido en parte a un incremento de la conciencia de la posible toxicidad de los anestésicos locales, acompañado de una extensión del uso de la dosis test epidural.^{2,40}

Los anestésicos locales, lidocaina y bupivacaina, han sido utilizados como componentes de esta dosis,⁷ al igual que la ropivacaína y levobupivacaina que también se han empleado como dosis test epidural.²⁵¹

Habitualmente se usan 3 ml de un AL. Sin embargo se ha descrito un amplio rango de dosis y concentraciones incluyendo lidocaina 1,5% (45mg)^{24,7} y bupivacaina 0,5% (15mg).^{41,42} El papel principal que juega el AL es como marcador de un colocación inadvertida en el espacio SA del catéter epidural. En el caso de una inyección SA del AL, la dosis test producirá como es de esperar un bloqueo espinal (sensitivo y motor). Esta prueba tiene una gran sensibilidad y especificidad para esta complicación pero es necesario esperar 3-4 min tras la dosis test para observarlo (dependiendo del AL), sin embargo no hay que olvidar que la dosis test no revela la posición subdural de la aguja o catéter o SA parcial.

La duración del bloqueo depende del AL utilizado. En nuestro estudio empleamos lidocaina $1,5\text{mg}\cdot\text{Kg}^{-1}$ que produce anestesia SA observable en 3-5 min y con una duración de 60-90 min.²⁷⁹

La lidocaina para anestesia SA es casi universalmente utilizada, la dosis recomendada varía desde 25-50 mg para cirugía perineal y bloqueos en silla de montar, a 75-100 mg para cirugía abdominal alta.²⁷⁹

En nuestro estudio empleamos lidocaina por ser el AL con menor duración de bloqueo motor y menor toxicidad cardiológica y del SNC a la dosis administrada, calculada en relación al peso del paciente ($1,5 \text{ mg}\cdot\text{Kg}^{-1}$) y limitamos la dosis máxima a 100mg. Además es el “patrón oro” de los AL para dosis test y ha sido empleado en millones de pacientes.

Pero la realización de la dosis test con AL no está exenta de riesgos, ya que puede seguir a la inyección SA de 3ml de AL una hipotensión significativa y un nivel alto de bloqueo sensitivo.²⁸⁰ Se ha descrito anestesia espinal total que precisó de intubación orotraqueal y ventilación tras 3 ml de lidocaina al 1,5%²⁸¹ En este contexto algunos autores²⁵¹ están empleando ropivacaina 10 mg como dosis test en pacientes obstétricas, la cual parece ser más adecuada considerando que 10-12 mg de ropivacaina producen un bloqueo sensitivo seguro en la paciente no obstétrica.

Los riesgos de la inyección del AL en el espacio SA se deben a las importantes reacciones fisiológicas que conlleva el efecto del AL a este nivel. Las más importantes son las que afectan al sistema cardiovascular y están mediadas por la acción vagal que puede ser secundaria a la denervación simpática farmacológica.

Se produce vasodilatación arterial y arteriolar; el músculo liso vascular mantiene un importante tono autónomo tras la denervación aguda farmacológica, por lo que las RVS sólo descienden alrededor del 15-18% en individuos normales, y siempre que el GC se mantenga estable, la PAM disminuirá en el mismo porcentaje.

El GC permanece inalterado en individuos normovolémicos en posición de Trendelenburg, en cambio disminuye en la posición contraria al disminuir el retorno venoso.²⁷⁹

La FC suele disminuir debido al bloqueo de las fibras preganglionares aceleradoras cardíacas (segmentos D1-D4) durante la anestesia SA alta y, quizá como

mecanismo más frecuente, por descensos de la presión en la aurícula derecha, ventrículos y receptores carotídeos de presión y volumen.²⁴⁰ La hipotensión moderada (alrededor del 15%) durante la anestesia SA en pacientes normovolémicos, se debe a un descenso de la poscarga; pero una hipotensión severa puede ser secundaria a la disminución del GC por descenso de la precarga, por remansamiento sanguíneo periférico en los vasos de capacitancia, por hipovolemia o por ambos factores asociados.²⁷⁹

En la actualidad se acepta que, en los individuos sanos, la oxigenación de los órganos más importantes, el cerebro y el miocardio, se mantiene constante con niveles de hipotensión moderados durante la anestesia SA, sin embargo, puede llegarse a niveles de hipotensión importantes en los que el descenso de las resistencias vasculares cerebrales y de las demandas de oxígeno miocárdico no sean suficientes para compensar la disminución de las presiones de perfusión cerebral y coronaria. Este punto crítico no ha sido definido con exactitud. El principal determinante del aporte de oxígeno miocárdico es la presión de perfusión coronaria, y el descenso de la PAM durante la anestesia SA se asocia a un descenso en el flujo coronario. No obstante, el descenso observado en el aporte miocárdico de oxígeno, se asocia a un descenso paralelo de las demandas miocárdicas de oxígeno.²⁷⁹

Los pacientes hipovolémicos son mucho más susceptibles a los efectos hipotensores de la anestesia SA, ya que el mantenimiento de la función cardiovascular depende del incremento reflejo compensatorio de la actividad simpática, que está abolido por la desnervación simpática. Esto puede conducir a una hipotensión de consecuencias graves por la depresión de las RVS y del retorno venoso, que según Bridenbaugh,²⁷⁹ contraindicaría la anestesia SA, en algunos pacientes.

Aunque se han implicado a numerosos factores que influyen en la dirección y

magnitud de la distribución de las soluciones de AL en el espacio SA, no todos ellos tienen la misma trascendencia clínica. Los factores que no tienen una influencia demostrada sobre dicha distribución incluyen peso del paciente, la composición y la circulación del LCR, la concentración del AL en la solución inyectada, la difusión del AL en el LCR independientemente de los efectos de baricidad y la adición de vasoconstrictores a las soluciones de AL.²³

La dirección del bisel de la aguja en el momento de la inyección no influye en la migración del AL. A pesar de la impresión clínica contraria las turbulencias durante la administración tampoco tienen importancia sobre la distribución del AL, excepto localmente al igual que tampoco aumentos bruscos de presión de LCR producidos por la tos o el estornudo afectan a la difusión de las soluciones AL en el LCR.²³

Otros factores tienen clara influencia sobre la dirección y la intensidad de la difusión de los AL en el espacio SA. El lugar de la inyección, en particular si se trata de un espacio diferente a L3-L4, parece ser el mayor determinante de la difusión, existe una mayor extensión si la inyección se realiza a nivel L2-L3²³

Al igual que se observa que aumenta el riesgo de desarrollar bradicardia e hipotensión tras una inyección de dosis test de AL a nivel torácico y sobre todo en pacientes de edad avanzada^{282,52}

Similar importancia reviste la configuración anatómica de la columna vertebral sobre la difusión del AL, como en el caso de la cifosis.

La estatura del paciente también afecta la difusión. Cuanto mayor es éste, menor será el número de dermatomas bloqueados para la dosis dada del AL inyectado en L3-L4.

El volumen del LCR también afecta significativamente la distribución. Los

aumentos de la presión intraabdominal, como ocurre en los embarazos a término o en pacientes con ascitis o tumores intraabdominales importantes, pueden ocasionar el desarrollo de canales venosos colaterales que atraviesan el espacio epidural lumbar ante la obstrucción al flujo sanguíneo ejercido a nivel de la vena cava inferior. Si dicha situación se cronifica, el engrosamiento venoso epidural favorece la profusión de la duramadre sobre el espacio SA, con la consiguiente reducción de volumen de LCR en el espacio SA lumbar. Este descenso en el volumen de LCR explica porqué dosis estándar en condiciones habituales de anestésicos SA pueden producir niveles inesperadamente elevados en la embarazada a término.

Por todo ello, se ha postulado que posiblemente una pequeña dosis test, para excluir emplazamiento SA, debería preceder a la dosis mayor necesaria para identificar el emplazamiento IV.

Aunque los vasoconstrictores como la AD se utilizan en anestesia SA para prolongar su duración desde hace más de 75 años, algunos autores han mostrado su preocupación sobre que su empleo a nivel espinal suponga algún riesgo, e inicialmente se creyó que por su actividad podían producir un grado de isquemia a la médula espinal al comprometer el flujo sanguíneo siendo posible que se provocaran complicaciones neurológicas postoperatorias.

Sin embargo, no existen datos en seres humanos que avalen esta teoría y Kozody et al ²⁸⁴ demostraron que la administración SA de AD (0,2mg) no disminuyó el flujo sanguíneo espinal en perros, y ninguno de los numerosos estudios clínicos de anestésicos SA con vasoconstrictores y sin ellos, ha podido demostrar que dichos fármacos se asocien a complicaciones neurológicas.²³

Desde hace pocos años, se ha comercializado en diversos países europeos el isómero S(+) de la ketamina sin conservantes. El empleo de isómeros de múltiples fármacos en medicina es una tendencia cada vez más extendida y, por extensión también en anestesiología. La introducción de isómeros supone en general muchas ventajas, puesto que se selecciona sólo las formas moleculares verdaderamente activas, excluyendo otra u otras poco o nada activas y que en ocasiones puede ocasionar perjuicio o interferir en las vías farmacocinéticas o farmacodinámicas.²⁸³ Aunque harían falta más datos de su empleo con esta indicación, se ha usado con seguridad por vía epidural asociado a AL y opiáceos (sobre todo en niños).^{205,206}

Cuando se administra S(+)ketamina por vía SA, tiene una acción de tipo anestésico local, produciendo un bloqueo sensitivo y motor de corta duración.²⁸⁵ El mecanismo por el cual la ketamina posee actividad como AL parece ser por el bloqueo que produce en los canales de entrada de sodio.^{286,287} Reckziegel y cols²⁸⁸ demostraron que la ketamina utilizada a dosis clínicas actuaba sobre los canales de sodio en neuronas SH-SY5Y. Estos efectos de la ketamina eran comparables con la acción de AL.

En nuestro estudio hemos observado que S(+)-ketamina se comporta como un AL de corta duración. presentando los pacientes tras 2 minutos de su administración subaracnoidea a la dosis de $0,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ un bloqueo motor y sensitivo, siendo la intensidad del bloqueo motor menor que la producida por lidocaína $1,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$.

Un problema teórico de su administración SA es la toxicidad directa neurológica que pudiera presentar. Los datos sobre la neurotoxicidad de la ketamina administrada por vía SA son controvertidos,^{196,289,290} sin embargo, analizando los estudios realizados, la mayoría confirman la ausencia de toxicidad de la ketamina racémica sin conservantes

no siendo neurotóxica en animales de experimentación, a distintas concentraciones.^{13,13,16,18,19} En algunos estudios la neurotoxicidad se ha demostrado debida a su conservante. Se han utilizado dos conservantes diferentes en las preparaciones comerciales de ketamina. Uno de ellos el clorbutanol (sólo existente en la formulación francesa), produjo hemorragias y necrosis en la sustancia gris medular y lesiones en la barrera hematoencefálica cuando se administró a conejos,^{13,19} y el cloruro de bencetonio (presente en el resto de preparaciones), produjo infiltración glial y mínima pérdida neuronal en cerdos.¹⁸ Los únicos datos histopatológicos disponibles en seres humanos se refieren a un paciente que falleció por un proceso crónico maligno, y al que se administró ketamina con cloruro de bencetonio como excipiente a razón de 5 mg por día durante tres semanas por vía SA (junto con bupivacaina, clonidina y cloruro mórfico); en el estudio histopatológico postmortem apareció una vacuolización en la mielina de los segmentos torácico y lumbar de la médula espinal.²³²

Borgbjerg y cols¹⁶ demostraron en conejos que la ketamina sin conservantes no provocaba neurotoxicidad a nivel histológico y ultraestructural. Errando y cols¹⁸ realizaron un estudio sobre la neurotoxicidad de la ketamina administrada por vía SA en cerdos. El examen histológico permitió demostrar que el clorhidrato de ketamina al 5% sin conservante no era neurotóxico. El mismo grupo estudio en conejos la neurotoxicidad mediante estudio anatomopatológico de la médula espinal lumbar y torácica de S(+)₂K, ketamina racémica sin conservantes, lidocaina 2% y lidocaina 5%, observando que la lidocaina al 5% producía lesiones de grado intenso a moderado en la sustancia blanca y gris, siendo la mielina la estructura más afectada y los astrocitos de la sustancia gris los menos afectados. S(+)₂K, ketamina racémica sin conservantes y lidocaina 2% produjeron menos daño en las vainas de mielina, y en la oligodendroglia de la sustancia gris. S(+)₂K y la ketamina racémica sin conservantes resultaron algo menos

neurotóxicas que la lidocaina al 2%. La formulación empleada en nuestro estudio es S(+)-ketamina sin conservantes ni excipientes para evitar neurotoxicidad.

En la búsqueda bibliográfica realizada, sólo hemos encontrado cuatro artículos^{187-189,291} sobre el uso de la ketamina como fármaco único anestésico por vía SA en humanos. De ellos, dos hacen referencia a las alteraciones hemodinámicas,^{187,189} no se producen alteraciones a nivel cardiovascular ni respiratorio, excepto en un caso de sepsis, en el que se alcanzó un nivel anestésico de D2,¹⁸⁷ con pérdida del nivel de conciencia, disminución de la PA y de la FC, y aumento de la frecuencia respiratoria. La dosis de $0.7 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ provocó un bloqueo sensitivo y motor de 45 min de duración aproximadamente,^{187,189} con una analgesia postoperatoria entre 1 y 3 h tras la punción.¹⁸⁷ En algunos de estos pacientes la anestesia quirúrgica fue inadecuada.^{187,189} Es posible que este efecto anestésico insuficiente sea debido a las bajas dosis a baja concentración del fármaco utilizadas.

Errando y cols¹⁸⁶ observaron el mismo efecto en cerdos. A dosis de $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ la ketamina provocaba un bloqueo de unos 45 min de duración sin provocar alteraciones hemodinámicas, que sí aparecían al aumentar la dosis.

En nuestro estudio tanto S(+)-ketamina $0,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ como lidocaina $1,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ en un volumen total de 3ml, por vía subaracnoidea, produjeron alteraciones hemodinámicas al compararlas con el grupo de suero fisiológico. Sin embargo tres pacientes del grupo L5% precisaron atropina y 2 pacientes de este mismo grupo precisaron efedrina. El grupo de S(+)-ketamina produjo por tanto menores alteraciones hemodinámicas.

En nuestro estudio si que hallamos diferencias estadísticamente significativas en el grupo S(+)-K en la FC basal respecto al resto de determinaciones sucesivas en el tiempo, al igual que en el grupo de la L5% ,pero sin importancia para la práctica clínica.

En dos estudios realizados con pacientes, Bion¹⁸⁷ y Hawksworth¹⁸⁹ también observaron los efectos psicomiméticos (que implica la limitación más importante en el empleo de la ketamina IV) desagradables al administrar la ketamina por vía SA, y concluyeron que aunque no provoque depresión de los sistemas cardiovascular y respiratorio, los efectos psicomiméticos y la corta duración de la anestesia quirúrgica limitan la aplicación de la ketamina como fármaco único para anestesia SA. En la observación de los efectos secundarios en los trabajos publicados hay defectos metodológicos. El artículo de Bion¹⁸⁷ es un estudio observacional con pocos pacientes, no un ensayo clínico, con patología traumatológica variada; mientras que en el de Hawksworth y Serpell¹⁸⁹ se utilizó ketamina como mezcla hipobárica, diluida en un gran volumen y a dosis moderadas o bajas, por lo tanto hay diferencias en cuanto a la concentración del fármaco, la dosis absoluta y el volumen. La intensidad de los efectos adversos y la migración rostral parece estar relacionada con la nivel metamérico alcanzado por el bloqueo.¹⁸⁷

En nuestro estudio al emplear el isómero S(+)-ketamina a dosis de $0,5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ con 0,3 ml de glucosa al 33% (mezcla hiperbárica) en administración SA observamos que únicamente un paciente presentó alucinaciones, aunque si se apreciaron otros síntomas clínicos relacionados con la migración rostral del fármaco si bien de forma más lenta que en los trabajos referidos. Un 61% presentó sedación-sueño a partir de los 10 min de su administración, un 15,38% presentó nistagmus y mareo apareció en un 53,84% de los pacientes en este grupo frente a un 5,26% que sufrieron los del grupo de lidocaina. Este tiempo de aparición lo hace netamente diferente del momento en que aparecen efectos psicomiméticos notables cuando se administra por vía iv (que suelen ser inmediatos), por lo que no invalida esta indicación como dosis test. Además la intensidad de los mismos también difiere respecto a la vía iv.

Recientemente se han publicado dos artículos ^{293,294} en los que se ha empleado para anestesia subaracnoidea S(+)-ketamina junto con bupivacaina. Unlugenç et al ²⁹⁴, emplearon S(+)-ketamina (0.05 mg·kg⁻¹) junto con bupivacaina hiperbara 0.5% (10 mg) para cesáreas programadas, mostrando un inicio más rápido del bloqueo sensitivo y motor que cuando se empleaba únicamente bupivacaina. También mostró el grupo de S(+)-ketamina-bupivacaina un aumento en la extensión del bloqueo espinal sin prolongar la duración de la analgesia espinal. Tugal T et al ²⁹³, emplearon S(+)-ketamina (0.1 mg·kg⁻¹) junto con bupivacaina hiperbara (7.5mg) para cirugía prostática obteniendo también un inicio más rápido del bloqueo sensitivo y motor que cuando se empleaba únicamente la bupivacaina, pero este bloqueo motor fue de menor duración y menor calidad. Hubo una menor alteración hemodinámica en el grupo en el que se empleo S(+)-ketamina junto con bupivacaina.

En ninguno de los dos artículos se describen alteraciones psicomiméticas tras el empleo subaracnoideo de S(+)-ketamina con bupivacaina.

En resumen, de los fármacos evaluados, S(+)-ketamina parece poseer la mayor parte de las características de un fármaco recomendable para la dosis test epidural, tanto para descartar inyección IV como SA. S(+)-ketamina es un fármaco sensible y específico, donde los efectos adversos que produce (bien moderados o leves) pueden ser empleados como marcadores de inyección IV o SA. Además los efectos clínicos objetivos (hemodinámicos o de tipo AL) lo hacen idóneo para su uso en situaciones clínicas en los que la colaboración del paciente puede ser escasa o nula.

7. CONCLUSIONES.

7.1 Primera fase del estudio. Dosis test epidural. Fase de evaluación de la dosis test intravascular.

En pacientes sanos, ASA I, no gestantes y sin premedicar:

- La lidocaína a dosis de $1,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ IV y adrenalina a dosis de $15\mu\text{g}$ presentan escasa sensibilidad y especificidad como dosis test epidural en relación con el efecto intravascular.
- En el caso de S(+)-ketamina $0,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ IV, la PAS a los 5 min junto con los efectos clínicos inmediatos ($<5 \text{ min}$), presentan elevada sensibilidad y especificidad, como marcador de una inyección accidental IV.

7.2 Segunda fase del estudio. Dosis test epidural. Fase de evaluación de la dosis test subaracnoidea.

En pacientes sanos, ASA I, no gestantes y sin premedicar:

- lidocaína $1,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ por vía SA produce bloqueo motor y sensitivo a los 2 minutos de su administración. Esta dosis en cuatro pacientes produjo hipotensión y bradicardia que precisó tratamiento.
- S(+)-ketamina por vía SA a dosis de $0,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ produce un bloqueo motor y sensitivo detectable a los 2 minutos de su administración, sin presentar repercusión hemodinámica perjudicial para los pacientes, siendo un buen marcador de inyección SA.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. **Blomberg RG, Löffström JB.** The test dose in regional anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 465-468.
2. **Gogarten W, Strümper D, Buerkle H, Van Aken H, Marcus M.A.E.** Testing an epidural catheter in obstetrics: epinefrine or isoproterenol?. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2001; 10: 40-45.
3. **Brown DL.** Spinal, epidural, and caudal anesthesia: anatomy, physiology, and technique, *Obstetric anesthesia. Principles and practice.* Edited by Chestnut D. St. Louis, Mosby-Year-book, Inc, 1994, pp 181-201.
4. **Glosten B.** Local anesthetic techniques, *Obstetric anesthesia. Principles and practice.* Edited by Chestnut D. St. Louis, Mosby-Year-book, Inc, 1994, pp 354-378.
5. **Mulroy M, Glosten B.** The epinephrine test dose in obstetrics: note the limitations. *Anesth Analg* 1998; 86: 923-925.
6. **Checketts MR, Wildsmith JAW.** Accidental i.v. injection of local anaesthetics: an avoidable event? *Br J Anaesth* 1998; 80: 710-71.
7. **Moore D C, Batra MS.** the components of an effective test dose prior to epidural block. *Anesthesiology* 1981; 55: 693-696.
8. **Guinard JP, Murloy MF, Carpenter RL, Knopes KD.** Test doses: optimal epinephrine content with and without acute beta-adrenergic blockade. *Anesthesiology* 1990; 73: 386-92.
9. **Pfenninger EG, Durieux M, Himmelseher S.** Cognitive impairment after small-dose ketamine isomers in comparison to equianalgesic racemic ketamine in human volunteers. *Anesthesiology* 2002; 96: 357-366.
10. **Schüttler J, Kloos S, Ihmsen H, Pelzer E.** Pharmacokinetic/dynamic properties of S(+)-ketamine vs racemic ketamine: a randomized double-blind study in volunteers. *Anesthesiology* 1992; 77: A330.
11. **White PF, Way WL, Trevor AJ.** Ketamine-its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982; 56: 119-136.
12. **Yaksh TL, Collins JG.** Studies in animals should precede human use of spinally administered drugs. *Anesthesiology* 1989; 70(1): 4-6.
13. **Malinovsky JM, Cozian A, Lepage JY, Mussini JM, Pinaud M, Souron R.** Ketamine and midazolam neurotoxicity in the rabbit. *Anesthesiology* 1991; 75: 91-7.
14. **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.

15. **Amiot JF, Palacci JH, Vedrene C, Pellerin M.** Toxicité médullaire de l'acétyl salicylate de lysine et du chlorhydrate de kétamine administrés par voie intrathécale chez le rat. *Ann Fr Anesth Réanim* 1986; 5:462.
16. **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: 105-111.
17. **Errando CL, Mínguez A.** Some misleadings about ketamine and its preservatives. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23: 323-324.
18. **Errando CL, Sifre C, Moliner S, Valía JC, Gimeno O, Mínguez A, Boils P.** Subarachnoid ketamine in swine- pathological findings after repeated doses: acute toxicity study. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24: 146-152.
19. **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: 109-115.
20. **Marhofer P, Krenn CG, Plöchl W, Wallner T, Glaser C, Koinig H, et al.** S(+)-ketamine for caudal block in paediatric anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000; 84: 341-345.
21. **Cousins MJ, Bridenbaugh PO.** Bloqueos nerviosos en anestesia clínica y tratamiento del dolor. Ediciones Doyma, 1991; 257-278.
22. **Mulroy MF, Norris MC, Liu SS.** Safety steps for epidural injection of local anesthetics: review of the literature and recommendations. *Anesth Analg* 1997; 85: 1346-1356.
23. **Eledjam JJ, Bruelle P, Viel E, Coussaye JE.** Rachianesthésie. *Encycl.Méd.Chir.(Elsevier,Paris-France), Anesthésie-Réanimation*,36-324-A-10,1993,18p.
24. **Norris M C, Ferrenbach D, Dalman H, et al.** Does epinephrina improve the diagnostic accuracy of aspiration during labor epidural analgesia? *Anesth Analg* 1999;88:1073-1076.
25. **Asato F, Nakatani K, Matayosi Y, et al.** Developement of subdural motor blockade. *Anaesthesia* 1993;48:46-9.
26. **McMenemin IM, Sissons GRJ, Brownridge P.**Accidental subdural catheterization :radiological evidence of a posible mechanism for espinal cord damage.*Br J Anaesth* 1992;69:417-9.
27. **Van der Maaten JM, Van Kleef JW.** Failure of anaesthesia alter accidental subdural catéter placement. *Acta Anesthesiol Scand* 1992; 36:707-9.

28. **Colonna-Romano P, Lingaraju N.** Test to evaluate intravenous placement of epidural catheters in laboring women: a prospective clinical study. *Anesth Analg* 1998;86:985-8.
29. **Norris M C, Fogel S T, Borrenpohl S, Hoppe W, Riley A.** Labor epidural analgesia without an intravascular "test dose". *Anesthesiology* 1998;88:1495-1501.
30. **Leighton BL, Topkis WG, Gross JB, Arkoosh VA, Lee SHR, Huffnagle HJ, Huffnagle SL.** Multiport epidural catheters. Does the air test work? *Anesthesiology* 2000; 92: 1617-1620.
31. **Dain S L, Rolbin S H, Hew E M.** The epidural test dose in obstetrics. Is it necessary? *Can J Anaesth* 1987;34:601-605.
32. **D'Angelo R, Foss ML, Livesay CH.** A comparison of multiport and uniport epidural catheters in laboring patients. *Anesth Analg* 1997;84:1276-9.
33. **Dickson MAS, Moores C, et al.** Comparison of single, end-holed and multi-orifice extradural catheters when used for continuous infusion of local anesthetic during labour. *Br J Anaesth* 1997;79:297-300.
34. **Leighton BL, Katsiris SE, Halpern SH, Wilson DB, Kronberg J.** Multiport epidural catheters: can orifice location be tested? *Anesthesiology* 2000; 92:1840-2.
35. **Beck H, Brasson F, Dopehn M, Bause H, Dziadzka A, Schulte am Esch J.** Epidural catheters of the multi-orifice type: Dangers and complications. *Acta Anesthesiol Scand* 1986; 30:549-55.
36. **Topkis W, Lewin S, Leighton BL, et al.** Effectiveness of the Doppler air test in diagnosing intravascular multi-orifice epidural catheters (abstract). *Anesthesiology* 1998; A30.
37. **Tanaka K, Watanabe R, Harada T, Dan K.** Extensive application of epidural anesthesia and analgesia in university hospital: incidence of complications related to technique. *Reg Anesth* 1993;18:34-8.
38. **Brown DL, Ranson DM, May JA, et al.** Regional anesthesia and local anesthetic-induced systemic toxicity: seizure frequency and accompanying cardiovascular changes. *Anesth Analg* 1995;83:321-8.
39. **Kenepp NB, Gustsche BB.** Inadvertent intravascular injections during lumbar epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1981;54:172-3.
40. **Hawkins JL, Koonin LM, Palmer SK, Gibbs CP.** Anesthesia-related deaths during obstetrics delivery in the United States, 1979-1990. *Anesthesiology* 1997;86:277-284.

41. **Daoud Z, Collis RE, Ateleanu B, Mapelson WW.** Evaluation of S1 motor block to determine a safe, reliable test dose for epidural analgesia. *Br J Anaesth* 2002;88:442-5.
42. **Burntein R, Auckland R, Pickett JA.** A survey of epidural analgesia for labour in the United Kingdom. *Anaesthesia* 1999;54:634-40.
43. **Colonna-Romano P, Lingaraju N, Braitman LE.** Epidural test dose: lidocaine 100 mg, not chlorprocaine, is a symptomatic marker of iv injection in labouring parturients. *Can J Anaesth* 1993;40:714-7.
44. **Michels AM, Lyons G, Hopkins PM.** Lidocaine test dose to detect intravenous injection. *Anaesthesia* 1995;50:211-3.
45. **Owen MD, Gautier P, Hood DD.** Can ropivacaine and levobupivacaine be used as test doses during regional anesthesia? *Anesthesiology* 2004; 100: 922-925.
46. **Camorcia M, Capogna G, Lyons G, Columb M.** Epidural test dose with levobupivacaine and ropivacaine: determination of ED50 motor block after spinal administration. *Br J Anaesth* 2004; 92: 850-853.
47. **McCartney CJL, Murphy DB, Iagounova A, Chan VWS.** Intravenous ropivacaine bolus is a reliable marker of intravascular injection in premedicated healthy volunteers. *Can J Anesth* 2003; 50: 795-800.
48. **Tanaka M, Sato M, Kimura T, Nishikawa T.** The efficacy of simulated intravascular test dose in sedated patients. *Anesth Analg* 2001;93:1612-1617.
49. **Guinard JP, Mulroy MF, Carpenter RL.** Aging reduces the reliability of epidural epinephrine test dose. *Reg Anesth* 1995;20:193-8.
50. **Liu SS, Carpenter RL.** Hemodynamic responses to intravascular injection of epinephrine-containing epidural test dose in adults during general anesthesia. *Anesthesiology* 1996;84:81-7.
51. **Schoenwald PK, Whalley DG, Schluchter MD, et al.** The hemodynamic responses to an intravenous test dose in vascular surgery patients. *Anesth Analg* 1995;80: 864-8.
52. **Errando CL, Moliner S, Peiró C, Higuera R, Valía JC.** Dosis test subaracnoidea en anestesia epidural. Efectos de S(+)-ketamina y lidocaína., IX ESRA Local Meeting. Oviedo, 2003.
53. **Errando CL, Higuera R, Peiró C, Moliner S, Soriano JL.** Dosis test IV en anestesia epidural. Efecto de la lidocaína, epinefrina y S(+)-ketamina., VIII ESRA Local Meeting. Barcelona, 2002.

54. **Grau T, Leipold RW, Conradi R, Martin E, Motsch J.** Ultrasound imaging facilitates localization of the epidural space during combined spinal-epidural anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 2001; 26: 64-67.
55. **Díez RLA, Reinoso-Barbero F, Sanabria P, Rodríguez E, Suso B.** Usefulness of radiologic monitoring of epidural catheters using epidurography. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1998; 45: 416-420.
56. **Khan M, Dolin SJ.** Radiographic guided epidural placement. *Anaesthesia*,2003;58:1443-1144.
57. **Johnson et al.** Radiographic guided epidural placement *Anesthesia* 2003; 58:485-6.
58. **Tsui BC, Gupta S, Finucane B.** Determination of epidural catheter placement using nerve stimulation in obstetric patients. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24: 17-23.
59. **Tsui BCH, Gupta S, Emery D, Finucane B.** Detection of subdural placement of epidural catheter using nerve stimulation. *Can J Anesth* 2000; 47: 471-473.
60. **Tsui BCH, Gupta S, Finucane B.** Confirmation of epidural catheter placement using nerve stimulation. *Can J Anaesth* 1998; 45: 640-644.
61. **Tsui BCH, Gupta S, Finucane B.** Detection of subarachnoid and intravascular epidural catheter placement. *Can J Anesth* 1999; 46: 675-678.
62. **Tsui BCH, Wagner A,Cave D, Seal R.**Threshold current for an insulated epidural needle in pediatric patients: *Anesth Analg* 2004;99:694-6.
63. **Tsui BCH, Wagner A, Cave D.**Thoracic and lumbar analgesia via the caudal approach using electrical stimulation guidance in pediatric patients: *Anesthesiology* 2004;100:683-9.
64. **Medicis E,Tetrault JP, Martin R,Robichaud R,Laroche L.**A prospective study of two indirect methods for confirming the localization of an epidural catheter for postoperative analgesia.*Anesth Analg* 2005;101:1830-3.
65. **Leighton BL, Gross JB. Air.** An effective indicator of intravenously located epidural catheters. *Anesthesiology* 1989;71:848-51.
66. **Leighton BL, Norris MC, DeSimone CA, et al.** The air test as a clinically useful indicator of intravenously placed epidural catheters. *Anesthesiology* 1990; 44:578-80.
67. **Leighton BL, Norris M, Sois M, et al.** Limitations of epinephrine as a marker of intravascular injection in laboring women. *Anesthesiology* 1987;66:688-691.

68. **Wulf H, Kibbel K, Mercker S, Maier C, Gleim M, Crayen E.** Radiologic position control of epidural catheters (epidurography). An instrument of quality assurance for regional analgesia. *Anaesthesist* 1993; 42: 536-544.
69. **Du Pen SL, Williams AR, Feldman RK.** Epidurograms in management of patients with long-term epidural catheters *Reg Anesth* 1996;21:61-67.
70. **Grau T, Leipold RW, Delorme S, Martin E, Motsch J.** Ultrasound imaging of the thoracic epidural space. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27: 200-206.
71. **Tanaka M, Nishikawa T.** A comparative study of hemodynamic and T-wave criteria for detecting intravascular injection of the test dose (epinephrine) in sevoflurane-anesthetized adults. *Anesth Analg* 1999; 89: 32-36.
72. **Struchers AD, Reid JL.** Adrenaline causes hypokaliemia in man by β_2 adrenoceptor stimulation. *Clin Endocrinol* 1984;20:409-14.
73. **Ghia JN, Arora SK, Castillo M, Mukherji SK.** Confirmation of location of epidural catheters by epidural pressure waveform and computed tomography cathetergram. *Reg Anesth Pain Med* 2001; 26: 337-341.
74. **Quinn Hogan, MD.** Distribution of solution in the epidural space: Examination by cryomicrotome section. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:150-156.
75. **Liu S, Bernards C.** Exploring the epidural trail. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:122-124.
76. **Strichartz GR, Berde CB.** Anestésicos locales. Miller RD. *Anestesia*. 4ª edición. Vol. 1. Madrid: Harcourt Brace, 1998: 475-505.
77. **Covino BG.** Farmacología clínica de los anestésicos locales. Cousins MJ, Bridenbaugh PO. *Bloqueos nerviosos en anestesia clínica y tratamiento del dolor*. 2ª edición. Barcelona: Doyma, 1991: 111-44.
78. **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 edición. Barcelona: Doyma, 1991: 47-109.
79. **Morgan GE, Mikhail MS.** Anestésicos locales. Morgan GE, Mikhail MS. *Anestesiología clínica*. 2ª edición. México: El manual moderno S.A., 1998: 229-36.
80. **Strichartz GR.** Neurofisiología y acción de los anestésicos locales. Cousins MJ, Bridenbaugh PO. *Bloqueos nerviosos en anestesia clínica y tratamiento del dolor*. 2ª edición. Barcelona: Doyma, 1991: 25-45.
81. **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.
82. **Hollmann MW, Durieux ME.** Local anesthetics and the inflammatory response. A new therapeutic indication? *Anesthesiology* 2000; 93:858-75.
 83. **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.
 84. **Loo CC, Irestedt L.** Cauda equina syndrome after spinal anaesthesia with hyperbaric 5% lignocaine: 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.
 85. **Rigler ML, Drasner K, Krejcie TC et al.** Cauda equina syndrome after continuous spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1991; 72.(3.):275-81.
 86. **Gisvold SE.** Lidocaine may still be an excellent drug for spinal anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43:369-70.
 87. **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 Anestesiología Reanimación* 1999; 46:99-105.
 88. **Lambert DH, Hurley RJ.** Cauda equina syndrome and continuous spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1991; 72(6):817-9.
 89. **Drasner K, Rigler ML, Sessler DI, Stoller ML.** Cauda equina syndrome following intended epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1992; 77(3):582-5.
 90. **Pollock JE, Neal JM, Stephenson CA, Wiley CE.** Prospective study of the incidence of transient radicular irritation in patients undergoing spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1996; 84(6):1361-7.
 91. **Ostgaard G, Hallaraker O, Ulveseth OK, Flåtten H.** A randomised study of lidocaine and prilocaine for spinal anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44:436-40.
 92. **Hiller A, Karjalainen K, Balk M, Rosenberg PH.** Transient neurological symptoms after spinal anaesthesia with hyperbaric 5% lidocaine or general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1998; 82(4):575-9.
 93. **Salmela L, Aromaa U.** Transient radicular irritation after spinal anesthesia induced 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.
 94. **Rodriguez-Chinchilla R, Rodriguez-Pont A, Pintanel T, Vidal-Lopez F.** Bilateral severe pain at L3-4 after spinal anaesthesia with hyperbaric 5% lignocaine. *Br J Anaesth* 1996; 76:328-9.

95. **Martinez-Bourio R, Arzuaga M, Quintana JM et al.** Incidence of transient neurologic symptoms after hyperbaric subarachnoid anesthesia with 5% lidocaine and 5% prilocaine. *Anesthesiology* 1998; 88:624-8.
96. **Pollock JE, Liu SS, Neal JM, Stephenson CA.** Dilution of spinal lidocaine does not alter the incidence of transient neurologic symptoms. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 90:445-50.
97. **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.
98. **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.
99. **Freedman JM, Li D, Drasner K et al.** Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89:633-41.
100. **Panadero A, Monedero P, Fernandez-Liesa JJ, Percz J, Olavide I, Iribarren MJ.** Repeated transient neurological symptoms after spinal anaesthesia with hyperbaric 5% lidocaine. *Br J Anaesth* 1998; 81:471-2.
101. **Bainton C, Strichartz GR.** Concentration dependence of lidocaine-induced irreversible conduction loss in frog nerve. *Anesthesiology* 1994; 81:657-67.
102. **Lambert L, Lambert D, Strichartz GR.** Irreversible conduction block in isolated nerve by high concentrations of local anesthetics. *Anesthesiology* 1994; 80:1082-93.
103. **Dahlgren N.** Transient radicular irritation after spinal anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40:864-5.
104. **Pedraz JL, Calvo MB, Lanao JM, Muriel C, Santos Iamas J, et al.** Pharmacokinetics of rectal ketamine in children. *Br J Anesth* 1989; 63(6):671-4.
105. **Corssen G.** Historical aspects of ketamine-first clinical experience. Domino EF. Status of ketamine in anesthesiology. Ann Arbor: NPP Books, 1990: 1-5.
106. **Dundee JW.** Early british experience with ketamine. Domino EF. Status of ketamine in anesthesiology. Ann Arbor: NPP Books, 1990: 7-10.
107. **Dundee JW.** Twenty-five years of ketamine. A report of an international meeting. *Anaesthesia* 1990; 45:159-60.
108. **Thorsen T, Gran L.** Ketamine/Diazepam infusion anaesthesia with special attention to the effect on cerebrospinal fluid pressure and arterial blood pressure. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980; 24:1-4.
109. **White PF.** Ketamine update: its clinical uses in anesthesia. Domino EF. Status

- of ketamine in anesthesiology. Ann Arbor: NPP Books, 1990: 343-66.
110. **Winters WD.** Neuropharmacological effects of ketamine: gross behavior, EEG, unit activity, wake-sleep, kindling, and interactions with diazepam and propranolol. Domino EF. Status of ketamine in anesthesiology. Ann Arbor: NPP Books, 1990: 261-8.
 111. **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 anesthesiology. Ann Arbor: NPP Books, 1990: 501-19.
 112. **Zsigmond EK, Domino EF.** Clinical pharmacology of ketamine. Domino EF. Status of ketamine in anesthesiology. Ann Arbor: NPP Books, 1990: 27-76.
 113. **Belopavlovic M, Buchthal A.** Modification of ketamine-induced intracranial hypertension in neurosurgical patients by pretreatment with midazolam. Acta Anaesthesiol Scand 1982; 26:458-62.
 114. **Kharasch ED, Labroo R.** Metabolism of ketamine stereoisomers by human liver microsomes. Anesthesiology 1992; 77:1201-7.
 115. **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.
 116. **Way WL, Trevor AJ, White PF.** Pharmacology of the ketamine enantiomorphs. Domino EF. Status of ketamine in anesthesiology. Ann Arbor: NPP Books, 1990: 101-7.
 117. **Maurset A, Ratti-Moberg E, Oye I.** The analgesic effect of ketamine: Evidence for a non-opioid, PCP receptor mediated mechanism. Domino EF. Status of ketamine in anesthesiology. Ann Arbor: NPP Books, 1990: 239-46.
 118. **Trevor AJ.** Biotransformation of ketamine. Domino EF. Status of ketamine in anesthesiology. Ann Arbor: NPP Books, 1990: 93-100.
 119. **Criado A, Castillo J, Suárez L, Seiz A, Navia J.** Anestésicos intravenosos no barbitúricos. F.E.E.A. Fundación Europea para la Enseñanza de la Anestesiología en la formación continuada. Farmacología en Anestesiología. 2ª edición. Madrid: Ergon, S.A., 2003: 121-125.
 120. **Reich DL, Silvay G.** Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. Can J Anaesth 1989; 36:186-97.
 121. **Reboso A, Gonzalez F.** Ketamina. Rev Esp Anesthesiol Reanim 1999; 46:111-122.
 122. **Yamamura T, Harada K, Okamura A, Kemmotsu O.** Is the site of action of ketamine anesthesia the N-Methyl-D-Aspartate receptor? Anesthesiology 1990; 72:704-10.
 123. **Hirota K, Lambert DG.** Ketamine: its mechanisms of action and unusual

- clinical uses. *Br J Anaesth* 1996; 77:441-4.
124. **Vincent JP, Kartalovsky B, Geneste P, Kamenka JM, Lazdunski M.** Interaction of phencyclidine (angel dust) with a specific receptor in rat brain membranes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76:4678-82.
 125. **Zukin SR, Zukin RS.** Specific (3H) phencyclidine binding in rat central nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76:5372-9.
 126. **Said SI.** Glutamate receptors and asthmatic airway disease. *TiPS* 1999; 20: 132-5.
 127. **Gottrup H, Bach FW, Arendt-Nielsen L, Jensen TS.** Peripheral lidocaine but not ketamine inhibits capsaicin-induced hyperalgesia in humans. *Br J Anaesth* 2000; 85(4):520-8.
 128. **Ishizaki K, Sasaki M, Karasawa S, Obata H, Nara T, Goto F.** Intrathecal co-administration of NMDA antagonist and NK-1 antagonist reduces MAC of isoflurane in rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43:753-9.
 129. **Cousins MJ, Power I, Smith G.** Labat lecture: pain- a persistent problem. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 1996; 25(1):6-21.
 130. **Gorman AL, Elliot KJ, Intirrisi CE.** The d- and l- isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. *Neuroscience Letters* 1997; 223:5-8.
 131. **Ishizaki K, Sasaki M, Karasawa S, Obata H, Nara T, Goto F.** The effect of intrathecal magnesium sulphate on nociception in rat acute pain models. *Anaesthesia* 1999; 54:241-6.
 132. **Karasawa S, Ishizaki K, Goto F.** The effect of intrathecal administration of magnesium sulphate in rats. *Anaesthesia* 1998; 53:879-86.
 133. **Stubhaug A, Breivik H.** Longterm treatment of chronic neuropathic pain with the NMDA receptor antagonist ketamine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41:329-31.
 134. **Klepstad P, Borchgrevink PC.** Four years' treatment with ketamine and a trial of dextromethorphan in a patient with severe post-herpetic neuralgia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41:422-6.
 135. **Plesan A, Hedman U, XU X, Wiesenfeld-Hallin Z.** Comparison of ketamine and dextromethorphan in potentiating the antinociceptive effect of morphine in rats. *Anesth Analg* 1998; 86:825-9.
 136. **Orser BA, Pennefather PS, Mac Donald JF.** Multiple mechanisms of ketamine blockade of N-methyl-D-aspartate receptors. *Anesthesiology* 1997; 86:903-17.
 137. **Dickenson AH.** Spinal cord pharmacology of pain. *Br J Anaesth* 1995;

75:193-200.

138. **Dickenson AH.** NMDA receptor antagonists: interactions with opioids. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41:112-5.
139. **Woolf C, Chong MS.** Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77:362-79.
140. **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.
141. **Pockett S.** Spinal cord synaptic plasticity and chronic pain. *Anesth Analg* 1995; 80:173-9.
142. **Klimscha W, Horváth G, Szikszay M, Dobos I, Benedek G.** Antinociceptive effect of the S(+)-enantiomer of ketamine on carragean hyperalgesia after intrathecal administration in rats. *Anesth Analg* 1998; 86:561-5.
143. **Yamakura T, Sakimura K, Shimoj K.** The stereoselective effects of ketamine isomers on heteromeric N-Methyl-D-Aspartate receptor channels. *Anesth Analg* 2000; 91:225-9.
144. **Sandkühler J.** Learning and memory in pain pathways. *Pain* 2000; 88:113-8.
145. **Shimoyama N, Shimoyama M, Inturrisi CE, Elliot KJ.** Ketamine attenuates and reverses morphine tolerance in rodents. *Anesthesiology* 1996; 85:1357-66.
146. **Finck AD, Ngai SH.** Opiate receptor mediation of ketamine analgesia. *Anesthesiology* 1982; 56:291-97.
147. **Hanaoka K, Tagami M, Nagase M, Ide Y, Yamamura H.** Spinal analgesic mechanism of ketamine: Antagonism by naloxone. Domino EF. Status of ketamine in anesthesiology. Ann Arbor: NPP Books, 1990: 229-38.
148. **Woolf CJ, Thompson SWN.** The induction and maintenance of central sensitization 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.
149. **Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, Kreunen M, Foss A.** Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain followin surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41:1124-32.
150. **Burton AW, Lee DH, Saab C, Chung JM.** Preemptive intrathecal ketamine injection produces a long-lasting decrease in neuropathic in a rat model. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24(3):208-13.

151. **Gottrup H, Hansen PO, Arendt-Nielsen, Jensen TS.** Differential effects of systemically administered ketamine and lidocaine on dynamic and static hyperalgesia induced by intradermal capsaicin in humans. *Br J Anaesth* 2000; 84(2):155-62.
152. **Song S, Carr D.** Pain and memory. *Pain* 1999; 7(1):1-4.
153. **Wu CT, Yeh CC, Yu JC et al.** Pre-incisional epidural ketamine, morphine and bupivacaine combined with epidural and general anaesthesia provides pre-emptive analgesia for upper abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44:63-8.
154. **Roytblat L, Korotkoruchko 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.
155. **Tverskoy M, Oz Y, Isakson A, Finger J, Bradley EL, Kissin I.** Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. *Anesth Analg* 1994; 78:205-9.
156. **Hartrick CT, Wise JJ, Patterson JS.** Preemptive intrathecal ketamine delays mechanical hyperalgesia in the neuropathic rat. *Anesth Analg* 1997; 86:557-60.
157. **Nagasaka H, Nakamura S, Mizumoto Y, Sato I.** Effects of ketamine on formalin-induced activity in the spinal dorsal horn of spinal cord-transected cats: differences in response to intravenous ketamine administered before and after formalin. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44:953-8.
158. **Adam F, Libier M, Oszustowicz T, Lefebvre D, Beal J, Meynadier J.** Preoperative small-dose ketamine has no preemptive analgesic effect in patients undergoing total mastectomy. *Anesth Analg* 1999; 89:444-7.
159. **Choe H, Choi YS, Kim YH et al.** Epidural morphine plus ketamine for upper abdominal surgery: improved analgesia from preincisional versus postincisional administration. *Anesth Analg* 1997; 84:560-3.
160. **Smith DJ, Wetfall DP, Adams JD.** Ketamine interacts with opiate receptors as an agonist. *Anesthesiology* 1980; 53:S5.
161. **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.
162. **Irifurue 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.
163. **Gardner AE, Olson BE, Lichtiger M.** Cerebrospinal-fluid pressure during dissociative anesthesia with ketamine. *Anesthesiology* 1971; 35(2):226-8.
164. **Albanèse J, Arnaud S, Rey M, Thomachot L, Alliez B, Martin C.** Ketamine decreases intracranial pressure and electroencephalographic activity

- in traumatic brain injury patients during propofol sedation. *Anesthesiology* 1997; 87: 1328-34.
165. **Akeson J, Björman S, Messeter K, Rosén I, Helper M.** Cerebral pharmacodynamics of anaesthetic and subanaesthetic doses of ketamine in the normoventilated pig. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37:211-8.
 166. **Albin MS, Bunegin L, Garcia C.** Ketamine and postanesthetic emergence reactions. Domino EF. Status of ketamine in anesthesiology. Ann Arbor: NPP Books, 1990: 17-25.
 167. **Ransom BR, Waxman SG, Davis PK.** Anoxic injury of CNS white matter: Protective effect of ketamine. *Neurology* 1990; 40:1399-403.
 168. **Sarma VJ.** Use of ketamine in acute severe asthma. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36:106.
 169. **Oye I.** Ketamine analgesia, NMDA receptors and the gates of perception. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42:747-9.
 170. **Persson J, 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.
 171. **Brown RH, Wagner EM.** Mechanisms of bronchoprotection by anesthetic induction agents. Propofol versus Ketamine. *Anesthesiology* 1999; 90(3):822-8.
 172. **Hill GE, Anderson BS, Whitten CW.** Ketamine inhibits agonist-induced cAMP accumulation increase in human airway smooth muscle cells. *Can J Anaesth* 1999; 46(12):1172-7.
 173. **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.
 174. **Pekoe GM, Smith DJ.** Ketamine analgesia: mediation by biogenic amine and endogenous opiate processes. *Anesthesiology* 1979; 51:S36.
 175. **Kienbaum P, Heuter T, Michel MC, Peters J.** Racemic ketamine decreases muscle sympathetic activity but maintains the neural response to hypotensive challenges in humans. *Anesthesiology* 2000; 92:94-101.
 176. **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.
 177. **Cook DJ, Carton EG, Housmans PR.** Mechanism of the positive inotropic effect of ketamine in isolated ferret ventricular papillary muscle. *Anesthesiology* 1991; 74:880-8.
 178. **Corsen G, Gutierrez J, Reves JG, Huber FC.** Ketamine in the anesthetic

- management of asthmatic patients. *Anesth Analg* 1972; 51:588-96.
179. **Taylor PA, Towey RM.** Depression of laryngeal reflexes during ketamine anesthesia. *Br Med J* 1971; 2:688-9.
 180. **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.
 181. **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.
 182. **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.
 183. **Kienbaum P, Heuter T, Michel MC, Peters J.** Racemic ketamine decreases muscle sympathetic activity but maintains the neural response to hypotensive challenges in humans. *Anesthesiology* 2000; 92:94-101.
 184. **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.
 185. **Wong DHW, Jenkins LC.** The cardiovascular effects of ketamine in hypotensive states. *Can Anaesth Soc* 1975; 22:339-48.
 186. **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.
 187. **Bion JF.** Intrathecal ketamine for war surgery. A preliminary study under field conditions. *Anaesthesia* 1984; 39(10):1023-8.
 188. **Sekaran NK, Neelakandan B.** Spinal ketamine anaesthesia for hemithyroidectomy. *Can J Anaesth* 1996; 43:537.
 189. **Hawksworth C, Serpell M.** Intrathecal anesthesia with ketamine. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23(3):283-8.
 190. **Shimoyama N, Shimoyama M, Inturrisi CE, Elliot KJ.** Ketamine attenuates and reverses morphine tolerance in rodents. *Anesthesiology* 1996; 85:1357-66.
 191. **Klimscha W, Horváth G, Szikszay M, Dobos I, Benedek G.** Antinociceptive effect of the S(+)-enantiomer of ketamine on carrageenan hyperalgesia after intrathecal administration in rats. *Anesth Analg* 1998; 86:561-5.
 192. **Hao JX, Sjólund BH, Wiesenfeld-Hallin.** Electrophysiological evidence for

- an antinociceptive effect of ketamine in the rat spinal cord. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42:435-41.
193. **Dowdy EG, Kaya K, Gocho Y.** Some pharmacologic similarities of ketamine, lidocaine, and procaine. *Anesth Analg* 1973; 52(5):839-42.
 194. **Tung AS, Yaksh TL.** Analgesic effect of intrathecal ketamine in the rat. *Reg Anesth* 1981; 6:91-4.
 195. **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.
 196. **Hodgson PS, Neal JM, Pollock JE, Liu SS.** The neurotoxicity of drugs given intrathecally (spinal). *Anesth Analg* 1999; 88:797-809
 197. **Durrani Z, Winnie AP, Zsigmond EK.** Ketamine for intravenous regional anesthesia. Domino EF. Status of ketamine in anesthesiology. Ann Arbor: NPP Books, 1990: 319-24.
 198. **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.
 199. **Islas JA, Astorga J, Laredo M.** Epidural ketamine for control of postoperative pain. *Anesth Analg* 1985; 64:1161-2.
 200. **Naguib M, Adu-Gyamfi Y, Absood GH, Farag H, Gyasi HK.** Epidural ketamine for postoperative analgesia. *Can Anaesth Soc J* 1986; 33:16-21.
 201. **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.
 202. **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 anesthesiology. Ann Arbor: NPP Books, 1990: 395-402.
 203. **El-Khateeb OE, Ragab A, Metwalli M, Hassan HA.** Assesement of epidural ketamine for relief of pain following vaginal and lower abdominal surgery. Domino EF. Status of ketamine in anesthesiology. Ann Arbor: NPP Books, 1990: 403-9.
 204. **El-Khateeb OE.** Caudal ketamine for relief of pain following anorectal surgery. Domino EF. Status of ketamine in anesthesiology. Ann Arbor: NPP Books, 1990: 411-8.
 205. **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.

206. **Simple D, Findlow D, Aldridge LM, Doyle E.** The optimal dose of ketamine for caudal epidural blockade in children. *Anaesthesia* 1996; 51:1170-2.
207. **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.
208. **Chia YY, Liu K, Liu YC, Chang HC, Wong CS.** Adding ketamine in a multimodal patient-controlled epidural regimen reduces postoperative pain and analgesic consumption. *Anesth Analg* 1998; 86:1245-9.
209. **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.
210. **Lin TC, Wong CS, Chen FC, Lin SY, Ho ST.** Long-term epidural ketamine, morphine and bupivacaine attenuate reflex sympathetic dystrophy neuralgia. *Can J Anaesth* 1998; 45:175-7.
211. **Backonja M, Arndt G, Gombar KA, Check B, Zimmermann M.** Response of chronic neuropathic pain syndromes to ketamine: a preliminary study. *Pain* 1994; 56:51-7.
212. **Eide PK, Jorum E, Stubhaug A, Bremnes J, Breivik H.** Relief of post-herpetic neuralgia with the N-methyl-D-aspartate acid receptor: a double-blind, cross-over comparison with morphine and placebo. *Pain* 1994; 58:347-54.
213. **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.
214. **Muller A, Lemos D.** Cancer pain: beneficial effect of ketamine addition to spinal administration of morphine-clonidine-lidocaine mixture. *Ann Fr Anesth Réanim* 1996; 15(3):271-6.
215. **Ishizaki K, Sasaki M, Karasawa S, Obata H, Nara T, Goto F.** Intrathecal co-administration of NMDA antagonist and NK-1 antagonist reduces MAC of isoflurane in rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43:753-9.
216. **Kristensen JD, Karlsten R, Gordh T, Berge OG.** The NMDA antagonist 3-(2-carboxypiperazin-4-yl)propyl-1-phosphonic acid (CPP) has antinociceptive effect after intrathecal injection in the rat. *Pain* 1994; 56:59-67.
217. **Zahn PK, Brennan TJ.** Lack of effect of intrathecally administered N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in a rat model for postoperative pain. *Anesthesiology* 1998; 88(1):143-56.
218. **Yaksh TL, Collins JG.** Studies in animals should precede human use of spinally administered drugs. *Anesthesiology* 1989; 70(1):4-6.
219. **Klepstad P, Borchgrevink PC.** Four years' treatment with ketamine and a

- trial of dextromethorphan in a patient with severe post-herpetic neuralgia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41:422-6.
220. **Guinto-Enriquez G, Enriquez RY, Reyes de Castro L.** Epidural injection of ketamine hydrochloride: an experimental study in rats. Domino EF. Status of ketamine in anesthesiology. Ann Arbor: NPP Books, 1990: 381-94.
 221. **Ravat F, Dorne R, Baechle JP et al.** Epidural ketamine or morphine for postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1987; 66:819-22.
 222. **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.
 223. **White PF, Ham J, Trevor AJ.** Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology* 1980;52:231-9.
 224. **Doenicke A, Angster R, Mayer M.** The action of S-(+)-ketamine on serum catecholamine and cortisol. A comparison with ketamine racemate. *Anaesthesist* 1992; 41:597.
 225. **Kathirvel S, Sadhasivam S, Saxena A, Kannan TR, Ganjoo P.** Effects of intrathecal ketamine added to bupivacaine for spinal anaesthesia. *Anesthesiology* 1987;66:819-822.
 226. **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
 227. **Sandler An, Schmid R, Katz J.** Epidural ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1998;45: 99-102.
 228. **Kathirvel S, Pawar DK, Balachundar S.** Epidural ketamine combined with morphine provides better postoperative pain relief after after major upper abdominal surgery. *Anesthesiology* 1998;89:A1154
 229. **Kawana Y, Sato H, Shimada H, Fujita N, Ueda Y, Hayashi A, Araki Y.** Epidural ketamine for postoperative pain relief alter gynaecologis operations: a double-blind study and comparison with epidural morphine. *Anesth Analg* 1987;66:735-738.
 230. **Peat SJ, Bras P, Hanna MH.** A double-blind comparision of epidural ketamine and diamorphine for postoperative analgesia. *Anaesthesia* 1989;44:555-558.
 231. **Lauretti GR, Rodrigues AM, Reis MP.** Epidural ketaine versus epidural clonidine as therapeutics for refractory chronic low back pain. *Reg Anesth Pain Med* 2001;26(S):88.
 232. **Karpinski N, Dunn J, Hansen L, Masliah E.** Subpial vacuolar myelopathy after intrathecal ketamine: report of a case. *Pain* 1997; 73:103-5.

233. **Lee HM, Sanders GM.** Caudal ropivacaine and ketamine for postoperative analgesia in children. *Anaesthesia* 2000;55:806-810.
234. **Koinig H, Marhofer P, Krenn CG, Klimscha W, Wildling E, Erlacher W, et al.** Analgesic e Anesthetic effects of caudal and intramuscular S(+)-ketamine in children effects of caudal and intramuscular S(+)-ketamine in children. *Anesthesiology* 2000;93:976-980.
235. **Church J, Zeman S, Lodge D.** The neuroprotective action of ketamine and MK-801 after transient cerebral ischemia in rats. *Anesthesiology* 1988; 69:702-9.
236. **Akbas M, Titiz TA, Ertugrul F, Akbas H, Melikoglu M.** Comparison of the effect of ketamine added to bupivacaine and ropivacaine, on stress hormone levels and duration of caudal analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:1520-1526.
237. **Moss J, Craigo PA.** El sistema nervioso autónomo. Miller RD. *Anestesia*. 4ª edición. Vol. 1. Madrid: Harcourt Brace, 1998; 475-505.
238. **Chow JL, Baker K, Bigatello LM.** Control hemodinámico. Massachusetts general hospital, cuidados intensivos. MGH. 3ª edición. Madrid. Marbán librosSL, 2001; 159-180.
239. **Gilman AG, Goodman LS et al.** *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 6th. MacMillan Publishing Co, New York, NY, 1980.
240. **Brown DL.** Anestesia espinal, epidural y caudal. Miller RD. *Anestesia*. 4ª edición. Vol. 1. Madrid: Harcourt Brace, 1998; 475-505.
241. **Abouleish EI.** Epinephrine improves the quality of spinal hyperbaric bupivacaine for cesarean section. *Anesth Analg* 1987; 66:395-400.
242. **Chambers WA, Littlewood DG, Logan MR, et al:** Effect of added epinephrine on spinal anesthesia with lidocaine. *Anesth Analg* 1981; 60:417-420.
243. **Racle JP, Benkhadra A, Poy JY, et al.** Effect of increasing amounts of epinephrine during isobaric bupivacaine spinal anesthesia in elderly patients. *Anesth Analg* 1987; 66:882-886.
244. **Dounas M, O'Kelly BO, Jamali S, et al.** Maternal and fetal effects of adrenaline with bupivacaine (0.25%) for epidural analgesia during labour. *Eur J Anaesthesiol* 1996; 13:594-598.
245. **Moore CH, Wilhite A, Pan PH, et al.** The addition of epinephrine to subarachnoid administered hyperbaric bupivacaine with fentanyl for cesarean delivery: the effect on onset time. *Reg Anesth* 1992; 17:202-204.
246. **Gautier PE, Debry F, Fanard L, et al.** Ambulatory combined spinal-epidural analgesia for labor. *Reg Anesth* 1997; 22:143-149.

247. **Ho AMH, Dion PW, Karmakar MK, Lee A.** Estimating with confidence the risk of rare adverse events, including those with observed rates of zero. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27: 207-210.
248. **Birnbach D J, Chestnut D H.** The epidural test dose in obtetric patients: has it outlived its usefulness? *Anesth Analg* 1999;88:971-972.
249. **Toledano A, Roizen MF, Foss J.** When is testing the test dose the wrong thing to do?(editorial). *Anesthesiology* 1995;80:861-3.
250. **Colonna-Romano P, Lingaraju N.** Epinephrine test dose is a reliable test in laboring patients reciving epidural anesthesia;a prospective clinical evaluation study. *Anesthesiology* 1996;85:A 910.
251. **Cascio M G,Gaiser R R, Carmann W R, Venkateswaran P, et al.** Comparative evaluation of four different infusión rates of ropivacaine (2mg/ml)for epidural labor analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 1996;23:548-553.
252. **Liu SS.** Hemodynamic responses to an epinephrine test dose in adults during epidural or combined epidural-general anesthesia. *Anesth Analg* 1996;83:97-101.
253. **Colonna-Romano P, Lingaraju N, Godfrey SD, Britman LE.** Epidural test dose and intravascular injection in obstetrics: sensitivity, specificity, and lowest effective dose. *Anesth Analg* 1992;75:372-6.
254. **Hood D D, dewan D M, Rose J C, James F M.** Maternal and fetal effects of epinefrina in gravid ewes. *Anesthesiology* 1986;64:610-613.
255. **Chestnut DH, Weiner CP, Herring JE, Wang J.** Effect of intravenous epinephrine upon uterine blood flow velocity in the pregnant guinea pig. *Anesthesiology* 1986;65:633-6.
256. **Sjödlerbrad A, Eklund J,Lunell N-O,Nylund L,Sarby B,Thornström S.** The effect on uteroplacental blood flor of epidural anestesias containing adrenalina for cesarean section. *Acta Anesthesiol Scand* 1990;34:85-89.
257. **Lindblad A, Bernow J, et al.** Effects of estradural anaesthesia on human fetal blood flor in utero.Comparison of three local anaesthetic solutions. *Br J Anaesth* 1987;59:1265-1272.
258. **Schobel HP, Fischer T, et al.** Preeclapsia: a state of sympathetic overactivity.*N Engl J Med* 1996;335:1480-5.
259. **Tanaka M, Yamamoto S, Ashimura H, et al.** Efficacy of an epidural test dose in adult patients anesthetized with isoflurane:lidacaine containing 15µg epinephrine reliably increases arterial blood pressure, but not heart rate: *Anesth Analg* 1995;80:310-4.
260. **Tanaka M.** Epidural test dose:isoproterenol is a reliable marker for intravascular injection in anesthetized adults. *Anesth Analg* 1996;82:1056-9.
261. **Tanaka M, Takahashi S,Kondo T, Matsumiya N.** Efficacy of simulated epidural test doses in adult patients anesthetized with isoflurane: a dose-respose study. *Anesth Analg* 1995;81:987-92.
262. **Stowe DF,Dujic Z,Bosnak ZJ,et al.** Volatile anesthetics attenuate sympathomymetic actions on guinea pig SA node.*Anesthesiology* 1988; 87:549-52.
263. **Saeki T, Nishimura M et al.** Electrophysiological demonstration and activation of mu-opioid receptors in the rabbit sinoatrial node. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26:160-168.
264. **Gautret B, Schmitt H.** Multiple sites for the cardiovascular actions of fentanyl in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7:649-52.

265. **Takahashi S, Tanaka M, Toyoka H.** Fentanyl pretreatment does not impair the reability of an epinephrine containing test dose during propofol –nitrous oxide anesthesia. *Anesth Analg* 1999;89:743-7.
266. **Leighton BL, De Simona CA, Norris MC, Chayen B.** Isoproterenol is an effective marker of intravenous injection in laboring women. *Anesthesiology* 1989;71:206-9.
267. **Marcus MAE, Vertommen JD, Van Aken H, Wouters PF.** Hemodynamic effects of intravenous isoproterenol versus epinephrine in the chronic maternal-fetal sheep preparation. *Anesth Analg* 1996;82:1023-6.
268. **Marcus M A et al.** Tha effects of adding isoproterenol to 0,125% bupivacaine on quality and duration of epidural analgesia in laboring parturients. *Anesth Analg* 1998;86:749-752.
269. **Liu SS, Stevens RA, Vasquez J, et al:** Efficacy of epinephrine test dose during spinal anesthesia in volunteers: implications for combined spinal-epidural anesthesia: *Anesth Analg* 1997;84:780-3.
270. **Norris MC, Arkoosh VA, Knobler R.** Maternal and fetal effects of isoproterenol in the gravid ewe. *Anesth Analg* 1997;85:385-388.
271. **Marcus NAE, Vertommen JD, Van Aken H, et al.** Light microscopic neuropathological observations after intrathecal bolus injections of isoproterenol in the gravid ewe (Abstract). *Anesth Analg* 1994;81:A1175.
272. **Fletcher D.** Ketamina. *Encycl Méd-Chir (Editions Elsevier),Anesthésie-Réanimation,2002;E-36-305-B-30.*
273. **Schulettus RR, Hill CR, Dharamraj CM, et al.** Wakefulness during cesarean section after anesthetic induction with ketamine, thiopental or ketamine and thiopental combined. *Anesth Analg* 1986;65:1250-1256.
274. **Freemann AB, Hicks L.** Epidural fentanyl as a test dose. *Anesth Analg* 1989;68:187-8.
275. **Morris GF, Gore- Hickman W, Lang SA, Yip RW.** Can parturients distinguish between intravenous and epidural fentanyl? *Can J Anaesth* 1994; 41:667-72.
276. **Yoshii WY, Kotelko DM.** Fentanyl for epidural intravascular test dose in obstetrics. *Reg Anesth* 1993;18:296-9.
277. **Malean BY, Rottman RL.** Failure of multiple test doses and techniques to detect intravascular migration of an epidural catheter. *Anesth Analg* 1992; 74:454-6.
278. **Harberer JP, Diemunsch P.** Anesthésie obstétricale. *Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris-France), Anesthésie-Reanimation, 36-595-B-10, 1992,13p.*
279. **Bridenbaugh PO, Greene NM.** Bloqueo nervioso intradural. Cousins MJ, Bridenbaugh PO. *Bloqueos nerviosos. 2ª edición. Barcelona: 1991: 215-56.*
280. **Richardson MG, Lee AC, Wissler RN.** High spinal anesthesia after epidural test dose administration in five obtetric patients . *Reg Anesth* 1996; 21:119-23.
281. **Palkar NV, Boudreaux RC, Mankad AV.** Accidental total spinal block: a complication o fan epidural test dose. *Can J Anesth* 1992; 39:1058-60.
282. **Holman SJ, Bosco RR, Kao TC, Mazzilli MA, Dietrich KJ, Rolain RA, Stevens RA:** What constitutes an effective but safe initial dose of lidocaine to test a thoracic epidural catheter? *Anesth Analg* 2001; 93: 740-754.
283. **Errando CL.** Ketamina, ¿algo nuevo acerca de este fármaco?. *Rev. Esp. Anestesiología. Reanim.* 2002; 49:389-390.

284. **Kodozy R, Ong B, Palahniuk RJ et al:**The effect of subarachnoid epinephrine and phenylephrine on spinal cord blood flow. *Can J Anaesth* 31:503,1984.
285. **Errando CL, Arcusa MJ, Cerdá M, Valía JC, Peiró C, Moliner S, Higuera R, Gil F, Mínguez A.** Evaluación de la toxicidad subaracnoidea de S(+)-ketamina en conejos. Comparación con lidocaína. Comunicación, ESRA local meeting. Barcelona 2002.
286. **Wagner LE, Gingrich KJ, Kulli JC, Yang J.** Ketamine blockade of voltage-gated sodium channels. *Anesthesiology* 2001; 95: 1406-1413.
287. **Carrasco, MS.** Ketamina ¿Nuevas posibilidades? *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim.* 2004; 51:1-2.
288. **Reckziegel G, Friederich P, Urban BW.** Ketamina effects on human neuronal Na⁺ channels. *Anesthesiology* 2002; 19:634-640.
289. **Malinovsky JM, Pinaud M.** Neurotoxicité des agents administrés par voie intrathécale. *Ann Fr Anesth Réanim* 1996;15:647-648.
290. **Errando CL.** Spinal toxicity of drugs. Some specifications about ketamine. *Anesth Analg* 2000;90:227.
291. **Govindan K, Krishnan R, Kaufman MP, Michel R, Flogler RJ, Gintautas J.** Intrathecal ketamine in surgeries for lower abdomen and lower extremities. *Proc West Pharmacol Soc* 2001;44:197-9.
292. **Guay J.** The epidural test dose: A Review. *Anesth Analg* 2006; 102:921-9.
293. **Togal T, Demirbilek S, Koroglu A, Yapici E, Ersoy O.** Effects of S(+)-ketamine added to bupivacaine for spinal anaesthesia for prostate surgery in elderly patients. *Eur J Anesthesiol* 2004, 21(3):193-7.
294. **Unlugenc H, Ozalevli M, Gunes Y, Olguner S, Evrúke C, Ozcengiz D, Akman H.** A double-blind comparison of intrathecal S(+)-ketamine and fentanyl combined with bupivacaine 0.5% for Cesarean delivery. *Eur J Anesthesiol* 2006;23(12):1018-24.

9. ANEXOS.

ANEXO I

DOSIS TEST INTRAVASCULAR EN ANESTESIA EPIDURAL. EFECTOS DE LIDOCAINA, ADRENALINA Y S(+)-KETAMINA.

Fecha: _____ Caso nº _____ Grupo: 1 2 3 4

PACIENTE: _____

HC _____ Edad _____ Sexo _____ Peso _____ Talla _____

Intervención: _____

Minuto: 0 2 5 8 10 15

PAS

PAM

PAD

FC

SaO₂

Arritmias: Si No Tipo:

Sabor metalico: Si No Tiempo de aparición:

Tinnitus: Si No Tiempo de aparición:

Parestesias peribucales: Si No Tiempo de aparición:

Acúfenos: Si No Tiempo de aparición:

Alteraciones visuales: Si No Tiempo de aparición:

Sedación: Si No Tiempo de aparición:

Dosis: lidocaína 1,5 mg/kg, S(+)-ketamina 0,5 mg/kg en 3 ml SF, adrenalina 15 µg

Dilución lidocaína dosis en mg/kg y diluir hasta 3 ml con SF.

Dilución ketamina dosis en mg/kg diluir hasta 3 ml con SF.

Dilución adrenalina 15 µg diluir hasta 3 ml con SF.

Grupo control 3 ml SF.

ANEXO III.

COMITÉ DE ÉTICA:

Carlos L. Errando Oyonarte. Doctor en Medicina y Cirugía.

Médico Adjunto. Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor.

Hospital General Universitario de Valencia

Valencia 16 de Noviembre de 2000.

En relación con la Declaración de Helsinki y el Real Decreto 561/1993 Art.

42.1, solicito del Comité Ético de Investigación Clínica el informe favorable sobre el Trabajo de Investigación titulado

1) Evaluación de S(+)-ketamina como fármaco intradural en anestesia combinada intra-epidural. Estudio randomizado, doble ciego.

2) Investigador principal: Carlos L. Errando Oyonarte

3) Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor.

El Trabajo de Investigación se realizará en el HGU.

4) Definición: En el presente estudio investigaremos los efectos clínicos del clorhidrato de ketamina (isómero S(+)) comparados con los de bupivacaína 0,5%, como dosis inicial en anestesia combinada intra-epidural (ACIDE).

La anestesia intradural es una técnica de 100 años de antigüedad cuya práctica está completamente estandarizada. Sin embargo requerimientos actuales de intervenciones prolongadas han hecho surgir otras técnicas derivadas como la ACIDE, que permite insertar un catéter epidural para prolongar la anestesia quirúrgica o para analgesia postoperatoria. Habitualmente se emplean anestésicos locales con o sin opiodes por esta vía. Sin embargo, en algunos pacientes estos pueden causar efectos no deseables, como hipotensión arterial o trastornos del ritmo cardíaco. En diversos estudios se ha detectado la capacidad de la ketamina como agente analgésico cuando se emplea por vía intradural, y en algunos se ha puesto de relieve la ausencia de efectos cardiovasculares, por lo que puede ser útil por esta vía. Como parámetros a evaluar: a) efectos hemodinámicos y respiratorios (FC, TAS, TAM, TAD, SaO₂ basal y cada 5 min durante la intervención); b) efectos clínicos: sedación, nistagmus, mareo, efectos psicomiméticos, etc.

5) Muestra: 20 pacientes por grupo programados para intervención electiva sin contraindicaciones para el uso de la técnica (tamaño muestral para el 95% intervalo de

confianza: con una diferencia esperada del 25% frente al 5%, 16 pacientes por grupo, para $\alpha=0,05$, $\beta=0,1$). Selección según lista de números aleatorios generada por ordenador.

Procedimiento: Doble ciego mediante preparación por un tercero de jeringuillas con igual volumen de los fármacos, numeradas según código. Monitorización e instauración de una perfusión de 1000 ml de Lactato de Ringer. Determinaciones basales de parámetros hemodinámicos. Evaluación de: (1) Fc, (2) PAS, PAM, PAD, (3) efectos clínicos psicofísicos relevantes, (4) valoración del nivel de bloqueo sensitivo (pinchazo) a los 20 min y cada 5 min continuación para detectar el descenso de dos metámeras, (5) valoración del bloqueo motor según escala de Bromage modificada. A continuación proseguirá la intervención, administrándose por el catéter epidural anestésicos locales si fueran necesarios. Disponibilidad en todo momento de identificación del código ciego por si hubiera incidencias. Estadística: ANOVA de un factor, t-test para muestras independientes, y Mann-Whitney U test.

6) Objetivos: investigar la idoneidad del clorhidrato de S(+)-ketamina como anestésico por vía intradural y adicionalmente como dosis test en anestesia epidural, para descartar inyección intradural.

7) Antecedentes: En nuestro Hospital, como sucede a nivel mundial, cada vez se emplea con mayor frecuencia la ACIDE para una diversidad de intervenciones, desde procedimientos quirúrgicos, hasta analgesia de parto. La ketamina se está empleando cada vez más por vía neuraxial para anestesia regional y tratamiento del dolor. El isómero S(+) tiene la ventaja de ser más potente y presentar menores efectos adversos que la mezcla racémica y el isómero R(-), como sucede con otros fármacos. Las dosis empleadas no han mostrado toxicidad ni efectos adversos importantes o graves, y se emplean con frecuencia en anestesia epidural pediátrica.

8) Bibliografía:

- 1) Halpern S, Preston R. Postdural puncture headache and spinal needle design. Metaanalyses. *Anesthesiology* 1994; 81: 1376-1383.
- 2) Smedstad KG. Dealing with post-dural puncture headache – is it different in obstetrics? *Can J Anaesth* 1998; 45: 6-9.
- 3) Carson DF, Serpell MG. Clinical characteristics of commonly used spinal needles. *Anaesthesia* 1995; 50: 523-525.

4) Myers MR, Malinauskas RA. Effect of orifice-area reduction on flow characteristics during injection through spinal needles. *Anaesthesia* 1998; 53: 151-156.

5) de la Linde Valverde C. Complicaciones de la anestesia espinal. *Act Anest Reanim (Madrid)* 1997; 7: 15-26.

6) Reynolds F. Dural puncture and headache. Avoid the first but treat the second. *BMJ* 1993; 306: 874-875.

7) MacArthur C, Lewis M, Knox EG. Accidental dural puncture in obstetric patients and long term symptoms. *BMJ* 1993; 306: 883-885.

9) Hoja de información al paciente.

Estudio/investigación: Evaluación de S(+)-ketamina como fármaco intradural en anestesia combinada intra-epidural. Estudio randomizado, doble ciego.

a) Objetivo:

Valorar los efectos de un fármaco conocido llamado ketamina (la compararlo con un anestésico de uso frecuente) al inyectárselo para anestesiarlo por una aguja intradural, observando el nivel de anestesia que se consigue y su idoneidad para la intervención a que se va a someter, así como (como se hace habitualmente en estas intervenciones) los cambios que pueden producirse en la tensión y frecuencia del corazón, y la sedación o sueño que le produzca, así como otros efectos menos frecuentes (mareo, visión borrosa, etc). Esto es importante para conocer bien los efectos de este fármaco, y comprobar los posibles beneficios de su uso en pacientes posteriores a Vd.

b) Metodología:

Pretendemos valorar cual de dos fármacos que se emplean habitualmente puede ser más útil en pacientes de sus características, y los efectos que produce. Esto se valorará mediante maniobras estandarizadas (pequeños pinchazos, movilización de piernas). Dado que pueden aparecer efectos no deseables, le diremos que los más frecuentes- aunque leves- de entre estos son la somnolencia, mareo, disminución ligera de la tensión arterial y frecuencia del corazón, si usted notara alguno de ellos no tiene más que notificarlo al anestesista que esté con usted para que le ponga inmediato remedio si llegaran a ser molestos.

c) Tratamiento:

Vd. será asignado aleatoriamente (“por sorteo”) a uno de ambos tipos de fármaco, siendo valorados los efectos por el anesthesiólogo a su cargo, mediante entrevista, y a partir de la monitorización (controles de ECG, TA, etc) de que se dispondrá en el

quirófano . En caso de surgir algún efecto adverso, este será tratado rápida y convenientemente por el anestesiólogo. A continuación proseguirá su intervención, estando garantizada en todo momento la suficiencia de la analgesia (no notará dolor en ningún momento).

d) Beneficio:

Pretendemos ver si el fármaco en investigación es idóneo para ser usadas en estos casos, de lo cual se beneficiarán pacientes posteriores a Vd.

e) Incomodidades:

Nuestra investigación supone pocas incomodidades añadidas a las intrínsecas del procedimiento, dado que esta técnica anestésica presenta pocos problemas y en todo caso serán tratados prontamente sus efectos. En ocasiones podrá notar mareo o sueño, y otras veces sensación de hormigueo y/o adormecimiento de piernas. En pocas ocasiones se ha descrito náuseas o vómitos. Con una incidencia menor de 1/10000 se han descrito problemas mayores o graves (parada cardíaca, hematoma epidural), o lesiones nerviosas permanentes. Todo ello independientemente del fármaco usado.

f) Su participación es voluntaria, puede retirarse del estudio en cualquier momento sin ningún perjuicio para Vd. ni en su tratamiento.

g) Confidencialidad:

Los datos obtenidos serán tratados confidencialmente, su nombre no figurará en ningún documento originado con motivo del estudio. Sólo el personal sanitario implicado en el trabajo tendrá acceso a estos datos.

h) El responsable del trabajo es el Dr. Carlos L. Errando Oyonarte. Médico Adjunto del Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor.

10) Consentimiento escrito del paciente.

D.

Después de haber leído la hoja de información sobre el estudio de: “Evaluación de S(+)-ketamina como fármaco intradural en anestesia combinada intra-epidural. Estudio randomizado, doble ciego.”, y haber podido hacer las preguntas oportunas, tengo suficiente información y he hablado con el Dr. Carlos L. Errando Oyonarte, comprendiendo que mi participación es voluntaria, que puedo retirarme del estudio en cualquier momento, sin dar explicaciones y sin perjuicio de mi tratamiento.

Doy libremente mi consentimiento para participar.

Firma.

11) Por todo lo anterior, y considerando que el Trabajo de Investigación cumple todos los requisitos, solicito la valoración del CEIC.

Carlos L. Errando

