

11202



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SECTOR SALUD

29
29

ACCIONES FARMACOLOGICAS DEL CLORHIDRATO DE KETAMINA

T E S

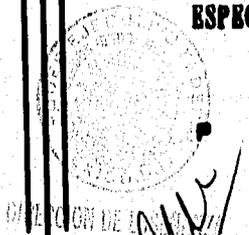


TESIS DE...
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

P R E S E N T A



DR. JESUS ELIZALDE LOPEZ

MEXICO, D. F.

1986

1983 - 1985

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

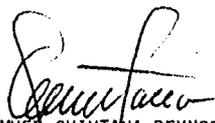


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. SAMUEL QUINTANA REYNOSO
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA



DR. JOSE ALVAREZ VEGA
TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGIA



DRA. ALZIRA KASSIAN RANK
TUTOR DE TESIS
MEDICO ANESTESIOLOGA Y ALGOLOGA ADSCRITA ALSERVICIO
DE CLINICA DEL DOLOR

ACCIONES FARMACOLOGICAS DEL

CLORHIDRATO DE KETAMINA

A TODOS LOS MEDICOS ANESTESIOLOGOS

EN FORMACION

ÍNDICE

I.- RESUMEN	
II.- INTRODUCCIÓN.....	1
III.- OBJETIVOS.....	3
IV.- CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS.....	4
Biodisposición	
Metabolismo	
Isómeros ópticos	
V.- RECEPTORES OPÍACEOS.....	6
VI.- SEROTONINA.....	8
VII.- DOPAMINA Y NOREPINEFRINA.....	10
VIII.- LA KETAMINA AGONISTA. DE LOS RECEPTORES OPÍACEOS.....	11
IX.- LA KETAMINA INHIBE LA RECAPTACIÓN DE NEURO- TRANSMISORES.....	12
X.- INTERACCIÓN DE LA KETAMINA CON LA VIA RAFE MAGNUS- MÉDULA ESPINAL.....	13
XI.- SISTEMAS NEURONALES OPÍACEOS, MONOAMINERGICOS Y KETAMINA.....	14
XII.- EFECTOS DE LA DEPLEXIÓN DE MONOAMINAS SOBRE LA ANALGESIA DE KETAMINA Y MORFINA.....	15
XIII.- CONCLUSIONES.....	16
XIV.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	17

RESUMEN

Desde 1966 que Domino y Korsen introdujeron el uso de la ketamina en la anestesia, solo se sabía que deprimía algunas áreas del cerebro (tálamo-neocorticales) y estimulaba otras (sistema límbico), por lo que se dio en llamar a esta droga disociativa; tratando de explicar este efecto dual como mecanismo productor de la analgesia y de los efectos psicológicos. Estudios posteriores (Mori 1971) reportaron estimulación de ambas áreas del cerebro.

Con el conocimiento posterior de los receptores opiáceos y las acciones de las endorfinas sobre estos, se comprobó que la analgesia de la ketamina dependía en parte de que este fármaco actuaba sobre estos receptores al igual como lo hacen la morfina y sus derivados; también se comprobó que los efectos psicológicos de esta droga eran en parte mediados por la acción sobre los receptores opiáceos tipo sigma.

El estudio de ketamina y los principales neurotransmisores del Sistema Nervioso Central (serotonina, norepinefrina y dopamina) concluyeron que esta droga actuaba sobre sus acarreadores con lo que se incrementaban las concentraciones intersinápticas de estos neurotransmisores. Por un lado la serotonina actúa sobre las astas posteriores de la médula espinal inhibiendo estímulos nociceptivos, mediante una vía (serotonérgica) que se iniciaba en el Rafe Magnus y terminaba en las astas posteriores de la médula espinal. De una manera similar aunque de menor intensidad se cree que la dopamina pueda tener una influencia en el mecanismo analgésico de la ketamina.

En relación a la norepinefrina se ha observado que este neurotransmisor tiene un mecanismo antianalgésico.

Además de los mecanismos sobre el Sistema Nervioso Central en relación a sus propiedades analgésicas esta droga produce otra serie de efectos.

A nivel de Sistema Nervioso Central:

- 1.- Incrementa la presión del líquido cefalorraquídeo
- 2.- Incrementa el flujo sanguíneo cerebral
- 3.- Aumenta la actividad eléctrica neuronal

A nivel cardiovascular:

- 1.- Incrementa la tensión arterial
- 2.- Incrementa transitoriamente el gasto cardíaco
- 3.- Incrementa la frecuencia cardíaca
- 4.- Aumenta el consumo de oxígeno del miocardio
- 5.- Incrementa las resistencias periféricas

A nivel pulmonar:

- 1.- Incrementa las resistencias vasculares pulmonares en un 40 %
- 2.- Incrementa los shunts pulmonares en un 20 %
- 3.- No produce depresión respiratoria a dosis habituales
- 4.- Incrementa las secreciones traqueobronquiales
- 5.- Produce relajación de vías aéreas
- 6.- Incrementa la compliance

A pesar de que esta droga produce analgesia e hipnosis en forma simultánea sin producir depresión respiratoria, tiene efectos colaterales en varios órganos y sistemas lo cual limita mucho su uso para procedimientos quirúrgicos habituales, no siendo esta droga de primera elección; ya que actualmente se cuenta con mejores fármacos analgésicos que aunque tienen que ser combinados con hipnóticos proporcionan al paciente una analgesia satisfactoria con una adecuada estabilidad hemodinámica con mínimos efectos colaterales.

INTRODUCCIÓN

El clorhidrato de ketamina, considerado como un agente hipnótico no barbitúrico, fue introducido por primera vez en la anestesia clínica por Domino y Korssen en 1966. Desde entonces ha sido utilizado para una amplia variedad de procedimientos anestésicos.

Posiblemente el incremento en el uso de este fármaco se debe a que es la única droga entre los anestésicos endovenosos que produce hipnosis y analgesia.

Conforme se ha usado se ha visto que tiene una amplia variedad de efectos en distintos órganos de la economía, además de los efectos psicológicos lo cual ha llamado mucho la atención en el anestesiólogo que se inicia en este campo.

Dentro de los efectos orgánicos que la ketamina produce, debemos mencionar las acciones a nivel del Sistema Nervioso Central por medio de las cuales esta droga produce analgesia, y aunque es mucho el uso de la ketamina una explicación de los mecanismos neuronales de la acción analgésica no habían sido documentados.

Inicialmente dos diferentes líneas de investigación habían sido seguidas respecto a estos mecanismos, una era que esta fenclidina producía una depresión del sistema tálamo - neocortical y el otro mecanismo era que la ketamina producía una acción directa sobre las astas dorsales de los cordones espinales.

Domino (1966) y Miyasaka (1968) basados sobre hallazgos experimentales postularon que la ketamina producía un estado de disociación, o depresión selectiva del sistema tálamo - neocortical, consistente en que esta fenclidina deprimía zonas tálamo - neocorticales y estimulaba al sistema límbico; estudios posteriores (Mori 1971) reportaron activación tanto del sistema límbico como del sistema tálamo - neocortical, igualmente Iwama (1972) encontró una activación de ambos sistemas.

Otra línea de interpretación fue la posible acción directa de la ketamina sobre el relevo sináptico en los cordones espinales. Conseiller (1972) y Kitanata (1973) observaron depresión en el asta dorsal sobre interneuronas nociocéptivas al administrar ketamina en animales de experimentación. Sin embargo, existieron algunas diferencias cuantitativas en la potencia de inhibición y Conseiller (1972) observó una menor acción depresora, concluyendo que la acción directa no fue suficiente para explicar toda la acción analgésica; Domino y cols. no dirigieron su atención a las acciones de la droga a nivel espinal.

En los últimos cinco años se han llevado a cabo una serie de estudios que ponen de manifiesto la interacción del clorhidrato de ketamina con diversos sistemas neurohumorales (Azzaro y Smith 1979) y con receptores opiáceos (Bouchal y Smith 1982) en relación al mecanismo analgésico de tal droga.

Los principales sistemas de neurotransmisión con los que interactúa la ketamina son:

- 1.- El Sistema Serotonérgico
- 2.- El Sistema Norepinefrínico
- 3.- El Sistema Dopaminérgico.

Además de estos efectos, la ketamina posee otra serie de acciones:

La ketamina induce un aumento en la presión del líquido cefalorraquídeo, con la aparición de un incremento relativo en el flujo sanguíneo cerebral secundario a vasodilatación en dicho territorio y a un aumento en la presión sanguínea sistémica.

Respecto a las sensaciones psíquicas reportadas durante la anestesia con ketamina, estas han sido caracterizadas como alteraciones en la imagen corporal, sensación de flotar y en ocasiones franco delirio.

Los sueños vívidos y las ilusiones visuales desaparecen inmediatamente después de que el paciente despierta, aunque se han reportado ilusiones recurrentes varias semanas después de la administración de la ketamina.

Los disturbios psíquicos seguidos a la administración de la ketamina varían en una incidencia del 5 al 30 %, varios factores asociados con esta incidencia incluyen:

Edad. - menos del 10 % de incidencia en pacientes menores de 16 años; 30 % en pacientes mayores de 16 años.

Sexo. - Las mujeres son más susceptibles que los hombres.

Dosis. - Mayor dosis mayor frecuencia.

Velocidad de administración. - A mayor velocidad de aplicación mayor probabilidad de presentación.

Personalidad problemática. - Antecedentes de alteraciones de la personalidad es un fuerte factor para la presentación.

A nivel cardiovascular, la ketamina produce una elevación tencional (60 a 70 %) con una elevación transitoria del gasto cardíaco. Cuando la ketamina es inyectada directamente en la circulación cerebral se produce de inmediato un incremento en la presión sanguínea y en el gasto cardíaco. Basados en lo anterior se piensa que la ketamina produce primariamente sus efectos simpaticomiméticos por estimulación directa de estructuras del Sistema Nervioso central.

En los pacientes a los que se les ha administrado ketamina, se ha observado una elevación de la presión de la arteria pulmonar, así como en las cavidades derechas del corazón a causa de un aumento en las resistencias pulmonares, por lo cual esta droga está contraindicada en aquellos pacientes con escasa reserva ventricular derecha.

Es bien sabido que la ketamina no produce depresión respiratoria importante, excepto cuando se abusa de la dosis y cuando se infunde a gran velocidad. En estudios recientes se ha demostrado aumento de la compliance pulmonar y disminución de las resistencias de las vías aéreas, posterior a la administración de ketamina.

OBJETIVOS

- 1.- Dar a conocer los mecanismos mediante los cuales el clorhidrato de ketamina produce sus efectos analgésicos.
- 2.- Conocer los efectos de la ketamina en los diferentes sistemas del organismo.
- 3.- Determinar si la ketamina puede ser usada como anestésico de primera elección en procedimientos quirúrgicos habituales.

OBJETIVOS

- 1.- Dar a conocer los mecanismos mediante los cuales el clorhidrato de ketamina produce sus efectos analgésicos.
- 2.- Conocer los efectos de la ketamina en los diferentes sistemas del organismo.
- 3.- Determinar si la ketamina puede ser usada como anestésico de primera elección en procedimientos quirúrgicos habituales.

CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

BIODISPOSICIÓN

El patrón de biodisposición de la ketamina es en algunos aspectos análoga a la de los barbitúricos, de acción corta tales como el tiopental, pues ya que esta fenclidina produce una acción rápida, un efecto hipnótico de corta duración y es altamente liposoluble. Los niveles pico en plasma son alcanzados dentro de un minuto después de la administración intravenosa de la droga y en cinco minutos después de la inyección intramuscular. Inicialmente la ketamina es distribuida a los tejidos altamente perfundidos incluyendo el cerebro, alcanzando niveles de cuatro a cinco veces superiores a los del plasma; subsecuentemente esta droga es distribuida de los tejidos mejor perfundidos a los menos perfundidos.

METABOLISMO

La ketamina es metabolizada por el sistema enzimático hepático, sin embargo, algunas vías de transformación biológica no han sido bien establecidas. Una principal vía de biotransformación incluye la N-desmetilación de la ketamina mediante el sistema enzimático citocromo P-450 para formar norketamina, la cual puede ser hidroxilada en una o más posiciones de su anillo de ciclohexanona para formar hidroxinorketamina la cual puede ser conjugada a más derivados glucoronidos solubles en agua. La ketamina puede también sufrir una hidroxilación de su anillo sin que haya una previa N₂-desmetilación pero cuantitativamente esta vía parece ser de menor importancia.

Seguida a la administración intravenosa, menos del 4 % de una dosis de ketamina puede ser recuperada de la orina como droga inalterable y solo el 16 % aparece como derivados hidroxilados. La excreción de la ketamina por vía fecal es de un 5 % de la dosis inyectada. La composición precisa de el balance de los metabolitos de la ketamina son eliminados no se cloro, pero se piensa que los principales componentes son derivados glucoronidos de varios componentes intermedios hidroxilados.

Solo una mínima atención ha sido dada a los posibles efectos farmacológicos de los diferentes metabolitos de la ketamina. En estudios con animales, la norketamina parece tener solo de una quinta a una tercera parte de la potencia de la ketamina, pero en lo referente a otros metabolitos nada se sabe.

ISÓMEROS ÓPTICOS

La ketamina cuenta con dos isómeros ópticos o enantiómeros: El S(+) Clorhidrato de ketamina y el R(-) Clorhidrato de ketamina. En varios estudios se ha demostrado que la molécula S(+) es tres veces más potente como anestésico que la forma molecular R(-); y una y media veces más potente en lo referente a su efecto hipnótico.

A dosis equianestésicas el isómero S(+) causa menos excitación que la forma molecular R(-); estas diferencias neurofarmacológicas son cuantitativas, pero recientemente ha sido posible demostrar las importantes diferencias cualitativas entre los dos isómeros de la ketamina.

Experimentalmente la forma molecular R(-) produce varias modificaciones en la conducta, estrechamente relacionadas con la magnitud de la dosis, cosa que no sucede con la forma S(+) la cual solo produjo depresión de la conducta.

En seres humanos en estudios doble ciego se han administrado al azar dosis equianestésicas como agente anestésico único, la forma racémica de la ketamina (2 mg./kg./I.V), la forma S(+) (1 mg./kg./I.V) y la forma R(-) (3 mg./kg./I.V), obteniéndose un estado anestésico mucho mejor con el isómero S(+) que con las otras dos formas. Asimismo se ha observado que aquellos pacientes que reciben la forma R(-) presentan una mayor agitación que aquellos a los que se les ha administrado la forma racémica o la forma molecular S(+)

El hecho de que los isómeros ópticos individuales de la ketamina difieran en sus propiedades farmacológicas, apoya la posibilidad de que los efectos sobre el Sistema Nervioso Central de esos componentes son ejercidos al menos en parte por interacciones con receptores específicos.

Sin embargo, ciertas diferencias neurofarmacológicas pueden también resultar de variaciones entre los isómeros ópticos de la ketamina en términos de su metabolismo y su biodisposición. Por ejemplo la administración por separado de cantidades equimolares de isómeros están sujetos a grados diferentes de metabolismo. la (+) norketamina ha mostrado acumularse en tejidos cerebrales de animales de laboratorio en una mayor extensión que la (-) norketamina. En contraste los metabolitos hidroxilados de la (-) ketamina alcanzan niveles cerebrales tres veces mayores que los metabolitos similares de el isómero S(+). Puesto que esos metabolitos individuales han sido estudiados en términos de sus efectos neurofarmacológicos, parece posible que esto pueda estar implicado en ciertos efectos de la ketamina sobre el Sistema Nervioso Central.

RECEPTORES OPIÁCEOS.

El conocimiento de los receptores opiáceos se inicia en 1973, cuando un grupo de investigadores usaron opiáceos radioactivos para detectar su unión a macromoléculas; de esta forma se estableció que esos alcaloides ejercen sus efectos dentro del Sistema Nervioso Central, por unión a receptores específicos. Estos receptores están presentes en altas concentraciones en aquellas regiones del cerebro donde es conocido que los opiáceos tienen sus efectos biológicos, incluyendo las regiones de percepción del dolor.

Este descubrimiento sugirió que este sistema de receptores probablemente funcionaba en condiciones fisiológicas mediante la acción de sustancias endógenas parecidas a las drogas opiáceas.

En 1975 se aislaron del cerebro dos pentapéptidos con actividad opiácea. Esos pentapéptidos fueron denominados ENCEFALINAS, uno de estos péptidos la MET-ENCEFALINA se encontró que era idéntica en sus residuos de aminoácidos del 61 al 65 a otro polipéptido llamado BETA-LIPOPROTEINA, la cual se encontró en el hipotálamo. El segundo péptido aislado la LEU-ENCEFALINA, cuya diferencia con el primero estriba en el aminoácido leucina.

Estos polipéptidos fueron llamados ENDORFINAS (que es una abreviación de morfina endógena), cuyo significado se refiere a sustancias endógenas que van interactuar con los receptores opiáceos y que tienen actividad biológica similar a drogas opiáceas exógenas.

Subsecuentes investigaciones han logrado demostrar hasta el momento la existencia de otra serie de endorfinas las cuales son:

ALFA-ENDORFINA
BETA-ENDORFINA
GAMA-ENDORFINA
DELTA-ENDORFINA

Para que las endorfinas y los opiáceos exógenos ejerzan su acción se deben unir a sus receptores, los cuales son proteínas de gran peso molecular situados en las membranas plasmáticas de las neuronas, las cuales poseen propiedades que permiten reconocer el péptido y formar un complejo hormona-receptor; al formarse este complejo se activa la adenilciclasa y esto aumentará las concentraciones de AMP-cíclico, el cual en última instancia producirá los efectos sobre las neuronas específicas.

Los receptores opiáceos son más abundantes en esas áreas del Sistema Nervioso Central en las que los opiáceos ejercen un efecto biológico y generalmente corresponden con las regiones en las que las encefalinas están presentes en altas concentraciones.

Una de las regiones en donde se han encontrado mayor cantidad de receptores opiáceos es el **ÁREA GRIS PERIACUEDUCTOL MESENFALICA**, pero además existen otras áreas donde los receptores opiáceos se encuentran en cantidades significativas; estas áreas son las siguientes:

- 1.- El hipotálamo medio, el cual modula las influencias emocionales del dolor profundo.
- 2.- La sustancia gelatinosa en el cordón espinal que integra información sensorial (láminas I y II de la médula espinal)
- 3.- El núcleo solitario que recibe fibras sensoriales del vago y glossofaríngeo.
- 4.- La amígdala cerebelosa; esta área cuenta con una gran cantidad de receptores opiáceos y está involucrada en varias formas de conducta
- 5.- Área postrema
- 6.- Tracto gastrointestinal

Sobre las bases de las acciones farmacológicas en el hombre y en los animales de experimentación Martín y cols. han postulado la existencia de los siguientes subtipos de receptores opiáceos:

- a).- mu
- b).- kappa
- c).- sigma

Dentro de este marco el receptor mu participa en la producción de analgesia supraespinal, de depresión respiratoria, euforia y de dependencia física. Algunas drogas pueden tener actividad en los

receptores kappa, que al ser activados inducen analgesia espinal, miosis y sedación. La acción de los agonistas de los receptores kappa, sobre la función respiratoria no se ha estudiado en profundidad, pero los kappas agonistas nalorfina y pentazocina causan un grado modesto de depresión respiratoria.

La activación de los receptores sigma causa euforia y alucinaciones así como, estimulación de la respiración.

Se cree que los opiáceos endógenos al actuar sobre sus receptores funcionan como neurotransmisores o neuromoduladores de las siguientes funciones:

- 1.- Regulación endocrina
- 2.- Neurotransmisor
- 3.- Percepción del dolor y analgesia
- 4.- Mecanismo de analgesia por acupuntura
- 5.- Respuesta a anestésicos inhalatorios
- 6.- Respuestas circulatoria durante el shock
- 7.- Control de la emoción y de la conducta
- 8.- Desarrollo de tolerancia y dependencia a narcóticos
- 9.- Papel en la termogénesis
- 10.- Papel en el stress
- 11.- Papel en el apetito
- 12.- Papel en los órganos digestivos.

SEROTONINA (5-HIDROXITRIPTAMINA)

La fluorescencia y otros métodos citoquímicos se han usado para determinar la anatomía central de las neuronas que contienen 5-hidroxitriptamina (5-HT). Las neuronas triptaminérgicas se localizan en nueve núcleos de la línea media o adyacentes a la misma en regiones de la protuberancia y tallo encefálico superior, correspondiendo a conjuntos nucleares bien definidos, la línea de localización de las neuronas serotoninérgicas es conocida como NÚCLEOS DEL RAPE MAGNUS.

Los núcleos más rostrales del rafo parecen inervar regiones posencéfalo, mientras que los núcleos más caudales se proyectan dentro del troncocerebral y la medula espinal. el núcleo mediano del rafo contribuye con una parte importante de la inervación triptaminérgica del sistema límbico y el núcleo dorsal del rafo hace lo mismo con la inervación de las regiones corticales y del neostrium.

Aunque la 5-HT sirve de neurotransmisor dentro del encéfalo y los sitios que responden a ella abundan y se demuestran fácilmente por la aplicación microiontóforética de la droga, los efectos centrales de la droga no se encuentran generalmente cuando se administra 5-HT por vía parental, por que penetra poco la barrera hematoencefálica. Cuando se inyecta directamente en los ventrículos cerebrales laterales del gato, la 5-HT causa debilidad muscular, marcha ondulante, tendencia a adoptar postura de sueño y estado de tipo catatónico. La administración intracisternal también produce temblores y cambios en la temperatura corporal; fiebre en algunos animales, hipotermia en otros. Aplicada por microiontóforesis a neuronas elegidas al azar en todo el S.N.C. desde la neocorteza a la medula espinal, la 5-HT inhibe algunas células y estimula a otras. Sin embargo, cuando la administración es a neuronas que reciben inervación triptaminérgica, la 5-HT ha producido solo inhibición. Además inhibe a las mismas neuronas que la liberan actuando mediante autorreceptores (Aghajanian y Wong 1978).

DISTRIBUCIÓN.- En los mamíferos, aproximadamente el 90% de la 5-HT presente en el organismo, unos 10 mg. probables en una persona adulta, se aloja en el tracto gastrointestinal, principalmente en las células enterocromafines. de la 5-HT restante, casi toda está presente en las plaquetas y el Sistema Nervioso Central.

ORIGEN, SÍNTESIS, CAPTACIÓN Y ALMACENAMIENTO.- Aunque cantidades considerables de 5-HT están presentes en la dieta, gran parte se metaboliza al cruzar la pared intestinal y el resto se destruye en el hígado y los pulmones. La 5-HT que se encuentra en las células enterocromafines, neuronas y casi todas las demás células que la contienen, es porque ésta es sintetizada in situ a partir del triptófano. En las células que sintetizan 5-HT, el triptófano se hidroxila primero a 5-hidroxitriptófano (5-HTP) por acción de la enzima triptófano 5-hidroxilasa (cuya actividad es autolimitante) y luego se descarboxila a 5-HT por acción de la descarboxilasa no específica de los 1-aminoácidos aromáticos que también intervienen en la síntesis de catecolaminas. En el citoplasma la 5-HT sintetizada o adquirida es captada por gránulos ó vesículas secretoras y almacenada en las mismas en forma de complejo no difusibles con trifosfato de adenosina (ATP) y otras sustancias, esperando la señal de secreción. Los sucesos moleculares que participan en el bombeo de la amina hasta sus sitios de almacenamiento granular y en su secuestro en los mismos son presumiblemente muy similares a los que intervienen en el almacenamiento de las catecolaminas. Las drogas que interrumpen el almacenamiento de las catecolaminas como la reserpina, deterioran análogamente el de la 5-HT. Las plaquetas captan 5-HT durante su paso por los vasos intestinales donde se encuentran concentraciones relativamente altas de 5-HT debidas a su secreción por células enterocromafines. EL mecanismo importante es una captación de gran afinidad que permite la acumulación de la 5-HT contra un gradiente de concentración. Un mecanismo de captación de gran afinidad como el de las plaquetas, está también presente en las terminaciones nerviosas triptaminérgicas, permitiéndoles así recapturar el transmisor liberado. Estos mecanismos de captación son semejantes a los de recaptación de las catecolaminas por neuronas adrenergicas y dopaminérgicas.

FUNCIONES.- Una función importante de la 5-HT es servir como transmisor químico para las neuronas encefálicas llamadas "triptaminérgicas o serotoninérgicas". Además la 5-HT es un precursor de la hormona pineal melatonina.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

9

Dentro del Sistema Nervioso Central los cuerpos celulares de las neuronas que contienen 5-HT están ubicados casi exclusivamente en los núcleos medianos del tallo encefálico, desde los cuales se proyectan los axones a otras partes del tallo, a la médula espinal y al prosencefalo. En todas las sinapsis donde la 5-HT ha estado implicada como transmisor, su efecto sobre la célula postsináptica parece ser inhibitorio, también inhibe las neuronas triptaminérgicas de donde se libera por medio de los autorreceptores.

METABOLISMO. La 5-HT sufre desaminación oxidativa por la mono-amino-oxidasa (MAO) para formar 5-hidroxiacetaldehído, rápidamente degradado, en especial por mayor oxidación de ácido 5-hidroxiacético (5-HIAA) por la aldehído-dehidrogenasa, pero también en pequeña medida por reducción por la alcohol-dehidrogenasa a 5-hidroxitriptofol (5-HTOL). Las tres enzimas están presentes en el hígado y en diversos tejidos que contienen 5-HT incluso en el cerebro. El principal metabolito, el 5-HIAA se excreta en la orina junto con cantidades mucho menores de 5-HTOL, principalmente como glucoronido o sulfato. De 2 a 10 mg. de 5-HIAA se excretan diariamente en el adulto normal a consecuencia del metabolismo de la 5-HT endógena.

DOPAMINA Y NOREPINEFRINA

DOPAMINA.- Aunque originalmente considerada solo como un precursor de la norepinefrina, análisis de diferentes regiones del Sistema Nervioso Central revelaron que las distribuciones de la dopamina y de la norepinefrina eran marcadamente diferentes.

En realidad, más de la mitad del contenido de las catecolaminas del S.N.C. es dopamina y cantidades muy altas se encuentran en los ganglios basales (especialmente en el núcleo caudado), el núcleo auditivo, el tubérculo olfatorio, el núcleo central de la amígdala, la eminencia media y campos restringidos de la corteza frontal.

Existen tres clases morfológicas principales de neuronas dopamínicas: 1.- Neuronas Ultracortas dentro de las células amacrinicas de la retina y de las células periglomerulares del bulbo olfatorio; 2.- Neuronas de longitud intermedia dentro del hipotálamo anterior tubero basal, que inervan la eminencia media y lóbulo intermedio de la hipófisis, neuronas incertohipotálamicas que unen al hipotálamo posterior con los núcleos septales laterales y pequeñas series de neuronas dentro del perímetro del núcleo motor dorsal del vago, el núcleo del haz solitario y la sustancia gris periacueductal; 3.- Largas proyecciones entre los principales núcleos que contienen dopamina en la sustancia negra y el tegmentum ventral y sus efectores en el núcleo estriado, las zonas límbicas de la corteza cerebral y otras regiones importantes del sistema límbico excepto el hipocampo. A nivel celular, la naturaleza de las acciones siguen discutiéndose. Sin embargo, la mayoría de los estudios iontoforéticos indica que la inhibición es la acción predominante.

NOREPINEFRINA.- Cantidades relativamente grandes de noradrenalina aparecen dentro del hipotálamo y en ciertas zonas del sistema límbico, como el núcleo central de la amígdala y la circunvolución dentada del hipocampo, pero esta catecolamina también está presente en cantidades significativas pero menores en casi todas las regiones del encéfalo. Estudios con mapas detallados indican que casi todas las neuronas noradrenergicas surgen en el locus ceruleus de la protuberancia o en neuronas de la porción tegmental lateral de la formación reticular. Desde estas neuronas, múltiples cilindro- ejes ramificados inervan células efectoras específicas en gran número de campos corticales, subcorticales y espinomédulares.

El examen de los efectos de la aplicación iontoforética de la noreadrenalina y de la estimulación del locus ceruleus indica que el efecto agudo predominante es inhibitorio. Este efecto es mediado por receptores beta-adrenergicos y produce hiperpolarización de la membrana postsináptica, acompañada de un aumento de la resistencia pasiva de la membrana. En algunas regiones del encéfalo los efectos de la noradrenalina pueden involucrar receptores alfa y beta adrenergicos.

BIOSINTESIS DE DOPAMINA Y NORADRENALINA.- El primer paso del ciclo biosintético, la conversión de tirosina a dopa, es la reacción limitante de la velocidad. La reacción es catalizada por la tirosina hidroxilasa, una enzima que únicamente se halla en los tejidos neuroectodérmico. La tirosina hidroxilasa es inhibida por diferentes catecolaminas que pueden actuar como un control regulador de retroalimentación negativa tubular sobre su propia síntesis. La dopa es convertida a dopamina por la descarboxilasa de aminoácidos 1-aromáticos y de allí por la dopamina beta hidroxilasa a noradrenalina.

METABOLISMO.- La noradrenalina y la dopamina liberada siguen varios caminos; el primero y más importante involucra un proceso de recaptación dentro de la neurona noradrenergica y dopamínergica, mediante una bomba dependiente de energía, mucha de la noradrenalina y dopamina que regresa a la célula es reusada.

La noradrenalina que queda en la circulación es metabolizada por la catecol-o-metiltransferasa (COMT) a normetanefrina, la cual es convertida a ácido vanilmandélico (VMA) mediante la acción de la mono-amino-oxidasa (MAO). Finalmente algo de noradrenalina es convertida intraneuronamente a ácido 3, 4-dihidroxi mandélico por mediación de la MAO y posteriormente a ácido vanil mandélico mediante la COMT.

LA KETAMINA AGONISTA DE LOS RECEPTORES OPIÁCEOS

En los últimos cinco años se han realizado una serie de estudios los cuales han demostrado que la Ketamina interactúa con receptores opiáceos como un agonista tanto a nivel del Sistema Nervioso Central, como a nivel de la médula espinal, más sin embargo, algunos autores han referido que para que la Ketamina interactue con receptores opiáceos se necesitan administrar grandes concentraciones de tal fármaco.

Bouchal y Smith (1982) han refutado esto, demostrando concluyentemente que dosis analgésicas de ketamina son suficientes para interactuar con receptores opiáceos a nivel de Sistema Nervioso Central. Dos estudios de estos autores confirman esto: El primero es el que realizaron mediante la administración conjunta de naloxona (1 mg x Kg de peso) y Ketamina (80 mg. x Kg i.P intraperitoneal) a ratas; después de quince minutos (tiempo en que la naloxona y la ketamina alcanzan su efecto máximo y por lo tanto una mayor concentración en los tejidos del S.N.C.) se decapitaron a las ratas y se realizaron disecciones del S.N.C y de la médula espinal, concluyéndose que la ketamina fue capaz de unirse a los receptores desplazando a la naloxona de los mismos. El segundo estudio realizado (1982) demostró que la ketamina fue capaz de desplazar de tejidos cerebrales de ratas a un grupo de opiáceos marcados con radionucleótidos, los opiáceos administrados se unen específicamente a un receptor; así tenemos que la H-dihidromorfina se unió a los receptores mu, la 3 H-Etilceticlazocina a los kappas y la 3_H-n-alinormetazocina a los receptores sigma. En virtud de que la ketamina desplazó a todos los opiáceos administrados de sus diferentes receptores se concluye que la ketamina interactúa con varios tipos de receptores sin que tuviera preferencia por algún tipo específico, sin embargo la ketamina mostró actuar cualitativamente similar a la 3-H-n-alinormetazocina sobre los receptores sigma. Debido a que este opiáceo al actuar específicamente sobre los receptores sigma produce alucinaciones y como la ketamina actuó cualitativamente similar, esta unión de la ketamina a tales receptores puede ser uno de los múltiples mecanismos por los cuales esta droga produce reacciones disforicas.

LA KETAMINA INHIBE LA RECAPTACIÓN DE NEUROTRANSMISORES

Azzaro y Smith demostraron (1979) que la ketamina inhibía la recaptación de serotonina (5-hidroxitriptamina) de las neuronas presinápticas de preparaciones de tejido cerebral de ratas.

El principal mecanismo por el cual la ketamina inhibe la recaptación de serotonina es por que esta fenciclidina se une a los acarreadores encargados de regresar la serotonina de la hendidura sináptica hacia la neurona presináptica; siendo este el principal mecanismo por el cual la serotonina liberada es inactivada.

La inhibición en la recaptación de la serotonina trae como consecuencia una disminución en su biosíntesis. Esta reducción parece ser un mecanismo compensador, ya que al haber una inhibición en la recaptación de 5-HT por las neuronas presinápticas, va ha producirse una mayor concentración de este neurotransmisor en la hendidura sináptica, siendo estas concentraciones aumentadas las que van a estimular a receptores presinápticos (llamados autorreceptores) o a receptores postsinápticos los cuales pueden activar una vía de retroalimentación negativa y disminuir la biosíntesis de serotonina (Cerrito y Raither 1979).

Este mecanismo de inhibición de la biosíntesis de la serotonina mediante la ketamina es indirecto; ya que se ha demostrado que esta fenciclidina no afecta directamente la síntesis de 5-HT mediante la inhibición de alguna de las enzimas involucradas en su síntesis, tampoco afecta a los receptores triptaminérgicos (Martin 1982) y no induce la liberación de 5-HT in vivo.

Martin y Cols (1982) reportaron que los inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT como la imipramina y la fluoxantina redujeron la síntesis de 5-HT en todas las regiones del cerebro estudiadas, incluyendo el hipocampo y el hipotálamo. La explicación a la diferencia entre la ketamina y los inhibidores selectivos de la recaptación de la 5-HT, sobre la síntesis de la misma en determinadas regiones del cerebro, es que la ketamina no es muy selectiva para inhibir la recaptación de 5-HT en todas las regiones del cerebro; ya que esta fenciclidina además de afectar al sistema serotoninérgico, afecta simultáneamente a otros sistemas de neurotransmisión como son: el norepinefrínico y dopaminérgico.

En apoyo a lo anterior Coyle (1969) e Iverson (1971) demostraron que existe un mecanismo de recaptación neuronal similar al de la 5-HT para otros neurotransmisores del Sistema Nervioso central como son la dopamina y norepinefrina; y al igual que para la serotonina este mecanismo de recaptación se encarga de disminuir las concentraciones de tales neurotransmisores de la hendidura sináptica. Posterior a esto Azzaro y Smith (1976) demostraron que la ketamina también era capaz de inhibir la recaptación de dopamina y norepinefrina con lo cual se aumenta las concentraciones de estos neurotransmisores a nivel de la hendidura sináptica y por lo tanto la transmisión postsináptica se ve incrementada.

La gran diferencia encontrada entre la inhibición de la recaptación de la serotonina y los otros neurotransmisores mediante la ketamina, es que esta fenciclidina ha mostrado ser cuatro veces más potente para inhibir la recaptación de serotonina que de dopamina y norepinefrina.

INTERACCIÓN DE LA KETAMINA CON LA VÍA RAFFLE MAGNUS - MÉDULA ESPINAL Y OTROS SISTEMAS EN LA PRODUCCIÓN DE ANALGESIA

Como anteriormente se ha referido, el cerebro posee un mecanismo productor de analgesia el cual es mediado por sustancias endógenas parecidas a la morfina (Endorfinas). En una variedad de mamíferos, incluyendo al hombre, la analgesia puede ser producida por estimulación de varias regiones subcorticales incluyendo el hipotálamo, cuerpo estriado y sustancia gris periacueducto ventricular. Algunos de estos sitios contienen significativas concentraciones de receptores opiáceos y endorfinas. Uno de los sitios más completamente estudiado es LA SUBSTANCIA GRIS PERIACUEDUCTAL DEL MESCENCÉFALO.

La microinyección de agentes opiáceos dentro de esta región produce una poderosa analgesia y la inyección del antagonista de los opiáceos naloxona, bloquea esta acción. Estas observaciones indican que la analgesia producida por la administración sistémica de agonistas de los receptores opiáceos es parcialmente mediada por una acción directa a través de la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo.

Hay evidencias que sugieren que este sistema de analgesia intrínseca requiere una vía descendente a los cordones de la médula espinal para ejercer una mayor acción. En relación a esto existen estudios que refieren que la acción de los agonistas de los receptores opiáceos a niveles espinales, depende de influencias del tallo cerebral sobre la médula espinal; así tenemos que la estimulación de la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo al producir analgesia, también produce inhibición de interneuronas del asta dorsal de la médula espinal, las cuales constituyen las vías por las que se transmite cierto tipo de dolor.

Aunque la analgesia producida por estimulación eléctrica de la sustancia gris periacueductal o por administración sistémica de opiáceos, depende también de conexiones del tallo cerebral a los cordones espinales; estas conexiones en la rata se encuentran muy dispersas, y en el gato no han sido observadas; por lo que se cree que los efectos del mesencéfalo sobre los cordones espinales requiere de una vía intermedia, aumenta la posibilidad de que la vía mesencefálica-espinal sea serotoninérgica. El hecho de que mucha de la serotonina espinal proviene de neuronas de LOS NÚCLEOS DE RAFFLE MAGNUS (conjunto de neuronas serotoninérgicas agrupadas en núcleos situados en la línea media de la protuberancia y tallo encefálico superior) promovieron a realizar una serie de estudios del papel de los núcleos del Rafe Magnus y de la analgesia producida tanto por estimulación eléctrica de la sustancia gris periacueductal como por la administración de opiáceos exógenos. Así se ha visto que las lesiones de los núcleos del Rafe Magnus bloquean la analgesia producida por la administración de opiáceos y que la estimulación eléctrica de estos núcleos produce una potente analgesia que es revertida por el antagonista de los receptores opiáceos naloxona.

Se ha demostrado que existen proyecciones específicas y directas desde los núcleos del Rafe Magnus a los funículos dorso laterales y de estos a las neuronas del asta dorsal de la médula espinal las cuales se encargan de conducir sensibilidad nociocéptica.

La estimulación eléctrica de los núcleos del Rafe Magnus inhibe las neuronas del asta dorsal por vía de los funículos dorso laterales. Es por eso que la analgesia producida por estimulación eléctrica o por inyección de opiáceos en la sustancia gris periacueductal es aparentemente coadyuvada por proyecciones de los núcleos del Rafe Magnus a los cordones espinales.

El hecho de que Bouchal y Smith (1982) hayan demostrado que la ketamina interactúa como un agonista de los receptores opiáceos tanto a nivel del Sistema Nervioso Central, como a nivel de la médula espinal; sugiere que el mecanismo descrito anteriormente sea el mismo por el cual la ketamina produce sus efectos analgésicos. Otros estudios que apoyan esto son los realizados por Azzaro y Smith (1979) los cuales demostraron que la ketamina inhibe la recaptación de serotonina de las neuronas presinápticas. En virtud de que la mayor cantidad de neuronas serotoninérgicas se encuentran confinadas en los núcleos del Rafe Magnus; se supone que es en estos sitios donde la ketamina produce sus mayores efectos sobre la concentración de 5-HT en la hendidura sináptica y una transmisión serotoninérgica más potente, lo que producirá una mayor inhibición sobre las astas dorsales de la médula espinal.

DEMOSTRACIÓN QUE LOS SISTEMAS NEURONALES OPIÁCEOS Y MONOAMINERGICOS ESTÁN INVOLUCRADOS EN LA ANALGESIA DE LA KETAMINA

La eficacia de los antagonistas de los receptores opiáceos, serotoninérgicos y norepinefrínicos de bloquear la analgesia de la ketamina sugiere que estos neurotransmisores están involucrados en el mecanismo antinocioceptivo de la droga.

Los sistemas neuronales que contienen esos neurotransmisores han sido igualmente implicados en los mecanismos analgésicos de la morfina. Sin embargo datos obtenidos parecen demostrar diferencias entre la analgesia de ketamina y morfina. Pues ya que existen diferencias en la eficacia de los antagonistas contra el efecto analgésico de ambas drogas; así tenemos que con la naloxona hay más eficacia contra la analgesia de la morfina, la metisergida (antagonista de los receptores serotoninérgicos) ha mostrado una eficacia mayor contra la analgesia de la ketamina; y la fentolamina (antagonista de los receptores alfaadrenérgicos) ha sido considerablemente más efectiva contra la analgesia de la ketamina.

Una explicación sobre esas diferencias es que a pesar de que morfina y ketamina inhiben la recaptación de monoaminas la ketamina lo realiza en una mayor magnitud además de que esta fenciclidina tiene una acción agonista sobre los receptores opiáceos, aunque de una manera más débil que como lo realiza la morfina sobre estos receptores.

De esta forma tanto ketamina como morfina interactúan sobre receptores opiáceos supraespinales y van a incrementar la actividad de los nervios antinocioceptivos serotoninérgicos, dopaminérgicos y norepinefrínicos mediante la inhibición en la recaptación.

Además existen evidencias de que la ketamina tiene interacción con un sistema neuronal monoaminérgico supraespinal que contribuye en el procesamiento de la integración del dolor. En lo que respecta a esto se ha demostrado que estas influencias pueden ser antianalgésicas con respecto al procesamiento del estímulo doloroso. Por ejemplo la potenciación de tono noradrenérgico en el cerebro por la administración de norepinefrina, ha demostrado disminuir el efecto analgésico de la morfina. La ketamina por el efecto de inhibir la recaptación de la norepinefrina, puede simular estos efectos. En apoyo a esto la depleción de norepinefrina en ratas normales incrementa la potencia analgésica de la ketamina.

Por lo anteriormente referido se cree que existe un posible foco neuroanatómico relacionado con la acción antianalgésica de la ketamina, el cual es de tipo norepinefrínico y tiene una acción inhibitoria sobre los núcleos del Rafe Magnus, cuyos cuerpos celulares son serotoninérgicos y tienen una función antinocioceptiva. De esta forma la ketamina puede normalmente tener una influencia inhibitoria sobre los núcleos del Rafe Magnus la cual es suprimida por la depleción de norepinefrina.

EFFECTOS DE METISERGIDA, FENTOLAMINA Y NALOXONA SOBRE LA ANALGESIA DE KETAMINA Y MORFINA

La capacidad de los antagonistas de los receptores serotoninérgicos, noradrenérgicos y opiáceos para alterar el efecto de dosis equianalgésicas de ketamina y morfina fue determinado.

Una dosis de 10 mg/kg, I.P. (intraperitoneal) de ketamina produjo 66 % de analgesia a los 5 minutos postinyección. Una dosis de 4 mg/kg, I.P. de morfina produjo el mismo grado de analgesia a los 30 minutos postinyección. El efecto de cada antagonista fue determinado en los mismos tiempos. Cada antagonista fue capaz de reducir los efectos analgésicos de ambas drogas en un patrón dosis dependiente. Cuando estas dosis de inhibición se analizaron se observó que el antagonista de los receptores opiáceos naloxona fue 25 veces más efectivo para inhibir la analgesia de la morfina, que la analgesia de la ketamina.

La metisergida fue 4 veces más potente para inhibir el efecto analgésico de la ketamina en relación a la de la morfina.

EFFECTOS DE LA DEPLECIÓN DE MONOAMINAS SOBRE LA ANALGESIA DE KETAMINA Y MORFINA

El efecto de dosis equianalgesicas de ketamina (160 mg./kg. I.P) y morfina (4 mg./kg. I.P) en ratas después de la depleción de monoaminas también fue determinado. El pretratamiento con el inhibidor de la hidroxilasa del triptofano para clorofenilalanina (PCPA) (300 mg./kg. I.P 48 horas previos a la prueba) inhibió completamente la analgesia de la morfina y de la ketamina.

El pretratamiento con el inhibidor de la dopamina beta-hidroxilasa FLA-63 (25 mg./kg. I.P 6 horas previas a la prueba) fue usado para investigar el papel de la norepinefrina en la analgesia de ketamina y morfina.

En contraste a los resultados obtenidos cuando los receptores adrenergicos fueron bloqueados con fentolamina, la depleción de norepinefrina causó sólo una ligera y no significativa reducción en el efecto analgésico de la morfina, mientras que elevó significativamente la respuesta analgésica de la ketamina.

Esto último apoya lo referido anteriormente.

CONCLUSIONES

La ketamina produce sus efectos analgésicos ocupando receptores opiáceos e interactuando con los sistemas serotoninérgicos, dopaminérgicos y norepinefrínico. A pesar de que produce hipnosis y analgesia en forma simultánea tiene múltiples efectos colaterales sobre el sistema cardiovascular, respiratorio y Sistema Nervioso Central, lo que limita mucho su uso.

Muchos anestesiólogos piensan que esta droga al aumentar la tensión arterial debe ser utilizada en pacientes graves, principalmente en estado de choque; desafortunadamente al usar esta droga en esos pacientes lo único que sucede es que se incrementa el consumo de oxígeno a nivel del miocardio por aumento de la frecuencia cardíaca y de la postcarga (resistencias periféricas) sin mejorar en lo absoluto la perfusión tisular, a pesar de que el paciente tenga una tensión arterial adecuada; además de esto a nivel pulmonar hay un incremento de los shunts y de las resistencias vasculares, características por las cuales ni en los pacientes en estado crítico debe usarse este anestésico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Mc Grath JC, Mackenzie JE, Millar RA: Effects of Ketamine on central sympathetic discharge and the baroreceptor reflex during mechanical ventilation. *Br.J Anaesth* 47: 1141 - 1147, 1975.
- 2.- Dowdy EG, Kaya K : Studies of the mechanism of cardiovascular responses to C1 - 581. *Anesthesiology* 20 : 913-943, 1968.
- 3.- Anis NA, Berry SC, Burton NP, Lodge D: The dissociative anaesthetics; Ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurons by N- methyl - aspartate. *Br. J pharmacol* 79: 565-575, 1983.
- 4.- Watkins JC, Evans RH: Excitatory aminoacid transmitters. *Annu Rev. Pharmacol Toxicol* 21: 165 - 204, 1981.
- 5.- Olverman HJ, Jones AW, Watkins JC: L - glutamate has higher affinity than other aminoacids for (H) - D - AP5 binding sites in rat brain membranes. *Nature* 307: 460 - 462, 1984.
- 6.- Salt TE: Mediation of thalamic sensory input by both NMDA receptors and non _ NMDA receptors. *Nature* 263: 263 - 265, 1986.
- 7.- Talman WT, Perrone MH, Reis DJ: Evidence for L - glutamate as the neurotransmitter of baroreceptor afferent nerve fibers. *Science* 209: 813 -815, 1980.
- 8.- Granata AR, Ruggiero DA, Park DH, Joh TH, Reis DJ: Brain stem area with C1 epinephrine neurons mediates baroreflex vaso depressor responses. *Am J Physiol* 248: H 547 - H 567, 1985.
- 9.- White PF, Way WL, Trevor AJ: Ketamine its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 56: 119 - 136, 1982.
- 10.- Slogoff S, Allen GW: The role of baroreceptors in the cardiovascular response to ketamine. *Anesth Analg* 53: 704 - 707, 1974.
- 11.- Ross CA, Ruggiero DA, Reis DJ: Projections from the nucleus solitarii to the rostral ventrolateral medulla. *J Comp Neurol* 242: 511 - 534, 1985.
- 12.- Talman WT, Perrone MH, Reis DJ: acute hipertension after the local injection of Kalnic acid into the nucleus tractus solitarii of rats. *Circ Res* 48: 292 - 298, 1981.
- 13.- Scherer - Singler U- Vincent SR, Kimura H, Mc Geer EG: Demonstration of a unique population of neurons with NADPH- diaphorase histochemis try. *J. Neurosci Methods* 9: 229 - 234, 1983.