

Ketamina, una Antigua Droga que Renace ante el Dolor. Parte II

Ketamine, an Old Drug Coming Back for Pain Management. Part II

Larrea Aguilar, María Belén (1-2)

Resumen

Esta segunda parte trata el tema de la hiperalgesia, siguiendo el modelo de la hiperalgesia postoperatoria.

Se sabe que a pesar del conocimiento de la neurofisiología del dolor, sigue teniendo una alta incidencia de dolor postoperatorio, dolor crónico postoperatorio y dolor crónico postraumático.

En todas estas situaciones, la nocicepción del dolor está aumentada, dada principalmente por la presencia de hiperalgesia. Se sabe que su diagnóstico es difícil, pero es necesario sospecharla para tratarla precozmente y evitar las repercusiones negativas en el individuo.

En la hiperalgesia existe activación de los receptores NMDA, se postula que al ser bloqueado por la ketamina, principal antagonista de estos receptores, se tendría menor hiperalgesia y, por ende, menor dolor.

Palabras claves:

Ketamina, Ketalar, Antagonista N-metil-D-aspartato (NMDA), analgésicos, farmacocinética, farmacología, hiperalgesia postoperatoria, dolor postoperatorio, hiperalgesia, tolerancia opioides.

Abstracts

This second part addresses hyperalgesia following the postoperative hyperalgesia model.

It is well known that in spite of the wide knowledge regarding pain neurophysiology, it still has a great impact on postoperative pain, postoperative chronic pain and post traumatic chronic pain. In all those situations, pain nociception is increased mainly due to the presence of hyperalgesia. Diagnosing it is difficult, however, one should suspect it so to start treatment at an early stage and avoid negative consequences for patients. Hyperalgesia is present in NMDA receptors which, as some think, if blocked by Ketamine, the main antagonist of these receptors, hyperalgesia will be lessened, hence pain reduced.

Key words:

Ketamine, Ketalar, N-metil-D-aspartato (NMDA) Antagonist, pain killer, pharmacokinetics, hyperalgesia pharmacology, postoperative, hyperalgesia, tolerance to opioids.

Introducción

En la II parte de la revisión de ketamina, trataremos un tema que no siempre es bien comprendido: me refiero a la hiperalgesia, conocida también como dolor persistente (1).

Tanto el dolor postoperatorio (2) como el postraumático, continúan teniendo una alta incidencia, a pesar de los avances en el conocimiento del dolor:

- Dolin (2002) presenta un metaanálisis en que revisa 20.000 pacientes, concluyendo que el 41% de ellos presentan dolor postoperatorio moderado a severo (3).
- Apfebaun (2005) muestra que el 80% de los pacientes sufren de dolor postoperatorio y, de éstos, 11% severo (4).
- Perkins (2000) observa que, aproximadamente, el 50% de los pacientes operados de toracotomía, mastectomía o amputaciones presentan dolor crónico a los 12 meses luego de la cirugía (5).
- Rivara (2008) revisa 3.047 pacientes de trauma mayor, que muestran persistencia del dolor en el 62,7% de los casos a los 12 meses posterior al accidente (6).



En estas revisiones existe un fenómeno común: el aumento de la nocicepción y del dolor, asociado al fenómeno de hiperalgesia, definida como el aumento de la percepción del dolor. Puede ser primaria si se presenta en el área lesionada, implicando fenómenos centrales y periféricos, o secundaria en zonas perilesionales y con alteraciones exclusivamente centrales (2). El diagnóstico clínico de hiperalgesia es difícil, pero si no

(1) Servicio de Anestesiología

(2) Medicina del Dolor

se sospecha, no se reconoce, no se trata y el dolor continua. Debemos, dentro de lo posible, comparar curva de estímulos y respuestas al dolor (lo ideal es tener una curva previa y otra a la aplicación del estímulo) (2).

En determinados cuadros que son intensamente dolorosos, debemos sospechar la hiperalgesia para tratarla precozmente y evitar sus repercusiones negativas en nuestros pacientes.

Causas de hiperalgesia

En este ambiente postoperatorio y de trauma, las causas principales asociadas a hiperalgesia son la sensibilización del sistema nervioso y la inducción de hiperalgesia secundaria a drogas, principalmente por opioides intraoperatorios (2). En ambos mecanismos están implicados cambios moleculares a nivel neuronal, donde está implicado el glutamato y sus receptores, principalmente el N-metil-D-aspartato.

La activación de la nocicepción se manifiesta como consecuencia del trauma de los tejidos y de los nervios.

La hiperalgesia se asocia a varios mecanismos:

- Activación del sistema glutaminérgico, vía receptores N-metil-D-aspartato, acoplado el sistema de receptores opioides y al sistema encefalinérgico.
- Liberación de dinorfinas espinales que son sustancias hiperalgésicas.
- Activación del sistema de facilitación descendente espinal, mediada por vía opioide sensible.



Base molecular de la hiperalgesia

Aunque la base molecular precisa del desarrollo de la hiperalgesia no está totalmente aclarada, se sabe por modelos preclínicos que los estímulos dolorosos repetidos, intensos y prolongados en el tiempo, producen la activación de los receptores NMDA (7).

- Estos receptores NMDA son un eficiente canal de calcio, que al ser estimulado por el glutamato, en presencia de glicina libera su ion magnesio que bloquea normalmente estos receptores, permitiendo la entrada de calcio a la segunda neurona y dejándola capacitada para responder y transmitir el dolor.
- Si el estímulo doloroso continúa, aumenta el ingreso de calcio a la segunda neurona, transformándola en una neurona hiperexcitada o hiperalgéica.
- En esta situación, los receptores opioides, encargados

en parte de los sistemas inhibitorios del dolor son activados tanto por los opioides endógenos como por los exógenos que, al activarse, bloquean a los NMDA y, por tanto, disminuye la capacidad de excitabilidad neuronal, disminuyendo la entrada de calcio.

- Pero con la entrada de calcio a la neurona a través de los receptores NMDA, se produce también la liberación desde las mitocondrias neuronales, sustancias como proteinkininas, fosfolipasas, calmodulinas, que van a producir fenómenos de internalización y destrucción de los receptores opioides, disminuyendo su acción y favoreciendo el sistema excitatorio del dolor, representado principalmente por los NMDA, perpetuando así la hiperalgesia.

Está claro que la hiperalgesia produce deterioro del outcome postoperatorio y sobre todo asociado con el outcome del dolor crónico, que falta mayor estudio del tema.

Ketamina antihiperalgésica; estudios recientes

El avance preclínico y las evidencias sugieren el importante rol en la modulación del dolor de los antagonistas NMDA. Estos agentes son potentes antihiperalgésicos, tanto en animales como en humanos, potenciando la capacidad analgésica de los opioides y previenen el desarrollo de la tolerancia por opioides. La ketamina es el antagonista NMDA más efectivo y más estudiado (8).

En varios tipos de cirugías, tales como toracotomía, mastectomía y amputaciones (5), como también en pacientes de trauma (6) es conocido el desarrollo de dolor persistente y crónico. La reducción de la sensibilidad central, como resultado de la administración de antagonistas de los receptores NMDA ha sido asociada con la prevención del dolor persistente en animales (8).

- De Cock y Lavad'homme (2001) demostraron que la reducción del dolor agudo con administración de dosis subanestésicas de ketamina, disminuye el dolor entre 3 a 6 meses después de la cirugía (9).
- Guinard (2002) demostró que el uso de ketamina disminuye la hiperalgesia, reduciendo el consumo de remifentanil intraoperatorio y el consumo morfina postoperatoria (10).
- Simonnet (2003) muestra que la ketamina inhibe la hiperalgesia a corto y largo plazo (11).
- Joly (2005), usando infusiones de ketamina a dosis subanestésicas, demostró que suprime la hiperalgesia postoperatoria, después de altas dosis de remifentanil intraoperatoria (12).
- Wilson (2008), en un interesante estudio (13) randomizado en pacientes amputados, demostró que el grupo que recibía ketamina por vía peridural no presentó diferencia en el dolor postoperatorio, pero sí en la presencia de dolor fantasma.
- Bell (2006) presenta un metaanálisis de dosis subanestésicas de ketamina postoperatoria, donde muestra que mejora el dolor postoperatorio, reduciendo el consumo de opioides en 30%, sin disminución de las reacciones adversas, excepto náuseas y/o vómitos (14).

En pacientes que requieren grandes cantidades de opioides o cuando existe la presencia de algún grado de tolerancia a éstos, pareciera que en estos casos la ketamina tendría más utilidad (15, 16, 17).

Aunque no existen evidencias clínicas, se hipotetiza que el aumento de opioides para el tratamiento del dolor severo pueda

inducir hiperalgesia por opioides, que sería disminuida por el uso de ketamina.

La reducción de la sensibilización central como resultado de la administración de ketamina está asociada a la disminución del dolor persistente.

En resumen, existen evidencias que muestran que la administración perioperatoria de bajas dosis de ketamina puede modular la hiperalgesia y mejorar la tolerancia por opioides. Esto es consistente con la teoría de que los antagonistas NMDA modulan cambios en la antinocicepción y pronocicepción. Sin embargo, la significancia clínica de estos beneficios necesita mayores estudios.

Conclusiones

Los dolores intensos, repetitivos y prolongados en el tiempo producen cambios neurofisiológicos en el sistema nervioso central, produciendo hiperalgesia, que se manifiesta en nuestros pacientes como el aumento de la percepción del dolor. Si la hiperalgesia persiste, esto se asocia a mayor dolor crónico postquirúrgico.

Su diagnóstico clínico es difícil, por eso es importante siempre sospecharla para tratarla precozmente.

El uso de ketamina en dosis subanestésicas ha demostrado que tiene una potente acción antihiperálgica.

Correspondencia

Dra. Belén Larrea Aguilar
Ramón Carnicer 185, Providencia
Santiago - Chile
Correo electrónico: belenlarrea2003@yahoo.com

Referencias Bibliográficas

1. Larrea B. Miranda J. Ketamina, una antigua droga que renace ante el dolor. Parte I. Revista El Dolor. 2008; 50: 36-43
2. Wilder-Smith O. Postoperative hyperalgesia. Anesthesiol 2006;104:601-607
3. Dolin SJ. Effectiveness of acute postoperative painmanagement: I Evidence from published data. British J Anaesth 2002;89:409-423
4. Apfellaum JL. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanagement. Anesth Analg 2003; 97:534-540
5. Perkins FM . Chronic pain as outcome of surgery: a review of predictive factors. Anesthesiol 2000;93:1123-1240
6. Rivara F. Prevalence of pain in patients 1 year after major trauma. Arch Surg 2008;143:282-287
7. Chu L Angst M. Clin J Pain 2008;6:479-496
8. Suzuki M. Role of N-methyl- D-. aspartate receptor antagonism in postoperative pain management. Curr Opin Anaesthesiol 2009; 22:618-622
9. De Cock y Lavad´homme. "Balanced analgesia" in perioperative period: is there a place for ketamine? Pin 2001;92:373-378
10. Guignard B. Supplementing desflurane-remifentanyl anesthesia with small-dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. Anesth Analg 2002; 95:103-108
11. Simmonet G. Opioid-induced hyperalgesia: abnormal or normal pain? Neuroreport 2003;14:1-7

12. Joly V. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and prevention with small-dose ketamine. Anesthesiol 2005;103:147-155

13. Wilson JA. A randomized double blind trial of the effect of preemptive epidural ketamine on persistent pain after lower limb amputation. Pain 2008; 135:108-118

14. Bell RF. Perioperative ketamine for acute postoperative pain: a quantitative and qualitative systemic review(Cochrane review) Acta Scand 2005;49:1405-28

15. De Kock M. Balanced analgesia; in the perioperative period: is place for ketamine? Pain 2001;92:373-380

16. Weinbroum AA. A single small dose of postoperative ketamine provides rapid and sustained improvement in morphine analgesia in the presence of morphine.resist pain. Anesth Analg 2001;96:789-795

17. Eilers H. The reversal of fentanyl-induced tolerance by administration of small dose ketamine. Anesth Analg 2001;93:213.214