

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE VETERINARIA

Departamento de Patología Animal II



**BLOQUEO SESAMOIDEO ABAXIAL CON KETAMINA
EN EL CABALLO**

**MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE
DOCTOR POR**

Jorge Mario Cruz Amaya

Bajo la dirección de los Doctores:

Javier López San Román
Martín Santos González

Madrid, 2003

ISBN: 84-669-2163-X



TESIS DOCTORAL

**BLOQUEO SESAMOIDEO ABAXIAL CON
KETAMINA EN EL CABALLO**

JORGE MARIO CRUZ AMAYA

DIRECTORES:

DR. JAVIER LÓPEZ SAN ROMÁN
DR. MARTÍN SANTOS GONZÁLEZ

FACULTAD DE VETERINARIA

U.C.M.

2003

D. FRANCISCO JAVIER LÓPEZ SAN ROMÁN, DOCTOR EN VETERINARIA Y PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA ANIMAL II DE LA FACULTAD DE VETERINARIA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID Y D. MARTÍN SANTOS GONZÁLEZ, DOCTOR EN VETERINARIA, TÉCNICO TITULADO SUPERIOR DEL SERVICIO DE CIRUGÍA EXPERIMENTAL DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO Y PROFESOR ASOCIADO DEL DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA ANIMAL II DE LA FACULTAD DE VETERINARIA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

Certifican:

Que D. Jorge Mario Cruz Amaya, licenciado en Veterinaria, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo experimental titulado **BLOQUEO SESAMOIDEO ABAXIAL CON KETAMINA EN EL CABALLO**, que ha sido desarrollado en el Hospital Clínico Veterinario de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid para optar al grado de Doctor en Veterinaria.

El trabajo reúne, a nuestro juicio, las condiciones de originalidad y rigor metodológico necesarias para que pueda ser sometido a su lectura y defensa ante la comisión correspondiente.

Madrid, a 17 de Mayo de 2003

Fdo. Dr. FJ. López SanRomán

Fdo. Dr. M. Santos González

Este estudio ha sido posible gracias al patrocinio del Departamento de Patología Animal II de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid.

Agradecimientos

Un trabajo de investigación es normalmente una tarea de equipo donde, cada persona, hace un aporte relacionado con la disciplina que domina. En esta investigación tuve la suerte de contar con un grupo de profesionales a los cuáles quiero dejar constancia de mi agradecimiento.

- Al Doctor Javier López San Román, por aportar mucho más que la idea original de este trabajo.
- Al Doctor Martín Santos González, por sus valiosos consejos en la planificación del proceso investigador.
- Al Doctor Francisco Tendillo, por su acertada sugerencia de incluir un grupo con adrenalina y su participación en la fabricación de la lámpara de luz concentrada.
- Al Capitán Agustín Tabanera por facilitarnos gran número de animales y concedernos un espacio en su apretada agenda.
- A los Doctores del Escuadrón de la Policía Nacional, Gloria y Silvestre, por cedernos sus caballos.
- A todo el personal de la Biblioteca y Hemeroteca de la Facultad de Veterinaria de la U.C.M., especialmente a Mar, Juan Carlos y Paloma.
- A la Doctora Marta Morales y al Doctor Rubén Mazzini, por ayudarme en tantísimos bloqueos.

Con todos ellos quiero compartir la alegría de concluir esta investigación.

Jorge

Índice

| | |
|-----------------------------------------------------------|-------------|
| ÍNDICE | <i>i</i> |
| ABREVIATURAS | <i>iii</i> |
| LISTA DE TABLAS | <i>iv</i> |
| LISTA DE FIGURAS | <i>v</i> |
| RESUMEN | <i>vi</i> |
| SUMMARY | <i>viii</i> |
| | |
| INTRODUCCIÓN | 1 |
| 1.1. FISIOLÓGÍA DE LA TRANSMISIÓN NERVIOSA | 2 |
| 1.2. FARMACOLOGÍA DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES | 5 |
| 1.2.1. Farmacodinamia y mecanismo de acción | 6 |
| 1.2.2. Farmacocinética | 9 |
| 1.2.3. Toxicidad | 10 |
| 1.3. POTENCIACIÓN DE LA ACCIÓN DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES | 13 |
| 1.4. FARMACOLOGÍA DE LA KETAMINA | 18 |
| 1.4.1. Farmacocinética | 18 |
| 1.4.2. Mecanismo de acción como anestésico general | 19 |
| 1.4.3. Mecanismo de acción como anestésico local | 22 |
| 1.4.4. Acciones farmacológicas | 23 |
| 1.4.5. Uso clínico en el caballo | 25 |
| 1.5. ANALGESIA REGIONAL DIAGNÓSTICA | 26 |
| 1.5.1. Inervación del miembro anterior del caballo | 27 |
| 1.5.2. Analgesia perineural | 29 |
| 1.5.3. Bloqueo sesamoideo abaxial | 31 |
| OBJETIVOS | 32 |
| MATERIAL Y MÉTODO | 33 |
| MATERIAL Y EQUIPAMIENTO | 33 |
| METODOLOGÍA | 35 |
| PROGRAMA EXPERIMENTAL | 37 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 39 |

| | |
|-------------------------------------|-----------|
| RESULTADOS | 40 |
| GRUPO 1: 50 mg/nervio | 43 |
| GRUPO 1: 100 mg/nervio | 44 |
| GRUPO 1: 150 mg/nervio | 45 |
| GRUPO 2: 50 mg/nervio + bicarbonato | 46 |
| GRUPO 3: 50 mg/nervio + adrenalina | 47 |
| DISCUSIÓN | 48 |
| CONCLUSIONES | 54 |
| BIBLIOGRAFÍA | 55 |
| ANEXO | 61 |

Abreviaturas

| | |
|--------------------------|------------------------------------------------------------|
| AIVT | Anestesia intravenosa total |
| AK | Ácido kainato |
| AMPA | Ácido alfa-amino 3 hidroxil 5 metil isoxazole 4 propinoico |
| B | Forma no ionizada (de la base) |
| BH⁺ | Forma ionizada (de la base) |
| B ≡ N⁺ | Forma catiónica (de la base) |
| B ≡ N | Base libre |
| Cm | Concentración anestésica mínima |
| EEG | Estudio electroencefalográfico |
| NMDA | N-metil-D-aspartato |
| PA | Potencial de acción |
| PIC | Presión intracraneal |
| SNC | Sistema nervioso central |

Lista de tablas

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabla 1.1 Clasificación de las fibras nerviosas de los mamíferos | 3 |
| Tabla 1.2 Efecto del pH en la disociación de bases | 7 |
| Tabla 1.3 Relación de las propiedades físico-químicas con la actividad anestésica local | 8 |
| Tabla 1.4 Orden de desaparición de las sensaciones producidas por anestésicos locales | 9 |
| Tabla 4.1 Comparación entre la duración media de los tiempos de retirada con ketamina (50 mg/nervio) y los tiempos de retirada del grupo control (suero fisiológico) y el valor basal | 43 |
| Tabla 4.2 Comparación entre la duración media de los tiempos de retirada con ketamina (100 mg/nervio) y los tiempos de retirada del grupo control (suero fisiológico) y el valor basal | 44 |
| Tabla 4.3 Comparación entre la duración media de los tiempos de retirada con ketamina (150 mg/nervio) y los tiempos de retirada del grupo control (suero fisiológico) y el valor basal | 45 |
| Tabla 4.4 Relación de los pH registrados en las distintas mezclas utilizadas | 41 |
| Tabla 4.5 Comparación entre la duración media de los tiempos de retirada con ketamina (50 mg/nervio más bicarbonato) y los tiempos de retirada del grupo control (suero fisiológico más bicarbonato) y el valor basal | 46 |
| Tabla 4.6 Comparación entre la duración media de los tiempos de retirada con ketamina (50 mg/nervio más adrenalina) y los tiempos de retirada del grupo control (suero fisiológico más adrenalina) y el valor basal | 47 |

Lista de figuras

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1.1 Inervación del plexo braquial | 27 |
| Figura 1.2 Inervación superficial de la región metacarpiana | 28 |
| Figura 1.3 Inervación profunda de la región metacarpiana | 28 |
| Figura 1.4 Nervios digitales palmares laterales y mediales | 29 |
| Figura 3.1 Lámpara de luz concentrada | 34 |
| Figura 3.2 Bloqueo del nervio digital palmar en la base del sesamoideo proximal (bloqueo sesamoideo abaxial). | 35 |
| Figura 3.3 Programa experimental | 37 |
| Figura 4.1 Comparación entre la duración media de los tiempos de retirada con ketamina (50 mg/nervio) y los tiempos de retirada del grupo control (suero fisiológico) y el valor basal | 43 |
| Figura 4.2 Comparación entre la duración media de los tiempos de retirada con ketamina (100 mg/nervio) y los tiempos de retirada del grupo control (suero fisiológico) y el valor basal | 44 |
| Figura 4.3 Comparación entre la duración media de los tiempos de retirada con ketamina (150 mg/nervio) y los tiempos de retirada del grupo control (suero fisiológico) y el valor basal | 45 |
| Figura 4.4 Relación entre la duración media del tiempo de retirada con las dosis de 50, 100 y 150 mg/nervio de ketamina en suero fisiológico. | 41 |
| Figura 4.5 Comparación entre la duración media de los tiempos de retirada con ketamina (50 mg/nervio más bicarbonato) y los tiempos de retirada del grupo control (suero fisiológico más bicarbonato) y el valor basal | 46 |
| Figura 4.6 Comparación entre la duración media de los tiempos de retirada con ketamina (50 mg/nervio más adrenalina) y los tiempos de retirada del grupo control (suero fisiológico más adrenalina) y el valor basal | 47 |
| Figura 4.7 Diferencias en los tiempos de retirada de los grupos 1 (ketamina 50 mg/nervio en suero fisiológico), 2 (ketamina 50 mg/nervio más bicarbonato) y 3 (ketamina 50 mg/nervio más adrenalina) | 42 |

Resumen

En este trabajo se ha evaluado la posibilidad que tiene la ketamina de actuar como analgésico local, utilizando el modelo experimental de la lámpara de luz concentrada como estímulo doloroso supramáximo.

En este modelo, el fármaco a evaluar se aplica sobre los nervios digitales palmares (bloqueo sesamoideo abaxial) y posteriormente, el estímulo nocivo, en la piel de la cuartilla. Antes de inducir el bloqueo se determinó el tiempo de retirada normal para un caballo sin analgesia al aplicarse el estímulo nocivo. Después del bloqueo, el estímulo fue aplicado a los dos minutos de haber sido inyectado el fármaco, luego, a los cinco minutos y, posteriormente, cada cinco minutos. Se utilizaron 72 caballos sanos de diferentes razas con una edad (media \pm desviación estándar) de 12 ± 4 años [rango: (7-18)] y un peso promedio de 490 ± 59 Kg. [rango (413-584)]. Se dividieron en 3 grupos que incluyeron: **Grupo 1:** En este grupo se aplicó ketamina disuelta en suero fisiológico. Se evaluaron 3 dosis: 50, 100 y 150 mg/nervio. **Grupo 2:** Se aplicó ketamina disuelta en suero fisiológico a la dosis de 50 mg/nervio y alcalinizada con 0,5 mEq de bicarbonato. **Grupo 3:** Se le aplicó ketamina disuelta en suero fisiológico a la dosis de 50 mg/nervio con adrenalina al 0,002%. A su vez,

para cada grupo se evaluó un control con suero fisiológico (grupo 1), suero fisiológico más bicarbonato 1M (grupo 2) y suero fisiológico más adrenalina (grupo 3). Los resultados fueron analizados utilizando un test de Shapiro-Wilk y un análisis de varianza (ANOVA) de 2 vías para medidas repetidas y un test de comparaciones múltiples de Fisher. El nivel de significación estadística se fijó en un valor de $P < 0.05$.

Se obtuvieron los siguientes resultados. En los grupos control no se observó analgesia en ningún caso. En el grupo 1, se observó significatividad estadística hasta el minuto 10 con las dosis de 50 y 100 mg/nervio y hasta el minuto 15 con la dosis de 150 mg/nervio. En el grupo n° 2 se observó significatividad estadística hasta el minuto 20. En el grupo n° 3, se observó significatividad hasta el minuto 60.

Se concluye que la ketamina disuelta en suero fisiológico puede inducir un bloque nervioso eficaz de corta duración (10 minutos) que puede prolongarse levemente si se alcaliniza la mezcla (20 minutos) ó intensamente (60 minutos) si se le agrega adrenalina. Se requieren más estudios para determinar si este fármaco puede usarse clínicamente como analgésico local.

Summary

The ketamine effect as local analgesic was evaluated, using the radiant heat lamp/hoof withdrawal model as a noxious thermal stimulus.

In this model, the drug to be evaluated is applied over the digital palmar nerves (abaxial sesamoidean block), and then, the harmful stimulus over the skin. Before the block was performed the hoof withdrawal reflex latency for each horse was determined. After the block was performed, local analgesic effects were determined using the heat lamp at 2 and 5 minutes after the injection and then every five minutes. 72 healthy horses of different age and breed were used in this study with an age (mean \pm standard deviation) of 12 ± 4 years (range 7-18) and a mean weight of 490 ± 59 kg (range 413-584). They were divided into three groups. **Group 1:** In this group ketamine was administered diluted in saline solution. Three doses were evaluated: 50, 100 and 150 mg per nerve. **Group 2:** 50 mg of ketamine diluted in saline solution and alkalinised with 0,5 mEq of sodium bicarbonate until a total volume of 5 ml. **Group 3:** 50 mg of ketamine diluted in saline solution and with adrenaline

0,002% until a total volume of 5 ml. At the same time a control was made for each group with saline solution (group 1) saline solution plus sodium bicarbonate 1M (group 2) and saline solution plus adrenaline (group 3). Data was analysed using a Shapiro-Wilk test and a two way ANOVA for repeated measures and a Fisher test for multiple comparisons. A $P < 0.05$ was determined as statistically significant.

The following results were obtained. In control groups, no analgesic effects were observed. In group 1, significant differences were observed until minute 10 with the doses 50 and 100 mg/nerve and until minute 15 with the dose of 150 mg/nerve. In group 2, significant differences were observed until minute 20. And in the group 3, significant differences was observed until minute 60.

As a conclusion we can say that ketamine diluted in saline solution can induce a short analgesic efficacy (10 minutes) that can be prolonged slightly if the mixture is alkalinised (20 minutes) or intensively (60 minutes) if adrenaline is added. More studies are required in order to determine if the drug can be used clinically as a local analgesic.

1

Introducción

Con algunas excepciones, el caballo es utilizado en casi todo el mundo con fines deportivos. Esta actividad es variable, pudiéndose encontrar desde animales destinados a paseos de placer hasta caballos de carreras, que son sometidos a ejercicios extremos. Con todo, las cojeras son la principal causa de descenso en su actividad, y además, el principal problema en esta especie.

Independientemente de los avances en diagnóstico por imagen, la analgesia regional continúa siendo la piedra angular en la aproximación clínica del caballo cojo y frecuentemente es la única forma de saber dónde se origina el dolor en un animal con claudicación (Sack, 1975; Hogan y Clifford, 1998; Taylor y Hillyer, 1999).

Esta técnica diagnóstica tiene su apoyo farmacológico en los anestésicos locales. Los usados actualmente incluyen la lidocaína, la mepivacaína y la bupivacaína. Los dos primeros suelen producir de una hora a hora y media de analgesia; mientras que la bupivacaína tiene un efecto de 3-4 horas.

Todos son de gran utilidad y ocupan un lugar importante en la práctica diaria del veterinario clínico.

La ketamina es un agente farmacológico con características especiales. Ha sido usado como anestésico general desde hace más de treinta años (Domino y col., 1965; Raeder y Stenseth, 2000). No obstante, el reciente descubrimiento de su actuación bloqueando los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) ha despertado gran interés en su uso como analgésico en dolores crónicos refractarios a los opiáceos (Bell, 1999; Hewitt, 2000).

Desde hace mucho tiempo se conocen las propiedades de la ketamina como analgésico local, con una potencia similar a la procaína y la lidocaína (Dowdy y col., 1973).

En 1974 los experimentos *in vitro* de Weber y col. hicieron pensar a este grupo de investigadores que el mecanismo de acción de la ketamina como analgésico local podría ser similar al de los anestésicos locales tradicionales, esto es, estabilizando la membrana axoplásmica a través del bloqueo

de los canales de sodio y potasio. Poco tiempo después Shrivastav (1977) confirmó esta hipótesis usando en sus experimentos sodio marcado con un material radioactivo.

Las propiedades analgésicas, sedantes e hipnóticas de la ketamina, y la facilidad que presenta el fármaco para absorberse por diferentes vías, han posibilitado su uso intravenoso, oral, nasal, rectal, e intramuscular (Reboso Morales y González Miranda, 1999). Como analgésico local ha sido estudiada la vía epidural en el periodo perioperatorio (Johnston y col., 1999; Marhofer y col., 2000, Granry y col., 2000), y también en la anestesia intravenosa regional (Durrani y col., 1989).

En medicina veterinaria y específicamente en la práctica equina, la ketamina se utiliza como agente inductor de la anestesia general y en la anestesia intravenosa total junto con otros fármacos (Stanway, 2001). También se ha descrito el uso de ketamina por vía epidural en perros y caballos (Dowdy y col., 1973; Gómez de Segura y col., 1998).

En este trabajo pretendemos evaluar el efecto analgésico de la ketamina sobre la conducción nerviosa.

1.1 FISIOLÓGÍA DE LA TRANSMISIÓN NERVIOSA

La neurona es la unidad estructural y funcional del sistema nervioso y su forma responde a la función de elemento receptor y transmisor de información. Una región de la neurona está diseñada para recibir y procesar la información aferente, otra está especialmente diseñada para conducir y transmitir la información a otras células.

Una neurona típica está formada por el soma o cuerpo celular, un axón y diversas dendritas. El soma contiene las organelas intracelulares habituales como el núcleo, el aparato de Golgi, las mitocondrias y el retículo endoplásmico.

Las dendritas proporcionan una gran superficie de contacto con otras neuronas; son fibras aferentes que reciben señales de otras células nerviosas. El axón y sus ramas son fibras eferentes que propagan las señales del soma a otras neuronas, a los músculos o a las células de las glándulas de secreción. Los axones se ramifican y terminan en dilataciones denominadas nudos sinápticos o botones terminales, que contienen unas vesículas en las que se almacenan los neurotransmisores.

El sitio de contacto entre una neurona y su célula diana se llama sinapsis. Las neuronas se comunican entre sí en dicho lugar (Despopoulos y Silvernagi, 1994; Guyton, 1994; García Sacristán, 1995; Cunningham, 1999; Kandel y col., 2001).

Existen dos tipos de sinapsis: eléctricas y químicas. En las sinapsis eléctricas se presentan uniones con hendiduras que conectan los citoplasmas de neuronas adyacentes y permiten el flujo bidireccional de iones de una célula a otra. Estas sinapsis permiten la sincronización de la actividad de poblaciones neuronales (Guyton, 1994). En las sinapsis químicas la parte final del axón (terminal presináptico) está separado de la neurona postsináptica por una hendidura llamada espacio sináptico (Guyton, 1994).

Como se mencionó anteriormente, en el terminal presináptico existen numerosas vesículas que contienen los transmisores químicos, los cuales son liberados al espacio sináptico cuando se genera un potencial de acción ("impulso nervioso"). La unión de los neurotransmisores a los receptores de la célula postsináptica conduce a la apertura o cierre de canales iónicos específicos que determinan la aparición de un potencial de acción en la célula postsináptica.

La membrana celular del soma se extiende a lo largo del axón, formando el axolema. El axón está rodeado en el sistema nervioso

central por los oligodendrocitos y en el sistema nervioso periférico por las células de Schwann (Despopoulos y Silvernagi, 1994; García Sacristán, 1995; Cunningham, 1999; Kandel y col., 2001).

En algunas neuronas, las células de Schwann rodean el axón en múltiples capas concéntricas formando la vaina de mielina que sirve de aislamiento eléctrico y evita las fugas de corriente. La vaina de mielina es discontinua y a lo largo del axón está interrumpida en hendiduras que se presentan cada 0,5-3 mm y son llamadas nodos de Rambier (Ponz Piedrafita y Barber Carcamo, 1993; Guyton, 1994; Kandel y col., 2001).

La distancia entre dos nodos de Rambier, en un axón de fibras pequeñas, es de alrededor de 0,5 mm. El intervalo es mayor en fibras más grandes. Las fibras intensamente mielinizadas pueden tener una distancia internodal de 0,7 a 3 mm.

El conjunto formado por el axón y su correspondiente vaina de mielina constituyen la fibra nerviosa.

La velocidad de conducción en las fibras nerviosas mielinizadas es relativamente alta en comparación con las no mielinizadas. Por otra parte, cuanto menor sea el diámetro de la fibra, más lenta es la propagación de los impulsos (Ponz Piedrafita y Barber Carcamo, 1993; Guyton, 1994; Kandel y col., 2001).

Como se deduce, las diferencias morfológicas dan lugar a diferencias fisiológicas. Además, la sensibilidad de dichas fibras a los fármacos está también influenciada por el diámetro de las mismas. La mielina limita el acceso de los anestésicos locales a la membrana de la fibra nerviosa. En consecuencia, para bloquear la conducción en fibras mielinizadas, se requiere una concentración más alta de anestésico, el cual debe aplicarse en suficiente cantidad para cubrir tres nodos de Rambier, aproximadamente de 8 a 10 mm de nervio (Meyer, 1986; Kandel y col., 2001).

En la tabla 1.1 se indica la clasificación general para las fibras nerviosas de los mamíferos (Ponz Piedrafita y Barber Carcamo, 1993). Se distinguen, básicamente, tres tipos: las fibras A y B (mielínicas) y la C (amielínicas).

Cuando una neurona se activa, se genera un impulso eléctrico denominado potencial de acción (PA), el cual se propaga a lo largo del axón. El PA produce la liberación del neurotransmisor una vez llega a los botones terminales y así se activa la neurona siguiente. Dado que la liberación del neurotransmisor se produce solamente en la neurona presináptica y no en la postsináptica, la sinapsis funciona como una válvula unidireccional (Guyton, 1994).

Tabla 1.1 Clasificación de las fibras nerviosas de los mamíferos

| TIPO DE FIBRA | DIÁMETRO μm | VELOCIDAD m/s | FUNCIONES |
|-----------------------------|------------------------|---------------|------------------------------------------------------------|
| A (mielínicas) | 1.5-20 | 15-20 | Sensitivas y motoras Sistema nervioso somático |
| Aα | 10-20 | 60-120 | Propioceptivas motoras |
| Aβ | 7-15 | 40-90 | Tacto-cinestesia |
| Aγ | 4-8 | 15-45 | Tacto, presión Inervación husos |
| B (mielínicas) | 1-3 | 3-15 | Preganglionares Sistema nervioso vegetativo |
| C (amielínicas) | 0.5-1.5 | 0.5-2 | Dolor, temperatura, presión Sistema nervioso vegetativo |

Un PA consiste en una redistribución de la carga iónica originada en el flujo de iones específicos a través de la membrana axoplásmica por los llamados canales iónicos (Meyer, 1986; Ponz Piedrafita y Barber Carcamo, 1993; Guyton, 1994; García Sacristán, 1995; Randall y col., 1998; Kandel y col., 2001.).

En condiciones normales de no excitación, la membrana axoplásmica está “polarizada” eléctricamente (potencial de reposo). Durante esta situación la célula, a través de un mecanismo designado como bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$, en el cual se gasta energía, favorece la entrada de K^+ al citosol y la salida de Na^+ al líquido extracelular, con lo cual la concentración de K^+ en el líquido intracelular es unas 35 veces superior a la del intersticial y la concentración de Na^+ unas 20 veces inferior a la del líquido extracelular. Esta asimetría en la composición iónica existe prácticamente en todas las células del organismo, y establece una diferencia de potencial eléctrico entre ambos lados de la membrana (potencial de reposo) que puede ser medido con los dispositivos adecuados. Su valor promedio en la fibra nerviosa de los mamíferos varía entre 50-100 milivoltios.

La parte interior de la membrana celular es negativa con respecto a la exterior. Esto se debe a que la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$, es de naturaleza electrógena porque mueve más cargas positivas hacia fuera, lo que deja un déficit neto de iones positivos en el interior y esto equivale a producir una carga negativa en el lado interno de la membrana celular (Ponz Piedrafita y Barber Carcamo, 1993; Guyton, 1994; Rhoades y Tanner, 1997; Tresguerres, 1999).

A pesar de que todas las células vivas pueden generar y mantener un potencial de reposo, sólo las células con capacidad excitable (células nerviosas y musculares)

pueden responder a un estímulo produciendo modificaciones transitorias de las conductancias (permeabilidad) iónicas, generando de esta forma un potencial de acción, que en el caso del nervio sería una señal propagada a lo largo de la célula nerviosa (Guyton, 1994).

El PA se caracteriza por un aumento instantáneo y de gran cuantía a la permeabilidad de la membrana celular al ión sodio, con entrada del mismo al citosol, y a su vez se produce un flujo de los iones K^+ al líquido extracelular.

En un PA se pueden diferenciar los siguientes fenómenos: el estímulo reduce el valor del potencial de la membrana en reposo, de manera que éste se hace menos negativo (despolarización). Cuando se alcanza un voltaje crítico, denominado potencial umbral, los canales de Na^+ se activan, produciéndose una rápida entrada del ión a la célula. Durante esta fase de despolarización, no sólo se reduce y anula la negatividad del interior de la membrana celular, sino que el potencial de membrana llega a alcanzar valores positivos. Antes de alcanzar el máximo valor de potencial positivo, la conductancia para el Na^+ vuelve a disminuir y se inicia la inactivación. Al mismo tiempo, se produce un lento aumento de la conductancia para el K^+ , que permite a este ión salir hacia el exterior de la membrana celular y de esta manera se restablece el potencial negativo de la membrana en reposo (fase de repolarización) (Meyer, 1986; Ponz Piedrafita y Barber Carcamo, 1993; Guyton, 1994; Randall y col., 1998; Kandel y col., 2001).

Una vez se genera un PA, el proceso resulta en una abertura explosiva de casi todos los canales de Na^+ , lo que determina que la génesis de un PA sea un evento del “todo o nada”, es decir, se produce en toda su magnitud o no se produce (Meyer, 1986; Ponz

Piedrafita y Barber Carcamo, 1993; Rhoades y Tanner, 1997; Randall y col., 1998).

La forma en que un PA viaja a través del axoplasma depende de si éste tiene recubrimiento de mielina o no. En los axones amielínicos los canales de Na^+ y K^+ se distribuyen en forma uniforme por toda la superficie. Cuando se genera un potencial de acción en un segmento inicial, la entrada de Na^+ a este segmento determina la despolarización de la región adyacente y ésta, a su vez, genera un nuevo potencial de acción. De esta forma el potencial de acción se propaga como una onda en los axones amielínicos (Ponz Piedrafita y Barber Carcamo, 1993; Guyton, 1994; Kandel y col., 2001).

En los axones mielínicos los canales de Na^+ están muy concentrados en los nodos de Rambier, donde no existe vaina de mielina. Cuando se genera un PA en el segmento inicial del axón, la entrada de iones de Na^+ origina la despolarización del nodo de Rambier adyacente donde también se genera un PA y así el fenómeno se repite en el siguiente nodo de Rambier. Por lo tanto, en los axones mielínicos el PA salta de un nódulo al siguiente, proceso que se denomina conducción saltatoria (Ponz Piedrafita y Barber Carcamo, 1993; Guyton, 1994; Kandel y col., 2001). Este tipo de conducción hace que la velocidad de propagación sea mayor en los axones mielínicos que en los amielínicos. La velocidad de conducción del PA también está influida por el diámetro del axón: a mayor diámetro, mayor es la velocidad de conducción. Los axones de mayor diámetro tienen menor resistencia eléctrica y, en consecuencia, permiten mayor flujo de iones. El incremento en el flujo de iones determina que se despolaricen zonas más extensas del axón y se reduzca el tiempo necesario para que el PA viaje a lo largo del mismo (Ponz

Piedrafita y Barber Carcamo, 1993; Guyton, 1994).

Una vez que se inicia un PA existe un período en el cual la membrana no puede volver a generar otro, o bien, se requiere un estímulo mayor para producirlo. A estos tiempos se les denomina, respectivamente, período refractario absoluto y relativo (Ponz Piedrafita y Barber Carcamo, 1993).

La incapacidad del axón para generar un PA durante el período refractario absoluto se debe, fundamentalmente, al estado de los canales de Na^+ dependientes del potencial. Durante la fase de repolarización, los canales se cierran. El período refractario absoluto es muy importante porque limita la frecuencia de disparo del PA. El período refractario relativo se produce cuando algunos canales de Na^+ han vuelto a la situación de reposo, y pueden volver a activarse en respuesta a la despolarización. En este caso se requiere un estímulo mayor de lo normal para generar un nuevo PA (Meyer, 1986; Ponz Piedrafita y Barber Carcamo, 1993; Kandel y col., 2001).

1.2 FARMACOLOGÍA DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES

Durante la Conquista del Perú en 1532, Pizarro observó que los indios mascaban hojas de un arbusto llamado coca y que al hacerlo se ponían en condiciones de realizar trabajos físicos extraordinarios (Thorwald, 1999). Sin embargo, las hojas de coca no recibieron atención en Europa. Sólo hasta 1858, el químico alemán Niemann consiguió aislar el principio activo puro de las hojas, bautizándolo con el nombre de cocaína (Rang y Dale, 1992; Thorwald, 1999).

Más adelante, Sigmund Freud, experimentó la nueva sustancia consigo mismo. En el primer artículo que publicó sobre la cocaína afirmaba que dicha sustancia era de gran eficacia para combatir cualquier especie de depresión y

aumentar el rendimiento físico e intelectual. Sólo al final del artículo mencionaba brevemente la capacidad que tiene la cocaína de insensibilizar las mucosas (Hardman y col., 1996; Thorwald, 1999).

Carl Koller, amigo de Freud y oftalmólogo de profesión, se enteró a través de éste del efecto que tenía la cocaína en las mucosas. Sin embargo, sólo al leer el artículo que publicara Niemann en 1859, en el cual se describía que la cocaína al ser aplicada sobre la lengua ejerce una acción extraña, insensibilizándola en forma pasajera, se animó Koller a ensayar el fármaco. En una rana aplicó unas gotas de cocaína en el ojo y comprobó que no había reacción a estímulos dolorosos (Hardman y col., 1996; Thorwald, 1999). De esta forma se descubrió la anestesia “local”.

Posteriormente, en 1884, el cirujano norteamericano William Halsted, aplicó cocaína cerca de un tronco nervioso y observó que producía insensibilidad de la extremidad correspondiente, al parecer por una acción “bloqueadora” del fármaco. Se descubrió de esta forma la anestesia por “conducción”, la cual se extendió por todo el mundo (Thorwald, 1999).

Ya, en 1888, comenzaron a aparecer los primeros reportes de muertes tras una inyección de cocaína. Por aquel entonces se usaban soluciones del fármaco al 30%. Las reacciones tóxicas eran tan frecuentes que la práctica de la anestesia local se vio limitada seriamente. Trabajos como el de Paul Reclus establecieron que bastaban concentraciones del 1 y 2% para una analgesia adecuada. Más tarde, Braun dio a conocer el beneficio de adicionar adrenalina a la solución de cocaína, lo que perfeccionó aún más la anestesia local. Por último, en 1905 el químico alemán Einhorn sintetizó la novocaína, con efectos secundarios mínimos frente a la cocaína (Thorwald, 1999).

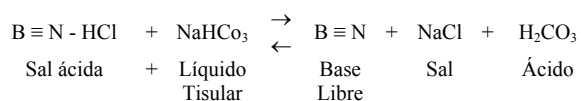
A partir de entonces la anestesia local se convirtió en una nueva herramienta para la cirugía, donde los peligros de la narcosis habían impuesto límites.

1.2.1 Farmacodinamia y mecanismo de acción

Los anestésicos locales son sustancias que al aplicarse sobre el tejido nervioso en concentraciones adecuadas, alivian el dolor por bloqueo de la conducción de un impulso nervioso sensitivo desde el receptor hasta la corteza cerebral. Los anestésicos locales no influyen sobre la conciencia, contrariamente a lo que sucede con los anestésicos generales. La ventaja práctica de estos fármacos consiste en que su acción es reversible; su administración va seguida de recuperación completa de la función del nervio sin lesión de las células nerviosas.

Todos los anestésicos locales de uso común contienen un átomo esencial de nitrógeno. En los compuestos recién sintetizados el nitrógeno se encuentra en forma terciaria (tres valencias). A estos compuestos se les conoce como bases anestésicas locales. Son bases débiles y poco solubles que se combinan con facilidad con ácidos para formar las sales solubles químicamente útiles (Skarda, 1991; Booth y McDonald, 1988; Collins, 1996).

La primera etapa química después de inyectar un anestésico local es la neutralización de la sal ácida por el líquido tisular para liberar la base libre al pH de los líquidos extracelulares. La reacción es como sigue:

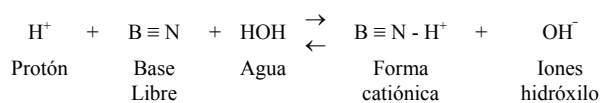


La base libre no disociada es una amina terciaria y tiene la capacidad de penetrar la membrana celular. Esta propiedad de

penetración es esencial para la actividad anestésica (Skarda, 1991; Rang y Dale, 1992; Collins, 1996; Hardman y col., 1996; Sumano López y Ocampo Camberos, 1997).

La difusión y captación de un anestésico local depende del pH del tejido. Los efectos del pH en el porcentaje del fármaco total en forma de base muestran un aumento a medida que se incrementa el pH. Al pH del plasma, la pKa se relaciona inversamente con el porcentaje en forma de base.

Una vez inyectado el fármaco, este proporciona una cantidad grande de moléculas que entrarán en contacto con la superficie de la membrana de la fibra nerviosa en forma de base libre ($B \equiv N$). Éstas penetran la membrana y llegan al citoplasma donde la base libre se ioniza. La reacción puede ilustrarse como sigue:



La forma catiónica $B \equiv NH^+$ produce bloqueo, evitando el flujo de sodio y potasio en la membrana del nervio y tornándola inexcitable. Su acción es más específica. La base libre ($B \equiv N$) se acumula dentro de la membrana y limita el flujo de sodio durante la fase creciente del potencial de acción. Es un bloqueo relativamente inespecífico (Jong y Cullen, 1963).

En un primer momento se pensó que las moléculas no cargadas ($B \equiv N$) eran la forma biológicamente activa del anestésico. Sin embargo, posteriormente se observó que si se eliminan las vainas del tejido conectivo de los nervios, la actividad del anestésico local se hacía menos dependiente de un pH alcalino, lo que implicaba que las moléculas sin carga eran imprescindibles para atravesar las vainas. Pero eran las formas catiónicas las biológicamente activas y trabajaban desde el

interior de la célula (Jong y Cullen, 1963; Collins, 1996).

La pKa de un compuesto químico se define como el pH al cual existen concentraciones iguales de las formas ácida y básica de una sustancia. Es decir, las formas ionizadas (BH^+) y no ionizadas (B) están en equilibrio completo. Ésta es una característica de las sustancias que se ionizan débilmente. Como ya se mencionó, la forma base sin carga (B) de un anestésico es la que se difunde principalmente a través de la vaina nerviosa. El inicio de la anestesia se relaciona directamente con el ritmo de la difusión epineural que, a su vez, se correlaciona con la cantidad de fármaco en forma de base. El porcentaje de un anestésico local específico que se encuentra en forma de base cuando está en tejidos cuyo pH es de 7,4 es inversamente proporcional al pKa del agente. La tabla 1.2 representa el porcentaje de diversos fármacos en forma de base con 3 pHs diferentes (Jong, 1977).

Tabla 1.2 Efecto del pH sobre la disociación de bases

| FÁRMACO | Pka | PORCENTAJE DEL TOTAL DEL FÁRMACO EN FORMA DE BASE | | |
|--------------------|-----|---------------------------------------------------|----------|----------|
| | | PH = 7 | PH = 7,4 | PH = 7,8 |
| Benzocaína | 3,5 | 100 | 100 | 100 |
| Mepivacaína | 7,6 | 20 | 39 | 61 |
| Lidocaína | 7,7 | 11 | 24 | 44 |
| Bupivacaína | 8,1 | 7 | 17 | 33 |
| Teracaína | 8,6 | 6 | 14 | 28 |
| Procaína | 8,9 | 1 | 3 | 7 |

Estudios *in vitro* ó *in vivo* han confirmado que los anestésicos locales cuyo pKa es cercano al pH tisular inician su acción con más rapidez que los agentes con un pKa alto (Truant y Takman, 1959).

Como los tejidos corporales son alcalinos, las sales anestésicas se convierten más a la forma base. Cuando la base sin carga, una amina terciaria, entra en contacto con la fase

lipídica de la membrana celular, se torna capaz de penetrar en la membrana de la célula nerviosa.

Si la pKa menos el pH del medio es mayor de 1, el porcentaje ionizado será casi total. El fármaco se disolverá con rapidez, pero no penetrará fácilmente las membranas celulares. Por lo tanto, su inicio de acción será lento. Si el pH del medio tisular es mayor que la pKa del fármaco (pKa – pH menor de 1) se encontrará más cantidad de fármaco en forma no ionizada no cargada y penetrará con rapidez las membranas neurales. El inicio será rápido (Covino, 1986).

En la tabla 1.3 se relacionan los pKa de diferentes fármacos con el % de base, la duración del efecto y el inicio del mismo.

Tabla 1.3 Relación de las propiedades físico-químicas con la actividad anestésica total

| FÁRMACO | Pka | Base a pH 7 | Inicio (min) | Duración (min) |
|--------------|-----|-------------|--------------|----------------|
| Mepivacaína | 7,6 | 40 | 2-3 | 100 |
| Prilocaína | 7,7 | 35 | 2-4 | 100 |
| Lidocaína | 7,7 | 35 | 2-4 | 100 |
| Etidocaína | 7,7 | 35 | 2-4 | 200 |
| Bupivacaína | 8,1 | 20 | 3-8 | 175 |
| Tetracaína | 8,6 | 5 | 10-15 | 175 |
| Clorprocaína | 8,7 | | 12 | 60 |
| Procaína | 8,9 | 2 | 14-18 | 50 |

Así, puede verse en el cuadro que la mepivacaína con un pKa de 7,6 se ioniza en un 60% en los tejidos intersticiales y penetra las membranas con rapidez mientras que la tetracaína con un pKa de 8,2 se ioniza casi en un 90%, penetra lentamente las membranas nerviosas y su inicio es más lento.

Como ya se mencionó, en la formación y conducción de un impulso nervioso, hay una entrada rápida de sodio a través de la neuromembrana causado por la despolarización. Los anestésicos locales inducen un estado de impermeabilidad al sodio de tal manera que se evita el anegamiento interno de sodio (Booth y

McDonald, 1988; Skarda, 1991; Collins, 1996; Hardman y col., 1996; Sumano López y Ocampo Camberos, 1997).

Casi todas las pruebas apoyan que el sitio de acción de la unión molecular de los anestésicos locales convencionales es la superficie interna de la membrana. El sitio receptor específico se encuentra en la boca interna del canal de sodio (Strichartz, 1976).

El bloqueo con un anestésico local es, por tanto, un bloqueo antidespolarizante. Se bloquea la conducción del impulso en un axón obstruyendo la entrada de iones de sodio y la difusión hacia el exterior de iones de potasio. En consecuencia, se evita la generación de un potencial de acción (Booth y McDonald, 1988; Collins, 1996; Hardman y col., 1996; Sumano López y Ocampo Camberos, 1997).

Basándose en la clasificación de las fibras nerviosas (tabla 1.1) se ha determinado el tipo de efecto de los anestésicos locales en relación con el tamaño y función de la fibra.

La concentración más baja de un anestésico que bloquea la conducción de impulsos nerviosos en un tiempo determinado, se denomina concentración anestésica mínima (Cm). Cada anestésico local tiene una Cm específica para una fibra nerviosa de un diámetro determinado (Covino, 1986).

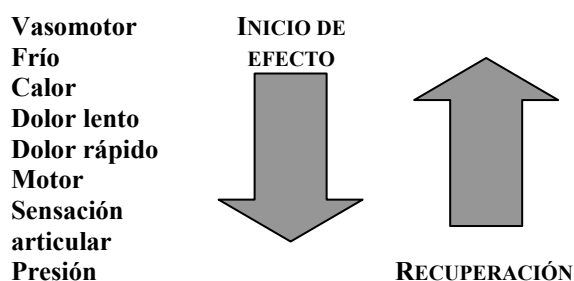
Con base en los valores diferentes de Cm de los anestésicos locales para las distintas fibras nerviosas, es posible llevar a cabo el bloqueo selectivo de ciertas fibras y su función sin bloquear otras fibras, lo cual se denomina bloqueo nervioso diferencial. En los nervios periféricos, las fibras pequeñas que conducen el dolor de tipo Aδ y C se bloquean con facilidad y a concentraciones más bajas que las fibras A motoras, propioceptivas y sensoriales. Las fibras mielinizadas simples se bloquean con una Cm baja. Las fibras mielinizadas más grandes requieren una concentración mayor de anestésico local. Las

fibras no mielinizadas son las primeras en bloquearse (Rang y Dale, 1992; Sumano López y Ocampo Camberos, 1997).

A medida que aumenta la concentración del anestésico se afectan las fibras progresivamente mayores y también su función correspondiente.

La tabla 1.4 esquematiza el orden de desaparición de las sensaciones producidas por los anestésicos locales (Heavner y Jong, 1974).

Tabla 1.4 Orden de desaparición de las sensaciones producidas por anestésicos locales



La parálisis vasomotora suele ser la primera función que se afecta y se manifiesta por dilatación de las venas cutáneas. A continuación se bloquean las sensaciones de temperatura, de tal forma que, primero desaparece la apreciación del frío y luego las de calor. En consecuencia, la C_m necesaria para bloquear las sensaciones de temperatura son relativamente bajas.

Posteriormente, se bloquean las sensaciones lentas y rápidas del dolor. Poco después, se bloquea la sensación táctil. Cabe señalar un retraso en el bloqueo motor. Como ya se mencionó, las fibras A_μ que transportan impulsos motores requieren un C_m casi del doble de la necesaria para bloquear las fibras del dolor (Heavner y Jong, 1974).

También se observa un retraso adicional en la desaparición de la sensación de presión profunda y, de hecho, algunas veces no desaparece (Franz y Perry, 1974).

La experiencia clínica con anestesia raquídea muestra que las fibras preganglionares simpáticas se bloquean antes y en forma más extensa que la mayor del grupo de las fibras A. En consecuencia, es posible aliviar el dolor tipo visceral con dosis bajas de anestésicos locales sin interferir con la sensación cutánea a la función motora.

El orden de recuperación de la función es esencialmente la secuencia de retorno de la actividad motora, la actividad sensorial y, por último, la actividad vaso-motora simpática (Heavner y Jong, 1974; Booth y McDonald, 1988; Sumano López y Ocampo Camberos, 1997).

1.2.2 Farmacocinética

Las moléculas de los anestésicos locales son químicamente simples. Constan de una parte aromática unida por un enlace éster o amida a una cadena lateral alcalina (Booth y McDonald, 1988; Collins, 1996).

Tras la inyección de un anestésico local y la exposición de un nervio determinado a su efecto, el fármaco se diluye en el líquido extracelular y es captado por los capilares. Finalmente, todo el medicamento penetra en el torrente sanguíneo. El riego de un tejido es un factor crucial para determinar el índice de absorción.

La inyección intravenosa directa proporciona el índice de absorción más rápido y produce valores altos en plasma. La aplicación tópica en muchas mucosas origina los valores más altos siguientes en plasma. De hecho, la aplicación en la faringe o el árbol traqueobronquial puede producir valores sanguíneos comparables a una inyección intravenosa lenta (Scott y col., 1972).

Las inyecciones intramusculares de anestésicos locales proporcionan a continuación los valores más altos. Las

concentraciones más bajas ocurren después de inyectarlos por vía subcutánea.

Los anestésicos locales no se destruyen en los sitios tisulares de inyección. El anestésico que se ha fijado a la membrana de las células nerviosas se libera cuando la concentración de anestésico local en el espacio extracelular es más baja que en el intracelular. El fármaco se mueve a continuación hacia el líquido extraneural e intersticial y es captado por el torrente sanguíneo. Durante la absorción hacia el compartimento vascular ocurre una unión importante a las proteínas del plasma y los eritrocitos. Una gran capacidad de unión a las proteínas tiene dos implicaciones importantes: la primera, es que la unión a las proteínas permite cierta amortiguación contra concentraciones libres excesivas en plasma y la aparición de toxicidad y, la segunda, una capacidad de unión a las proteínas elevada con un grado alto de unión al compartimento proteico de la membrana neural se correlaciona con una mayor potencia y acción más prolongada (Covino, 1986).

Se considera que la unión a las proteínas del plasma refleja la unión a las proteínas de la membrana neural. Este hecho es razonable ya que casi el 10% de la membrana neural consiste en proteínas y el 90% del axolema son lípidos (Covino, 1986).

A medida que ocurre la absorción hacia el espacio vascular hay un aumento del valor en plasma de los anestésicos locales. Se presenta una redistribución a otros órganos y tejidos lejanos del sitio de inyección. La concentración en ellos depende del flujo sanguíneo regional. El mayor porcentaje suele redistribuirse al músculo por su gran masa.

La presencia de un enlace éster o amida en las moléculas de los anestésicos locales es importante debido a que estos enlaces son susceptibles de hidrólisis metabólica. Las sustancias que presentan el enlace éster se

inactivan en el plasma y los tejidos (sobre todo el hígado) mediante esterasas no específicas. Las amidas son mucho más estables y se caracterizan por tener una vida plasmática media más larga, su sitio principal de metabolismo es el hígado y no el plasma (Sumano López y Ocampo Camberos, 1997; Randall y col., 1998).

Los productos del catabolismo de estos fármacos son conjugados o metilados por el hígado y luego excretados por vía renal.

1.2.3 Toxicidad

Es difícil obtener estadísticas precisas sobre el número de reacciones adversas y mortalidad debidas a toxicidad con anestésicos locales. Con mucha frecuencia las reacciones leves se ignoran o pasan desapercibidas. Las reacciones leves deben considerarse una advertencia de que una respuesta indeseable más grave pudo ocurrir. Todos los anestésicos locales pasan finalmente al torrente sanguíneo y, después, se detoxican y eliminan. Si la absorción es lenta, los valores sanguíneos se mantienen bajos y la detoxicación puede concordar con la absorción, de tal manera que no ocurren reacciones. Sin embargo, el uso erróneo puede originar valores sanguíneos altos y causar morbilidad y mortalidad.

Las reacciones sistémicas a los anestésicos locales se atribuyen a la intoxicación causada por la absorción rápida del fármaco. En cierto sentido es una sobredosis. Es un error considerar que las reacciones indeseables resultan de idiosincrasia o hipersensibilidad. Menos del 1% de las reacciones puede considerarse de naturaleza alérgica o idiosincrásica (Jong, 1978).

Hay una propensión a reacciones tóxicas cuando los valores sanguíneos de los anestésicos rebasan cierto límite. Para la lidocaína este valor es de 10 µg/ml. La mepivacaína tiene un valor tóxico establecido

en 5 µg/ml. Con la bupivacaína se requiere un valor en plasma arterial de 4 µg/ml para producir reacciones generalizadas (Collins, 1996).

Las concentraciones que se usan normalmente de anestésicos locales producen vasodilatación, lo que aumenta la captación del fármaco por el torrente sanguíneo, elevando así los valores en plasma. La adición de adrenalina a las soluciones anestésicas produce una absorción más lenta desde los sitios de aplicación (Tucker y col., 1972).

La capacidad técnica del anesthesiólogo es una variable que puede inducir toxicidad, independientemente del fármaco utilizado. La falta de aspiración después de colocar la aguja o su colocación inadecuada explica muchos desastres. El ritmo de inyección también es importante. Una inyección rápida aumenta la absorción y eleva el valor sanguíneo del fármaco, en ocasiones hasta un punto tóxico. El ritmo de inyección se correlaciona inversamente con el tiempo de supervivencia en ratas. A medida que se disminuye el ritmo de inyección se prolonga el tiempo de supervivencia. Con inyecciones rápidas hay un inicio frecuente de fenómenos tóxicos (Young y Glauber, 1947).

El período de latencia es el tiempo que transcurre desde el momento de la inyección del anestésico hasta que se establece la anestesia. La duración varía con cada fármaco, la concentración y el tipo de fibra nerviosa. Nunca se iniciará un procedimiento antes de que se establezca la anestesia. Cuando no se respeta el período de latencia, a menudo se origina la aplicación innecesaria de más solución anestésica, predisponiendo así a la toxicidad. Se han identificado algunos factores de riesgo que incrementan la posibilidad de toxicidad con los anestésicos locales. Estos factores son:

- Edad: los animales muy jóvenes y muy viejos tienen una fase de eliminación prolongada. Los cachorros pueden tener una concentración plasmática de proteínas inferior a un animal adulto y, por lo tanto, la fracción libre del fármaco es mayor.

- Estado ácido-básico: la hipercapnia y la acidosis metabólica aumentan la toxicidad de la anestesia local. En la acidosis existe mayor porcentaje de anestésico en forma libre y una menor unión a las proteínas del plasma.

- Hepatitis o cirrosis: en las hepatopatías crónicas disminuye el valor de la esterasa de colina en plasma. La hepatitis altera la capacidad metabólica para los anestésicos locales de tipo amida.

- Desnutrición: como ya se ha dicho, existe una relación entre los valores de proteínas en el plasma y la toxicidad de los anestésicos locales. En estados de hipoproteinemia la cantidad de un agente necesario para provocar una reacción tóxica disminuye de manera importante.

Las reacciones sistémicas a los anestésicos locales se relacionan, principalmente, con el sistema nervioso central y el aparato cardiovascular (Jong, 1978; Booth y McDonald, 1988; Collins, 1996; Hardman y col., 1996; Sumano López y Ocampo Camberos, 1997).

La acción farmacológica básica de los anestésicos locales es estabilizar la membrana de un nervio periférico evitando el paso de iones de sodio a través de la misma. Esto inhibe el proceso de excitación y conducción e impide la propagación del impulso nervioso. Otras membranas excitables, como las del cerebro y el corazón y las de la unión neuromuscular, también pueden alterarse de forma similar cuando la concentración tisular es alta.

En las reacciones tóxicas producidas en el sistema nervioso existe primero una estimulación inicial que suele manifestarse

con convulsiones que dará paso a un estado depresivo. Sin embargo, es posible que el estado de estimulación predomine y persista. En todo caso, el tratamiento se dirigirá dependiendo del cuadro clínico al momento del diagnóstico.

Los efectos excitatorios de los anestésicos locales han sido utilizados ilegalmente en caballos y perros de carreras. Es posible que el efecto excitatorio dependa, en parte, de la liberación de catecolaminas y del bloqueo de su reingreso a la terminal nerviosa, tal como se ha sugerido en el consumo humano de cocaína. El límite entre la dosis estimulante y la tóxica es muy estrecho e incierto, por lo que su uso en animales de carreras es peligroso (Sumano López y Ocampo Camberos, 1997).

El mecanismo de la excitación inicial en el SNC es causado por un efecto estabilizador de los anestésicos locales en las membranas de las células neurales. Específicamente hay un bloqueo temprano del complejo amigdalóide, seguido del bloqueo de las vías inhibitorias en la corteza cerebral. Esto permite que las neuronas facilitadoras no tengan oposición y que se presente la excitación y convulsiones. Dosis adicionales del anestésico local deprimirán ahora las vías facilitadoras para producir un estado depresivo del SNC (Tanaka y Yamasaki, 1966).

Se sabe que la toxicidad está directamente relacionada con la potencia analgésica. Cuanto más potente es el fármaco, mayor es el riesgo de excitación en el SNC. En monos, la bupivacaína producirá convulsiones a concentraciones de 4,5 µg/ml, en tanto, la lidocaína requiere concentraciones de 26 µm/ml. El orden general de toxicidad encontrado en estudios animales, de mayor a menor, incluye: cocaína > dibucaína > tetracaína > bupivacaína > etidocaína > ropivacaína > mepivacaína > lidocaína >

prilocaína > procaína > clorprocaína (Skarda, 1991).

Valores suficientemente altos en plasma de anestésicos locales tienen un efecto directo intenso en el músculo cardíaco y en los músculos lisos vasculares periféricos. En el corazón puede inhibirse el sistema de conducción y alterarse la capacidad de contracción del músculo ventricular (Jong, 1978; Booth y McDonald, 1988; Collins, 1996; Hardman y col., 1996).

Por lo general, el aparato cardiovascular es resistente a los efectos de los anestésicos locales, comparado con el SNC. Por ejemplo, la dosis de lidocaína que produce depresión cardiovascular con hipotensión es unas tres veces mayor que la necesaria para causar signos en el SNC (Collins, 1996).

También ocurre un efecto indirecto de estos fármacos sobre la función cardíaca al bloquear las fibras nerviosas autónomas del órgano, lo que contribuye a la ocurrencia de arritmias (Kennedy y col., 1966; Jong, 1978).

Una vez en el plasma, todos los anestésicos locales ejercen un efecto depresor cardíaco (Booth y McDonald, 1988; Collins, 1996; Hardman y col., 1996; Sumano López y Ocampo Camberos, 1997).

Al parecer existen dos sitios en el mecanismo cardíaco para la acción tóxica de los anestésicos locales. Uno, es la toxicidad cardíaca electrofisiológica (cronotropismo negativo) y, el otro, está en las propiedades mecánicas.

La acción en la membrana del músculo ventricular es de depresión de la contractilidad muscular (acción inotrópica negativa). La alteración electrofisiológica por anestésicos locales antiarrítmicos (la procaína, procainamida y lidocaína en dosis pequeñas se usan en la terapia antiarrítmica) es cuatro veces más intensa que la depresión de la

contractilidad (Kennedy y col., 1966; Sumano López y Ocampo Camberos, 1997).

Estudios experimentales electrofisiológicos demuestran que los anestésicos locales deprimen la mayor parte de las variables fisiológicas. Se considera que el mecanismo molecular de la depresión es una interacción del anestésico local con los receptores en los canales de sodio de la membrana cardiaca, lo que bloquea el mecanismo de respuesta a la excitación.

Entre las variables electrofisiológicas deprimidas hay una disminución notable en el ritmo de despolarización y una depresión del aumento del potencial de acción. Está disminuida la duración del potencial de acción del sistema de conducción cardiaco del músculo ventricular y aumentado el tiempo de conducción. Hay una disminución del ritmo de automaticidad que origina frecuencias cardiacas lentas y, en algunos casos, disminución del gasto cardiaco. La bupivacaína y la lidocaína bloquean la conducción a través del sistema His-Purkinje y disminuyen la automaticidad. Pero el efecto de la bupivacaína es unas seis veces mayor que el de la lidocaína. La potente acción de la bupivacaína para retardar la conducción, también se relaciona con un bloqueo de los canales de calcio (Collins, 1996).

En cuanto al grado de depresión de las propiedades mecánicas cardiacas, la intensidad de depresión de la conducción y la contractilidad cardiaca difiere con los diversos anestésicos locales. Los más potentes (bupivacaína, etidocaína, tetracaína) ejercen sus efectos a dosis mucho más bajas que la lidocaína ó mepivacaína. La potencia relativa para deprimir la contractilidad se correlaciona con la potencia relativa del anestésico.

La toxicidad cardiaca de los anestésicos locales es un evento claramente establecido. Si las concentraciones cardiacas son excesivas,

se produce paro cardiaco (Booth y McDonald, 1988; Sumano López y Ocampo Camberos, 1997).

Todos los anestésicos locales tienen efectos directos en las membranas del músculo liso vascular periférico. Al parecer, esta acción es bifásica. Dosis pequeñas producen vasoconstricción. Dosis altas producen un aumento del diámetro vascular y disminución de la resistencia vascular, con hipotensión importante o insuficiencia circulatoria (Collins, 1996; Sumano López y Ocampo Camberos, 1997).

Se ha observado toxicidad con lidocaína en el caballo cuando se inyectan dosis superiores a 4 mg/Kg por vía intravenosa en forma inadvertida (Skarda, 1991).

En general, a un caballo se le pueden aplicar con seguridad hasta 250 ml de lidocaína al 2% para infiltrar la fosa para-lumbar y acceder al abdomen, sin que se presenten reacciones tóxicas (Skarda, 1991).

1.3 POTENCIACIÓN DE LA ACCIÓN DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES

Es frecuente añadir diversos agentes a las soluciones anestésicas para aumentar la intensidad o la duración de la acción. Con algunas excepciones, la mayor parte de estas sustancias tiene un valor limitado. Los fármacos que se utilizan con más frecuencia para potenciar los anestésicos locales son:

- Adrenalina
- Hialuronidasa
- Alcalis
- Ión potasio
- Dextrano
- CO₂
- Ketamina

Ha sido bien establecido el valor de los vasoconstrictores para prolongar la acción de la anestesia local. Se han utilizado sustancias como adrenalina, cobefrín y fenilefreina. Si

bien, la adrenalina es la preferida (Booth y McDonald, 1988; Collins, 1996; Hardman y col., 1996).

Los anestésicos locales usados en las dosis clínicas rutinarias producen vasodilatación, lo que incrementa ligeramente el flujo sanguíneo tisular en el sitio de inyección y acelera la absorción del fármaco.

Como resultado de la vasoconstricción local producida por la adrenalina se retrasa la absorción del anestésico local, y se permite que continúe el efecto en el sitio de aplicación. Además, se disminuye el valor máximo en sangre que puede alcanzar el anestésico y, por lo tanto, se reduce el riesgo de toxicidad (Sumano López y Ocampo Camberos, 1997).

Los anestésicos locales de corta duración (procaína) y de duración intermedia (lidocaína, mepivacaína) mejoran su acción notablemente cuando se les adiciona adrenalina para prolongar la duración de la anestesia por infiltración, bloqueos nerviosos ó anestesia epidural. Los anestésicos de larga duración (prilocaína, bupivacaína, ropivacaína, etidocaína) también prolongan su efecto, pero en menor cuantía (Collins, 1996).

El porcentaje de incremento en la duración anestésica de los diferentes anestésicos locales que llevan adrenalina también varía con el sitio de bloqueo. Suele aumentar el bloqueo del plexo braquial con todos los fármacos. El bloqueo epidural sólo aumenta de manera importante con la lidocaína y mepivacaína. En la anestesia de mucosas no se disminuye la absorción de los anestésicos así lleven vasoconstrictores. Por lo tanto, en la anestesia tópica no ofrecen ventajas (Jong, 1977).

El uso de adrenalina en las inyecciones epidurales y subdurales para anestesia obstétrica esta en controversia (Skarda, 1991; Collins, 1996). Algunos autores señalan que los anestésicos locales que contienen adrenalina mejoran la duración de la

analgesia, requieren menos dosis y disminuyen las concentraciones plasmáticas (Collins, 1996). Otros, en cambio, describen que no hay aumento en el tiempo de analgesia, ni disminución en las concentraciones plasmáticas. Además, el flujo sanguíneo uterino se hace inapropiado y se enlentece la labor del parto (Skarda, 1991).

Las concentraciones de adrenalina en las soluciones anestésicas locales deben ser diluidas al nivel mínimo eficaz. Una solución estéril 1:1.000 de adrenalina se añade al anestésico local. Sin sobrepasar la concentración de una parte de adrenalina en 50.000 partes de anestésico y lo ideal sería 1 en 100.000 (Booth y McDonald, 1988).

El método no científico de añadir unas gotas de adrenalina a la solución anestésica es peligroso y debe sustituirse con una medición cuidadosa.

Deben prepararse las mezclas de adrenalina más anestésico local inmediatamente antes de su uso. Las soluciones de adrenalina se comercializan a un pH de 6. Cuando el fármaco se expone al aire, se oxida en unas horas a adrenocromo, el cual no tiene acción vaso-activa. Para retardar la descomposición oxidativa los preparados comerciales llevan un agente reductor llamado bisulfito. Las soluciones que contienen bisulfito tienen un efecto irritante de los tejidos que, probablemente, depende de la acidez que confiera este conservante. En consecuencia, hay una mayor demanda amortiguadora tisular cuando se emplean soluciones estabilizadas con adrenalina y ello limita, de manera importante, la disociación de la solución anestésica activa hacia la base libre (Jong y Cullen, 1963).

La adrenalina puede causar reacciones tóxicas. Por lo tanto, es importante seguir estrictamente las diluciones recomendadas. Las diluciones con altas concentraciones

pueden causar isquemia y daño tisular a nivel local. A nivel sistémico, el exceso de adrenalina puede producir arritmias y, en casos graves, fibrilación ventricular (Kennedy y col., 1966).

En general, está contraindicado el uso de soluciones anestésicas con adrenalina en las siguientes situaciones, debido al riesgo de isquemia:

- Cirugía plástica: especialmente en la infiltración de colgajos cutáneos.
- Bloqueos de apéndices: cola, orejas y dedos.
- Bloqueos del pene.

La hialuronidasa es un agente propagador que hidroliza el ácido hialurónico. Esta enzima actúa aumentando la difusión del anestésico. Su acción se dirige a destruir las barreras intersticiales que se encuentran en el tejido conjuntivo.

La adición de hialuronidasa a la lidocaína o bupivacaína en una cuantía de 15 μ /ml, acorta el inicio de la acción anestésica, aumenta el éxito del bloqueo, disminuye la duración de la anestesia y aumenta la frecuencia de reacciones tóxicas.

La hialuronidasa tiene un valor limitado y sólo se recomienda en circunstancias especiales (Booth y McDonald, 1988). No está justificado su uso en la actualidad (Skarda, 1991).

Las soluciones de anestésicos locales sin aditivos, ni adrenalina, tienen valores de pH de 4,4 o más. La gran mayoría de estos fármacos en sus presentaciones comerciales tienen un pH entre 5 y 6, exceptuando la clorprocaína, cuyas soluciones al 2 y 3% tienen valores de pH 3.

Se ha estudiado el efecto del pH de las soluciones anestésicas en el pH de los tejidos inyectados. Si bien el líquido tisular tiene una buena capacidad de amortiguación, la administración de soluciones ácidas origina

una disminución prolongada del pH de los tejidos. Las soluciones con adrenalina producen una disminución más intensa en el pH tisular. Sin embargo, este efecto acidificante de las soluciones anestésicas no se produce en todos los tejidos. Las inyecciones en el espacio epidural de perros con estos fármacos no produce cambios en el pH tisular (Collins, 1996).

La capacidad buffer de los tejidos está, a su vez, influenciada por el flujo sanguíneo tisular y los factores que afectan dicho flujo sanguíneo.

Las disminuciones en el pH tisular ocasionadas después de la inyección de soluciones que contienen adrenalina se han asociado con hipoxia tisular y necrosis (Booth y McDonald, 1988; Collins, 1996; Hardman y col., 1996).

Cuando los tejidos están inflamados ó infectados, se pueden presentar fracasos para obtener una analgesia adecuada si estos tejidos se infiltran con un anestésico local. Al parecer estos fármacos tienen dificultad para actuar en tejidos inflamados, debido a la acidez de los mismos (Booth y McDonald, 1988; Collins, 1996; Hardman y col., 1996; Sumano López y Ocampo Camberos, 1997).

La mayoría de los anestésicos locales requiere un pH alcalino para lograr su efecto máximo (Booth y McDonald, 1988).

Se han realizado ajustes en el pH de los anestésicos locales comúnmente usados utilizando bicarbonato de sodio, prestando atención al máximo pH alcanzado antes de que la solución se precipite. La lidocaína y la clorprocaína pueden ser alcalinizadas a un pH cercano al fisiológico antes de que se precipiten. La mepivacaína al 0,15% exhibe una tendencia a la precipitación 18 a 20 minutos después de haber superado el pH neutro. La bupivacaína y la etidocaína precipitan con pequeñas adiciones de

bicarbonato y no pueden alcalinizarse hasta el pH neutro. Las conclusiones obtenidas en este estudio sugieren que alcalinizar las soluciones anestésicas con bicarbonato de sodio puede ser una práctica útil desde el punto de vista clínico (Peterfreund, y col. 1989).

La alcalinización de la solución anestésica permitirá una liberación más fácil de la base y potenciará la acción del fármaco (Booth y McDonald, 1988; Collins, 1996; Hardman y col., 1996; Sumano López y Ocampo Camberos, 1997; Anderson, 2001). En un estudio se concluyó, respecto al mecanismo por el cual el bicarbonato aumenta la potencia de los anestésicos locales, que la presencia de álcali en el líquido extracelular incrementa la concentración intracelular de procaína ionizada y su efecto anestésico (Ibusuki y col. 1998).

La base puede producirse con facilidad a partir de las sales por la adición de álcalis. Sin embargo, la mezcla de estas dos sustancias se mueve en un margen muy estrecho y un exceso de álcalis ocasiona que las partículas de la base se precipiten y ya no tengan efecto (Fulling, y Peterfreund 2000, Anderson, 2001). Se han utilizado con resultados promisorios otros métodos de alcalinización. Las ciclodextrinas mejoran la solubilidad y estabilidad de los anestésicos locales cuando están cerca del pH neutro sin que se observe precipitación (Miyoshi y col, 1998)

Se ha ajustado el pH de las soluciones de lidocaína añadiendo bicarbonato de sodio. La lidocaína al 1,5% que se encuentra en el comercio, con adrenalina al 1:200.000 tiene un pH de 4,55. Si se añade 1 mEq de NaHCO_3 a cada 10 ml de la solución anestésica aumenta el pH a 7,15. Cuando se aplica esta solución por vía epidural el inicio de efecto es más rápido y la diseminación del bloqueo más amplia (Collins, 1996). Resultados similares se obtuvieron al incrementar el pH de la

cloroprocaina al 2% cuando se alcalinizaba con bicarbonato de sodio hasta 7,7 (Ackerman y col. 1990). La mepivacaína también se ha utilizado con éxito en la anestesia epidural cuando se alcaliniza con bicarbonato, logrando acortar el inicio de la analgesia, pero sin prolongar su efecto (Caponga y col. 1991). Contrariamente, la adición de 0,15 mEq de bicarbonato de sodio a 15 ml de bupivacaína no disminuyeron la latencia ni incrementaron la duración de la anestesia epidural en un estudio (Stevens y col., 1989).

Para bloqueos de plexos, las soluciones alcalinizadas no proporcionan ninguna ventaja clínica. Estudios comparativos de bupivacaína para bloqueo del plexo braquial no encontraron diferencia entre la solución alcalinizada y el preparado comercial (Cándido y col. 1995, Collins, 1996). Otro trabajo en el cual se utilizó lidocaína al 1,5% con adrenalina 1:200.000 y bicarbonato de sodio no aceleró el inicio de efecto, ni encontró ventajas frente a la solución no alcalinizada (Chow y col. 1998).

No todas las sustancias álcali son útiles para ajustar el pH de las soluciones anestésicas. La adición de hidróxido de sodio a soluciones de lidocaína 1% y bupivacaína 0,25% no mostraron efecto en la duración de la analgesia (Skarda, 1991).

Se sabe que el ión potasio aumenta la acción de los anestésicos locales cuando se añade a dichas soluciones. El mecanismo de acción se relaciona con el equilibrio intracelular y extracelular del ión. El potencial de membrana en reposo de los nervios es totalmente permeable al potasio, pero no al sodio.

En consecuencia, es posible alterar el potencial de membrana en reposo mediante cambios en la concentración de potasio del líquido extracelular. Al adicionar iones potasio al exterior de la célula hay una reducción del potencial de reposo y se

presenta un efecto de bloqueo de la conducción. Basándose en esto, varios investigadores han utilizado cantidades pequeñas de cloruro potásico para aumentar el efecto de bloqueo de los anestésicos locales.

Se demostró que la solución de procaína al 1% prolonga la acción y mejora la calidad analgésica en técnicas de infiltración y de bloqueo nervioso cuando se le añade de 135 a 150 mM de KCl (Collins, 1996).

Cuando se aplica lidocaína al 2% con 120 mM/l de KCl para anestesia epidural, se observa una disminución en el tiempo de inicio de la analgesia, mayor duración de la acción (casi el doble) y mejor calidad de la anestesia epidural. Desafortunadamente, la mezcla se acompañó de efectos secundarios como dolor y edema en el área infiltrada, calambres y sacudidas musculares (Collins, 1996).

También se han estudiado los efectos de la adición de potasio a una solución de bupivacaína para bloqueo del plexo braquial. Se adicionó 0,2 mM de potasio a 40 ml de bupivacaína al 0,25%. Se observó un inicio más rápido del bloqueo y una mayor calidad de anestesia. En este estudio los efectos secundarios fueron mínimos (Collins, 1996).

El dextrano aumenta la duración del bloqueo nervioso cuando se adiciona a los anestésicos locales. Utilizando dextrano 40 (pH 8,0) con bupivacaína, casi se duplicó la duración del bloqueo (Collins, 1996).

Algunos preparados de dextrano 40 son muy ácidos (pH 4,5 a 5,5) y no prolongan el bloqueo de los nervios periféricos con bupivacaína (Collins, 1996).

La relación óptima de dextrano con bupivacaína para analgesia regional es de 0,4 ml de dextrano 40 con 0,6 ml de bupivacaína al 0,75%. Si bien la bupivacaína al 0,75% se ha dejado de usar por tóxica (Collins, 1996).

La prolongación del bloqueo anestésico local por dextrano depende de la alcalinidad del fármaco. Al parecer el ambiente alcalino que resulta por el dextrano persiste, debido a su absorción lenta.

El efecto del dextrano es más notorio con fármacos que tienen una diferencia grande entre pKa y pH, como la bupivacaína o clorprocaína que en fármacos con un pKa más neutral como la lidocaína (Collins, 1996).

El tratamiento con CO₂ de las soluciones anestésicas tiene como fin producir sales hidrocarbonatadas. Se ha observado que dichas sales mejoran el bloqueo nervioso, si bien, es uno de los métodos de potenciación más discutidos. Algunos autores no han encontrado ningún beneficio y, hasta la fecha, se considera un método poco práctico (Collins, 1996).

La disolución de la base de lidocaína como sal del ácido carbónico a una presión parcial de CO₂ de un atmósfera mejoró la calidad del bloqueo epidural. Entre sus ventajas se indica un período de latencia más corto (Collins, 1996). No obstante, otros estudios de doble ciego, no encontraron diferencias entre el hidrocarbonato de lidocaína y el cloruralato de lidocaína (Collins, 1996).

El uso de ketamina en conjunción con los anestésicos locales produce un sinergismo de potenciación muy intenso (Anderson, 2001, Gatenbein y col., 1997, Johnston y col., 1999, Kathirvel y col., 2000). Si bien, la ketamina por sí sola, se ha utilizado con éxito como analgésico por vía epidural en el período post-operatorio (Koinig y col., 2000, Marhofer y col., 2000, Schmid y col., 1999), la adición de ropivacaína prolonga por muchas horas el efecto analgésico. En un estudio el uso de ketamina libre de preservativos (0,25 mg/Kg) junto con ropivacaína al 0,2% (1 ml/Kg) fue comparado con la ropivacaína sola. En el grupo de ketamina se obtuvo un período de

analgesia de 12 horas frente a las 3 horas de analgesia que proporcionó la ropivacaína sola (Anderson, 2001).

La ketamina también ha sido usada con bupivacaína para bloqueos epidurales, obteniendo esta mezcla períodos de analgesia de 9 horas. (Johnston y col., 1999). Al parecer la ketamina induce un incremento en el efecto anestésico de la bupivacaína al inhibir el metabolismo de ésta (Gatenbein y col., 1997).

1.4 FARMACOLOGÍA DE LA KETAMINA

Contrariamente a lo que ocurrió con algunos anestésicos generales, que después de una difusión importante cayeron en el olvido y posteriormente, se dejaron de emplear debido en parte a la aparición de medicamentos más seguros, la ketamina cada día se afianza más en la práctica clínica humana y veterinaria. También debe mencionarse la gran utilidad que presta este fármaco en el manejo y contención de especies de laboratorio, y la captura y transporte de animales salvajes, y es que, la extraordinaria seguridad de la ketamina, ha posibilitado su empleo en casi todas las especies de mamíferos.

Steven sintetizó la ketamina en 1963 a partir de la fenciclidina, compuesto que pertenece al grupo de las ciclohexilaminas (Collins, 1996). Los análogos de este grupo habían sido ampliamente estudiados y su característica más notoria era la producción de un estado único de anestesia caracterizado por disociación y desconexión del paciente con su entorno. Sin embargo, la gran mayoría de estos compuestos no habían superado las pruebas clínicas, sobre todo, por la marcada tendencia que presentan de inducir agitación y alucinaciones durante el periodo de recuperación anestésica.

En 1965 Domino y colaboradores, aplicaron ketamina por primera vez a seres humanos. Se trataba de 20 presidiarios que se ofrecieron

como voluntarios. Fue él quien propuso acuñar la palabra de anestésico “disociativo” al estado mental peculiar que producía el fármaco (Domino y col., 1965). Ya, durante el primer ensayo, se hizo evidente la acción estimulante cardiovascular y la muy ligera depresión respiratoria que producía la ketamina durante el periodo anestésico (Domino y col., 1965). Domino también señaló los inconvenientes de usar el medicamento como único agente anestésico, pero suponía que dichos efectos podían suprimirse con una correcta premedicación (Domino y col., 1965).

La ketamina se considera un anestésico de extraordinaria seguridad y eficacia. Su falta de acción depresora en los sistemas cardio-respiratorios no tiene igual en ningún otro anestésico general existente (Collins, 1996). Es fácil de controlar y requiere un mínimo de fármacos o dispositivos adyuvantes. Existe una extensa experiencia clínica con la ketamina. A pesar de ello, las investigaciones que la incluyen en la actualidad son muy numerosas. Sus efectos analgésicos a dosis subanestésicas están siendo intensamente estudiados.

1.4.1 Farmacocinética

La ketamina se distribuye en el organismo en un sistema de tres compartimentos. Inicialmente se diluye en el torrente sanguíneo, a continuación disminuye con rapidez la concentración plasmática debido a la distribución y captación rápida de los tejidos, especialmente el cerebro. Por último, hay una fase de eliminación.

Después de una dosis de 2 mg/kg intravenosa, los valores en plasma disminuyen desde 1,49 µg/ml a los 4 minutos, a 0,75 µg/ml a los 10 minutos y finalmente a 0,44 µg/ml a los 35 minutos. La conciencia se recupera con valores plasmáticos de 0,7 a 1

µg/ml (Collins, 1996), pero la analgesia persiste aún con valores de 0,15 µg/ml. Por lo tanto, la duración de la acción anestésica que puede considerarse la vida media biológica es menor de 10 minutos para una dosis única y sin premedicación (Collins, 1996). El halotano y el diazepam prolongan el efecto anestésico de la ketamina (Reich y Silvey, 1989).

La degradación metabólica de la ketamina se lleva a cabo en el hígado donde se transforma básicamente en dos metabolitos: norketamina y norhidroketaamina. El primero, aparece en el plasma en el transcurso de 2-4 minutos, lo que indica una degradación metabólica rápida. Este metabolito se acumula con rapidez en el cerebro en el que persiste por un tiempo prolongado. Ello podría explicar algunas de las acciones tardías en el sistema nervioso central (Dickenson, 1997).

Los metabolitos se conjugan y forman compuestos hidrosolubles que se excretan por la orina. No obstante, una disminución de la función renal no prolonga el efecto del fármaco. A la norketamina se le atribuye una actividad hasta del 33% frente al compuesto original, mientras que a la norhidroketaamina sólo del 1%. Para algunos autores, este metabolito es un artefacto del análisis cromatográfico (Raeder y Stenseth 2000).

La ketamina que se distribuye comercialmente es una combinación que contiene porciones iguales de ambos isómeros. Se han constatado diferencias farmacológicas entre el isómero S(+) y R(-). Por ejemplo, el primero proporciona una analgesia más eficaz, menor incidencia de delirio ó desorientación durante el despertar, y menor incidencia de efectos nauseabundos, vómitos y mareos (Collins, 1996).

En medicina humana se han demostrado diferencias en la cinética de la distribución de la ketamina entre niños y adultos. Después de la inyección intravenosa en niños, la acción se

inicia con más rapidez que en adultos, pero la duración de sus efectos es más breve. Además, las concentraciones de norketamina en plasma son el doble en el caso de los niños (Reich y Silvey, 1989).

Después de la inyección intramuscular hay una absorción mucho más rápida y predecible en niños que en adultos con niveles plasmáticos en los primeros a los 5 minutos (Reich y Silvey, 1989). Cabe señalar que la inyección de ketamina intramuscular en personas adultas es muy impredecible y no recomendada.

1.4.2 Mecanismo de acción como anestésico general

La ketamina produce un estado mental peculiar en el que los pacientes no parecen estar dormidos ni anestesiados, sino más bien “desconectados” de su ambiente, situación que se denomina “disociación” (Domino y col., 1965).

Los estudios electroencefalográficos (EEG) durante la anestesia con ketamina en el hombre y animales de experimentación, demuestran que el fármaco ejerce un efecto altamente selectivo. Los cambios en el EEG incluyen desincronización y actividad convulsiva (Kayama y Iwama, 1972). Se considera la desincronización del hipocampo de suficiente intensidad como para alterar el nivel de conciencia e inducir anestesia (Kayama y Iwama, 1972). Aunque la ketamina produce actividad epileptiforme en el EEG de las regiones límbicas y talámicas, no existe evidencia de que dicha actividad se produzca también en la corteza y, por lo tanto, no debería inducir ataques (Reich y Silvey, 1989). Desafortunadamente el fármaco produce convulsiones ocasionalmente, sobre todo si la premedicación no es la correcta. Además, la ketamina está en la lista de estudio como posible método para prolongar la

actividad convulsiva “curativa” en pacientes psiquiátricos que pasan por terapias de electrochoque (Rasmussen y col., 1997).

Para algunos investigadores, como Kayama y col. (1972), la pérdida de la conciencia en el paciente anestesiado con ketamina se debe a la actividad convulsiva registrada en el EEG que induce un estado similar al pequeño mal (Kayama y Iwama, 1972).

La ketamina es un potente analgésico a dosis subanestésicas (Domino y col., 1965; Reich y Silvey, 1989; Hirota y Lambert, 1996). Su actividad analgésica en el sistema nervioso central puede estar mediada por diferentes mecanismos que incluyen:

- Bloqueo de receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA)
- Interacción con receptores opiáceos.

Los receptores NMDA se encuentran abundantemente distribuidos por todo el sistema nervioso central y están íntimamente relacionados con procesos fisiológicos como el aprendizaje y la memoria, el desarrollo neural, y la respuesta al dolor (Sukiennik y Kream, 1995). La activación de dichos receptores se ha vinculado con la centralización de los estímulos nociceptivos periféricos (Lawand y col., 1997, Sukiennik y Kream, 1995).

El glutamato es un importante neurotransmisor involucrado en la transmisión de estímulos nociceptivos en el SNC (Zhou y col., 1996; Olivar y Laird, 2000). Los estudios farmacológicos en los cuales se aplica glutamato o un agonista de los receptores de glutamato resultan en una despolarización de las células ganglionares del asta dorsal, lo que determina que sus receptores están ubicados en dichos sitios. (Lawand y col., 1997; Olivar y Laird, 2000).

Existen varios subtipos de los receptores de glutamato como el NMDA, el ácido alfa amino 3 hidroxy 5 metil isoxazole 4

propiónico (AMPA) y el ácido kainato (AK). La presencia de estos receptores a nivel periférico y sus posibles implicaciones terapéuticas están siendo investigadas (Zhou y col., 1996; Pedersen y col., 1998).

El dolor crónico se puede mantener por un estado de sensibilización dentro del SNC que está mediado en parte por los aminoácidos excitatorios glutamato y aspartato, cuando se unen a los receptores NMDA (Hewitt, 2000). Los receptores NMDA regulan, a través de un complejo mecanismo, la entrada de Ca^{++} a la célula del entorno extracelular (Sukiennik y Kream, 1995), lo que, en último término, se traduce en excitabilidad intracelular dependiente del Ca^{++} de los mensajeros segundo y tercero (Sukiennik y Kream, 1995).

En condiciones normales, los receptores NMDA están bloqueados por el magnesio. Sin embargo, los aminoácidos excitatorios como el aspartato, glutamato y los péptidos neuromoduladores como la sustancia P, pueden sacarlo de su sitio de unión, lo que permite la entrada de calcio en las neuronas de amplio rango del asta dorsal (Sukiennik y Kream, 1995; Olivar y Laird, 2000). El resultado final es una forma de sensibilización central a los estímulos nociceptivos periféricos que se manifiesta por alodinia e hiperalgesia (Hewitt, 2000; Kawamata y col., 2000).

La ketamina bloquea de forma no competitiva a los receptores NMDA (Hewitt, 2000; Kawamata y col., 2000; Olivar y Laird, 2000). También se une al sitio de la fenciclidina, lo que aumenta el bloqueo del receptor NMDA (Sukiennik y Kream, 1995). Además, reduce la liberación presináptica del glutamato (Raeder y Stenseth, 2000).

La concentración de glutamato y aspartato en el asta dorsal del cordón espinal aumenta después de la inducción de artritis aguda en ratas y simios (Lawand y col., 1997). Por otro lado, la administración de un antagonista de

los receptores NMDA directamente al asta dorsal a través de microfibras, bloquea las respuestas de hiperalgnesia asociadas a la artritis (Lawand y col., 1997). Estos experimentos demuestran que la hiperalgnesia depende de la activación de los receptores de glutamato y aspartato a nivel central. También se ha constatado el aumento de glutamato en fibras nerviosas periféricas próximas a estas articulaciones. Sin embargo, el conocimiento de cómo está implicado el aminoácido excitatorio a nivel periférico es pobre (Lawand y col., 1997).

Recientes investigaciones han descrito la posible existencia de receptores NMDA a nivel periférico (Zhou y col., 1996; Lawand y col., 1997).

En un estudio practicado en ratas, la inyección de glutamato en un miembro delantero resultó en comportamiento compatible con alodinia e hiperalgnesia (Zhou y col., 1996). Ello plantea la pregunta de si, además de los receptores NMDA, otros tipos de receptores, como los AMPA y los AK, están involucrados en la transmisión nociceptiva periférica.

Concluyendo, está bien documentado que los aminoácidos excitatorios intervienen en la transmisión sináptica a nivel del cordón espinal (Sukiennik y Kream, 1995; Hirota y Lambert, 1996; Zhou y col., 1996). Además, estos aminoácidos y sus receptores, juegan un papel importante en la transmisión central de los impulsos nociceptivos y modulan las respuestas de alodinia e hiperalgnesia (Lawand y col., 1997). La ketamina bloquea, en forma competitiva, a los receptores NMDA. No obstante, estos receptores están implicados en la centralización de dolores crónicos, no agudos, como sería un estímulo quirúrgico (Olivar y Laird, 2000). Por lo tanto, el bloqueo de estos receptores no explica la

analgesia inducida por la ketamina durante una cirugía.

Varios estudios han sugerido que el efecto analgésico de la ketamina se debe a la activación del sistema inhibitorio descendente monoaminérgico y que dicho sistema se activa, al parecer, a través de los receptores opiáceos (Olivar y Laird, 2000).

Contrariamente a este concepto, algunos autores atribuyen al bloqueo de los receptores NMDA como el mecanismo primario de la acción anestésica de la ketamina y sostienen que la afinidad de la ketamina por los receptores opiáceos es 10 veces menor que la del fármaco por los receptores NMDA (Granry y col., 2000). La interacción de la ketamina con los receptores opiáceos es claramente compleja, pero proporciona una atractiva teoría de su efecto analgésico a nivel central (Hirota y Lambert, 1996).

En el pasado se había observado tolerancia cruzada entre los analgésicos opiáceos y la ketamina, lo que hacía suponer la existencia de un receptor común (Reich y Silvey, 1989). Experimentos que reforzaban este concepto, encontraron que en 68 personas adultas premedicadas con naloxona (un antagonista de los receptores opiáceos) no perdieron la conciencia cuando se les administró ketamina (Reich y Silvey, 1989).

Actualmente se sabe que la ketamina interactúa con los receptores opiáceos μ , δ y κ .

Estudios *in vitro* han descrito que la ketamina desplaza a la naloxona de los receptores opiáceos en el cerebro de ratas (Reich y Silvey, 1989). Además, el mismo experimento con ketamina R(-) y S(+) reveló que el isómero S(+) es dos veces más potente que el R(-), para este propósito (Reich y Silvey, 1989).

Se ha sugerido que la ketamina puede antagonizar a los receptores μ y actuar como

agonista de los receptores κ (Hirota y Lambert, 1996). Se encontró que la analgesia de la morfina, pero no de la ketamina, podía antagonizarse por una microinyección de naloxona en la región gris periacuductal del cerebro de ratas, el cual contiene receptores μ , pero no contiene receptores κ . Además, la microinyección de ketamina en esta región antagoniza los efectos de la morfina. Estas observaciones sugieren que el efecto analgésico de la ketamina no está mediado por receptores opiáceos μ en el SNC (Hirota y Lambert, 1996).

La activación de los receptores NMDA como respuesta a un estímulo doloroso puede reducir la sensibilidad a los analgésicos opiáceos (Dickenson, 1997). Estos receptores juegan un papel fundamental en el desarrollo de la tolerancia a dichos fármacos (Bell, 1999; Hewitt, 2000). Al parecer, para que la analgesia ocurra se necesita un equilibrio entre excitación e inhibición. Así es necesaria una mayor cantidad de opiáceos para controlar el dolor cuando los receptores NMDA están activados (Dickenson, 1997; Hewitt, 2000). Este descubrimiento ha permitido controlar dolores de origen neural refractarios a los opiáceos, sobre todo, respuestas dolorosas del tipo hiperalgésico, con los antagonistas de los receptores NMDA (Dickenson, 1997; Bell, 1999). Además, la tolerancia a un analgésico opiáceo se puede revertir agregando al tratamiento un antagonista de los receptores NMDA (Bell, 1999; Hewitt, 2000).

1.4.3 Mecanismo de acción como anestésico local

El mecanismo de acción de la ketamina como anestésico local ya ha sido descrito (Dowdy y col., 1973; Weber y col., 1975; Bräu y col., 1997; Gómez de Segura y col., 1998).

En 1973, Dowdy y col. notaron ciertas similitudes farmacológicas entre la ketamina y los anestésicos locales. Estos investigadores inyectaron ketamina y lidocaína en el espacio epidural de dos grupos de perros. En ningún animal se produjo alteración de la conciencia, pero todos sufrieron un bloqueo sensorial y motor de los miembros posteriores, que se inició rápidamente (aproximadamente a los 3,6 minutos) con ambos fármacos. No se presentaron diferencias significativas en el inicio y duración de acción entre ambos anestésicos (Dowdy y col., 1973).

En 1975, Weber y col. estudiaron la posibilidad de que la ketamina actuara sobre nervios periféricos, a través de experimentos *in vivo* e *in vitro*. En el primer caso una solución de ketamina fue aplicada a tres personas en el tejido subcutáneo del brazo y a otras dos en la base del dedo índice.

Los sujetos describieron pérdida de la sensibilidad a los dos minutos de ser inyectados. Además, esta insensibilidad a los estímulos dolorosos les duró 10 minutos de media. Los estudios *in vitro* se llevaron a cabo en fragmentos de nervio ciático de sapos. Estos fragmentos se conectaron a electrodos a través de los cuales se aplicaba un estímulo eléctrico (1milivoltio/cm, 1milisegundo/cm), la amplitud y velocidad de conducción eran registrados en un osciloscopio y, también, el umbral de estímulo necesario para producir despolarización a través del nervio. Se determinaron los valores basales con los fragmentos de nervio inmersos en solución de Ringer y luego en la misma solución con concentraciones crecientes de ketamina (100-2.500 μg /ketamina por ml de solución Ringer Lactato). Las fibras nerviosas delgadas fueron las primeras en bloquearse. Las fibras nerviosas más gruesas se bloquearon a concentraciones más altas de ketamina. Se observó así mismo una progresiva reducción

en la amplitud y velocidad de conducción, así como un incremento en el umbral de estímulo para iniciar la despolarización. Los investigadores concluyeron que, tal vez, la ketamina actúa estabilizando las membranas de los nervios periféricos, mecanismo que compartiría con otros anestésicos locales como la lidocaína (Weber y col., 1975).

Los anestésicos locales tradicionales (ej. lidocaína, procaína, mepivacaína) son sales ácidas hidrosolubles. Cuando se inyectan en los tejidos orgánicos que normalmente son ligeramente alcalinos, son neutralizados y, así, dicha sal libera la amina o alcaloide libre mediante hidrólisis, hecho indispensable antes de que el fármaco pueda atravesar la membrana lipídica e inducir analgesia. Los grupos amino de los analgésicos locales interactúan con grupos polares de la membrana celular, reduciendo la permeabilidad a los iones sodio y potasio y estabilizándola. Se impide de este modo que se origine el impulso nervioso (Booth y McDonald, 1988; Collins, 1996).

Cuando se añade *in vitro* una pequeña cantidad de álcali a una solución de anestésico local, su potencia aumenta (Booth y McDonald, 1988; Bräu y col., 1997). Este hecho se confirma por la incapacidad de estos fármacos de inducir anestesia sobre tejidos con una reacción ácida, como aquéllos en los cuales existe pus. Al parecer, el pH ácido inhibe la hidrólisis de la sal (Booth y McDonald, 1988).

En 1977, Shrivastav, describió el modo de acción de la ketamina en el bloqueo de la conducción. En el estudio *in vitro* utilizó axones de calamar gigante e iones de sodio marcados con material radioactivo. El flujo del sodio a través de la membrana axoplásmica fue impedido en presencia de ketamina. Más tarde, Arhem y col. (1985) descubrieron que, además de los canales de

sodio, también se bloquean los de potasio, con lo cual quedó comprobado que el modo de acción de la ketamina era igual al de otros analgésicos locales e, incluso, su potencia también se ve afectada por el pH al cual se encuentra. En una preparación *in vitro* el fármaco se mostró menos eficiente a un pH de 6 y más potente cuando el pH se alcalinizaba hasta 8 (Bräu y col., 1997).

1.4.4 Acciones farmacológicas

Sistema nervioso central: Algunas áreas del cerebro como los sistemas bulbar y límbico, se estimulan mientras que otras, como el tálamo, se deprimen. Hay una pérdida de la conciencia similar al estado catatónico.

El flujo sanguíneo cerebral aumenta notablemente, hasta en un 60 a 80%, pero se normaliza en unos 20-30 minutos. Es probable que este incremento resulte de un aumento de la presión de riego dependiente del incremento de la vasodilatación cerebral y disminución de la resistencia cerebro-vascular (Collins, 1996). También se incrementa el índice metabólico cerebral de oxígeno y se eleva asimismo la presión del líquido cefalo-raquídeo en pacientes sin afección intracraneal (Collins, 1996). Si bien, los estudios en los que se constató aumento de la presión intracraneal (PIC) se realizaron en pacientes que respiraban espontáneamente y en los cuales no se constató la presencia de hipercapnia (Reich y Silvay, 1989). Además, estudios realizados en cerdos y neonatos mecánicamente ventilados, no pudieron constatar aumentos en la PIC (Reich y Silvay, 1989).

En enfermos que padecen aumentos de la PIC, la administración de ketamina induce apnea con rapidez, efecto que puede contrarrestarse mediante hiperventilación (Collins, 1996).

Sistema cardiovascular: Uno de los principales distintivos de la ketamina, frente a

otros anestésicos intravenosos, es la capacidad que posee de estimular el sistema cardiovascular. Numerosas investigaciones han descrito incrementos en la frecuencia cardiaca, presión arterial sistémica, resistencia vascular sistémica, presión arterial pulmonar y resistencia vascular pulmonar (Domino y col., 1965; Reich y Silvey, 1989; Hirota y Lambert, 1996).

El mecanismo a través del cual la ketamina ejerce sus efectos cardiovasculares no está bien entendido. Al parecer, el fármaco tiene un efecto inotrópico negativo directo sobre el corazón (Raeder y Stenseth, 2000). Pero dicho efecto es rebasado por un estímulo simpático central. (Reich y Silvey, 1989; Raeder y Stenseth, 2000). En preparaciones *in vitro* con células de miocardio canino, se ha demostrado que en altas concentraciones la ketamina deprime la contractibilidad (Reich y Silvey, 1989; Raeder y Stenseth, 2000).

El estímulo cardiovascular ocurre con dosis tan pequeñas como 0,1 mg/kg y sin pérdida del conocimiento. Sin embargo, dosis superiores a 0,5 mg/kg no inducen mayor estímulo cardiovascular (Collins, 1996).

Las acciones cardiovasculares dependen de la presencia de un control autónomo simpático intacto, debido a que dicho estímulo resulta del incremento en las catecolaminas circulantes (Collins, 1996; Hirota y Lambert, 1996; Schmid y col., 1999; Raeder y Stenseth, 2000). Se ha demostrado una estimulación directa del mecanismo simpático central con incrementos en los valores de noradrenalina en plasma, la cual puede llegar a duplicarse durante la inducción anestésica (Collins, 1996). Esto se debe también a la capacidad que tiene la ketamina de bloquear la recaptación de noradrenalina por los tejidos (Collins, 1996; Hirota y Lambert, 1996; Raeder y Stenseth, 2000).

El estímulo cardiovascular inducido por la ketamina puede ser bloqueado por diversos fármacos, como las benzodiazepinas (díacepam, midazolam) (Schmid y col., 1999).

Sistema respiratorio: Durante la fase inicial de la anestesia con ketamina se deprime ligeramente la respiración, pero se conservan las vías despejadas. Este efecto sobre la función respiratoria es similar al que causan los opiáceos, y existen evidencias que sugieren que dicha depresión está mediada por los receptores opiáceos (Schmid y col., 1999).

En neonatos, la depresión respiratoria es mayor, lo que debe anticiparse en el momento de calcular la dosis. La ketamina es única entre los fármacos anestésicos porque conserva el tono de los músculos esqueléticos y del diafragma, de tal forma que no se altera la mecánica respiratoria (Collins, 1996).

La ketamina relaja el músculo liso bronquial y antagoniza los efectos bronco-constrictores de la histamina. Ambos efectos tienen un valor extraordinario en pacientes asmáticos (Vidal y Sanz, 1999). Al parecer, la acción broncodilatadora de la ketamina se debe al incremento en las catecolaminas circulantes (Schmid y col., 1999).

Durante la anestesia con ketamina no se alteran los reflejos protectores. Se conserva el tono de los músculos mandibulares y de la lengua. La tos y las náuseas persisten, por lo cual, los intentos de introducir una sonda endotraqueal causan arqueo y expulsión. Como no se altera la deglución, el paciente puede ingerir moco, saliva o cualquier material regurgitado. Cuando no se utiliza atropina en la premedicación, al inducir la anestesia con ketamina, se produce salivación y formación de moco.

1.4.5 Uso clínico en el caballo

Existen más de 30 años de experiencia con la ketamina y todavía se vislumbran nuevos

beneficios con este fármaco. En medicina humana, su indiscutible seguridad le ha dado un lugar único en situaciones clínicas muy específicas como sedación e inmovilidad en pacientes pediátricos que requieren terapia de radiación repetida, analgesia profunda en pacientes quemados sometidos a frecuentes procedimientos curativos dolorosos, anestésico de “campo” para pacientes críticos durante desastres naturales y guerras, y muchas otras situaciones que escapan al objetivo de esta revisión.

En la anestesia de équidos, la excelente reputación de la ketamina está fuera de dudas. Se utiliza básicamente en dos situaciones: derribo e inducción anestésica y anestesia intravenosa total (AIVT).

Probablemente no existe una forma más barata, segura y práctica de inducir la anestesia en esta especie. Usualmente, el animal se premedica con un agonista de los receptores adrenérgicos α_2 (xilacina 1 mg/Kg o romifidina 100 μ g/Kg o detomidina 80 μ g/Kg) y diez minutos después se aplican 2.2 mg/kg de ketamina. El derribo suele producirse en 1 ó 2 minutos. Luego se continúa con un anestésico inhalatorio o con AIVT.

Hubbell y col. (2000) evaluaron 4 regímenes diferentes para inducir anestesia en caballos que previamente habían sido sometidos a ejercicio extenuante. Dos minutos después del ejercicio en todos los animales se aplicó 1,1 mg/Kg de xilacina más 0,04 mg/Kg de acepromacina. Tres minutos después de esta premedicación, los caballos recibían uno de los siguientes regímenes anestésicos:

- Ketamina: 2,2 mg/Kg
- Ketamina: 2,2 mg/Kg más diazepam 0,1 mg/Kg mezclados en la misma jeringa.
- Tiletamina-Zolazepam: 0,1 mg/Kg
- Guafenesin: 50 mg/Kg más 5 mg/Kg tiopental, mezclados en el mismo frasco.

Se determinó para cada régimen la calidad de la inducción, y los efectos cardio-respiratorios y metabólicos. Los autores concluyeron que las mezclas de ketamina y diazepam, y tiletamina-zolazepam indujeron una buena calidad de anestesia, con perturbaciones cardio-respiratorias aceptables, mientras que la ketamina sola o el guafenesin con tiopental no fueron recomendados (Hubbell y col., 2000).

La AIVT, también llamada triple goteo, es tal vez una de las pocas alternativas de anestesiarse un caballo en el campo a un costo razonable y con un mínimo riesgo, si el anestesiólogo se atiene a la normativa del procedimiento, la cual incluye: no intentar con esta técnica cirugías mayores (como laparotomías) o intervenciones de duración mayor de 60 minutos.

La AIVT es fácilmente administrada y requiere equipos mínimos. Usualmente se lleva a cabo combinando tres fármacos en el mismo frasco que incluyen: guafenesin, ketamina y un agonista de los receptores alfa 2 (xilacina, detomidina o romifidina). Varios estudios han encontrado que los cambios cardiovasculares y endocrinos asociados con el triple goteo son aceptables para el uso clínico y pueden ser menos nocivos que el halotano (Stanway, 2001).

Estas combinaciones son muy flexibles y pueden, si se requiere prolongar la anestesia, hasta 90 minutos. Más allá de este tiempo no se recomiendan, debido a que se asocia a deterioro del paciente y recuperación anestésica prolongada.

La combinación se prepara con 1 mg/ml de xilacina + 100 mg/ml de guafenesin + 2 mg/ml de ketamina. La velocidad de infusión es de 1 ml/Kg/hora, lo que equivale a 2 gotas/segundo en un animal de 360 Kg, asumiendo que el equipo de infusión libera 20 gotas/ml. No obstante, esta velocidad de

infusión es sólo una guía y la mezcla debe administrarse siempre a efecto.

Para la AIVT es imprescindible cateterizar una vena con un catéter apropiado. Se recomiendan los calibres 12 ó 14, con 80 mm de largo, los cuales permiten, en un momento determinado, infusiones a gran velocidad.

Si durante la cirugía, la anestesia se hace muy superficial, el caballo responde con movimientos del cuello o los miembros, lo que demanda un aumento de la velocidad de infusión. Es recomendable, en estos casos, aplicar un bolo de ketamina (0,1 mg/Kg) para profundizar la anestesia. Pueden aplicarse hasta 5 bolos similares sin afectar la calidad de la recuperación (Stanway, 2001).

Durante la AIVT, los reflejos craneales se mantienen. El animal puede deglutir ocasionalmente y el nistagmo lento es constante. Esto da la falsa impresión de que el paciente no está en el plano quirúrgico.

Si bien, la aplicación de ketamina por vía epidural se practica en medicina humana desde hace años, en veterinaria apenas se están haciendo los primeros ensayos en este campo. Existen pocos estudios al respecto. Como ejemplo, citaremos dos trabajos. Aithal y col. (2001) aplicaron 3,5 mg/Kg de ketamina por vía epidural a 6 perras sometidas a operación cesárea. Todos los animales estaban deteriorados por tratarse de distocias de larga duración. Una de las perras murió, pero las demás se recuperaron satisfactoriamente. Estos investigadores describieron buena analgesia e inmovilidad durante el procedimiento (Aithal y col., 2001).

Gómez de Segura y col., (1998) aplicaron en caballos ketamina por vía epidural en dosis de 0,5, 1 y 2 mg/Kg, disuelta en suero fisiológico. Con la primera dosis se observó 10 minutos de analgesia perineal, mientras que las otras dos tuvieron un período de analgesia de 75 minutos. El efecto máximo se inició a

los 30 minutos. Con todas las dosis se observó sedación y su intensidad varió con la dosis. Los efectos cardiopulmonares fueron mínimos. Este grupo de investigadores concluyó que se requieren más estudios para determinar si la intensidad de la analgesia que induce la ketamina epidural es suficiente para cirugía.

1.5 ANALGESIA REGIONAL DIAGNÓSTICA EN EL CABALLO

La analgesia local se usa comúnmente en la práctica equina pues, a través de ella, se puede determinar el lugar donde se origina el dolor en un animal cuya patología no es obvia. Se emplean diversos fármacos de diferentes maneras para localizar la lesión responsable de la cojera. La técnica depende de la ubicación exacta del fármaco dentro o alrededor de la estructura sospechosa, seguida de la evaluación de su efecto durante el movimiento.

Todos estos fármacos se pueden emplear para:

- **Infiltración perineural:** Alrededor de nervios específicos para desensibilizar las zonas de la extremidad inervadas por ellos.
- **Analgesia intrasinovial de articulaciones o vainas tendinosas:** Con esta técnica se inyecta el anestésico directamente al interior de las articulaciones ó las vainas tendinosas sinoviales.
- **Infiltración local:** Alrededor de estructuras superficiales sospechosas.

En todos los casos se aplicará la menor cantidad posible de anestésico debido a que estas soluciones son irritantes (Stashak, 2002; Taylor y Hillyer, 1999). Además poseen gran capacidad de difundir a otros puntos.

Los resultados de la analgesia local se interpretan mejor y de forma más fiable cuando el caballo presenta un grado consistente de cojera, fácil de ver desde el

primer momento. La interpretación puede ser confusa si la cojera es muy leve o inconsistente. En casos de cojeras crónicas y leves, puede ser útil acentuar el problema mediante el ejercicio durante varios días seguidos para hacer más evidente la claudicación, antes de recurrir a la analgesia local. Por otra parte, la analgesia local está contraindicada en cojeras muy intensas debido a la posibilidad que existe de agravar la lesión si se elimina el dolor y se hace luego trotar al caballo. La analgesia favorecería el apoyo pleno del miembro, con lo cual una fractura podría desplazarse, empeorando el pronóstico del caso.

Una vez identificada la región dolorosa, el examen radiográfico u otras pruebas diagnósticas podrán planearse con más criterio.

1.5.1 Inervación del miembro anterior del caballo

La inervación del miembro torácico procede del plexo braquial (figura 1.1).

El nervio mediano y el nervio cubital son dos ramas nerviosas que destacan por su importancia, se originan en dicho plexo y de ellas se ramifican a su vez las terminaciones nerviosas que discurren distales al carpo.

El nervio cubital desciende entre la arteria y la vena axilares, acompañado durante un corto trayecto por el nervio radial. En el antebrazo cruza oblicuamente la cara profunda de la cabeza cubital y desciende bajo la fascia profunda con los vasos precedentes, al principio, sobre la cabeza cubital del flexor digital profundo y, después, entre el flexor carpo cubital y el cubital lateral, cerca del nivel del hueso accesorio del carpo. Se divide en dos ramas terminales: dorsal y palmar. La rama palmar, después de un corto trayecto, se une por debajo del tendón flexor carpo cubital con el nervio palmar lateral del nervio

mediano en el carpo (Sisson y Grossman, 1985).

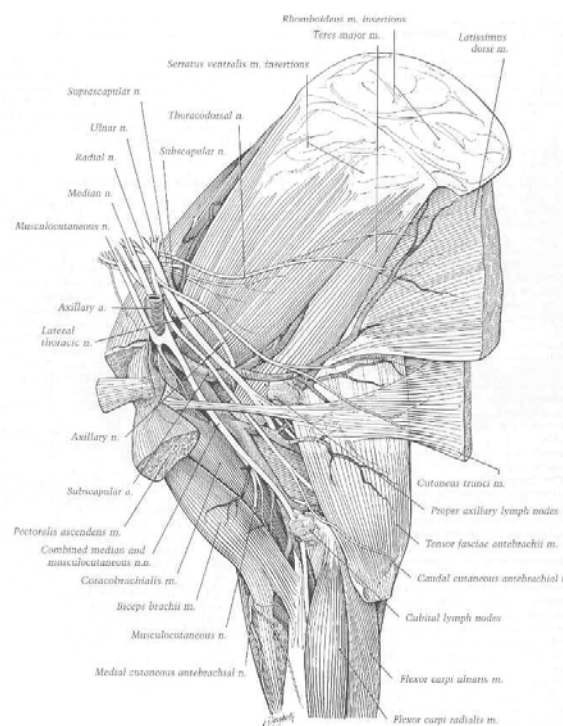


Figura 1.1 Kainer RA . Functional Anatomy of Equine Locomotor Organs. En: Stashak TS, ed. Adam's Lameness in Horses. 5ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2002. p: 1-72.

El nervio mediano es generalmente la rama más gruesa del plexo braquial, desciende sobre la cara medial de la arteria axilar, a la cual cruza oblicuamente, y continúa distal en el brazo, craneal a la arteria braquial, por detrás del músculo flexor carpo-radial. El nervio continúa distal en el antebrazo con los vasos medianos y se divide proximal al carpo en nervios palmares, lateral y medial (figura 1.2).

El nervio palmar medial desciende por el canal carpiano a lo largo del borde medial del tendón del flexor digital superficial y asienta, primero, dorsal a la arteria correspondiente y, luego, se ubica palmar a la arteria hasta el tercio distal del metacarpo.

El nervio proporciona una rama comunicante grande, que va oblicuamente

sobre los tendones flexores y se une con el nervio palmar lateral.

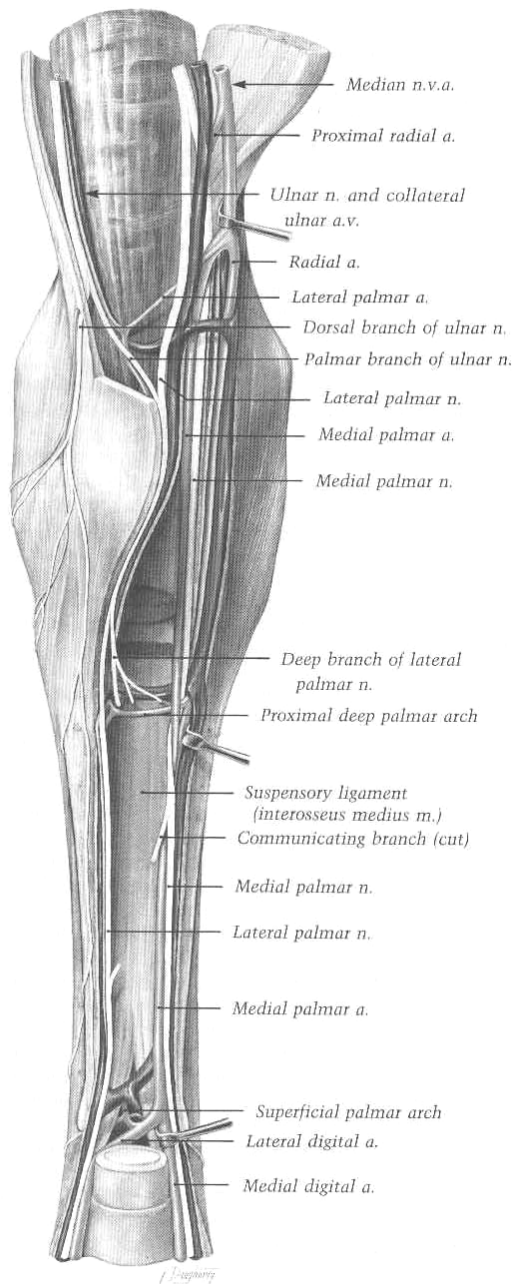


Figura 1.2 Kainer RA . Functional Anatomy of Equine Locomotor Organs. En: Stashak TS, ed. Adam's Lameness in Horses. 5ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2002. p: 1-72.

El nervio palmar lateral, es la otra rama terminal del nervio mediano. En el carpo se une con la rama palmar del nervio cubital. En el metacarpo se dirige a lo largo del borde lateral del tendón flexor digital profundo,

palmar a la arteria y vena correspondientes. Distal al carpo, el nervio palmar lateral proporciona una rama profunda al ligamento suspensor. El resto de sus fibras constituyen el nervio metacarpiano palmar lateral y medial y descienden entre el ligamento precedente y la superficie palmar del hueso gran metacarpiario (figura 1.3).

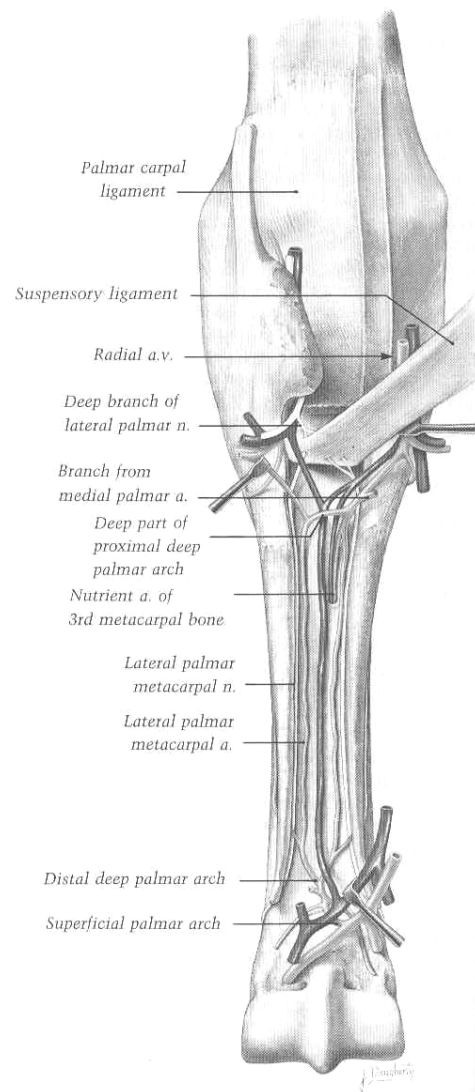


Figura 1.3 Kainer RA . Functional Anatomy of Equine Locomotor Organs. En: Stashak TS, ed. Adam's Lameness in Horses. 5ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2002. p: 1-72.

Los nervios metacarpianos palmares inervan parcialmente las partes lateral, medial y dorsal de la articulación del menudillo, así como su

cápsula. Algunas de sus fibras se extienden hasta la corona (Sisson y Grossman, 1985).

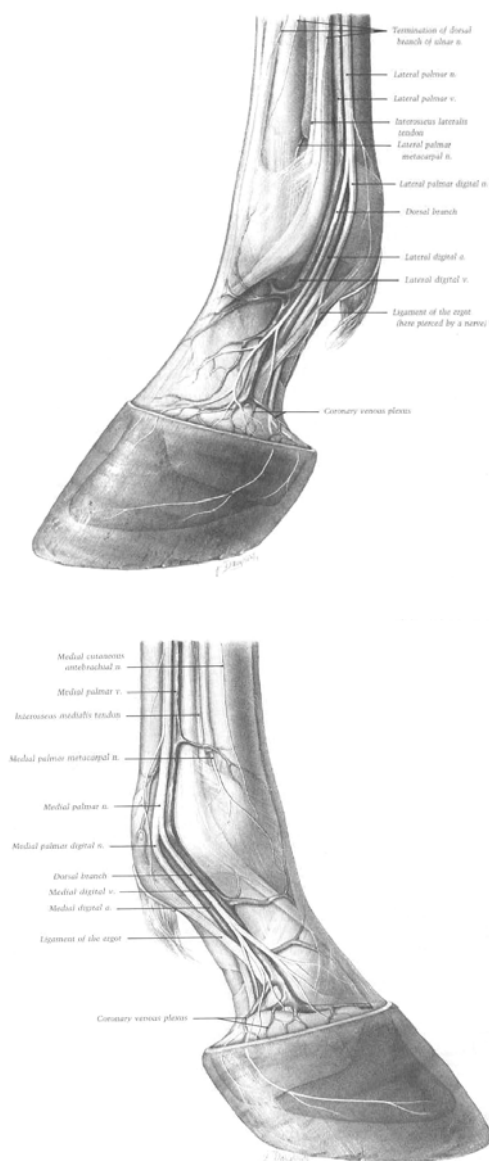


Figura 1.4 Kainer RA . Functional Anatomy of Equine Locomotor Organs. En: Stashak TS, ed. Adam's Lameness in Horses. 5ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2002. p: 1-72.

Los nervios digitales palmares, mediales y laterales, proceden directamente de los nervios palmares (figura 1.4). Estos nervios se dividen a la altura del menudillo en una rama dorsal y otra palmar que inervará los talones, el hueso navicular y sus estructuras asociadas y la porción caudal de la articulación

interfalángica distal (Sisson y Grossman, 1985).

1.5.2 Analgesia perineural

Si se ha identificado el miembro cojo y la exploración clínica no revela el sitio donde se origina el dolor, podrá realizarse un bloqueo nervioso para determinar la ubicación más probable de la lesión. Aún cuando la exploración clínica hace sospechar de una región determinada, la desensibilización de dicha zona permite confirmar o descartar con certeza su participación en la cojera. No es infrecuente encontrar varias zonas afectadas en un solo miembro, o que otra extremidad también esté comprometida en el cuadro general del paciente. En estos casos, la analgesia regional permite interpretar en qué porcentaje participa cada lesión en la cojera del animal.

La analgesia perineural para el diagnóstico de cojeras está confinada a la zona distal al codo en la extremidad anterior, y por debajo de la babilla en la extremidad posterior. Los nervios periféricos de la zona distal de las extremidades son principalmente sensitivos, pues los músculos que reciben las ramas nerviosas motoras están localizados en la región proximal y, en general, el bloqueo de la conducción nerviosa a estos niveles distales no interfiere significativamente con la capacidad del caballo para mover la extremidad normalmente (Scott, 1997).

La interpretación apropiada de una analgesia perineural requiere del clínico un conocimiento adecuado de la neuroanatomía implicada y, también, de las limitaciones que esta técnica conlleva. Dichas limitaciones suelen darse por la presencia de inervación aberrante que algunos pacientes presentan en forma *sui generis* (Stashak, 2002; Hogan y Clifford, 1998), y que de ninguna manera es predecible por el clínico.

La analgesia perineural se ha de hacer en forma secuencial, empezando distalmente y progresando en sentido proximal, si la cojera persiste. Si se sospecha que en una articulación concreta está el origen de la cojera, es mejor empezar por un bloqueo intra-articular que por un bloqueo perineural proximal a la articulación, debido a que, aunque la respuesta sea negativa, el bloqueo intra-articular no interferirá posteriormente con bloqueos perineurales más proximales (Hogan y Clifford, 1998; Taylor y Hillyer, 1999).

Existen diferentes soluciones disponibles para provocar analgesia perineural. Las más usadas son la lidocaína al 2% y la mepivacaína al 2%. De estas dos, la menos irritante y mejor tolerada es la mepivacaína. No se recomienda que la solución analgésica contenga adrenalina, (por los riesgos de inducir daño isquémico en la piel y otros tejidos) (Stashak, 2002). En cada punto de inyección se empleará una aguja estéril. El diámetro y longitud de la aguja varían con cada bloqueo a realizar.

Las opiniones sobre la necesidad de afeitar el área a inyectar varían. Es indudable que la zona se podrá limpiar y desinfectar mejor si se afeita el pelo; sin embargo, la incidencia de infección es muy baja si simplemente se desinfecta la piel con una solución antiséptica.

Cuando se realizan bloqueos en la extremidad posterior, es útil vendar la cola para mantener el pelo apartado del punto de inyección. El grado de sujeción necesario varía con el temperamento del caballo. En los animales poco dispuestos a colaborar, es útil emplear un torcedor. Si el paciente es de difícil manejo y se hace imprescindible la sedación, se recomienda el uso de la bupivacaína al 0,5%. Este anestésico tiene un efecto de 4 a 5 horas; su acción perdurará más allá del efecto sedante y la cojera se podrá

evaluar una vez el animal se recupere del primer fármaco (Taylor y Hillyer, 1999).

El bloqueo se debe realizar junto al nervio, con la mayor exactitud posible, y la mínima cantidad efectiva de producto. Los troncos nerviosos proximales se sitúan más profundos en los tejidos de las extremidades, haciendo que su ubicación exacta sea más difícil. Debido a esto, debe emplearse mayor cantidad de fármaco. Para estos bloqueos, son necesarias agujas más largas y de mayor calibre. Es útil depositar previamente una pequeña cantidad de analgésico local, usando una aguja fina, antes de introducir la aguja de mayor tamaño.

Se introduce rápidamente a través de la piel una aguja estéril sujeta por el cono. Luego se redirige la punta para conseguir la dirección y profundidad adecuadas. Cuando han cesado los movimientos del caballo, se ajusta la jeringa y se inyecta el fármaco. Una resistencia excesiva a la inyección suele indicar que la punta ha quedado intradérmica y se requiere una nueva colocación. La extremidad a bloquear puede estar soportando el peso del animal o sujeta en flexión por un ayudante. En el último caso existe un buen control de la extremidad y es la técnica recomendada para los bloqueos nerviosos distales, como el bloqueo digital palmar y el sesamoideo abaxial. Inyectar con la extremidad soportando el peso del animal, tiene la ventaja de tensar los tejidos blandos regionales, lo que hace que las referencias anatómicas se identifiquen con más facilidad. Este método puede emplearse, sobre todo, para bloqueos proximales al menudillo. Si la extremidad a inyectar debe soportar el peso, la otra se puede mantener levantada por un ayudante. La desventaja de este sistema reside en el hecho de que algunos caballos retiran la extremidad al sentir el paso de la aguja, con lo

cual, el animal cae sobre los carpos y puede hacerse daño o lesionar al clínico.

Los nervios periféricos suelen discurrir paralelos y asociados con una arteria y una vena, como un paquete vasculo-nervioso. Si la aguja entra inadvertidamente en un vaso sanguíneo, se debe retirar levemente y volverla a dirigir normalmente algo más caudal. Es también prudente tirar del émbolo de la jeringa antes de inyectar el anestésico, para comprobar que la aguja no está en un vaso.

Cuando se utiliza mepivacaína al 2% ó lidocaína al 2% los bloqueos nerviosos distales suelen surtir efecto a los 5-10 minutos, mientras que los troncos nerviosos proximales de mayor grosor tardan unos 20 minutos (Stashak, 2002).

La eficacia de la analgesia perineural se puede comprobar, hasta cierto punto, evaluando la sensibilidad de la piel distal al bloqueo con un objeto de punta roma. Se debe comprobar la respuesta con la extremidad opuesta, ya que algunos caballos aguantan mejor ante tales estímulos, incluso en las zonas no anestesiadas. Por otro lado, algunos caballos son extremadamente sensibles, sobre todo después de varios bloqueos, y retiran el miembro, incluso antes de llegar a tocarlo. En estos animales conviene taparles los ojos.

1.5.3 Bloqueo del nervio digital palmar en la base del sesamoideo proximal (bloqueo sesamoideo abaxial)

Con el bloqueo sesamoideo abaxial se consigue desensibilizar la piel de la cara palmar y dorsal distal de la cuartilla. La sensibilidad profunda perdida abarca el casco y la articulación interfalángica proximal.

Puede producirse desensibilización parcial de la cara palmar del menudillo (Stashak, 2002; Hogan y Clifford, 1998; Taylor y Hillyer, 1999).

Si bien el bloqueo sesamoideo abaxial se considera técnicamente sencillo, pueden producirse fallos debidos a uno o más de los siguientes factores:

- **Error en la técnica de punción:** Se presenta cuando el clínico no ubica la punta de la aguja en el lugar adecuado. Este fallo aparece sobre todo en caballos que se mueven durante el procedimiento.

- **Tiempo de espera:** Normalmente, una vez depositado el anestésico, tarda unos 5 a 10 minutos en hacer efecto y en algunos caballos incluso hasta 15 minutos. Si movemos al caballo para evaluar la cojera antes de un tiempo prudencial, puede no haber analgesia. La efectividad de este bloqueo se comprueba presionando con un objeto romo entre los talones y la piel de la cuartilla.

- **Inervación aberrante:** Algunos caballos presentan ramas nerviosas originadas en el aspecto proximal del menudillo que no atraviesan el lugar donde se deposita el fármaco, no siendo posible insensibilizar la porción distal a la punción. No se sabe cuál es la incidencia de este fenómeno. Se han reconocido al menos dos tipos de inervación aberrante que puede inducir el fallo del bloqueo sesamoideo abaxial. Puede ocurrir que las ramas de los nervios metacarpianos, ocasionalmente descendan hasta la corona y sensibilicen el aspecto lateral de la cuartilla (Sack, 1975; Sisson y Grossman, 1985). O que de los nervios palmares se origine una rama proximal al menudillo que sensibiliza la cuartilla y no pasa por el aspecto abaxial de los sesamoideos (Stashak, 2002).

2

Objetivos

La ketamina es un agente anestésico disociativo ampliamente utilizado en la práctica veterinaria. En el caballo se utiliza como agente inductor (Benson y Thurmon, 1990; Muir 1991), como agente hipnótico en programas de AIVT (Benson y Thurmon, 1990; Muir 1991), y también se ha utilizado vía epidural para producir analgesia perineal (Gómez de Segura y col, 1998).

Los objetivos concretos de este trabajo fueron:

1. Determinar el efecto analgésico de conducción de la ketamina sobre el nervio

digital palmar en la base del sesamoideo proximal en el caballo.

2. Establecer en que medida las variaciones en el pH de la solución de ketamina modifican la potencia analgésica de la misma al ser inyectada sobre el nervio digital palmar en la base del sesamoideo proximal en el caballo.

3. Investigar el efecto que tiene la adición de adrenalina sobre la potencia analgésica de la solución de ketamina al ser inyectada sobre el nervio digital palmar en la base del sesamoideo proximal en el caballo.

3

Material y método

Material y Equipamiento

3.1 Animales

Este estudio fue realizado en el Hospital Clínico Veterinario de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid, en el Área de Grandes Animales y en la Clínica Veterinaria de la Guardia Real.

Se utilizaron 72 caballos sanos de diferentes razas, con una edad de (media \pm desviación estándar) 12 ± 4 años [rango: (7-18)] y un peso de 490 ± 59 Kg [413-584].

3.2 Material y equipamiento

La siguiente lista enumera los materiales usados durante el ensayo:

- Esquiladora (Golden 45, Oster)
- Tinta negra hidrosoluble (Industrias Jovy, Barcelona)
- Brocha

- Agujas hipodérmicas de 25mm y 23G (B/BRAUN, Melsungen AG. Alemania).
- Agujas hipodérmicas de 25mm y 25G (B/BRAUN, Melsungen AG. Alemania).
- Jeringas Discardit II de 2 ml, 5 ml, 10 ml (Lab. Becton Dickinson. Fraga, España)
- Mepivacaína 2% (Scandinibsa®, Lab. INIBSA S.A. Rubí, Barcelona)
- Ketamina 10% (Alfasan Woerden-Holland, Woerden, Holanda).
- Solución salina fisiológica de 100 y 1000 cc (B/BRAUN medical S.A., Barcelona)
- Bicarbonato sódico 1M (Venofosin, Lab. Fresenius Kabi)
- Adrenalina 1 mg (B/BRAUN medical SA, Barcelona)
- MicropH2000 (Crison, Alella, España)

- Sonda para el registro de la temperatura cutánea (Shiley Myocardial probe 30 mm, Shiley Inc., California)
- Monitor de temperatura (Temperature Monitor Shiley Inc., California)
- Lámpara de luz concentrada.

La lámpara de luz concentrada fue diseñada por Kamerling y col., (1985) para servir de estímulo nocivo en los experimentos destinados a evaluar la percepción cutánea en un caballo que, previamente, ha recibido un analgésico. Dicha lámpara está fabricada con una bombilla de 500 W, cuya luz se hace pasar a través de dos lentes de 4 dioptrías y 3 cm de diámetro, las cuales se adosaron una sobre la otra formando una sola lente biconvexa.

El siguiente diagrama esquematiza la lámpara utilizada en este estudio, la cual es una copia de la diseñada por Kamerling y col. (1985) (figura 3.1).

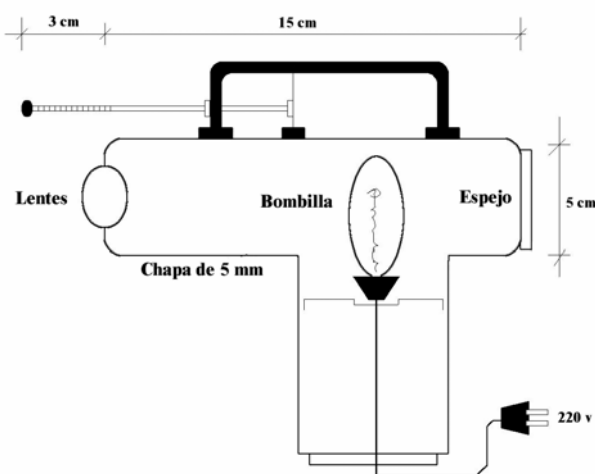


Figura 3.1 Lámpara de luz concentrada.

Esta lámpara produce un rayo de luz de gran intensidad capaz de inducir una rápida elevación de la temperatura en las superficies donde se aplica. Cuando su luz se aplica a 3 cm de la piel de la cuartilla aproximadamente, el caballo suele retirar el miembro en 4-6 segundos.

A este lapso de tiempo se le denomina tiempo de retirada. Se considera un valor de base importante porque el estímulo térmico no debe superar al tiempo de retirada en más de 1,8 veces, para evitar quemaduras cutáneas. (Kamerling y col., 1985). En general, el tiempo máximo de exposición a la luz recomendado es de 10 segundos (Harkins y col., 1996; Harkins y col., 1997; Harkins y Tobin, 1999). Si después de este tiempo el animal no ha retirado la extremidad, se considera que el fármaco que se aplicó previamente como analgésico es efectivo, y la lámpara debe apagarse.

En equinos se ha medido la temperatura cutánea que puede alcanzarse siguiendo los parámetros anteriormente descritos. Cuando se utiliza la lámpara de luz concentrada como estímulo nocivo en animales no anestesiados, la temperatura cutánea asciende hasta 95 °C en 4-6 segundos, momento en el cual el caballo suele retirar el miembro. Si el caballo ha sido bloqueado previamente con un analgésico la temperatura cutánea se eleva hasta 120° C en 10 segundos (Harkins y col., 1996).

La lámpara de luz concentrada ha sido utilizada por Harkins y col. (1999). Estos investigadores han diseñado un modelo experimental en el cual el fármaco a evaluar se aplica en los nervios digitales palmares, justo en el lugar donde se hace el bloqueo sesamoideo abaxial y, posteriormente, el estímulo nocivo luminoso se aplica sobre la piel de la cuartilla. De esta forma han conseguido determinar cuál es la dosis mínima de procaína, cocaína, bupivacaína y benzocaína, que es capaz de inducir un bloqueo nervioso completo a dicho nivel. Estos investigadores califican este modelo experimental como altamente sensitivo y capaz de detectar los efectos de un anestésico local en dosis muy pequeñas (Harkins y col., 1996).

Metodología

El método experimental propuesto fue estudiado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico Veterinario de la Facultad Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid. El estudio fue ciego, esto es, el investigador encargado de realizar los bloqueos y de administrar los fármacos incluidos en cada grupo desconocía de que grupo se trataba.

Para evaluar el posible efecto analgésico local de la ketamina se recurrió al modelo experimental descrito por Harkins y col. (1999), en el cual el fármaco que se investiga se aplica sobre los nervios digitales palmares (bloqueo sesamoideo abaxial) y el efecto analgésico se evalúa mediante un estímulo nocivo en la piel lateral de la cuartilla, con una lámpara de luz concentrada.

Durante la fabricación de la lámpara, y aleatoriamente durante el desarrollo del estudio, fue registrada la temperatura en la piel mediante un sonda cutánea adaptada a un termómetro, para asegurar que las temperaturas alcanzadas eran de aproximadamente 90 °C en un periodo de tiempo entre 4-6 segundos.

3.3 Bloqueo del nervio digital palmar en la base del sesamoideo proximal (bloqueo sesamoideo abaxial)

El bloqueo puede realizarse con el miembro apoyado o en flexión. Es preferible que un ayudante sujete la extremidad en flexión porque así existe muy buen control durante el procedimiento. El clínico palpa los paquetes vasculo-nerviosos que discurren, uno lateral y otro medial al aspecto abaxial de los sesamoideos proximales. Se desinfecta la piel con alcohol y una vez ubicado el lugar de la punción, se eleva un poco la piel y se inserta una aguja calibre 25G de ½ pulgada,

subcutáneo y encima del paquete vasculo-nervioso correspondiente. Si la aguja pincha los vasos sanguíneos se redirige nuevamente en dirección palmar (figura 3.2).

3.4 Selección de los caballos incluidos en el estudio

Dos semanas antes del estudio, se realizó la selección de caballos que debían incluirse en el estudio.

Se depilaron las caras lateral y dorsal de la región articular interfalángica proximal y se pinto la piel con tinta negra.

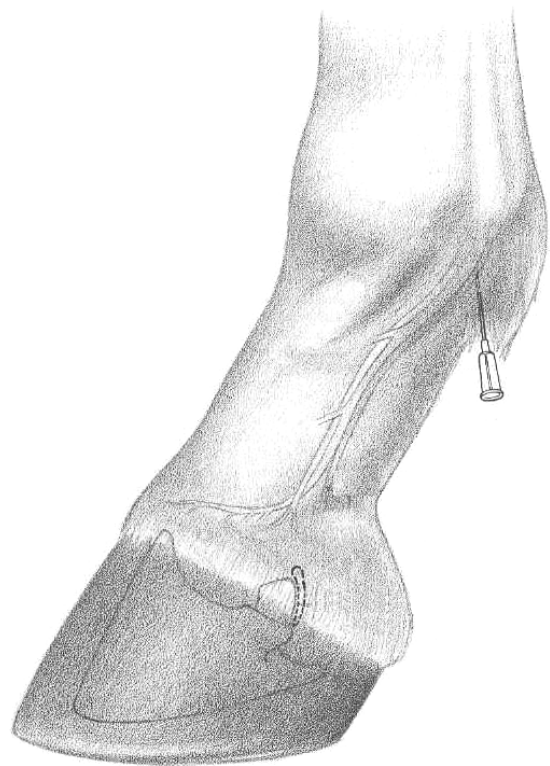


Figura 3.2 Stashak TS. Examination for Lameness. En: Stashak TS, ed. *Adam's Lameness in Horses*. 5ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2002. p: 113-183.

Los caballos seleccionados para el estudio debían cumplir dos condiciones:

- **Tiempo de retirada de 4-6 segundos.**- Todos los caballos debían retirar el miembro tras 4-6 segundos de mantener la iluminación con la lámpara, esto indicaba que el animal era sensible a los estímulos dolorosos y, por lo tanto, apto para un experimento de este tipo.
- **Bloqueo sesamoideo abaxial positivo con mepivacaína al 2%.** Todos los caballos

fueron previamente bloqueados con 5 ml (100 mg) de mepivacaína al 2% por nervio, con el fin de descubrir si el animal presentaba inervación aberrante. Suponiendo que el bloqueo con este fármaco es efectivo podemos descartar este fenómeno. Dicho bloqueo fue realizado como mínimo 14 días antes de iniciar la evaluación con ketamina.

Programa Experimental

El día del estudio, los animales seleccionados fueron trasladados a una habitación de exploración con una temperatura ambiente de 21 °C. Se introdujeron en un potro y la preparación previa a todos los bloqueos incluía depilar las caras lateral y dorsal de la cuartilla y pintarla con tinta negra. Según Harkins y col. (1996), como el estímulo nocivo es lumínico, todos los animales deben tener el mismo color de piel.

Posteriormente, se midió el tiempo de retirada en 3 ocasiones en cada animal, treinta minutos, quince minutos, e inmediatamente antes del bloqueo. El promedio obtenido con estas 3 determinaciones representa el valor basal para dicho tiempo.



Figura 3.3 Programa experimental.

A continuación, cada animal fue incluido aleatoriamente en uno de los siguientes grupos:

Grupo 1 (n = 36): En este grupo, la ketamina fue diluida en suero fisiológico hasta alcanzar un volumen de 5 ml. Dicho volumen fue aplicado en cada nervio digital palmar, y esta cantidad se mantuvo constante durante todo el estudio. Este grupo, a su vez, se subdividió en tres subgrupos con diferentes dosis del fármaco. Estas dosis fueron: 50, 100 y 150 mg/nervio. Los resultados de este primer

ensayo servirían para orientar el protocolo de los siguientes grupos. Se realizaron un total de 9 bloqueos con la dosis de 50 mg, 9 con la dosis de 100 mg y 9 con la dosis de 150 mg.

El **control salino positivo** (n = 9) del grupo 1 consistió en la realización de un bloqueo sesamoideo abaxial con 5 mL de suero fisiológico/nervio.

Grupo 2 (n = 18): En este grupo se evaluó la dosis de 50 mg/nervio de ketamina disuelta en suero fisiológico. Además, a esta mezcla se le adicionó 0.5 ml de bicarbonato 1M (es decir 0,5 mEq) para incrementar su pH de 4,5 a 7,04 hasta alcanzar un volumen total de 5 ml. Se pretende evaluar el posible efecto de alcalinizar la solución en la potencia del fármaco. Se realizaron un total de 9 bloqueos.

El **control bicarbonato positivo** (n = 9) del grupo 2 consistió en la realización de un bloqueo sesamoideo abaxial con 0,5 ml de bicarbonato 1M (es decir 0,5 mEq) + 4,5 mL de suero fisiológico/nervio.

Grupo 3 (n = 18): En este grupo se eligió nuevamente la dosis de 50 mg/nervio de ketamina disuelta en suero fisiológico, pero a la solución se le agregó esta vez adrenalina, de tal forma que los 5 ml resultantes a aplicar por nervio contenían una concentración de 0,002% de adrenalina. Este fármaco se utiliza habitualmente con algunos anestésicos locales tradicionales para incrementar el tiempo del efecto anestésico ya que retrasa la absorción al producir vaso-constricción en la zona. Esta es la razón de adicionar adrenalina. En este grupo se realizaron un total de 9 bloqueos.

El **control adrenalina positivo** (n = 9) del grupo 2 consistió en la realización de un bloqueo sesamoideo abaxial con 5 mL de suero fisiológico más adrenalina en solución de 0,002%/nervio.

El propósito de los controles positivos fue descartar la posibilidad que tienen las sustancias diferentes a la ketamina, implicadas en el estudio, de producir algún efecto analgésico sobre los nervios periféricos.

Todas las mezclas empleadas fueron preparadas a una temperatura de 4 °C, e inmediatamente antes de su aplicación se registraron los pHs mediante un pHmetro.

Una vez realizado el bloqueo sobre los nervios digitales palmares se determinó el

tiempo de retirada mediante la iluminación de la piel pintada a los 2 minutos de la inyección, a los 3 minutos del primer estímulo y después cada 5 minutos, hasta que el animal recuperase la sensibilidad, hecho que se puso de manifiesto por la retirada del miembro a los 4-6 segundos de ser iluminado.

Así se determinó cuando se iniciaba el efecto analgésico y la duración del mismo.

Análisis Estadístico

El análisis estadístico de los tiempos de retirada en cada momento se realizó usando un programa informático (SPSS 10.1S; SPSS INC., Illinois, USA.). Todos los datos fueron agrupados y procesados calculando la media \pm error estándar. Los resultados fueron analizados utilizando un test de Shapiro-Wilk y

un análisis de varianza (ANOVA) de 2 vías para medidas repetidas y un test de comparaciones múltiples de Fisher. El nivel de significación estadística se fijó en un valor de $P < 0,05$.

Todos los datos fueron expresados como media \pm error estándar.

4

Resultados

En este trabajo se observó que la aplicación de ketamina sobre los nervios digitales palmares induce analgesia durante un tiempo variable con notorias diferencias entre los grupos estudiados.

No se observó analgesia en ninguno de los grupos controles positivos; ni en el control salino, ni en el control bicarbonato, ni tampoco en el control adrenalina. Tampoco hubo diferencias estadísticas al comparar estos tres grupos entre sí a lo largo del tiempo.

Con la dosis de 50 mg/nervio pudimos observar diferencias estadísticas en cuanto a los tiempos de retirada frente al valor basal y frente al grupo control salino positivo en los momentos 2, 5 y 10 minutos después de la administración de la ketamina (figura 4.1 y tabla 4.1).

La segunda dosis evaluada en el grupo con suero fisiológico fue la de 100 mg/nervio. También se pudieron observar diferencias significativas en los tiempos de retirada frente al valor basal y frente grupo control en los

momentos 2, 5 y 10 minutos de inyectado el fármaco (figura 4.2 y tabla 4.2).

Para las dosis de 150 mg/nervio, los tiempos de retirada permanecieron estadísticamente significativos desde los 2 minutos hasta el minuto 15 después de la administración del fármaco (figura 4.3 y tabla 4.3).

Las diluciones de ketamina en suero fisiológico a las dosis de 50, 100 y 150 mg/nervio produjeron un período de analgesia con una duración media de 7 ± 2 minutos para la dosis de 50 mg/nervio, 13 ± 3 minutos para la dosis de 100 mg/nervio y de 10 ± 2 minutos para la dosis de 150 mg/nervio observándose unos rangos de duración analgésica de 5 a 20 minutos con la dosis de 50 mg/nervio, entre 5 y 40 minutos con la dosis de 100 mg/nervio, y de 5 a 25 con la dosis de 150 mg/nervio; no observándose diferencias estadísticamente significativas entre las dosis evaluadas. Con las tres dosis estudiadas se observó que el efecto analgésico se iniciaba a los dos minutos de la administración del fármaco (figura 4.4).

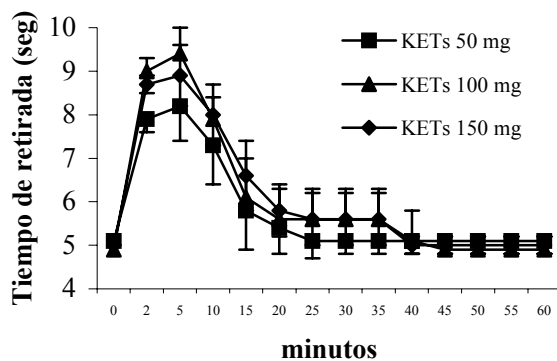


Figura 4.4 Relación entre la duración media del tiempo de retirada con las dosis de 50, 100 y 150 mg/nervio de ketamina en suero fisiológico.

Del total de bloqueos realizados, se observaron cuatro fallos en inducir analgesia para la dosis de 50 mg/nervio; sin embargo, con las dosis de 100 mg/nervio y 150 mg/nervio no se observaron fracasos en la inducción de analgesia al administrar la ketamina.

Tabla 4.4 Relación de los pH registrados en las distintas mezclas utilizadas.

| Grupo | pH |
|------------------------------------|------|
| SAL + KET 50 mg | 4,50 |
| SAL + KET 100 mg | 4,92 |
| SAL + KET 150 mg | 5,46 |
| SAL + HCO ₃ + KET 50 mg | 7,05 |
| SAL + ADR + KET 50 mg | 4,05 |

A todas las soluciones estudiadas en los diferentes grupos se les midió el pH, utilizando un pHmetro convencional. En el grupo 1 las dosis de 50, 100, y 150 mg de ketamina tuvieron un pH de 4,50, 4,92 y 5,46 respectivamente. En el grupo 2 la dosis de 50 mg de ketamina mas bicarbonato tuvo un pH de 7,05, y en el grupo 3 el pH encontrado fue de 4,05.

Inicialmente se utilizó hidróxido de sodio al 0,1% para alcalinizar las mezclas de suero fisiológico y ketamina. Se eligió esta sustancia debido a que suele usarse como buffer en los cultivos celulares por que suele ser bien tolerada. Sin embargo, en este estudio se

observó que tiene una marcada tendencia a precipitar cuando entra en contacto con la ketamina. La misma dificultad fue descrita cuando se utilizó el hidróxido de sodio para alcalinizar los anestésicos tradicionales (Skarda, 1991). Posteriormente los intentos de alcalinizar las soluciones de suero fisiológico y ketamina se hicieron añadiendo cantidades pequeñas de bicarbonato 1M, que se incrementaban gradualmente hasta alcanzar el pH mas alcalino posible sin que la mezcla precipitase. En los estudios de Bräu y col. (1997), se determinó que el pH al cual la ketamina fue mas eficiente como anestésico local era de 8, por lo tanto a ese pH se intento llevar las soluciones. En este estudio las dosis de 100 y 150 mg de ketamina precipitaron aun con dosis pequeñas de bicarbonato. La dosis de 50 mg toleró sin precipitar 0,5 mEq de bicarbonato 1M, lográndose de esta forma incrementar su pH desde 4,50 a 7,05. No obstante, esta mezcla debe inyectarse inmediatamente luego de preparada, por que si se almacena también precipita.

La adición de 0,5 ml de bicarbonato a la dosis de 50 mg/nervio de ketamina elevó su pH desde 4,50 a 7,04. Esta dosis alcalinizada tuvo un efecto analgésico más duradero, comparada con la misma dosis no alcalinizada.

La adición de bicarbonato a la mezcla de 50 mg de ketamina en suero fisiológico produjo un incremento del periodo analgésico. Se observaron diferencias significativas en los tiempos de retirada frente al valor basal y frente al grupo control bicarbonato positivo (suero fisiológico + bicarbonato) en los minutos, 2, 5, 10 15 y 20 (figura 4.5 y tabla 4.5).

La duración media de la analgesia fue de 15 ± 3 minutos, con rangos de duración analgésica de 5 a 25 minutos. También se observó que el efecto analgésico se iniciaba a los dos minutos de la administración del

fármaco. No se observó analgesia en uno de los nueve bloqueos realizados en este grupo. Tampoco existió analgesia en ningún animal del grupo control positivo.

Cuando la dosis de 50 mg/nervio de ketamina fue aplicada con adrenalina, se incrementó su efecto analgésico en forma notoria.

La adición de adrenalina a la mezcla de 50 mg de ketamina y suero fisiológico se asoció con una intensa prolongación del tiempo de analgesia. La significatividad estadística en los tiempos de retirada frente al valor basal y al grupo control adrenalina positivo (suero fisiológico + adrenalina) perduró hasta el minuto 60 (figura 4.6 y tabla 4.6).

La media de duración analgésica fue de 49 ± 10 minutos, con rangos de duración analgésica de 25 a 90 minutos. En este grupo el inicio de efecto se produjo a los dos minutos de la administración del fármaco. De los nueve bloqueos realizados, en uno no se observó analgesia.

La superposición de las figuras 4.1, 4.5 y 4.6 permite estimar el tiempo de analgesia alcanzado con 50 mg de ketamina disuelta en suero fisiológico y la misma dosis con bicarbonato y adrenalina (figura 4.7).

En la figura se puede observar la gran diferencia en cuanto a duración de los tiempos de retirada compatibles con analgesia entre el grupo de la ketamina más adrenalina frente a los otros dos grupos y la más modesta diferencia entre los tiempos de retirada que proporciona la ketamina alcalinizada frente a la ketamina disuelta en suero fisiológico.

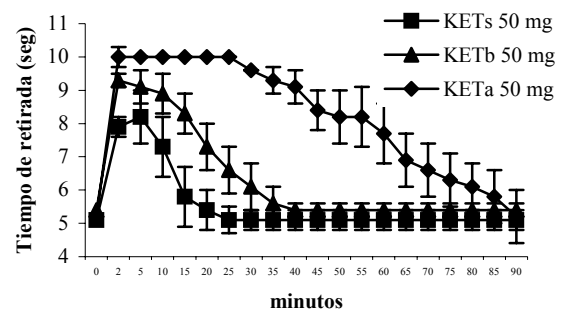


Figura 4.7 Diferencias en los tiempos de retirada de los grupos 1 (ketamina 50 mg/nervio en suero fisiológico), 2 (ketamina 50 mg/nervio más bicarbonato) y 3 (ketamina 50 mg/nervio más adrenalina)

La lámpara utilizada como estímulo doloroso supramáximo eleva la temperatura cutánea hasta 120°C a los 10 segundos de la exposición (Harkins y col., 1996). En este estudio, algunos animales desarrollaron quemaduras leves en la piel iluminada, que curaron sin cuidados especiales.

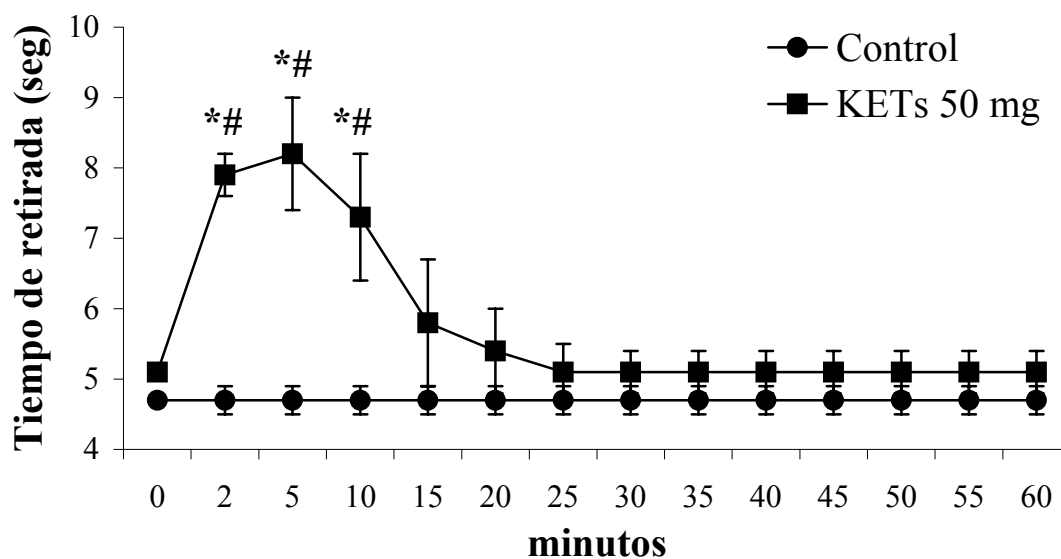
Grupo 1: 50 mg/nervio

Tabla y Figura 4.1 Comparación entre la duración media de los tiempos de retirada con ketamina, y los tiempos de retirada del grupo control y el valor basal.

| MINUTO | GRUPO CONTROL SUERO FISIOLÓGICO | KETAMINA 50 mg/nervio + SUERO FISIOLÓGICO |
|--------|------------------------------------|----------------------------------------------|
| Basal | 4,7 ± 0,2 | 5,1 ± 0,3 |
| 2 | 4,7 ± 0,2 | 7,9 ± 0,8 * # |
| 5 | 4,7 ± 0,2 | 8,2 ± 0,9 * # |
| 10 | 4,7 ± 0,2 | 7,3 ± 0,9 * # |
| 15 | 4,7 ± 0,2 | 5,8 ± 0,6 |
| 20 | 4,7 ± 0,2 | 5,4 ± 0,4 |
| 25 | 4,7 ± 0,2 | 5,1 ± 0,3 |
| 30 | 4,7 ± 0,2 | 5,1 ± 0,3 |
| 35 | 4,7 ± 0,2 | 5,1 ± 0,3 |
| 40 | 4,7 ± 0,2 | 5,1 ± 0,3 |
| 45 | 4,7 ± 0,2 | 5,1 ± 0,3 |
| 50 | 4,7 ± 0,2 | 5,1 ± 0,3 |
| 55 | 4,7 ± 0,2 | 5,1 ± 0,3 |
| 60 | 4,7 ± 0,2 | 5,1 ± 0,3 |

* Estadísticamente significativo ($P < 0.05$) respecto al valor basal.

Estadísticamente significativo ($P < 0.05$) respecto al grupo control.



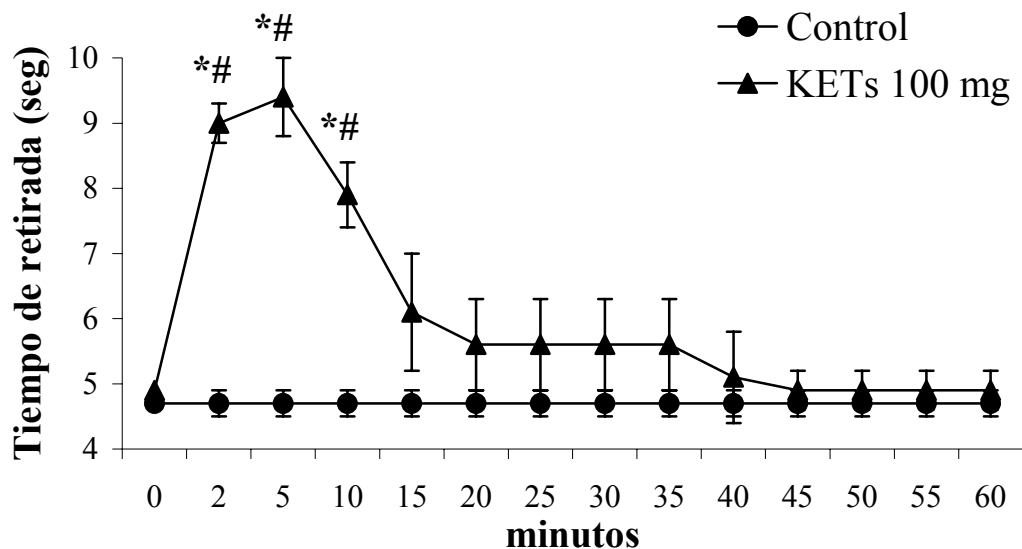
Grupo 1: 100 mg/nervio

Tabla y Figura 4.2 Comparación entre la duración media de los tiempos de retirada con ketamina, y los tiempos de retirada del grupo control y el valor basal.

| MINUTO | GRUPO CONTROL SUERO FISIOLÓGICO | KETAMINA 100 mg/nervio + SUERO FISIOLÓGICO |
|--------|------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Basal | 4,7 ± 0,2 | 4,9 ± 0,3 |
| 2 | 4,7 ± 0,2 | 9,0 ± 0,6 * # |
| 5 | 4,7 ± 0,2 | 9,4 ± 0,5 * # |
| 10 | 4,7 ± 0,2 | 7,9 ± 0,9 * # |
| 15 | 4,7 ± 0,2 | 6,1 ± 0,7 |
| 20 | 4,7 ± 0,2 | 5,6 ± 0,7 |
| 25 | 4,7 ± 0,2 | 5,6 ± 0,7 |
| 30 | 4,7 ± 0,2 | 5,6 ± 0,7 |
| 35 | 4,7 ± 0,2 | 5,6 ± 0,7 |
| 40 | 4,7 ± 0,2 | 5,1 ± 0,3 |
| 45 | 4,7 ± 0,2 | 4,9 ± 0,3 |
| 50 | 4,7 ± 0,2 | 4,9 ± 0,3 |
| 55 | 4,7 ± 0,2 | 4,9 ± 0,3 |
| 60 | 4,7 ± 0,2 | 4,9 ± 0,3 |

* Estadísticamente significativo ($P < 0.05$) respecto al valor basal.

Estadísticamente significativo ($P < 0.05$) respecto al grupo control.



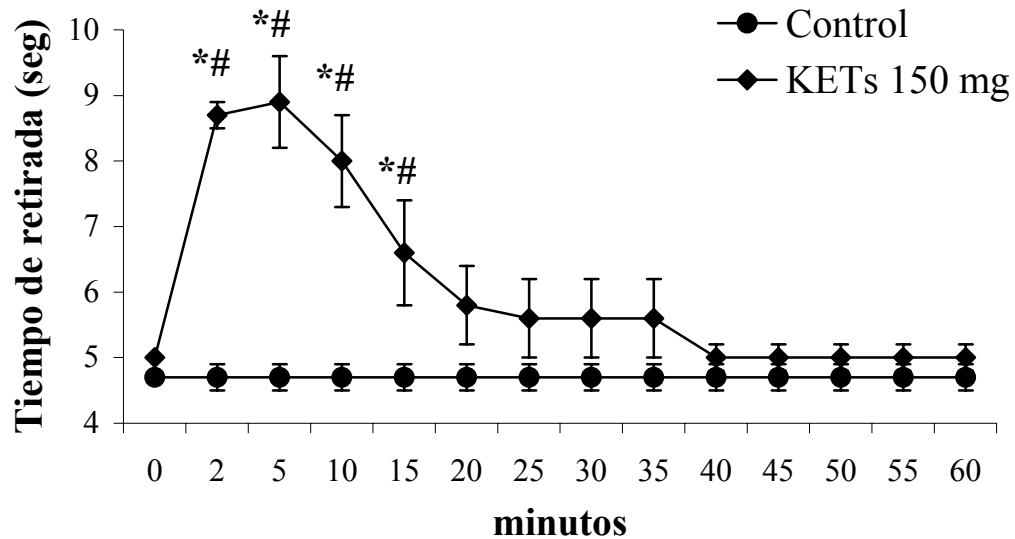
Grupo 1: 150 mg/nervio

Tabla y Figura 4.3 Comparación entre la duración media de los tiempos de retirada con ketamina, y los tiempos de retirada del grupo control y el valor basal.

| MINUTO | GRUPO CONTROL SUERO FISIOLÓGICO | KETAMINA 150 mg/nervio + SUERO FISIOLÓGICO |
|--------|------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Basal | 4,7 ± 0,2 | 5,0 ± 0,2 |
| 2 | 4,7 ± 0,2 | 8,7 ± 0,7 * # |
| 5 | 4,7 ± 0,2 | 8,9 ± 0,7 * # |
| 10 | 4,7 ± 0,2 | 8,0 ± 0,8 * # |
| 15 | 4,7 ± 0,2 | 6,6 ± 0,6 * # |
| 20 | 4,7 ± 0,2 | 5,8 ± 0,6 |
| 25 | 4,7 ± 0,2 | 5,6 ± 0,6 |
| 30 | 4,7 ± 0,2 | 5,6 ± 0,6 |
| 35 | 4,7 ± 0,2 | 5,6 ± 0,6 |
| 40 | 4,7 ± 0,2 | 5,0 ± 0,2 |
| 45 | 4,7 ± 0,2 | 5,0 ± 0,2 |
| 50 | 4,7 ± 0,2 | 5,0 ± 0,2 |
| 55 | 4,7 ± 0,2 | 5,0 ± 0,2 |
| 60 | 4,7 ± 0,2 | 5,0 ± 0,2 |

* Estadísticamente significativo ($P < 0.05$) respecto al valor basal.

Estadísticamente significativo ($P < 0.05$) respecto al grupo control.



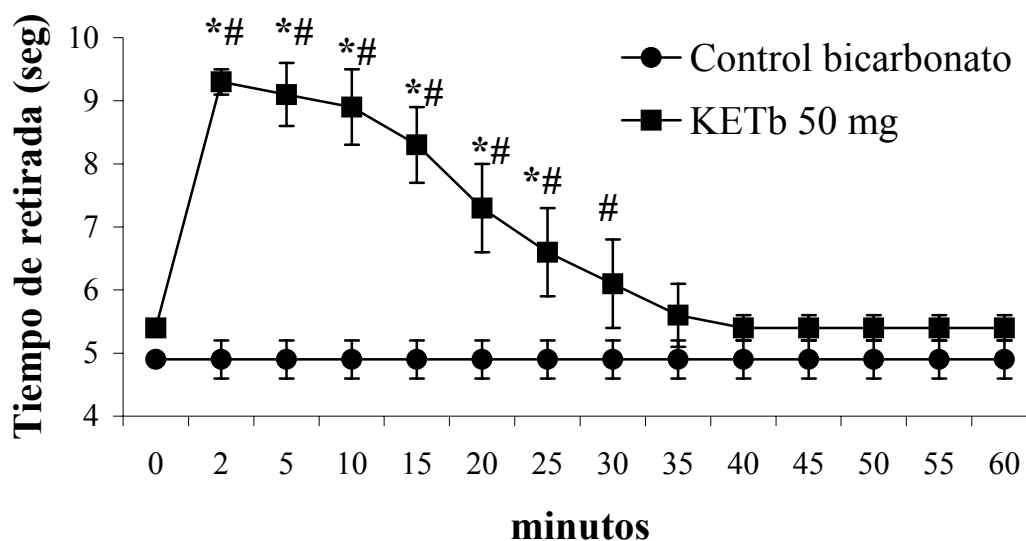
Grupo 2: 50 mg/nervio + bicarbonato

Tabla y Figura 4.5 Comparación entre la duración media de los tiempos de retirada con ketamina, y los tiempos de retirada del grupo control y el valor basal.

| MINUTO | GRUPO CONTROL SUERO SALINO + BICARBONATO | KETAMINA 50 mg/nervio + BICARBONATO |
|--------|---------------------------------------------|----------------------------------------|
| Basal | 4,9 ± 0,3 | 5,4 ± 0,2 |
| 2 | 4,9 ± 0,3 | 9,3 ± 0,5 * # |
| 5 | 4,9 ± 0,3 | 9,1 ± 0,6 * # |
| 10 | 4,9 ± 0,3 | 8,9 ± 0,6 * # |
| 15 | 4,9 ± 0,3 | 8,3 ± 0,7 * # |
| 20 | 4,9 ± 0,3 | 7,3 ± 0,7 * # |
| 25 | 4,9 ± 0,3 | 6,6 ± 0,7* # |
| 30 | 4,9 ± 0,3 | 6,1 ± 0,5* # |
| 35 | 4,9 ± 0,3 | 5,6 ± 0,2 |
| 40 | 4,9 ± 0,3 | 5,4 ± 0,2 |
| 45 | 4,9 ± 0,3 | 5,4 ± 0,2 |
| 50 | 4,9 ± 0,3 | 5,4 ± 0,2 |
| 55 | 4,9 ± 0,3 | 5,4 ± 0,2 |
| 60 | 4,9 ± 0,3 | 5,4 ± 0,2 |

* Estadísticamente significativo ($P < 0.05$) respecto al valor basal.

Estadísticamente significativo ($P < 0.05$) respecto al grupo control.



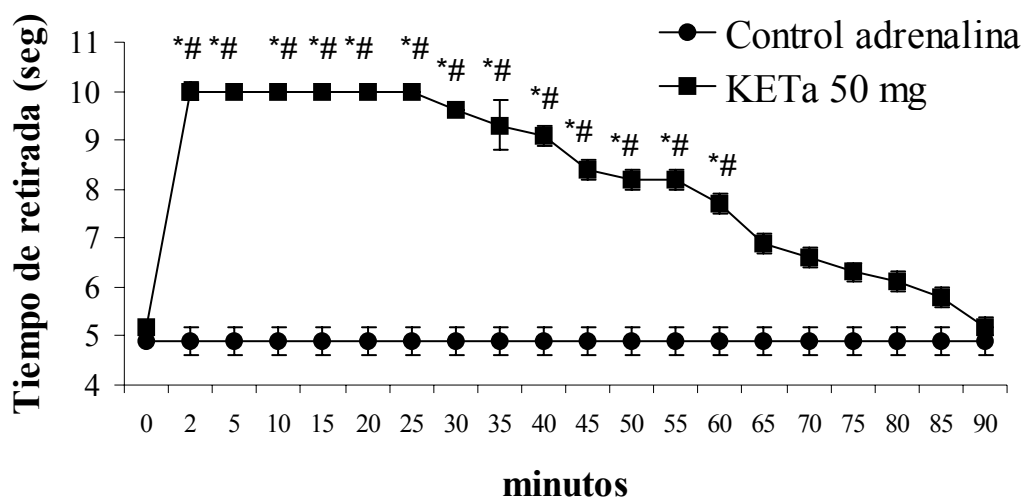
Grupo 3: 50 mg/nervio + adrenalina

Tabla y Figura 4.6 Comparación entre la duración media de los tiempos de retirada con ketamina, y los tiempos de retirada del grupo control y el valor basal.

| MINUTO | GRUPO CONTROL | | KETAMINA 50 mg/nervio + ADRENALINA |
|--------|---------------------------|--|---------------------------------------|
| | SUERO SALINO + ADRENALINA | | |
| Basal | 4,9 ± 0,3 | | 5,2 ± 0,2 |
| 2 | 4,9 ± 0,3 | | 10 ± 0,0 * # |
| 5 | 4,9 ± 0,3 | | 10 ± 0,0 * # |
| 10 | 4,9 ± 0,3 | | 10 ± 0,0 * # |
| 15 | 4,9 ± 0,3 | | 10 ± 0,0 * # |
| 20 | 4,9 ± 0,3 | | 10 ± 0,0 * # |
| 25 | 4,9 ± 0,3 | | 10 ± 0,0 * # |
| 30 | 4,9 ± 0,3 | | 9,6 ± 0,5 * # |
| 35 | 4,9 ± 0,3 | | 9,3 ± 0,2 * # |
| 40 | 4,9 ± 0,3 | | 9,1 ± 0,2 * # |
| 45 | 4,9 ± 0,3 | | 8,4 ± 0,2 * # |
| 50 | 4,9 ± 0,3 | | 8,2 ± 0,2 * # |
| 55 | 4,9 ± 0,3 | | 8,2 ± 0,2 * # |
| 60 | 4,9 ± 0,3 | | 7,7 ± 0,2 * # |
| 65 | 4,9 ± 0,3 | | 6,9 ± 0,2 |
| 70 | 4,9 ± 0,3 | | 6,6 ± 0,2 |
| 75 | 4,9 ± 0,3 | | 6,3 ± 0,2 |
| 80 | 4,9 ± 0,3 | | 6,1 ± 0,2 |
| 85 | 4,9 ± 0,3 | | 5,8 ± 0,2 |
| 90 | 4,9 ± 0,3 | | 5,2 ± 0,2 |

* Estadísticamente significativo ($P < 0.05$) respecto al valor basal.

Estadísticamente significativo ($P < 0.05$) respecto al grupo control.



5

Discusión

El uso de anestésicos locales en medicina veterinaria ofrece una amplia gama de alternativas al clínico, tanto en grandes como en pequeñas especies.

La utilidad de estos fármacos es de incalculable valor. Procedimientos quirúrgicos y diagnósticos son posibles gracias a los anestésicos locales, sin que apenas se comprometa el estado general del paciente.

En medicina equina los anestésicos locales ocupan un lugar imprescindible. Ya se mencionó que en esta especie las cojeras son el motivo más común de consulta. En muchas instancias el examen físico de un caballo cojo no resulta en un diagnóstico definitivo siendo necesario recurrir a la analgesia local para identificar el origen del dolor.

Las técnicas para inducir analgesia regional son una parte importante y, algunas veces, vital de la aproximación diagnóstica del caballo cojo (Hogan y Clifford, 1998).

En el presente estudio, la aplicación de ketamina disuelta en suero fisiológico produjo analgesia al ser aplicada sobre un nervio

periférico por un período de tiempo que varió poco, incluso al aumentar la dosis (figura 4.4).

El período de latencia de un analgésico local se define como el tiempo transcurrido entre la inyección del fármaco y la aparición del efecto máximo (Collins, 1996).

En el grupo 1 se observó analgesia completa ya a los dos minutos de inyectado el fármaco. Sin embargo, el tiempo de recuperación (tiempo necesario para volver a percibir normalmente las sensaciones), también fue corto. Ello es debido, tal vez a que el tejido neural elimina o metaboliza rápidamente la ketamina de sus uniones axoplásmicas. Estos hallazgos coinciden en parte con los trabajos de Weber y col. (1975) quienes aplicaron ketamina al 0,5% a personas por vía subcutánea en la piel del brazo y alrededor de la base del dedo índice. Las personas describieron pérdida de la sensibilidad al dolor a partir de los dos minutos de recibir el fármaco. El período de sensibilidad duró de 8 a 10 minutos. Es importante anotar que este grupo de investigadores utilizó una

concentración de ketamina menor (25 mg en 5 ml de suero) y, sin embargo, el período de analgesia fue similar al que se obtuvo en este estudio con las dosis de 50 y 100 mg/nervio. Como se deduce de la figura 4.4 al aumentar la concentración de ketamina, no se incrementó significativamente el período de analgesia cuando ésta fue administrado con suero fisiológico.

El supuesto de que la ketamina disuelta en suero fisiológico sea eliminada rápidamente del tejido neural y sus alrededores podría explicar por qué se produjeron bloqueos fallidos en este grupo.

Al parecer, si la punción no se realiza con exactitud sobre el nervio, el fármaco depositado en la periferia se metaboliza sin que tenga posibilidad de difundir hacia los nervios, como ocurriría con otros anestésicos locales. Esta característica en la cinética de la ketamina a nivel local explicaría también la poca variación en el efecto analgésico entre las diferentes dosis.

Obstáculos tales como grasa, tejido fibroso, grandes vasos sanguíneos, tejido cicatrizal, edema o hemorragia en el sitio de la inyección, impiden la difusión del anestésico hacia el nervio (Collins, 1996). En el grupo 1 se observó que cuando la aguja punzaba la arteria o la vena digital palmar durante la aplicación del fármaco, se formaba un hematoma en la zona y en estos bloqueos no se produjo analgesia. Tal vez, la sangre extravasada en la zona impida la difusión de la ketamina y sea uno de los factores que explique en parte la falta de analgesia en estos bloqueos. Contrariamente, la formación de hematoma en el grupo 3 (ketamina más adrenalina) no afectó aparentemente la capacidad de analgesia del fármaco.

Para algunos procedimientos diagnósticos sólo se requieren unos cuantos minutos de analgesia, especialmente para el examen

ocular. Prolongar innecesariamente este período puede privar al paciente de una importante defensa en un área corporal ya lesionada. Por ello, el hallazgo de un fármaco capaz de inducir analgesia sobre un nervio periférico durante unos cuantos minutos, puede tener importantes repercusiones a nivel clínico.

La ketamina se utiliza actualmente, no sólo como anestésico general, sino también a nivel local en anestesia epidural, sola (Koinig y col., 2000; Marhofer y col., 2000) o combinada con otros agentes (Gatenbein y col., 1997; Johnston y col., 1999; Leg y Sanders, 2000; Anderson, 2001).

Se sabe que este fármaco actúa a nivel central sobre los receptores NMDA (Hirota y Lambert, 1996; Hewitt, 2000; Kawamata y col., 2000). El dolor crónico se puede mantener por un estado de sensibilización dentro del sistema nervioso central que esta mediado en parte por aminoácidos excitatorios como aspartato y glutamato cuando se unen a los receptores de NMDA.

Por lo tanto, los antagonistas de estos receptores representan una nueva clase de analgésicos (Hewitt, 2000).

Desafortunadamente, los receptores NMDA desempeñan una función poco importante en las respuestas nociceptivas provocadas por la estimulación aguda de los tejidos somáticos normales (Olivar y Laird, 2000).

La participación de los receptores NMDA en la respuesta periférica nociceptiva ya ha sido estudiada. La aplicación de aspartato y glutamato en una articulación se asocian con alodinia e hiperalgnesia, lo que indica la presencia de dichos receptores a nivel de fibras nerviosas periféricas (Lawand y col., 1997). La ketamina ha demostrado ser un anestésico eficiente cuando se aplica por vía intravenosa regional (Durrani y col., 1989). Sin embargo, la importancia que tienen estos receptores a nivel periférico cuando se exponen a la acción

de la ketamina y luego se produce un estímulo doloroso agudo es desconocida.

El mecanismo de acción de la ketamina sobre la conducción nerviosa es similar al de otros anestésicos locales (Shrivastav, 1977; Arhem y Rydqvist, 1986; Bräu y col., 1997). El fármaco bloquea los canales de sodio y potasio responsables de originar la despolarización e iniciar el impulso nervioso. Debido a esta similitud es también posible que el grosor de la fibra y su recubrimiento de mielina sean factores determinantes en el inicio de acción de la ketamina. Así como con los anestésicos locales tradicionales, cuanto más delgada y poco mielinizada sea la fibra nerviosa más rápido será el inicio de acción.

Los estímulos térmicos son conducidos por fibras nerviosas tipo A, las cuales son delgadas y poseen escasa mielina (Kamerling y col., 1989), lo que explicaría, en parte, el corto período de latencia de la ketamina en este modelo experimental cuyo estímulo nocivo es térmico.

Uno de los hallazgos más constantes con los tres grupos estudiados ha sido el rápido inicio del efecto que presenta la ketamina sobre los nervios periféricos. De los anestésicos locales conocidos, probablemente ninguno tenga un período latente tan corto cuando se aplica sobre el nervio periférico seleccionado en este trabajo. Sólo en siete bloqueos, de un total de cuarenta y cinco, se observó un retraso en el inicio del efecto de cinco minutos. Los anestésicos locales tradicionales, al aplicarse sobre el nervio digital palmar (bloqueo sesamoideo abaxial) suelen tardar de cinco a diez minutos en inducir analgesia (Stashak, 2002; Taylor y Hillyer, 1999). En el experimento de Weber y col. (1975), en el cual se sumergieron fragmentos de nervios en una solución que contenía ketamina, y, posteriormente, se les conectó electrodos para estimularlos y medir los potenciales de acción

y la velocidad de conducción con un osciloscopio, se demostró que las fibras nerviosas más delgadas eran bloqueadas primero (Collins, 1996; Bräu y col., 1997).

Como está demostrado, los anestésicos locales y también la ketamina, inducen un estado de impermeabilidad al sodio, de tal manera que se evita el anegamiento interno de sodio en la célula nerviosa. Es importante recalcar este mecanismo de acción porque se sabe que es posible revertir el efecto analgésico local bañando el nervio con una solución rica en sodio (Booth y McDonald, 1988; Collins, 1996).

Diversos informes indican que las soluciones hipo-osmóticas son más eficaces para administrar anestésicos locales. Se ha pensado que este efecto se debe a una disminución de la concentración del ión sodio. Al parecer, el agotamiento de este ión potencia la inducción del anestésico local. Además, la tumefacción de los nervios en un ambiente hipo-osmótico deteriora la capacidad de los axones para conducir impulsos (Collins, 1996).

Experimentalmente se ha visto que la incubación de nervios de conejo en soluciones de dextrosa sin electrolitos deprimió la amplitud del componente de la fibra C del potencial de acción con mayor rapidez en las soluciones hipo-osmóticas que en las iso-osmóticas (Collins, 1996).

En este estudio se utilizó cloruro sódico al 0,9% para diluir y administrar la ketamina. Es posible que el uso de una solución sin sodio como la dextrosa y el agua destilada aumenten el efecto analgésico del fármaco. En el estudio de Dowdy y col. (1973), la ketamina fue diluida en dextrosa al 10% y se aplicó por vía epidural en perros, obteniéndose un promedio de duración del efecto analgésico similar al del grupo control que fue con lidocaína.

Los anestésicos locales son, generalmente, sales ácidas hidrosolubles. Cuando estas sales

se inyectan en tejidos orgánicos que son ligeramente alcalinos, la forma salina ácida del anestésicos es neutralizada y libera la amina o alcaloide mediante hidrólisis, este hecho es indispensable para que el fármaco pueda atravesar la membrana celular lipídica e inducir analgesia. En un pH ácido la alta concentración de hidrogeniones ioniza más fácilmente la amina terciaria al aceptar H^+ en su molécula y origina así una menor liposolubilidad. Cuando se añade *in vitro* una pequeña cantidad de álcali a una solución de anestésico local, su potencia aumenta (Hardman y col., 1996; Muir y Hubbell, 1991). Se han realizado numerosos ensayos clínicos alcalinizando con bicarbonato de sodio diversos anestésicos locales, logrando de esta forma aumentar su efecto analgésico o acortar el tiempo de latencia (Ackerman y col 1990, Capogna y col.1991, Ibusi y col 1998).

En el grupo 2 se agregaron 0,5 mEq de bicarbonato a la mezcla de 50 mg de ketamina y suero fisiológico. De esta forma se elevó el pH de 4,5 a 7,04 aproximadamente. Se obtuvo un período analgésico con una duración media de 15 ± 3 minutos. Es decir, aproximadamente el doble que el obtenido con la mezcla de 50 mg de ketamina y suero fisiológico (solamente 7 ± 2 minutos). No se sabe por qué mecanismo el bicarbonato aumenta la duración analgésica de la ketamina. En otros estudios ya se había comprobado que la ketamina aumentaba su potencia analgésica a un pH alcalino (Bräu y col., 1997).

Bräu y col. (1985) investigaron *in vitro* las diferencias que existen entre los isómeros de la ketamina respecto a su potencia como analgésicos locales, encontrando que ambos isómeros se comportaban igual. Sin embargo, la máxima eficacia se observó a un pH de 8, mientras que a un pH de 6 su eficacia disminuía. La mezcla de 50 mg de ketamina y suero fisiológico tienen un pH de 4,5, el cual

es muy inferior al que Bräu y col. (1985) calificaron como ineficiente. La adición a esta mezcla de 0,5 mEq de bicarbonato logra aumentar el pH hasta 7,04 y con ello también su potencia analgésica. Desafortunadamente no es posible elevar más el pH de esta mezcla sin que precipite, formando cristales. Además, la mezcla, una vez preparada, debe inyectarse inmediatamente porque si se almacena también precipita.

Otros investigadores han potenciado los anestésicos locales tradicionales elevando el pH de las soluciones inyectadas. Fármacos como la lidocaína o la mepivacaína, incrementan su pH desde 4,5 a 7,2 cuando se mezclan con 1 mEq de bicarbonato sódico por cada 10 ml de solución anestésica. Cuando se aplican estas mezclas por vía epidural, el comienzo del efecto es más rápido (Muir y Hubbell, 1991).

Se ha observado que para alcalinizar los anestésicos locales el bicarbonato de sodio es más eficaz que el hidróxido de sodio (Muir y Hubbell, 1991). No obstante, los anestésicos locales sólo toleran una cantidad limitada de bicarbonato de sodio. Un exceso de éste precipita la base y torna la solución anestésica ineficaz.

En este estudio se eligió la dosis de 50 mg/nervio de ketamina para ser alcalinizada. Las dosis de 100 y 150 mg/nervio precipitaban, aun con cantidades pequeñas de bicarbonato. Un fenómeno similar ocurre con los anestésicos locales. No todos pueden alcalinizarse hasta un pH neutro ya que algunos de estos precipitan aun con cantidades pequeñas de bicarbonato (Peterfreund y col 1989, Fulling y Peterfreund 2000). Debido a esta incompatibilidad se han investigado otros agentes alcalinizantes como la ciclodextrina (Miyoshi y col 1998). En este trabajo no se evaluó el efecto de adicionar ciclodextrina a la

ketamina; sin embargo, este podría ser un objetivo para estudios posteriores.

Es una práctica muy conocida la de agregar adrenalina a los anestésicos locales para intensificar y prolongar su efecto al inducir vasoconstricción en la zona donde se aplica la mezcla evitando, de esta manera, que el analgésico se absorba y permanezca más tiempo disponible para bloquear los nervios (Rang y Dale, 1992; Hardman y col., 1996; Sumano López y O Campo Camberos, 1997; Randall y col., 1998).

En el grupo 3 se adicionó adrenalina a una solución que contenía 50 mg de ketamina en 5 ml de suero fisiológico, de tal forma que la concentración de adrenalina resultante en la mezcla fue del 0,002%. Esto produjo un incremento notorio en la duración del efecto analgésico (tabla 4.6 y figuras 4.6 y 4.7). Dicha mezcla se comportó prácticamente igual a la lidocaína en cuanto a potencia analgésica. Dowdy y col. (1973) también equipararon la potencia analgésica de estos dos fármacos como similar cuando se aplicaba por vía epidural. Si bien, este grupo de investigadores no utilizó adrenalina con la solución de ketamina.

Probablemente el mecanismo por el cual la adrenalina aumenta la potencia analgésica de la ketamina se deba a que impide su absorción y eliminación de los tejidos.

La percepción del dolor y su alteración por medicamentos analgésicos, son difíciles de cuantificar en el caballo. La mayoría de los estudios se basan en mediciones subjetivas del dolor.

Se han utilizado técnicas como la comprensión del casco, pinchazos con agujas, presión digital y escalas de los signos de dolor, siendo imprecisas y dificultando mucho la comparación de los resultados (Kamerling y col., 1989).

El reflejo de retirada de una extremidad, después de aplicarle un estímulo nocivo térmico ha sido utilizado en muchas especies para evaluar el efecto de fármacos analgésicos (Kamerling y col., 1989).

En este estudio se utilizó el modelo experimental descrito por Harkins y col. en 1996 para medir objetivamente la percepción del dolor a través del reflejo de retirada. Este modelo ha sido calificado como altamente sensible y capaz de detectar dosis efectivas muy pequeñas de anestésicos locales (Harkins y col., 1996; Harkins y col., 1997; Harkins y Tobin, 1999).

En dicho modelo se utiliza una lámpara de luz concentrada como fuente del estímulo doloroso supramáximo. Cuando se ilumina la piel con esta lámpara la temperatura cutánea se eleva a 95 °C en 6 segundos y a 120 °C en 10 segundos (Harkins y col., 1996).

Con un estímulo doloroso de esta magnitud es muy difícil que se den falsos positivos cuando se evalúa la capacidad analgésica de un fármaco.

Una desventaja que tiene el uso de la lámpara de luz concentrada es que hay que acercarse mucho al caballo al inducir el estímulo doloroso y el animal puede reaccionar en forma violenta. Si bien hay que acercarse al animal, en ningún momento se entra en contacto con él. No debe olvidarse que la sensación táctil es la última que se pierde en un bloqueo y que, algunas veces, no se pierde (Franz y Perry, 1974; Sumano López y O Campo Camberos, 1997). Por lo tanto, los estudios que evalúan la capacidad analgésica de un fármaco, en los cuáles el estímulo doloroso se hace contactando con el animal, pueden ser más imprecisos.

Por último, llama la atención la facilidad con que puede modificarse el efecto analgésico de la ketamina. La adición de bicarbonato a la mezcla de ketamina y suero fisiológico

aumenta significativamente la duración analgésica. Si, en cambio se agrega adrenalina, se obtiene un bloqueo mucho más duradero.

De cualquier manera, deben realizarse mas estudios con este fármaco antes de recomendar su uso clínico.

6

Conclusiones

1. Es posible bloquear un nervio periférico en forma adecuada utilizando ketamina como analgésico local.

2. La dilución de ketamina en suero fisiológico induce un bloqueo nervioso de corta duración, de 10 minutos en promedio sin que se obtenga un período analgésico significativamente mayor al duplicar o triplicar la concentración del fármaco.

3. La adición de bicarbonato a una mezcla de ketamina y suero fisiológico incrementa su efecto analgésico al doble, si se compara con la misma mezcla no alcalinizada.

No obstante, sólo dosis bajas de ketamina toleran la adición de bicarbonato sin precipitarse.

4. Igual que con los anestésicos locales tradicionales, la presencia de adrenalina aumenta notablemente la duración del período analgésico a la ketamina.

5. El período de latencia de la ketamina cuando se usa como analgésico local disuelta en suero fisiológico, alcalinizada con bicarbonato ó potenciada con adrenalina es de 2 minutos.

7

Bibliografía

1. Ackerman WE, Denson DD, Jujena MM, Herold J, Sweeney NJ, Nicholson CJ. Alkalinization of chlorprocaine for epidural anaesthesia: effects of pCO₂ at constant Ph. *Region Anesth* 1990;15:89-93.
2. Aithal AP, Amarpal, Kinjavdekar P, Singh GR. Epidural anaesthesia with ketamine in dogs with poor surgical risk. *Indian Vet J* 1999;76: 330-2.
3. Anderson CT. Ropivacaine for paediatric use. *Tech Region Anaesth Pain Manage* 2001;5:70-9.
4. Andrews HL, Workman W. Pain threshold measurements in the dog. *J Pharmacol* 1974;73:99-103.
5. Arhem P, Ridqvist B. The mechanism of action of ketamine on the myelinated nerve membrane. *Eur J Pharmacol* 1986; 126:245-51.
6. Bell RF. Low-dose subcutaneous ketamine infusion and morphine tolerance. *Pain* 1999;83:101-3.
7. Booth NH, McDonald LE. *Farmacología y terapéutica veterinaria*. 5^a ed. Zaragoza: Editorial Acribia; 1988.
8. Braid DP, Scott DB. The systemic absorption of local analgesic drugs. *Brit J Anaesth* 1965;37:401-4.
9. Bräu ME, Sander F, Vogel W, Hempelmann G. Blocking mechanisms of ketamine and its enantiomers in enzymatically

- demyelinated peripheral nerve as revealed by single-channel experiments. *Anesthesiology* 1997; 86:394-404.
10. Candido KD, Winnie AP, Covino BG, Raza SM, Vasireddy AR, Masters RW. Addition of bicarbonate to plain bupivacaine does not significantly alter the onset or duration of plexus anesthesia. *Region Anesth* 1995;20:133-8.
 11. Capogna G, Celleno D, Varrassi G, Emanuelli M, Sebastiani M, Muratori F, et al. Epidural mepivacaine for cesarean section: effects of a pH adjusted solution. *Journal of Clinic. Anesthesiology* 1991;3:211-4.
 12. Chow MY, Sia AT, Koay CK, Chan YW. Alkalinization of lidocaine does not hasten the onset of axillary brachial plexus block. *Anesth Analg* 1998;86:566-8.
 13. Collins VJ. *Anestesiología*. 3ª ed. México DF: McGraw-Hill; 1996.
 14. Covino BG. Pharmacologic of local anaesthetic agents. *Brit J Anaesth* 1986;58:701-6.
 15. Cunningham JG. *Fisiología veterinaria*. 2ª ed. México DF: McGraw-Hill Interamericana; 1999.
 16. Despopoulos A, Silbernagi S. *Texto y atlas de fisiología*. Barcelona: Editorial Mosby; 1994.
 17. Dickenson AH. NMDA receptor antagonists: interactions with opioids. *Acta Anaesth Scand* 1997;41:112-5.
 18. Domino EF, Choddof P, Corssen G. Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anaesthetic in man. *Clin Pharmacol Ther* 1965;6:279-91.
 19. Dowdy EG, Kaya K, Gocho Y. Some pharmacologic similarities of ketamine, lidocaine and procaine. *Anesth Analg* 1973;52:839-42.
 20. Durrani Z, Winnie AP, Zsigmond EK, Burnett ML. Ketamine for intravenous regional anaesthesia. *Anesth Analg* 1989;68:328-32.
 21. Franz DN, Perry RS. Mechanisms of differential block among single myelinated and non-myelinated axons by procaine. *J Physiol-London* 1974;236:240-7.
 22. Fulling PD, Peterfreund RA. Alkalinization and precipitation characteristics of 0.2% ropivacaine. *Regional Anesth Pain M* 2000;25:518-21.
 23. Gatenbeim M, Abat C, Attolini L, Pisano P, Emperaire N, Bruguerolle B. Ketamine effects on bupivacaine local anaesthetic activity and pharmacokinetics of bupivacaine in mice. *Life Sci* 1997;61:2027-33.
 24. García SA. *Fisiología veterinaria*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1995.
 25. Gómez de Segura IA, De Rossi R, Santos M, López San-román J, Tendillo FJ, San-Román F. Epidural injection of ketamine for perineal analgesia in the horse. *Vet Surg* 1998;27:384-91.
 26. Granry JC, Dube L, Turroques H,

- Conreux F. Ketamine: new uses for an old drug. *Curr Opin Anaesth* 2000;3:299-302.
27. Guyton AC. *Tratado de fisiología médica*. 8ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1994.
28. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman GA. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9ªed. México DF: McGraw-Hill Interamericana; 1996.
29. Harkins JD, Mundy GD, Stanley SD, Woods WA, Rees KN, Thompson KN, et al. Determination of highest no effect dose for local anaesthetic responses to procaine, cocaine, bupivacaine and benzocaine. *Equine Vet J* 1996;28:30-7.
30. Harkins JD, Mundy GD, Stanley SD, Sams RA, Tobin T. Lack of local anaesthetic efficacy of sarapin in the abaxial sesamoid block model. *J Vet Pharmacol Ther* 1997;20:229-32.
31. Harkins JD, Tobin T. Lack of local anaesthetic efficacy of fentanyl in the abaxial sesamoid block model. *J Vet Pharmacol Ther* 1999;22:52-5.
32. Heavner JE, Jong R. Lidocaine blocking concentration for B and C nerve fibers. *Anesthesiology* 1974;40:39-42.
33. Hewitt DJ. The use of NMDA receptor antagonists in the treatment of chronic pain. *Clin J Pain* 2000;16:573-9.
34. Hirota K, Lambert DG. Ketamine: its mechanism of action and unusual clinical uses. *Brit J Anaesth* 1996;77:441-4.
35. Hogan PM, Clifford MH. Diagnostic neural and articular anaesthesia. In: White AN, Moore JN, eds. *Current Techniques in Equine Surgery and Lameness*. Philadelphia: Saunders Company; 1998:490-500.
36. Hubell JA, Hincaclyff KW, Schmail ML, Muir WW, Roberson JT, Sams RA. Anaesthetic cardiorespiratory and metabolic effects of four intravenous regimens induced in horses immediately after maximal exercise. *Am J Vet Res* 2000;61:1545-52.
37. Ibusuki S, Katsuki K, Takasaki M. The effects of extracellular pH with and without bicarbonate on intracellular procaine concentrations and anesthetic effects in crayfish giant axons. *Anesthesiology* 1998;88:1549-57.
38. Jonhston P, Findlow D, Aldridse LM, Doyle E. The effect of ketamine on 0.25% and 0.125% bupivacaine for caudal epidural blockade in children. *Paediatr Anaesth* 1999;9:31-4.
39. Jong RH. *Local Anaesthesia*. 2ª ed. Springfield: American Veterinary Publications; 1977.
40. Jong RH. Toxicity effects of local anaesthetics. *J Am Med Ass* 1978;239:638-42.
41. Jong RH, Cullen SC. Buffer-demand and pH of local anaesthetic solutions containing epinephrine. *Anesthesiology* 1963;24:792-5.
42. Jong RH, Wagman IH. Physiological mechanisms of peripheral nerve block by local

anaesthesia. *Anesthesiology* 1963;24:684-8.

43. Kamerling SG, Weckman TU, Dequick DJ, Tobin T. A method for studying cutaneous pain perception and analgesia in horses. *J Pharmacol Meth* 1989;13:267-74.

44. Kandel EC, Schwartz JH, Jessel TM. *Principios de neurociencia*. 4ªed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001.

45. Kathirvel S, Sadhasivam S, Saxenh A, Kannan TR, Ganjoo P. Effects of intrathecal ketamine added to bupivacaine for spinal anaesthesia. *Anaesth* 2000;55:899-904.

46. Kawamata T, Omote K, Sonoda H, Kawamata M, Nomiki A. Analgesic mechanisms of ketamine in the presence and absence of peripheral inflammation. *Anesthesiology* 2000;93:520-8.

47. Kayama Y, Iwama K. The EEG, evoked potentials and single-Unit activity during ketamine anesthesia in cats. *Anesthesiology* 1972;36:316-28.

48. Kenndy WF, Bonica J, Ward RJ. Cardiorespiratory effect of epinephrine when used in regional anaesthesia. *Acta Anaesth Scand* 1966;23:328-35.

49. Koinig H, Marhofer P, Krenn CO, Klimscha W, Wildling E, Eriacher W, et al. Analgesic effects of caudal and intramuscular S(+) ketamine in children. *Anesthesiology* 2000;93:976-80.

50. Lawand NB, Willis WD, Westlund KN. Excitatory amino acid receptor involvement in

peripheral nociceptive transmission in rats. *Eur J Pharmacol* 1997;324:169-77.

51. Lee HM, Sanders GM. Caudal ropivacaine and ketamine for postoperative analgesia in children. *Anaesth* 2000;55:806-10.

52. Marhofer P, Krenn CG, Plochl V, Wallner T, Glaser C, Koinig H, et al. S(+) ketamine for caudal block in paediatric anaesthesia. *Brit J Anaesth* 2000;84:341-5.

53. Meyer P. *Fisiología humana*. Barcelona: Salvat; 1986.

54. Miyoshi M, Imoto T, Hiji Y. Alkalinizing water- soluble local anesthetic solutions by addition of cyclodextrin. *Reg Anesth Pain M* 1998;23:176-81.

55. Skarda RT. Local and regional anesthetic and analgesic techniques in horses. In :Muir WW, Hubbel JA, eds. *Equine anesthesia. Monitoring and Emergency Therapy*. St.Louis: Mosby Year Book Inc; 1991. p. 199-246.

56. Olivar T, Laird JMA. Efectos diferenciales del bloqueo de los receptores de N. Metil. D. Aspartato en los reflejos nociceptivos somáticos y viscerales. *Rev Soc Esp Dolor* 2000;7:291-300.

57. Pedersen JL, Galle TS, Kehlet H. Peripheral analgesic effects of ketamine in acute inflammatory pain. *Anesthesiology* 1998;89:58-66.

58. Peterfreund RA, Datta S, Ostheimer GW. pH adjustment of local anesthetic

solutions with sodium bicarbonate: laboratory evaluation of alkalinization and precipitation. *Reg Anesth* 1989;14:265-70.

59. Ponz Piedrafrita F, Barber Carcamo AM. *Neurofisiología*. Madrid: Editorial Síntesis ;1993.

60. Raeder JC, Stenseth LB. Ketamine: a new look at an old drug. *Curr Opin Anaesth* 2000;13:463-8.

61. Randall D, Burggren W, French K. *Fisiología animal. Mecanismos y adaptaciones*. 4ª ed. México DF: McGraw-Hill Interamericana; 1998.

62. Rang HP, Dale MM. *Farmacología*. Madrid: Churchill Livingstone ;1992.

63. Rasmussen KG, Jarvis MR, Zorumski CF. Ketamine anaesthesia in electroconvulsive therapy. *Convulsive Ther* 1997;12 :217-23.

64. Rebozo Morales JA, González Miranda F. Ketamina. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1999; 46:111-22.

65. Reich DL, Silvey G. Ketamine: and update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can J Anaesth* 1989;36:186-97.

66. Rhoades RA, Tanner GA. *Fisiología Médica*. Barcelona: Editorial Masson, Little Brown; 1997.

67. Sack WO. Nerve distribution in the metacarpus and front digit of the horse. *J Am Med Ass* 1975;167:298-305.

68. Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999;82:111-25.

69. Scott DB. Interpretation of local analgesic techniques in the foot region. In: Robinson NE, ed. *Current Therapy in Equine Medicine IV*. Philadelphia: Saunders Company; 1997. p. 58-60.

70. Scott DB, Jebson PJR, Braid DP. Factors affecting plasma levels of lignocaine and prilocaine. *Brit J Anaesth* 1972;44:850-72.

71. Shengtai Z, Bonasera L, McArilton SM. Peripheral administration of NMDA, AMPA or KA results in pain behaviours in rats. *Neuroreport* 1996;7:895-900.

72. Shrivastav BB. Mechanism of ketamine block of nerve conduction. *The J Pharmacol Exp Ther* 1977;201:162-9.

73. Sissons S, Grossman JD. *Anatomía de los animales domésticos*. 4ª ed. Barcelona: Salvat Editores; 1985.

74. Stanway G. Anaesthesia for minor surgical procedures in the horse. In *Practice* 2001;23:2-29.

75. Stashak TS. *Adam's Lameness in Horses*. 4ªed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1987.

76. Stashak TS. *Adam's Lameness in Horses*. 5ªed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

77. Stevens RA, Chester WL, Gruter JA, Schubert A, Brandon DE, Clayton B, et al. The effect of pH adjustment of 0.5% bupivacaine on the latency of epidural anesthesia. *Reg Anesth* 1989;14:236-9.
78. Strichartz G. Molecular mechanisms of nerve block by local anaesthetic. *Anaesthesiology* 1976;42:410-7.
79. Sukiennik AW, Kream RM. N-methyl-D-aspartate receptors and pain. *Curr Opin Anaesth* 1995;8:445-9.
80. Sumano López HS, Ocampo Camberos L. *Farmacología veterinaria*. 2ª ed. Mexico DF: McGraw-Hill Interamericana; 1997.
81. Tanaka K, Yamasaki M. Blocking of cortical inhibitory synapses by intravenous lidocaine. *Nature* 1996;209:181-6.
82. Taylor FGR, Hillyer MH. *Técnicas diagnósticas en medicina equina*. Zaragoza: Editorial Acribia; 1998.
83. Thorwald J. *El triunfo de la cirugía*. Barcelona: Ediciones Destino; 1999.
84. Tresguerres JAF. *Fisiología humana*. 2ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1999.
85. Truant AP, Takman B. Differential physio-chemical and neuropharmacologic properties of local anaesthetic agents. *Anaesth Analg* 1959;38:310-8.
86. Tucker GT, Moore DC, Bridenbaugh PO. Systemic absorption of mepivacaine in commonly used regional block procedures. *Anaesthesiology* 1972;37:340-52.
87. Vidal MA, Sanz GM. Ketamina: otras indicaciones. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 1999;46:422.
88. Young D, Glauber JJ. Electrocardiographic changes resulting from acute cocaine intoxication. *Am Heart J* 1947;34:45-9.
89. Weber WV, Jawaiekar KS, Jawaiekar SR. The effect of ketamine on nerve conduction in isolate sciatic nerves of the toad. *Neurosci Lett* 1975; 1:115-20.
90. Wood T. Successful use of ketamine for central pain. *Palliative Med* 1997;11:57.
91. Woolfe G, McDonald AD. The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride(demerol). *J Pharmacol* 1994;80:300-7.
92. Zhou S, Bonasera L, Carlton SM. Peripheral administration of NMDA, AMPA or KA results in pain behaviours in rats. *Neuroreport* 1996;7:895-900.

Anexo

Evaluation of the local analgesic effect of ketamine in the palmar digital nerve block at the base of the proximal sesamoid (abaxial sesamoid block) in horses

F. Javier López-Sanromán, DVM, PhD; Jorge M. Cruz, DVM; Martín Santos, DVM, PhD; Rubén A. Mazzini, DVM; Agustín Tabanera, DVM; Francisco J. Tendillo, DVM, PhD

Objective—To evaluate the local analgesic effect of ketamine in a palmar digital nerve block at the base of the proximal sesamoid (abaxial sesamoid block) in horses.

Animals—36 mature healthy Andalusian horses.

Procedure—Horses were randomly assigned to 4 groups of 9 horses each and received an abaxial sesamoid block in a randomly chosen forelimb with 1 of the following: saline (0.9% NaCl) solution, 1% ketamine solution, 2% ketamine solution, or 3% ketamine solution. To determine analgesia, the radiant heat lamp-hoof withdrawal model was used as a noxious thermal stimulus. Before each nerve block, baseline hoof withdrawal reflex latency (HWRL, time between lamp illumination and withdrawal of the hoof) was determined; after the nerve block, local analgesic effects were determined by measuring HWRL at 2 and 5 minutes after injection and then every 5 minutes for a total period of 1 hour.

Results—Significant differences in HWRL were found between baseline values and values at 2 to 15 minutes following a nerve block with ketamine. Significant differences were found between HWRL values at every time point from 2 to 10 minutes following a nerve block with saline solution, compared with 1 or 2% ketamine solution. Similarly, significant differences were found between HWRL values at every time point from 2 to 15 minutes following a nerve block with saline solution, compared with 3% ketamine solution.

Conclusions and Clinical Relevance—Abaxial sesamoid block with ketamine ensures adequate analgesia in horses with an onset of action of 2 minutes and a maximal duration of action of 15 minutes. (*Am J Vet Res* 2003;64:475–478)

Many diagnostic and surgical procedures are performed safely in horses, combining local anesthetic techniques with physical restraint, sedation, or both. Peripheral nerve blocks are used to provide intra- and postoperative anesthesia to a surgery site and as an aid in accurate diagnosis of lameness in horses.¹ Diagnostic nerve blocks are performed first on the

most distal branches of nerve trunks and proceed proximally by use of a systematic approach.

Since the first published report² of the clinical use of ketamine in humans, ketamine has been the only agent that serves as an anesthetic, sedative, amnestic, and analgesic. Clinically, ketamine has been reported to produce not only general but also local anesthesia. It interacts with N-methyl-D-aspartate, opioid, monoaminergic, and muscarinic receptors and voltage sensitive Ca²⁺ channels.³

Ketamine is a dissociative anesthetic agent widely used in veterinary practice. In horses, ketamine is used as an induction agent,^{4,5} and hypnotic agent during IV anesthesia,^{4,5} and it has also been used epidurally to produce perineal analgesia.⁶ The purpose of the study reported here was to evaluate the local analgesic effect of ketamine in the palmar digital nerve block at the base of the proximal sesamoid (abaxial sesamoid block) in horses.

Materials and Methods

Horses—The Complutense University Animal Care and Use Committee approved our study. A total of 36 mature and healthy Andalusian horses with a mean (\pm SD) age of 12 \pm 4 years (range, 7 to 18 years) and a mean weight of 490.3 \pm 59.0 kg (range, 413 to 584 kg) were used. A routine physical examination was performed on all selected horses to ensure that all horses were healthy and free of lameness.

Experimental design—Two weeks before each experiment, a forelimb was randomly selected on each horse. The limb was prepared by clipping the hair on the dorsal and lateral sides of the proximal interphalangeal (pastern) joint region and blackening the skin with stamp pad ink.⁸ An abaxial sesamoid block with 5 mL of 2% mepivacaine chlorohydrate^b was performed as a positive control to rule out aberrant nerve supplies in the distal limb of the horses.

On the day of study, horses were transferred to a room with an ambient temperature of 21°C. Horses were then randomly assigned to the following 4 groups: 9 horses (control group) received an abaxial sesamoid block with 5 mL of saline (0.9% NaCl) solution, 9 horses (KET 1% group) received an abaxial sesamoid block with 5 mL of 1% ketamine hydrochloride^c solution (ie, 50 mg of ketamine diluted in saline solution to a volume of 5 mL), 9 horses (KET 2% group) received an abaxial sesamoid block with 5 mL of 2% ketamine solution (ie, 100 mg of ketamine diluted in saline solution to a volume of 5 mL), and 9 horses (KET 3% group) received an abaxial sesamoid block with 5 mL of 3% ketamine solution (ie, 150 mg of ketamine diluted in saline solution to a volume of 5 mL).

Local anesthetic effect of ketamine was determined with a heat projection lamp adapted from that described by

Received September 6, 2002.

Accepted October 25, 2002.

From the Departamento de Patología Animal II, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense, Avda. Puerta de Hierro s/n, 28040 Madrid, Spain (López-Sanromán, Cruz, Santos, Mazzini, Tendillo); and the Servicio Veterinario de la Guardia Real, El Pardo, Madrid, Spain (Tabanera).

Address correspondence to Dr. López-Sanromán.

Kamerling et al.⁷ This model uses a focused radiant light-heat as a noxious stimulus and was directed onto the pastern joint region to elicit the classic flexion-withdrawal reflex.

After covering the horse's eyes immediately before each experiment, the hoof withdrawal reflex latency (HWRL) was determined by use of a heat lamp. The heat lamp rapidly increased the temperature of the superficial skin layers of

the pastern joint region to approximately 90°C in 4 to 6 seconds, at which point the horse sharply withdrew its hoof. Hoof withdrawal reflex latency is defined as the time between lamp illumination and withdrawal of the hoof.⁸ The HWRL was measured at 30 and 15 minutes before and immediately before local infiltration of ketamine. The mean time of these 3 HWRL measurements was used to establish a baseline value (0 minute) for HWRL in each horse.

After the abaxial sesamoid block, HWRL values were determined by use of the heat lamp at 2 and 5 minutes after the injection and then every 5 minutes during a total period of 1 hour. To prevent undue tissue damage, thermal stimulus experiments were routinely finished after 10 seconds of exposure.

Statistical analysis—Analysis of data was performed by use of computer software.^{4,c} All data were grouped and summarized as mean (\pm SD) values. Results were further analyzed by use of a Shapiro-Wilk normality test, and then a 2-way ANOVA for repeated measures. A Fisher test for multiple comparisons was also used. Values of $P < 0.05$ were considered significant.

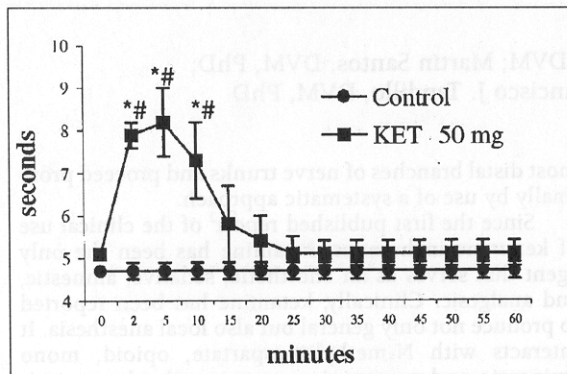


Figure 1—Mean (\pm SD) hoof withdrawal reflex latency (HWRL) at baseline (0 minutes) and 2, 5, and every 5 minutes during a total period of 1 hour after palmar digital nerve block at the base of the proximal sesamoid (abaxial sesamoid block) with 50 mg of ketamine (KET). *Significantly ($P < 0.05$) different with respect to 0 minutes (baseline). #Significantly ($P < 0.05$) different with respect to control values.

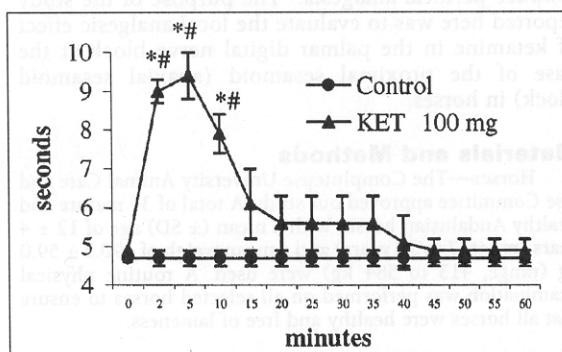


Figure 2—Mean (\pm SD) (HWRL) at baseline (0 minutes) and 2, 5, and every 5 minutes during a total period of 1 hour after abaxial sesamoid block with 100 mg of KET. See Figure 1 for remainder of key.

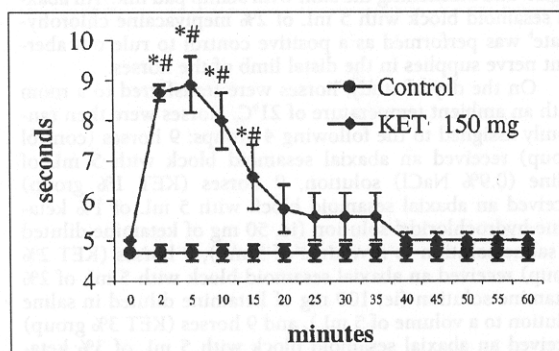


Figure 3—Mean (\pm SD) (HWRL) at baseline (0 minutes) and 2, 5, and every 5 minutes during a total period of 1 hour after abaxial sesamoid block with 150 mg of KET. See Figure 1 for remainder of key.

Results

In KET 1% and KET 2% group horses, significant differences in HWRL were found between baseline values and values at 2 to 10 minutes following an abaxial sesamoid block (Fig 1 and 2). In KET 3% group horses, significant differences in HWRL were found between baseline values and values at 2 to 15 minutes following an abaxial sesamoid block (Fig 3). Additionally, significant differences were found between control group horses and KET 1% and 2% group horses in HWRL values at every time point from 2 to 10 minutes following an abaxial sesamoid block. Similarly, significant differences were found between control group horses and KET 3% group horses in HWRL values at every time point from 2 to 15 minutes following an abaxial sesamoid block. Anesthesia did not result in any control group horses following saline solution injection. In KET 1%, KET 2%, KET 3% group horses, no significant point differences in HWRL values were found at any time point following an abaxial sesamoid block.

Of the 9 KET 1% group horses, 4 had an abaxial sesamoid block that was unsuccessful (negative result). Nevertheless, all KET 2% and 3% group horses had an abaxial sesamoid block that was successful (positive result).

Discussion

Results of our study indicate that an abaxial sesamoid block with ketamine ensures adequate analgesia in horses with an onset of action of 2 minutes and a maximal duration of action of 15 minutes. Traditionally, local anesthetics such as procaine, lidocaine, mepivacaine, and bupivacaine have been used for abaxial sesamoid blocks⁸⁻¹⁰; however, other drugs such as fentanyl¹¹ and a distillate of the pitcher plant¹² have been tried recently, but resulted in no local anesthetic efficacy.

Clinically, ketamine has been reported³ to produce not only general but also local anesthesia. Epidurally, ketamine is capable of inducing perineal analgesia in horses⁶ and others species.¹³⁻¹⁵ High concentrations of

ketamine possess local anesthetic properties similar to lidocaine and procaine¹⁶⁻¹⁸; results of a study by Durrani et al¹⁹ revealed that ketamine can produce adequate regional anesthesia in humans following IV administration.

Following an abaxial sesamoid block in horses with 5 mL of 1, 2, and 3% ketamine solution, we observed an onset of local anesthesia at 2 minutes and a duration of action that ranged from 10 to 15 minutes. Successful injections of 5 mL of ketamine SC at the base of the proximal sesamoid desensitized the entire foot distal to the injection.

A correlation exists between the degree of lipid solubility and inherent anesthetic potency. However, duration of action is primarily a function of the extent of protein binding and vasoactivity of the local anesthetic. Five milliliters of 2% procaine solution, injected SC over the palmar and metacarpal nerves, produces analgesia within 10 minutes, and mepivacaine analgesia, when compared with procaine analgesia, is achieved earlier (5 minutes).⁷ The duration of action of commonly used local anesthetics is long (ie, 60 to 90 minutes for procaine, 90 to 180 minutes for lidocaine, 120 to 180 minutes for mepivacaine, and 180 minutes for bupivacaine).²⁰

It has been shown that SC infiltration with 0.3% ketamine solution produces a local anesthetic effect with a duration ranging from 10 to 20 minutes in humans,²¹ and that infiltration with 0.5% ketamine solution causes a loss of thermal and pain sensation for 8 to 10 minutes in human volunteers.¹⁷ Subcutaneous infiltration with ketamine has local analgesic effects in healthy and hyperalgesic skin.¹⁸ Additionally, it is reported²¹⁻²³ that the addition of ketamine to locally administered anesthetics can enhance the duration of regional anesthesia and postoperative analgesia, which cannot be explained by a central action of ketamine and is most likely the result of a peripheral mechanism.²¹

Results of studies by Dowdy et al¹⁶ and Shrivastav²⁴ reveal that high doses of ketamine possess local anesthetic properties by blocking Na⁺ channels; subsequently, Weber et al¹⁷ suggested a stabilization of peripheral nerve membranes as a possible mechanism for local anesthesia by ketamine. Later it was discovered that ketamine not only blocks Na⁺ channels, but also K⁺ channels,^{25,26} stabilizing cellular membranes and obstructing nerve transmission, verifying that the mechanism of action is the same as that for other local anesthetics.²⁵ Ketamine has central effects that are mediated primarily by the interaction of ketamine with N-methyl-D-aspartate receptors³; however, it has recently been reported^{18,27,28} that N-methyl-D-aspartate receptors are present on peripheral sensory axons.

Pain perception in horses has been measured with difficulty. Most clinical studies use subjective measures of pain, which include hoof compression, needle probing, digital pressure, and scored clinical signs.⁷ In our study, local analgesic effect of ketamine was determined by use of the radiant heat lamp-withdrawal model of Kamerling et al.⁷ This model has been used in previous studies^{7,8,11,12} on local effects of various agents in horses. The lamp-hoof withdrawal model

detects the local anesthetic effects of submilligram doses of potent local anesthetics^{11,12} by use of a focused radiant light-heat as a noxious thermal stimulus.

In our study, 4 of the 9 KET 1% group horses had an abaxial sesamoid block that was unsuccessful (negative result). Nevertheless, all KET 2% and 3% group horses had an abaxial sesamoid block that was successful (positive result). The failure or partial failure of a local block may occur for several reasons. The most common reasons are aberrant nerve supplies, incorrect anatomic deposition, inadequate anesthetic volume, dilution or hemodilution of anesthetic agent, and presence of fibrous connective tissue inhibiting diffusion of anesthetic agents.²⁹ Two weeks before the start of our study, horses were selected on the basis of positive results to an abaxial sesamoid block with mepivacaine. This was done to eliminate horses with possible aberrant nerve supplies and fibrous connective tissue from our study. The absence of analgesia observed in horses treated with 1% ketamine solution could be attributable to the concentration used in this group.

^aTinta negra hidrosoluble, JOVI, Barcelona, Spain.

^bScandinibsa 2%, Inibsa, S.A. Laboratorios, Barcelona, Spain.

^cKetamine 10%, Alfasan Woerden-Holland, Woerden, The Netherlands.

^dStatview 4.0, Abacus Concepts Inc, Berkeley, Calif.

^eSPSS 8.0.1S, SPSS Inc, Chicago.

References

1. Skarda RT. Local and regional anesthetic and analgesic techniques: horses. In: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ, eds. *Veterinary anesthesia*. Baltimore: The Williams & Wilkins Co, 1996; 448-478.
2. Domino EF, Chodoff P, Corssen G. Pharmacologic effects of Cl-581, a new dissociative anesthetic, in man. *Clin Pharmacol Ther* 1965; 6:279-291.
3. Hirota K, Lambert DG. Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical use. *Br J Anaesth* 1996;77:441-444.
4. Benson GJ, Thurmon JC. Intravenous anesthesia. *Vet Clin North Am Equine Pract* 1990;6:513-528.
5. Muir WW. Intravenous anesthetics and anesthetic techniques in horses. In: Muir WW, Hubbell JA, eds. *Equine anesthesia. Monitoring and emergency therapy*. St Louis: Mosby Year Book Inc, 1991; 281-309.
6. Gómez de Segura IA, De Rossi R, Santos M, et al. Epidural injection of ketamine for perineal analgesia in the horse. *Vet Surg* 1998; 27:384-391.
7. Kamerling SG, Dequick DJ, Weckman TJ, et al. Differential effects of phenylbutazone and local anesthetics on nociception in the equine. *Eur J Pharmacol* 1985;107:35-41.
8. Harkins JD, Mundy GD, Stanley S, et al. Determination of highest no effect dose (HNED) for local anaesthetic responses to procaine, cocaine, bupivacaine and benzocaine. *Equine Vet J* 1996; 28:30-37.
9. Harkins JD, Karpiesiuk W, Woods WE, et al. Mepivacaine: its pharmacological effects and their relationship to analytical findings in the horse. *J Vet Pharmacol Ther* 1999;22:107-121.
10. Harkins JD, Karpiesiuk W, Lehner A, et al. Ropivacaine in the horse: its pharmacological responses, urinary detection and mass spect confirmation. *J Vet Pharmacol Ther* 2001;24:89-98.
11. Harkins JD, Tobin T. Lack of local anaesthetic efficacy of fentanyl in the abaxial sesamoid block model. *J Vet Pharmacol Ther* 1999;22:52-55.
12. Harkins JD, Mundy GD, Staley SD, et al. Lack of local efficacy of Sarapin in the abaxial sesamoid block model. *J Vet Pharmacol Ther* 1997;20:229-232.
13. Ahuja BR. Analgesic effects of intrathecal ketamine in rats. *Br J Anesth* 1983;55:991-995.

14. Bion JF. Intrathecal ketamine for war surgery. A preliminary study under field conditions. *Anaesthesia* 1984;39:1023-1028.
15. Martin DD, Tranquilli WJ, Olson WA, et al. Hemodynamic effects of epidural ketamine in isoflurane-anesthetized dogs. *Vet Surg* 1997;26:505-509.
16. Dowdy EG, Kaya K, Gocho Y. Some pharmacologic similarities of ketamine, lidocaine, and procaine. *Anesth Analg* 1973; 52:839-842.
17. Weber WV, Jawalekar KS, Jawalekar SR. The effect of ketamine on the nerve conduction in isolated sciatic nerves of the toad. *Neurosci Lett* 1975;1:115-120.
18. Pedersen JL, Galle TS, Kehlet H. Peripheral analgesic effects of ketamine in acute inflammatory pain. *Anesthesiology* 1998; 89:58-66.
19. Durrani Z, Winnie AP, Zsigmond EK, et al. Ketamine for intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg* 1989;68:328-332.
20. Skarda RT. Local and regional anesthetic and analgesic techniques in horses. In: Muir WW, Hubbell JA, eds. *Equine anesthesia. Monitoring and emergency therapy*. St Louis: Mosby Year Book Inc, 1991; 199-246.
21. Tverskoy M, Oren M, Vaskovich M, et al. Ketamine enhances local anesthetic and analgesic effects of bupivacaine by peripheral mechanism: a study in postoperative patients. *Neurosci Lett* 1996;215:5-8.
22. El-Khateeb OE. Status of ketamine in anesthesiology. In: Domino EF, ed. *Status of ketamine in anesthesiology*. Ann Arbor, Mich: NPP Books, 1990;414-417.
23. Shulman SM, Peng ATC, Blancato LS, et al. Studies with epidural ketamine and local anaesthesia combinations for obstetrical analgesia and anesthesia. In: Domino EF, ed. *Status of ketamine in anesthesiology*. Ann Arbor, Mich: NPP Books, 1990;395-402.
24. Shrivastav BB. Mechanisms of ketamine block of nerve conduction. *J Pharmacol Exp Ther* 1977;201:162-170.
25. Arhem P, Rydqvist B. The mechanics of ketamine on the myelinated nerve membrane. *Eur J Pharmacol* 1986;126:245-251.
26. Bräu ME, Sander F, Vogel W, et al. Blocking mechanisms of ketamine and its enantiomers in enzymatically demyelinated peripheral nerve as revealed by single-channel experiments. *Anesthesiology* 1997; 86:394-404.
27. Zhou S, Bonasera L, Carlton SM. Peripheral administration of NMDA, AMPA or KA results in pain behaviors in rats. *Neuroreport* 1996;7:895-900.
28. Lawand NB, Willis WD, Westluna KN. Excitatory amino acid receptor involvement in peripheral nociceptive transmission in rats. *Eur J Pharmacol* 1997;324:169-177.
29. Schmotzer WB, Timm KI. Local anesthetic techniques for diagnosis of lameness. *Vet Clin North Am Equine Pract* 1990; 6:705-728.

Effect of alkalization on the local analgesic efficacy of ketamine in the abaxial sesamoid nerve block in horses

J. LÓPEZ-SANROMÁN*

J. CRUZ*

M. SANTOS*

R. MAZZINI*

A. TABANERA[†] &

F. J. TENDILLO*

*Departamento de Patología Animal II,
Facultad de Veterinaria,
Universidad Complutense de Madrid,
Madrid, Spain,

[†]Servicio Veterinario
de la Guardia Real,
El Pardo, Madrid, Spain

López-Sanromán, J., Cruz, J., Santos, M., Mazzini, R., Tabanera, A., Tendillo, F.J. Effect of alkalization on the local analgesic efficacy of ketamine in the abaxial sesamoid nerve block in horses. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 26, 1–5.

The objective of this study was to determine the effects of the alkalization on the local analgesic efficacy of 1% ketamine in the abaxial sesamoid nerve block in horses. Thirty-six mature healthy horses were randomly assigned to four groups for the following treatments; an abaxial sesamoid block with 5 mL of saline solution (control saline); an abaxial sesamoid block with 5 mL of a solution containing 1% ketamine (KETs 1%); an abaxial sesamoid block with 5 mL of a solution containing saline solution and 0.5 mEq of sodium bicarbonate (control bicarbonate); and an abaxial sesamoid block with 5 mL of a solution containing 1% ketamine and 0.5 mEq of sodium bicarbonate (KETb 1%). All blocks were performed in one randomly selected front leg. To determine analgesia, hoof withdrawal from thermal stimulus from radiant heat lamp was assessed. Before each block, the hoof withdrawal reflex latency (HWRL) (time between lamp illumination and withdrawal of the hoof) was determined; after the block, local analgesic effects were determined using the heat lamp at 2 and 5 min after the injection and then every 5 min for 1 h. In KETs 1% group, there were significant increases in HWRL between basal values and values from 2 to 10 min after an abaxial sesamoid block. In KETb 1% group, significant increases in HWRL was collected between the basal value and values from 2 to 25 min following an abaxial sesamoid block. In KETs 1% group, of the nine horses, four had an abaxial sesamoid block that was unsuccessful. However, in KETb 1% group, only one of the nine horses had an abaxial sesamoid nerve block that was unsuccessful. The alkalization of a 1% ketamine solution produced a more consistent and persistent local analgesia in horses when compared with 1% ketamine solution alone.

(Paper received 6 December 2002; accepted for publication 18 April 2003)

Javier López-Sanromán, Departamento de Patología Animal II, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense, Avda. Puerta de Hierro s/n, 28040 Madrid, Spain.
E-mail: lsroman@vet.ucm.es

INTRODUCTION

Ketamine is a dissociative anaesthetic agent widely used as an anaesthetic, sedative and analgesic in veterinary medicine. It interacts with *N*-methyl-D-aspartate receptors, opioid receptors, monoaminergic receptors, muscarinic receptors and voltage sensitive Ca²⁺ channels (Hirota & Lambert, 1996).

Clinically, ketamine has been reported to produce not only general but also local anaesthesia. In horses, ketamine is used as an induction agent (Benson & Thurmon, 1990; Muir, 1991), as an hypnotic agent during triple drip anaesthesia (Benson & Thurmon, 1990; Muir, 1991) and it has also been

used epidurally to produce perineal analgesia (Gómez de Segura *et al.*, 1998; Rédua *et al.*, 2002). Recently, the local analgesic effect of 1, 2 and 3% ketamine has been evaluated in horses (López-Sanromán *et al.*, 2003). The abaxial sesamoid nerve block with ketamine provided adequate analgesia with an onset of action of 2 min and a maximal duration of action of 15 min.

Results of studies by Arhem and Rydqvist (1986) reveal that ketamine blocks Na⁺ and K⁺ channels, stabilizing cellular membranes and reducing nerve transmission, verifying that the mechanism of action is the same as for local anaesthetics (Arhem & Rydqvist, 1986).

Alkalinization of local anaesthetics has been evaluated in a number of studies to establish the effect of pH adjustment on potency (DiFazio *et al.*, 1986; Stevens *et al.*, 1989; Ackerman *et al.*, 1990; Capogna *et al.*, 1991, 1995; Candido *et al.*, 1995; Chow *et al.*, 1998; Moharib & Mitra, 2000).

The objective of this study was to determine the effects of the alkalinization on the local analgesic efficacy of 1% ketamine in the abaxial sesamoid nerve block in horses.

MATERIALS AND METHODS

Horses

The study was approved by the Complutense University Animal Care and Use Committee. Thirty-six mature healthy Spanish Thoroughbred horses with a mean age (\pm SD) of 9 ± 4 years (range: 5–15 years) and a mean weight of 470 ± 42 kg (range: 412–511 kg) were used. A routine clinical examination was performed to ensure that all the animals were not lame.

Experimental design

Two weeks before each experiment, one front leg was randomly selected in each horse. The limb was prepared by clipping the hair on the dorsal and lateral sides of the pastern region and blackening the skin with stamp pad ink (Tinta negra hidrosoluble; JOVI, Barcelona, Spain) and an abaxial sesamoid block with 5 mL of 2% mepivacaine chlorhydrate (Scandinibsa® 2%; Inibsa, S.A. Laboratorios, Barcelona, Spain) was performed using a 23G \times 1" needle, to rule out aberrant nerve supplies in the distal limb of the animals. The horses with a successful abaxial sesamoid nerve block were included in the study.

On the day of the study, the horses were transferred to a room with an ambient temperature of 21 °C; the horses were then randomly assigned to four groups:

Control saline ($n = 9$).

Abaxial sesamoid block performed with 5 mL of saline (0.9% NaCl) solution.

Ketamine 1% (KETs 1%) ($n = 9$).

Abaxial sesamoid block performed with 5 mL of 1% ketamine hydrochloride (Ketamine 10%; Alfasan Woerden-Holland, Woerden, The Netherlands) solution (i.e. 50 mg of ketamine diluted in saline solution to a volume of 5 mL). pH 4.48 ± 0.09

Control bicarbonate ($n = 9$).

Abaxial sesamoid block performed with 5 mL of saline solution and 0.5 mEq of sodium bicarbonate (Venofusin Bicarbonato sódico 8.4%; Lab. Fresenius Kabi España S.A., Barcelona, Spain) (i.e. 0.5 mEq of sodium bicarbonate diluted in saline solution to a volume of 5 mL).

Alkalinized ketamine 1% (KETb 1%) ($n = 9$).

Abaxial sesamoid block performed with 5 mL of 1% ketamine solution and 0.5 mEq of sodium bicarbonate (i.e. 50 mg of ketamine and 0.5 mEq of sodium bicarbonate diluted in saline solution to a volume of 5 mL), pH 7.05 ± 0.18

The solutions were prepared at 4 °C and the pH values of the different solutions were measured immediately after the solution was prepared with a pH meter (MicroPH 2001; Crison Instruments S.A., Barcelona, Spain).

The local anaesthetic effect of the different solutions was determined with a heat projection lamp adapted from that described by Kamerling *et al.* (1985). This model has been used in previous studies of local effects of different agents in horses (Kamerling *et al.*, 1985; Harkins *et al.*, 1996, 1997; Harkins & Tobin, 1999). This model uses a focused radiant light/heat as a noxious stimulus and was directed onto the pastern to elicit the classic flexion-withdrawal reflex.

After covering the eyes of the horse and immediately before each experiment, the hoof withdrawal reflex latency (HWRL) was determined using the heat lamp. The heat lamp, rapidly increased the temperature of the superficial skin layers of the pastern to about 90 °C in 4–6 sec, at which point the animal sharply withdrew its hoof. HWRL is defined as the time between lamp illumination and withdrawal of the hoof (Harkins *et al.*, 1996). The HWRL was measured at –30 and –15 min and immediately before local infiltration of each of the four solutions. The mean value of these three HWRL times was used to establish a basal value (0 min) for HWRL in each horse.

After the abaxial sesamoid block, HWRL was determined using the heat lamp at 2 and 5 min after the injection and then every 5 min for 1 h. To prevent tissue damage, thermal stimulus exposure was terminated at 10 sec.

Statistical analysis

Statistical analysis of data was performed using computer software programs (Statview 4.0; Abacus Concepts Inc., xxx, CA, USA. SPSS 8.0.1S; SPSS Inc., xxx, IL, USA). All data were grouped and summarized as mean \pm SD. Results were further analysed using a Shapiro–Wilk normality test, and then a two-way ANOVA for repeated measures. A Fisher's test for multiple comparisons was also used. A $P < 0.05$ value was considered statistically significant.

RESULTS

In KETs 1% group, there were significant increases in HWRL between basal value and values at 2, 5 ($P < 0.0001$) and 10 ($P < 0.0003$) min after an abaxial sesamoid block (Fig. 1). In KETb 1% group, significant increase in HWRL were found between basal value and values at 2, 5, 10, 15 ($P < 0.0001$), 20 ($P < 0.0019$) and 25 ($P < 0.0458$) min following an abaxial sesamoid block (Fig. 2). Additionally, there were significant differences between the control saline group and KETs 1% group in HWRL values at every time point from 2 to 10

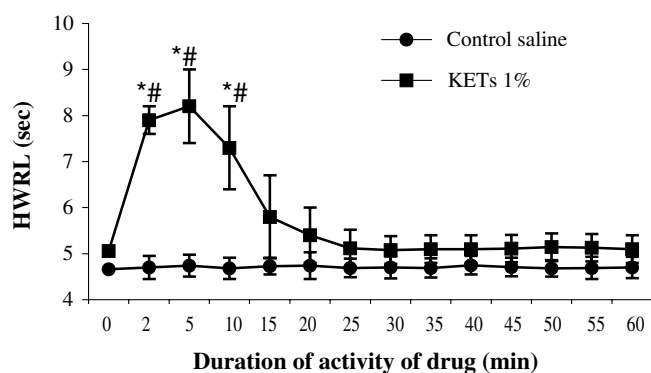


Fig. 1. Hoof withdrawal reflex latency at basal time (0 min) and 2, 5 and every 5 min during a total period of 1 h after abaxial sesamoid block with 5 mL of a solution containing 1% ketamine. Values are expressed as mean \pm SD, *statistically significant ($P < 0.05$) respect to 0 min (basal time); #statistically significant ($P < 0.05$) respect to control saline.

($P < 0.0001$) min after an abaxial sesamoid block (Fig. 1). Significant differences were found between control bicarbonate group and KETb 1% in HWRL values at every time point at 2, 5, 10, 15, 20 ($P < 0.0001$), 25 ($P < 0.0059$) and 30 ($P < 0.0431$) min after an abaxial sesamoid block (Fig. 2). Saline and control bicarbonate groups did not result in analgesia in any of the subjects.

In KETs 1% group, of the nine horses, four had an abaxial sesamoid block that was unsuccessful. However, in KETb 1% group, only one of the nine horses had an abaxial sesamoid nerve block that was unsuccessful. None of the animals included in the study exhibited a pain response during the administration of the different solutions used.

DISCUSSION

The alkalization of a 1% ketamine solution produced a more consistent and longer lasting local analgesia in horses when compared with a 1% ketamine solution alone.

Dowdy *et al.* (1973) and Shrivastav (1977) demonstrated that high doses of ketamine possess local anaesthetic properties by blocking Na^+ channels; subsequently, Weber *et al.* (1975) suggested a stabilization of peripheral nerve membranes as a possible mechanism for local anesthesia by ketamine; and later it was reported that ketamine not only blocks Na^+ channels, but also K^+ channels (Arhem & Rydqvist, 1986), stabilizing cellular membranes and reducing nerve transmission, verifying that the mechanism of action is the same as for local anaesthetics (Arhem & Rydqvist, 1986).

Epidurally, ketamine is capable of inducing perineal analgesia in horses (Gómez de Segura *et al.*, 1998; Rédua *et al.*, 2002) and others species (Ahuja, 1983; Bion, 1994; Martin *et al.*, 1997). High doses of ketamine, possess local anaesthetic properties similar to lidocaine and procaine (Dowdy *et al.*, 1973; Weber *et al.*, 1975; Pedersen *et al.*, 1998); and Durrani *et al.* (1989)

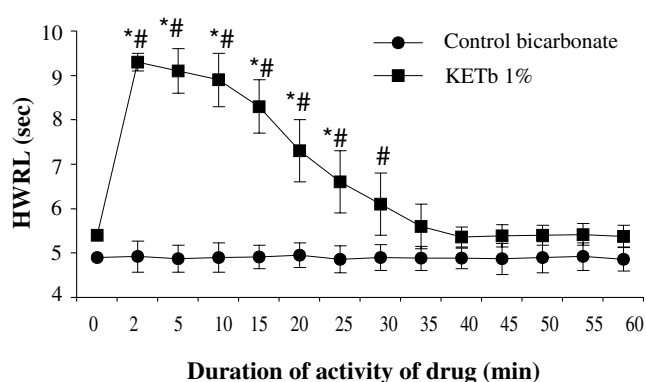


Fig. 2. Hoof withdrawal reflex latency at basal time (0 min) and 2, 5 and every 5 min during a total period of 1 h after abaxial sesamoid block with 5 mL of a solution containing 1% ketamine and 0.5 mEq of sodium bicarbonate.

Values are expressed as mean \pm SD; *statistically significant ($P < 0.05$) respect to 0 min (basal time); #statistically significant ($P < 0.05$) respect to control bicarbonate.

demonstrated that ketamine can produce adequate intravenous regional anaesthesia.

In humans, infiltration with ketamine produced a local anaesthetic effect with a duration ranging from 10–20 min (Weber *et al.*, 1975; Tverskoy *et al.*, 1996; Pedersen *et al.*, 1998). In addition, several studies have indicated that the addition of ketamine to administered local anaesthetics can enhance the duration of regional anaesthesia and postoperative analgesia (El-Khateeb, 1990; Shulman *et al.*, 1990; Tverskoy *et al.*, 1996); which cannot be explained by a central action of ketamine and is most likely a peripheral mechanism (Tverskoy *et al.*, 1996).

After the administration of 5 mL of 1, 2 and 3% ketamine, an onset of local analgesic effect of 2 min and a duration of action ranging from 10 to 15 min have been reported in horses (López-Sanromán *et al.*, 2003). In the same study, four of nine animals had an abaxial sesamoid block that was unsuccessful when the 1% ketamine dose was used. Nevertheless, all 2% ketamine and 3% ketamine group horses had an abaxial sesamoid block that was successful. The inconsistent results, because of the absence of analgesia observed in the horses treated with 1% ketamine, could be attributable to the concentration used. This inconsistent and short analgesic effect observed with the 1% ketamine solution was also described by Pedersen *et al.* (1998).

Alkalization of local anaesthetics with sodium bicarbonate has been evaluated in a number of studies to establish the effect of the pH adjustment on potency (DiFazio *et al.*, 1986; Stevens *et al.*, 1989; Ackerman *et al.*, 1990; Capogna *et al.*, 1991, 1995; Candido *et al.*, 1995; Chow *et al.*, 1998; Moharib & Mitra, 2000). However, variable results have been collected probably because different studies used different methods as well as different definitions of the effects (Capogna *et al.*, 1995). The potentiating effect of sodium bicarbonate on local anesthetic action is attributed to two mechanisms: an increase in the un-ionized local anaesthetic because of extracellular alkalization; and an accelerated conversion of local anaesthetic from

un-ionized to ionized form with intracellular acidification caused by bicarbonate (Ibusuki *et al.*, 1998).

In this study, there was a significant increase in the duration of the block in the alkalinized ketamine 1% group. Also, inconsistency of the block was less pronounced in the KETb 1% group because only one out of nine subjects had an abaxial sesamoid nerve block that was unsuccessful. The highest amount of sodium bicarbonate capable of adjusting the pH near to physiologic values was used; greater amounts of bicarbonate produced instability of the solution. It was previously reported that the alkalinization of local anesthetic solutions with sodium bicarbonate may cause precipitation (Peterfreund *et al.*, 1989; Fulling & Peterfreund, 2000).

Tissue irritation occurs after intramuscular ketamine injection at its normal pH (Booth, 1988). Sodium bicarbonate had been added to lidocaine to attenuate the pain associated with intradermal injection (Armel & Horowitz, 1994). None of the animals (with or without bicarbonate) included in our study showed pain during the administration of the various solutions, possibly because of the low ketamine concentration used.

In summary, the alkalinization of a 1% ketamine solution provided consistency to the ketamine efficacy, prolonging the local analgesic effect of a 1% ketamine solution. This effect could be used in clinical circumstances where a short and consistent analgesic effect could be helpful; however further studies are required in order to determine whether the analgesia is sufficient for clinical application.

REFERENCES

- Ackerman, W.E., Denson, D.D., Juneja, M.M., Herold, J., Sweeney, N.J. & Nicholson, C.J. (1990) Alkalinization of chloroprocaine for epidural anesthesia: effects of pCO₂ at constant pH. *Regional Anesthesia*, **15**, 89–93.
- Ahuja, B.R. (1983) Analgesic effects of intrathecal ketamine in rats. *British Journal of Anaesthesia*, **55**, 991–995.
- Arhem, P. & Rydqvist B. (1986) The mechanics of ketamine on the myelinated nerve membrane. *European Journal Pharmacology*, **126**, 245–251.
- Armel, H.E. & Horowitz, M. (1994) Alkalinization of local anesthesia with sodium bicarbonate—preferred method of local anesthesia. *Urology*, **43**, 101.
- Benson, G.J. & Thurmon, J.C. (1990) Intravenous anesthesia. *Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*, **6**, 513–528.
- Bion, J.F. (1994) Intrathecal ketamine for war surgery. A preliminary study under field conditions. *Anaesthesia*, **52**, 839–842.
- Booth, N.H. (1988) Intravenous and other parenteral anesthetics. In *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Eds Booth, N.H. & McDonald, L.E., pp. 212. Iowa State University Press, Ames, IA.
- Candido K.D., Winnie, A.P., Covino, B.G., Raza, S.M., Vasireddy, A.R. & Masters, R.W. (1995) Addition of bicarbonate to plain bupivacaine does not significantly alter the onset or duration of plexus anesthesia. *Regional Anesthesia*, **20**, 133–138.
- Capogna, G., Celleno, D., Varrassi, G., Emanuelli, M., Sebastiani, M., Muratori, F., Cipriani, G. & Tomassetti, M. (1991) Epidural mepivacaine for cesarean section: effects of a pH-adjusted solution. *Journal of Clinical Anesthesia*, **3**, 211–215.
- Capogna, G., Celleno, D., Laudano, D. & Giunta, F. (1995) Alkalinization of local anesthetics. Which block, which local anesthetic? *Regional Anesthesia*, **20**, 369–377.
- Chow, M.Y., Sia, A.T., Koay, C.K. & Chan, Y.W. (1998) Alkalinization of lidocaine does not hasten the onset of axillary brachial plexus block. *Anesthesia and Analgesia*, **86**, 566–568.
- DiFazio, C.A., Carron, H., Grosslight, K.R., Moscicki, J.C., Bolding, W.R. & Johns, R.A. (1986) Comparison of pH adjusted lidocaine solutions for epidural anesthesia. *Anesthesia and Analgesia*, **65**, 760–764.
- Dowdy, E.G., Kaya, K. & Gocho, Y. (1973) Some pharmacologic similarities of ketamine, lidocaine, and procaine. *Anesthesia and Analgesia*, **52**, 839–842.
- Durrani, Z., Winnie, A.P., Zsigmond, E.K. & Burnett M.L. (1989) Ketamine for intravenous regional anesthesia. *Anesthesia and Analgesia*, **68**, 328–332.
- El-Khateeb, O.E. (1990) Status of ketamine in anesthesiology. In *Status of Ketamine in Anesthesiology*. Ed. Domino, E.F., pp. 414–417. EPP Book, Ann Arbor.
- Fulling, P.D. & Peterfreund, R.A. (2000) Alkalinization and precipitation characteristics of 0.2% ropivacaine. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, **25**, 518–521.
- Gómez de Segura, I.A., De Rossi, R., Santos, M., López-Sanromán, J., Tendillo, F.J. & San-Román F. (1998) Epidural injection of ketamine for perineal analgesia in the horse. *Veterinary Surgery*, **27**, 384–391.
- Harkins, J.D. & Tobin, T. (1999) Lack of local anesthetic efficacy of fentanyl in the abaxial sesamoid block model. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **22**, 52–55.
- Harkins, J.D., Mundy, G.D., Stanley, S., Woods, W.E., Rees, W.A. & Thompson, K.N. (1996) Determination of highest no effect dose (HNED) for local anaesthetic responses to procaine, cocaine, bupivacaine and benzocaine. *Equine Veterinary Journal*, **28**, 30–37.
- Harkins, J.D., Mundy, G.D., Staley, S.D., Sams, R.A. & Tobin, T. (1997) Lack of local efficacy of Sarapin in the abaxial sesamoid block model. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **20**, 229–232.
- Hirota, K. & Lambert, D.G. (1996) Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. *British Journal of Anaesthesia*, **77**, 441–444.
- Ibusuki, S., Katsuki, H. & Takasaki, M. (1998) The effects of extracellular pH with and without bicarbonate on intracellular procaine concentrations and anesthetic affects in crayfish giant axons. *Anesthesiology*, **88**, 1549–1557.
- Kamerling, S.G., Dequick D.J., Weckman T.J., Sprinkle F.P. & Tobin T. (1985) Differential effects of phenylbutazone and local anesthetics on nociception in the equine. *European Journal of Pharmacology*, **107**, 35–41.
- López-Sanromán, J., Cruz, J., Santos, M., Mazzini, R., Tabanera, A. & Tendillo, F.J. (2003) Local analgesic effect of ketamine in abaxial sesamoid nerve block. *American Journal of Veterinary Research*, **64**, 475–478.
- Martin, D.D., Tranquilli, W.J., Olson, W.A., Thurmon, J.C. & Benson G.J. (1997) Hemodynamic effects of epidural ketamine in isoflurane-anesthetized dogs. *Veterinary Surgery*, **26**, 505–509.
- Moharib, M.M. & Mitra, S. (2000) Alkalinized lidocaine and bupivacaine with hyaluronidase for sub-tenon's ophthalmic block. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, **25**, 514–517.
- Muir, W.W. (1991) Intravenous anesthetics and anesthetic techniques in horses. In *Equine Anesthesia. Monitoring and Emergency Therapy*. Eds Muir, W.W. & Hubbell, J.A., p. 281. Mosby Year Book, St Louis.
- Pedersen, J.L., Galle, T.S. & Kehlet, H. (1998) Peripheral analgesic effects of ketamine in acute inflammatory pain. *Anesthesiology*, **89**, 58–66.
- Peterfreund, R.A., Datta, S. & Ostheimer, G.W. (1989) pH adjustment of local anesthetic solutions with sodium bicarbonate: laboratory evaluation of alkalinization and precipitation. *Regional Anesthesia*, **14**, 265–270.

- Rédua, M.A., Valadao, C.A.A., Duque, J.C. & Balestero, L.T. (2002) The pre-emptive effect of epidural ketamine on wound sensitivity in horses tested by using von Frey filaments. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, **29**, 200–206.
- Shrivastav, B.B. (1977) Mechanism of ketamine block of nerve conduction. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **201**, 162–170.
- Shulman, S.M., Peng, A.T.C., Blancato, L.S., Cutrone, F. & Nyunt K. (1990) Studies with epidural ketamine and local anaesthesia combinations for obstetrical analgesia and anesthesia. In *Status of Ketamine in Anesthesiology*, Ed. Domino, E.F., pp. 395–402. EPP Book, Ann Arbor.
- Stevens, R.A., Chester, W.L., Grueter, J.A., Schubert, A., Brandon, D., Clayton, B. & Spitzer, L. (1989) The effect of pH adjustment of 0.5% bupivacaine on the latency of epidural anesthesia. *Regional Anesthesia*, **14**, 236–239.
- Tverskoy, M., Oren, M., Vaskovich, M., Dashkovsky, I. & Kissin I. (1996) Ketamine enhances local anesthetic and analgesic effects of bupivacaine by peripheral mechanism: a study in postoperative patients. *Neuroscience Letter*, **215**, 5–8.
- Weber, W.V., Jawalekar, K.S. & Jawalekar S.R. (1975) The effect of ketamine on the nerve conduction in isolated sciatic nerves of the toad. *Neuroscience Letter*, **1**, 115–120.

UNCORRECTED PROOF