



Revisión Bibliográfica

Facultad de Ciencias Médicas Dr. Faustino Pérez Hernández

Uso de la ketamina epidural. Actualidad.

Use of epidural ketamin. An update.

Dra. Letty María Lorenzo Barrios¹, Dr. Sixto F. González Pérez¹

Especialista de 1^{er} grado en Anestesiología y Reanimación. Profesor Instructor ¹

RESUMEN

Introducción: Los opioides se han utilizado en el tratamiento del dolor ya sea agudo o crónico. Se ha demostrado que poseen acciones moduladoras importantes sobre el proceso nociceptivo a nivel de la médula espinal, además de sus probados efectos analgésicos centrales. En los últimos años se ha profundizado en los estudios de laboratorio que permite el descubrimiento de las encefalinas lo cual ha promovido un interés progresivo sin precedentes en la comprensión de los mecanismos del dolor. Estos hallazgos han hecho posible la administración epidural de diferentes fármacos, convirtiéndose esta vía en una alternativa relevante en la lucha contra el dolor. Objetivos: Realizar un estudio de la ketamina en la anestesia epidural, en el control del dolor postoperatorio. Material y Método: La ketamina de uso corriente es una droga utilizada principalmente para la inducción y el mantenimiento de la anestesia, compuesta por una mezcla racémica de los enantiómeros R (-) y S (+). En la década de los años 80 comienza la administración humana de la ketamina por vía epidural, a partir de entonces se han presentado disímiles investigaciones para justificar su acción analgésica en este espacio con varias hipótesis: supresión específica laminar de las astas dorsales, mediación por el sistema opioide endógeno y el sistema sustancia gris periacueductal y bloqueo de los canales del calcio por antagonismo no competitivo de los receptores N-metil-d-aspartato. Conclusión: A pesar de estos planteamientos, hoy en día la historia de la ketamina epidural continúa creciendo en un amplio campo de controversias científicas.

DeCS: CETAMINA / uso terapéutico, ANALGESIA EPIDURAL

SUMMARY

Introduction: Opioids have been used in the treatment of acute or chronic pain. It has been demonstrated that they possess important modulating actions on the nociceptive process at the level of the spinal cord, besides their proven central analgesic effects. In the last few years there has been a deepening into laboratory studies that allows the discovery of the encephalines and has promoted an unprecedented progressive interest in the understanding of pain mechanisms. These discoveries have made possible the epidural administration of different drugs, with this route becoming an outstanding alternative in the struggling against pain. Objectives: To carry out a study of ketamin in epidural anesthesia, in the control of postoperative pain. Material and Method: Ketamin of use current is a drug used mainly for the induction and maintenance of anesthesia, composed by a racemic mixture of the R (-) and S (+) enantiomers. Ketamin administration in humans begins in the nineteen eighties through the epidural route, and since then several investigations have been presented to justify its analgesic action in this space with several hypotheses: specific laminar suppression of the dorsal horns, mediation through the endogenous opioid system and the gray periaqueductal substance system and blockade of the calcium channels calcium for non-competitive antagonism of the N-metil-d-aspartate receptors. Conclusion: In spite of these statements, today the history of epidural ketamin continues growing in a wide field of scientific controversies.

MeSH: KETAMINE, ANALGESIA, EPIDURAL

INTRODUCCIÓN

El primer uso clínico de la ketamina fue publicado hace más de 35 años. A partir de entonces se han realizado estudios prácticos y de laboratorio para determinar los mecanismos de acción y la definición más apropiada de este agente anestésico inusual. Clínicamente, la ketamina produce tanto anestesia local como anestesia general y se publica su interacción con los receptores: N-metil-daspartato (N.M.D.A.), opioides, monoaminérgicos, muscarínicos, adrenerreceptores alfa₂, de los canales de potasio y sodio, y los canales voltagesensibles al Calcio¹⁻¹⁷. Tanto Domino, Chidiff y Corssen nunca pudieron imaginarse que este fármaco tuviera tanta controversia para explicar su justificada o no analgesia en el espacio epidural. Nuestro artículo se propone realizar una revisión completa del uso epidural de la ketamina relacionando lo más relevante y significativo que conocemos hasta este momento.

DESARROLLO

BASES FARMACOLÓGICAS

El clorhidrato de ketamina; conocido también como etalar, ketanest o calipsol, es el hidrocloreuro de d, 1-2 (o-clorofenil) - 2 - (metilamino iclohexanona), un derivado de la fenilciclohexamina droga afín con la fenciclidina 17-19. La farmacología de esta droga fue expuesta por Chen y McCarthy en 1965; presentándola como un compuesto de acción cataléptica, analgésica y anestésica pero sin propiedades hipnóticas. Después de la consecutividad de estudios realizados con respecto a la misma, en 1966 Corssen y Domino¹⁷⁻¹⁹ nombran por primera vez su efecto como "anestesia disociativa", que se ha descrito como una disociación funcional y electrofisiológica entre los sistemas talámo, neocortical y límbico. Con el transcurso de los años se describe este término como un estado que determina en el paciente sedación ligera, amnesia, analgesia acentuada y catalepsia.

FUNDAMENTO TEÓRICO

Los fundamentos del mecanismo de acción analgésica de la ketamina intrarraquídea no están totalmente claro, pero se ha reportado su capacidad de producir supresión específica laminar de las astas dorsales. Collins y Kitahata 18-22 plantearon que suprime la actividad unitaria espontánea de las láminas I y V, y la actividad unitaria provocada, lo cual puede explicar en parte su acción analgésica. La lámina I responde exclusivamente a estimulación cutánea de alto umbral y estimulación térmica, y recibe entrada de los estímulos cutáneos de alto umbral por las fibras A delta. La lámina V recibe aferencia propioceptiva y ferencia cutánea de alto umbral e información visceral aferente. La supresión de la misma puede contribuir al efecto analgésico espinal de este fármaco. La hipótesis más simple es suponer que una porción del efecto analgésico de la ketamina está determinado a nivel espinal por la supresión diferencial de la actividad de las células en la lámina dorsal en respuesta a un estímulo periférico nocivo.²³⁻²⁴ Algunos autores han justificado que el efecto analgésico de la ketamina es mediado por el Sistema Opiode Endógeno (**SOE**.) y por tanto es susceptible de ser antagonizado o prevenido por antagonistas específicos de dicho sistema.^{1, 25-33} Sin embargo, hasta el momento no se ha estudiado profundamente la posible implicación del **SOE** sobre los efectos del clorhidrato de ketamina, pero en observaciones clínicas se muestra una interacción esteroselectividad 2 a 3 veces mayor por los receptores mu kappa y ninguna por los receptores delta.¹⁻⁶ Otras observaciones han señalado que la acción analgésica de la ketamina no fue antagonizada por naloxona microinyectada en la sustancia gris periacueductal del cerebro de rata, un área rica en receptores opioides mu, pero pobre en receptores kappa. Además, la microinyección de ketamina en esa zona, no produce analgesia en sí pero antagoniza la analgesia producida por morfina. Esto pudiera sugerir que la analgesia por ketamina es mediada por su unión a los receptores mu en el sistema nervioso central.³⁴ Pekoe y Smith 29, 30, 32 plantearon que su acción analgésica es mediada por el sistema sustancia gris periacueductal, el cual contiene neuronas con receptores opioides -núcleos magno del rafe, que tiene una baja densidad de estos receptores; pero contiene células encefalinérgicas y da proyecciones a las láminas I, II, V y a la zona gris intermedia de la médula espinal entre otras, el asta dorsal, que involucran una interacción entre el **SOE**, serotoninérgico y noradrenérgico. La fenciclidina (PCP) y sus congéneres tienen una fijación saturable y estereoespecífica a sitios macromoleculares bien definidos en el Sistema Nervioso Central (SNC). Las afinidades de fijación de estos compuestos concuerdan bien con las potencias psicoactivas, y los sitios de interacción exhiben una distribución nítida dentro del SNC. La PCP y drogas afines a la nalilnormetazocina de estos sitios de fijación específicos ocurren en su mayoría en el hipocampo; estos llamados receptores sigma serían un sitio de acción importante de estas drogas.^{1, 2, 23, 24, 33}

En la actualidad la atención está mayormente centrada en la capacidad de estos fármacos para bloquear de forma no competitiva el canal de cationes que es regulado por un tipo de receptor para aminoácidos excitatorios: el receptor para el N-metil-D-aspartato (NMDA). La PCP, inhibe el flujo de cationes (principalmente calcio) iniciado por el glutamato y/o aspartato y puede dar origen a una potenciación prolongada en el hipocampo produciendo una estimulación de alta frecuencia de ciertas vías nerviosas.^{1-6,35-42} La transmisión de estímulos dolorosos al sistema nervioso central causa cambios en la plasticidad sináptica, los cuales consisten entre otros, en la activación de los receptores NMDA; por lo tanto las terapias que evitan o minimizan esos cambios se utilizan para prevenir o atenuar el dolor. De por sí, la cirugía causa daño tisular, se liberan sustancias que hipersensibilizan al SNC y provoca cambios, como son entre otros, la activación de los receptores NMDA. La ketamina suprime las respuestas nociceptivas progresivamente incrementadas causadas por el fenómeno de "wind-up". Este fenómeno consiste en la generación de una sensibilización central después del estímulo nociceptivo.⁴³

Los receptores NMDA son receptores ionotrópicos, se ligan y abren un canal iónico, siendo los únicos en los que la activación del canal requiere la unión del glutamato y la glicina como co-agonistas obligatorios. Los NMDA intervienen en las señales neuronales y regulan la expresión de genética neuronal y además cumplen roles críticos en el funcionamiento del SNC. Sin embargo, la estimulación excesiva de estos receptores puede conducir a daño y muerte neuronal, formando

parte de la vía común de la patogénesis de muchas enfermedades neurológicas.⁴⁴ El receptor NMDA es bloqueado por la ketamina y el magnesio.

La aplicación combinada de magnesio y S(+)-ketamina reducen los requerimientos de morfina en el postoperatorio más efectivamente que cuando se administran solos. Actuarían de manera supra-aditiva o con sinergismo de potenciación. ⁴⁵

PAPEL DE LA S (+) - KETAMINA

Hace más de 20 años se descubrieron los enantiómeros de la ketamina y la aparición en los últimos años en el mercado europeo (Alemania, Austria y Suiza) de uno de ellos, denominado S (+) ketamina, abre un nuevo panorama en la anestesia. Las soluciones comerciales de ketamina son mezclas racémicas que permiten obtener dos enantiómeros o isómeros ópticos en partes iguales, el S (+) hidrocloreto de ketamina y el R(-) hidrocloreto de ketamina.⁴⁶ Las ventajas de utilizar enantiómeros puros como la S (+) ketamina incluyen un perfil farmacocinético menos complejo y más selectivo, con un mayor índice terapéutico y menores interacciones con otras drogas al compararlo con la mezcla racémica. ⁴⁷

Dichas ventajas se resumen en las siguientes características:

- Mayor potencia analgésica y anestésica.
- Menores efectos psicomiméticos.
- Menor salivación.
- Mayor afinidad (4 veces) por los receptores NMDA y opioides.

Poco se conoce acerca de la distribución peridural de la ketamina. La unión de la S(+)-ketamina por vía epidural como antagonista no competitivo de los receptores NMDA ocurre en forma lenta lo que contribuye al retraso en la presentación del efecto analgésico, esta es rápidamente absorbida desde el espacio epidural al líquido cefalorraquídeo y al plasma, presentando una mayor vida media que cuando se administra por vía endovenosa. Una única inyección epidural de 5 mg accede rápidamente a la circulación sistémica con una biodisponibilidad cercana al 80 %. ⁴³ Por esta vía se utilizan soluciones sin conservadores de S (+) ketamina, describiéndose cuadros de neurotoxicidad con el uso de dosis elevadas por vía subaracnoidea al utilizar soluciones con preservantes. Sin embargo, no existen evidencias de lesiones en humanos o animales al usar soluciones libres de conservantes por esta misma vía y en dosis elevadas.

La ketamina, además de producir una potente analgesia luego de su administración peridural o subaracnoidea, no presenta los efectos colaterales observados en los opioides: depresión respiratoria, prurito, y retención urinaria. Además no han sido reportadas lesiones neurológicas tras la administración intratecal de ketamina. Sin embargo, sí se han encontrado en animales, por el uso de preservantes como el clorobutanol, por lo cual es importante en el uso clínico emplear la solución libre de preservantes. ⁴⁸

También se ha observado que la administración conjunta de ketamina y opioides por vía epidural o intratecal mejora sus propiedades analgésicas al compararlo con la administración aislada de ambas drogas. La S + ketamina en altas dosis (100 microgramos) no sólo potencia sino que prolonga el efecto antinociceptivo de la morfina, la clonidina y la dexmedetomidina, al interactuar con los receptores opioides y alfa 2 adrenérgicos, sin presentar efectos colaterales, ya que permite disminuir las dosis de las otras drogas.⁴⁷

INVESTIGACIONES CLÍNICAS

La efectividad práctica en humanos de la ketamina epidural es realmente discutible y se pone en evidencia en las disímiles investigaciones que al respecto se han desarrollado, empleando dosis mínima de 0.5mg/kg hasta megadosis de 50mg.

En 1982 apareció su primera publicación en humanos, desde entonces varios estudios clínicos sobre este fármaco se han publicado. El inicio fue desalentador con el reporte preeliminar en 1983 de Mankowitz. Ya en 1985, Islas y colaboradores informan que la administración epidural de 4 mg de ketamina proporcionaba una adecuada analgesia postoperatoria en la cirugía de abdomen inferior, perineal y extremidades inferiores. Dos años más tarde, Kawana e Hironobu realizaron un trabajo comparativo a doble ciegas entre ketamina y morfina epidural después de operaciones ginecológicas con dosis de ketamina de 4, 6 y 8 mg en diferentes grupos, demostrando un inadecuado alivio del dolor postoperatorio. Por otra parte Mok, Chan y Chung efectuaron una evaluación del efecto analgésico de la ketamina epidural con 15 mg obteniendo una analgesia de 3.5 horas con efectos sedativos importantes. Mientras Naguib en un ensayo con dosis de 30 y 50 mg reportaba resultados efectivos en el control del dolor posquirúrgico. Los reportes posteriores a doble ciegas de Peat, Lehmann y Kawana; los ensayos de Ivankovich y McCarthy; así como los más recientes estudios de Kucuk, Hawksworth y Serpell no han sido del todo alentadores.^{27,48-58}

CONCLUSIONES

- Estos resultados han sido similares a las investigaciones que se han realizado en varias instituciones del centro de nuestro país encabezadas por el profesor Dr. Carlos Nieto Monteagudo empleando dicho fármaco por vía subaracnoidea y epidural en la cirugía de hemiabdomen inferior con rangos de dosis de 10 mg hasta 50 mg.
- Por lo anterior el tema de la ketamina epidural sigue dejando planteada una polémica con relación a su efectividad como analgésico postoperatorio duradero y eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hirota K, Lambert D G. Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. *British Journal of Anaesthesia* 1996; 77(4):441-4.
2. Fernández EI. Enantiómeros: S(+) Ketamina. *Revista Argentina de Anestesiología* 2002; 60(3):1-10.
3. Errando CL. Ketamina ¿algo nuevo acerca de este fármaco? *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 2002; 49(8):389-90.
4. Eisenach JC, Yaksh. Epidural Ketamine in healthy children. What's the point? *Anesth Analg* 2003; 96:626-627.
5. Ivani G, Vercellino C, Tonetti F. Ketamine: a new look and old drug. *Minerva Anesthesiol* 2003; 69:468-71.
6. Carrasco Jiménez MS. Ketamina ¿Nuevas posibilidades? *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2004; 51:1-2.
7. Bion JF. Intrathecal ketamine for war surgery. A preliminary study under field conditions. *Anaesthesia* 1984; 39:1023-28.
8. Durrani Z, Winnie AP, Zsigmond EK, Burnett M. Ketamine for intravenous regional anesthesia. *Anesthesia and Analgesia* 1989; 68:328-32.
9. Salt TE, Wilson DG, Prasad SK. Antagonism of N-methylaspartate and synaptic responses of neurones in the rat ventrobasal thalamus by ketamine and MK-801. *British Journal of Pharmacology* 1988; 94:443-48.
10. Brockmeyer DM, Kending JJ. Selective effects of ketamine on amino acid mediated pathways in neuronal rat spinal cord. *British Journal of Anaesthesia* 1990; 37:762-77.
11. Smith DJ, et al. Properties of the interaction between ketamine and opiate binding sites in vivo and in vitro. *Neuropharmacology* 1987; 26:1253-60.
12. Hurstveit O, Maurset A, Oye I. Interaction of the chiral forms of ketamine with opioid, phencyclidine, and muscarinic receptors. *Pharmacology and Toxicology* 1995; 77:355-59.
13. Mimura MA, Namiki R, Kishi T, Ikeda T, Miyake H. Central cholinergic action produces antagonism to ketamine anaesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavia* 1992; 36:460-62.
14. Durieux ME. Inhibition by ketamine of muscarinic acetylcholin receptor function. *Anesthesia and Analgesia* 1995; 81:57-62.
15. Baum VC, Tecson ME. Ketamine inhibits transsarcolemmal calcium entry in guinea pig myocardium: direct evidence by single cell voltage clamp. *Anesthesia and Analgesia* 1991; 73:804-7..
16. Yamakage M, Hirshman CA, Croxton TL. Inhibitory effects of thiopental, ketamine, and propofol on voltage dependent Ca²⁺ channels in porcine tracheal smooth muscle cells. *Anesthesiology* 1996; 83:1274-82.
17. Dundee WJ. *Anestesia Intravenosa*. Barcelona: Salvat; 1979,235-56.
18. Corssen G, Domino EF. Dissociative anesthesia: Further pharmacologic studies and first clinical experience with Phencyclidine Derivate CI-581 (Ketamine). *Survey of Anesthesiology* 1987; 60:67-74.
19. Domino EF, Chodoff P, Corssen G. Pharmacology effects of CI-581, a new dissociative anesthetic, in man, *Clin Pharmacol Ther* 1965; 6:279-91.
20. White PF, Way WL, Tevor AJ. Ketamine-its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982; 56:119-36.
21. Kitahata LM, Collins JG. Spinal action of narcotics analgesics. *Anesthesiol* 1981; 51:153-63.
22. Kitahata LM, Taub A, Kosaka Y. Lamina-specific suppression of dorsal horn unit activity by ketamine hydrochloride. *Anesthesiology* 1973; 38:4-11.
23. Clements JA, Nimo WS, Grant IS. Bioavailability, pharmacokinetics and analgesic activity of ketamine in humans. *J Pharmaceutical Sci* 1982; 71:539-41.
24. Clements JA, Nimo WS. Pharmacokinetics and analgesic effect of ketamine in man. *Br J Anaesth* 1981; 53:27-30.
25. Ahuja BR. Analgesic effect of intrathecal ketamine in rats. *Br J Anaesth* 1983; 55:991-95.

26. White PF, Schuttler j, Shafer A. Comparative pharmacology of ketamine isomers. *Br J Anaesth* 1985; 57:197-203.
27. Mok MS, Chan KH, Chung SK. Evaluation of the analgesic effect of epidural ketamine. *Anesth Analg* 1987; 66:121.
28. Tung AS, Yaksh TL. Analgesic effect of intrathecal ketamine in the rats. *Reg Anesth* 1981; 6:91-4.
29. Smith DJ, Pekoe GM, Martin LL, Coalgate B. The interaction of ketamine with opiate receptor. *Life Sci* 1980; 26:789-95.
30. Smith DJ, Westfall DP, Adams BS. Ketamine interacts with opiate receptor as an agonist. *Anesthesiology* 1980; 53:95.
31. Fratta W, Casu M, Balestrieri A, Loviselli A. Failure of ketamine to interact with opiate receptors. *Eur J Pharmacol* 1980; 61:389-9.
32. Pekoe GM, Smith DJ. Neurochemical basis of ketamine and morphine analgesia. *Anesthesiology* 1980; 53:54.
33. Lee VC. Non-narcotic modalities for the management of acute pain. *Critical Care Clinics* 1990;6(2):451-81.
34. Hirota K; Okawa H; Appadu BL; et al: Stereoselective interaction of ketamine with recombinant μ , δ , and κ opioid receptors expressed in chinese hamster ovary cells. *Anesthesiology*, 1999, 90: 174-182.
35. Trujillo KA, Akil H. Inhibition of opiate tolerance by non-competitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonist. *Brain Res* 1994; 633(1-2):178-88.
36. Gordh T, Karlsten R, Kristensen J. Intervention with spinal N.M.D.A., adenosine and NO systems for pain modulation. *Annals of Medicine* 1995; 27:229-34.
37. Kystal JH, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive N.M.D.A. antagonist, Ketamine, in humans. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51(3):199-214.
38. Munglani R, Hunt SP. Molecular biology of pain. *British Journal of Anaesthesia* 1995; 75:186-92.
39. Childs AM, Evans RH, Watkins JC. The pharmacological selectivity of three N.M.D.A. antagonists. *Eur J Pharmacol* 1988; 145:84-6.
40. Klide AM. Anatomy of the spinal cord and how the spinal cord is affect by local anesthetic and other drugs. *Vet Clin Noth Am Small Anim Pract* 1992; 22(2):413-6.
41. Pedraz JL, Calvo MB, Gascon AR, Hernández R, Muriel C. Pharmacokinetics and distribution of ketamine after extradural administration to dogs. *Br J Anaesth* 1991; 67(3):310-6.
42. Alam S, Saito Y, Kosaka Y. Antinociceptive effects of epidural and intravenous ketamine to somatic and visceral stimuli in rats. *Can J Anaesth* 1996; 43(4):408-13.
43. Himmelseher S, Ziegler-Pithamitsis D, Argiriadou H, et al. Small dose S+ Ketamine reduces postoperative pain when applied with ropivacaine in epidural anesthesia for total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 2001; 92:1290-95.
44. Himmelseher S, Pfenninger E, Kochs E, et al. S(+) Ketamine up-regulates neuronal regeneration associated proteins following glutamate injury in cultured rat hippocampal neurons. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 2000; 12(2):84-94.
45. Henthorn TK, Krejcie TC, Niemann CU, et al. Ketamine distribution described by a recirculatory pharmacokinetic model is not stereoselective. *Anesthesiology* 1999; 91(6): 1733-43.
46. Joó G, Horvath G, Klimsha W, et al. The effects of ketamine and its enantiomers on the morphine- or dexmedetomidine-induced antinociception after intrathecal administration in rats. *Anesthesiology* 2000; 93(1):231-41.
47. Klimscha W; Gyöngyi H; Szikszay M; et al: Antinociceptive effect of the S+- enantiomer of ketamine on carrageenan hyperalgesia after intrathecal administration in rats. *Anesth Analg*, 1998, 86: 561-565.
48. Naguib M, Sharif AM, Seraj M. Ketamine for caudal analgesia in children: comparison with caudal bupivacaine. *Br J Anaesth* 1991; 67(5):559-64.
49. Mankowitz E, Brock-Utne JG, Cosnett JE, Green-Thompson R. Epidural ketamine: A preliminary report. *Survey of Anesthesiology* 1983; 27(4):229-30.

50. Islas J, Astorga J, Laredo M. Epidural ketamine for postoperative. *Anesth Analg* 1985; 64:1161-2.
51. Kawana Y, Sato H. Epidural ketamine for postoperative pain relief after gynecologic operations: A double-blind study and comparison with epidural morphine. *Anesth Analg* 1987; 66:735-8.
52. Morik K, Shingu K. Epidural Ketamine. *Anesthesiology* 1988; 68(1):296-7.
53. Naguib M, Adu-Gyamfi, Absod Gh, Farag H, Gyasi HK. Extradural ketamine for postoperative analgesia. *Canadian Anesthetists Society Journal* 1986; 33:16-21.
54. Ivankovich AD, McCarthy RJ. Epidural ketamine for control of postoperative pain: two comments. *Anesth Analg* 1986; 65:989.
55. Lehman LJ, Moffat EC, Bikhazi GB. Epidural ketamine versus fentanyl for postoperative pain after C-section. *Regional Anesthesia* 1996; 21(2):84.
56. Shigara A, et al. Use of ketamine combined with local anesthetics in epidural anesthesia. *Masui* 1995; 44(4):583-87.
57. Hawksworth C, Serpell M. Intrathecal anesthesia with ketamine. *Reg. Anesth Pain Med* 1998; 23(3):283-8.
58. Kucuk-N. Preoperative epidural ketamine does not have a postoperative opioid sparing effect. *Anesth Analg* 1998; 87(1):102-6.
59. Hirota K, Lambert D G. Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. *British Journal of Anaesthesia* 1996; 77(4):441-4.
60. Fernández EI. Enantiómeros: S(+) Ketamina. *Revista Argentina de Anestesiología* 2002; 60(3):1-10.
61. Errando CL. Ketamina ¿algo nuevo acerca de este fármaco? *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim.* 2002; 49(8):389-90.
62. Eisenach JC, Yaksh. Epidural Ketamine in healthy children. What's the point? *Anesth Analg* 2003; 96:626-627.
63. Ivani G, Vercellino C, Tonetti F. Ketamine: a new look and old drug. *Minerva Anesthesiol* 2003; 69:468-71.
64. Carrasco Jiménez MS. Ketamina ¿Nuevas posibilidades? *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2004; 51:1-2.
65. Bion JF. Intrathecal ketamine for war surgery. A preliminary study under field conditions. *Anaesthesia* 1984; 39:1023-28.
66. Durrani Z, Winnie AP, Zsigmond EK, Burnett M. Ketamine for intravenous regional anesthesia. *Anesthesia and Analgesia* 1989; 68:328-32.
67. Salt TE, Wilson DG, Prasad SK. Antagonism of N-methylaspartate and synaptic responses of neurones in the rat ventrobasal thalamus by ketamine and MK-801. *British Journal of Pharmacology* 1988; 94:443-48.
68. Brockmeyer DM, Kending JJ. Selective effects of ketamine on amino acid mediated pathways in neuronal rat spinal cord. *British Journal of Anaesthesia* 1990; 37:762-77.
69. Smith DJ, et al. Properties of the interaction between ketamine and opiate binding sites in vivo and in vitro. *Neuropharmacology* 1987; 26:1253-60.
70. Hurstveit O, Maurset A, Oye I. Interaction of the chiral forms of ketamine with opioid, phencyclidine, and muscarinic receptors. *Pharmacology and Toxicology* 1995; 77:355-59.
71. Mimura MA, Namiki R, Kishi T, Ikeda T, Miyake H. Central cholinergic action produces antagonism to ketamine anaesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavia* 1992; 36:460-62.
72. Durieux ME. Inhibition by ketamine of muscarinic acetylcholin receptor function. *Anesthesia and Analgesia* 1995; 81:57-62.
73. Baum VC, Tecson ME. Ketamine inhibits transsarcolemmal calcium entry in guinea pig myocardium: direct evidence by single cell voltage clamp. *Anesthesia and Analgesia* 1991; 73:804-7..
74. Yamakage M, Hirshman CA, Croxton TL. Inhibitory effects of thiopental, ketamine, and propofol on voltage dependent Ca²⁺ channels in porcine tracheal smooth muscle cells. *Anesthesiology* 1996; 83:1274-82.
75. Dundee WJ. *Anestesia Intravenosa*. Barcelona: Salvat; 1979,235-56.

76. Corssen G, Domino EF. Dissociative anesthesia: Further pharmacologic studies and first clinical experience with Phencyclidine Derivate CI-581 (Ketamine). *Survey of Anesthesiology* 1987; 60:67-74.
77. Domino EF, Chodoff P, Corssen G. Pharmacology effects of CI-581, a new dissociative anesthetic, in man, *Clin Pharmacol Ther* 1965; 6:279-91.
78. White PF, Way WL, Tevor AJ. Ketamine-its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982; 56:119-36.
79. Kitahata LM, Collins JG. Spinal action of narcotics analgesics. *Anesthesiol* 1981; 51:153-63.
80. Kitahata LM, Taub A, Kosaka Y. Lamina-specific suppression of dorsal horn unit activity by ketamine hydrochloride. *Anesthesiology* 1973; 38:4-11.
81. Clements JA, Nimo WS, Grant IS. Bioavailability, pharmacokinetics and analgesic activity of ketamine in humans. *J Pharmaceutical Sci* 1982; 71:539-41.
82. Clements JA, Nimo WS. Pharmacokinetics and analgesic effect of ketamine in man. *Br J Anaesth* 1981; 53:27-30.
83. Ahuja BR. Analgesic effect of intrathecal ketamine in rats. *Br J Anaesth* 1983; 55:991-95.
84. White PF, Schuttler j, Shafer A. Comparative pharmacology of ketamine isomers. *Br J Anaesth* 1985; 57:197-203.
85. Mok MS, Chan KH, Chung SK. Evaluation of the analgesic effect of epidural ketamine. *Anesth Analg* 1987; 66:121.
86. Tung AS, Yaksh TL. Analgesic effect of intrathecal ketamine in the rats. *Reg Anesth* 1981; 6:91-4.
87. Smith DJ, Pekoe GM, Martin LL, Coalgate B. The interaction of ketamine with opiate receptor. *Life Sci* 1980; 26:789-95.
88. Smith DJ, Westfall DP, Adams BS. Ketamine interacts with opiate receptor as an agonist. *Anesthesiology* 1980; 53:95.
89. Fratta W, Casu M, Balestrieri A, Loviselli A. Failure of ketamine to interact with opiate receptors. *Eur J Pharmacol* 1980; 61:389-9.
90. Pekoe GM, Smith DJ. Neuromechanical basis of ketamine and morphine analgesia. *Anesthesiology* 1980; 53:54.
91. Lee VC. Non-narcotic modalities for the management of acute pain. *Critical Care Clinics* 1990;6(2):451-81.
92. Hirota K; Okawa H; Appadu BL; et al: Stereoselective interaction of ketamine with recombinant μ , δ , and κ opioid receptors expressed in chinese hamster ovary cells. *Anesthesiology*, 1999, 90: 174-182.
93. Trujillo KA, Akil H. Inhibition of opiate tolerance by non-competitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonist. *Brain Res* 1994; 633(1-2):178-88.
94. Gordh T, Karlsten R, Kristensen J. Intervention with spinal N.M.D.A., adenosine and NO systems for pain modulation. *Annals of Medicine* 1995; 27:229-34.
95. Kystal JH, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive N.M.D.A. antagonist, Ketamine, in humans. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51(3):199-214.
96. Munglani R, Hunt SP. Molecular biology of pain. *British Journal of Anaesthesia* 1995; 75:186-92.
97. Childs AM, Evans RH, Watkins JC. The pharmacological selectivity of three N.M.D.A. antagonists. *Eur J Pharmacol* 1988; 145:84-6.
98. Klide AM. Anatomy of the spinal cord and how the spinal cord is affect by local anesthetic and other drugs. *Vet Clin Noth Am Small Anim Pract* 1992; 22(2):413:6.
99. Pedraz JL, Calvo MB, Gascon AR, Hernández R, Muriel C. Pharmacokinetics and distribution of ketamine after extradural administration to dogs. *Br J Anaesth* 1991; 67(3):310-6.
100. Alam S, Saito Y, Kosaka Y. Antinociceptive effects of epidural and intravenous ketamine to somatic and visceral stimuli in rats. *Can J Anaesth* 1996; 43(4):408-13.
101. Himmelseher S, Ziegler-Pithamitsis D, Argiriadou H, et al. Small dose S+ Ketamine reduces postoperative pain when applied with ropivacaine in epidural anesthesia for total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 2001; 92:1290-95.

102. Himmelseher S, Pfenninger E, Kochs E, et al. S(+) Ketamine up-regulates neuronal regeneration associated proteins following glutamate injury in cultured rat hippocampal neurons. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 2000; 12(2):84-94.
103. Henthorn TK, Krejcie TC, Niemann CU, et al. Ketamine distribution described by a recirculatory pharmacokinetic model is not stereoselective. *Anesthesiology* 1999; 91(6): 1733-43.
104. Joó G, Horvath G, Klimsha W, et al. The effects of ketamine and its enantiomers on the morphine-or dexmedetomidineinduced antinociception after intrathecal administration in rats. *Anesthesiology* 2000; 93(1):231-41.
105. Klimscha W; Gyöngyi H; Szikszay M; et al: Antinociceptive effect of the S+-enantiomer of ketamine on carrageenan hyperalgesia after intrathecal administration in rats. *Anesth Analg*, 1998, 86: 561-565.
106. Naguib M, Sharif AM, Seraj M. Ketamine for caudal analgesia in children: comparison with caudal bupivacaine. *Br J Anaesth* 1991; 67(5):559-64.
107. Mankowitz E, Brock-Utne JG, Cosnett JE, Green-Thompson R. Epidural ketamine: A preliminary report. *Survey of Anesthesiology* 1983; 27(4):229-30.
108. Islas J, Astorga J, Laredo M. Epidural ketamine for postoperative. *Anesth Analg* 1985; 64:1161-2.
109. Kawana Y, Sato H. Epidural ketamine for posoperative pain relief aftyer gynecologic operations: A double-blind study and comparison with epidural morphine. *Anesth Analg* 1987; 66:735-8.
110. Morik K, Shingu K. Epidural Ketamine. *Anesthesiology* 1988; 68(1):296-7.
111. Naguib M, Adu-Gyamfi, Absod Gh, Farag H, Gyasi HK. Extradural ketamine for postoperative analgesia. *Canadian Anesthetists Society Journal* 1986; 33:16-21.
112. Ivankovich AD, McCarthy RJ. Epidural ketamine for control of postoperative pain: two comments. *Anesth Analg* 1986; 65:989.
113. Lehman LJ, Moffat EC, Bikhazi GB. Epidural ketamine verses fentanyl for posoperative pain after C-section. *Regional Anesthesia* 1996; 21(2):84.
114. Shigara A, et al. Use of ketamine combined with local anesthetics in epidural anesthesia. *Masui* 1995; 44(4):583-87.
115. Hawksworth C, Serpell M. Intrathecal anesthesia with ketamine. *Reg. Anesth Pain Med* 1998; 23(3):283-8.
116. Kucuk-N. Preoperative epidural ketamine does not have a postoperative opioid sparing effect. *Anesth Analg* 1998; 87(1):102-6.