

KETAMINA: Una Revisión de su Mecanismo de Acción e Indicaciones en Equinos

Jorge Mario Cruz A. Doctor en veterinaria, Universidad Complutense de Madrid

Introducción

Contrariamente a lo que ocurrió con algunos anestésicos generales, que después de una difusión importante cayeron en el olvido y posteriormente, se discontinuaron; 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 C.L. sintetizó la ketamina en 1963 a partir de la fenciclidina, compuesto que pertenece al grupo de las ciclohexilaminas. 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 la 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 E.F. y colaboradores, aplicaron ketamina por primera vez a seres humanos, en 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; siendo evidente la acción estimulante cardiovascular y la muy ligera depresión respiratoria que producía la ketamina durante el periodo anestésico, señalando además los inconvenientes de usar el medicamento como único agente anestésico.

La ketamina se considera un anestésico de extraordinaria seguridad y eficacia su falta de acción depresora en los sistemas cardio-respiratorios no es igual en ningún otro anestésico general existente, siendo fácil de controlar y requiriendo 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 estudiados intensamente.

El objetivo de este artículo es revisar los aspectos más relevantes de la farmacología de la ketamina y sus indicaciones en el caballo.

Farmacocinética

La ketamina se distribuye en el cuerpo en un sistema de tres compartimentos y sigue una eliminación triexponencial, diluyéndose inicialmente en el torrente sanguíneo y disminuyendo 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 del plasma disminuyen desde 1,49 ug/ml a los 4 minutos, a 0,75 ug/ml a los 10 minutos y a 0,44 ug/ml a los 35 minutos. La conciencia se recupera con valores plasmáticos de 0,7 a 1 ug/ml., pero la analgesia persiste aún con valores de 0,15 ug/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. El halotano y el diazepam prolongan el efecto anestésico de la ketamina.

La degradación metabólica de la ketamina ocurre en el hígado donde se transforma básicamente en dos metabolitos: norketamina y norhidroketamina. 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, lo que podría explicar algunas de las acciones tardías en el sistema nervioso central.

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 norhidroketamina sólo del 1 %. Siendo para algunos autores, este metabolito un artefacto del análisis cromatográfico.

La ketamina que se distribuye comercialmente es una combinación racémica 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.

Mecanismo de acción

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". 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. Se considera la desincronización del hipocampo de suficiente intensidad para alterar el nivel de conciencia e inducir anestesia, 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. 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 de prolongar la actividad convulsiva "curativa" en pacientes psiquiátricos que pasan por terapias de electroshock.

Para algunos investigadores, como Kayama y colaboradores, 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.

La ketamina es un potente analgésico a dosis subanestésicas. Su actividad analgésica en el sistema nervioso central (SNC) 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 las respuestas al dolor. La activación de dichos receptores se ha vinculado con la centralización de los estímulos nociceptivos periféricos.

El glutamato es un importante neurotransmisor involucrado en la transmisión de estímulos nociceptivos en el SNC. Los estudios farmacológicos en los cuales se aplica glutamato o un agonista de los receptores de glutamato resultan en una depolarización de las células ganglionares del asta dorsal, lo que determina que sus receptores están ubicados en dichos sitios.

Existen varios subtipos de los receptores de glutamato como el N Metil D Aspartato (NMDA), el ácido alfa amino 3 hidroxilo 5 metilisoxazolona 4 propionico (AMPA) y el ácido kainato (AK). La presencia de estos receptores a nivel periférico y sus posibles implicaciones terapéuticas están siendo investigadas actualmente.

El dolor crónico puede ser mantenido 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, estos receptores regulan, a través de un complejo mecanismo, la entrada de Ca^{++} a la célula, del entorno extracelular, lo que en último término se traduce en excitabilidad intracelular dependiente del Ca^{++} de los mensajeros segundo y tercero.

En condiciones normales, los receptores NMDA están bloqueados por el magnesio. Sin embargo, los aminoácidos excitatorios como el aspartato, glutamato y los pépticos neuromoduladores como la sustancia P, pueden removerlo de su sitio de unión, lo que permite la entrada de calcio en las neuronas de amplio rango del asta dorsal. El resultado final es una forma de sensibilización central a los estímulos nociceptivos periféricos que se manifiesta por alodinia e hiperalgesia.

La ketamina bloquea en forma no competitiva a los receptores NMDA. También se une al sitio de la fenciclidina, lo que aumenta el bloqueo del receptor NMDA. Además, reduce la liberación presináptica del glutamato.

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. Por otro lado, la administración de un antagonista de los receptores NMDA directamente al asta dorsal a través de microfibras bloquea las respuestas de hiperalgesia asociadas a la artritis. Estos experimentos demuestran que la hiperalgesia 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.

Recientes investigaciones han descrito la posible existencia de receptores NMDA a nivel periférico. En un estudio practicado en ratas, la inyección de glutamato en un miembro delantero resultó en comportamiento compatible con alodinia e hiperalgesia, lo que plantea el cuestionamiento 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. 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 hiperpatía. 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. 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.

Contrariamente a este concepto, algunos autores le 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.

La interacción de la ketamina con los receptores opiáceos es claramente compleja, pero proporciona una atractiva teoría de su efecto analgésico a nivel central.

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. Experimentos como los de Stella et al, reforzaban este concepto. En dicho estudio, 68 personas adultas premedicadas con naloxona (un antagonista de los receptores opiáceos) no perdieron la conciencia cuando se les administró ketamina.

Actualmente se sabe que la ketamina interactúa con los receptores opiáceos μ , δ y κ . Estudios in vitro han reportado que la ketamina racémica desplaza a la naloxona de los receptores opiáceos en el cerebro de ratas. Además, el mismo experimento con ketamina R (-) y S (+) reveló que el isómero S (+) es dos veces más potente que el negativo, para este propósito.

Se ha sugerido que la ketamina puede antagonizar a los receptores μ y actuar como agonista de los receptores κ . Se ha observado 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.

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

Acciones farmacológicas

1. Sistema nervioso central: Los efectos de la ketamina sobre el SNC son únicos, 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 cerebrovascular. También se incrementa el índice metabólico cerebral del oxígeno y se eleva asimismo la presión del líquido céfalo-raquídeo en pacientes sin afección intracraneal. Si bien, los estudios en los cuales se constató aumento de la presión intracraneal (PIC) se realizaron en pacientes que respiraban espontáneamente y en los cuales no se constataron la presencia de hipercapnia. Además, estudios realizados en cerdos y neonatos mecánicamente ventilados, no pudieron constatar aumentos en la PIC. En enfermos que padecen aumentos de la PIC, la administración de ketamina induce apnea con rapidez, efecto que puede contrarrestarse mediante hiperventilación.

2. 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 reportado incrementos en la frecuencia cardíaca, presión arterial sistémica, resistencia vascular sistémica, presión arterial pulmonar y resistencia vascular pulmonar.

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, pero dicho efecto es rebasado por un estímulo simpático central.

En preparaciones in Vitro con células de miocardio canino, se ha demostrado que en altas concentraciones la ketamina deprime la contractibilidad.

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.

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. 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. Esto se debe también a la capacidad que tiene la ketamina de bloquear la recaptación de noradrenalina por los tejidos nerviosos y periféricos. El estímulo cardiovascular inducido por la ketamina puede ser bloqueado por diversos fármacos. Las benzodiazepinas (diazepam, midazolam, flunitrazepam) son las más eficaces en esto

3. 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 existe evidencia que sugiere que dicha depresión está mediada por los receptores opiáceos.

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.

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. Al parecer, la acción broncodilatadora de la ketamina se debe al incremento en las catecolaminas circulantes.

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 respuestas nauseosas 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 premedicación (atropina!) al inducir la anestesia con ketamina se produce salivación y formación de moco intensas.

Signos de anestias

La acción de disociación de este agente produce un tipo de anestesia quirúrgica completamente diferente del que se obtiene con los anestésicos tradicionales. Cuando el paciente penetra a los estados de disociación, catalepsia e inconsciencia, abre ampliamente los ojos y ocurre nistagmo horizontal o vertical. Segundos después, los ojos se centran y se aprecia una mirada fija. En este momento se considera que el paciente está farmacológicamente "aislado". Bajo el efecto de la ketamina, el cerebro es incapaz de interpretar impulsos aferentes y llevar a cabo la respuesta apropiada.

Muchos reflejos de protección, como el faríngeo, corneal y parpebral no están abolidos durante la anestesia con este fármaco. Es interesante recordar la primera experiencia clínica con ketamina llevada a cabo por Domino E.F et al, en 20 personas, y en la cual no se utilizó premedicación, por lo tanto, muchos de los efectos indeseables del fármaco se hicieron más notorios. Este grupo de investigadores reportó que sus pacientes presentaron lacrimación, sudoración y salivación profusas. Algunos movían la mandíbula en forma característica, como si tuvieran algo entre los dientes. La relajación muscular fue pobre y el tono muscular del cuello y las extremidades se incrementaron. Durante la etapa de recuperación, las reacciones psíquicas tuvieron variación considerable. Algunos sujetos estaban bien ubicados en el lugar y el tiempo, mientras que otros se mostraban confusos, agresivos o muy retraídos. Casi todos se sentían entumecidos y, en casos extremos, no sentían los brazos o las piernas o pensaban que habían muerto. También se presentaron alucinaciones y sueños.

Uso clínico

Existen más de 35 años de experiencia con la ketamina y todavía se vislumbran nuevos beneficios con este fármaco. En medicina humana, su indiscutible seguridad le han 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 o frágiles durante desastres naturales y guerras, y muchas otras situaciones que escapan al objetivo de esta revisión.

La anestesia en el caballo es un procedimiento de alto riesgo. Se han reportado hasta un 1 % de muertes dentro de los 7 días siguientes a dicho procedimiento. Esta alta mortalidad revela las diferencias psicológicas y fisiológicas de los équidos frente a otras grandes especies.

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.

Probablemente no existe una forma más barata, segura y práctica de inducir la anestesia en esta especie. Usualmente, el animal se pre medica con un agonista alfa 2 (xilacina 1 mg/Kg/intravenosa o romifidina 100 ug/Kg/intravenosa) Después de diez minutos se aplican 2.2 mg/Kg/intravenoso de ketamina. El derribo suele producirse en 1 ó 2 minutos. (Se recomienda mezclar la ketamina con diazepam para inducir la anestesia) Luego se continúa con un anestésico inhalado o con anestesia intravenosa total (AIT).

Hubbell. J.A. et al. 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 2.2 mg/Kg/intravenoso de xilacina más 0.04 mg/Kg/intravenoso de acepromacina. Tres minutos después de esta premedicación, los caballos recibían uno de los siguientes regímenes anestésicos:

- Ketamina: 2.2 mg/Kg/intravenoso.
- Ketamina: 2.2mg/Kg/intravenoso más diazepam 0.1 mg/Kg/intravenoso, mezclados en la misma jeringa.
- Tiletamina-Zolazepam: 0.1 mg/Kg/intravenoso.
- Guafesin: 50 mg/Kg/intravenoso más tiopental 5 mg/Kg/intravenoso, 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 guafesin con tiopental no fueron recomendados.

La anestesia intravenosa total, también llamada vulgarmente "cóctel" o 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 practicante se atiene a la normativa del procedimiento, la cual incluye: no intentar con esta técnica cirugías mayores (como laparotomías) o intervenciones que tendrán una duración mayor de 60 minutos.

La AIT es fácilmente administrada y requiere equipos mínimos. Usualmente se lleva a cabo combinando tres fármacos en el mismo frasco que incluyen: guafesin, ketamina y un agonista alfa 2 (xilacina o romifidina). Varios estudios han encontrado que los cambios cardiovasculares y endocrinos asociados con esta versión del "cóctel" son aceptables para el uso clínico y pueden ser menos nocivos que el halotano.

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

La combinación se prepara con 1 mg/ml de xilacina + 100 mg/ml de guafesin + 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 AIT es imprescindible canular 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 (19).

Durante la AIT, 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. Para ejemplo, citaremos dos reportes. Aithal y col, aplicaron 3.5 mg/Kg de ketamina por vía epidural a 6 perras sometidas a operación cesárea. Se utilizó 1.5 mg/Kg/intramuscular de diazepam como preanestésico. Todos los animales estaban deteriorados por tratarse de distocias de larga data. Una de las perras murió, pero las demás se recuperaron satisfactoriamente. Estos investigadores reportaron buena analgesia e inmovilidad durante el procedimiento.

López de Segura. I.A. et al 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.

Bibliografía

1. Bell RF. Low-dose subcutaneous ketamine infusion and morphine tolerance. *Pain* 1999. 83:101-103.
2. Collins VJ. Anestesiología. 3ª ed. Mexico McGrawhill. 2 vol. 1996.
3. Dickenson AH. NMDA receptor antagonists: interactions with opioids. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1997. 41:112-115.
4. Domino EF, Chodoff P, Corssen G. Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic in man. *Clinical Pharmacology and therapeutics* 1965. 6:279-291.
5. Gómez de segura IA, De rossi R, Santos M, López san-román J, Tendillo FJ. Epidural injection of ketamine for perineal analgesia in the horse. *Veterinary Surgery* 1998. 27:384-391.
6. Grandy JC, Dube L, Turroques H, Conreux F. Ketamine: a new uses for an old drug. *Current Opinion in Anesthesiology* 2000. 3:299-302.
7. Hewitt DJ. The use of NMDA receptor antagonists in the treatment of chronic pain. *The Clinical Journal of Pain* 2000.16:573-579.
8. Hirota K, Lambert DG. Ketamine: its mechanism of action and unusual clinical uses. *British Journal of Anesthesia* 1996.77: 441-444.
9. Hubbell JA, Hincaclyf KW, Schmail ML, Muir WW, Robertson JT, Sams RA. Anesthetic cardiorespiratory and metabolic effects of four intravenous regimens induced in horses immediately after maximal exercise. *American Journal of Veterinary Research* 2000.61:1511-1518.

10. Kayama Y, Iwama K. The EEG, evoked potentials and single- Unit activity during ketamine anesthesia in cats. *Anesthesiology* 1972. 36 :316-328.
11. Kawamata T, Omote K, Sonoda H, Kawamata M. Analgesic mechanisms of ketamine in the presence and absence of peripheral inflammation. *Anesthesiology* 2000.93:520-528.
12. Lawand NB, Willis WD, Westluna KN. Excitatory amino acid receptor involvement in peripheral nociceptive transmission in rats. *European Journal of Pharmacology* 1997.324:169-177.
13. Olivard T, Laird JMA. Efectos diferenciales del bloqueo de los receptores de NMDA en los reflejos nociceptivos somáticos y viscerales. *Revista de la Sociedad Española del Dolor* 2000.7:291-300.
14. Pedersen JL, Galle TS, Kehlet H. Peripheral analgesic effects of ketamine in acute inflammatory pain. *Anesthesiology* 1998.89: 58-66.
15. Rasmussen KG, Jarvis MR, Zorumski CF. Ketamine anesthesia in electro convulsivetherapy. *Convulsive Therapy* 1997.42:217-223.
16. Raeder JC, Stenseth LB. Ketamine: a new look at an old drug. *Current Opinion in Anesthesiology* 2000.13: 463-468.
17. Reich DL, Silvay G. Ketamine: and update on the first twenty-five years of clinical experience. *Canadian Journal of Anesthesia* 1989.38:186-197.
18. Aithal AP, Amarpal , Kinjavdekar P, Singh GR. Epidural anesthesia with ketamine in dogs with poor surgical risk, *Indian Veterinary Journal* 2001.23:36-41.
19. Stanway G, Anesthesia for minor surgical procedures in the horse. *In practice* 2001.23Vol. 23, nº 1, 2001.
20. Sukiennik AW, Kream RM. N-methyl-D-aspartate receptors and pain. *Current Opinion in Anesthesiology* 1995.8:445-449.
21. Vidal MA, Sanz GM. Ketamina: otras indicaciones. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación* 1999.46:422.
22. Weber WV, Kahama s, Jawaiekar SR. The effect of ketamine on nerve conduction in isolate sciatic nerves of the toad. *Neuroscience Letters* 1975.1:115-120.
23. Wood T. Successful use of ketamine for central pain. *Palliative Medicine* 1997.11:57.
24. Zhou S, Bonasera L, Carlton SM. Peripheral administration of NMDA, AMPA or KA results in pain behaviors in rats. *Neuro Repor* 1996.1996:895-900.

FUENTE : COLEGIO OFICIAL DE VETERINARIOS DE MADRID
www.colvema.org