

Nuevas propuestas del uso de la ketamina en el manejo del Trastorno Afectivo Bipolar (TAB) y del dolor crónico

New proposals for the use of ketamine in the management of Affective Bipolar Disorder (TAB) and chronic pain

Autores

- ❖ Edward Alexander Castillo Porras, M.D- Universidad Nacional de Colombia- edwarporras@gmail.com
- ❖ Lorena María Quesada Amaya, MD.- Universidad de Caldas- loren1905@gmail.com
- ❖ Camilo Andrés Losada Ortiz, MD.- Universidad de Boyacá- calosoada0204@gmail.com
- ❖ Camilo Andrés Cely Avellaneda, MD.- Universidad El Bosque- ccelya.6@gmail.com

Recibido: 15/01/2020
Aprobado: 09/04/2020

Resumen

Introducción: Los trastornos mentales como el Trastorno Afectivo Bipolar (TAB) y el dolor crónico son de las principales causas de invalidez en el mundo, porque son patologías estrechamente relacionadas, que presentan altos índices de refractariedad a los tratamientos clásicos. De otro lado, la ketamina, conocida popularmente por los efectos disociativos, genera en el sistema nervioso central secundarios a su mecanismo de acción. Actualmente, no se ha considerado un fármaco de primera línea para su uso en la práctica anestésica por los indeseables efectos secundarios que ha producido en los pacientes, sin embargo, ha ganado popularidad en forma exponencial en el manejo de los pacientes con dolor crónico y depresión. A la fecha no existe un consenso general de las dosis, indicaciones, contraindicaciones y la efectividad terapéutica del uso de la ketamina como terapia única o coadyuvante en el manejo de estas patologías, pero se cree que, al tener múltiples vías de acción, debe considerarse como una opción cuando estas enfermedades presentan refractariedad a los tratamientos convencionales.

Objetivos: Revisar y comparar las nuevas propuestas del uso de la ketamina en el manejo de Trastorno Afectivo Bipolar (TAB) y Dolor crónico.

Método: Se realizó una revisión sistemática de literatura de más de 300 artículos científicos en bases de datos (PUBMED) y 300 de (COCHRANE) , publicados desde el año 2018 que incluyeran indicaciones y comparaciones terapéuticas.

Resultados: Se encontraron ensayos clínicos y meta análisis evaluando la eficacia de la ketamina como agente único coadyuvante en el manejo del dolor crónico en contextos clínicos y/o quirúrgicos, así como para el manejo en trastornos psiquiátricos refractarios o con conductas de riesgo, tales como

ideaciones suicidas, encontrando en su mayoría efectos benéficos en el manejo de estos pacientes.

Palabras clave: Ketamina, dolor crónico, dolor neurótico, depresión, opioides, TAB.

Summary

Introduction: *Mental disorders such as Bipolar Affective Disorder (BAD) and chronic pain are one of the main causes of disability in the world, on the one hand, because they are closely related pathologies, which have high refractory rates to classical treatments. Popularly known for the dissociative effects it generates on the central nervous system secondary to its mechanism of action. It is not currently considered a first-line drug for use in anesthetic practice due to the undesirable side effects it has produced in patients, however, it has currently gained exponential popularity in the management of patients with chronic pain and depression. To date, there is no general consensus on the doses, indications, contraindications, and therapeutic effectiveness of the use of ketamine as the sole or adjunctive therapy in the management of these pathologies, but it is believed that, having multiple routes of action, it should be considered as an option when these diseases are refractory to conventional treatments.*

Objective: *review and compare the new proposals for the use of ketamine in the management of Bipolar Affective Disorder (TAB) and chronic pain.*

Method: *A systematic literature review of more than 300 scientific articles was carried out in databases (PUBMED) and 300 in (COCHRANE), published since 2018 that included indications and therapeutic comparisons.*

Results: *Clinical trials and meta-analyzes were found evaluating the efficacy of ketamine as a single adjunctive agent in the management of chronic pain in clinical and / or surgical contexts, as well as for the management of refractory psychiatric disorders or with risk behaviors such as suicidal ideations, finding mostly beneficial effects in the management of these patients.*

Keywords: *Ketamine, chronic pain, neuropathic pain, depression, opioids, TAB.*

Introducción

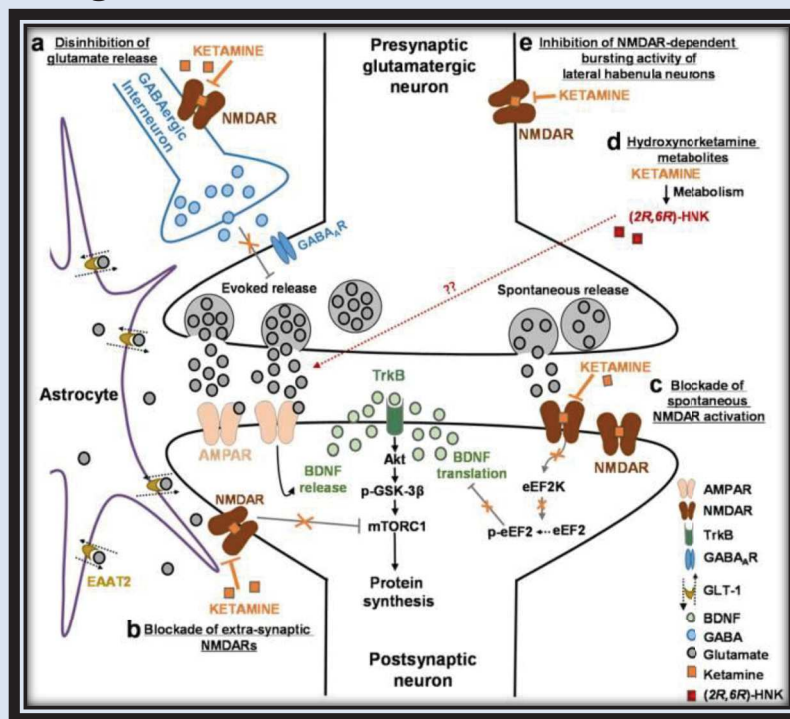
La ketamina es un fármaco anestésico complejo, caracterizado por sus efectos disociativos en el sistema nervioso central secundario a su efecto bloqueantes en los receptores excitatorios de NDMA, así como la modificación de canales catiónicos (HCN1). Se usa de forma más frecuente en el manejo de patologías neuropsiquiátricas complejas, como el dolor crónico, trastorno afectivo bipolar y la depresión, patologías de gran importancia por el impacto en morbilidad que tiene sobre la población general, llegando hasta crearse “clínicas de ketamina”. Sin embargo, a la fecha no hay una clara directriz de las indicaciones específicas del uso y beneficio de este medicamento sobre este tipo de enfermedades, por lo que se considera necesario establecer las implementaciones más recientes en el ámbito clínico de este compuesto, haciendo una revisión de literatura actualizada, centrándose en los efectos

esperados con el uso del mismo, el tipo de paciente en quien fue usado y las posibles limitaciones que pueda presentar.

Historia

Descubierta en 1962 como un derivado de la fenciclidina y usada por primera vez en 1964, la ketamina surgió como consecuencia de la búsqueda de un fármaco anestésico estable basado en los efectos clínicos que tenía la sustancia primaria en pacientes con esquizofrenia. Los resultados iniciales fueron prometedores, ganando gran popularidad en los años 70 por su uso frecuente para la anestesia de los soldados en la guerra de Vietnam. También, se volvió una sustancia recreativa, sintetizándose en varias formas de administración, como cápsulas, cristales, polvos, soluciones inyectables entre otras, y usada comúnmente como “droga de violación” (20). Si bien actualmente es más utilizada en las prácticas veterinarias, la ketamina se encuentra en el listado de la Organización Mundial para la Salud como uno de los medicamentos más seguros y efectivos, que son usados y necesarios en el sistema de salud (20).

Figura 1. Mecanismo de acción ketamina.



Fuente: Tomada y modificada de Revista Nature, 2017.

Mecanismo de acción

La ketamina es un derivado de la arilciclohexilamina, cuyo mecanismo de acción principal es el antagonismo no competitivo al unirse al receptor de

fenciclidina, un sitio específico de la N-metil-D-aspartato (NMDA) localizado en el sistema nervioso central (SNC), particularmente en la corteza prefrontal, lo que genera una disminución de la frecuencia de apertura de canales y la duración en su estado activo al modificar la entrada de calcio intracelular. El agonista principal del NMDA es el glutamato, que es el principal neurotransmisor excitatorio del SNC, por lo que al inhibir el receptor, la actividad neuronal disminuye. La principal característica de este medicamento en el ámbito anestésico es el efecto “disociativo” que produce, caracterizado por hipertonia muscular y/o conservación de reflejos en pares craneales. Este efecto se explica por la posible disociación funcional entre los sistemas límbicos y talamocorticales, lo que genera que los impulsos nerviosos lleguen a las regiones corticales pero no lleguen a las regiones asociativas. Por otro lado, se ha propuesto que el bloqueo de los receptores NMDA puede producir un efecto excitatorio en el contexto de pacientes con trastorno depresivo, puesto que al desinhibir las células piramidales, ocasiona una oleada de glutamato que se adhiere a los receptores AMPA y activan cascadas intracelulares incluyendo la TORC1 (6,13).

Si bien el mecanismo de acción principal se ubica en los receptores NMDA, la ketamina se caracteriza por actuar en diferentes receptores. Así por ejemplo, se le atribuye sus efectos hipnóticos a la inhibición de los canales catiónicos no específicos HCN1, mediante corrientes hiperpolarizantes (*sag currents*) que ayudan a estabilizar el potencial de la membrana. Otro ejemplo, son los efectos agonistas en los receptores sigma, GABA-A y GABA-B que le permite tener ciertas propiedades anticonvulsivantes. Se ha observado que la ketamina también tiene un efecto excitatorio sobre receptores opioides y efecto antagonista sobre receptores muscarínicos y nicotínicos, que le proveen un efecto analgésico y antidepresivo importante (6).

El dolor así como los trastornos afectivos se ubican como unas de las principales causas de años perdidos por invalidez en el mundo. Esto es preocupante, ya que muchos de los tratamientos implican en consumo de fármacos altamente adictivos, contribuyendo al consumo de drogas de abuso, otra de las causas de invalidez. Así mismo, por la complejidad para el tratamiento de estas patologías. En muchas ocasiones los pacientes que las padecen tienen una mayor probabilidad de autolesionarse, generando aun más invalidez o poniéndolos en situaciones críticas (6).

La ketamina y el dolor crónico

Se han realizado múltiples ensayos clínicos aleatorizados para determinar los efectos de la ketamina como alternativa o coadyuvante en el manejo del dolor crónico, donde se abre un debate importante sobre el impacto que tiene este medicamento sobre ciertas condiciones. En un meta análisis realizado por

Orhurhu et al., recomiendan que la ketamina puede ser considerada como una opción analgésica primaria en pacientes con dolor crónico refractario a tratamientos más convencionales, en una amplia variedad síndromes dolorosos tales como dolores neuropáticos y dolores nociceptivos mixtos; sin embargo, aclara que el efecto benéfico de este medicamento puede estar limitado, ya que su efectividad puede variar entre ampliamente entre pacientes (2).

Figura 2. Contexto global.

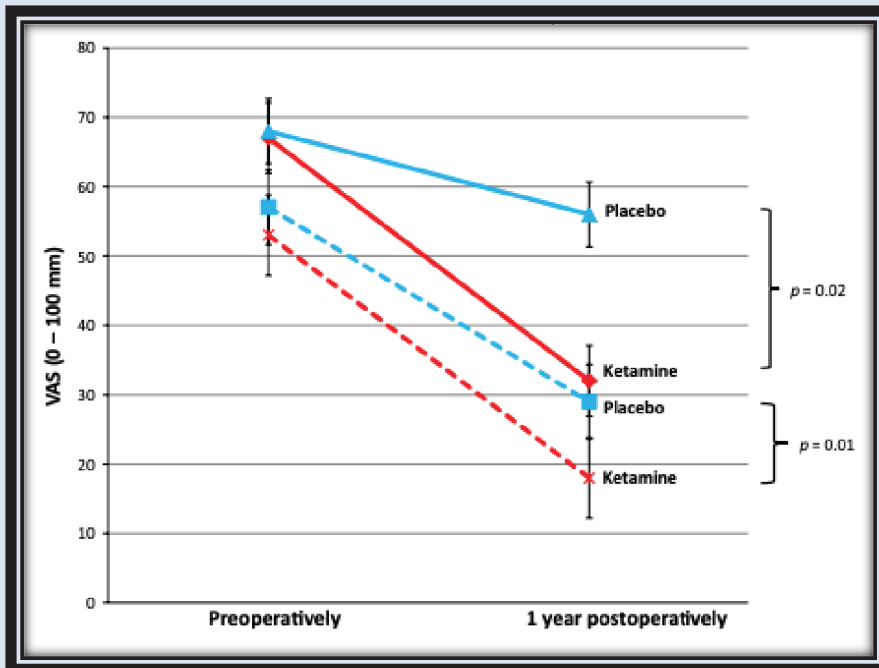
1 Low back pain	17.8	4.6	-1.3
2 Headache disorders	15.5	2.6	1.5
3 Diabetes	30.1	15.5	4.2
4 Age-related hearing loss	24.2	10.2	-0.7
5 Depressive disorders	14.8	1.9	-1.9
6 Neonatal disorders	22.1	8.4	11.4
7 Drug use disorders	21.5	7.9	7.9
8 Blindness and vision impairment	23.6	9.7	-1.5
9 COPD	17.9	4.7	-8.2
10 Other musculoskeletal	16.4	3.3	-2.9
11 Neck pain	22.3	8.5	0.4
12 Dietary iron deficiency	-5.6	-16.2	-13.7
13 Anxiety disorders	13.6	0.8	0.0
14 Falls	25.0	11.0	3.1
15 Stroke	46.0	29.6	13.1
16 Oral disorders	20.5	7.0	-1.8
17 Alcohol use disorders	7.9	-4.2	-6.3
18 Other mental disorders	17.2	4.1	-0.1
19 Schizophrenia	16.7	3.6	-0.4
20 Congenital anomalies	12.0	-0.6	0.3
30 Vitamin A deficiency			

■ Communicable, maternal, neonatal, and nutritional diseases
■ Non-communicable diseases
■ Injuries

Fuente: Tomada y modificada de Global Health Metrics, Lancet, 2018.

De igual manera, Lumanauw et al., afirman que dosis subdisociativas de ketamina son efectivas para el manejo de exacerbaciones agudas de dolor crónico, sin demostrar un impacto clínico posterior a los 24 o 48 horas (10). Estos hallazgos son similares a los descritos por Kamp et al., en una revisión de la literatura sobre la farmacodinamia y farmacocinética de la ketamina, donde se afirma que por factores tales como el miedo a los efectos adversos y la poca Subjetividad, para la valoración del dolor en estos pacientes, pueden contribuir a la disminución de la efectividad subjetiva del uso de este medicamento (1).

Figura 3. Ketamina y reducción del dolor.



Fuente: Tomada y modificada del European Journal of Pain, 2019.

Otros estudios recalcan la importancia de la ketamina en la reducción del consumo de opioides. Nielsen et al., afirman que el uso de ketamina intraoperatoria puede reducir el consumo de opioides un año posterior a cirugía y mejoró la adherencia al mercado laboral (3). Zhenzhou et al, encontraron que el uso de ketamina efectivo para la reducción del dolor y el uso acumulativo de morfina durante el período postoperatorio temprano y adicionalmente disminuyó la incidencia de efectos adversos (7). Chumbley et al., reportan que la infusión de ketamina, en pacientes a quienes se les realizó toracotomía, ayuda a un mejor control del dolor a las 48 horas posteriores el procedimiento con menores requerimientos de rescates de morfina en las primeras 24 horas, sin diferencias significativas a los 3, 6 y 12 meses (8). En contraste, Willeford et al., afirman que, a pesar de la evidencia de los efectos benéficos de la ketamina en el manejo del dolor, su eficacia en la hiperalgesia inducida por opioides es astante debatida (5). Así mismo, McCaffrey et al., afirman que no hay un impacto en costo efectividad con el uso de la ketamina como ayudante de opioides en el manejo del dolor refractario en pacientes con cáncer avanzado (11). En conjunto con otros medicamentos, por ejemplo, como el estudio realizado por Anwar et al., quienes exploraron el uso peri operatorio de la pregabalina y la ketamina para la prevención del dolor persistente después de la cirugía cardíaca, no se han percibido diferencias clínicas significativas (4).

Las guías de la Sociedad Estadounidense de Anestesia Regional y Medicina del Dolor, la Academia Estadounidense de Medicina del Dolor y la

Sociedad Estadounidense de Anestesiólogos establecen unas recomendaciones sobre el uso de infusiones de ketamina en el manejo del dolor crónico, así por ejemplo, afirman que los únicos pacientes que pueden verse beneficiados con el uso de este medicamento son los pacientes con síndrome de dolor regional complejo, que la ketamina está contraindicada en pacientes con patologías cardiovasculares o psicosis pobremente controlada, y debe ser evitada en pacientes con presiones intracraneales o intraoculares elevadas o con historia de abuso de sustancias (6).

A pesar de la evidencia disponible, no existe un consenso globalizado sobre el manejo de este medicamento. Anaya et al., realizaron un estudio para comparar y evaluar los protocolos de infusión de Ketamina usado en diferentes hospitales en Corea del Sur, concluyendo que si bien es un medicamento comúnmente usado en hospitales de segundo y tercer nivel, no existe un protocolo en común para su uso, variando ampliamente en la dosis, frecuencia, duración y los medicamentos coadyuvantes para la prevención de posibles efectos secundarios (12). Finalmente, en estudios como el del Michelet et al., para el manejo de dolor crónico no canceroso y el de Pickering et al., quienes evaluaron la eficacia y seguridad de la ketamina, se comparte la misma conclusión, así como en la gran mayoría de estudios previamente mencionados: los estudios realizados hasta la fecha no tienen un peso estadístico significativo, ni un método preciso para valorar la respuesta con su uso, por lo que se requieren estudios futuros con niveles mayores de evidencia que determinen las condiciones ideales para el uso de este medicamento (9,13).

La ketamina y el manejo de los trastornos afectivos

Dada la neuroplasticidad producida por los múltiples mecanismos de acción de ketamina, se han evidenciado importantes efectos en el manejo de trastornos afectivos. En una revisión realizada por Eldufani et al., sobre los efectos no anestésicos de la Ketamina, recalcan que uno de los efectos principales con impacto en estas patologías es la modificación en la recaptación de dopamina, por lo que se ha evidenciado que pacientes con depresión mayor y/o depresión resistente a tratamiento se benefician del uso de este medicamento (14). Estos datos son corroborados por Rong et al., donde afirman que la ketamina tiene potentes efectos antidepresivos, con ciertos factores que pueden predecir una respuesta positiva con su uso, como antecedentes familiares de trastornos por consumo de alcohol, IMC alto, niveles altos de vitamina B12 y niveles bajo de adiponectina (17). Así mismo, Pérez-Esparza et al., recalcan que la ketamina posee varias características beneficiosas, como una respuesta prolongada, un aumento en las tasas de remisión, y una tasa baja de efectos secundarios transitorios, comparado con otros medicamentos clásicamente

usados en estas patologías (19). Papolos et al., evidenciaron una mejoría clínica considerable con el uso de ketamina intranasal en pacientes con trastorno bipolar juvenil con ‘*fear of harm phenotype* (FOH)’ en los cuales se redujeron el número de hospitalizaciones y la percepción subjetiva de los síntomas, con alteraciones en la termorregulación como único efecto adverso detectado (18).

En pacientes con ideaciones suicidas, Zhan et al., recomiendan que seis infusiones repetidas de ketamina tienen un impacto significativo en la reducción de estos síntomas en etapas muy tempranas, con una correlación importante en la disminución de las ideaciones suicidas y los síntomas depresivos (16). Finalmente, Gałuszko-Węgielnik et al., afirman que secundario a los efectos sobre el sistema glutamatérgico que tiene la ketamina, puede generar un efecto benéfico en el control de síntomas característicos en este grupo de enfermedades, tales como la anhedonia. Un hallazgo compartido en la mayoría de estudios, al igual que se mencionó en el manejo del dolor crónico, es que la evidencia disponible no es suficiente para instaurar este medicamento de forma definitiva en los protocolos de tratamiento de los trastornos psicoafectivos refractarios, por lo que se requieren estudios de mayor complejidad que avalen estos hallazgos.

Conclusiones

- ✓ Se ha evidenciado que la ketamina se puede usar como una alternativa en pacientes con dolor crónico y trastornos mentales refractarios al tratamiento, disminuyendo la necesidad de opioides en paciente con dolores neuropáticos o en postoperatorios tardíos.
- ✓ La ketamina también es una alternativa viable en los pacientes con trastornos afectivos, como la depresión y el trastorno afectivo bipolar, mejorando los tiempos de remisión de estos pacientes y la tasa de posibles complicaciones como la percepción de los síntomas o ideaciones suicidas.
- ✓ Existe una gran variabilidad entre las dosis, vía de administración y duración de tratamiento por lo que no hay parámetros específicos e indicaciones precisas para el uso de este medicamento.
- ✓ Como consenso general, los estudios revisados afirman que se requieren estudios de mejor calidad, que abarque una mayor cantidad de escenarios clínicos para estandarizar el uso de este medicamento en la práctica clínica de estas condiciones
- ✓ Se realizó una revisión de la literatura reciente acerca de los efectos del impacto del uso de la ketamina en el manejo del dolor crónico y de trastornos afectivos estables como la depresión y el trastorno afectivo bipolar, donde se evidenció, que gracias a los efectos en neuroplasticidad

del sistema nervioso central, puede tener un efecto benéfico principalmente a corto plazo en estas patologías, utilizado de forma frecuente cuando estas enfermedades presentan algún tipo de complicación o resistencia a los tratamientos convencionalmente usados, sin embargo, los grados de recomendación actuales y los niveles de evidencia no son suficientes para recomendar de forma definitiva el uso de este medicamento en la práctica clínica, por lo que se requieren estudios de mayor complejidad que aborden un número mayor de pacientes y con niveles de evidencia más altos, que terminen las indicaciones específicas para el uso de este medicamento.

Responsabilidades morales, éticas y bioéticas

Protección de personas y animales: los autores declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así como la integridad de los pacientes.

Confidencialidad de datos: Los autores declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

Financiación: No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

Potencial Conflicto de Interés(es): Los autores manifiestan que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.



Referencias

1. Kamp J, Van Velzen M, Olofsen E, Boon M, Dahan A, Niesters M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for NMDA-receptor antagonist ketamine in the treatment of chronic neuropathic pain: an update of the most recent literature. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2019;15(12):1033-1041.
2. Orhurhu V, Orhurhu M, Bhatia A, Cohen S. Ketamine Infusions for Chronic Pain. *Anesthesia & Analgesia*. 2019;129(1):241-254.

3. Nielsen R, Fomsgaard J, Nikolajsen L, Dahl J, Mathiesen O. Intraoperative S-ketamine for the reduction of opioid consumption and pain one year after spine surgery: A randomized clinical trial of opioid-dependent patients. *European Journal of Pain*. 2018;23(3):455-460.
4. Anwar S, Cooper J, Rahman J, Sharma C, Langford R. Prolonged Perioperative Use of Pregabalin and Ketamine to Prevent Persistent Pain after Cardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2019;131(1):119-131.
5. Willeford A, Atayee R, Winters K, Mesarwi P. The Enigma of Low-Dose Ketamine for Treatment of Opioid-Induced Hyperalgesia in the Setting of Psychosocial Suffering and Cancer-Associated Pain. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*. 2018;32(4):248-255.
6. Cohen S, Bhatia A, Buvanendran A, Schwenk E, Wasan A, Hurley R et al. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2018;:1.
7. Li Z, Chen Y. Ketamine reduces pain and opioid consumption after total knee arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled studies. *International Journal of Surgery*. 2019;70:70-83.
8. Chumbley G, Thompson L, Swatman J, Urch C. Ketamine infusion for 96 hr after thoracotomy: Effects on acute and persistent pain. *European Journal of Pain*. 2019;23(5):985-993.
9. Michelet D, Brasher C, Horlin A, Bellon M, Julien-Marsollier F, Vacher T et al. Ketamine for chronic non-cancer pain: A meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Pain*. 2017;22(4):632-646.
10. Lumanauw D, Youn S, Horeczko T, Yadav K, Tanen D. Subdissociative-dose Ketamine Is Effective for Treating Acute Exacerbations of Chronic Pain. *Academic Emergency Medicine*. 2019;26(9):1044-1051.
11. McCaffrey N, Flint T, Kaambwa B, Fazekas B, Rowett D, Currow D et al. Economic evaluation of the randomised, double-blind, placebo-controlled study of subcutaneous ketamine in the management of chronic cancer pain. *Palliative Medicine*. 2018;33(1):74-81.
12. Anaya A, Choi J, Lee C, Oh E, Kim Y, Moon J et al. Ketamine infusion therapy for chronic pain management in South Korea. *Medicine*. 2018;97(32):e11709.
13. Pickering G, Morel V, Micallef J. Kétamine et douleur chronique : une revue narrative de son efficacité et sécurité. *Thérapies*. 2018;73(6):529-539.
14. Eldufani J, Nekoui A, Blaise G. Nonanesthetic Effects of Ketamine: A Review Article. *The American Journal of Medicine*. 2018;131(12):1418-1424.

15. Gałuszko-Węgielnik M e. Efficacy of Ketamine in bipolar depression: focus on anhedonia. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2020 [cited 8 February 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3148879>
16. Zhan Y, Zhang B, Zhou Y, Zheng W, Liu W, Wang C et al. A preliminary study of anti-suicidal efficacy of repeated ketamine infusions in depression with suicidal ideation. *Journal of Affective Disorders*. 2019;251:205-212.
17. Rong C, Park C, Rosenblat J, Subramaniapillai M, Zuckerman H, Fus D et al. Predictors of Response to Ketamine in Treatment Resistant Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018;15(4):771.
18. Papolos D, Frei M, Rossignol D, Mattis S, Hernandez-Garcia L, Teicher M. Clinical experience using intranasal ketamine in the longitudinal treatment of juvenile bipolar disorder with fear of harm phenotype. *Journal of Affective Disorders*. 2018;225:545-551.
19. Pérez-Esparza R. Ketamine for Treatment-Resistant Depression: a New Advocate. *Revista de investigación Clínica*. 2018;70(2).
20. Domino E. Taming the Ketamine Tiger. *Anesthesiology*. 2010;:1