
Ketamina: Nuevas observaciones sobre su consumo, consumidores y efectos

KARL L.R. JANSEN; LYNN THERON

Liaison Psychiatry Department, Auckland Hospital. New Zealand

Enviar correspondencia: Karl LR Jansen. Liaison Psychiatry Department, Auckland Hospital, Private Bag, Grafton, Auckland, New Zealand. E-mail: K@BTInternet.com

Resumen

La ketamina es un anestésico disociativo que continúa siendo muy aceptado tanto en la medicina humana como veterinaria. Sin embargo, la ketamina tiene también importantes propiedades alucinógenas, psicodélicas y estimulantes que han hecho aumentar su consumo para fines no médicos en los últimos veinte años. La droga afecta a distintos sistemas del cerebro, como por ejemplo, los de glutamato, dopamina (con efectos muy similares a la cocaína, incluyendo el bloqueo de la recaptación de dopamina), serotonina, opioides, noradrenalina y cortisol, entre otros. En términos generales, los consumidores se dividen en dos grupos: trabajadores o personas allegadas a centros hospitalarios y veterinarios que tienen acceso a la droga y suelen inyectarse el líquido, con efectos sobre todo psicodélicos, e individuos vinculados principalmente al mundo de la cultura "dance" que consumen ketamina por vía intranasal, en forma de polvos, con efectos más estimulantes. Este artículo analiza la historia de la ketamina desde su invención en 1962, los efectos por los que se consume fuera del contexto médico, incluyendo la reproducción de la experiencia de la cercanía de la muerte, el modo en que estos efectos pueden aparecer, la neurociencia de la ketamina, la naturaleza de las poblaciones consumidoras de dicha droga, y los efectos negativos, tanto psicológicos como físicos, que pueden derivarse de su consumo, incluyendo el problema cada vez mayor de la adicción a la ketamina.

Palabras claves: *Ketamina, receptores NMDA (N-methyl-D-aspartate), experiencia de la cercanía de la muerte (NDE), glutamato, fenciclidina (PCP), psicodélico, esquizofrenia.*

Summary

Ketamine is a dissociative anesthetic which continues to have an accepted place in both human and animal medicine. However, ketamine also has powerful hallucinogenic, psychedelic and stimulant properties which have resulted in increased non-medical use over the past two decades. The drug affects many different systems in the brain, including glutamate, dopamine (with effects closely resembling cocaine, including the blockade of dopamine reuptake), serotonin, opioid, noradrenalin, cortisol and other systems. Users are broadly divided into hospital and veterinary-linked staff and their friends who have access to the drug and are more likely to inject the liquid, resulting in primarily psychedelic effects, and users primarily linked with the dance culture who takes ketamine powder by the intranasal route, resulting in more stimulant effects. This paper will consider the history of ketamine since its invention in 1962, the effects for which it is taken in a non-medical context including reproduction of the near-death experience, how these effects may arise, the neuroscience of ketamine, the nature of ketamine-using populations, and the psychological and physical adverse effects that may result from this use, including the growing problem of ketamine dependence.

Key Words: *Ketamine, NMDA (N-methyl-D-aspartate), receptors, near-death experience (NDE), glutamate, phencyclidine (PCP), psychedelic, schizophrenia.*

INTRODUCCIÓN

Calvin Stevens inventó la ketamina en 1962 en los laboratorios Parke-Davis de Michigan. La nueva droga estaba emparentada con la PCP (fenciclidina) pero sus efectos y su toxicidad eran menores. Su efecto clave fue descrito como una anestesia disociativa cercana al trance (Domino, 1965). Poco tiempo después de su aparición, la ketamina se convirtió en una droga asequible para la subcultura del consumo de drogas de la década de 1960, siendo vendida como “rockmesc” (es decir, “rock mescalina”) (Jansen, 2001a). En 1970, la FDA aprobó el consumo de ketamina para los seres humanos. No tardaron en aparecer las primeras advertencias sobre el potencial de esta droga para ser consumida sin autorización en la literatura médica (Reier, 1971) y, a finales de la década de 1970, la FDA expresó su inquietud por este problema (FDA, 1979). Dicha preocupación se vio intensificada por la publicación de una serie de libros que relataban la experiencia personal del consumo de esta droga, por ejemplo *Journeys Into The Bright World* (Moore & Alltounian, 1978) y *The Scientist: A Novel Autobiography* (Lilly, 1978), un informe de Siegel (1978), y el intercambio de ideas en *Psychedelic Drugs Reconsidered* (Grinspoon & Bakalar, 1979) y *Psychedelics Encyclopaedia* (1978, en: Stafford, 1992).

Marcia Moore, la autora principal de *Journeys Into The Bright World*, tomó ketamina por primera vez en 1976, a los cuarenta y ocho años. Fue aumentando la frecuencia de consumo de esta droga y observó una rápida tolerancia. A principios de 1978, la consumía a diario y sólo dormía tres horas al día. En enero de 1979, Moore se dirigió una noche a un bosque cercano y murió congelada después de inyectarse toda la ketamina que pudo conseguir (Jansen, 2001a). El médico y neurocientífico John Lilly estuvo décadas inyectándose ketamina. Al igual que Moore, no tardó en desarrollar una adicción a esta droga. Lilly fue ingresado varias veces en un hospital por psicosis paranoides relacionadas con el consumo de ketamina y por acciden-

tes que amenazaron con poner fin a su vida (estuvo a punto de morir ahogado, por ejemplo). Habló de “un síndrome de abstinencia psicológico severo” cuando sus fuentes de suministro se agotaban (Lilly, 1978). En *The Scientist*, afirma que uno de los efectos de la ketamina es la adicción a los cambios psicológicos que produce (p.145; Lilly, 1978). Lilly llamaba a este fenómeno “la trampa del consumo repetido”.

El consumo de ketamina con fines no médicos siguió esencialmente ligado a estos psiconautas (exploradores de la mente), gentes pertenecientes a la “New Age” y personal médico con acceso a la droga, hasta la década de 1980 (Weil & Rosen, 1983; Jansen, 1990).

LA KETAMINA COMO “DRUG DANCE”

En los últimos quince años ha aumentado el consumo de ketamina vinculado al crecimiento de la cultura dance (clubs techno/ fiestas/ raves) (Dotson y col., 1995; Gross y col., 2002; Jansen, 1993; Skovmand, 1996; Moore y col., 2001; Riley y col., 2001; Weiner y col., 2000). La ketamina es un estimulante en dosis bajas, lo que permite bailar. En los lugares públicos, su funcionamiento se ve ayudado por la combinación con otros estimulantes (anfetaminas, cocaína -“cK”- y MDMA -éxtasis), que reducen el efecto disociativo de la ketamina. Los distintos trastornos ocasionados por esta droga aparecieron por primera vez en libros como el *Handbook of Psychiatric Emergencies* (Slaby, 1994), y el Informe Australiano sobre Drogas Ilegales fue el primero en incluir la ketamina (Oficina Australiana de Inteligencia Criminal, 1995). La DEA volvió a advertir que el consumo abusivo de ketamina seguía creciendo (Brown, 1995; DEA, 1997).

Las verdaderas cifras del consumo no médico de ketamina apenas son conocidas, ya que rara vez se han visto incluidas en análisis estadísticamente válidos, pero el aumento de su consumo ha sido apuntado en algu-

nos estudios (Moore y col., 2001), revistas de divulgación (Jansen, 1997b; Crysell, 1998) y principales medios de comunicación, donde artículos como *Party Craze for Cat's Drug* (Reuter, 1996), *Is your Kid on K* (Cloud, 1997) y *Drug Users Adopt Bad Trip Anaesthetic* (Hall & Cassidy, 1992) empezaron a aparecer en la década de 1990, y han seguido publicándose hasta nuestros días (por ejemplo, *Ketamine: China's Other White Powder* en TIME Asia, Gough, 2003). Un estudio efectuado en 1996 recoge una serie de entrevistas realizadas en dieciocho lugares del sudeste de Inglaterra. De los 496 participantes (el 70% entre 19 y 24 años), el 31% había consumido ketamina y el 85% éxtasis (Release, 1997). Alrededor del 10% había consumido ketamina en un estudio escocés sobre los jóvenes que acudían a "raves" (Riley y col., 2001).

En Europa, entre 1990 y 1995, muchos individuos consumieron accidentalmente ketamina en fiestas y clubs, convencidos de que se trataba de pastillas de éxtasis. Las consecuencias fueron a menudo muy desagradables, ya que no experimentaban los efectos esperados, y la ketamina adquirió mala fama. Una vez ingerida, la droga es absorbida por la sangre y se dirige en primer lugar al hígado, donde una cantidad importante de la misma se transforma en norketamina y dehidronorketamina (Grant, 1981; Yanagihara y col., 2003). La norketamina tiene unos efectos más adormecedores, sedantes y prolongados que la ketamina (Humphries y col., 1997). El consumo intranasal produce unos efectos más acordes con lo que buscan quienes asisten a los clubs. Sin embargo, es evidente que la ketamina tiene sus propios partidarios, y es un error afirmar que la ketamina sólo se empezó a consumir por equivocación en la cultura dance. Desde los inicios de esa cultura, en los clubs de Chicago, Nueva York y Goa, algunas personas buscaron la ketamina. En el Reino Unido, esta droga goza desde hace mucho tiempo de popularidad en una facción de la subcultura del *free party* ("crusty/ traveller"), gracias a su importación de la India. Sumamente barata, a diferencia del éxtasis, se introducía de contrabando en

el país, dentro de unas botellas que supuestamente contenían agua de rosas. Este grupo a menudo consumía ketamina con cerveza de alta graduación y se enzarzaba en peleas, lo que empeoró aún más la fama de esta droga. La ketamina se ha convertido en nuestros días en una droga mucho más cara en Europa, mientras que el precio del éxtasis ha caído. Ello se debe en parte al aumento del control, de las normativas, y a una tendencia cada vez mayor a considerar la ketamina como una de las drogas que deben controlarse, incluso en aquellos lugares en los que su consumo no está regulado por la ley. La fabricación de pastillas de "falso éxtasis" empleando ketamina es algo cada vez menos rentable debido al precio que está alcanzando esta droga. La situación europea cambió a medida que fue aumentando el consumo de ketamina por vía intranasal, en lugar de por vía oral (en forma de pastilla), lo que incrementó notablemente su popularidad.

En EEUU, apenas se importó de Asia en la década de 1990, pero cada vez llega más, y muy barata, a través de Méjico. La ketamina ha sido normalmente una droga bastante cara en EEUU (y Australia), por lo general desviada o robada de centros veterinarios y hospitales, y consumida por acaudalados estudiantes y profesionales de clase media (Topp y col., 1998; Jansen, 2000, 2001a; Dillon y col., 2003). La ketamina continúa siendo muy utilizada en la medicina humana, tanto en los países desarrollados (Green y col., 1998; Bell y col., 2003; Taura y col., 2003) como en los países en vías de desarrollo, a pesar de las controversias que se desatan, de vez en cuando, sobre la conveniencia de dar a la gente drogas con efectos psicodélicos (Sobel y col., 1999). La clasificación habitual, por parte de los periódicos, de la ketamina como "tranquilizante de caballos/ gatos/ elefantes" es, de ese modo, engañosa.

En 1999, la ketamina se convirtió en una droga ilegal en EEUU, inscribiéndose en la lista 3; en el estado de Victoria (Australia) se incluyó en la lista 2, por considerarse una droga que creaba adicción, y se establecieron penas específicas por consumir, estar en

posesión y traficar con ella (Oficina Australiana de Inteligencia Criminal, 2000). En la mayoría de los países europeos, la ketamina continúa siendo una droga sin controlar y puede encargarse legalmente a las compañías químicas. Sin embargo, la situación empieza a ser controlada por algunos organismos y es muy posible que no tarde en cambiar. Existe una propensión general a convertir la ketamina en una droga bajo control hospitalario, ya que las ampollas tienden a desaparecer. En países como el Reino Unido y Nueva Zelanda, la ketamina no está controlada por el *Misuse of Drugs Act*, pero la venta está restringida por el *Medicines Act*. Los procesamiento son escasos. Así, pues, los informes sobre arrestos y condenas no son más que una pobre muestra del verdadero alcance del consumo de ketamina en la mayoría de los países.

Existen algunas diferencias entre las distintas marcas comerciales. El Ketalar contiene el conservante cloruro de benzetonio que puede afectar al estado mental a través de acciones en los receptores colinérgicos (Durieux & Nietgen, 1997), mientras otras marcas (ej. Astrapin) contienen clorobutanol, que es tóxico en algunos modelos animales (Malinovsky y col., 1993; Borgbjerg y col., 1994). Esos modelos suelen implicar la inyección directa en la espina dorsal de los conejos, y probablemente no son relevantes para modelos humanos de consumo no médico. La S (+) ketamina causa una pérdida de conciencia más rápida, tiene más posibilidades de suprimir la respiración, y tiene un tiempo de recuperación más rápido que la mezcla equitativa de isómeros S (+) y S (-) hallada en el Ketalar (Engelhardt, 1997). Tiene menos probabilidades de dañar la memoria, pero también es una droga psicodélica mucho más potente (Vollenweider y col., 1997a, b).

KETAMINA: LLAVE DE LA PUERTA DE LA DISOCIACIÓN

La ketamina se ha descrito a veces como una droga psicodélica ("reveladora de la mente"), ya que ocasionalmente puede mos-

trar aspectos del modo en que la mente/cerebro construye la realidad, la personalidad, así como proporcionar un sentido del significado de las cosas y de lo sagrado, sin llegar necesariamente al delirio tóxico. El término "alucinógeno" no es el más adecuado para describir ese abanico de efectos, mientras que el término más reciente de "enteógeno" se refiere únicamente al aspecto espiritual, ya que significa "generar Dios en el interior". Poco tiempo antes de morir en 1997, Timothy Leary, un psicólogo especializado en los efectos de las drogas psicodélicas (sobre todo LSD) observó que la ketamina y una droga llamada Salvinorin A eran los agentes psicodélicos más profundos en términos de percepción profunda de la experiencia (Leary & Sirius, 1997). Esta teoría venía respaldada por la *Essential Guide to Psychedelics*, donde la ketamina era descrita como "el último viaje psicodélico" (Turner, 1994). Al igual que ocurre con otras drogas de esa clase, la experiencia puede verse sumamente afectada por la dosis; la vía; el conjunto formado por la personalidad, la historia personal, el estado de ánimo, las motivaciones, la inteligencia, la imaginación, las actitudes, los acontecimientos vitales y las expectativas del consumidor; y el marco (entorno físico, social y emocional, por ejemplo ver Kumar y col., 1992; Sklar y col., 1981).

Los efectos empiezan alrededor de 30 segundos después de una inyección intravenosa (i.v.); 2-4 minutos después de una inyección intramuscular (i.m.), 5-10 minutos después de su consumo intranasal, y 10-30 minutos después de una dosis oral en un estómago vacío. La duración de los efectos psicodélicos oscila entre 10 minutos (i.v.), 1 hora (i.m.) y 4 horas (oral). Los efectos pueden tener una duración mucho menor en personas que han desarrollado una tolerancia, y el poder de la ketamina puede ser diluido (cortado) con otras sustancias. Los efectos pueden, asimismo, ser más duraderos en algunas personas. La cantidad de ketamina pura que suele ser absorbida por vía intranasal es difícil que sobrepase los 100 mg. Las dosis psicodélicas después de una i.m. suelen oscilar entre 25 y 85 mg, mientras que las

dosis orales no suelen exceder los 350 mg. Los consumidores crónicos con tolerancia a la droga pueden tomar cantidades mucho mayores, mientras que algunas personas son muy sensibles a ella y acusan importantes efectos con dosis menores.

Un grado de aparente disociación del cuerpo es el efecto más típico. Pueden darse experiencias de “abandonar el propio cuerpo”, una percepción de haber trascendido al tiempo, una clara extensión de la conciencia más allá del consenso realidad y espacio-tiempo hacia otros universos, símbolos, los muertos, campos de energía, arquetipos y una fusión con la “Última Realidad”, de donde “las ilusiones” de tiempo, espacio y materia parecen derivar (Jansen, 2000, 2001a). Algunas experiencias con ketamina se asemejan a soñar con lucidez. Se trata de un estado en el que el individuo sabe que está soñando, y puede influir y controlar el sueño. Otras experiencias tienen mucho en común con los juegos de realidad virtual o con un viaje a través de “las redes de información”. Algunas películas como *Tron*, *2001: una odisea del espacio*, y *Contact* tienen fragmentos que pueden ayudarnos a imaginar lo que puede ser una experiencia con ketamina. Los cambios en la percepción de las partes del cuerpo son comunes (Hansen y col., 1988). El efecto sobre el sonido es variable (Plourde y col., 1997). Pueden experimentarse visiones llenas de brillantes colores. Se crean nuevos vocablos con significados que no se pueden explicar (neologismos). Pueden repetirse las mismas palabras o frases, como si encerrarán “el Secreto del Universo”.

KETAMINA, EXPERIENCIAS CERCANAS A LA MUERTE Y AL NACIMIENTO

La experiencia de la cercanía de la muerte (NDE) es un estado alterado del ser al que se puede acceder de varias maneras. La ketamina puede producir las mismas sensaciones que un NDE sin que el individuo se encuentre físicamente cerca de la muerte, ni corra

ninguna otra clase de peligro físico (Rogo, 1984; Ghoniem y col., 1985; Johnstone, 1973; Jansen, 1989; 1996a, b; 1997a; 2001a; Klausen y col., 1983). Las típicas características incluyen la convicción de que uno ha muerto, la percepción de que la conciencia ha abandonado el cuerpo, ruidos de zumbidos/ silbidos/ vibraciones seguidos de un viaje a través de un túnel a gran velocidad, sensación de salir a la luz; aparente comunión con Dios; supuesta entrada en otras realidades; aparición de viejos recuerdos; repaso de la vida; euforia; incapacidad de sentir dolor; claridad de pensamiento y visiones de paisajes, gente y figuras míticas y religiosas. Algunas experiencias son aterradoras y van unidas a una llegada al Infierno, en lugar de al Cielo. La pérdida de contacto con la realidad externa y el sentimiento de formar parte de otra, y más esencial, realidad pueden resultar abrumadores. Al igual que en algún caso de NDE durante una emergencia, muchos pacientes quirúrgicos a los que se ha dado ketamina han contado lo que se hablaba y lo que ocurría durante la operación, y tenían la sensación de que flotaban en el aire sobre la escena, aunque parecían inconscientes (Schwender y col., 1997). Algunos psiquiatras han señalado que esa clase de “viajes” son en realidad experiencias cercanas al nacimiento e implican volver a experimentar partes del proceso de nacimiento de un modo simbólico (Grof, 1988).

Farmacología

Las células del cerebro nadan en sales disueltas que pueden entrar y salir a través de unos canales en las paredes de las células. La ketamina llega a los receptores PCP dentro de algunos de esos canales y los bloquea (Thompson y col., 1985). El glutamato cruza el espacio entre las células y llega a los receptores del NMDA (N-metil-D-aspartato) por el otro lado (en la superficie de la célula), girando la llave química en la cerradura; pero, mientras el canal está bloqueado por la ketamina uniéndose a los receptores PCP, no puede enviarse el menor impulso. El término “receptor NMDA” se emplea a menudo de

modo impreciso para todo el complejo, incluido el receptor PCP. Existen varios subtipos de receptores NMDA. La ketamina afecta especialmente a uno de ellos. La ketamina afecta, asimismo, a los opiáceos, la dopamina (activa el sistema dopaminérgico), la serotonina (5HT2a agonista), la noradrenalina, el óxido nítrico, sigma, GABA (ácido gamma aminobutírico, un mensajero inhibitorio), los sistemas acetilcolina y endocrino (aumento del cortisol y del prolactina), entre otros (Drejer & Honore, 1987; Hirota y col., 1999; Hustveit y col., 1995; Irifune, 1997; Kapur & Seeman, 2002; Lindefors y col., 1997; Oyama y col., 1970; para un estudio detallado ver Jansen, 2001a). Muchos de estos sistemas contribuyen al estado mental que sigue al consumo de ketamina.

Mientras la ketamina ocasiona el bloqueo de algunos receptores NMDA, las dosis subanestésicas pueden, en algunos tractos del cerebro, liberar los receptores de glutamato (Anand y col., 2000; Moghaddam y col., 1997; Narimatsu y col., 2002) lo que se traduce en excitación tanto vía los receptores nNMDA de glutamato (tales como los receptores de ácido kainico y los receptores AMPA), como vía los receptores NMDA restantes que no se bloquean con dosis subanestésicas. Con esta clase de dosis, bloquear determinados complejos receptores NMDA puede desconectar las células que liberan la sustancia inhibitoria, ácido gamma aminobutírico (GABA). Si la inhibición es eliminada, la siguiente célula de la cadena se excita (Drejer & Honore, 1987). De ese modo, el neocórtex aparece "caliente" (hipermetabólico) en los escáneres cerebrales con dosis psicodélicas de ketamina (Vollenweider y col., 1997a, b), en lugar de "tranquilo", como podría esperarse de un anestésico convencional. Los receptores NMDA que contienen el subgrupo NR1/NR2A (al que el PCP prefiere unirse), en vez del subgrupo NR2B (que prefiere unirse a una droga llamada ifenprodil antes que al PCP), parecen ser responsables de los efectos psicodélicos de bajas dosis de ketamina (Narita y col., 2001).

Las experiencias de NDE y con ketamina implican el bloqueo de algunos complejos de receptores NMDA (Jansen, 1989). Un descenso súbito de O₂ o del azúcar en la sangre, un aumento de CO₂ (debido, por ejemplo, a la interrupción del riego sanguíneo durante un ataque al corazón), descargas eléctricas anómalas y otros factores pueden desencadenar un torrente de glutamato (Benveniste y col., 1984). Esto sobreexcita las células cerebrales que explotan y mueren. Este fenómeno se conoce como "excito-toxicidad" (Rothman & Olney, 1987). La llegada masiva de glutamato también activa los genes apoptóticos que empujan a la célula a suicidarse (Englehardt y col., 2003).

La ketamina puede prevenir este daño cerebral por medio del mismo mecanismo que resulta tan importante para sus efectos psicodélicos: el bloqueo de los canales, de tal modo que el "torrente" de iones no puede precipitarse dentro de las células (Weiss, 1986). Estos descubrimientos llevan a predecir que el cerebro tendría sus propios mecanismos naturales de defensa contra ese torrente de glutamato (Jansen, 1989, 2001a). No hay duda de que tendría muchas más ventajas desarrollar ese mecanismo protector. Uno de esos mecanismos de protección es probablemente una contra-riada de bloqueadores naturales del complejo receptor NMDA que produce efectos NDE similares a la ketamina. Mientras una persona tiene un NDE a nivel psicológico, el cerebro se protege a sí mismo de cualquier daño excito-tóxico a nivel fisiológico. Los bloqueadores naturales de glutamato descubiertos incluyen el NAAG (N-acetil-aspartil-glutamato), el ácido magnésico y kinurénico; todos ellos protegen las células de cualquier daño excito-tóxico (Coyle, 1997; Feldman, 1996; Miranda y col., 1997; Erhardt & Engberg, 2002). La liberación excesiva de glutamato de un subgrupo determinado de terminales nerviosas puede también contribuir al estado mental que sigue al consumo de dosis subanestésicas de ketamina y que puede ocurrir durante una NDE (Anand y col., 2000).

La gente que se queda sin oxígeno durante un largo período, por ejemplo después de un ataque al corazón, y que afirma haber experimentado un profundo NDE, a veces sobrevive, sorprendentemente, con el cerebro en perfecto estado (Sabom, 1982). Esta ausencia de lesiones cerebrales puede ser debida a un mecanismo heredado muy efectivo para bloquear la sobreexcitación. Así, pues, los individuos capaces de experimentar un NDE pueden tener menos probabilidades de sufrir lesiones cerebrales (Jansen, 1997a). Este puede ser el mismo grupo que relata experiencias psicodélicas después de tomar ketamina. Alrededor del 40% de la población ha tenido alguna forma de NDE, si nos atenemos a la definición más amplia posible (Sabom, 1982). El porcentaje de individuos que relatan "fenómenos emergentes" después de una anestesia con ketamina también es el 40% cuando se combina con los resultados de numerosos estudios, es decir, menos del 50% de los individuos a los que se da ketamina hablan de efectos psicodélicos, mientras que el resto se limitan a sentirse "desconcertadamente hechos polvo"; tal como observó Moore (Moore & Alltouniam, 1978).

Los sueños, los "viajes" con la ketamina y las NDE son estados en los que existe una entrada sensorial extremadamente reducida del mundo exterior. Resulta interesante observar que aquellos que no se acuerdan de sus sueños tienen muy pocas probabilidades de recordar sus "viajes" con la ketamina. En un estudio de 150 pacientes, el 40% recordaban tener sueños en casa (Heija & Galloon, 1975). De este grupo, el 75% describían sus sueños durante la anestesia con ketamina (50 de 68), mientras que sólo 2 de los 82 que afirmaban no soñar en casa fueron capaces de hablar de sus sueños durante la anestesia con ketamina. El porcentaje de los que recordaban soñar en casa es aproximadamente el mismo que el de los que hablan de "fenómenos emergentes" en numerosos estudios anestésicos sobre la ketamina: alrededor de un 40%. Las diferencias genéticas pueden ser responsables, quizá expresándose en

parte como diferentes polimorfismos para el subgrupo NR1/ NR2A de los receptores NMDA (Rice y col., 2001). La habilidad para experimentar fenómenos emergentes después de tomar ketamina puede también estar vinculada a una mayor propensión a desarrollar esquizotipia, esquizofrenia y otras formas de psicosis (Malhotra y col., 1998).

EFFECTOS NEGATIVOS DE LA KETAMINA

El consumo de ketamina se ha vinculado a una gran variedad de problemas de salud mental, que incluyen ansiedad, ataques de pánico, flashbacks, trastorno de estrés post-traumático, cambios perceptivos persistentes, manía, depresión, suicidio, insomnio, pesadillas, terrores nocturnos, un desagradable sentimiento de ser irreal o de que el mundo es irreal, delirios paranoides, alucinaciones persistentes, comportamiento automático, fragmentación de la personalidad y agresividad (Jansen, 2001a, b). Sin embargo, no se ha establecido, por lo general, una relación causa-efecto y algunas personas desarrollarán problemas de salud mental con independencia de las drogas que tomen. Atribuir equivocadamente determinados síntomas al consumo de drogas es un error muy común en nuestros días, de igual modo que los síntomas fueron equivocadamente atribuidos a otras fuentes de temor comunitario en el pasado, por ejemplo, viajar en tren o en bicicleta en la época victoriana. Existe, no obstante, cierta evidencia de que los continuos cambios psicológicos pueden ser causados en ocasiones por el consumo de alucinógenos (Strassman, 1984).

Ha existido, asimismo, una tendencia a dar demasiada importancia a la farmacología, a expensas de considerar la psicología de los efectos negativos de las drogas. La teoría psicoanalítica sostiene que cualquier material capaz de provocar una ansiedad inaceptable para la mente despierta se ve reprimido en el inconsciente. Es posible que las defensas contra este material perturbador se vean a

veces afectadas por consumir una droga como la ketamina. Tal vez las brechas abiertas en esos muros no sean siempre capaces de autorrepararse por completo mientras los efectos agudos de la droga se resuelven, y eso permita que algunas clases de material logren acceder mejor a la parte consciente de la mente. Ello podría ocasionar una gran variedad de problemas de salud mental (Jansen, 2001b).

El término “despersonalización” se refiere al sentimiento de ser irreal, mientras que el término “desrealización” alude al sentimiento de que el entorno es irreal. Ambos son sumamente desagradables y con bastante frecuencia se producen como efectos negativos de la ketamina.

La atención, el aprendizaje y la memoria quedan mermados mientras duran los efectos de esta droga (Malhotra y col., 1996; Curran & Morgan, 2000), y la ketamina ha sido empleada para producir un modelo de enfermedad de Alzheimer (Ellison, 1995). Las investigaciones en el campo de los problemas cognitivos que persisten una vez que la orina demuestran estar libre de cualquier droga y de sus metabolitos, son escasas, y la coexistencia de depresión y ansiedad (que afecta a la memoria y a la concentración) debe ser excluida. Curran & Morgan (2000) encontraron que 15 consumidores recreacionales de ketamina veían disminuida su memoria episódica, semántica y de trabajo, pero no su memoria implícita, el día en que tomaban dicha droga, después de compararlos con 18 controles, y que la memoria semántica seguía significativamente reducida tres días después, a pesar de que la actuación en la mayoría de las medidas objetivas había mejorado mucho. También se advirtieron unos niveles más elevados de esquizotipia. En un estudio posterior, Curran & Monaghan (2001) compararon 18 consumidores habituales con 19 consumidores no habituales tres días después de consumir la droga. Los consumidores habituales mostraban una merma significativa de la memoria episódica y semántica, pero no hallaron la menor evidencia de que persistieran los síntomas diso-

ciativos o esquizotípicos. No se realizó ningún test para excluir la posibilidad de que persistieran la norketamina y/u otras drogas en la orina, y tampoco sabemos lo que realizaron esos individuos durante los tres días anteriores a la prueba. El método seguido para efectuar el estudio sugiere la posibilidad de que una parte importante de ese tiempo estuvieran despiertos y “de juerga”, un tipo de vida que tiene muchas posibilidades de impactar por sí mismo en el funcionamiento cognitivo.

Los metabolitos norketamina y dehidroketa-
tamina son, asimismo, antagonistas del receptor NMDA (Ebert y col., 1997), con una propensión menor a producir efectos psicodélicos. De ese modo, los pacientes pueden tolerar durante mucho tiempo, sin sufrir alucinaciones, ketamina oral prescrita para combatir un dolor crónico (Humphries y col., 1997). Resulta ostensible que la resolución de los efectos alucinógenos no implica que exista un nivel inadecuado de metabolitos activos que afecten la función cognitiva. La farmacocinética de la norketamina en adultos policonsumidores entre 20 y 30 años debe ser analizada con mayor profundidad.

En el estudio realizado por Siegel (1978) sobre 23 consumidores de ketamina, los individuos sólo necesitaban haber consumido ketamina al menos en una ocasión el año anterior y fueron reclutados de un estudio sobre consumidores de cocaína. La disfunción atencional era un efecto común, según reconocían ellos mismos, que persistía después de abandonar el consumo.

Un anestesista adicto a la ketamina tenía problemas de memoria, de atención y de concentración. Explicó, asimismo, que había experimentado un ligero cambio en la percepción visual que persistía en los períodos de no consumo (Jansen, 1990). El consumo de ketamina afectaría la memoria y dificultaría el hallazgo del vocablo más adecuado. El cambio en la percepción visual implicaba un aumento ligero “de granulado”, agravado por la fatiga, la ansiedad y otras drogas. Se denominan cambios persistentes de percepción. El problema se diferencia de un flashback en que es crónico más que episódico.

¿Cómo afecta la ketamina la cognición y la percepción a largo plazo? Las neuronas sufren numerosos cambios a lo largo de la vida, constituyendo la base de ciertos tipos de memoria y de la compensación cerebral para el envejecimiento. Los receptores NMDA juegan un papel muy importante en esta plasticidad, que puede ser bloqueada en los animales mediante la administración crónica de ketamina (Corbett, 1990). Se desconoce la importancia que puedan tener estas investigaciones para el consumidor humano.

No existe la menor evidencia de que la ketamina ocasione lesiones cerebrales a nivel celular en los primates (hombres/monos), aunque sí produce determinados cambios en los cerebros de las ratas. 40 mg/kg se traduce en vacuolas (bolsas llenas de fluido) que aparecen en el interior de las células en algunas partes del cerebro de la rata, como en el girus cingulado, que se soluciona a los pocos días. Dosis elevadas y repetidas de PCP, que es más tóxico, o de su pariente MK801 (dizolcipina), incluso más tóxico que él, pueden tener como resultado la muerte de algunas células (Olney y col., 1989, 1991). Auer y col., (1996) inyectaron a los monos MK801, la droga más tóxica de este grupo (jamás aprobada para el consumo humano), y fueron incapaces de producir el menor cambio tóxico en ellos. Es posible que los humanos y los monos no corran el riesgo de sufrir los cambios observados en las ratas, debido a las diferencias de metabolismo entre el cerebro de las ratas y de los primates. La ketamina puede bloquear la excito-toxicidad (lesión cerebral causada por la escasez de oxígeno, etc...), pero también puede excitar el cerebro a bajas dosis al anular los sistemas inhibitorios. Probablemente eso no resulta perjudicial para los primates porque la ketamina también llega a un amplio número de receptores que cierran esa forma de excitación antes de que pueda producirse algún daño estructural. Así, pues, la tendencia de la ketamina a llegar a numerosos receptores diferentes aumenta considerablemente su seguridad relativa al MK801, que llega muy específicamente al complejo receptor NMDA. Para empezar, las

ratas tienen índices de metabolismo cerebral dos veces más elevados que los observados en los primates. En parte debido a este porcentaje base más elevado de excitación, la ketamina provoca sobreexcitación en las ratas en dosis más pequeñas de las que activan la anulación de los sistemas. Incluso en las ratas, los receptores NMDA deben ser bloqueados al menos durante dos horas para causar cambios reversibles y al menos veinticuatro horas para producir la muerte de algunas células, pero la ketamina tiene una vida media corta (alrededor de 20 minutos en las ratas) y se necesitan muchas inyecciones, durante un período de tiempo muy prolongado, para ocasionar cambios persistentes (Farber y col., 1998; Hayashi y col., 2002). Los cambios tóxicos reversibles en las ratas aparecen con 40 mg/kg de ketamina y se detienen con 100 mg/kg; después no experimentan más cambios (Sharp y col., 1994). Los intentos de producir cambios tóxicos en los monos fueron un fracaso total con dosis de 10 mg/kg en inyecciones intramusculares (Sharp, 1998).

Así, pues, los seres humanos y los monos están protegidos de los cambios tóxicos por el aumento de la anestesia, que hace su aparición por encima de ciertas dosis y calma las células del cerebro. Lo mismo sucede con las ratas, a partir de 100 mg/kg, pero ocurre demasiado tarde para evitar que se produzcan algunos cambios tóxicos mientras las ratas "se excitan" debido a su índice metabólico más elevado. Los cambios celulares no aparecerían si las ratas fueran tratadas previamente con una gran variedad de drogas, incluyendo LSD y sustancias similares a las anfetaminas como el DOM (4-Methyl-2,5-dimethoxy-anfetamina) (Farber y col., 1998), todas las benzodiazepinas y barbitúricos, anti-colinérgicos (Olney, 1994), drogas antipsicóticas, incluyendo haloperidol, clozapina y olanzapina (Farber y col., 1996), nifedipina y otras drogas. Algunas de ellas bloquean los cambios tóxicos en las ratas al volver a poner en marcha sistemas inhibitorios, y la propia ketamina activa esos sistemas inhibitorios con dosis más elevadas. Algunos investigadores

han señalado que el proceso neurotóxico en las ratas es el responsable de los efectos psicodélicos en los seres humanos, y que un proceso natural afín se produciría en la esquizofrenia (Farber y col., 1998). Sin embargo, la mayoría de las drogas que bloquean esta toxicidad en las ratas no sirven para tratar la esquizofrenia (por ejemplo, el LSD), ni tampoco se ha probado que esas drogas sirvan para bloquear los efectos de la ketamina en los seres humanos. Por ejemplo, el lorazepán reduce la angustia emocional que puede acompañar a una experiencia con ketamina, pero no parece reducir los efectos psicodélicos (a veces catalogados como efectos psicotomiméticos) de la ketamina (Krystal y col., 1998). No obstante, Krupitsky y col., (2001) han señalado que la nimodipina atenúa los efectos de la ketamina, y existen versiones anecdóticas sobre éxtasis, anfetaminas, cocaína y DMT como reductores de los efectos de la ketamina (Jansen, 2001a; Turner, 1994).

Además de causar excito-toxicidad, la ketamina puede dañar células en las ratas provocando apoptosis (suicidio celular), del mismo modo que puede proteger contra esos dos procesos en otras circunstancias. Olney ha señalado que el cerebro corre un riesgo especial ante los bloqueadores del receptor NMDA durante la aceleración del crecimiento de las células cerebrales, que empieza a los seis meses en el útero y continúa durante varios años después del nacimiento (Olney, 2002; ver también Hayashi y col., 2002). El alcohol es, asimismo, un bloqueador del receptor NMDA, y Olney afirma que este proceso puede, de ese modo, ser responsable del síndrome alcohólico fetal. Una vez más, sin embargo, esto sólo ha sido demostrado en los roedores. La ketamina ha sido ampliamente utilizada con mujeres embarazadas y bebés. Como no existe la menor evidencia de que se haya producido ningún tipo de síndrome o lesión cerebral a consecuencia de ello, no sabemos con seguridad el efecto que tendrían los estudios sobre animales de Olney en la práctica anestésica.

A pesar de que un examen riguroso de un neuropatólogo pueda demostrar que no se producen cambios celulares estructurales en los primates después de administrarles ketamina, existe un reconocimiento cada vez mayor del papel que juegan entidades mucho menores en la memoria. Cuando una droga llega a un receptor de la superficie celular, puede activarse un proceso de transmisión de información al núcleo de esa célula. Una segunda oleada de mensajeros conducen la información a través de la célula (como, por ejemplo, el adenosín trifostato, ATP) y una tercera oleada de mensajeros llevan la información al interior del núcleo, donde se halla el DNA cromosómico. Los primeros genes del cromosoma en activarse son los llamados genes IEG (*immediate-early genes*). Éstos pueden reaccionar produciendo mRNA, que entonces fabrica una nueva proteína. La respuesta de los genes IEG que produce variedades de proteína c-fos ha sido analizado especialmente al estudiar los efectos de las drogas en esos sistemas (Dragunow y col., 1989). Las dosis subanestésicas de ketamina provocan la formación de c-fos (Nakao y col., 1996) pero las dosis anestésicas no (Nakao y col., 1993). El sistema de regulación mutua de dopamina/ glutamato se ve involucrado en el proceso. Las dosis crónicas repetidas de ketamina se traducen en continuas alteraciones del sistema dopaminérgico, entre otros (Irifune y col., 1991, 1997; Lindfors y col., 1997), y esas alteraciones pueden tener efectos de retroalimentación en los sistemas del glutamato (Verma & Moghaddam, 1996), mientras que los cambios en los sistemas de glutamato pueden tener efectos de retroalimentación en los sistemas de dopamina. De modo que es posible que esos continuos cambios en el sistema dopaminérgico tengan como resultado una pérdida de eficiencia en los sistemas glutamato-mediadores de la memoria, y una mayor susceptibilidad a la esquizotipia, que no parece cambiar la estructura de la célula.

Algunos cambios pueden producirse en el nivel receptor (Morita y col., 1995; Williams y col., 1992), pero otros lo hacen en el nivel de

señalamiento intracelular y de activación/desactivación del ácido nucleico. Esto ha sido investigado para la administración crónica de cocaína, con la que la ketamina comparte importantes propiedades (Koek, 1989). Por ejemplo, ambas drogas son potentes bloqueadores de recaptación de dopamina (Nishimura & Shato, 1990). En respuesta a la administración crónica de cocaína, la inducción de los genes IEG de la familia Fos es regulada a la baja (*down regulated*), lo que se traduce en continuos cambios en el mismo sentido en algunos productos génicos como el factor de transcripción AP-1 (Hope, 1998; ver también Hiroi y col., 1997).

En un grupo de mujeres sometidas voluntariamente a una intervención quirúrgica, al 50% se les administró droperidol y fentanil y al 50% diazepam y ketamina. El grupo del droperidol/ fentanil se quejó de desasosiego, disforia y fatiga después de la operación. El grupo de la ketamina/ diazepam no se quejó de nada. A los tres meses, la única diferencia significativa entre los dos grupos era que el 25% tenían la sensación de que su memoria y su concentración se veían seriamente afectadas por el droperidol/ fentanil (nadie afirmaba eso con la ketamina/ diazepam). No había la menor diferencia entre los dos grupos en cuanto a sueños, pesadillas, alucinaciones o impresiones. ¿Puede una sola dosis de droperidol/ fentanil causar realmente una disminución prolongada de memoria? Las mujeres no querían esas drogas en el momento de operarse, y es mucho más probable que su aversión a tomarlas las predispusiera a culpar a la anestesia de los problemas surgidos tres meses después, en lugar de considerar otros motivos (Klausen y col., 1983).

Después de un consumo abusivo de ketamina, se recupera el estado de ánimo habitual, poco a poco, en unos días. La causa de esto puede ser que la disminución más lenta en los niveles de norketamina y dehydronorketamina proporciona un efecto amortiguador. Es más frecuente estar eufórico que deprimido. La ketamina puede desencadenar hipomanía en un trastorno bipolar (maníaco-depresivo). Tiene una acción química especifi-

ca que trastoca la acción del litio, la droga estabilizadora del humor (Dixon y col., 1994). La ketamina tiene efectos antidepresivos (Berman y col., 2000; Kudoh y col., 2002; Yilmaz y col., 2002). De 23 consumidores, la mitad relataron una elevación prolongada del estado de ánimo (Siegel, 1978).

Los flashbacks con ketamina son episodios que no duran más de unos segundos, en los que el consumidor vuelve a experimentar algunos ligeros fenómenos. Ello difiere de la opinión tan extendida de que un flashback es la vivencia repetida, completa y no provocada, de una experiencia con drogas. El efecto físico en el cerebro de una droga específica es una explicación poco probable para los flashbacks, pues se han vinculado a éstos una serie de drogas (por ejemplo, LSD, ketamina y MDMA) que actúan de forma muy diferente en el cerebro (Jansen, 2001 b), y los flashbacks también se producen en el trastorno de estrés postraumático (PTSD). El PTSD es una reacción retardada a un suceso excepcionalmente estresante (Organización Mundial de la Salud, 1992). Las experiencias con ketamina pueden ser excepcionalmente estresantes para algunas personas. Eso significa que los flashbacks que siguen a las experiencias traumáticas con ketamina pueden en realidad constituir una forma de PTSD, lo que equivale a vivir nuevamente el trauma en forma de recuerdos y sueños intrusos, y pueden incluir alucinaciones episódicas, que aparecen tras un período latente de varias semanas, así como problemas de memoria, aprendizaje, atención, ansiedad y depresión (Van der Kolk, 1997). Se ha establecido que los flashbacks que siguen a las experiencias con LSD son mucho más probables si esas experiencias son traumáticas (Strassman, 1984).

Algunos flashbacks relacionados con drogas pueden constituir una forma de desorden de conversión (histeria), donde la ansiedad y otras formas de sufrimiento psicológico se transforman en síntomas tales como cambios en la percepción, síntomas somáticos y amnesia. Las drogas disociativas tienen una tendencia especial a desencadenar esos sín-

tomas. En psiquiatría, los desórdenes de conversión se consideran trastornos "disociativos". Un trastorno disociativo se define como una pérdida parcial o completa de integración entre los recuerdos del pasado, la conciencia de identidad, las sensaciones inmediatas y el control de movimientos (Organización Mundial de la Salud, 1992). Esa pérdida de integración es un efecto clave de la ketamina, que algunas veces ocasiona un peligroso comportamiento automático en el que las actividades físicas continúan fuera del control aparente del ego (por ejemplo, darse repetidas veces contra una pared). El estudio de Siegel sobre 23 consumidores ocasionales señalaba una elevada incidencia de flashbacks, pero no formulaba ninguna definición de este término. Es posible que los distintos individuos analizados hubieran interpretado esta palabra de un modo muy diferente (Siegel, 1978).

El consumo de ketamina se ha vinculado a trastornos del sueño como parálisis del sueño y terrores nocturnos. En estos últimos, el individuo dormido se despierta del profundo estadio 4 del sueño con un fuerte grito. Su explicación puede ser que se ha visto encerrado en un espacio muy pequeño o en un lugar sin coordenadas. Esa clase de experiencias no se consideran pesadillas ya que no aparecen durante los períodos REM de sueño (Jansen, 2001a).

Hay escasos relatos de alucinaciones prolongadas después de una anestesia con ketamina, pero, al no existir un período normal antes del comienzo de las alucinaciones, esos fenómenos no pueden ser considerados flashbacks. Un caso citado con frecuencia es el de un niño al que las alucinaciones duraron cinco días. Le administraron ketamina en un hospital mientras investigaban unos síntomas de origen cerebral. Antes de administrarle ketamina, ya experimentaba ondas anormales del cerebro por encima de la corteza visual, presión cerebral elevada, fuertes dolores de cabeza, pérdida de apetito, vómitos, fiebre y náuseas. Le administraron ketamina sin que experimentara efectos secundarios, aunque no deberían consumir esta

droga las personas cuya presión intracraneal ha aumentado, ya que la eleva todavía más. Diez días después volvieron a administrarle ketamina y le realizaron un escáner en el que se inyectaba aire en los espacios del cerebro. Siguieron cinco días de alucinaciones típicas del delirio (Perel & Davidson, 1986). A pesar de que el título de este informe era "Alucinaciones repetidas tras el consumo de ketamina", no parece probable que la ketamina fuera la responsable. Numerosas operaciones van seguidas de delirios que duran unos cuantos días.

En un extenso estudio anestésico, 1400 pacientes tomaron dosis quirúrgicas completas de ketamina. Hubo tres casos de alucinaciones prolongadas (el más largo alcanzó las tres semanas). En ninguno de ellos las alucinaciones empezaron tras un período de normalidad, de acuerdo con el criterio de flashbacks (Fine & Finestone, 1973). En otro estudio de 200 pacientes, los cambios mentales que siguieron a la administración de ketamina se compararon con otros anestésicos. Se realizaron repetidos tests durante un año. No hubo diferencias entre los grupos en funcionamiento mental, alucinaciones y comportamiento. Dosis múltiples no causaron una disminución persistente de la función intelectual o de la personalidad (Abajian y col., 1973). Se administró a 100 niños ketamina y gas halotano. Un mes después, no existía la menor diferencia de trastornos emocionales entre los dos grupos (Modvig & Nielson, 1977). Schorn & Whitwam (1980) concluyeron que era improbable que la ketamina produjera cambios en la personalidad o en el intelecto.

Estos estudios anestésicos son mucho más extensos y controlados que los estudios sobre los consumidores de ketamina con fines no médicos. Sin embargo, el paciente suele recibir una dosis anestésica completa, posiblemente con drogas de efecto modificador como diazepam, droperidol y propofol, con toda probabilidad no más de 20 veces. Las dosis subanestésicas pueden tener efectos diferentes que las dosis anestésicas completas y, paradójicamente, tienen más posibilidad

des de tener efectos negativos en la salud mental por las razones mencionadas con anterioridad. Las dosis subanestésicas producen hiperfuntalidad, muy parecida a la observada en la esquizofrenia con síntomas positivos como alucinaciones e ilusiones (Vollenweider y col., 1997a, b), más que un cerebro sereno, y puede producirse la activación de ciertos subsistemas liberadores de glutamato (Anand y col., 2000; Moghaddam y col., 1997), mientras que la dosis completa anestésica provoca un descenso en los niveles extracelulares de glutamato (Rozzo y col., 2000). Existen, así, ciertos límites al grado de tranquilidad que proporcionan estos estudios anestésicos cuando trasladamos nuestra atención al consumo psicodélico.

La ketamina en dosis subanestésicas se ha empleado para producir un modelo de esquizofrenia (Adler y col., 1999; Krystal y col., 1994; Lahti y col., 1995; Malhotra y col., 1997). Un trance de ketamina puede asemejarse a una esquizofrenia catatónica. Brazos y piernas pueden moverse con semi-determinación, mientras que la mente vive un drama interior. Algunas personas pueden sentarse repentinamente, decir una frase y volver a tumbarse. Los consumidores de ketamina pueden insistir en que esos "sucesos" internos suceden realmente y que la droga es una llave para entrar en otras esferas. La mayoría de los individuos no están locos, como tampoco suelen estarlo quienes consideran real su NDE. Sin embargo, la experimentación frecuente de esos otros estados del ser puede originar problemas, una vez de regreso en la realidad cotidiana, si las fronteras se vuelven imprecisas. Moore advirtió en repetidas ocasiones que "esa ilusión de grandeza tiene que ser vigilada", y al menos en un "viaje" se describió a sí misma como "leve pero certificadamente loca" (Moore & Alltounian, 1978).

En algunos tipos de esquizofrenia, parece haber un funcionamiento por debajo de lo normal de los sistemas del glutamato y un exceso de dopamina. Ello se debe probablemente a factores genéticos y anteriores al nacimiento (Tsai & Coyle, 2002). El resultado

neto puede ser similar al bloqueo de los receptores NMDA mientras se estimula la liberación de dopamina. Existen, asimismo, las acciones farmacológicas de ketamina. Las consecuencias de las dosis subanestésicas de ketamina se han considerado similares a los síntomas positivos (alucinaciones, ilusiones, trastornos de pensamiento), negativos y cognitivos (carencia de emociones, apatía, aislamiento, pensamiento concreto, ausencia de pensamiento, disminución de la memoria / atención/ concentración/ planificación/ finalización de las tareas) de la esquizofrenia (Adler y col., 1999; Krystal y col., 1994). En esos experimentos, los casos normales no oyen voces críticas como es típico en la esquizofrenia, y esos estudios tienden a emplear términos muy generales, tales como "desorganización conceptual" y "contenido inusual de pensamiento" (Krystal y col., 1994). Sin embargo, la ketamina se ha administrado a individuos con esquizofrenia y se ha advertido un empeoramiento específico y agudo de sus síntomas esquizofrénicos, fortaleciendo el modelo incluso a pesar de que los síntomas producidos por la ketamina en los controles resultaban claramente diferentes de los síntomas producidos por la ketamina en personas con esquizofrenia (Lahti y col., 1995; Malhotra y col., 1997). Viajar a través de túneles a gran velocidad hasta salir a la luz no es un rasgo reconocido de la esquizofrenia. A pesar de semejantes limitaciones, este modelo puede conducir a la larga a un tratamiento nuevo y mejor de la psicosis. La ketamina incrementa los síntomas de la esquizofrenia mientras una persona con este trastorno se encuentra bajo los efectos de esta droga, pero los síntomas no se ven aumentados una vez que la droga y sus metabolitos han desaparecido del cuerpo (Lahti y col., 2001; Malhotra y col., 1997). Por ese motivo, algunos anestesiólogos son de la opinión de que la ketamina puede ser empleada sin riesgo en la esquizofrenia (Ishihara, 1997). El cuadro se complica posteriormente, ya que algunos estudios muestran que ciertos tipos de receptores NMDA están menos activos de lo normal en la esquizofrenia (Greene, 2001) (hipótesis de la hiperfunción del

glutamato), mientras que algunas fibras liberadoras del glutamato sobreactúan (hipótesis de la hipofunción del glutamato) -un cuadro que se ajusta mucho mejor al producido por la dosis subanestésica de ketamina- produciendo un exceso de dopamina como efecto secundario. Ello ha conducido al término "desregularización del glutamato" que se antepone a hiperfunción o hipofunción del glutamato. La desregularización del glutamato es probablemente un modo mejor de describir las complejidades que llevan a producir NDE. Los agonistas del glutamato han resultado decepcionantes como agentes antipsicóticos, mientras que la lamotrigina, un inhibidor liberador del exceso de glutamato, puede causar una mejoría espectacular en los pacientes resistentes al tratamiento con clozapina, así como atenuar los efectos neuropsiquiátricos de la ketamina en voluntarios sanos (Durstun & Deakin, 2001). Los efectos de la ketamina en la sangre fluyen en el hipocampo, donde se encuentra la mayor densidad de receptores NMDA NR1 en los seres humanos (Jansen y col., 1989), y se asemejan a los cambios observados en la esquizofrenia, indicando probablemente una hipofunción de esos puntos (Medoff y col., 2001). Existe alguna evidencia que vincula una infección viral materna con la esquizofrenia. Curiosamente, las crías de ratas infectadas son mucho más sensibles a la ketamina (Shi y col., 2003).

Una verdadera psicosis provocada por drogas es aquella que no puede explicarse con ninguna otra condición subyacente, y que persiste una vez que la orina está limpia de metabolitos de la droga (Poole & Brabbins, 1996). En algunos individuos que consumen diariamente y de forma abusiva, la norketamina y la dehidronorketamina pueden tardar varios días en desaparecer del cuerpo. Es peligroso concluir que existe una psicosis provocada por drogas (bien diferenciada de una intoxicación) sin los resultados de un análisis de orina. Lilly no tardó en convertirse en un no-psicótico después de haberle cortado el suministro de su droga, y nunca estuvo mucho tiempo en el hospital excepto cuando

sufría heridas físicas graves (Lilly, 1978). Una "intoxicación de ketamina" puede describir mejor algunos de sus episodios que una "psicosis provocada por las drogas". Esto último sólo se produciría si volviera a exponerse a la droga, en ningún otro caso, y tendría una trayectoria y un resultado diferente de la esquizofrenia, trastornos bipolares (maníaco-depresivos) y estados afines (Poole & Brabbins, 1996). Algunos dudan que una droga pueda producir semejante estado. El famoso informe de Connell sobre la psicosis anfetamínica llegó a la conclusión de que eso sólo podía ocurrir en los casos de intoxicación, y de que desaparecía en cuanto la orina quedaba limpia de metabolitos, un proceso que, según las personas, podía durar hasta una semana (Connell, 1958). Cuando la psicosis anfetamínica persiste, un seguimiento del individuo a largo plazo acaba confirmando una esquizofrenia, un trastorno bipolar o algún estado afín. El caso más fehaciente de psicosis provocada por drogas es la alucinosis alcohólica, lo que no es de extrañar, ya que el alcohol es una de las poquísimas drogas que causan importantes lesiones cerebrales de las que cualquiera puede percatarse. Como el alcohol es un bloqueador del receptor NMDA (Krystal y col., 1998; Yang, 1996), eso se ajusta a la hipótesis de desregularización del glutamato de la psicosis.

Hemos analizado la cognición y la psicopatología en consumidores crónicos de ketamina (Darracot-Cancovic y col., 2003). Se compararon tres grupos: 30 consumidores crónicos de ketamina, 30 consumidores crónicos de cannabis (puesto que los consumidores de ketamina eran también consumidores crónicos de cannabis, era necesario controlar esta variable) y 30 no-consumidores. Se pidió a los consumidores de ketamina que dejaran de tomar esta droga siete días antes del análisis, ya que los metabolitos activos persisten durante varios días después del consumo. Desgraciadamente, el estudio no contaba con suficientes fondos para analizar las drogas en orina, lo que supone un fallo significativo. Los resultados mostraron que los consumidores crónicos de ketamina teni-

an importantes déficits en atención y memoria semántica a largo plazo, y elevados niveles de esquizotipia, en comparación con los otros dos grupos. Se trataba de un estudio retrospectivo limitado por la falta de certeza de que los consumidores hubieran dejado de tomar la droga, como se les había pedido. El grupo de la ketamina empezó a consumir dicha droga a una edad comparativamente más temprana que los individuos que se habían decantado por el cannabis. Consumían más alcohol, anfetaminas y éxtasis que el grupo del cannabis y el grupo de control juntos, y es posible que esto también contribuyera a las diferencias entre grupos del funcionamiento cognitivo, puesto que esas drogas (especialmente el alcohol) pueden afectar, asimismo, al funcionamiento cognitivo. Esos resultados indican que los individuos que llevan mucho tiempo consumiendo dosis elevadas de ketamina tienen más probabilidades de haber sido policonsumidores y de haber experimentado con drogas a edades más tempranas que el grupo paritario, y que esa población puede tener puntuaciones más bajas en los tests de memoria, niveles más elevados de rasgos de esquizotipia y de dolencias somáticas, depresión y ansiedad, cuando se compara con el grupo de individuos que llevan mucho tiempo consumiendo casi diariamente cannabis y con los controles de no consumo de drogas. El 20% afirmó tomar hasta un gramo por "línea" durante los períodos de máximo consumo.

El consumo mayor de alcohol del grupo de la ketamina puede deberse en parte al hecho de que emplearan el alcohol como sustituto de la ketamina, ya que el alcohol es en sí mismo un bloqueador del receptor NMDA no competitivo. Las propiedades similares al alcohol de la ketamina han sido expresamente analizadas en los seres humanos (Krystal y col., 1998). De igual modo, el consumo mayor de estimulantes en el grupo de la ketamina puede estar en parte relacionado con la observación de que las dosis subanestésicas de ketamina y los estimulantes pueden ser sustitutivos los unos de los otros (Uchihashi y col., 1993). Se ha observado que los estimu-

lantes como la cocaína y las anfetaminas aumentan la sensibilidad a las psicosis agudas cuando su uso es repetido, y que existe la posibilidad de que ésto sea también cierto para la ketamina, dados los efectos en común con el sistema dopaminérgico (por ejemplo, Sato, 1992).

Hay varias explicaciones plausibles para estas diferencias entre grupos. Se trata de un estudio retrospectivo y, por ese motivo, no puede excluirse la posibilidad de que las diferencias en el funcionamiento cognitivo existieran previamente. Las probabilidades de que ésto fuera así se ven reducidas porque el grupo de consumidores de ketamina y el grupo de consumidores de cannabis tenían un nivel educativo equiparable y pertenecían al mismo ambiente social, hasta el punto de que el último grupo tenía algunas personas que habían probado la ketamina años antes, pero que no habían seguido consumiéndola. Existe también cierta evidencia de que los individuos que poseen mayor capacidad cognitiva tienen más probabilidades de experimentar los efectos psicodélicos buscados por los consumidores de ketamina con fines no médicos (Currie & Currie, 1984; Krupitsky & Grinenko, 1997), y, por ese motivo, tienen más posibilidades de convertirse en consumidores crónicos. Sólo una minoría de personas a las que se administra ketamina sufren esos efectos (Heijja & Galloon, 1975; Parke-Davis, 1999) como algo distinto de la anestesia disociativa universalmente experimentada, de la que muchos no tendrán recuerdos. La capacidad para experimentar efectos psicodélicos reforzados con la ketamina puede deberse a ciertas diferencias relacionadas con los receptores NMDA, y esos receptores, así como el sistema del glutamato en general, desempeñan un papel crucial en la inteligencia, la atención y la memoria (Cotman y col., 1988; Jansen y col., 1989). Los estudios de casos de adicción a la ketamina, publicados tanto en literatura especializada como no especializada, se han centrado normalmente en individuos con capacidades cognitivas por encima de la media (por ejemplo, Ahmed & Petchkovsky, 1980; Jansen, 1990; Jansen &

Darracot-Cancovic, 2001; Hurt & Ritchie, 1994; Kamaya & Krishna, 1987; Lilly, 1978; Moore & Alltounian, 1978; Moore & Boswick, 1999; Soyka y col., 1993). Sin embargo, esos estudios pueden simplemente reflejar la mayor disponibilidad de la droga de los profesionales médicos y sus colegas, que ocupan un lugar primordial entre estos casos. Un mayor consumo entre la población general puede borrar este vínculo aparente entre la adicción a la ketamina y las capacidades cognitivas por encima de la media. La hipótesis de la mayor disponibilidad no explica las observaciones de Currie & Currie (1984), derivadas del uso de la ketamina como anestésico en los países desarrollados. Currie y Currie descubrieron que existía un potente vínculo entre la capacidad de leer y escribir y la experiencia de fenómenos emergentes con la ketamina. En estudios que emplean la terapia psicodélica con ketamina para tratar la adicción al alcohol, Krupitsky y Grinenko (1997) observaron un vínculo entre mayor inteligencia y experiencias psicodélicas con la droga. Un funcionamiento cognitivo pre-mórbido menor en el grupo de consumidores de ketamina aquí estudiado se opone directamente a estas observaciones. Los estudios anestésicos han encontrado, asimismo, que algunos tipos de personalidad tienen más propensión que otros a experimentar efectos psicodélicos tras el consumo de ketamina (Khorramzede & Lofty, 1976; Obiaya y col., 1981).

Es posible que se produzcan cambios en la densidad y respuesta del receptor. En los ratones, la administración crónica de ketamina regula a la alza (*up regulate*) los receptores colinérgicos de tipo muscarínicos (Morita y col., 1995), relacionados con la memoria. Los receptores NMDA en neuronas corticales cultivadas también se regulan a la alza (*up regulate*) tras una exposición a antagonistas (Williams y col., 1992), y se sabe que la administración crónica de ketamina provoca la aparición de cambios en los componentes presinápticos de las neuronas dopaminérgicas con efectos de retroalimentación en los sistemas del glutamato (Irifune y col., 1991). Existen probabilidades de que se produzcan

cambios en el nivel de la señal intracelular y de expresión del gen, tal como ocurre tras la administración de cocaína (Hope, 1998; Nishimura & Sato, 1999). Dichos cambios pueden implicar tolerancia y mayor susceptibilidad a la psicosis tras un consumo prolongado de estimulantes (Hiroi y col., 1997). Se desconocen las implicaciones que puedan tener estos estudios en animales, en seres humanos que lleven largo tiempo consumiendo elevadas dosis de ketamina.

De igual modo que es posible que las diferencias en el funcionamiento cognitivo existieran con antelación, no puede descartarse que los consumidores crónicos de ketamina obtuvieran una puntuación más alta en las medidas de esquizotipia que los consumidores de cannabis antes de haber tomado ketamina por primera vez.

EFFECTOS FÍSICOS DE LA KETAMINA

En dosis subanestésicas, la ketamina puede actuar más como un estimulante que como un sedante y, por regla general, aumenta el ritmo del corazón (Tweed y col., 1972). El movimiento se estimula marcadamente en los animales con dosis bajas después de recobrase del trance (Irifune y col., 1991). Las muertes ocasionadas por una sobredosis pura de ketamina (en ausencia de otras drogas como el alcohol, en ausencia problemas médicos y quirúrgicos graves, y en ausencia de reacciones idiosincráticas no relacionadas con la dosis) son excepcionalmente raras. De los 87 fallecimientos vinculados a la ketamina en la ciudad de Nueva York, ninguno de ellos se debió únicamente al consumo de esa droga (Gill & Stajic, 2000). Parke-Davis ha señalado la existencia de casos de inyecciones accidentales con dosis diez veces superiores a las requeridas por la cirugía, sin consecuencias evidentes ni duraderas (Parke-Davis, 1999-2000). De las dos muertes conocidas causadas por una aparente sobredosis de ketamina, una de ellas fue descrita como un homicidio deliberado con

fines homosexuales (Licata y col., 1994) y la otra fue una mujer de 49 años ("Ariel"), propietaria de una sociedad New Age, que había tomado diariamente ketamina durante siete meses. Estaba convencida de ser amada por un ángel que le enviaba mensajes "desde el otro lado" (por ejemplo, dando a las nubes forma de corazón). Un día se puso sus mejores galas y tomó una elevada sobredosis de ketamina, a fin de poder "reunirse con su amado ángel". En la autopsia pesaba 38 kg y tenía un mínimo de 600 mg de ketamina por litro de sangre (Jansen, 2001a). También padecía anorexia, de modo que no se trataba únicamente de una sobredosis de ketamina, pues tenía una afección médica en forma de anorexia nerviosa que pudo contribuir a su muerte. La anorexia tiene una mortalidad del 10-15%, que se incrementa en los grupos de más edad. Una persona de 49 años con anorexia grave no tiene unas perspectivas demasiado favorables, con independencia de la ketamina.

El término de sobredosis es muy relativo. Un buen "atacón" de ketamina para bailar sería una dosis muy insuficiente para realizar una operación quirúrgica. Algunas personas describen cualquier consumo de droga psicodélica como una sobredosis, ya que el estado mental abandona los límites habituales de lo normal. Los individuos que toman ketamina en clubs y discotecas y son incapaces de seguir andando, suelen describirse como individuos que han sufrido un colapso y son víctimas de una sobredosis. A veces los demás se apresuran a llevarlos al servicio de urgencias de un hospital, al mismo tiempo que a otros pacientes de ese mismo hospital se les administra una dosis diez veces mayor como anestesia. Para decidir lo que es una sobredosis, necesitamos considerar con qué finalidad se emplea la ketamina, el lugar, la vía (boca, nariz, vena, músculo), el consumidor (edad, peso, sexo, tolerancia, salud), otras drogas consumidas y demás factores. La cantidad máxima que se utiliza en medicina es de unos 13 mg/kg en una inyección intramuscular (i.m.) (Parke-Davis, 1999-2000).

Las dosis psicodélicas de ketamina rara vez sobrepasan los 2 mg/kg i.m.

A pesar de la importancia dada a la sobredosis en la literatura de las agencias antidroga, los principales peligros derivados del consumo de ketamina con fines no médicos surgen del entorno físico, ya que esta droga puede dejar al consumidor en un estado de indefensión y/o confusión (Jansen, 1993). La dificultad para mantener el equilibrio, el aturdimiento, la debilidad muscular y la disminución de la visión han sido la causa de numerosos accidentes que en ocasiones han resultado mortales. La analgesia ha producido severas quemaduras, y estar tumbado ha causado la compresión del nervio cubital en el brazo donde se apoyaba el cuerpo (Jansen, 2001a). Otros riesgos del entorno físico son ahogarse, morir a causa de una hipotermia por acostarse al aire libre en invierno, accidentes de tráfico, convertirse en la víctima de un crimen (por ejemplo, "violación bajo el efecto de los sedantes"). Una persona murió después de consumir ketamina mientras se colgaba a sí misma en busca de estimulación autoerótica (Beitmeier y col., 2002).

D.M. Turner, autor de *The Essential Guide to Psychodelics*, murió ahogado en una bañera, con una botella de ketamina al lado, en 1977, a los 34 años. Al parecer, sufrió un colapso dentro del agua, ignorando sus propios consejos para minimizar los daños de la droga, que incluían no inyectarse cuando se realizaban actividades como bañarse solo (Turner, 1994). Esta muerte accidental sirve para ilustrar el peligro que supone convertirse en un ser indefenso fuera de una cama.

Los efectos físicos más preocupantes en un contexto no médico de consumo incluyen la dificultad para andar y mantener el equilibrio, que se traduce en caídas, atontamiento, hablar arrastrando las palabras, mareos, problemas visuales, vértigo, náuseas y vómitos, dolor de cabeza, sudoración, espasmos musculares, contracciones nerviosas, sacudidas repentinas y temblores (Hefez & Lanyi, 1972; Jansen, 2001a). Existe el riesgo de que una rápida inyección intravenosa pueda suprimir la respiración por un breve período de tiempo

(Smith & Santer, 1993; Zsigmond, 1976), aunque la ketamina no suele suprimir la respiración cuando es inyectada por vía i.m. en un adulto, y la capacidad de tragar y los reflejos de las vías respiratorias están, por lo general, salvaguardados (Parke-Davis, 1999-2000). Los problemas de las vías respiratorias se han producido con dosis quirúrgicas en muy raras ocasiones (Taylor & Towney, 1971). Existen poquísimos casos de niños que no hayan podido respirar durante un minuto o más después de una dosis quirúrgica i.m. (Smith & Santer, 1993; Green y col., 1998). En forma de polvo puede dañar las paredes nasales mientras que inyectado conlleva un riesgo de infección. Existe el riesgo de aspirar el vómito mientras uno se halla inconsciente.

Algunos consumidores con fines no médicos han hablado de dolores abdominales fuertes después de dosis elevadas, y consumo diario (Jansen, 2001a). Esos dolores tienden a aparecer una vez superada una intoxicación aguda. En la actualidad, el mecanismo implicado en esos dolores es bastante misterioso, ya que para los pacientes con fuertes traumas en la cabeza que necesitan una sedación profunda, la ketamina es considerada una droga analgésica específica porque no causa trastornos de motilidad gastrointestinal (Zielman & Grote, 1995). Es posible que esos dolores sean una manifestación del síndrome del colon irritable, es decir un síntoma funcional, desencadenado por los cambios psicológicos anteriormente mencionados.

Pueden darse trastornos del movimiento. Un consumidor experimentado de ketamina de 20 años se puso una inyección i.v. Diez horas después llegó al hospital con la lengua fuera de la boca, rígida y señalando a la izquierda, y con el cuello hacia atrás y torcido hacia la izquierda a causa de un espasmo muscular (dystonia). Era incapaz de hablar, pero podía escribir. Se le administró difenhidramina y a los tres minutos estaba en perfecto estado (Felser & Orban, 1982).

Existen muy pocos informes sobre la ketamina como causante de ataques de epilepsia (Thompson, 1972) y ataques de inmovilidad (Sybert & Kyff, 1983). Los "ataques" señala-

dos pueden haber sido una interpretación errónea de otros efectos de la ketamina: transe súbito, movimientos anormales o colapso, desorientación y nerviosismo (Kugler & Dönnicke, 1994). Existe una vieja controversia sobre si la ketamina es pro o anticonvulsiva. Es posible que sea las dos cosas.

Cuando una persona se halla bajo los efectos de la ketamina, puede tener una visión borrosa o doble, ser incapaz de fijar la mirada y posiblemente, en algunos casos, tener una presión ocular más elevada (Antal y col., 1978). Los escasos efectos secundarios incluyen problemas en la esclera y la conjuntiva, y una hinchazón alrededor de los ojos. Se observaron anomalías en otras partes del ojo en algunos animales que servían de modelo, pero luego se descubrió que la responsable de algunos de los cambios tóxicos era otra droga, llamada xilazina, que se les había administrado al mismo tiempo (Calderone y col., 1986). El nistagmo es muy útil para saber que una persona que llega al servicio de urgencias con problemas por haber consumido una droga ha podido tomar ketamina.

La mayoría de los estudios afirman que no se reduce la inmunidad después de consumir ketamina, pero el asunto no ha quedado zanjado por completo y siguen apareciendo informes contradictorios (por ejemplo, Krumholz y col., 1995; Nishina y col., 1998). Existen muy pocos casos en los que se haya vinculado la ketamina con un fuerte aumento de la temperatura corporal (Zsigmond, 1971) pero también es un tema controvertido (Dershwitz y col., 1989). Este efecto fue frecuentemente descrito en un estudio sobre consumidores recreacionales vía intranasal en Sydney (Dillon, Copeland & Jansen, 2003). En muy pocos casos han disminuido las pulsaciones del corazón (en vez de aumentar) y se han producido problemas con el ritmo cardíaco (White & Ryan, 1996). Existe un pequeño aumento de la presión sanguínea (después de la inyección i.v.) que se normaliza a los 20 minutos, pero no hay evidencia de que ocasione la menor lesión. Las dosis más elevadas no aumentan dicha presión. La gente con

tensión alta no corre mayor peligro de que ésta aumente tras el consumo de ketamina. Se han producido muy pocos casos de aumentos drásticos no relacionados con las dosis, así como de baja presión sanguínea (Tomlinson, 1994).

La importancia de la literatura sobre la PCP para los estudios de la ketamina es muy controvertida, y esta literatura no debería ser citada en exceso cuando se habla de la ketamina, en vez de la PCP. El PCP tiene una acción mucho más prolongada que la ketamina, así como mayores afinidades con el receptor NMDA, es significativamente más tóxica, se ha dejado de emplear en medicina y tiene muchas más posibilidades que la ketamina de causar cambios tóxicos en las células cerebrales de las ratas (Olney y col., 1989, 1991).

ADICCIÓN A LA KETAMINA

El modelo general se asemeja bastante a la adicción a la cocaína: deseo incontrolable de tomar la droga, elevada tolerancia, tendencia a consumir de forma abusiva, pero no evidencia de síndrome fisiológico de abstinencia.

Las drogas psicodélicas como el LSD y la psilocibina son con frecuencia demasiado agotadoras en el plano emocional, exigen mucho y resultan potencialmente desagradables para ser consumidas con frecuencia. Algunas personas, sin embargo, consideran que la ketamina es más fácil de tomar de forma repetida, ya que a veces crea un estado de "enorme indiferencia" (Lilly, 1978). Con el consumo repetido durante un período prolongado de tiempo, los efectos de la ketamina son cada vez más parecidos a ciertos aspectos de la cocaína, el opio, el cannabis y el alcohol, y se convierten en mucho menos psicodélicos a medida que se desarrolla una clara tolerancia a los efectos psicodélicos, al tiempo que aparece una hipersensibilidad a algunos de los efectos estimulantes (como ocurre con la cocaína y las anfetaminas). La

tolerancia se desarrolla rápidamente y puede llegar a ser muy elevada, y se reduce la capacidad para recordar la experiencia, una tarea difícil incluso bajo las condiciones más favorables. Muchos consumidores se detendrán al llegar a este punto, al ser cada vez menor la recompensa, pero una minoría seguirá consumiendo de forma compulsiva, buscando los placeres más básicos que la droga pueda aún proporcionarle: estímulo como la cocaína, serenidad como el opio (entre los efectos hay muchos que son contrarios), imágenes como el cannabis, embriaguez como el alcohol, y un alivio potencial de la ansiedad, depresión y ansiedad mental (aunque la ketamina también puede desencadenar ataques de pánico).

Apenas existe evidencia de un síndrome físico de abstinencia. Parece ser una necesidad únicamente mental. Los consumidores más adictos describen una gran variedad de síntomas en los días que siguen a un consumo abusivo, pero su naturaleza exacta y sus causas están poco claras en la actualidad. Algunas personas afirman sentirse desasosegadas y nerviosas durante varios días, no poder concentrar la atención por mucho tiempo, tener problemas de memoria (especialmente para recordar los nombres) y un humor eufórico que también puede convertirse en irritabilidad (Jansen, 2001a). Estos síntomas pueden deberse a los metabolitos, que a veces persisten durante varios días, más que a la falta de ketamina, tal como presupone el término "síndrome de abstinencia". Es posible que muchos consumidores perciban algunos síntomas específicos porque siguen tomando otras drogas (por ejemplo, cannabis (especialmente), alcohol y benzodiazepinas) que tienen un efecto moderador. No existe la menor evidencia todavía de un síndrome físico de desbordamiento noradrenérgico parecido al síndrome de abstinencia de los opiáceos o del alcohol. Las ratas que se inyectan dosis elevadas de ketamina durante períodos prolongados de tiempo presentan ondas cerebrales similares a las descritas en la epilepsia hasta cinco días después de dejar de tomar la droga (Manohar y col., 1972),

pero existen importantes diferencias entre los efectos de la ketamina en los cerebros de las ratas y de los seres humanos, tal como se ha afirmado anteriormente. Las ratas no sufrieron verdaderos ataques.

Yo diría que más de la mitad de los individuos que han probado y a los que ha gustado la ketamina han caído en la trampa de su consumo repetido... en la mayoría de los casos, este síndrome de algún modo desestructura, desorganiza e incluso amenaza sus vidas... (Sputz, 1989, High Times).

En la actualidad, no tenemos datos estadísticamente válidos que nos permitan saber a cuánta gente de la que prueba la ketamina le gusta esta droga, o cuál sería su comportamiento si se les suministrara de forma ilimitada. Sin embargo, no existe material suficiente para concluir que la ketamina tiene más probabilidades de ser asociada con episodios de consumo compulsivo que otras drogas psicodélicas. D.M. Turner escribió lo siguiente sobre la ketamina:

Una importante preocupación en relación con el consumo seguro de la ketamina es su elevado potencial de crear adicción psicológica. Un porcentaje bastante elevado de aquellos que prueben la ketamina, la consumirán sin descanso hasta que agoten todos sus suministros. He visto este fenómeno en amigos que conozco desde hace muchos años, que consumen normalmente drogas psicodélicas y jamás han tenido problemas para controlarse... Entre mis conocidos, muy pocos de los que toman ketamina pueden consumirla de un modo equilibrado si tienen acceso a ella... los efectos negativos de la ketamina en mi vida: disminución de la ambición; disminución de los miedos que resultan saludables en un hombre, por ejemplo, el miedo a la muerte; renuencia a enfrentarme directamente a mis miedos o a tareas y a situaciones difíciles. El consumo frecuente de ketamina puede resultar muy atrayente como escape, ya que permite alcanzar fácilmente un estado de gran felici-

dad, de increíble ausencia de miedos y de conciencia incorpórea... (Turner, 1994).

Los casos que hablan de adicción a la ketamina en la literatura especializada describen, por lo general, médicos, empleados de hospitales y de centros veterinarios, o personas que trabajan en campos afines y que tienen un acceso relativamente fácil a la droga y al material para inyectarse (Ahmed & Petchkovsky, 1980; Kamaya & Krishna, 1987; Jansen, 1990; Hurt & Ritchie, 1994; Soyka y col., 1993).

Tolerancia

Los animales se inyectan repetidamente ketamina si tienen libre acceso a ella y resulta evidente su tolerancia y su dependencia conductual (Beardsley & Balster, 1968; Mc Carthy & Harrigan, 1976; Moretón y col., 1977; Lu y col., 1992). La tolerancia también aparece rápidamente en los seres humanos, según los estudios anestésicos (Cumming, 1976; MacLennan, 1982). En un caso, la necesidad de un niño ha llegado a aumentar en un 250% al llegar al tratamiento nº 13 (Byer & Gould, 1981). La tolerancia a la ketamina puede desarrollarse después de una única dosis prolongada (Cumming, 1976; Meliska & Trevort, 1978).

Un consumidor abusivo de ketamina puede tener con el tiempo muy pocos recuerdos de la experiencia. El aumento de la dosis sólo prolonga el período del "apagón". La tolerancia puede ser muy alta, y existen indicios anecdóticos de que un descanso de varios años no anula esa tolerancia (Jansen, 2001a). Parte de la explicación puede ser la persistencia de los cambios cerebrales, pero este tipo de tolerancia puede también implicar una defensa psicológica. El consumidor con problemas puede desengancharse de la vida exterior lanzando un ataque prolongado contra el "ego", que con frecuencia puede no desear experimentar una "muerte del ego" inducida por la ketamina. Unas partes de la mente pueden, así, decidir no "visitar de nuevo ese lugar", obediendo su instinto de supervivencia. Los mecanismos de autode-

fensa del inconsciente pueden con el tiempo privar a los comportamientos peligrosos de sus aspectos más atractivos, cuando se abusa de ellos. Es probable que sea un proceso incompleto, ya que fuerzas opuestas tiran en diferentes direcciones. Los consumidores New Age pueden considerar que los efectos de la ketamina similares a los de la cocaína/opio/cannabis/alcohol que experimentan son algo decepcionante en comparación con las vivencias espirituales que tenían al principio. Al llegar a este punto, algunos dejarán de consumir ketamina sin dificultad. Sin embargo, estos efectos no psicodélicos se convertirán en la mejor recompensa para otros consumidores, que seguirán tomando dicha droga. Existe, asimismo, una base física para la tolerancia, que incluye cambios en los receptores, células, y un aumento de la utilización hepática (Maneta, 1976; Elliott y col., 1995; Morita y col., 1995). Algunas partes del sistema dopaminérgico pueden mostrar cambios duraderos después de un consumo prolongado de estimulantes. Al igual que esos estimulantes, la ketamina puede causar un importante aumento de la dopamina libre en los centros de placer del cerebro, así como en otros lugares (Koek, 1989; Irifune y col., 1991, 1997), y parece razonable decir que el sistema dopaminérgico desarrollaría una adaptación al consumo de ketamina similar en muchos aspectos a los cambios adaptativos observados después del consumo crónico de cocaína y anfetaminas. No obstante, el conocimiento actual de los cambios orgánicos es demasiado pequeño, y probablemente sea un error ignorar la psicología de la tolerancia.

Factores psicológicos en la adicción a la ketamina

Las experiencias con ketamina pueden posibilitar una mayor trascendencia de la realidad de consenso social, ya que la conciencia parece viajar fuera del cuerpo, de la habitación, de la casa, de la ciudad, del planeta y del universo. La adicción a la ketamina puede a veces surgir del deseo de convertir esas "vacaciones" en un estilo de vida. Paradójica-

mente, esta forma de escape puede también reflejar un deseo de confinamiento, una vuelta al útero materno. Algunos consumos compulsivos de ketamina pueden ser la consecuencia de algún trauma de nacimiento sin resolver del tipo señalado por Grof (1988), que busca continuamente repetir el proceso del nacimiento de confinamiento y escape en un intento por conseguir resolución. Esta búsqueda tanto del confinamiento como del escape refleja la ambivalencia que suele ir ligada a muchas formas de drogodependencia.

Se ha dicho que algunas adicciones nacen de una falta de sustento espiritual, y son un intento maladaptativo de volver a conectar con aspectos espirituales del ser (James, 1902). La espiritualidad es un componente importante de los doce pasos de acercamiento para tratar la adicción. Por ese motivo, resulta interesante destacar que más que por hambre espiritual, algunas personas se ha visto empujadas a la adicción a la ketamina por su fuerte implicación en asuntos de carácter espiritual. Por ejemplo, en el caso de Moore existía previamente una intensa relación con "los mundos espirituales y el ser más elevado". Ella había escrito libros con títulos como, por ejemplo, *Astrology: The Divine Science* y *Reincarnation: Key to Immortality*. "La sacerdotisa de la Diosa Ketamina", como se describía a sí misma, pensaba que la ketamina la ponía en contacto con su "ser más elevado" y, cuando murió, era adicta a esta droga. Por el contrario, la terapia psicodélica con ketamina se ha empleado para tratar a más de 1000 personas adictas al alcohol y a un número cada vez mayor de adictos a la heroína, mediante la invocación a veces del "ser más elevado" para impedir la muerte por adicción a estas dos drogas (Kupritsky & Grinenko, 1997; Kupritsky y col., 2002). Las infusiones de ketamina se han utilizado, asimismo, para reducir la compulsión en los trastornos de alimentación en la Universidad de Cambridge en el Reino Unido (Mills y col., 1998).

Una ampliación del concepto de drogodependencia como búsqueda espiritual es la

observación de que algunos consumos compulsivos de ketamina tienen su origen en una búsqueda inconsciente de algunas partes reprimidas y ocultas del ser. La muerte de Ariel que hemos descrito antes, una mujer de edad muy parecida a Moore, es un ejemplo de esto. Antes de consumir ketamina, había viajado a la India con su marido y los dos habían emprendido un camino espiritual que implicaba la castidad dentro del matrimonio. Vivieron así durante tres años, hasta que decidieron divorciarse. Ariel empezó poco después a consumir diariamente ketamina, y lo hizo durante siete meses, en los que además perdió mucho peso (siendo ya una mujer delgada). Llegó a creer que un ángel llamado Gabriel la amaba "desde el otro lado". Gabriel podía ser interpretado como una expresión de esa parte de la psique que los analistas Junguianos habrían llamado "interior masculino" o animus. Las acciones de Ariel hablan de una persona que está teniendo su principal relación con una parte proyectada de sí misma, en lugar de con otro ser de la vida real.

Más que estar escondidas, negadas, reprimidas o proyectadas, ciertas partes de la mente pueden también competir activamente con otras partes de la psique, ocasionando la desintegración parcial del ser. La integración necesaria para que cicatricen las heridas puede exigir en primer lugar una disolución de las fronteras, y el camino para disolver esas fronteras puede implicar el consumo de drogas, aunque este trabajo también puede hacerse empleando terapias convencionales. Los temas de integración y desintegración de la personalidad son algo muy corriente en las experiencias con ketamina (Moore & Alltounian, 1978).

Disponibilidad

Cuánto más fácil es el acceso a la ketamina, más probabilidades tienen los consumidores de desarrollar una adicción. Hasta hace muy poco, éstos trabajaban, por lo general, en los servicios de anestesiología, pediatría, obstetricia, cirugía y urgencias de los hospita-

les; eran empleados de clínicas veterinarias y de laboratorios; promotores de clubs y discotecas; individuos que compraban ketamina en la India o en Méjico; traficantes de drogas; y disc-jockeys. Sin embargo, cuando traficar con ketamina se convirtió en algo mucho más rentable, después de que en Estados Unidos se convirtiera en una droga ilegal, la implicación mayor de los traficantes en el suministro de ketamina empezó a cambiar el perfil de los grupos de riesgo, que se convirtió en el más típico de asistentes a clubs, discotecas y fiestas.

Factores genéticos

Otro factor de riesgo para el consumo problemático de ketamina es una historia familiar de drogodependencias. Ello es debido tanto al aprendizaje de los modelos de los padres (sobre el consumo de sustancias para controlar sentimientos difíciles y trastornos automeedicados) como a los genes compartidos. Es muy probable que existan diferencias genéticas, neuroquímicas y de personalidad entre los que se sienten inclinados a probar la ketamina, los que les gusta, los que la odian y los que apenas se ven afectados por ella.

Las personas que se sienten muy empujadas a tomar ketamina de forma repetida pueden haber heredado un funcionamiento por debajo de lo normal del sistema dopaminérgico del placer. Eso aumenta las probabilidades de padecer depresión, ansiedad, miedo a la inmovilidad y al compromiso, y un sentido de insatisfacción que rara vez puede apaciguarse. La consecuencia puede ser verse empujado a buscar un nivel más alto de novedad y estímulo. La búsqueda de nuevas sensaciones, anhedonia e impulsividad se han vinculado a una mayor predisposición a la dependencia (Sarramon y col., 1999), mientras que el policonsumo se vincula con niveles más altos de síntomas psiquiátricos (Marsden y col., 2000).

Aspectos comunes con otras drogas

Los aspectos comunes entre la ketamina y otras drogas se resumen en los distintos nombres populares de esta sustancia:

- *L.A. Coke*: en las dosis psicodélicas de ketamina, el ritmo del corazón y de la respiración suelen aumentar (Tweed y col., 1972). En los modelos animales, el mismo nivel de dosis de ketamina tiene cada vez más probabilidades de tener un efecto estimulante, y menos probabilidades de producir un trance después de múltiples inyecciones (Uchihashi y col., 1993). Las dosis bajas provocan que la dopamina se "acelere" en los centros de placer del cerebro, y con el tiempo se producen cambios en el sistema dopaminérgico (Irifune, 1991; Koek, 1989). La noradrenalina también se ve implicada (Zsigmond & Kelsch, 1974; Taube y col., 1975). Los efectos estimulantes que siguen al trance incluyen locuacidad, un sentido exagerado de la confianza, y una necesidad menor de dormir. Las experiencias que implican "el paso a través de túneles a gran velocidad" o "ir atado con correas dentro de un misil marino alejándose cada vez más rápido de la plataforma de lanzamiento" vienen a sumarse a la impresión de que la ketamina puede ser un potente estimulante.

El sistema del placer "alterado" puede desarrollar un fuerte impulso de estimularse a sí mismo con cantidades mayores de dopamina, necesitando dosis más elevadas y frecuentes de drogas u otros comportamientos productores de placer. Tras un período de recuperación después de un consumo abusivo, puede volver el deseo compulsivo de tomar la droga. Hay un elevado porcentaje de recaídas después de períodos secos de menos de 6 meses. La visión de una jeringuilla, escuchar una música asociada con el consumo de ketamina, o encontrarse con otros consumidores pueden bastar para desencadenar el deseo compulsivo de la droga. Entonces empieza un nuevo ciclo de consumo, o la persona sigue limpia de ketamina y entra en el largo período de recuperación (alrededor de dos años) durante el que la necesidad de consumir va desapareciendo

poco a poco. Los impulsos que antes desencadenaban el deseo compulsivo de tomar la droga pierden su poder si se les opone resistencia, y finalmente se extinguen.

- *Heroína psicodélica*: La ketamina tiene efectos tanto directos como indirectos en los receptores opioides (Smith, 1980; Winters, 1988; Hirota y col., 1999). A pesar de generar una rápida tolerancia para sí misma, la ketamina puede bloquear el desarrollo de la tolerancia y de la adicción física a muchas otras drogas, incluida la heroína, el alcohol, los barbitúricos y las benzodiazepinas (diazepam, temazepam, etc...) (Khanna y col., 1997a,b; 1998). La ketamina también puede suprimir el síndrome de abstinencia en los adictos a la heroína (Shimoyama, 1996). La ketamina oral administrada con morfina impide el desarrollo de la tolerancia a la morfina, de tal modo que esta combinación se utiliza a veces en las clínicas donde tratan dolores crónicos (Herman y col., 1995). Esta prevención del aprendizaje no sirve para drogas que actúan en los receptores opioides kappa (Elliott, 1995), lo que resulta interesante, pues se ha dicho que esos receptores juegan un importante papel en los efectos psicodélicos de la ketamina (Pfeiffer y col., 1986). Así, pues, la tolerancia en los receptores kappa podría contribuir a la pérdida de los efectos psicodélicos (la morfina actúa principalmente en los receptores mu).

- *Alcohol psicodélico*:

Al igual que la ketamina, el alcohol es también un bloqueador indirecto del receptor NMDA (Yang y col., 1996) y, por ese motivo, no es de sorprender que la ketamina tenga muchos efectos similares al alcohol (Krystal y col., 1998).

- *Cannabis psicodélico*:

La ketamina puede influenciar indirectamente en los receptores del cannabis (ésto puede extrapolarse, por ejemplo, de Stella y col., 1997; y de Richardson y col., 1998). Algunos efectos de la ketamina son similares a los del cannabis. Por ejemplo, la mayoría de los estimulantes quitan el hambre, pero la ketamina puede tener el efecto contrario en

algunos consumidores veteranos y estimular su apetito. Al igual que con el cannabis, no se siente tanto el deseo específico de comer como el impulso de experimentar toda clase de placeres sensoriales: comida, sexo, música, otras drogas incluido el alcohol, etc... El tratamiento de la adicción a la ketamina ha sido ampliamente tratado por Jansen, 2001a, donde pueden encontrarse toda clase de consejos destinados a minimizar los daños para folletos educativos.

CONCLUSIONES

El consumo no médico de ketamina ha aumentado en los últimos quince años, vinculado al crecimiento de la cultura dance. La droga tiene numerosos efectos psicodélicos. Es importante que todas las personas implicadas en el tratamiento de los problemas relacionados con la ketamina comprendan las razones por las que esta droga se consume, y conozcan de forma realista los posibles efectos negativos.

REFERENCIAS

Abajian JC, Page P, Morgan M. 1973. Effects of droperidol and nitrazepam on emergence reactions following ketamine anesthesia. **Anesthesia and Analgesia; Current Researches**; 52: 385-9.

Adler CM, Malhotra AK, Elma I, Goldberg T, Egan M, Pickar D, Breier A. 1999. Comparison of ketamine-induced thought disorder in healthy volunteers and thought disorder in schizophrenia. **American Journal of Psychiatry**; 156: 1646-1649.

Anand A, Charney DS, Oren DA, Berman RM, Hu XS, Cappiello A, Krystal JH. 2000. Attenuation of the neuropsychiatric effects of ketamine and lamotrigine: support for hyperglutamatergic effects of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. **Archives of General Psychiatry**; 57: 270-276.

Antal M, Musci G, Faludi A. 1978. Ketamine anaesthesia & intraocular pressure. **Annals Ophthalmology**; 10: 1281-1289.

Arvanov VL, Wang RY. 1998. M100907, a selective 5-HT_{2A} receptor antagonist and a potential antipsychotic drug, facilitates N-methyl-D-aspartate-receptor mediated neuro-transmission in the rat medial prefrontal cortical neurons in vitro. **Neuropsychopharmacology**; 18: 197-209.

Auer RN, Coupland SG, Jason G W, Archer DP, Payne J, Belzberg AJ, Ohtaki M, Tranmer BI. 1996. Postischemic therapy with MK-801 (dizocilpine) in a primate model of transient focal brain ischaemia. **Molecular and Chemical Neuropathology**; 29: 193-210.

Australian Bureau of Criminal Intelligence 1995. **Australian Illicit Drug Report 1994**. Australian Bureau of Criminal Intelligence, Canberra.

Australian Bureau of Criminal Intelligence 2000. **Australian Illicit Drug Report 1998-99**. Australian Bureau of Criminal Intelligence, Canberra.

Ahmed SN, Petchkovsky L. 1980. Abuse of ketamine. **British Journal of Psychiatry**; 137: 303.

Beardsley PM, Balster RL. 1987. Behavioral dependence upon phencyclidine and ketamine in the rat. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**; 242: 203-211.

Bell R, Eccleston C, Kalso E. 2003. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain (Cochrane Review). **Cochrane Database Syst Rev** 2003; (1):CD003351.

Benveniste H, Drejer J, Schouseboe A, Diemer H. 1984. Elevation of extracellular concentrations of glutamate & aspartate in rat hippocampus during cerebral ischaemia monitored by microdialysis. **Journal Neurochemistry**; 43: 1369-1374.

Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH. 2000. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. **Biological Psychiatry**; 47: 351-4.

Borgbjerg FM, Svensson BA, Frigast C, Gordh T. 1994. Histopathology after repeated intrathecal injections of preservative-free ketamine in the rabbit: a light and electron microscopic examination. **Anesthesia Analgesia**; 79: 105-111.

Breitmeier D, Passie T, Mansouri F, Albrecht K, Klemann WJ. 2002. Autoerotic accident associa-

- ted with self-applied ketamine. **Int J Legal Med**; 116: 113-6.
- Byer DE, Gould AB. 1981. Development of tolerance to ketamine in an infant undergoing repeated anaesthesia. **Anaesthesiology**; 54: 255-256.
- Calderone L, Grimes P, Shalev M. 1986. Acute reversible cataract induced by xylazine and by ketamine-xylazine anesthesia in rats and mice. **Experimental Eye Research**; 42: 331-7.
- Cloud J. 1997. "Is Your Kid on K?" **Time Magazine**, 20/10/1997, pp. 56-57 -USA and Pacific editions only (but posted on World Wide Web)
- Connell PH. 1958. Amphetamine psychosis. **Institute of Psychiatry Maudsley Monographs 5**, O.U.P.
- Corbett D. 1990. Ketamine blocks the plasticity associated with prefrontal cortex self-stimulation. **Pharmacology Biochemistry and Behaviour**; 37: 685-688.
- Cotman CW, Monaghan D, Ganong A. 1988. Excitatory amino acid neurotransmission: NMDA receptors and Hebb-type synaptic plasticity. **Annual Review of Neuroscience**; 11: 61-80.
- Coyle JT. 1997. The nagging question of the function of N-acetylaspartylglutamate. **Neurobiology of Disease**; 4: 231-8.
- Crysell A. 1998. Lost in the K-hole. **Muzik** 40, September 1998, 45-48. (contact: muzik@ipc.co.uk)
- Cumming JF. 1976. The development of an acute tolerance to ketamine. **Anesthesia and Analgesia**; 55: 788-791.
- Curran V, Morgan C. 2000. Cognitive, dissociative and psychogenic effects of ketamine in recreational users on the night of drug use and 3 days later. **Addiction**; 95: 575-590.
- Curran VH, Monaghan L. 2001. In and out of the K-hole: a comparison of the acute and residual effects of ketamine in frequent and infrequent ketamine users. **Addiction**; 96: 749-760.
- Currie MA, Currie AL. 1984. Ketamine: effect of literacy on emergence phenomena, **Annals of the Royal College of Surgeons of England**; 66: 424-425.
- Darracott-Cankovic R, Jansen KLR, Dillon P, Copeland J, Dalgarno P, Chandler C. 2003. **Schizophrenia, cognitive deficits and psychiatric symptoms linked with chronic ketamine use** (unpublished manuscript).
- DEA. 1997. Ketamine Abuse Increasing. <http://www.usdoj.gov/dea/program/diverson/divpub/substanc/ketamine.htm>
- Dershwitz M, Sreter FA, Ryan JF. 1989. Ketamine does not trigger malignant hyperthermia in susceptible swine. **Anesthesia & Analgesia**; 69: 501-503.
- Dillon P, Copeland J, Jansen KLR. 2003. Patterns of use and harms associated with non-medical ketamine use. **Alcohol and Drug Dependence**; 69: 23-28.
- Dixon JF, Los GV, Hokin LE. 1994. Lithium stimulates glutamate "release" and inositol 1,4,5-trisphosphate accumulation via activation of the N-methyl-D-aspartate receptor in monkey and mouse cerebral cortex slices. **Proceedings of the National Academy of Sciences U S A**; 91: 8358-8362.
- Domino EF, Chodoff P, Corssen G. 1965. Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic, in man. **Clinical and Pharmacological Therapeutics**; 6: 279-291.
- Dotson JW, Ackerman DL, West LJ. 1995. Ketamine abuse. **Journal of Drug Issues**; 25: 751-757.
- Dragunow M, Currie RW, Faull RLM, Robertson HA, Jansen KLR. 1989. Immediate early genes, kindling and longterm potentiation. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**; 13: 301-313.
- Drejer J, Honore T. 1987. Phencyclidine analogues inhibit NMDA-stimulated [3H]GABA release from cultured cortex neurons. **European Journal of Pharmacology**; 143: 287-290.
- Durieux ME, Nietgen GW. 1997. Synergistic inhibition of muscarinic signalling by ketamine stereoisomers and the preservative benzthonium chloride. **Anesthesiology**; 86: 1326-1333.
- Dursun SM, Deakin JF. 2001. Augmenting antipsychotic treatment with lamotrigine or topiramate in patients with treatment-resistant schizophrenia: a naturalistic case-series outcome study. **J Psychopharmacol**; 15: 297-301.
- Ebert B, Mikkelsen S, Thorkildsen C, Borgbjerg FM. 1997. Norketamine, the main metabolite of ketamine, is a non-competitive NMDA receptor antagonist in the rat cortex and spinal cord. **European Journal Pharmacology**; 333: 99-104.
- Elliot K. 1995. N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors, mu and kappa opioid tolerance and pers-

- pectives on new analgesic drug development. **Neuropsychopharmacology**; 13: 347-356.
- Ellison G. 1995. The N-methyl-D-aspartate antagonists phencyclidine, ketamine and dizocilpine as both behavioral and anatomical models of the dementias. **Brain Research Reviews**; 20: 250-267.
- Engelhardt W. 1997. Recovery and psychomimetic reactions following S-(+)-ketamine. **Anaesthetist**; 46 (Suppl 1): S38-S42.
- Engelhard K, Werner C, Eberspacher E, Bachl M, Blobner M, Hildt E, Hutzler P, Kochs E. 2003. The Effect of the alpha(2)-Agonist Dexmedetomidine and the N-Methyl-D-Aspartate Antagonist S(+)-Ketamine on the Expression of Apoptosis-Regulating Proteins After Incomplete Cerebral Ischemia and Reperfusion in Rats. **Anesth Analg**; 96: 524-31.
- Erhardt S, Engberg G. 2002. Increased phasic activity of dopaminergic neurones in the rat ventral tegmental area following pharmacologically elevated levels of endogenous kynurenic acid. **Acta Physiol Scand**; 175: 45-53.
- Farber NB, Foster J, Duhan NL, Olney JW. 1996. Olanzapine and fluperlapine mimic clozapine in preventing MK-801 neurotoxicity. **Schizophrenia Research**; 21: 33-37.
- Farber NB, Hanslick J, Kirby C, McWilliams L, Olney JW. 1998. Serotonergic agents that activate 5HT_{2A} receptors prevent NMDA antagonist neurotoxicity. **Neuropsychopharmacology**, 18: 57-62.
- Farber NB. 1998. Personal communication.
- FDA. 1979. Ketamine Abuse. **FDA Drug Bulletin** 9, 24.
- Feldman Z, Gurevitch B, Artru A, Oppenheim A, Shohami E, Reichenthal E, Shapira Y. 1996. Effect of magnesium given 1 hour after head trauma on brain edema and neurological outcome. **Journal of Neurosurgery**; 85: 131-137.
- Felser JM, Orban DJ. 1982. Dystonic reaction after ketamine abuse. **Annals of Emergency Medicine**; 11: 673-674.
- Fine J, Finestone EC. 1973. Sensory disturbances following ketamine anaesthesia: recurrent hallucinations. **Anesthesia and Analgesia (Cleveland.)**; 53: 428.
- Ghoneim MM, Hinrichs JV, Mewaldt SP, Peterson RC. 1985. Ketamine: behavioral effects of subanaesthetic doses. **Journal of Clinical Psychopharmacology**; 5: 70-77.
- Gill JR, Stajic M. 2000. Ketamine in non-hospital and hospital deaths in New York City. **Journal of Forensic Science**; 45: 655-8.
- Gough N. 2003. Ketamine: China's other white powder. **Time Asia.com** <http://www.time.com/time/asia/covers/1101020520/ketamine.html>
- Grant IS, Nimmo WS, Clements JA. 1981. Pharmacokinetics and analgesic effects of i.m. and oral ketamine. **British Journal of Anaesthesia**; 53: 805-809.
- Green SM, Rothrock SG, Lynch EL, Ho M, Harris T, Hestdalen R, Hopkins GA, Garrett W, Westcott K. 1998. Intramuscular ketamine for pediatric sedation in the emergency department: safety profile in 1,022 cases. **Annals of Emergency Medicine**; 31: 688-697.
- Greene R. 2001. Circuit analysis of NMDAR hypofunction in the hippocampus, in vitro, and psychosis of schizophrenia. **Hippocampus**; 11: 569-77.
- Grinspoon L, Bakalar SB. 1979. **Psychedelic Drugs Reconsidered**. New York: Basic Books/Harper Colophon.
- Grof S. 1988. **The Adventure of Self-Discovery - Dimensions of Consciousness and New Perspectives in Psychotherapy and Inner Exploration**. New York: State University of New York (SUNY) Press.
- Gross SR, Barrett SP, Shestowsky JS, Pihl RO. 2002. Ecstasy and drug consumption patterns: a Canadian rave population study. **Can J Psychiatry**; 47: 546-51.
- Hall CH, Cassidy J. 1992. Young drug users adopt 'bad trip' anaesthetic. **The Independent**, 2 April, page 5.
- Hansen G, Jensen SB, Chandreash L, Hilden T. 1988. The psychotropic effect of ketamine. **Journal of Psychoactive Drugs**; 20: 419-425.
- Hayashi H, Dikkes P, Soriano SG. 2002. Repeated administration of ketamine may lead to neuronal degeneration in the developing rat brain. **Paediatr Anaesth**; 12: 770-4
- Hefez A, Lanyi G. 1972. Neuropsychiatric manifestations of ketamine hydrochloride. **The Israel Annals of Psychiatry and Related Disciplines**; 10: 180-187.
- Hejja P, Galloon S. 1975. A consideration of ketamine dreams. **Canadian Anaesthesia Society Journal**; 22: 100-105.
- Herman BH, Vocci F, Bridge P. 1995. The effects of NMDA receptor antagonists and nitric oxide

- synthase inhibitors on opioid tolerance and withdrawal. Medication development issues for opiate addiction. **Neuropsychopharmacology**; 13: 269-293.
- Hiroi N, Brown J, Haile C, Ye H, Greenberg ME, Nestler EJ. 1997. FosB mutant mice: Loss of chronic cocaine induction of Fos-related proteins and heightened sensitivity to cocaine's psychomotor and rewarding effects. **Proc Natl Acad Sci USA**; 94: 10397-10402.
- Hirota K, Okawa H, Appadu BL, Grandy DK, Devi LA, Lambert DG. 1999. Stereoselective interaction of ketamine with recombinant mu, kappa, and delta opioid receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. **Anesthesiology**; 90: 174-82.
- Hope BT. 1998. Cocaine and the ATP-1 Transcription Factor. In: **The Neurochemistry of Drugs of Abuse** (Ed. Ali SF), New York: Annals of the New York Academy of Sciences 844, 1-6.
- Humphries Y, Melson M, Gore D. 1997. Superiority of oral ketamine as an analgesic and sedative for wound care procedures in the pediatric patient with burns. **Journal of Burn Care Rehabilitation**; 18: 34-36.
- Hurt PH, Ritchie EC. 1994. A case of ketamine dependence. **American Journal of Psychiatry**; 151: 779.
- Hustveit O, Maurset A, Oye I. 1995. Interaction of the chiral forms of ketamine with opioid, phencyclidine, sigma and muscarinic receptors. **Pharmacology and Toxicology**; 77: 355-359.
- Irifune M, Shimzu T, Nomoto M. 1991. Ketamine-induced hyperlocomotion associated with alteration of pre-synaptic components of dopamine neurons in the nucleus accumbens of mice. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**; 40: 399-407.
- Irifune M. 1997. Effects of ketamine on dopamine metabolism during anesthesia in discrete brain regions in mice: comparison with the effects during the recovery and subanesthetic phases. **Brain Research**; 763: 281-4.
- Ishihara H. 1997. Uneventful total intravenous anaesthesia with ketamine for schizophrenic surgical patients. **European Journal of Anaesthesiology**; 14: 47-51.
- James W. 1902. [1958] **The Varieties of Religious Experience**. New York: New American Library.
- Jansen KLR. 1989. Near-death experience and the NMDA receptor. **British Medical Journal**; 298: 1708-9.
- Jansen KLR. 1990. Ketamine: Can chronic use impair memory? **International Journal of Addiction**; 25: 133-9.
- Jansen KLR. 1993. Non-medical use of ketamine. **British Medical Journal**; 306: 601-602.
- Jansen KLR. 1996a. Neuroscience, ketamine and the near-death experience: the role of glutamate and the NMDA receptor. In: L.J. Bailey. & J. Yates (Eds.) **The Near-Death Experience: A Reader**. New York: Routledge, pp265-282.
- Jansen KLR. 1996b. Using ketamine to induce the near -death experience: mechanism of action and therapeutic potential. In: C. Ratsch & J. R. Baker (Eds.) **Yearbook for Ethnomedicine and the Study of Consciousness** (Jahrbuch furr Ethnomedizin und Bewubtseinsforschung) Issue 4, 1995; Berlin: VWB, pp55-81.
- Jansen KLR. 1997a. The ketamine model of the near -death experience: a central role for the NMDA receptor. **Journal of Near-Death Studies**; 16: 5-27.
- Jansen KLR. 1997b. The Brain Drain. **The Face**; 3: 166-170.
- Jansen KLR. 2000. A review of the non-medical use of ketamine: use, users and consequences. **J Psychoactive Drugs**; 32: 419-433.
- Jansen KLR. 2001a. **Ketamine: Dreams and Realities**. Sarasota, Florida: Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (ISBN 0-9660019-3-1) (this book can only be obtained from www.maps.org).
- Jansen KLR. 2001b. Mental health problems associated with MDMA use. In: **Ecstasy: The Complete Guide** (Ed. JA Holland). New York: Inner Traditions, p87-110.
- Jansen KLR, Darracot-Cancovic R. 2001. The non-medical use of ketamine, part two: A review of problem use and dependence. **J Psychoactive Drugs**; 33: 151-8.
- Jansen KLR, Faull R, Dragunow M. 1989. Excitatory amino acid receptors in the human cerebral cortex: a quantitative autoradiographic study comparing the distribution of [3H]TCP, [3H]glycine, [3H]glutamate, [3H]AMPA and [3H]kainic acid binding sites. **Neuroscience**; 32: 587-607.
- Johnstone RE. 1973. A ketamine trip. **Anesthesiology**; 39: 460.

- Kamaya H, Krishna PR. 1987. Ketamine addiction. **Anesthesiology**; 67: 861-862.
- Kapur S, Seeman P. 2002. NMDA receptor antagonists ketamine and PCP have direct effects on the dopamine D(2) and serotonin 5-HT(2) receptors-implications for models of schizophrenia. **Mol Psychiatry**; 7: 837-44.
- Khanna JM, Chau A, Shah G. 1997. Effect of NMDA antagonists on rapid tolerance to benzodiazepines. **Brain Research Bulletin**; 42: 99-103.
- Khanna JM, Shah G, Chau A. 1997. Effect of NMDA antagonists on rapid tolerance to ethanol under two different testing paradigms. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**; 57: 693-697.
- Khanna JM. 1998. Effect of NMDA antagonists on development of rapid tolerance to various barbiturates. **Alcohol**; 15: 9-18.
- Khorrarnzadeh E, Lofty AO. 1976. Personality predisposition and emergence phenomena with ketamine. **Psychosomatics**; 17: 94-95.
- Klausen NO, Wiberg-Jorgensen F, Chraemmer-Jorgensen B. 1983. Psychotomimetic reactions after low-dose ketamine infusion. **British Journal of Anaesthesia**; 55: 297-301.
- Koek W. 1989. The phencyclidine (PCP) analog TCP shares cocaine-like but not other characteristic behavioral effects with PCP, ketamine, and MK-801. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**; 250: 1019-1027.
- Krumholz W, Demel C, Jung S, Meuthen G, Knecht J, Hempelmann G. 1995. The effects of thiopentone, etomidate, ketamine and midazolam on several bactericidal functions of polymorphonuclear leucocytes in vitro. **European Journal of Anaesthesiology**; 12: 141-146.
- Krupitsky EM, Grinenko AY. 1997. Ketamine psychedelic therapy (KPT): a review of the results of ten years of research. **Journal of Psychoactive Drugs**; 29: 165-183.
- Krupitsky E, Burakov A, Romanova T, Dunaevsky I, Strassman R, Grinenko A. 2002. Ketamine psychotherapy for heroin addiction: immediate effects and two-year follow-up. **J Subst Abuse Treat**; 23: 273-83.
- Krupitsky EM, Burakov AM, Romanova TN, Grinenko NI, Grinenko AY, Fletcher J, Petrakis IL, Krystal JH. 2001. Attenuation of ketamine effects by nimodipine pretreatment in recovering ethanol dependent men: psychopharmacologic implications of the interaction of NMDA and L-type calcium channel antagonists. **Neuropsychopharmacology**; 25: 936-47.
- Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, Heninger GR, Bowers MB Jr, Charney DS. 1994. Subanesthetic effects of the noncompetitive antagonist ketamine in humans. **Archives of General Psychiatry**; 51: 199-214.
- Krystal JH, Karper LP, Bennett A, D'Souza DC, Abi-Dargham A, Morrissey K, Abi-Saab D, Bremner JD, Bowers MB Jr, Suckow RF, Stetson P, Heninger GR, Charney DS. 1998. Interactive effects of subanesthetic ketamine and subhypnotic lorazepam in humans. **Psychopharmacology (Berl)**; 135: 213-229.
- Krystal JH, Petrakis IL, Webb E, Cooney NL, Karper LP, Namanworth S, Stetson P, Trevisan LA, Charney DS. 1998. Dose-related ethanol-like effects of the NMDA antagonist, ketamine, in recently detoxified alcoholics. **Archives of General Psychiatry**; 55: 354-360.
- Kudoh A, Takahira Y, Katagai H, Takazawa T. 2002. Small-dose ketamine improves the postoperative state of depressed patients. **Anesth Analg**; 95: 114-8.
- Kugler J, Doenicke A. 1994. Ketamine-anticonvulsive and proconvulsive actions. **Anaesthesist**; 43 (Suppl 2): S2-S7.
- Kumar A, Bajaj A, Sarkar P, Grover VK. 1992. The effect of music on ketamine induced emergence phenomena. **Anaesthesia**; 47: 438-439.
- Lahti AC, Koffel B, LaPorte D, Tamminga CA. 1995. Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. **Neuropsychopharmacology**; 13: 9-19.
- Lahti AC, Warfel D, Michaelidis T, Weiler MA, Frey K, Tamminga CA. 2001. Long-term outcome of patients who receive ketamine during research. **Biol Psychiatry**; 49: 869-75.
- Leary T, Sirius RU. 1997. **Design for Dying**. London: Thorsons/HarperCollins.
- Licata M, Pierini G, Popoli G. 1994. A fatal ketamine poisoning. **Journal of Forensic Science**; 39: 1314-1320.
- Lilly JC. 1978. **The Scientist: A Novel Autobiography**. New York. Bantam Books/J. B. Lippincott. (republished by Ronin).
- Lindfors N, Barati S, O'Connor WT. 1997. Differential effects of single and repeated ketamine administration on dopamine, serotonin and

- GABA transmission in rat medial prefrontal cortex. **Brain Research**; 759: 205-212.
- Lu Y, France CP, Woods JH. 1992. Tolerance to the cataleptic effect of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists in pigeons: cross-tolerance between PCP-like compounds and competitive NMDA antagonists. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**; 263: 499-504.
- MacLennan FM. 1982. Ketamine tolerance and hallucinations in children. **Anesthesia**; 37: 1214-1225.
- Malhotra AK, Pinals DA, Adler CM, Elman I, Clifton A, Pickar D, Breier A. 1997. Ketamine-induced exacerbation of psychotic symptoms and cognitive impairment in neuroleptic-free schizophrenics. **Neuropsychopharmacology**; 17: 141-150.
- Malhotra AK, Pinals DA, Weingartner H, Sirocco K, Missar CD, Pickar D, Breier A. 1996. NMDA receptor function and human cognition: the effects of ketamine in healthy volunteers. **Neuropsychopharmacology**; 14: 301-307.
- Malhotra AK, Breier A, Goldman D, Picken L, Pickar D. 1998. The apolipoprotein E epsilon 4 allele is associated with blunting of ketamine-induced psychosis in schizophrenia. A preliminary report. **Neuropsychopharmacology**; 19: 445-8.
- Malinovsky JM, Lepage JY, Cozian A, Mussini JM, Pinaud M, Souron R. 1993. Is ketamine or its preservative responsible for neurotoxicity in the rabbit? **Anesthesiology**; 78: 109-115.
- Malinovsky JM, Servin F, Cozian A, Lepage JY, Pinaud M. 1996. Ketamine and norketamine plasma concentrations after i.v., nasal and rectal administration in children. **British Journal of Anaesthesia**; 77: 203-7.
- Maneta MP. 1976. Biodisposition of ketamine in the rat: self-induction of metabolism. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**; 196: 536-564.
- Manohar S, Maxwell D, Winters WD. 1972. Development of e.e.g. seizure activity during and after chronic ketamine administration in the rat. **Neuropharmacology**; 11: 819.
- Marsden JM, Gossop M, Sewart D, Rolfe A, Farrell M. 2000. Psychiatric symptoms among clients seeking treatment for drug dependence. **British Journal of Psychiatry**; 176: 285-289.
- McCarthy DA, Harrigan SE. 1976. Dependence producing capacity of ketamine in Macaca mulatta. **Anesthesiology**; 399: 160-168.
- Medoff DR, Holcomb HH, Lahti AC, Tamminga CA. 2001. Probing the human hippocampus using rCBF: contrasts in schizophrenia. **Hippocampus**; 11: 543-50.
- Meliska CJ, Trevort AJ. 1978. Differential effects of ketamine on schedule-controlled responding and motility. **Pharmacology Biochemistry and Behaviour**; 8: 679-683.
- Mills IH, Park GR, Manara AR, Merriman RJ. 1998. Treatment of compulsive behaviour in eating disorders with intermittent ketamine infusions. **Quarterly Journal of Medicine**; 91: 493-503.
- Miranda AF, Boegman RJ, Beninger RJ, Jhamandas K. 1997. Protection against quinolinic acid-mediated excitotoxicity in nigrostriatal dopaminergic neurons by endogenous kynurenic acid. **Neuroscience**; 78: 967-975.
- Modvig KM, Nielsen SF. 1977. Psychological changes in children after anaesthesia: a comparison between halothane and ketamine. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**; 21: 541-544.
- Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D. 1997. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. **Journal of Neuroscience**; 7: 2921-2927.
- Moore KA, Sklerov J, Levine B, Jacobs AJ. 2001. Urine concentrations of ketamine and norketamine following illegal consumption. **J Anal Toxicol**; 25: 583-8.
- Moore M, Alltounian H. 1978. **Journeys Into The Bright World**. Massachusetts: Para Research.
- Moore NN, Bostwick JM. 1999. Ketamine dependence in anesthesia providers. **Psychosomatics**; 40: 356-359.
- Moreton JE. 1977. Ketamine self-administration by the rhesus monkey. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**; 203: 303-309.
- Morita T, Hitomi S, Saito S, Fujita T, Uchihashi Y, Kuribara H. 1995. Repeated ketamine administration produces up-regulation of muscarinic acetylcholine receptors in the forebrain, and reduces behavioral sensitivity to scopolamine in mice. **Psychopharmacology (Berl)** ; 117: 396-402.

- Nakao S, Adachi T, Murakawa M, Shinomura T, Kurata J, Shichino T, Shibata M, Tocyama I, Kimura H, Mori K. 1996. Halothane and diazepam inhibit ketamine-induced c-fos expression in the rat cingulate cortex. **Anesthesiology**; 85: 874-882.
- Nakao S, Arai T, Mori K, Yasuhara O, Tooyama I, Kimura H. 1993. High-dose ketamine does not induce c-Fos protein expression in rat hippocampus. **Neuroscience Letters**; 151: 33-36.
- Narimatsu E, Kawamata Y, Kawamata M, Fujimura N, Namiki A. 2002. NMDA receptor-mediated mechanism of ketamine-induced facilitation of glutamatergic excitatory synaptic transmission. **Brain Res**; 953: 272-5.
- Narita M, Yoshizawa K, Nomura M, Aoki K, Suzuki T. 2001. Role of the NMDA receptor subunit in the expression of the discriminative stimulus effect induced by ketamine. **Eur J Pharmacol**; 423: 41-6.
- Nishimura M, Sato K. 1999. Ketamine stereoselectively inhibits rat dopamine transporter. **Neuroscience Letters**; 274: 131-4.
- Nishina K, Akamatsu H, Mikawa K, Shiga M, Maekawa N, Obara H, Niwa Y. 1998. The inhibitory effects of thiopental, midazolam, and ketamine on human neutrophil functions. **Anesthesia and Analgesia**; 86: 159-165.
- Obiaya MO, Dakaraju P, Binitie AO. 1981. Ketamine emergence and personality. **The East African Medical Journal**; July 1981: 489-493.
- Olney J. 1994. Neurotoxicity of NMDA receptor antagonists: an overview. **Psychopharmacology Bulletin**; 30: 533-540.
- Olney J. 2002. New insights and new issues in developmental neurotoxicology. **Neurotoxicology**; 23: 659-68.
- Olney JW, Labruyere J, Price MT. 1989. Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs. **Science**; 244: 1360-1362.
- Olney JW, Labruyere J, Wang G, Wozniak DF, Price MT, Sesma MA. 1991. NMDA antagonist neurotoxicity: mechanism and prevention. **Science**, 254: 1515-1518.
- Orser B, Smith D, Henderson S, Gelb A. 1997. Magnesium deficiency increases ketamine sensitivity in rats. **Canadian Journal of Anaesthesia**; 44: 883-890.
- Oyama T, Matsumoto F, Kudo T. 1970. Effects of ketamine on adrenocortical function in man. **Anesthesia and Analgesia**; 49: 697-700.
- Parke-Davis Product Information Sheet: Ketalar. 1999-2000. **ABPI Compendium of Data Sheets and Summaries of Product Characteristics**, 1999-2000. London: Datapharm Publications Ltd, p 1120-22.
- Perel A, Davidson JT. 1976. Recurrent hallucinations following ketamine. **Anaesthesia**; 31: 1081-1083.
- Pfeiffer A, Brantl V, Herz A, Emrich HM. 1986. Psychotomimesis mediated by k opiate receptors. **Science**; 233 : 774-6.
- Plourde G, Baribeau J, Bonhomme V. 1997. Ketamine increases the amplitude of the 40-Hz auditory steady-state response in humans. **British Journal of Anaesthesia**; 78: 524-529.
- Poole R, Brabbin C. 1996. Drug induced psychosis. **British Journal of Psychiatry**; 168: 135-138.
- Reier CE. 1971. Ketamine -'dissociative agent' or hallucinogen? **New England Journal of Medicine**; 284: 791-2.
- Release 1997. **Release drugs and dance survey: an insight into the culture**. (contact: Release, 388 Old Street, London EC1V 9LT, U.K.).
- Rice SR, Niu N, Berman DB, Heston LL, Sobell JL. 2001. Identification of single nucleotide polymorphisms (SNPs) and other sequence changes and estimation of nucleotide diversity in coding and flanking regions of the NMDAR1 receptor gene in schizophrenic patients. **Mol Psychiatry**; 6: 274-84.
- Richardson JD, Aanonsen L, Hargreaves KM. 1998. Hypoactivity of the spinal cannabinoid system results in NMDA-dependent hyperalgesia. **Journal of Neuroscience**; 18: 451-457.
- Riley SC, James C, Gregory D, Dingle H, Cadger M. 2001. Patterns of recreational drug use at dance events in Edinburgh, Scotland. **Addiction**; 96: 1035-47.
- Rogo DS. 1984. Ketamine and the near-death experience. **Anabiosis: The Journal of Near-Death Studies**; 4: 87-96.
- Rothman SM, Olney JW. 1987. Excitotoxicity & the NMDA receptor. **Trends in Neurosciences**; 10: 299-302.
- Rozza A, Masoero E, Favalli L, Lanza E, Govoni S, Rizzo V, Montalbetti L. 2000. Influence of different anaesthetics on extracellular aminoacids in rat brain. **Journal of Neuroscience Methods**; 101: 165-169.

- Sabom MB. 1982. **Recollections of Death: A Medical Investigation**. New York: Harper and Row.
- Sarramon C, Verdoux H, Schmidt L, Bourgeoise M. 1999. Addiction and personality traits: sensation seeking, anhedonia, impulsivity. **Encephale**; 25: 569-75.
- Sato M. 1992. A lasting vulnerability to psychosis in patients with previous metamphetamine psychosis. In: **The Neurobiology of Drug and Alcohol Addiction** (Ed.s Kalivas PH, Samson HH). Annals of the New York Academy of Sciences 654, 160-170.
- Schorn TOF, Whitwam JG. 1980. Are there long term effects of ketamine on the nervous system? **British Journal of Anaesthesia**; 52: 967-968.
- Schwender D, Dauderer M, Kunze-Kronawitter H, Klasing S, Poppel E, Peter K. 1997. Awareness during general anaesthesia—incidence, clinical relevance and monitoring. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica Suppl**; 11: 313-314.
- Sharp FR, Butman M, Aardalen K, Nickolenko J, Nakki R, Massa SM, Swanson RA, Sagar SM. 1994. Neuronal injury produced by NMDA antagonists can be detected using heat shock proteins and can be blocked with antipsychotics. **Psychopharmacology Bulletin**; 30: 555-560.
- Sharp FR 1998. Personal communication.
- Shi L, Fatemi SH, Sidwell RW, Patterson PH. 2003. Maternal influenza infection causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring. **J Neurosci**; 23: 297-302.
- Shimoyama N. 1996. Ketamine attenuates and reverses morphine tolerance in rodents. **Anesthesiology**; 85: 1357-1366.
- Siegel RK. 1978. Phencyclidine and ketamine intoxication: a study of recreational users. In: **Phencyclidine Abuse: An Appraisal**. (ed. R. C. Peterson and R. C. Stillman) pp119 - 140, National Institute on Drug Abuse Research Monograph 21. NIDA, Rockville, Maryland.
- Sklar GS, Zukin SR, Reilly TA. 1981. Adverse reactions to ketamine anesthesia. Abolition by a psychological technique. **Anaesthesia**; 36: 183-190.
- Skovmand K. 1996. Swedes alarmed at ketamine misuse. **The Lancet**; 348: 122.
- Slaby A. 1994. **Handbook of Psychiatric Emergencies, Fourth Edition**. Connecticut: Appleton and Lange.
- Smith DJ. 1980. The interaction of ketamine with the opiate receptor. **Life Sciences**; 26: 789-795.
- Smith JA, Santer LJ. 1993. Respiratory arrest following intramuscular ketamine injection in a 4-year old child. **Annals of Emergency Medicine**; 22: 613-615.
- Sobel RM, Morgan BW, Murphy M. 1999. Ketamine in the ED: medical politics versus patient care. **American Journal of Emergency Medicine**; 17: 722-5.
- Soyka M, Krupitski G, Volki G. 1993. Phenomenology of ketamine induced psychosis. **Sucht**; 5: 327-331.
- Sputz R. 1989. I never met a reality I didn't like: A report on 'Vitamin K'. **High Times**, October 1989, 64-82.
- Stafford P. 1992. **Psychedelics Encyclopaedia**. 3rd Ed., Berkeley: Ronin Publishing.
- Stella N, Schweitzer P, Piomelli D. 1997. A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation. **Nature**; 388: 773-778.
- Strassman RJ. 1984. Adverse reactions to psychedelic drugs: a review of the literature. **Journal of Nervous and Mental Disease**; 172: 477-595.
- Sybert JW, Kyff JV. 1983. Ketamine treatment of status epilepticus. **Anesthesiology**; 58: 203.
- Taube HD. 1975. Phencyclidine and ketamine: comparison with the effect of cocaine on the noradrenergic neurons of the rat brain cortex. **Naunyn-Schmeidebergs Archives of experimental Pathology and Pharmacology**; 291: 47-54.
- Taura P, Fuster J, Blasi A, Martinez-Ocon J, Anglada T, Beltran J, Balust J, Tercero J, Garcia-Valdecasas JC. 2003. Post operative pain relief after hepatic resection in cirrhotic patients: the efficacy of a single small dose of ketamine plus morphine epidurally. **Anesth Analg**; 96: 475-80.
- Taylor PA, Towey RM. 1971. Depression of laryngeal reflexes during ketamine anesthesia. **British Medical Journal**; ii: 688-9.
- Thompson GE. 1972. Ketamine-induced convulsions. **Anesthesiology**; 37: 662-663.
- Thomson AM, West DC, Lodge D. 1985. An N-methylaspartate receptor-mediated synapse in rat cerebral cortex: a site of action of ketamine? **Nature**; 313: 479 - 481.

- Tomlinson A. 1994. Ketamine. **World Anaesthesia OnLine**. Issue 4 (1994) Article 5. <http://www.hda.ox.ac.uk/wfsa/html/u04/u04-01010.htm>
- Topp L, Hando J, Degenhardt L, Dillon P, Roche A, Solowij N. 1998. **Ecstasy Use in Australia**. Monograph No. 39. Sydney: National Drug and Alcohol Research Centre.
- Tsai G, Coyle JT. 2002. Glutamatergic mechanisms in schizophrenia. **Annu Rev Pharmacol Toxicol**; 42: 165-79.
- Turner DM. 1994. **The Essential Guide to Psychedelics**. California: Panther Press (out of print, but located at <http://www.geocities.com/HotSprings/Spa/4558/>)
- Tweed WA, Minick M, Mymin D. 1972. Circulatory responses to ketamine. **Anesthesiology**; 37: 613-619.
- Uchihashi Y. 1993. The repeated administration of ketamine induces an enhancement of its stimulant action in mice. **Japanese Journal of Pharmacology**; 61: 149-151.
- Uchihashi Y, Kuribara H. 1993. SCH 23390 equivalently, but YM-09151-2 differentially reduces the stimulant effects of methamphetamine, MK-801 and ketamine: assessment by discrete shuttle avoidance in mice. **Japan Journal of Pharmacology**; 62: 111-4.
- Van der Kolk BA. 1997. The psychobiology of posttraumatic stress disorder. **Journal of Clinical Psychiatry**; 58 (Suppl. 9): 16-24.
- Verma A, Moghaddam B. 1996. NMDA receptor antagonists impair prefrontal cortex function as assessed via spatial delayed alternation performance in rats: modulation by dopamine. **Journal of Neuroscience**; 16: 373-379.
- Vollenweider FX, Leenders K.L, Oye I, Hell D, Angst J. 1997a. Differential psychopathology and patterns of cerebral glucose utilisation produced by (S)- and (R)-ketamine in healthy volunteers using positron emission tomography (PET). **European Neuropsychopharmacology**; 7: 25-38.
- Vollenweider FX, Leenders KL, Scharfetter C, Antonini A, Maguire P, Missimer J, Angst J. 1997b. Metabolic hyperfrontality and psychopathology in the ketamine model of psychosis using positron emission tomography (PET) and [¹⁸F]fluorodeoxyglucose (FDG). **European Neuropsychopharmacology**; 7: 9-24.
- Weiner AL, Vieira L, McKay CA, Bayer MJ. 2000. Ketamine abusers presenting to the Emergency Department: A case series. **Journal of Emergency Medicine**; 18: 447-451.
- Weiss J. 1986. Ketamine protects cultured neocortical neurons from hypoxic injury. **Brain Research**; 380: 186-190.
- White MJ, Ryan C. 1996. Pharmacological properties of ketamine. **Drug and Alcohol Review**; 15: 145-155.
- Williams K, Dichter MA, Molinoff PB. 1992. Up-regulation of N-methyl-D-aspartate receptors on cultured cortical neurons after exposure to antagonists. **Molecular Pharmacology**; 42: 147-151.
- Winters WD. 1988. Ketamine- and morphine-induced analgesia and catalepsy. I. Tolerance, Cross-Tolerance, Potentiation, residual morphine levels and naloxone action in the rat. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**; 244: 51-57.
- World Health Organisation. 1992. **The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders**. Geneva.146.
- Yanagihara Y, Ohtani M, Kariya S, Uchino K, Hiraishi T, Ashizawa N, Aoyama T, Yamamura Y, Yamada Y, Iga T. 2003. Plasma concentration profiles of ketamine and norketamine after administration of various ketamine preparations to healthy Japanese volunteers. **Biopharm Drug Dispos**; 24: 37-43.
- Yang X. 1996. Evidence for a selective effect of ethanol on N-methyl-d-aspartate responses: ethanol affects a subtype of the ifenprodil-sensitive N-methyl-d-aspartate receptors. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**; 278: 114-124.
- Yilmaz A, Schulz D, Aksoy A, Canbeyli R. 2002. Prolonged effect of an anesthetic dose of ketamine on behavioral despair. **Pharmacol Biochem Behav**; 71: 341-4.
- Zielmann S, Grote R. 1995. The effects of long-term sedation on intestinal function. **Anaesthesist**; 44 (Suppl 3): S549-S558.
- Zsigmond EK. 1971. Malignant hyperthermia with subsequent uneventful anesthesia. **Anesthesia and Analgesia**; 50: 1111-2
- Zsigmond EK. 1976. Arterial hypoxemia caused by i.v. ketamine. **Anesthesia and Analgesia**; 55: 311-314.
- Zsigmond EK, Kelsch RC. 1974. Elevated plasma norepinephrine concentration during ketamine anesthesia. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**; 14: 149.