



TIVA

Vol. 37. Supl. 1 Abril-Junio 2014
pp S243-S250

La alternativa de la ketamina

M.D. Msc. Víctor Matías Navarrete-Zuazo*

* Profesor Auxiliar de la Facultad de Ciencias Médicas Manuel Fajardo.
UCM-H. J' Servicio de Anestesiología y Reanimación. Clínica Central Cira García

INTRODUCCIÓN

Desde hace ya algunos años, la ketamina ha sido usada como analgésico, tanto en el intraoperatorio como en el postoperatorio en diversos tipos de intervenciones quirúrgicas; sólo que la nueva forma de administración nos ha puesto prácticamente ante lo que pudiéramos llamar un medicamento nuevo. Esto hace que hoy nos demos cuenta de que no se trata de qué administrar sino más bien cómo administrar.

En el momento de pensar en la elección de la ketamina para ser usada en nuestro quehacer anestesiológico saltaban ante nosotros tres preocupaciones dependientes de su farmacocinética y farmacodinámica, saber:

1. Efectos hemodinámicos (hipertensión y taquicardia).
2. Efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) particularmente aumento de la presión intracranal (PIC).
3. Calidad del despertar tanto en su duración como por sus efectos psicotrópicos.
4. Uso como droga recreativa (ilegal).

Este resurgir de la ketamina data ya de aproximadamente diez años⁽¹⁾ y está, obviamente, en relación con la desaparición de sus efectos más desagradables que constituyen las preocupaciones mencionadas arriba al administrarse ésta a dosis subhipnóticas^(2,3).

Guit y colaboradores, desde época tan reciente como 1991, demostraron la utilidad de las dosis subhipnóticas de la ketamina para contrarrestar la depresión hemodinámica que acompaña al bolo de propofol, además de señalar la ausencia de sueños desagradables y conductas anormales⁽³⁾. Más tarde, 1998, Malinowska y cols.⁽⁴⁾ reafirmaron este hallazgo, incluso en el curso de la colecistectomía laparoscópica.

En 1999, Hernández y cols.⁽⁵⁾ al igual que Steven y Shafer,⁽¹⁾ observaron la ausencia de efectos psíquicos desagradables cuando la ketamina a bajas dosis se asoció con el propofol. Por otra parte, se ha reportado que la administración de ketamina a bajas dosis reduce la hipoventilación inducida por el propofol⁽⁶⁾, además de que produce efectos positivos sobre el estado de ánimo sin cambios preceptúales después de la cirugía y puede aportar una recuperación precoz de la cognición⁽⁷⁾.

Otro de los aspectos negativos atribuidos a la ketamina y que no se observan con las nuevas formas de administración tiene que ver con sus efectos sobre el flujo sanguíneo cerebral y la respuesta al CO₂. Sakai y colaboradores, han demostrado que la ketamina no tiene influencia sobre el flujo sanguíneo de la arteria cerebral media ni sobre la respuesta cerebrovascular al CO₂ medido con Doppler transcranial^(8,9).

En un artículo publicado en 1999, Yamagushi y cols., encontraron una hemodinamia estable a lo largo del proceder quirúrgico y no encontraron complicaciones postoperatorias en casos de cardiomiopatía dilatada en los que se usó propofol y ketamina a bajas dosis en combinación con analgesia epidural⁽¹⁰⁾.

La ketamina a bajas dosis ha sido usada tanto en anestesiología como en cuidados intensivos y en el tratamiento del dolor, por lo que se han podido estudiar y destacar propiedades como:

- Disminuye la adhesión de leucocitos y plaquetas.
- La ketamina bloquea los receptores NMDA.
- Reduce la liberación presináptica de glutamato.
- Antagoniza los receptores muscarínicos y nicotínicos de la acetilcolina.
- Efecto discutido sobre los receptores GABA.
- Inhibe la formación de factor de crecimiento neural.
- Inhibe la formación de ácido nítrico.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

- Disminuye la recaptación de catecolaminas.
- Disminuye la activación de los granulocitos.
- Suprime la producción de citoquinas proinflamatorias.

Estas propiedades hacen de la ketamina una droga de las más versátiles que el anestesiólogo encuentra en su arsenal terapéutico^(3,11,12).

La ketamina, como cualquier otra droga, tiene su ventana terapéutica, sólo que ella, a diferentes concentraciones sanguíneas, pondrá de manifiesto efectos tanto a nivel de SNC como hemodinámicos diferentes desde una zona sin efecto o muda, seguida –a medida que aumenta su concentración en el plasma– de una zona de analgesia o de efecto pseudonarcótico, una zona de anestesia disociativa y, finalmente, una zona de saturación donde se observan los impactos sobre la tensión arterial, la frecuencia cardíaca y los delirios postoperatorios.

Este fenómeno fármaco-cinético expresado en términos de concentraciones plasmáticas sería: por debajo de una Cp de

0.1 $\mu\text{g/mL}$ la ketamina no produce ningún efecto, entre 0.1 $\mu\text{g/mL}$ y 0.35 $\mu\text{g/mL}$ sólo produce un efecto analgésico; entre 0.35 $\mu\text{g/mL}$ y 0.4 $\mu\text{g/mL}$ aparece el efecto disociativo y por encima de 0.5 $\mu\text{g/mL}$ comienza la zona de saturación donde se observan los fenómenos apuntados arriba.

El tiempo de vida media sensible a contexto es otro parámetro fármaco-cinético cuyo conocimiento es sumamente importante para conocer la predictibilidad de la droga administrada y tiene un impacto particularmente importante en lo que al retardo de la recuperación posquirúrgica concierne. Cuando analizamos la ketamina con respecto a otras drogas en relación con este parámetro, notamos que exhibe mejores perfiles que drogas conocidas (Figura 2).

Las herramientas de simulación, como el Rugloop, permiten hacer una simulación y determinar las concentraciones plasmáticas y tiempos de decrecimientos de esta concentración, tanto después de un bolo como después de una infusión continua y, en nuestra experiencia, la ketamina para una dosis analgésica o para una infusión de la misma, necesitaría unos diez minutos para lograr su concentración plasmática analgésicamente efectiva (Figura 3).

La técnica anestésica para propofol–ketamina utilizada por nosotros consiste en:

Anestesia con p/k técnica:

- Medicación preanestésica con midazolam 0.1 mg/kg (generalmente entre 3–5 mg).
- Propofol modo TCI o mg/kg/h (usando peso magro).
- Fentanyl 3 mg/kg (sólo en la inducción).
- Ketamina 0.2–0.5 mg/kg/h (se puede usar un bolo de 0.2–0.3 mg/kg o comenzar 10–15 minutos antes).
- Para cirugía esplácnica o torácica no endoscópica, se puede asociar con un bloqueo peridural.



Figura 1. Ventanas terapéuticas de la ketamina.

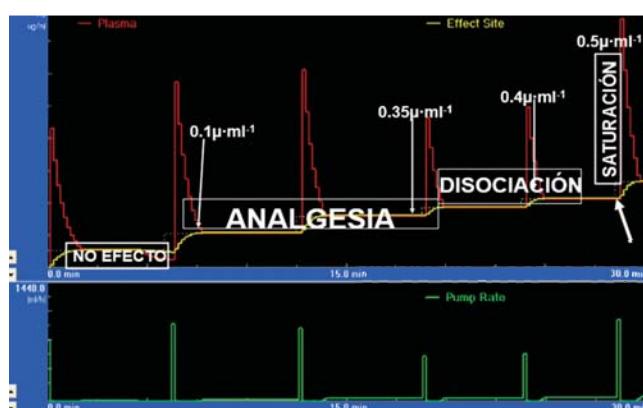


Figura 2. Ventanas terapéuticas de la ketamina en base a las concentraciones plasmáticas.

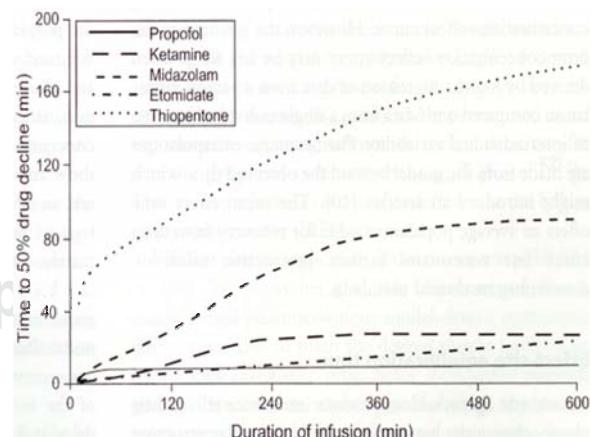


Figura 3. Tiempo de vida media, contexto sensible de varios hipnóticos.

Atropina cuando se coloca la máscara laríngea.

En nuestra experiencia esta técnica se caracteriza por:

1. Menor incidencia de hipotensión durante la inducción
2. Ausencia de náuseas y vómitos postoperatorios
3. Recuperación de la lucidez de la conciencia más tarde o gradualmente
4. Menor uso de analgesia postoperatoria sistémica
5. Ausencia de alucinaciones postoperatorias (sólo en casos de drogadicción)⁽¹³⁾.

La coinducción y el comantenimiento consisten en asociar al propofol con otro hipnótico, como el midazolam para disminuir así, sus requerimientos. Nosotros sobre esta base hemos usado la ketamina como analgésico de la siguiente forma:

Premeditación: midazolam 2-3 mg. Inducción: ketamina 0.3 mg/kg/h y simultáneamente midazolam 0.07 mg/kg/h. Midazolam bolo 0.1 mg/kg más ketamina bolo 0.2 mg/kg cinco minutos después propofol (TCI) 1-1.5 mg/mL; rocuronio 0,6 mg/kg.

Mantenimiento: mdz y ktm a igual ritmo hasta 30 minutos antes del cierre; propofol TCI variable según profundidad de la anestesia (bis o nervus).

Es necesario tener en cuenta que el tiempo de vida media sensible a contexto de la ketamina obtenido por simulación demuestra que es menor cuando las concentraciones plasmáticas son altas que cuando son pequeñas (Figuras 4 y 5).

KETAMINA-MIDAZOLAM-PROPOFOL EN IMAGENOLOGÍA

La ketamina, también ha demostrado ser útil en los procedimientos neurorradiológicos que requieren de sedación del paciente. En nuestro servicio, la técnica y los resultados son los siguientes:

- Mdz: 0.1 mg/kg sin pasar de 5 mg
- Ketamina: 0.2 mg/kg
- Propofol: dosis fraccionadas (D/F) 20 mg

TAC: n = 253 D/F: n = 15 (5.9%)

RMN: n = 227 D/F: n = 131 (57.7%)

En lo que a la monitorización de la hipnosis se refiere, a pesar de que los monitores de profundidad de la hipnosis no están validados para la ketamina, los opioides ni las benzodiazepinas tenemos que tener en cuenta que:

La ketamina revierte los valores de BIS o CSI observados cuando se usa propofol solo (suele durar pocos minutos).

CONC. PLASM. KETAMINA EN BOLO E INFUSIÓN

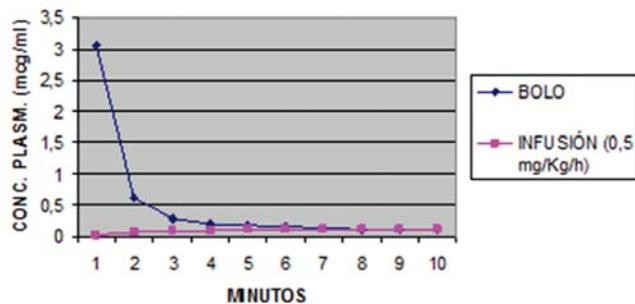


Figura 4. Equilibrio entre la concentración plasmática y del sitio de efecto de ketamina.

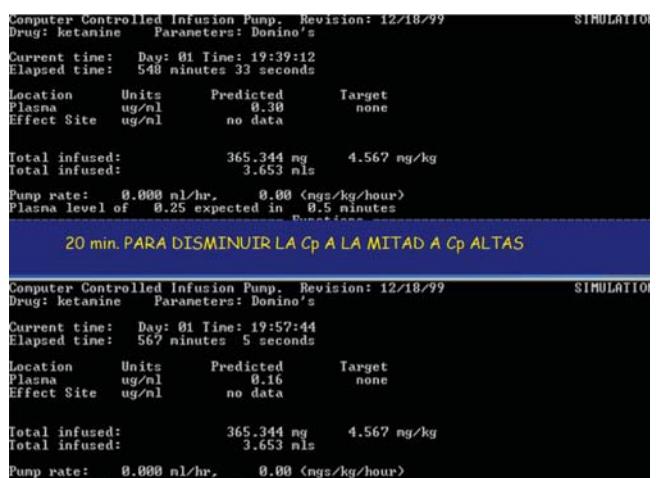


Figura 5. Tiempo de decrecimiento de la ketamina después de cesar la infusión a concentración analgésica máxima.

La ketamina bloquea la elevación del BIS o del CSI al estímulo nocivo durante la hipnosis con propofol.

La ketamina disminuye las bandas alfa y beta como máximo a 5-10%, por lo que la envolvente es un parámetro superior a las bandas relativas cuando ésta se usa.

No obstante hemos observado que durante la monitorización de la hipnosis del propofol con CSI, bolos adicionales de ketamina no alteran los valores de éste cuando son inferiores a 40, como se puede ver en la figura siguiente:

Existen investigaciones que han observado las señales electrocorticográficas (ECOG) de la ketamina, no queda duda de que la anestesia con ketamina se caracteriza por un patrón ECOG en el que cortos episodios de oscilaciones de baja frecuencia y amplitud alta alternan con actividad de alta frecuencia y baja amplitud preexistente.

Sin embargo el impacto de la ketamina y el propofol sobre el electroencefalograma parecen ser similares⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.



Figura 6. Tiempo de decrecimiento de la ketamina después de cesar la infusión a concentración analgésica mínima.

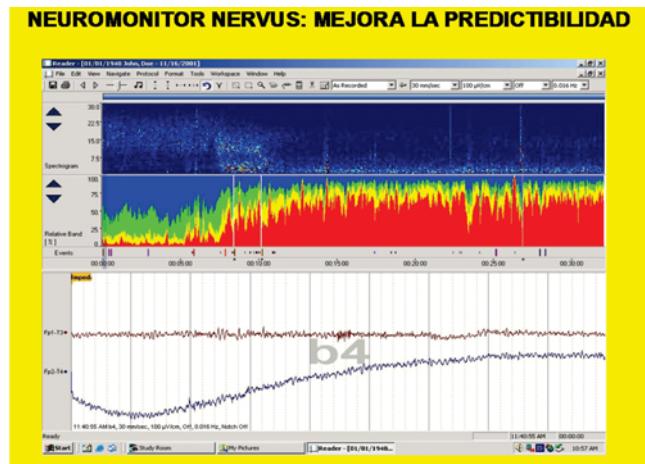
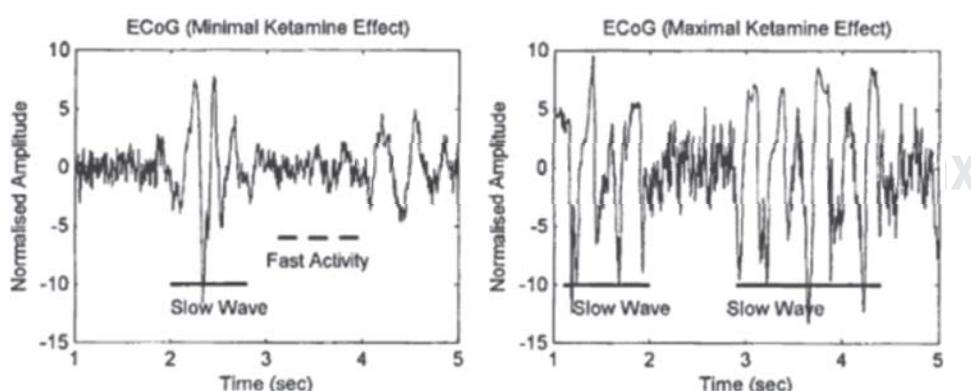


Figura 7. Espectrograma durante la administración de la combinación propofol/ketamina.



Aunque existen varios modelos matemáticos fármaco-cinéticos de la ketamina (Domino, Clemens y otros)^(17,18) el modelo más popular sigue siendo el de Domino, cuyo conjunto fármaco-cinético es:

Ni en éste ni en otros modelos fármaco-cinéticos de ketamina en adultos hemos encontrado valores de ke_0 , por lo que son modelos que no describen curvas de concentraciones en sitio de efecto. Sin embargo, J. Persson, de Suecia, en un artículo titulado *The ketamine enigma* mostró un $t_{1/2}$ ke_0 de 3 minutos, por lo que si:

$$\frac{1}{2} \text{ de } ke_0 = \ln 2 / ke_0$$

$$ke_0 = \ln 2 / \frac{1}{2} \text{ de } ke_0$$

$$ke_0 = 0.693/3$$

$$ke_0 = 0.231$$

Este parámetro coincide con lo reportado por Sartori et al., en el que se registra una ke_0 de 0.2 para la ketamina, a pesar de haber sido un estudio de interacción de ésta con la morfina⁽¹⁹⁾.

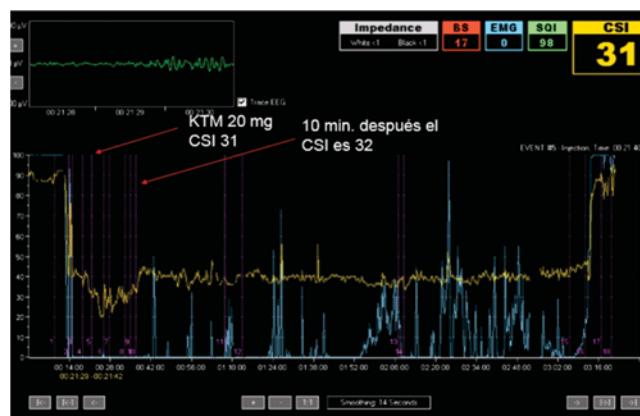


Figura 8. Ausencia de movimiento del espectro electroencefalográfico con el CSI después de un bolo de ketamina.

Figura 9.

Incremento de la aparición de ondas de baja frecuencia y gran amplitud a medida que se incrementa el efecto de la ketamina.

En la enseñanza y práctica de la anestesiología, se le ha dado poca importancia a la información que pueden aportar los valores de las constantes de transferencia intercompartimentales. Si tenemos en cuenta que en el caso de la ketamina la constante de transferencia del compartimiento es de 1 al 3, es decir, k_{13} es igual a 0.59 min^{-1} y la constante de transferencia del compartimiento 3 al 1, es decir, k_{31} es igual a 0.0146 min^{-1} , por lo que existe una relación de 40.4 a 1. Esto significa que del 100% del fármaco que pasa al compartimiento 3 en la unidad de tiempo, el 97.53% de la ketamina se queda en ese compartimiento mientras que sólo regresa al compartimiento 1, el 2.47%. Esto explicaría su efecto acumulativo, tanto para sus efectos beneficiosos como para los indeseables, sin embargo, teniendo en cuenta que sólo estamos usando concentraciones analgésicas, el único efecto que vamos a tener es el beneficioso efecto de la analgesia residual prolongada.

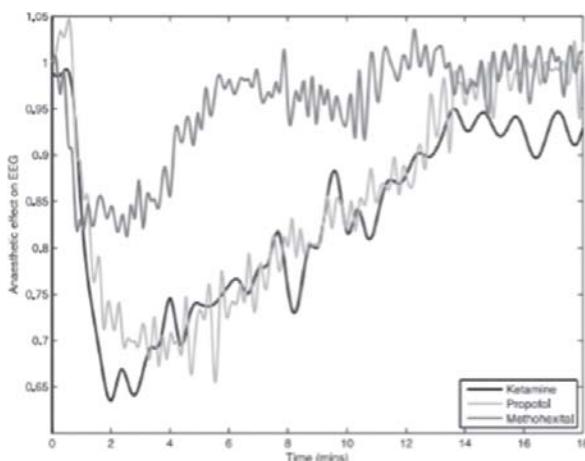


Figura 10. Comportamiento electroencefalográfico similar entre la ketamina y el propofol.

La resonancia magnética funcional (RMf) ha venido a echar luz sobre los sitios de acción de los anestésicos y entre ellos la ketamina; se ha comprobado que las áreas cingulada, insula, tálamo y la corteza somatosensorial son las más involucradas en cuanto a los efectos de la ketamina se refiere.

Obsérvese cómo se apagan las mencionadas zonas al estímulo doloroso después de una dosis analgésica de ketamina^(20, 21).

J. Persson, en su artículo *Wherfore ketamine?* (¿Por qué la ketamina?) recalca el papel antiproinflamatorio de la ketamina por su efecto inhibitorio del factor alfa de necrosis tumoral y de la interleukina 6, lo cual ha sido reportado también por otros investigadores⁽¹²⁾.

INTERACCIÓN KETAMINA-HIPNÓTICOS

Es obvio que actualmente la ketamina sólo se usa con fines analgésicos, por lo que es obligatorio combinarla con un hipnótico para conseguir anestesia quirúrgica.



Figura 11. Parámetros farmacocinéticos de la ketamina según el modelo de Domino.

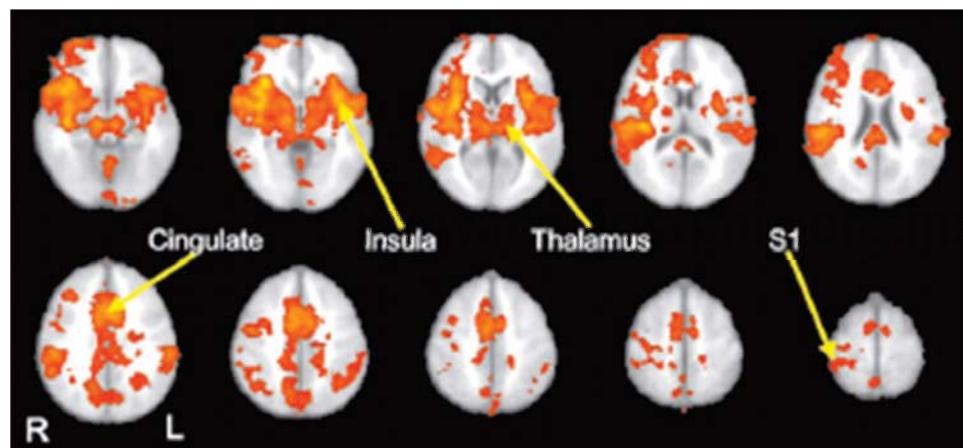


Figura 12.

A. RM funcional bajo estímulo doloroso. **B.** Desaparición de la respuesta en áreas del encéfalo después de la administración de la ketamina. **C.** Ausencia casi total de respuesta al estímulo doloroso después del aumento de la dosis de ketamina.

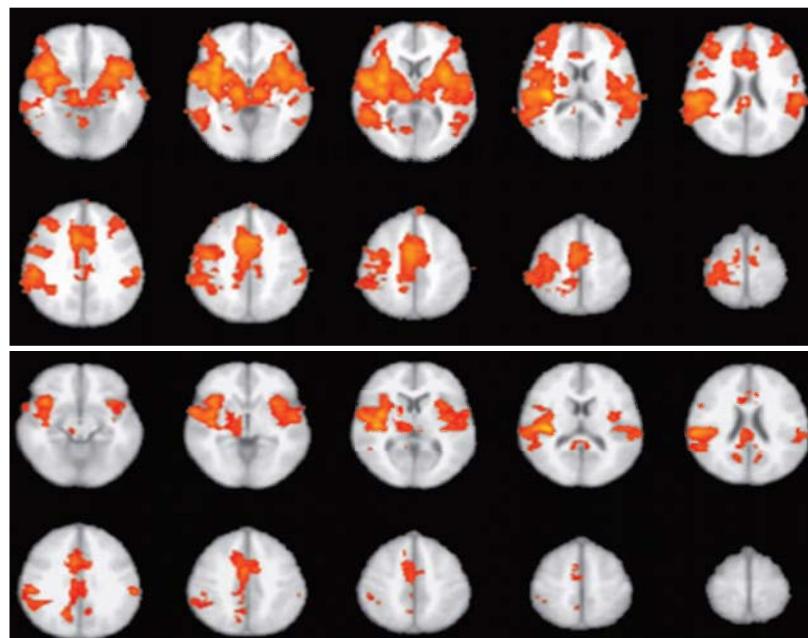
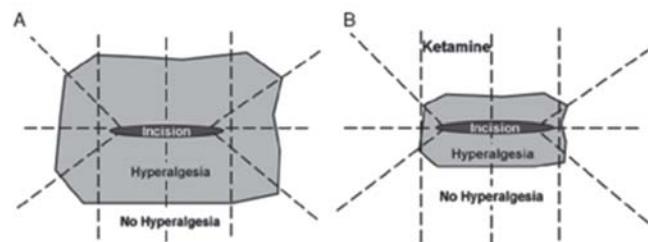
Con respecto a la interacción propofol-ketamina, la combinación más adecuada para producir un efecto hipnótico es 0.78 mg/kg de propofol con 0.26 mg/kg de ketamina, no obstante, con combinación de dosis mayores se pueden alcanzar efectos anestésicos pero aparecerá apnea.

De hecho, la ED₅₀ de la combinación propofol-ketamina para el efecto hipnótico es de 0.63/0.21 mg/kg y la ED₉₅ es de 0.97/0.33 para este mismo efecto. En cambio, si la diana es un efecto anestésico la ED₅₀ y la ED₉₅ para propofol-ketamina son 1.05/0.35 y 2.02/0.67, respectivamente. No se puede perder de vista que la ED₅₀ para provocar apnea de la combinación propofol-ketamina es de 1.50/0.50 mg/kg, aunque se sabe que la ketamina activa la respiración y anula el acople entre la pérdida de la conciencia y la disfunción de la musculatura dilatadora de la vía respiratoria superior⁽²²⁾.

En cuanto a la interacción ketamina-propofol es de significado particular la identificación de la hiperpolarización de la sub-unidad del canal de potasio activado por nucleótido cíclico (HCN) como diana de la acción de la ketamina. Las sub-unidades HCN, de las cuales hay cuatro isoformas (HCN1-4), convergen para formar un canal iónico tetramérico que media una corriente marcapaso activada de despolarización-hiperpolarización implicada en la ritmogénesis neuronal.

Se sabe bien que la ketamina y el propofol son potentes agentes anestésicos, aunque a primera vista parece que es lo único que tienen en común. La ketamina es un agente anestésico disociativo, cuyo mecanismo de acción principal se considera que sea el antagonismo del receptor N-metil-d-aspartato (NMDA), mientras que, el propofol, es un agente anestésico general que se asume que fundamentalmente poten-

cie las corrientes disparadas por los receptores ácido γ-amino butírico tipo A (GABA_A). No obstante, varias observaciones experimentales sugieren una relación más íntima. Primero, el efecto de la ketamina sobre el EEG cambia markedly en presencia de propofol; la ketamina, en sí misma, aumenta las oscilaciones θ (4-8 Hz) y disminuye las α (8-13 Hz), mientras que en presencia de propofol induce un cambio significativo hacia la banda de frecuencia β (13-30 Hz). Segundo, tanto la ketamina como el propofol causan inhibición de la corriente marcapaso que entra (I_h), al unirse a la sub-unidad 1 correspondiente al canal de hiperpolarización potásico activado por nucleótido cíclico (HCN1). El efecto resultante es una hiperpolarización del potencial de membrana en reposo de las neuronas. Tercero, la capacidad tanto de la ketamina como del propofol para inducir hipnosis está reducida en el ratón con destrucción de las sub-unidades HCN1. Desde este punto de vista se puede entender teóricamente los cambios espectrales observados del EEG basado solamente en la hiperpolarización de la sub-unidad HCN1, sin involucrar los supuestos mecanismos de acción principales de estas drogas a través del NMDA



org.mx

Figura 13.

Disminución del área de hiperalgesia periincisional por la administración de ketamina intraoperatoria.

y el GABA_A, respectivamente. Sobre la base de este modelo EEG, estos autores concluyen que la ketamina y el propofol deben ser antagonistas en su interacción a nivel de la subunidad HCN1. Esta predicción concuerda con los resultados clínicos experimentales en los que se ha encontrado que la ketamina y el propofol interactúan de forma infra-aditiva con respecto a la hipnosis y la inmovilidad como objetivos^(23, 24).

Estas afirmaciones pueden no ser útiles cuando la ketamina es administrada a concentraciones analgésicas.

La interacción ketamina-midazolam está caracterizada por 0.13 y 0.41 mg/kg de midazolam y ketamina, respectivamente, sin que apenas ocurra depresión respiratoria. Las ED 50 y ED 95 de la combinación midazolam + ketamina para la hipnosis son 0.9/0.27 y 0.13/0.48 mg/kg, mientras que para la anestesia son 0.57/0.18 y 1.29/0.41 respectivamente⁽²⁵⁾.

KETAMINA Y DOLOR

La activación aumentada del receptor NMDA juega un papel en los estados inflamatorio y neuropático y da lugar a la activación y exacerbación de la hiperalgesia secundaria. Estos estados también inician los cambios a nivel de las neuronas de segundo orden, lo cual puede ser un puente crucial en la patogénesis del dolor crónico.

De hecho, tanto la hiperalgesia inducida por trauma como la hiperalgesia inducida por drogas, como los opioides son mediadas por los aminoácidos excitatorios vía receptor NMDA, además, la ketamina usada en el período intraoperatorio reduce el consumo de opioides en pacientes con dolor lumbar bajo crónico después de la cirugía espinal^(26,27).

Las dosis de ketamina recomendadas para el tratamiento del dolor crónico son: 5 a 50 mg/h durante 24 a 96 horas; también se ha recomendado una infusión de 100 mg de ketamina en 500 mL de solución salina fisiológica a pasar en 5 horas durante 7 días.

El uso intraoperatorio de la ketamina, en especial, como base analgésica de la anestesia total intravenosa ha probado ser particularmente útil en la reducción del consumo de opioides para el control del dolor postoperatorio, así como para evitar los fenómenos de hiperalgesia tanto inducida por trauma como inducida por drogas dentro de las cuales destacan los opioides en particular el remifentanilo; al igual que la alodinia

inducida por opioides^(28, 29).

Es obligatorio señalar que el tipo de dolor juega un papel significativo. La naturaleza de las estructuras donde se genera el dolor parece marcar una diferencia en la capacidad de la ketamina para aliviar el dolor; además, el dolor neuropático y el nociceptivo responden de forma diferente al igual que el origen isquémico o inflamatorio. Por otra parte, el curso temporal del dolor también tiene implicaciones⁽³⁰⁾.

En cuanto a la analgesia postoperatoria es casi siempre suficiente una infusión de 0.2-0.25 mg/kg/h en las primeras 24 horas.

Por décadas, la ketamina ha sido considerada como contraindicada en presencia de daño encefálico isquémico o en casos de masas intracraneales debido a que la droga aumenta el ritmo metabólico cerebral de O₂, el flujo sanguíneo y la presión intracranal. No obstante, esta suposición mantenida tradicionalmente puede no ser enteramente correcta, ya que la ketamina también puede tener la potencialidad de ejercer un importante efecto neuroprotector ante el daño isquémico. La ketamina reduce la apoptosis (muerte celular programada) neuronal, atenúa la respuesta inflamatoria sistémica al daño hístico y también mantiene la presión de perfusión celular como resultado de la activación del sistema nervioso simpático⁽⁹⁾.

Recientemente, también se han hecho estudios que concluyen que la ketamina es muy útil en el tratamiento de los estados depresivos^(31,32).

CONCLUSIONES

La ketamina a dosis subhipnóticas e infusión continua es una droga que muestra un perfil fármaco-cinético y farmacodinámico excelente, tanto para la analgesia intra como postoperatoria.

La ketamina ha servido para aclarar los mecanismos del dolor crónico y aportar evidencia de la plasticidad y sensibilización central mediada por receptores NMDA en estados de dolor humano.

Los datos sobre la ketamina aportan una base para el desarrollo de nuevos agentes antagonistas NMDA dirigidos a los mecanismos de sensibilización central.

REFERENCIAS

1. Steven L. Intravenous anesthesia: New drugs and techniques. 44th ed. ASA: Lippincott; 1993.
2. Jahangir SM Islam F, Aziz L. Ketamine infusion for postoperative analgesia in asthmatics: a comparison with intermittent meperidine. Anesth Analg. 1993;76:45-49.
3. Lee JH, Cho SH, Kim SH, Chae WS, Jin HC, Lee JS, Kim YI. The effect of target-controlled infusion of low-dose ketamine on heat pain and temporal summation threshold. J Anesth. 2011;25:516-22.
4. Malinowska-Zaprza M. Influence of propofol and ketamine in TIVA laparoscopic surgery on some hemodynamic and biochemical stress reaction parameters. Med Sci Monit. 1998; 4(4):661-664.
5. Hernández C. Comparative study of 3 techniques for total intravenous anesthesia: midazolam-ketamine, propofol-ketamine, and propofol-fentanyl. Rev Esp Anestesiol Reanim. 1999 46:154-158.
6. Eikermann M, Grosse-Sundrup M, Zaremba S, Henry ME, Bittner EA, Hoffmann U, Chamberlin NL. Ketamine activates breathing

- and abolishes the coupling between loss of consciousness and upper airway dilator muscle dysfunction. *Anesthesiology*. 2012;116(1):35-46.
7. Mortero RF. The effects of small-dose ketamine on propofol sedation: respiration, postoperative mood, perception, cognition, and pain. *Anesth Analg*. 2001;92(6):1465-1469.
 8. Sakai K, Fukusaki M, Shibata O, Sumikawa K. The effects of propofol with and without ketamine on human cerebral blood flow velocity and CO₂ response. *Anesth Analg*. 2000;90:377-382.
 9. Hudetz JA, Pagel PS. Neuroprotection by ketamine: a review of the experimental and clinical evidence. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2010;24(1):131-142.
 10. Yamaguchi S, Wake K, Mishio M, Okuda Y, Kitajima T. Anesthetic management of a patient with dilated cardiomyopathy under total intravenous anesthesia with propofol and ketamine combined with continuous epidural analgesia. *Masui*. 1999;48:1232-1234.
 11. Dale O, Li Y, Sullivan TH, Shavit Y. Does intraoperative ketamine attenuate inflammatory reactivity following surgery? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesthesia and Analgesia*. 2010;23:455-460.
 12. Persson J. Wherfore ketamine? *Current Opinion in Anesthesiology*. 2010;23:455-460.
 13. V. N. Ketamina para anestesia intravenosa. In: Pablo S. Anestesia Intravenosa II Chile: Universidad del Desarrollo. Facultad de Medicina; 2006: 127-45.
 14. Hayashi K, Tsuda N, Sawa T, Hagihira S. Ketamine increases the frequency of electroencephalographic bicoherence peak on the alfa spindle area induced with propofol. *British Journal of Anaesthesia*. 2007;99(3):389-395.
 15. Voss GL, Grant C, Upton R, Sleigh JW. A Comparison of pharmacokinetic/pharmacodynamic versus mass-balance measurement of brain concentrations of intravenous anesthetics in sheep. *Anesthesia and Analgesia*. 2007;104(6):1440-1446.
 16. Hong LE, Summerfelt A, Buchanan RW, O'Donnell P, Thaker GK, Weiler MA, Lahti AC. Gamma and delta neural oscillations and association with clinical symptoms under subanesthetic ketamine. *Neuropharmacology*. 2010;55:632-640.
 17. Absalom AR, Lee M, Menon DK, Sharar SR, De Smet T, Halliday J, et al. Predictive performance of the Domino, Hijazi and Clemets models during low-dose target-controlled ketamine infusions in healthy volunteers. *British Journal of Anaesthesia*. 2007;98(5):615-623.
 18. V. N. Ketamina, agonistas alfa 2, gabapentina. En: Muñoz Cuevas JH. Farmacología aplicada en anestesiología Escenarios clínicos. México: Alfil S.A; 2013: 67-86.
 19. Sartori V, Zanderigo E, Sveticic G, Morari M, Curatolo M. A Novel procedure to estimate the interaction parameters between morphine and ketamine. *Anesthesiology* [Internet]. 2005:[A758].
 20. Sprenger T, Woltman R, Zimmer C, Freytagen R, Kochs EF, Tölle TR, Wagner KJ. Imaging 21. *Anesth Analg*. 2006;103(3):729-737.
 21. Rogers R, Longe SE. An investigation to dissociate the analgesic and anesthetic properties of ketamine using functional magnetic resonance imaging. *Anesthesiology*. 2004;100(2):292-301.
 22. Hui TW, Wong W, Suen T, Gin T, Plummer J. Additive interactions between propofol and ketamine when used for anesthesia induction in female patients. *Anesthesiology*. 1995;82:641-648.
 23. Bojak I, Liley DTJ. Ketamine, propofol, and the EEG: a neural field analysis of HCNI-mediated interactions. *Frontiers in Computational Neuroscience*. 2013;7:1-14.
 24. Cheng Zhou JED, Kumar NN, Shu S, Bayliss DA, Chen X. Forebrain HCNI channels contribute to hypnotic actions of ketamine. *Anesthesiology*. 2013;118(4):785-795.
 25. Hong W, Hui TWC. Hypnotic and Anesthetic interactions between ketamine and midazolam in female patients. *Anesthesiology*. 1993;79:1227-1232.
 26. Voscopoulos C. When does acute pain become chronic? *British Journal of Anaesthesia*. 2010;105(51):i69-i85.
 27. Hang LH, Shao DH, Gu YP. The ED50 and ED95 of ketamine for preventing of postoperative hyperalgesia after remifentanil-based anaesthesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Swiss Med Wkly*. 2011;141:w13195.
 28. Laskowski K, et al. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia/Revue méthodique de l'utilisation de la kétamine intraveineuse pour l'analgésie postopératoire. *Can J Anesth*. 2011;58:911-23.
 29. McGuiness SK, Cleland H, Hogan L, Hucker T, Mahar PD. A Systematic review of ketamine as an analgesic agent in adult burn injuries. *Pain Medicine*. 2011;12:1551-1558.
 30. Persson J. The ketamine enigma. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52:453-455.
 31. H. HR. Ketamine for the treatment of depression. *Psychopharmacology*. 2013;51(1):11-4.
 32. Scott A. Oral Ketamine for the rapid treatment of depression and anxiety in patients receiving hospice care. *Case Discussions in Palliative Medicine*. 2010;13(7):903-908.