



Recibido: 28-11-2023
Aceptado: 09-02-2024

Más allá del daño tisular: enfermedades nociplásticas y el rol emergente de la ketamina

Beyond tissue damage: nociceptive diseases and the emerging role of ketamine

Dra. Dulce M Rascón-Martínez,* Dra. Lloaly Mendoza-Pineda,‡
Dr. Orlando Carrillo-Torres§

Citar como: Rascón-Martínez DM, Mendoza-Pineda L, Carrillo-Torres O. Más allá del daño tisular: enfermedades nociplásticas y el rol emergente de la ketamina. Rev Mex Anestesiol. 2025; 48 (4): 229-235. <https://dx.doi.org/10.35366/121398>

Palabras clave:

dolor, dolor nociplástico,
ketamina.

Keywords:

*pain, nociceptive pain,
ketamine.*

* Departamento de Anestesia, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México. México.

† Departamento de Anestesia, Hospital de la Mujer, Secretaría de Salud. Ciudad de México. México.

§ Hospital General de México, Secretaría de Salud. Ciudad de México. México.

Correspondencia:
Orlando Carrillo-Torres
Dirección General Hospital General de México,
Secretaría de Salud
Dr. Balmis 148, Doctores,
Cuauhtémoc, 06720, Ciudad de México, México
E-mail: orlo_78@
hotmail.com

RESUMEN. Las enfermedades nociplásticas son afecciones caracterizadas por la presencia de dolor crónico persistente a pesar de que no hay evidencia clara de daño tisular real o potencial que cause la activación de nociceptores periféricos o evidencia de enfermedad o lesión del sistema somatosensorial. Este proceso de nociplasticidad conduce potencialmente a un estado de hipersensibilidad al dolor o bien, a la alodinia. Se estima que alrededor de dos tercios de los trastornos musculoesqueléticos dolorosos pueden englobarse en esta categoría. Estas condiciones plantean retos particulares para los profesionales de la salud, ya que las terapias convencionales destinadas al manejo del dolor con frecuencia se muestran inadecuadas y su presencia marca una transformación esencial en la percepción y abordaje del dolor crónico dentro del ámbito médico. Se realizó una revisión no sistemática para conocer las características de la ketamina para la analgesia en diferentes enfermedades nociplásticas. El objetivo de este artículo es hacer una revisión descriptiva de la literatura existente actual sobre el papel de la ketamina en el tratamiento del dolor crónico vinculado a enfermedades nociplásticas. Además, se examinarán los desafíos y las oportunidades inherentes a su aplicación en el contexto clínico. Se empleó la metodología PICO (P: población, I: intervención, C: comparación O: resultado) para la construcción de la pregunta de investigación y la búsqueda bibliográfica, en donde la población fueron los pacientes con enfermedad nociplástica; la intervención, el uso de ketamina; no se buscaron fármacos o intervenciones a comparar y los resultados fueron la eficacia en la reducción del dolor nociplástico.

ABSTRACT. Nociceptive diseases are conditions characterized by the presence of persistent chronic pain despite the absence of clear evidence of actual or potential tissue damage that would trigger the activation of peripheral nociceptors, or evidence of disease or injury to the somatosensory system. This process of nociceptive disease potentially leads to a state of heightened pain sensitivity or, alternatively, allodynia. It is estimated that approximately two-thirds of painful musculoskeletal disorders may be categorized within this class. These conditions pose challenges for healthcare professionals, as conventional therapies aimed at pain management often prove inadequate, and their presence marks a significant transformation in the perception and approach to chronic pain within the medical domain. A non-systematic review was conducted to understand the characteristics of ketamine for analgesia in various nociceptive diseases. This article aims to provide a descriptive review of the current literature on the role of ketamine in the treatment of chronic pain associated with nociceptive diseases. Additionally, the challenges and opportunities inherent in its application in the clinical context will be examined. The PICO methodology (P: population, I: intervention, C: comparison, and O: outcome) was employed for constructing the research question and conducting the literature search, where the population consisted of patients with nociceptive diseases, the intervention was the use of ketamine, no drugs or interventions were sought for comparison, and the outcomes were the efficacy in reducing nociceptive pain.

Abreviaturas:

ATP = adenosín trifosfato

BDNF = factor neurotrófico derivado del cerebro

CSF-1 = factor estimulante de colonias de macrófagos

GABA = ácido gamma-aminobutírico

IASP = Asociación Internacional para el Estudio del Dolor

MAPK = proteína quinasa activada por mitógenos

mTOR = Mammalian Target of Rapamycin

NK-1R = neuroquinina-1



NMDA = receptor N-metil-D-aspartato
 SDOC = síndrome de dolor de origen central
 SDRC = síndrome doloroso regional complejo
 SII = síndrome de intestino irritable
 DPC = dolor pélvico crónico
 SNC = sistema nervioso central

Glosario

Alodinia: dolor debido a estímulos que normalmente no son dolorosos.
Dolor nocíplástico: dolor que surge de una nocicepción alterada a pesar de que no hay evidencia clara de daño tisular real o potencial que cause la activación de nociceptores periféricos o evidencia de enfermedad o lesión del sistema somatosensorial que cause el dolor.
Hiperalgesia: respuesta incrementada a estímulos normalmente dolorosos.
Hipersensibilidad: estado anormal que determina reducción del umbral de activación de las vías nociceptivas, condicionando una amplificación de la respuesta de los nociceptores.
Nocicepción: detección de estímulos nocivos por receptores especializados.
Nocíplasticidad: mecanismo subyacente a los cambios en la forma en que el sistema nervioso procesa las señales de dolor, lo que conduce al desarrollo del dolor nocíplástico.

NOCÍPLASTICIDAD Y DOLOR

La nocíplasticidad es un término que se refiere a la capacidad del sistema nervioso para alterar su sensibilidad y respuesta al dolor, implicando la reorganización y modificación de las vías neurales que procesan la información dolorosa. Este fenómeno, que puede estar relacionado con la cronicidad del dolor y la hipersensibilidad, es un área de estudio crucial en la neurociencia y la medicina del dolor.

En el año 2017, la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés) introdujo una nueva categorización para el dolor crónico, denominándolo «dolor nocíplástico». Las patologías asociadas a este tipo de

dolor se distinguen por una disfunción en la nocicepción —la habilidad del sistema nervioso para detectar y reaccionar ante el dolor—, en ausencia de un estímulo nocivo evidente que explique la intensidad del dolor percibido⁽¹⁾. La IASP definió criterios específicos para el diagnóstico de dolor nocíplástico en el año 2021, los cuales se detallan en la *Tabla 1*.

El entendimiento de las rutas involucradas en la instauración de la sensibilización central en el dolor nocíplástico es esencial y permite posibles intervenciones terapéuticas que optimicen el manejo del dolor en estos individuos. La fisiopatología subyacente de este tercer descriptor de dolor se asocia a diversos mecanismos que intervienen en el proceso nociceptivo⁽²⁾. El factor compartido entre estos mecanismos para tal sensibilización es la potenciación del procesamiento o la atenuación de la inhibición de estímulos nocivos en varios niveles del sistema nervioso, lo que conlleva una amplificación en la percepción, transducción y conducción nociceptiva. En la *Figura 1*, se puede consultar un esquema referente a la identificación diagnóstica del dolor nocíplástico.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA KETAMINA Y SU RELACIÓN CON NOCÍPLASTICIDAD

La ketamina es un fármaco tradicionalmente reconocido como un anestésico disociativo empleado durante más de cincuenta años en la inducción y mantenimiento de la anestesia⁽³⁾, y ha resurgido como un instrumento de notable relevancia para ciertas afecciones, tales como cronicidad del dolor y depresión, dado que exhibe características analgésicas y antidepresivas distintivas, y la relevancia terapéutica se atribuye a su singular mecanismo de acción⁽⁴⁾.

Tabla 1: Comparación entre los criterios clínicos propuestos por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) 2021 para el diagnóstico de dolor nocíplástico y los criterios del 2014 para el diagnóstico de dolor debido a sensibilización central.

Criterios clínicos para el diagnóstico de dolor nocíplástico IASP 2021	Criterios clínicos para el diagnóstico de dolor debido a sensibilización central 2014
Criterios necesarios	
Distribución regional	Dolor de más de tres meses de duración
Mecanismos nociceptivos no explican del todo el dolor	Distribución difusa, fuera de los segmentos nociceptivos
Mecanismos neuropáticos no explican del todo el dolor	Dolor desproporcionado con respecto al daño tisular o su presunto origen nociceptivo
Presenta hipersensibilidad (fenómeno de hipersensibilidad: alodinia mecánica estática o dinámica, alodinia al calor o al frío) al menos en una región dolorosa	Se excluye el dolor neuropático como causa principal
Criterios opcionales	
Antecedentes de hipersensibilidad en la región dolorosa	Puntuación 40/100 en el cuestionario de sensibilización central
Presencia de al menos una de las siguientes comorbilidades: mayor sensibilidad al ruido, luz y/u olores, trastorno del sueño acompañado de despertares nocturnos, fatiga o trastornos cognitivos	

Modificado de: Nijs J, et al. Nociceptive pain criteria or recognition of central sensitization? Pain phenotyping in the past, present and future. *J Clin Medicine*. 2021.

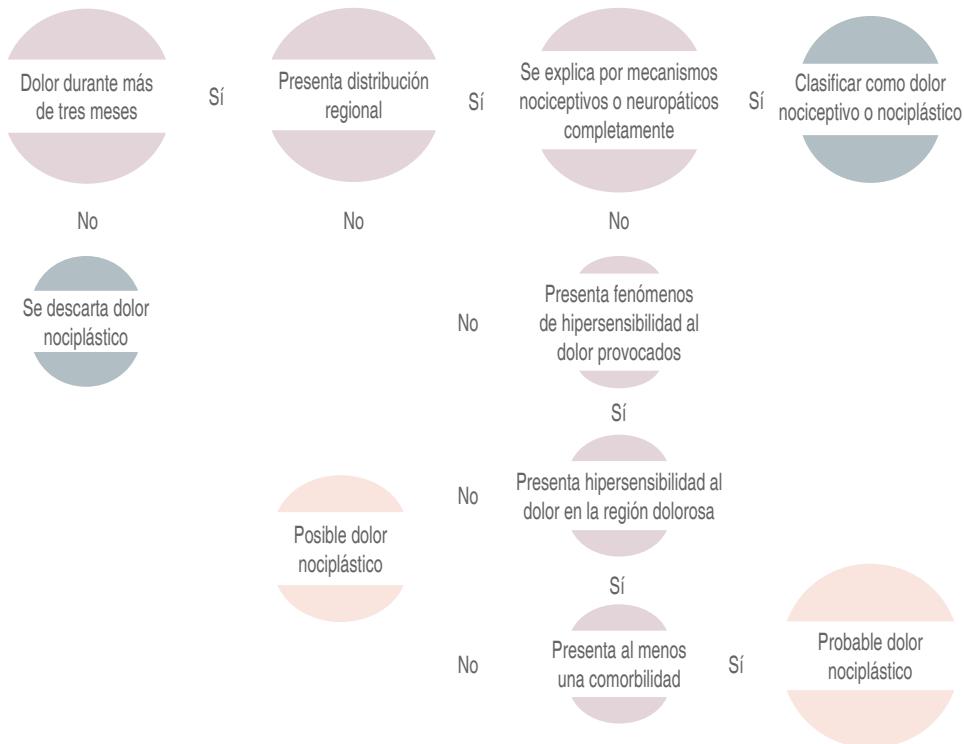


Figura 1:

Diagrama de flujo para la clasificación y diagnóstico del dolor basado en la duración, características, mecanismos subyacentes y presencia de comorbilidades. Las rutas del diagrama conducen a determinar si el dolor es nociplástico, probablemente nociplástico, o bien, si se descarta el dolor nociplástico. Modificado de: Nijs J. *Nociplastic pain criteria or recognition of central sensitization? Pain phenotyping in the past, present and future*. J Clin Med. 2021.

El mecanismo preciso a través del cual la ketamina proporciona alivio del dolor en enfermedades nociplásticas aún está en investigación. Sin embargo, se postulan varios mecanismos de acción por los cuales puede contribuir en el tratamiento de estas condiciones.

El primero y principal es su capacidad para antagonizar, o bloquear, el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), que juega un papel crucial en la transmisión y modulación del dolor en el sistema nervioso central⁽⁵⁾. La activación excesiva del receptor NMDA puede llevar a la sensibilización central, un componente clave de la nociplasticidad. Además del antagonismo del receptor NMDA, la ketamina aumenta la actividad del sistema inhibidor de ácido gamma-aminobutírico (GABA) y reduce la actividad del sistema de glutamato, ambos implicados en la modulación del dolor⁽⁶⁾. Por otro lado, podría tener efectos en el sistema inmune de relevancia en enfermedades nociplásticas y reduce la activación de las células gliales, lo que se vincula con la perpetuación del dolor crónico⁽⁷⁾.

En tiempos recientes, la microglía, que actúa como el sistema inmunológico del sistema nervioso central (SNC), ha sido identificada como un modulador esencial en la regulación sináptica, especialmente en el contexto de la formación y transmisión del dolor en relación con la nociplasticidad. Dicha relevancia se manifiesta en la fisiopatología del dolor⁽⁸⁾. Algunos estudios han señalado un desbalance en la proporción microglial M1/M2, caracterizado por una predominante activación y polarización hacia el fenotipo

M1, con una concomitante disminución en los niveles del fenotipo M2 y esto es interpretado como una marca distintiva de la neuroinflamación. A nivel medular, la activación de la microglía es modulada por una serie de moléculas, entre las que se incluyen: adenosín trifosfato (ATP), quimiocinas (CCL2, CX3C, CX3CL1), factor estimulante de colonias de macrófagos (CSF-1), sustancia P (neuropéptido que funciona como un neurotransmisor y neuromodulador, y su correspondiente receptor: neuroquinina-1 [NK-1R], el cual presenta una alta expresión en la microglía M1 y receptores tipo Toll [TLR] que impulsa la señalización a través de TLR4). Estas interacciones agonista-receptor facilitan la activación de rutas de señalización intracelular en la microglía, destacándose la activación de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK). Este proceso es esencial en la exacerbación y persistencia del dolor, debido a la generación de una amplia gama de citocinas proinflamatorias, quimiocinas y factores de crecimiento, tales como TNF- α , IL-1 β , IL-6, BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) y CCL2 (proteína quimiotáctica de monocitos-1 también conocida como MCP-1). Estos eventos conllevan a la neuroinflamación y a un incremento en la liberación de glutamato, lo que, a su vez, propicia la estimulación de la señalización sináptica excitatoria, específicamente a través de los receptores NMDA y α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA). De manera paralela, se produce una inhibición de la señalización inhibitoria mediada por GABA en la asta dorsal de

la médula espinal⁽⁹⁾. Por lo tanto, la activación de las células gliales y la expresión de mediadores proinflamatorios contribuyen significativamente a la perturbación neuroinmune local⁽¹⁰⁾. La activación del receptor NMDA constituye un paso fundamental tanto en la iniciación como en la perpetuación de la sensibilización central. De este modo, se postula que los fármacos que actúan como antagonistas del receptor NMDA tienen la capacidad de prevenir y revertir la hiperexcitabilidad de las neuronas nociceptivas⁽¹¹⁾, lo cual influye directamente en la reversión de la sensibilización central⁽¹²⁾.

Investigaciones realizadas en modelos murinos han evidenciado que la reactivación de las vías nociceptivas previamente sensibilizadas conduce a una desestabilización sináptica mediante la señalización selectiva del receptor no iónico (NI-NMDAR). Este proceso es esencial para la síntesis y degradación de proteínas sinápticas, facilitando así el fenómeno de reconsolidación y, consecuentemente, la reversión de la sensibilización central⁽¹³⁾. El posible mecanismo subyacente a la producción del dolor nociplástico se detalla en la *Figura 2*.

Se ha documentado que la ketamina posee un efecto antidepresivo rápido y podría ser beneficioso en la nociplasticidad, ya que ésta a menudo coexiste con trastornos del estado de ánimo⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. El mecanismo preciso detrás de este efecto antidepresivo aún se está investigando, pero se postula que implica la activación del mTOR —«*Mammalian Target of Rapamycin*» u «Objetivo de Rapamicina en Mamíferos»— y la promoción de la plasticidad sináptica. La proteína mTOR es una proteína serina/treonina cinasa que juega un papel crucial en la regulación del crecimiento y la proliferación celular, también es parte de complejas vías de señalización celular y está involucrada en muchos procesos celulares, incluyendo la síntesis de proteínas, el crecimiento celular, la autofagia y la supervivencia celular. La vía de señalización mTOR integra tanto las señales intracelulares como las extracelulares y actúa como un nexo central para regular estos procesos. La disfunción de la vía de señalización mTOR se ha implicado en varias enfermedades humanas, incluyendo el cáncer, la obesidad, la diabetes tipo 2 y las enfermedades neurodegenerativas⁽¹⁷⁾. Adicionalmente, se le han atribuido propiedades antiinflamatorias, lo que sugiere beneficios en los reportes de alivio de dolor⁽¹⁸⁾.

Por último, la ketamina también puede tener efectos neuroprotectores y puede promover la plasticidad sináptica. Este último efecto podría ser especialmente relevante para su capacidad de proporcionar alivio del dolor a largo plazo en enfermedades nociplásticas. La investigación en modelos animales ha mostrado que la ketamina puede promover la formación de nuevas sinapsis en el cerebro, un proceso conocido como neurogénesis, que puede ser crucial para su efecto analgésico, antidepresivo, neuroplástico y los procesos inflamatorios⁽¹⁹⁾.

EVIDENCIA DE LA KETAMINA EN ENFERMEDADES NOCIPLÁSTICAS

La fibromialgia y el síndrome doloroso regional complejo (SDRC) se destacan como modelos de dolor nociplástico, ya que estas patologías manifiestan características consistentes con procesos de nociplasticidad. En estas condiciones, los pacientes experimentan alodinia, un dolor en respuesta a estímulos que no deberían ser dolorosos, y a menudo desproporcionado en intensidad y duración respecto a cualquier lesión tisular subyacente. La fibromialgia se manifiesta como un dolor generalizado y crónico, acompañado frecuentemente de ansiedad, depresión, fatiga y trastornos del sueño. Estos pacientes evidencian una elevada sensibilidad al dolor, denominada hiperalgesia, y alodinia⁽²⁰⁾. En contraste, el SDRC suele originarse tras eventos traumáticos como cirugías o fracturas, presentando síntomas como dolor crónico exacerbado, hinchazón, alteraciones cutáneas y disfunción motora⁽²¹⁾. En ambos casos, se sugieren anomalías en la nocicepción y se postula que está relacionada con una disfunción en el procesamiento del dolor por parte del sistema nervioso.

Estudios recientes subrayan el potencial beneficioso de la ketamina particularmente en individuos con diagnóstico de fibromialgia y SDRC que reportan una reducción significativa del dolor tras su administración. En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, la administración de bajas dosis de ketamina en pacientes con fibromialgia resultó en una disminución significativa del dolor en comparación con el placebo. En este estudio se reportó alivio del dolor durante varias semanas después de la infusión, sugiriendo su potencial para un efecto duradero en la modulación del dolor. Lo mismo se observó en pacientes con SDRC en donde se propone un efecto acumulativo con infusiones repetidas proporcionando alivio del dolor más duradero⁽²²⁻²⁴⁾. Una evidencia más contundente fue lo concluido en una revisión sistemática y metaanálisis reciente que confirmó los beneficios de la ketamina en estos modelos de dolor, aunque resaltó la necesidad de investigaciones adicionales para optimizar las dosis y los protocolos de administración⁽²⁵⁾.

En el contexto de dolor nociplástico, se han propuesto otros modelos de dolor: la cefalea en racimos y la migraña, aunque han sido condiciones menos estudiadas. Debido a lo incierto de su etiología, la nociplasticidad podría estar involucrada, dado que los pacientes suelen mostrar una hiperalgesia en el área afectada. En este sentido, la ketamina ha mostrado un efecto benéfico en casos refractarios de cefalea en racimos⁽²⁶⁾, pero la evidencia es pobre, ya que se basa principalmente en informes y series de casos⁽²⁷⁾. Por lo tanto, es esencial realizar más investigaciones en estas condiciones para validar estos hallazgos.

En el caso del síndrome de dolor de origen central (SDOC) —también conocido como dolor centralizado— es

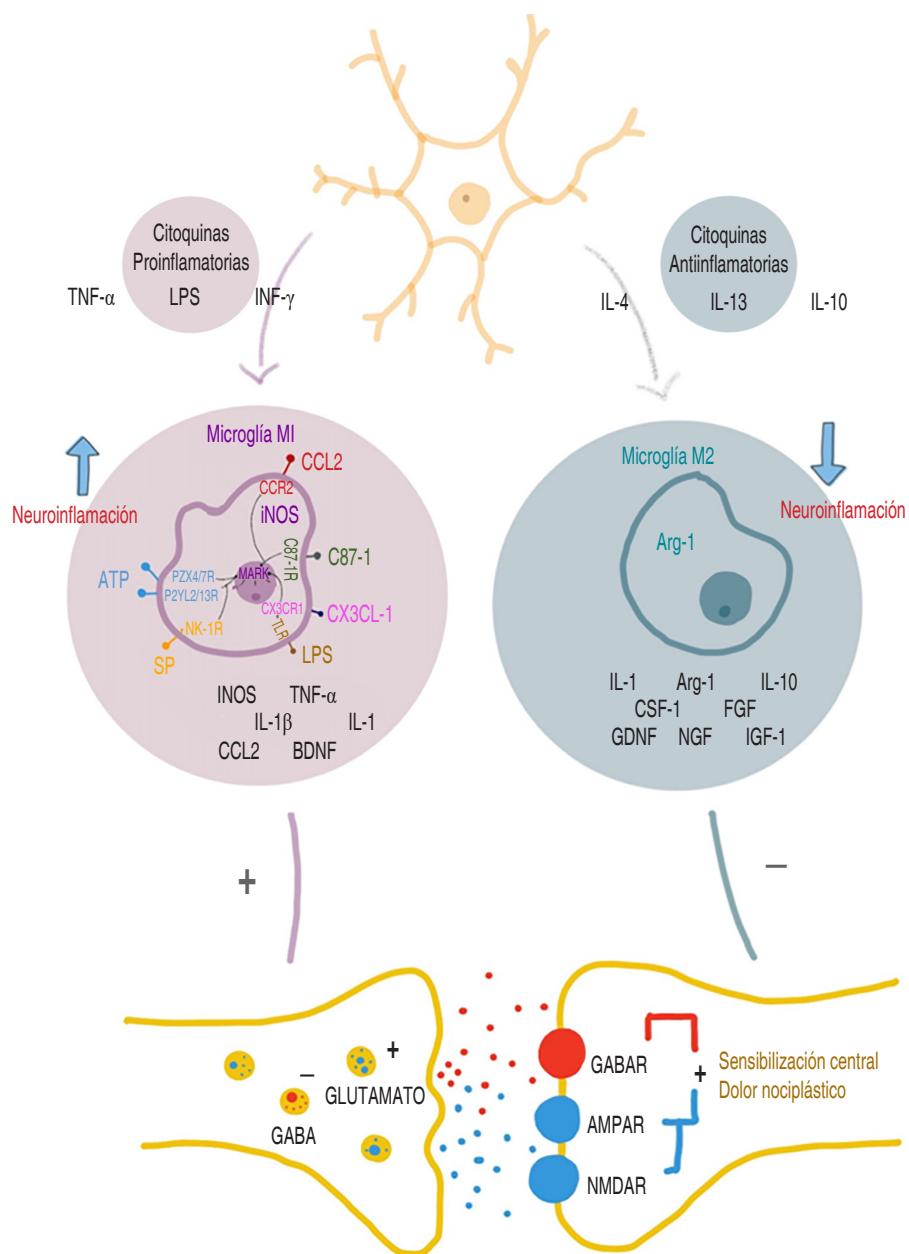


Figura 2:

Representación esquemática de las interacciones celulares y moleculares en la neuroinflamación y la sensibilización central. Las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias interactúan con la microglía M1 y M2, respectivamente. Estas interacciones modulan la liberación de neurotransmisores en las sinapsis neuronales, influencian la actividad de los receptores AMPAR y NMDAR, y contribuyen a la sensibilización central y al dolor nocíplástico. Modificado de: Atta AA. *Microglia polarization in nociceptive pain: mechanisms and perspectives*. Inflammopharmacology. 2023.

una categoría de trastornos que surgen de la disfunción del SNC⁽²⁸⁾. Los pacientes experimentan un dolor constante que no se puede explicar completamente por una lesión, inflamación o enfermedad periférica. Mismas afecciones como la fibromialgia y el SDRC son ejemplos de SDOC, en donde se cree es un componente clave de la base neurobiológica de la nocíplasticidad. Esta condición podría resultar de la disfunción de la inhibición descendente del dolor, un aumento en la excitabilidad de las neuronas del SNC o una alteración en el procesamiento del dolor a nivel del cerebro. La terapia dirigida a estas alteraciones en este procesamiento puede proporcionar

alivio a estos pacientes⁽²⁹⁾. Amr y colaboradores, en su ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, reportaron que la ketamina alivia notablemente el dolor central por lesiones medulares en comparación con el placebo, respaldando su potencial eficacia contra el dolor asociado a la nocíplasticidad⁽³⁰⁾. Aunque este estudio se realizó en un subconjunto específico de pacientes con SDOC, ofrece apoyo adicional a la idea de su beneficio a dosis bajas en el dolor centralizado.

Otras condiciones como el síndrome de intestino irritable (SII), la migraña y el dolor pélvico crónico (DPC) pueden ser causados por una variedad de condiciones, pero

en algunos casos, pueden involucrar un componente de nociplasticidad⁽³¹⁾.

La lista de patologías asociadas a nociplasticidad es parcial y el concepto sigue evolucionando. Sin embargo, no todos los pacientes con las condiciones mencionadas experimentarán dolor nociplástico. Aunque los estudios sugieren que la ketamina puede tratar trastornos de dolor vinculados a la nociplasticidad, se requiere más investigación para validar su eficacia y seguridad.

Dicho todo esto, es importante tener en cuenta que aunque la evidencia emergente sugiere que la ketamina puede ser un agente terapéutico prometedor para el tratamiento de enfermedades nociplásticas, es fundamental reconocer que aún nos encontramos en las etapas iniciales de entender el potencial terapéutico y es necesaria más investigación para comprender mejor cuál es su efecto a nivel celular y molecular en este contexto, y cómo estos mecanismos de acción se traducen en los beneficios observados, es decir, la eficacia y seguridad a largo plazo en los estudios clínicos. La realización de estos estudios no solo ampliará nuestra comprensión de la ketamina como agente terapéutico, sino que también arrojará más información sobre la compleja naturaleza de la nociplasticidad.

En resumen, la fibromialgia, el SDRC, el SII, el SDOC, ciertos tipos de cefalea crónica y el DPC son a menudo citados en la literatura médica y científica como ejemplos de condiciones que pueden implicar dolor nociplástico. Es importante señalar que esta es una nueva y creciente área de investigación y hay un considerable debate en la comunidad científica sobre qué condiciones se consideran verdaderamente «nociplásticas»⁽³²⁾. Las condiciones mencionadas son ejemplos de enfermedades que a menudo se asocian con mecanismos de dolor nociplástico, pero la relación no es definitiva y puede variar entre los individuos.

REFERENCIAS

- Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161:1976-1982.
- Kosek E, Cohen M, Baron R, Gebhart GF, Mico JA, Rice ASC, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*. 2016;157:1382-1386.
- Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: teaching an old drug new trick. *Anesth Analg*. 1998;87:1186-1193.
- Orhurhu VJ, Roberts JS, Ly N, Cohen SP. Ketamine in acute and chronic pain management. 2022. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Georgiou P, Fischell J, Elmer GI, et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature*. 2016;533:481-486.
- Lener MS, Nicu MJ, Ballard ED, Park M, Park LT, Nugent AC, et al. Glutamate and gamma-aminobutyric acid systems in the pathophysiology of major depression and antidepressant response to ketamine. *Biol Psychiatry*. 2017;81:886-897.
- Zhang N, Yao L, Wang P, Liu Z. Immunoregulation and antidepressant effect of ketamine. *Transl Neurosci*. 2021;12:218-236.
- Hiraga SI, Itokazu T, Nishibe M, Yamashita T. Neuroplasticity related to chronic pain and its modulation by microglia. *Inflamm Regen*. 2022;42:15.
- Atta AA, Ibrahim WW, Mohamed AF, Abdelkader NF. Microglia polarization in nociplastic pain: mechanisms and perspectives. *Inflammopharmacology*. 2023;31:1053-1067.
- Sunzini F, Schrepf A, Clauw DJ, Basu N. The biology of pain: through the rheumatology lens. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75:650-660.
- Raja SN, Sivanesan E, Guan Y. Central sensitization, N-methyl-D-aspartate receptors, and human experimental pain models: bridging the gap between target discovery and drug development. *Anesthesiology*. 2019;131:233-235.
- Thompson T, Whiter F, Gallop K, Veronese N, Solmi M, Newton P, et al. NMDA receptor antagonists and pain relief. *Neurology*. 2019;92:e1652-e1662.
- Zhang H, Rodriguez-Hernandez LD, D'Souza AJ, He D, Zain M, Fung SW, et al. Nociceptor activity induces noninotropic NMDA receptor signaling to enable spinal reconsolidation and reverse pathological pain. *Sci Adv*. 2023;9:2819.
- Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:856-864.
- Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000;47:351-354.
- Sanacora G, Frye MA, McDonald W, Mathew SJ, Turner MS, Schatzberg AF, et al. American Psychiatric Association (APA) council of research task force on novel biomarkers and treatments. A consensus statement on the use of ketamine in the treatment of mood disorders. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:399-405.
- Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M, et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science*. 2010;329:959-964.
- De Kock M, Loix S, Lavand'homme P. Ketamine and peripheral inflammation. *CNS Neurosci Ther*. 2013;19:403-410.
- Clarke M, Razmjou S, Prowse N, Dwyer Z, Litteljohn D, Pentz R, et al. Ketamine modulates hippocampal neurogenesis and proinflammatory cytokines but not stressor induced neurochemical changes. *Neuropharmacology*. 2017;112:210-220.
- Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*. 2014;311:1547-1555.
- Hernández-Porras BC, Plancarte-Sánchez R, Alarcón-Barrios S Sámano-García M. Síndrome doloroso regional complejo: revisión. *Cir Ciruj*. 2017;85:366-374.
- Cohen SP, Bhatia A, Buvanendran A, Schwenk ES, Wasan AD, Hurley RW, et al. Consensus guidelines on the use of intravenous ketamine infusions for chronic pain from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med*. 2018;43:521-546.
- Sigtermans MJ, van Hilten JJ, Bauer MCR, Arbous SM, Marinus J, Sarton EY, et al. Ketamine produces effective and long-term pain relief in patients with complex regional pain syndrome type 1. *Pain*. 2009;145:304-311.
- Schwartzman RJ, Alexander GM, Grothusen JR. The use of ketamine in complex regional pain syndrome: possible mechanisms. *Expert Rev Neurother*. 2011;11:719-734.
- Pastrak M, Abd-Elsayed A, Ma F, Vrooman B, Visnjevac O. Systematic review of the use of intravenous ketamine for fibromyalgia. *Ochsner J*. 2021;21:387-394.
- Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, Goadsby PJ. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in migraine with prolonged aura. *Neurology*. 2013;80:642-647.

27. Moisset X, Giraud P, Meunier E, Condé S, Périé M, Picard P, et al. Ketamine-Magnesium for refractory chronic cluster headache: a case series. *Headache*. 2020;60:2537-2543.
28. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009;10:895-926.
29. Niesters M, Martini C, Dahan A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77:357-367.
30. Amr YM. Multi-day low dose ketamine infusion as adjuvant to oral gabapentin in spinal cord injury related chronic pain: a prospective, randomized, double blind trial. *Pain Physician*. 2010;13:245-249.
31. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, Littlejohn G, Usui C, Hauser W. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet*. 2021;397:2098-2110.
32. Cohen M, Quintner J, van Rysewyk S. Reconsidering the International Association for the Study of Pain definition of pain. *Pain Rep*. 2018;3:e634.