

# **Centro de Neurociencias de Cuba**

## **Tesina para el Diplomado en Neurociencias**

Revisión Sistemática para metanálisis, acerca de los  
efectos neuroprotectores de la Ketamina

**Autora:** Lic. Isoraida Castañeda Aguilera

**Asesor:** Dr. C. Evelio Rafael González Dalmau

**La Habana, Octubre 2018**

## **Índice**

Introducción.....	3
Problema .....	3
Hipótesis .....	3
Objetivo .....	3
Novedad y Actualidad.....	4
Materiales y Métodos .....	4 - 6
Resultados Preliminares.....	6 -10
Resultados de revisiones con artículos interrelacionados...	10 - 13
Conclusiones.....	13
Recomendaciones.....	13
Referencias bibliográficas.....	14 - 21
Anexos .....	23 - 24

## **Introducción**

La Ketamina es fármaco utilizado como anestésico y tiene un poderoso efecto analgésico. Se le conocen varios efectos adversos tales como alucinaciones y delirios durante el período de recuperación, además se ha observado efecto neuroprotector [1,2]. Esta droga es de absorción rápida, se distribuye a los tejidos perfundidos incluyendo el cerebro [3,4].

Es frecuente encontrar reportes de uso de la Ketamina como anestésico para el estudio de animales pequeños [5]. En el Departamento de Resonancia Magnética de Neurociencias, se usa esta droga junto al midazolan, el diazepam y la atropina [6,7] para obtener imágenes de resonancia magnética documentando el efecto de nuevos fármacos desarrollados por BioCubaFarma. Entre los nuevos fármacos, se prueban algunos con posible efecto neuroprotector [8]. Ahora bien, es posible que el efecto de la Ketamina, pueda enmascarar los efectos del fármaco estudiado.

Por eso, abordar el tema del efecto de neuroprotección de la ketamina con el método Metanálisis, y un escáner de RMI 3T, pudiera servir de soporte y optimizar la información para nuevas investigaciones.

## **Problema**

Entre otros se estudian fármacos neuroprotectores, y existen reportes en los que se afirma que la ketamina tiene efecto un neuroprotector [9]. Razón por la cual se hace la revisión que abarca los efectos de este fármaco en el cerebro. Estudiar con metanálisis el efecto protector de la ketamina respecto a dosis y tiempo de anestesia para garantizar estudios de IRM de 45min de duración.

## **Hipótesis**

Usando metanálisis es posible dilucidar los efectos de la ketamina y su activación cerebral.

## **Objetivo**

1.-Realizar Revisión Sistemática de Metanálisis sobre los efectos neuroprotectores de la Ketamina.

### **Novedad y actualidad**

La mayoría de los estudios de resonancia magnética (MRI) y espectroscopia en modelos animales implican anestesia general para eliminar el artefacto de movimiento [10]. Se sabe que los anestésicos en general suprimen la actividad neuronal, el flujo sanguíneo cerebral basal, el acoplamiento hemodinámico y las respuestas de resonancia magnética funcional [11, 12].

El uso de los anestésicos ha sido explorado para desentrañar los daños cerebrales como saldo de los efectos adversos, sus mecanismos de acción a través de los cuales, la ketamina afecta el sistema nervioso, porque aún no está del todo claro, además de su efecto de protección (13).

La MRI cerebral se ha establecido como una herramienta muy valiosa para el diagnóstico de enfermedades neurológicas debido a su capacidad de proveer excelente detalle y caracterización de los tejidos. Estudiar la Ketamina con fMRI proporciona una visión general de lo que se sabe sobre los mecanismos neuronales subyacentes a los efectos de la ketamina [14].

En Cuba han sido abordadas las imágenes funcionales de difusión y/o perfusión, con escáner 1,5T y 3T pero por la escasa disposición de equipamiento, no ha sido posible explotar todo el abanico de información aportada.

El Metanálisis sirve de soporte para optimizar los beneficios de nuevas investigaciones y fármacos antidepresivos de acción más rápida que los actuales u otras virtudes [58].

### **Materiales y Métodos**

Se realizó un estudio retrospectivo y transversal de publicaciones que definen el uso médico de la Ketamina y sus efectos adversos.

Las búsquedas en bases de datos electrónicas, incluidas MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, Cochrane Database of Systematic Reviews, Web of Science y Scopus, desde Noviembre 2017 a Septiembre 2018.

## Estrategias de búsquedas

- -Ketamine <OR> Neuroprotection
- -Ketamine OR Neuroprotection OR small animals and mice
- -Ketamine < OR> Adverse effects and < meta-analysis <fMRI> Brain diffusion and perfusion of ketamine < OR> fMRI and meta-analysis
- Brain diffusion and perfusion of ketamine < OR> Adverse effects and meta-analysis < FMRI>
- Brain diffusion and perfusion of ketamine < OR> fMRI and meta-analysis < OR> Adverses effects
- -Ketamine < OR> Adverse effects and < meta-analysis < FMRI >

Entre Noviembre de 2017 hasta Septiembre de 2018 se inició la revisión con un artículo especial de “¿Cómo realizar, evaluar y utilizar revisiones sistemáticas y metanálisis?” J.P. Gisberta,b y X. Bonfillc. Centro Cochrane Iberoamericano. Servicio de Epidemiología Clínica y Salud Pública. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España [15, 16, 17].

Fueron revisados 151 artículos, entre los que se encontraron referencias del uso de la Ketamina como anestésico general o coadyuvante en diferentes cirugías humanas y veterinarias (nacionales e internacionales).

- 20 artículos del uso de Ketamina durante investigaciones en animales pequeños y roedores.

-17 publicaciones referidas a las Revisiones Sistemáticas – Metanálisis.

-14 artículos del consumo de drogas en forma recreativa de donde sospechamos surge la mala fama de la Ketamina, con una guía de revisión de drogas (Monografías de Drogas), o publicaciones que abordaron sobre la drogas en general y particularmente sobre la Ketamina.

-11 publicaciones de uso de neuroprotectores y guías de práctica clínica para la protección cerebral.

- 42 publicaciones sobre diferentes usos de Ketamina como modelo farmacológico en la esquizofrenia, depresión mayor [53], epilepsia y la activación de efecto BOLD, para reducir el dolor con la disminución del uso de

opioides, uso combinado con tiopental, midazolán, propofol y otras drogas, para potenciar sus efectos de anestesia y disminuir los efectos adversos, [18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 etc] entre los que emergieron Metanálisis realizados con fMRI en animales y humanos, donde se obtuvieron imágenes farmacológicas de difusión y perfusión para reconocer los mecanismos de acción de la Ketamina en el cerebro, y que además sirvieron de soporte a este trabajo para la Tesina del diplomado de Neurociencias.

- 47 artículos fueron rechazados porque no se ajustaban al tema.

- El total de publicaciones analizadas fueron 104.

### **Resultados preliminares**

Durante más de 45 años el uso médico de la Ketamina, ha generado publicaciones, y continúan apareciendo como un fármaco versátil [26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33] tanto por las vías de administración, la potencia de un poderoso efecto analgésico perioperatorio y como protector cerebral [34].

Por su acción, la ketamina es clasificada como un antagonista no competitivo de un receptor subtipo glutamato de N-metil-D-Aspartato (**NMDA**) de la fenciclidina, bloquea la actuación del glutamato como agente excitador del sistema nervioso [35].

Actúa como depresor del sistema nervioso central (SNC), pero a dosis bajas o medias, puede producir sensación de estimulación y desinhibición.

Una revisión reciente sobre neuroprotección concluye que “aunque la extensa investigación preclínica ha identificado numerosos agentes neuroprotectores eficaces, ninguno de ellos ha demostrado ser efectivo en ensayos clínicos amplios”. Muchas medidas con potencial y resultados neuroprotectores en ensayos in vitro y de experimentación animal, han fracasado al probarlos en la práctica clínica [36].

A nivel fisiológico provoca broncodilatación, deprime el sistema respiratorio, y en dosis altas, puede generar una parada e insuficiencia cardiorrespiratoria, aumento el nivel de salivación.

El aumento de la presión sanguínea puede generar trastornos cardiovasculares severos, arritmias y taquicardias.

Bajos sus efectos, el sujeto puede realizar actos que generalmente no realizaría o bien deja de tomar precauciones con respecto a conductas concretas (efecto desinhibitorio) [37].

Son frecuentes las alteraciones de la conciencia, donde el sujeto se encuentra obnubilado, desorientado y con pérdida de la noción del tiempo.

Genera alucinaciones como la experiencia disociativa K-Hole (experiencia alucinatoria puede ser vivida como positiva y espiritual o como aversiva y aterradora) [38].

La ketamina es una sustancia altamente adictiva, que genera tolerancia y dependencia. Es común la presencia de síntomas como ansiedad, experiencias alucinatorias, agresividad, convulsiones y alteraciones gastrointestinales en forma de náuseas y vómitos. Post consumo de ketamina, se produce deterioro cognitivo y alteraciones de memoria a corto plazo, y logra potenciarse causando la destrucción de neuronas, si permanece en el organismo, a largo plazo [39].

El fenómeno de excito-toxicidad es provocado por un descenso súbito de O<sub>2</sub> o de glucosa en la sangre, cuando ocurren diversos trastornos agudos como isquemia, trauma, enfermedades neurodegenerativas.

Aumenta el CO<sub>2</sub>, se producen descargas eléctricas anómalas y otros factores, desencadenan un torrente de glutamato que sobre excita las células cerebrales, comienza el daño neuronal hasta la destrucción y muerte. La llegada masiva de glutamato también activa los genes apoptóticos que provoca auto destrucción.

Durante un proceso de lesión cerebral, también se inducen respuestas de protección que intentan mantener la integridad y funcionalidad del cerebro (**neuroprotección**) [40], la cual involucra un conjunto de mecanismos fisiopatológicos utilizados para proteger el tejido nervioso de procesos celulares complejos, como apoptosis, inflamación, degeneración y depleción energética y necesariamente, surge como una estrategia terapéutica eficiente en el tratamiento de enfermedades para intentar mantener la integridad de las interacciones neuronales en el cerebro.

Para lograr una neuroprotección efectiva, es decisiva la eficacia con urgencia y la intensidad con la que se aplica una medida (diferentes dosis de un agente,

diferentes niveles de hipotermia, la duración de la medida protectora y también la gravedad de la lesión primaria y la forma (focal o difusa) de la misma, antes de que se desarrolle el daño secundario [61].

La ketamina por un mecanismo de bloqueo no competitivo de receptores, puede bloquear canales K-ATP sensibles en células aisladas, y favorecer la neuroprotección [41].

Entre los agentes anestésicos existen dos grupos con posibles efectos neuroprotectores, los de administración inhalatoria y los de administración endovenosa (tiopental sódico, propofol, ketamina, etc) [42].

En cuanto a la elección de la técnica anestésica, algunos estudios observacionales apuntan un efecto protector pero ningún estudio controlado ni el metanálisis llevado a cabo por la Cochrane confirma esta hipótesis.

No se ha demostrado la superioridad de un agente sobre otro.

Los investigadores durante las sesiones de trabajo en animales de experimentación, pueden provocar lesiones o daño neuronal, inducido por los efectos de los anestésicos y sus interacciones.

La dosis de ketamina usada como anestésico único, ofrece efecto muy limitado en ratas y en otras especies, ya que la dosis en relación al peso corporal de modelos en animales pequeños, son muy elevadas en comparación con las otras especies de mamíferos pudiendo ser incluso 100 veces o más a las de especies superiores o grandes.

Las altas dosis aumentan el riesgo de efectos adversos, y no se suele alcanzar una profundidad anestésica adecuada (Hawk y Leary, 1999) pero aun así, se considera un anestésico de extraordinaria seguridad y eficacia combinado con otras sustancia depresoras del SNC [43].

La subespecie **Mus musculus** entre los roedores, es el más utilizado en procedimientos experimentales de modelos animales. En estos experimentos se prueban fármacos, para conocer sus efectos sobre los organismos y es indispensable ayudar a establecer las reacciones medicamentosas que proporcionan sus efectos adversos y de neuroprotección cerebral [44].



La combinación con fármacos tranquilizantes no sólo disminuye los efectos adversos de la ketamina sino que permiten reducir la dosis empleada y proporcionar una analgesia adecuada (Makoto, 2000) [45, 62].

La lidocaína ha mostrado un efecto neuroprotector promisorio, en varios modelos experimentales, y utilizaron como agente anestésico la ketamina, sin considerar su posible contribución neuroprotectora en los resultados comunicados.

Esto también se observa en otros experimentos que evalúan los efectos de varias drogas (bloqueadores orgánicos de los canales de calcio, recolectores de radicales libres, esteroides y gangliosidos).

Es frecuente el uso de combinaciones de ketamina otros anestésicos y sedantes como atropina, diazepam, midazolam o xilazina, etc (Flecknell, 2003), con el fin de garantizar el bienestar de las especies.[46]

Las Benzodiazepinas (BZD) potencian la acción de la mayoría de anestésicos y analgésicos. Las más utilizadas son el diazepam, midazolam y zolacepam. Suelen inducir excitación paradójica. Excelente relajación muscular y no confieren analgesia. Las BZD actúan sobre el SNC estimulando la liberación y evitando la recaptación del GABA (neurotransmisor inhibitor), lo que les confiere propiedades anticonvulsivantes. No deprimen la función cardiorrespiratoria, los efectos en estos sistemas son mínimos si no se han administrado otros medicamentos depresores del SNC.

El diazepam y el midazolam se utilizan en pequeños animales a dosis medias de unos 0,25-0,5 mg/kg [45].

*El Midazolam tiene* efectos muy parecidos a los del diazepam pero con una duración menor y efecto sedativo de 3-4 veces mayor. Posee acción corta con acciones ansiolítica, amnésica, sedante, miorrelajante central y anticonvulsivante (47). El flujo sanguíneo, metabolismo cerebral, y la presión intracraneal apenas se modifican. Produce latencia de anestesia más corta con menores reacciones locales, menor duración de acción, mayor efecto amnésico. [48]

Deprime la ventilación y disminuye las resistencias vasculares periféricas, disminuyendo la presión arterial sistémica, en especial en presencia de narcóticos, pero por el contrario puede ser más elevada en presencia de ketamina.

Cuando se usa con barbitúricos puede incrementarse el riesgo de depresión respiratoria.

La rata es aproximadamente 10 veces más resistente a los efectos de la ketamina que el hombre, porque la metaboliza en el cerebro.

La dosis anestésica recomendada para la rata de Ketamina es 80-160 mg/kg.

Para anestesiarse las ratas en neurociencias, se utilizó una combinación de Ketamina (100 mg/kg), midazolam (5 mg/kg) y atropina 0.05 mg/kg), inyectada intraperitonealmente (ip) usando una jeringuilla de 10 ml.

Aunque se utilizan las dosis recomendadas en la literatura, la Ketamina, tiene efecto neuroprotector. No obstante como es dosis única y todos los animales son anestesiados, el mismo efecto, se distribuye de igual forma. Por eso es recomendable cambiar el modo y el anestésico por Isoflurano.

### **Resultados de revisiones de artículos interrelacionados del uso de Ketamina combinado con otros coadyuvantes o sedantes en humanos.**

El perfil de efectos farmacológicos de la Ketamina, la convirtió en objetivo de investigación en varios campos de la medicina y la neurociencia.

Entre ellos como modelo para estudiar la esquizofrenia, para tratar la depresión mayor, etc [59, 60].

En los últimos años, la IRM funcional (fMRI) ha sido la herramienta de elección para visualizar la actividad neuronal en el cerebro humano, con más de 3,000 artículos con la palabra clave "fMRI" publicada anualmente.

En 1990, Ogawa y colegas estudiaron las respuestas al estímulo fisiológico global en cerebros de ratas a las 7 T e informaron que el mapeo funcional del cerebro era posible mediante el uso de contraste de imágenes de resonancia magnética (MRI) dependiente del nivel de oxigenación de la sangre venosa (BOLD).

El contraste BOLD se basa en cambios en la desoxihemoglobina, que actúa como un agente de contraste paramagnético endógeno. Los cambios en la concentración de desoxihemoglobina local en el cerebro conducen a alteraciones en la intensidad de la señal de MRI [50].

La aplicación del contraste BOLD al mapeo cerebral funcional humano se comenzó poco después.

Los mapas de la secuencia de BOLD son el reflejo indirecto de los mapas de activación funcional cerebral, que detectan los cambios focales en el metabolismo y la hemodinámica cerebral [50, 51].

Fue realizado un estudio histopatológico, para valorar con análisis histopatológico [56], para evaluar los efectos de la lidocaína y ketamina en el modelo de hipo-isquemia incompleta cerebral de rata neonata (modelo Levine). En los resultados durante la evaluación de las muestras del estriado, hipocampo y corteza cerebral, se observó un efecto neuroprotector significativo de la combinación de estas drogas en el modelo de la hipoxia-isquemia en modelo roedor vivo.

La fMRI dependiente del nivel de oxigenación sanguínea (BOLD) se ha utilizado para caracterizar el patrón regional de cambios en la actividad neural inducida por la ketamina.

Las correlaciones en estas fluctuaciones de señales espontáneas entre BOLD-fMRI refleja actividad neuronal inducida por ketamina, que están disponible a partir de imágenes cuantitativas de PET [52].

En un estudio realizado por la universidad de York, EE UU, los autores usaron métodos de fMRI para examinar la respuesta de activación cerebral a la ketamina, así como los cambios inducidos a la conectividad funcional cerebral global y estudiar mecanismos neuronales subyacentes a los efectos de la Ketamina.

Se ha encontrado creciente evidencia de que a nivel de microcircuitos, las dosis sub-anestésicas de ketamina bloquean predominantemente los receptores NMDA en interneuronas inhibitorias, lo que resulta en una desinhibición de las neuronas de proyección excitadora que se requiere para los efectos antidepresivos de la ketamina.

La excitación inducida se efectúa en múltiples áreas del cerebro, incluido el micro-circuito dentro de la corteza prefrontal, la cual parece estar bien conservada en especies de primates con receptores NMDA y que puede no estar presente en los roedores.

Estos efectos sobre el circuito prefrontal pueden ser de particular importancia para la inducción de los efectos psicotomiméticos y antidepresivos, jugando un papel importante en el procesamiento local [53].

Las regiones distantes se denominan conectividad funcional y se cree que subyacen a la comunicación dentro de las redes cerebrales.

La conectividad funcional se ha utilizado para muchas aplicaciones clínicas diferentes, incluido el estudio de la infusión de ketamina. [54]

Los dos tipos de análisis de conectividad funcional que se han utilizado con mayor frecuencia para estudiar los efectos de la infusión de ketamina son:

- El análisis regional basado en semillas y
- La conectividad cerebral global (GBC).

Las alteraciones en la conectividad cerebral global (GBC), se han asociado con la esquizofrenia y a los cambios inducidos por la infusión de ketamina al GBC que se han investigado en relación con los efectos psicotomiméticos [64].

En su trabajo [55] Chin, Upadhyay encontró activación extensa en la corteza y el hipocampo de ratas despiertas. Un documento de seguimiento del mismo grupo proporciona pruebas de que la anestesia con isoflourano utilizada puede confundir los efectos de la ketamina sub-anestésica.

Bourgoin y cols señalan que el uso de la ketamina concomitantemente con agentes anestésicos depresores del metabolismo cerebral (agonista de los receptores del ácido gamma amino butírico) no incrementa el metabolismo cerebral, ni la presión intracraneal lo cual concuerda con los resultados del presente estudio.[63]

A dosis analgésicas en combinación con el propofol no modifica los efectos de éste sobre el SNC manteniendo normal la velocidad de flujo de la arteria cerebral media, el consumo metabólico cerebral de oxígeno, la tasa metabólica cerebral de oxígeno y proporciona una mejor estabilidad hemodinámica con excelente analgesia.

Las propiedades protectoras del propofol están en relación a una inhibición de los receptores n-metil aspartato, es antioxidante, inhibidor de la peroxidación lipídica, disminuye el flujo sanguíneo cerebral y el consumo metabólico cerebral [57].

Un estudio realizado en Cuba con 60 pacientes sometidos a craniectomía con diagnóstico de tumores supra-tentoriales, recibieron anestesia total intravenosa, en la que se empleó alternativamente fentanil o ketamina para asegurar la analgesia en cada grupo. Concluyeron que el clorhidrato de

ketamina puede ser utilizado de forma segura como base analgésica en anestesia neuroquirúrgica para tumores supratentoriales.

La dualidad en el mecanismo de acción cerebral de ambos fármacos anestésicos valida la hipótesis por la cual, los pacientes estudiados mostraron una disminución progresiva del consumo metabólico y del índice de extracción cerebral en ambos grupos. Concluyeron que el clorhidrato de ketamina a dosis analgésicas combinado con otros agentes y sedantes puede ser utilizado de forma segura en anestesia neuroquirúrgica para tumores supratentoriales, sin que provoque un incremento en el metabolismo cerebral [58].

### **Conclusiones**

-Con el uso el uso de Ketamina, asociada a sedantes como las Benzodiazepinas, en estudios experimentales, con modelo de animales pequeños, tiene efecto neuroprotección cerebral.

### **Recomendaciones**

- Cambiar el modo y el anestésico por Isoflurano.
- Realizar un metanálisis se precisan la cooperación de otros saberes que aporten en el análisis de estas búsquedas y otras que se pudieran realizar, porque la información revisada es abundante y compleja.

## Referencias

1. Drogas al desnudo. Mezclas.  
<http://www.askagintza.com/Castellano/mezclas.htm> Archivado desde Original el 14 de abril de 2017.
2. Rowland, L. M. Subanesthetic ketamine: How it alters physiology and behavior in humans. *Aviat. Sp. Environ. Med.* 76, (2005).
3. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. Schmid RL, Sandler AN, Katz J. *Pain.* 1999; 82: 111-125.
4. Li, J.-H. et al. To use or not to use: an update on licit and illicit ketamine use. *Subst. Abuse Rehabil.* 11 (2011). doi:10.2147/SAR.S15458.
5. Hou, Y. et al. Neuronal injury, but not microglia activation, is associated with ketamine-induced experimental schizophrenic model in mice. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* 45, 107-116 (2013).
6. Wang, J. H., Fu, Y., Wilson, F. a W. & Ma, Y. Y. Ketamine affects memory consolidation: Differential effects in T-maze and passive avoidance paradigms in mice. *Neuroscience* 140, 993-1002 (2006).
7. Smith, J. W. et al. A comparison of the effects of ketamine and phencyclidine with other antagonists of the NMDA receptor in rodent assays of attention and working memory. *Psychopharmacology (Berl)*. 217, 255-269 (2011).
8. Nagels W, Demeyere R, Van Hemelrijck J et al. Evaluation of the neuroprotective effects of S (+) ketamine during open-heart surgery. *Anesth Analg*, 2004; 98:1595-1603.
9. Montero Cabrera, E. Efecto neuroprotector de los fármacos utilizados en anestesia general (2014).

10. Eric Maltbie, Gopinath Kaundinya, and Leonard Howell, Emory University, USA. Ketamina y obtención de imágenes farmacológicas: uso de imágenes de resonancia magnética funcional para evaluar los mecanismos de acción. CBF (Ueki et al., 1992) fMRI (Lahti et al. 1998; Peeters et al., 2001).
11. García Rodríguez, J.C. (Ed.). Neuroprotección en enfermedades Neuro y Heredo degenerativas. Barcelona, España: Omnia Science; 2014. pp.257-292.FMV, Univ San Sebastián, Chile.
12. Moseley ME, Glover GH. Funtional MRIImaging. Capabilities and Limitations. Neuroimag Clin North Am 1995; 5(2):161 – 191.
13. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, et al. Sub anesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. Arch Gen Psychiatry. 1994; 51: 199-214.
14. Eric Maltbie, Gopinath Kaundinya, and Leonard Howell, Emory University, USA. Ketamina y obtención de imágenes farmacológicas: uso de imágenes de resonancia magnética funcional para evaluar los mecanismos de acción. CBF (Ueki et al., 1992) fMRI (Lahti et al. 1998; Peeters et al., 2001).
15. Sáenz A, Ausejo M. Guía para leer e interpretar una revisión sistemática. Rev Soc Mad Med Fam Comunit 2000; 2:29-36.
16. Wakai A, Blackburn C, McCabe A, Reece E, O'Connor G, Glasheen J, Staunton P, Cronin J, Sampson C, McCoy SC, O'Sullivan R, Cummins F. The use of propofol for procedural sedation in emergency departments. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015. Issue 7. Art.No.: CD007399. DOI: 1002/14651858.CD007399.pub2.www.cochranelibrary.com
17. Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 7. Art. No.: CD008307. DOI: 10.1002/14651858.CD008307.pub2.
18. John Béjar. Estudio de los efectos de la asociación ketamina-tiopental como coinductores en los distintos periodos de la Anestesia General Córdoba- Argentina 2012, Trabajo de Tesis para optar al Título de Doctor en Medicina y Cirugía.
19. Ayse Ozcana, Ayse Gunay Kayaa, Namik Ozcana, Gul Meltem Karaaslana, Esen Erb, Bulent Baltacia y Hulya Basara. Efectos de la ketamina y el

- midazolam sobre la incidencia de agitación postanestesia con sevoflurano en niños sometidos al bloqueo caudal: estudio aleatorizado. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2014.01.004
20. Bolívar Trujillo Marco Antonio. Administración de Ketamina intravenosa en el perioperatorio para el control del dolor agudo postoperatorio en pacientes adultos sometidos a cirugía de resección primaria de neoplasias sólidas. Línea de Investigación: Dolor agudo postoperatorio. Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía. Unidad de Anestesiología y Reanimación, Bogotá D.C., Colombia, 2017.
  21. Efectividad de la Ketamina en depresión bipolar: Revisión Sistemática de la literatura. Rosales Guerrero Juan Esteban, Soto Caicedo Angela Patricia. Universidad Colegio mayor de nuestra señora del Rosario. Escuela de salud. Especialización en Psiquiatría. Bogota, DC. 2003.
  22. Rosales Guerrero Juan Esteban, Soto Caicedo Angela Patricia. Efectividad de la Ketamina en depresión bipolar: Revisión Sistemática de la literatura. Universidad Colegio mayor de nuestra señora del Rosario. Escuela de salud. especialización en Psiquiatría. Bogota, DC. 2003.
  23. Eric Maltbie, Gopinath Kaundinya, and Leonard Howell. Ketamina y obtención de imágenes farmacológicas: uso de imágenes de resonancia magnética funcional para evaluar los mecanismos de acción. Emory University, USA.
  24. Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain*. 1999; 82: 111-125.
  25. RAE Honey, GD Honey, C O'Loughlin, SR Sharar, D Kumaran, ET Bullmore, DK Menon, T Donovan, VC Lupson, R Bisbrown-Chippendale, and PC Fletcher . Acute Ketamine Administration Alters the Brain Responses to Executive Demands in a Verbal Working Memory Task: an fMRI Study. University of Cambridge, UK. *Neuropsychopharmacology*. 2004 June; 29(6). La ketamina modula la neuroquímica del hipocampo y la conectividad funcional: una espectroscopía de resonancia magnética combinada y un estudio de fMRI en estado de reposo en voluntarios sanos.
  26. Costi D, Cyna AM, Ahmed S, Stephens K, Strickland P, Ellwood J, Larsson JN, Chooi C, Burgoyne LL, Middleton P. Effects of sevoflurane versus other



- general anaesthesia on emergence agitation in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 9. Art. No.: CD007084. DOI: 10.1002/14651858.CD007084.pub2.
27. O'Connell NE, Wand BM, McAuley J, Marston L, Moseley GL. Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome- an overview of systematic reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 4. Art. No.: CD009416. DOI: 10.1002/14651858.CD009416.pub2.
28. Conway A, Rolley J, Sutherland JR. Midazolam for sedation before procedures. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 5. Art. No.: CD009491. DOI: 10.1002/14651858.CD009491.pub2.
29. Mah GT, Turgeon R, Loh G, Tejani AM, Sweet DD. Ketamine and propofol in combination for adult procedural sedation and analgesia in the emergency department. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 1. Art. No.: CD011456. DOI: 10.1002/14651858.CD011456.
30. Alviar MJM, Hale T, Dungca M. Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 10. Art. No.: CD006380. DOI: 10.1002/14651858.CD006380.pub3.
31. Messina AG, Wang M, Ward MJ, Wilker CC, Smith BB, Vezina DP, Pace NL. Anaesthetic interventions for prevention of awareness during surgery. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 10. Art. No.: CD007272. DOI: 10.1002/14651858.CD007272.pub2.
32. Nikpoor P, Bain E. Analgesia for forceps delivery. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 9. Art. No.: CD008878. DOI: 10.1002/14651858.CD008878.pub2.
33. Mathew Sanjay J., Shah Asim, Lapidus Kyle, Clark Crystal, Jarun Noor, Ostermeyer Britta, and Murrough James W. Ketamine for Treatment-Resistant Unipolar Depression Current Evidence. *CNS Drugs*. 2012 Mar 1; 26(3): 189–204.
34. R. Joules, Doyle O. M., Schwarz A. J., O'Daly O. G, Brammer M, Williams S, Mehta M. A. Ketamine induces a robust whole-brain connectivity pattern that can be differentially modulated by drugs of different mechanism and clinical profile. Published online: 19 May 2015. Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, Kings College London, Lilly Corporate Center,

- Indianapolis, IN 46285, USA, Department of Psychological and Brain Sciences, Indiana University, Bloomington, IN, USA.
35. Långsjö JW, Salmi E, Kaisti KK, Aalto S, Hinkka S, Aantaa R, et al. Effects of subanesthetic ketamine on regional cerebral glucose metabolism in humans. *Anesthesiology*. 2004; 100: p. 1065-1071.
  36. Wakai A, Blackburn C, McCabe A, Reece E, O'Connor G, Glasheen J, Staunton P, Cronin J, Sampson C, McCoy SC, O'Sullivan R, Cummins F. The use of propofol for procedural sedation in emergency departments. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015. Issue 7. Art. No.: CD007399. DOI:
  37. Rama Maceiras Pablo. Guías de práctica clínica para la protección cerebral. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña. 22 Mayo 2007.
  38. Díaz Granados N, Ibrahim LA, Brutsche NE, Ameli R, Henter ID, Luckenbaugh DA, et al.. Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. 2010; 71: 1605-1611. *Clin J Psychiatry*
  39. Díaz Granados Nancy et al (agosto de 2010). «A Randomized Add-on Trial of an N-methyl-d-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Bipolar Depression». *Archives of General Psychiatry* 67 (8): 793-802. PMC 3000408. PMID.
  40. Sreedhar R, Gadhinglajkar SV. *Indian J. Pharmacological neuroprotection*. *Anaesth* 2003; 47: 8-22.
  41. Montero Cabrera, E. Efecto neuroprotector de los fármacos utilizados en anestésia general. (2014). En *Neuroprotección en enfermedades Neuro y Heredo degenerativas* García Rodríguez, J.C. (Ed.). Barcelona, España: OmniaScience 2014. pp.257-292.
  42. Sanders RD, Ma D, Maze M – Anaesthesia induced neuroprotection. *Best Pract Research Clin. Anaesthesiology*, 2005; 19:461-474.
  43. Kelvey, D & Hollingshead KW (2003) *Manual de Anestesia y Analgesia Veterinaria*. Barcelona: Multimédica S.A.
  44. Brodbelt DC. Perioperative mortality in small animal anaesthesia. *Veterinary Journal*, Nov; 2009. 182(2):152-61.

45. Regueiro-Purriños Marta, Ajenjo José M., Pérez de Prado Armando, García-Gómez Manuel, Altónaga José R., Gonzalo-Orden José M., Fernández-Vázquez Felipe. Anestesia en el modelo animal de investigación cardiovascular. Grupo Cardiovascular de la Fundación Investigación Sanitaria en León, IBIOMED, Instituto de Biomedicina, Universidad de León, León, España.
46. Molina López, Ana María; Moyano Salvago, María del Rosario; Peña Ojeda, Francisco Javier; Lora Benítez, Antonio Jesús; Moreno Barrientos, Sergio; Serrano Caballero, Juan Manuel. Depresores del Sistema Nervioso Central y anestesia en roedores de experimentación. Dpto. Farmacología, Toxicología, y Medicina legal y forense. Facultad de Veterinaria. Universidad de Córdoba (España).
47. Cruz A., Jorge Mario; Giraldo, Carlos Eduardo; Fernández, Edwin Fernando; Tovar, Oscar Eduardo. Farmacología y uso clínico de la Ketamina. Revista CES Medicina Veterinaria y Zootecnia, vol. 4, núm. 1, enero-junio, 2009, pp. 68-79, Universidad CES. Medellín, Colombia.
48. Mudarra Fraguas Irene. Guía Anestesia y Analgesia en Ratas. 29/11/11 Servicio de Experimentación Animal. Univ Miguel Hernández.
49. Cruz A., Jorge Mario; Giraldo, Carlos Eduardo; Fernández, Edwin Fernando; Tovar, Oscar Eduardo. Farmacología y uso clínico de la Ketamina. Revista CES Medicina Veterinaria y Zootecnia, vol. 4, núm. 1, enero-junio, 2009, pp. 68-79, Universidad CES. Medellín, Colombia.
50. Eric Maltbie, Gopinath Kaundinya, and Leonard Howell. Ketamina y obtención de imágenes farmacológicas: uso de imágenes de resonancia magnética funcional para evaluar los mecanismos de acción. Emory University, USA.
51. Littlewood CL, Jones N, O'Neill MJ, Mitchell SN, Tricklebank M, Williams SC. Mapping the central effects of ketamine in the rat using pharmacological MRI. *Psychopharmacol.* 2006; 64-81.
52. R. Joules, O. M. Doyle<sup>1</sup> & A. J. Schwarz, O. G. O'Daly, M. Brammer, S. C. Williams, M. A. Mehta. La ketamina induce un patrón de conectividad robusto en todo el cerebro que puede ser modulado diferencialmente por fármacos de diferente mecanismo y perfil clínico. Publicado en línea: 19 de mayo de 2015.

53. Costi D, Cyna AM, Ahmed S, Stephens K, Strickland P, Ellwood J, Larsson JN, Chooi C, Burgoyne LL, Middleton P. Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 9. Art. No.: CD007084. DOI: 10.1002/14651858.CD007084.pub2.
54. Chin CL, Upadhyay J, Marek GJ, Baker SJ, Zhang M, Mezler M, et al. Awake rat pharmacological magnetic resonance imaging as a translational pharmacodynamic biomarker: metabotropic glutamate 2/3 agonist modulation of ketamine-induced blood oxygenation level dependence signals. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011; 336: 709-715.
55. Hutchison RM, Womelsdorf T, Allen EA, Bandettini PA, Calhoun VD, Corbetta M, et al. Dynamic functional connectivity: promise, issues, and interpretations. *Neuroimage.* 2013; 80: 360-378.
56. Yang C, Shirayama Y, Zhang JC, Ren Q, Yao W, Ma M, et al. R-ketamine: a rapid-onset and sustained antidepressant without psychotomimetic side effects. *Transl Psychiatry.* 2015; 5: e632.
57. Wiley John and Sons. Ketamine and propofol in combination for adult procedural, sedation and analgesia in the emergency department. (Protocol). *The Cochrane Collaboration.* 2015.
58. Paula Carolina Aguila Soto, Isade de la C Mora Guanes, Elvis González Pérez, Carlos G Nieto Monteagudo, Anabet Santiago Pérez. Anestesia total intravenosa con ketamina para cirugía de tumores supratentoriales. Estudio comparativo con fentani. *Anestesiología 2013. Neuroanaestesia.*
59. Frohlich J, Van Horn JD. Reviewing the ketamine model for schizophrenia. *J Psychopharmacol.* 2014; 28: 287-302.
60. Krystal JH, Sanacora G, Duman RS. Rapid-acting glutamatergic antidepressants: the path to ketamine and beyond. *Biol Psychiatry.* 2013; 73: 1133-1141.
61. Montero Cabrera, E. (2014). Efecto neuroprotector de los fármacos utilizados en anestesia general. En García Rodríguez, J.C. (Ed.). *Neuroprotección en enfermedades Neuro y Heredo degenerativas.* Barcelona, España: OmniaScience; 2014. pp.257-292. FMV, Univ San Sebastián, Chile.

62. Mayberg HS. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br Med Bull.* 2003; 65: 193-207.
63. García Rodríguez Julio César. Neuroprotección en enfermedades neuro y heredo degenerativas. 1ª edición © 2014 OmniaScience (Omnia Publisher SL)
64. Johansen-Berg H, Gutman DA, Behrens TE, Matthews PM, Rushworth MF, Katz E, et al. Anatomical connectivity of the subgenual cingulate region targeted with deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Cereb Cortex.* 2008; 18: 1374-1383.

## Anexo 1

**Tabla 2.** Regueiro-Purriños Marta, Ajenjo José M., Pérez de Prado Armando, García-Gómez Manuel, Altónaga José R., Gonzalo-Orden José M., Fernández-Vázquez Felipe. Anestesia en el modelo animal de investigación cardiovascular. Grupo Cardiovascular de la Fundación Investigación Sanitaria en León, IBIOMED, Instituto de Biomedicina, Universidad de León, León, España

### Anestésicos inyectables y sedantes usados en la rata: [70]

Fármaco	Dosis y Vía	Duración de la anestesia	Comentarios
Diazepam	5.0-15.0 mg/kg SC		Sedación solo
Ketamina + Xilacina <b>Recomendado</b>	40-90mg/kg ket. IP + 5mg/kg xil. IP	45-90 minutos	La profundidad anestésica varía de sedación a anestesia quirúrgica
Ketamina Medetomidina	60-75mg/kg ket. IP + 0.25-0.5mg/kg med. SC	20-30 minutos	Anestesia ligera. Las hembras más sensibles que los machos
Ketamina Acepromacina	75-80 mg/kg ket. IM o IP + 2.5 mg/kg ace. IM o IP	20-30 minutos	Anestesia ligera. Analgesia pobre
Ketamina + Diazepam	45-75 mg/kg ket. IP + 5-10 mg/kg dia. IP o 2.5 mg/kg dia. IM	45-60 minutos	Anestesia ligera. Analgesia pobre
Ketamina + Midazolam	75mg/kg ket IP + 5mg/kg mid. IP	20-30 minutos	Anestesia ligera. Analgesia pobre
Propofol	7.5 - 10.0 mg/kg IV para inducción 44-55 mg/kg/hr IV infusión continua para mantenimiento	8-11 minutos	

Subcutáneo (SC), Intraperitoneal (IP), Intravenoso (IV), Intramuscular (IM)

**Tabla 2.** Dosis recomendadas de fármacos anestésicos y sus combinaciones en rata.

Fármaco	Dosis	Comentarios
<i>Sedante</i>		
Diazepam	2,5 mg/kg IM, intraperitoneal, IV	Solo sedación
Midazolam	2,5 mg/kg IM, intraperitoneal, IV	Solo sedación
<i>Combinaciones anestésicas</i>		
Ketamina+medetomidina	60–75 mg/kg + 0,4–0,5 mg/kg IM, intraperitoneal, SC	Anestesia quirúrgica, 20–180 min; poliuria, hipotermia
Ketamina+xilazina	40–100 mg/kg + 5–10 mg/kg IM, intraperitoneal	Anestesia quirúrgica, 20–30 min; recuperaciones largas
Ketamina+diazepam	40–80 mg/kg + 5–10 mg/kg intraperitoneal	Alta seguridad

Autor para correspondencia: Departamento de Cirugía, Facultad de Veterinaria, Universidad de León, Campus de Vegazana s/n, León, España.

