



PUBLICACIÓN ADELANTADA

Infusión analgésica vía intravenosa de ketamina en el manejo del dolor inflamatorio crónico: análisis de una serie de casos

Manuela Cardona-Serna¹, Yerlín Andrés Colina-Vargas², Laura Alejandra Duarte-Jurado¹

¹Médico residente de anestesiología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

²Médico anesthesiólogo, Centro Médico Teknon, Barcelona, España.

INFORMACIÓN ARTICULO	RESUMEN
<p>PALABRAS CLAVE</p> <p><i>Dolor;</i> <i>Dolor crónico;</i> <i>Inflamación;</i> <i>Informes de casos;</i> <i>Ketamina;</i> <i>Manejo del dolor</i></p> <p>Recibido: noviembre 9 de 2023 Aceptado: junio 18 de 2024</p> <p>Disponible en línea: agosto 30 de 2024</p> <p>Correspondencia: Manuela Cardona-Serna; ncardo111@gmail.com</p> <p>Cómo citar: Cardona-Serna M, Colina-Vargas YA, Duarte-Jurado LA. Infusión analgésica vía intravenosa de ketamina en el manejo del dolor inflamatorio crónico: análisis de una serie de casos. Iatreia [Internet]. 2024. https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.292</p>	<p>Introducción: a pesar de la escasez de evidencia respecto al manejo del dolor inflamatorio, se viene reconociendo el posible impacto de la ketamina sobre su fisiopatología, principalmente a partir de estudios preclínicos.</p> <p>Objetivos: describir el efecto del uso de infusión de ketamina vía intravenosa a dosis subanestésica en el control del dolor inflamatorio.</p> <p>Metodología: revisión de una serie de casos en la que se incluyeron pacientes mayores de 18 años con dolor de tipo inflamatorio que requerían infusión de ketamina a dosis subanestésica.</p> <p>Resultados: se reclutaron 17 pacientes. 52,9% presentó dolor grave al ingresar, 41,2% moderado y 5,9% leve. La infusión de ketamina duró una mediana de 59 horas. Todos los pacientes experimentaron disminución del dolor y no se observaron eventos adversos relevantes.</p> <p>Conclusiones: la infusión de ketamina a dosis subanestésica redujo la intensidad del dolor, sin efectos adversos</p>



significativos. Estos resultados resaltan el potencial terapéutico del medicamento en el tratamiento del dolor crónico inflamatorio.

Este manuscrito fue aprobado para publicación por parte de la Revista Iatreia teniendo en cuenta los conceptos dados por los pares evaluadores. **Esta es una edición preliminar, cuya versión final puede presentar cambios.**

EDICIÓN PRELIMINAR



AHEAD OF PRINT PUBLICATION

Intravenous Analgesic Infusion of Ketamine in the Management of Chronic Inflammatory Pain: A Case Series Analysis

Manuela Cardona-Serna¹, Yerlín Andrés Colina-Vargas², Laura Alejandra Duarte-Jurado¹

¹Anesthesiology Resident, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

²Anesthesiologist, Centro Médico Teknon, Barcelona, Spain.

ARTICLE INFORMATION

KEYWORDS

Case reports;
Chronic pain;
Inflammation;
Ketamine;
Pain;
Pain management

Received: November 9, 2023

Accepted: June 18, 2024

Available online: August 30, 2024

Correspondence: Manuela Cardona-Serna; mcardo111@gmail.com

How to cite: Cardona-Serna M, Colina-Vargas YA, Duarte-Jurado LA. Intravenous Analgesic Infusion of Ketamine in the Management of Chronic Inflammatory Pain: A Case Series Analysis. *Iatreia* [Internet]. 2024. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.292>

ABSTRACT

Introduction: Despite the paucity of evidence regarding the management of inflammatory pain, the potential impact of ketamine on its pathophysiology has been increasingly recognized, primarily based on preclinical studies.

Objective: To describe the effect of intravenous subanesthetic dose ketamine infusion in the control of inflammatory pain.

Methodology: A case series review including patients over 18 years of age with inflammatory pain requiring subanesthetic dose ketamine infusion.

Results: Seventeen patients were recruited. Upon admission, 52.9% presented with severe pain, 41.2% with moderate pain, and 5.9% with mild pain. The median duration of ketamine infusion was 59 hours. All patients experienced a reduction in pain intensity, and no significant adverse events were observed.

Conclusions: Subanesthetic dose ketamine infusion reduced pain intensity without significant adverse effects. These results



highlight the therapeutic potential of this medication in the treatment of chronic inflammatory pain.

EDICIÓN PRELIMINAR

INTRODUCCIÓN

La ketamina logra efecto analgésico principalmente por antagonismo de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) (1). Se conocen otros mecanismos involucrados, como el agonismo de receptores opioides (2), inhibición de la recaptación de monoaminas y activación de vías inhibitorias descendentes a través de sus receptores (1,3), antagonismo de receptores colinérgicos, bloqueo de canales de sodio y potasio, entre otros (3). Recientemente, se ha observado un efecto antiinflamatorio e inmunomodulador al inhibir la síntesis de citocinas proinflamatorias, incluyendo el factor nuclear κ B (NF- κ B), factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e interleucina-6 (3).

Aunque inicialmente se introdujo como anestésico, en las últimas décadas ha ganado protagonismo en el manejo del dolor agudo y crónico, especialmente del tipo neuropático (1,3). Se ha demostrado eficacia equiparable a la de los opioides, pero con impacto más favorable en la hemodinamia y sin riesgo de depresión respiratoria (1,3). Sin embargo, cabe la posibilidad de presentación de efectos secundarios como reacciones psicomiméticas, náuseas, vómito, alteración del perfil hepático y aumento de la presión arterial (1). Motov *et al.* (4) encontraron que para lograr efecto analgésico, la dosis de infusión parenteral requerida es subanestésica (0,05 a 0,25 mg/kg/h). Este enfoque permite mantener su eficacia y mejorar su perfil de seguridad.

La ketamina es efectiva en el manejo del dolor neuropático crónico por su capacidad para modular la sensibilización central a través de receptores NMDA postsinápticos (5) y regular la liberación de mediadores inflamatorios, lo cual influye en la activación de neuronas nociceptivas (6-8). Además, recientes investigaciones han destacado el papel de los receptores NMDA presinápticos sobre la transmisión nociceptiva en las astas dorsales medulares (9).

Para el dolor inflamatorio la evidencia es favorable, pero limitada. Hasta ahora, los estudios disponibles son preclínicos y dos reportes de caso. Va siendo evidente el impacto potencial que la ketamina podría tener sobre la fisiopatología de este tipo de dolor, que es frecuente en pacientes con comorbilidades con alto componente inflamatorio como las enfermedades reumatológicas (10).

Dada la perspectiva alentadora sobre el papel de la ketamina en el manejo del dolor inflamatorio crónico, proponemos este estudio con el objetivo de describir el efecto del uso de infusión de ketamina a dosis subanestésica en el control de este tipo de dolor. Este trabajo busca contribuir al conocimiento y la comprensión de la ketamina como una opción terapéutica prometedora en este escenario.

MÉTODOS

Diseño de estudio

Estudio observacional descriptivo, retrospectivo, tipo serie de casos.

Población

Pacientes mayores de 18 años, hospitalizados en un centro de alta complejidad de Medellín entre julio de 2020 y julio de 2021, con diagnóstico de dolor inflamatorio sugerido por sus comorbilidades o motivo de ingreso, en manejo por la Clínica de Alivio del Dolor de la institución, que recibieron infusión de ketamina a dosis subanestésica (0,1 mg/kg/h).

Procedimiento

La muestra se obtuvo de manera no probabilística, seleccionando todos los pacientes elegibles que se presentaron durante el periodo mencionado.

La recolección de datos se realizó a partir de la historia clínica electrónica desde agosto de 2020 hasta julio de 2022.

Se consideraron variables sociodemográficas, clínicas y farmacológicas. Se registró sexo y edad; peso; intensidad del dolor según la escala visual análoga (EVA) y presión arterial antes de iniciar la infusión y cada 12 horas hasta suspenderla; el tiempo de administración y la dosis total infundida; el uso de otras estrategias analgésicas (antiinflamatorios no esteroideos, acetaminofén, opioides, lidocaína, sulfato de magnesio e intervencionismo analgésico); y la presentación de reacciones psicotomiméticas (alucinaciones, paranoia, despersonalización y agitación), náuseas y vómito.

Los datos fueron registrados sistemáticamente en una base de datos previamente validada. Para lograr control de sesgos se incluyeron únicamente pacientes que cumplían criterios de elegibilidad, excluyendo a aquellos sin datos relevantes para el estudio. Los sesgos de información se redujeron mediante la elaboración de un instrumento de recolección de datos estandarizado y con el entrenamiento de los investigadores.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se describieron con frecuencias y porcentajes. Para las variables cuantitativas se verificó el supuesto de normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk y, de acuerdo con el resultado, se estimó el promedio y la desviación estándar (DE) si su distribución era normal, o la mediana y el rango intercuartílico (RIC) en caso contrario. Todos los análisis se llevaron a cabo con el programa SPSS v.24 (Inc., Chicago, IL).

RESULTADOS

Se incluyeron 17 pacientes, de los cuales 12 (70,6%) eran de género femenino y 5 (29,4%) de género masculino. La mediana de edad fue de 50 años. Los antecedentes patológicos relevantes y diagnósticos reportados se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1. Caracterización sociodemográfica y clínica (n=17)

Variable	% (n)
Sexo (mujer)	70,6 (12)
Edad (años)*	50 (30 – 68)
Peso (kilogramos)*	65 (60 – 71)
Antecedentes patológicos:	
Lupus eritematoso sistémico	29,4 (5)
Vasculitis asociada a ANCA	11,8 (2)
Artritis reumatoide	5,9 (1)
Síndrome de Sjögren	5,9 (1)
Psoriasis	5,9 (1)
Cromoblastomycosis	5,9 (1)
Poliarteritis nodosa	5,9 (1)
Espondilitis anquilosante	5,9 (1)
Eritema nodoso	5,9 (1)
Colitis eosinofílica	5,9 (1)
Cáncer de próstata	5,9 (1)
Cáncer de cérvix	5,9 (1)
Síndrome de Bertolotti	5,9 (1)
Diagnósticos:	
Dolor en extremidades	52,9 (9)
Dolor lumbar o lumbosacro	23,5 (4)
Dolor osteomuscular generalizado	11,8 (2)
Dolor en fosa renal izquierda	5,9 (1)
Dolor torácico	5,9 (1)
Dolor al ingreso hospitalario:	
Leve	5,9 (1)
Moderado	41,2 (7)
Grave	52,9 (9)

*Mediana (RIC)

Fuente: elaboración propia

Al ingreso, 9 pacientes (52,9%) presentaban dolor grave, 7 (41,2%) presentaban dolor moderado y 1 (5,9%) reportó dolor leve. Todos los pacientes se encontraban en régimen de

analgesia multimodal, y en todos los casos se indicó el inicio de la infusión de ketamina al no evidenciar mejoría con este.

La infusión se administró durante una mediana de 59 horas, y una dosis total de 324,5 mg. Solo un paciente fue llevado a un procedimiento de intervencionismo analgésico, específicamente un bloqueo facetario. En la Tabla 2 se presenta la caracterización de la terapia analgésica recibida por los participantes.

Tabla 2. Características de la terapia (n=17)

Variable	% (n)
Tiempo de infusión de ketamina (horas)*	59 (45 – 72)
Dosis total recibida de ketamina (miligramos)*	324,5 (250 – 432)
Analgésicos concomitantes:	
Metamizol (Dipirona)	47 (8)
Tramadol	47 (8)
Acetaminofén	41 (7)
Opioide fuerte	35 (6)
Lidocaína en infusión	35 (6)
AINES	30 (5)
Sulfato de magnesio en infusión	30 (5)
Otro (bloqueo facetario)	06 (1)

*Mediana (RIC)

Fuente: elaboración propia

La Figura 1 muestra la evolución del dolor de cada paciente desde su ingreso hasta la suspensión de la infusión, apreciando cómo varió la intensidad del dolor en el tiempo, con desenlace favorable en todos los casos.

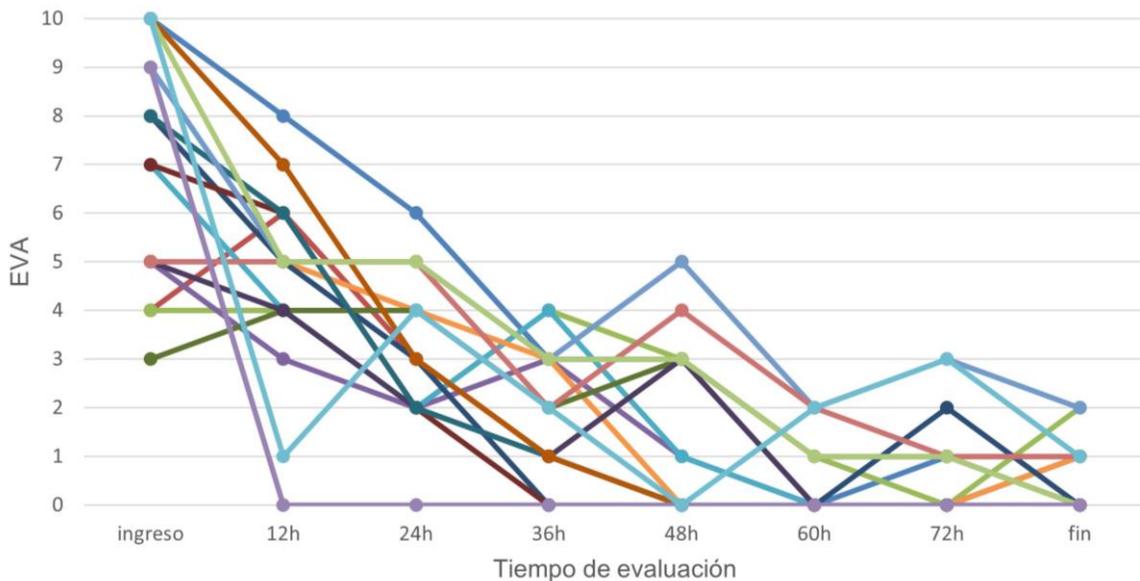


Figura 1. Tendencia de la puntuación de dolor por escala visual análoga durante la terapia analgésica
Fuente: elaboración propia

A las 24 horas de iniciada la infusión, los 9 pacientes que presentaban dolor grave presentaron reducción en los puntajes de dolor mayor al 40%; a las 48 horas, 5 pacientes no presentaban dolor, 2 pacientes presentaron una mejoría mayor al 40% respecto al puntaje de dolor reportado a las 24 horas, en un paciente ya había sido suspendida la infusión, y solo un paciente no reportó mejoría. De los siete pacientes que presentaban dolor moderado al ingreso, tres pacientes presentaron una disminución mayor o igual al 50% en los puntajes de dolor a las 24 horas de haber iniciado la infusión, dos pacientes presentaron mejoría mayor al 25%, en un paciente ya se había suspendido el medicamento y solo un paciente no reportó mejoría alguna; a las 48 horas, en tres pacientes ya se había podido suspender la infusión, un paciente seguía recibiendo el medicamento pero no tenía dolor, y tres pacientes reportaban una reducción en los puntajes de dolor superior al 20% respecto a lo reportado a las 24 horas. El paciente que presentó dolor leve al ingreso no presentó mejoría y, finalmente, la infusión de ketamina se suspendió a las 60 horas con un puntaje de dolor igual al reportado al inicio.

Durante el estudio ningún paciente presentó eventos adversos como síntomas psicóticos, náuseas, vómito, ni aumento de la presión arterial.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio proporciona hallazgos que marcan un punto de partida para investigaciones clínicas a mayor escala sobre el uso de infusión de ketamina en dolor inflamatorio crónico. Documentamos alivio del dolor en todos los pacientes, sin presentación de eventos adversos relevantes.

La evidencia con la que se cuenta a la fecha se basa en estudios preclínicos, y hay pocos reportes en humanos (10-11). Un primer estudio realizado en 2010 en ratones con artritis (12) encontró que la ketamina intratecal impactaba la gravedad de la enfermedad, demostrado por reducción del edema y destrucción articular e infiltración por células inflamatorias en la fase aguda y crónica. Posteriormente, se tiene reporte sobre la efectividad de ketamina intraarticular en el control de osteoartritis en conejos (13), evidenciando reducción de los cambios inflamatorios en la membrana y líquido sinovial y el cartílago articular, y disminución de los niveles de citocinas proinflamatorias (14).

En 2013, Qing-Qing Fan *et al.* (15), basados en el conocimiento de que la vía descendente noradrenérgica regula la percepción del dolor a través de receptores α_2 , indujeron la presentación de dolor inflamatorio en ratones con un adyuvante inmunológico y, posteriormente, administraron clonidina intratecal buscando evaluar la influencia del agonismo α_2 en la transmisión sináptica mediada por los receptores NMDA espinales. Encontraron que con la activación de los receptores α_{2A} en las astas dorsales disminuye la actividad de los receptores NMDA subtipo GluN2B, los cuales se expresan en terminaciones

postsinápticas luego de lesiones periféricas, aumentando las corrientes de calcio que generan hiperexcitabilidad frente a los estímulos.

Por otro lado, Welters *et al.* (16), en 2010, documentaron en su estudio *in vitro* sobre líneas celulares similares a los leucocitos y en neutrófilos humanos, que la ketamina generaba un efecto antiinflamatorio e inmunomodulador al inhibir la transcripción del NF- κ B y de la proteína activadora del factor de transcripción 1 (TFAP-1), ambos implicados en la regulación de la producción de mediadores inflamatorios, como la interleucina-8, y con un papel documentado en diferentes escenarios clínicos, incluyendo el dolor inflamatorio, la sepsis y la patogénesis de algunos tipos de malignidades (2, 17-18).

El uso en la práctica clínica no ha sido amplio, teniendo únicamente dos reportes de caso. El primero, de una mujer de 49 años con artritis reumatoide erosiva y fibromialgia hospitalizada por dolor articular severo refractario al manejo analgésico multimodal. Recibió infusión de ketamina durante 10 días logrando resolución completa del dolor, edema y rigidez articular, sin presentación de complicaciones (19-20).

El segundo caso es un paciente pediátrico de 7 años con artritis idiopática juvenil hospitalizado por crisis de dolor severo asociada a signos inflamatorios articulares en manos y pies y sacroileitis bilateral. No presentó mejoría con analgesia multimodal, por lo que se inició ketamina en infusión parenteral intermitente, de 8 pm a 8 am, a dosis de 0,1 mg/kg/h. Al día siguiente se había logrado mejoría del dolor en un 50% y para el tercer día era calificado como 3/10, sin presentación de eventos adversos (21).

Respecto a la presentación de efectos adversos con uso prolongado o a dosis altas, se ha prestado mayor atención a la aparición de alteraciones psiquiátricas e hipertensión. En un estudio retrospectivo de KG. Rasmussen (22) se encontró que la incidencia de presentación de reacciones psiquiátricas con la administración en infusión a dosis subanestésica fue del

22%. En nuestro estudio ningún paciente presentó estos síntomas, incluso con dosis de infusión similar a la reportada por KG. Rasmussen (0,01 a 1,64 mg/kg/h, promedio de 0,19 mg/kg/h).

Respecto a los cambios en la presión arterial, en nuestro estudio se mantuvo una tendencia estable en las cifras tensionales, posiblemente atribuible a la dosis empleada. Por el contrario, en un ensayo clínico aleatorizado de 16 pacientes llevados a cirugía para prótesis de cadera en quienes se realizó inducción con 1,5 mg/kg de ketamina y mantenimiento a 50 mcg/kg/min, se encontró aumento significativo de la presión arterial, presión en cuña pulmonar y consumo de oxígeno miocárdico (23).

CONCLUSIÓN

Nuestros resultados sugieren que el uso de ketamina en infusión intravenosa a dosis subanestésica puede proporcionar alivio del dolor en pacientes con dolor inflamatorio crónico sin presentar efectos adversos importantes. Sin embargo, el estudio presenta algunas limitaciones, como el tamaño reducido de la muestra, el análisis basado en datos obtenidos de fuentes secundarias y la evaluación retrospectiva de los eventos adversos. Además, todos los pacientes recibieron manejo analgésico multimodal, que podría contribuir con el alivio del dolor observado. Así, con el objetivo de confirmar y ampliar nuestros hallazgos, es claro que se necesitan estudios adicionales con un mayor número de participantes y un diseño prospectivo.

AGRADECIMIENTOS

Contribución de los autores

MCS: planeación del estudio, recolección de datos, análisis de los datos, interpretación de los resultados y producción final del manuscrito.

YACV: planeación del estudio, interpretación de los resultados y producción del manuscrito.

LADJ: recolección de datos y producción del manuscrito.

APOYO FINANCIERO Y PATROCINIO

Ninguno declarado.

ASPECTOS ÉTICOS

La investigación recibió aprobación por el Comité de Ética de Investigación en Salud de la Universidad Pontificia Bolivariana, registrada en el acta número 10 del 18 de mayo de 2020.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT, Saari TI. Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. Clin Pharmacokinet [Internet]. 2016;55(9):1059-77. <http://www.doi.org/10.1007/s40262-016-0383-6>

2. Hirota K, Lambert DG. Ketamine: new uses for an old drug? Br J Anaesth [Internet]. 2011;107(2):123-6. <http://www.doi.org/10.1093/bja/aer221>
3. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, et al. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. Pharmacol Rev [Internet]. 2018;70(3):621-660. <http://www.doi.org/10.1124/pr.117.015198>
4. Motov S, Mai M, Pushkar I, Likourezos A, Drapkin J, Yasavolian M, et al. A prospective randomized, double-dummy trial comparing IV push low dose ketamine to short infusion of low dose ketamine for treatment of pain in the ED. Am J Emerg Med [Internet]. 2017;35(8):1095-1100. <http://www.doi.org/10.1016/j.ajem.2017.03.004>
5. Yam MF, Loh YC, Tan CS, Adam SK, Abdul-Manan N, Basir R. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. Int J Mol Sci [Internet]. 2018;19(8):2164. <http://www.doi.org/10.3390/ijms19082164>
6. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. Annu Rev Neurosci [Internet]. 2009;32:1-32. <http://www.doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135531>
7. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. J Pain [Internet]. 2009;10(9):895-926. <http://www.doi.org/10.1016/j.jpain.2009.06.012>
8. Culp C, Kim HK, Abdi S. Ketamine Use for Cancer and Chronic Pain Management. Front Pharmacol [Internet]. 2021;11:599721. <http://www.doi.org/10.3389/fphar.2020.599721>
9. Deng M, Chen SR, Pan HL. Presynaptic NMDA receptors control nociceptive transmission at the spinal cord level in neuropathic pain. Cell Mol Life Sci [Internet]. 2019;76(10):1889-1899. <http://www.doi.org/10.1007/s00018-019-03047-y>

10. 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* [Internet]. 2018;43(5):521-546. <http://www.doi.org/10.1097/AAP.0000000000000808>
11. Loix S, De Kock M, Henin P. The anti-inflammatory effects of ketamine: state of the art. *Acta Anaesthesiol Belg* [Internet]. 2011;62(1):47-58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21612145/>
12. Boettger MK, Weber K, Gajda M, Brauer R, Schaible HG. Spinally applied ketamine or morphine attenuate peripheral inflammation and hyperalgesia in acute and chronic phases of experimental arthritis. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2010;24(3):474-485. <http://www.doi.org/10.1016/j.bbi.2009.12.002>
13. Lu W, Wang L, Wo C, Yao J. Ketamine attenuates osteoarthritis of the knee via modulation of inflammatory responses in a rabbit model. *Mol Med Rep* [Internet]. 2016;13(6):5013-20. <http://www.doi.org/10.3892/mmr.2016.5164>
14. Wang J, Zhao Q, Zhou Y, Sun W, Han S, Peng Y, et al. Subanesthetic Dose of Ketamine Improved CFA-induced Inflammatory Pain and Depression-like Behaviors Via Caveolin-1 in Mice. *J Neurosurg Anesthesiol* [Internet]. 2020;32(4):359-366. <http://www.doi.org/10.1097/ANA.0000000000000610>
15. Fan QQ, Li L, Wang WT, Yang X, Suo ZW, Hu XD. Activation of α_2 adrenoceptors inhibited NMDA receptor-mediated nociceptive transmission in spinal dorsal horn of mice with inflammatory pain. *Neuropharmacology* [Internet]. 2014;77:185-92. <http://www.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.09.024>

16. Welters ID, Hafer G, Menzebach A, Mühlhing J, Neuhäuser C, Browning P, et al. Ketamine inhibits transcription factors activator protein 1 and nuclear factor- κ B, interleukin-8 production, as well as CD11b and CD16 expression: Studies in human leukocytes and leukocytic cell lines. *Anesth Analg* [Internet]. 2010;110(3):934–41. <http://www.doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181c95cfa>
17. Hattori Y, Hattori K, Suzuki T, Palikhe S, Matsuda N. Nucleic-acid based gene therapy approaches for sepsis. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2018;833:403–10. <http://www.doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.06.031>
18. Lee S-K, Na S-Y, Jung S-Y, Choi J-E, Jhun BH, Cheong J, et al. Activating protein-1, nuclear factor- κ B, and serum response factor as novel target molecules of the cancer-amplified transcription coactivator ASC-2. *Mol Endocrinol* [Internet]. 2000;14(6):915–25. <https://doi.org/10.1210/mend.14.6.0471>
19. Hanna AF, Abraham B, Hanna A, McKenna M, Smith AJ. Intravenous ketamine alleviates pain in a rheumatoid arthritis patient with comorbid fibromyalgia. *J Med Cases* [Internet]. 2018;9(5):142–4. <http://www.doi.org/10.14740/jmc3017w>
20. Pastrak M, Abd-Elseyed A, Ma F, Vrooman B, Visnjevac O. Systematic Review of the Use of Intravenous Ketamine for Fibromyalgia. *Ochsner J* [Internet]. 2021;21(4):387-394. <http://www.doi.org/10.31486/toj.21.0038>
21. Posada-Giraldo C, Herrera-Mondragón MA, Joaquín-Tapia WH. Using ketamine in a pediatric patient with a pain crisis in juvenile idiopathic arthritis. A case report. *Rev Colomb Anestesiol* [Internet]. 2018;46(2S):74–77. <http://www.doi.org/10.1097/CJ9.0000000000000049>

22. Rasmussen KG. Psychiatric side effects of ketamine in hospitalized medical patients administered subanesthetic doses for pain control. *Acta Neuropsychiatr* [Internet]. 2014;26(4):230-233. <http://www.doi.org/10.1017/neu.2013.61>
23. Maneglia R, Cousin MT. A comparison between propofol and ketamine for anaesthesia in the elderly. Haemodynamic effects during induction and maintenance. *Anaesthesia*. 1988;43(suppl): 109–111. <http://www.doi.org/10.1111/j.1365-2044.1988.tb09090.x>

EDICIÓN PRELIMINAR