

TIVA con ketamina-propofol: Interacción o interpretación de la monitorización de la hipnosis

Total intravenous anesthesia with ketamine/propofol: interaction or interpretation of hypnosis monitoring

Víctor Navarrete Zuazo^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1223-8660>

Damaris Fores Vargas¹ <https://orcid.org/0000-0002-3696-3592>

Mariela Cruz Crespo¹ <http://orcid.org/0000-0001-9122-5376>

Beatriz Vallongo Menéndez¹ <https://orcid.org/0000-0003-4882-2591>

¹Clínica Central “Cira García”. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: victornz1@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Concentraciones plasmáticas altas de ketamina producen actividad electroencefalográfica β ; la relación directa entre éstas y el índice electroencefalográfico procesado, lo hace dudoso ante la ketamina. Al usar ketamina las bandas relativas son útiles.

Objetivos: Describir la utilidad de bandas relativas e índice de electroencefalográfico procesado en la hipnosis. Determinar si las concentraciones plasmáticas diferentes de ketamina modifican la concentración en sitio efecto de propofol.

Métodos: Estudio cuasiexperimental en 30 pacientes, seleccionados a conveniencia entre 2016 y 2021 y distribuidos en tres grupos de 10 individuos. Grupo I propofol TCI plasma 2,5 $\mu\text{g/mL}$, aumentar 0,5 $\mu\text{g/mL}$ cada 3 min, en los grupos II y III se empleó además ketamina a 0,3 y 0,1 $\mu\text{g/mL}$ respectivamente. Se empleó monitor de electroencefalograma *narcotrend* para identificar hipnosis adecuada: banda β menor de 30 % y banda α entre 20 y 40 % e índice de electroencefalográfico procesado entre 40 y 60 durante un min. Variables: C_e de propofol, C_p de ambas drogas, el índice electroencefalográfico procesado y la relatividad de las bandas. Se utilizaron en la estadística: medias y desviaciones estándar de la C_e de propofol, el porcentaje de ondas β y α y el índice electroencefalográfico procesado en el momento del estado hipnótico. Se utilizó el *test* de *student* para determinar la diferencia estadística entre las medias.

Conclusiones: El índice electroencefalográfico procesado es dudoso en presencia de ketamina. El porcentaje de ondas α y β fue útil para evaluar la hipnosis. La relación entre las C_e de propofol y C_p de ketamina obedece al impacto de esta sobre el electroencefalograma.

Palabras clave: electroencefalografía; anestesia intravenosa; ketamina.

ABSTRACT

Introduction: High plasma concentrations of ketamine produce β -electroencephalographic activity; the direct relationship between these and the processed electroencephalographic

index makes it doubtful in the presence of ketamine. When using ketamine, relative bands are useful.

Objective: To describe the usefulness of relative bands and the processed electroencephalographic index in hypnosis and whether different plasma concentrations of ketamine modify the on-site concentration effect of propofol.

Methods: A quasiexperimental study was carried out with thirty patients selected at convenience between 2016 and 2021 and distributed into three groups of ten individuals each. Group I participants were administered propofol target-controlled infusion (plasma concentration of 2.5 $\mu\text{g/mL}$), increased in 0.5 $\mu\text{g/mL}$ every three minutes. In groups II and III, ketamine was additionally used at 0.3 $\mu\text{g/mL}$ and 0.1 $\mu\text{g/mL}$ doses, respectively. A Narcotrend EEG monitor was used to identify adequate hypnosis: β band was lower than 30 % and α band was between 20% and 40%, while processed electroencephalographic index was between 40 and 60 during one minute. The variables were propofol effect-site concentration, plasma concentrations of both drugs, processed electroencephalographic indexes, and band relativity. The statistics included means and standard deviations of propofol effect-site concentration, percentage of β and α bands, as well as of processed electroencephalographic index at the time of the hypnotic state. Student's test was used to determine the statistical difference between means.

Conclusions: The processed electroencephalographic index is questionable in the presence of ketamine. The percentage of α and β bands was useful in assessing hypnosis. The relationship between propofol effect-site concentration and ketamine plasma concentrations results from the impact of ketamine on the electroencephalography.

Keywords: electroencephalography; intravenous anesthesia; ketamine.

Recibido: 23/05/2022

Aprobado: 02/07/2022

Introducción

La ketamina es un 2-(2-clorofenil)-2-(metilamino)-ciclohexanona cuyo peso molecular es de 238 g/mol. Es una molécula liposoluble con una constante de disociación a pH fisiológico de 7,5. Tiene una estructura quiral de dos isómeros ópticos, la S-ketamina y la R-ketamina, debido a un átomo de carbono asimétrico en la posición C2. El enantiómero activo, la ketamina S(+), dos veces más potente que la racémica y cuatro veces que la ketamina R(-) es responsable de una parte de los efectos sicodislépticos.^(1,2)

El mecanismo de acción de la ketamina es conocido desde principios de los años 80, cuando Lodge y otros⁽³⁾ mostraron que dosis débiles de ketamina administradas por vía IV podían inhibir de forma específica la activación de neuronas espinales seguido a la activación previa por un agonista de los receptores NMDA.

La fijación de la ketamina en el sitio de la fenciclidina (PCP) modificaría así la frecuencia y la duración de la apertura del canal y limitaría en definitiva los procesos de sensibilización central modulando el influjo de calcio intracelular.⁽⁴⁾

A diferencia de muchos otros anestésicos (ej. propofol, benzodiazepinas y barbitúricos), la ketamina no aumenta los efectos del neurotransmisor inhibitorio ácido gamma amino butírico (GABA). En su lugar, ésta antagoniza al receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), un receptor ionotrópico de glutamato que funciona como un canal de membrana para permitir la entrada de calcio en el momento de la despolarización.⁽⁵⁾ Este es un mecanismo de acción particularmente enigmático ya que no pone al encéfalo hipoexitable globalmente, sino que en su lugar produce aumentos o disminuciones de la actividad cerebral en regiones específicas. La inhibición de los receptores NMDA pudiera esperarse que disminuya la descarga neuronal debido a la hiperpolarización aumentada, el bloqueo, de los canales presinápticos tónicamente activos en las interneuronas inhibitorias en regiones particulares del encéfalo pudiera evitar la liberación de GABA, desinhibe así las neuronas excitatorias que descargan hacia abajo.⁽⁶⁾

La ketamina siempre ha sido el extraño sobresaliente. Como un tío excéntrico que siempre se aparece en la época de feriados con una nueva pareja, la ketamina nunca ha caído de forma verdaderamente cómoda en una clasificación de drogas anestésicas. Obviamente la anestesia producida por la ketamina es cualitativamente muy diferente, en comparación con los más tradicionales hipnóticos mediados por el ácido gammaaminobutírico. A pesar de las claras ventajas cardiovasculares, su uso se ha elevado y caído en los últimos 50 años, debido a lo que concierne a las conductas neurocognitivas pos-anestésicas.

En los últimos tres lustros han experimentado un renacimiento y su uso se ha incrementado como coadyuvante máximo de la anestesia basada en volátiles y opioides por razones antiinflamatorias y analgésicas.⁽⁷⁾

Por otra parte, a este renacimiento ha contribuido el hecho farmacocinético de que la ketamina posee dianas neuronales diferentes y por lo tanto efectos distintos según la concentración plasmática que se alcance.^(8,9)

M. Berti y otros⁽⁸⁾ señalaron que a dosis entre 0,05 y 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, la ketamina tiene una selectividad específica sobre los receptores NMDA pos-sinápticos del asta dorsal de la médula y que a concentraciones plasmáticas (Cp) entre 30 y 120 ng/mL no altera la conciencia, y potencia el efecto antinociceptivos del fentanilo.

Se ha señalado que la ketamina también activa un número de neuromoduladores excitatorios (aminas y acetilcolina) que causarían despolarización tálamo-cortical, que se manifiesta en el electroencefalograma (EEG) como una pérdida de la actividad *alfa* y aumento en la *beta* y *gamma*. Pero esto no se observa si las dosis administradas alcanzan solamente las concentraciones mencionadas.^(2,10,11,12) Tal como si apretara el pedal del acelerador y el del freno al mismo tiempo.

Si se administra ketamina como coadyuvante de la anestesia con volátil o propofol, ¿se podrá aún usar el electroencefalograma como un indicador de la adecuación de la anestesia? Pues la respuesta a esta pregunta va a depender de qué variante del electroencefalograma procesado (pEEG) se use para la monitorización del estado cerebral. Incluso se ha señalado que la ketamina no disminuye el índice biespectral e incluso puede aumentarlo. Esto es dosis dependiente.^(11,13) El caso es que si las concentraciones en plasma alcanzan el nivel necesario para que la ketamina actúe en el encéfalo tendríamos una actividad electroencefalográfica con impacto importante sobre las ondas β , no así cuando las Cp tienen solo impacto a nivel

medular.^(14,15) Como quiera que existe una relación directa entre el valor del pEEG en forma de índice y la actividad electroencefalográfica de ondas β ⁽¹⁶⁾ el uso de este parámetro para evaluar el estado hipnótico no es de utilidad o tiene una utilidad relativa en función de cuanta ketamina se use. Es por esta razón que la monitorización electroencefalográfica basada en diagramas como el porcentaje de banda relativa, la frecuencia de límite espectral al 50 o 95 %, el espectrograma e incluso la amplitud del pEEG, tienen mayor utilidad para evaluar el estado hipnótico siempre que se use ketamina.⁽⁹⁾

Los términos dosis bajas, sub-hipnóticas o sub-anestésicas han sido usados con diversos resultados incluso contradictorios.⁽⁴⁾

Se podría preguntar ¿qué es una dosis sub-anestésica o una dosis sub-hipnótica? ¿Qué es una dosis baja de ketamina? ¿No será hora de sustituir el término dosis por el de concentración?

La interacción entre la ketamina y los hipnóticos gabaérgicos como el propofol no ha sido profundamente investigada, si es que hay una interacción o simplemente un problema de interpretación de la monitorización del estado cerebral.⁽¹⁷⁾ Es por esta razón que se decidió describir el impacto de la ketamina como base analgésica de la TIVA, durante el proceso hipnótico de la inducción, en base al porcentaje de banda relativa y demostrar la poca utilidad del índice de pEEG con este fin sobre todo por ser el parámetro al que más acude el anestesiólogo por comodidad o facilidad.

Debido a que en el valor del índice, independientemente del equipo que se emplee pero específicamente en el equipo usado de la institución, es directamente proporcional al incremento en la banda β e inversamente proporcional al incremento de la banda α se tomó la decisión de caracterizar el impacto de la ketamina sobre este índice y su relación con el porcentaje relativo de dichas ondas en el EEG y no limitarse a observar si aumentaba o disminuía sino expresarlo en forma cuantitativa.

Esta investigación tuvo el objetivo de describir la utilidad del porcentaje de banda relativa y eeg procesado en forma de índice como indicador de estado hipnótico, si la administración de ketamina a dos concentraciones diferentes influye sobre la concentración en el sitio de efecto (C_e) de propofol necesaria para alcanzar el estado hipnótico adecuado durante la inducción.

Métodos

Se realizó un estudio cuasiexperimental en 30 pacientes programados para cirugía de hernia discal lumbar con previa autorización del consejo científico y ético institucional, Los sujetos de estudio fueron seleccionados a conveniencia del autor, de la base de datos de cirugía espinal de la Clínica Central “Cira García” en el período comprendido entre los años 2014 y 2021. Para evitar diferencias en la variabilidad interindividual farmacocinética, todos ellos fueron masculinos entre 20 y 40 años sin comorbilidad asociada ni antecedentes de consumo o adicción a drogas, tabaquismo o alcoholismo. No se incluyeron pacientes obesos. Todos los candidatos a cirugía firmaron el consentimiento informado de participación en el estudio. Los enfermos fueron reunidos en 3 grupos de 10 pacientes cada uno. Todos recibieron 0,04 mg/kg de midazolam como medicación preanestésica.

Como parámetro de hipnosis principal se consideró un estado hipnótico adecuado por el índice de electroencefalograma procesado (pEEG) y la actividad relativa de las bandas β y α . Una banda β menor de 30 % y un porcentaje de banda α entre 20 y 40 % fue considerado como estado hipnótico adecuado, al igual que un valor entre 40 y 60 del índice de pEEG mantenido durante un minuto.

Se observó además la pérdida de la respuesta al estímulo verbal (nombre del paciente) aunque no fue considerado como parámetro diana del estado hipnótico. Grupo I inducción con propofol TCI plasma 2,5 $\mu\text{g/mL}$, aumentar 0,5 $\mu\text{g/mL}$ cada 3 min hasta alcanzar los criterios mencionados. Grupo II inducción con propofol TCI plasma 2,5 $\mu\text{g/mL}$, aumentar 0,5 $\mu\text{g/mL}$ cada 3 min y ketamina TCI plasma 0,3 $\mu\text{g/mL}$ fijo hasta alcanzar los criterios mencionados. Grupo III inducción con propofol TCI plasma 2,5 $\mu\text{g/mL}$, aumentar 0,5 $\mu\text{g/mL}$ cada 3 min. Ketamina TCI plasma 0,1 $\mu\text{g/mL}$ fijo hasta alcanzar los criterios mencionados. En la sala de preoperatorio se canalizó una vena del antebrazo con un trócar 18 y para evitar el impacto negativo del volumen muerto las llaves de tres vías o la rampa de llaves fue colocada directamente al trócar.

Para la administración de las perfusiones se utilizó el programa Anestfusor de la Universidad del Desarrollo en Chile, acoplada a dos módulos DPS en la base A, ambos de *Fresenius*. El propofol fue administrado según el modelo de *Marsh* plasma y la ketamina según el modelo de domino plasma. Las variaciones de las concentraciones plasmáticas de ambas drogas fueron registradas y almacenadas en formato *Excel* en tiempo real cada 10 seg de cuyos valores se utilizó el correspondiente a cada min.

La monitorización del estado cerebral se llevó a cabo mediante el monitor *Narcotrend* modelo *compact M (24576 Bad Bramstedt, Germany)* con 5 sensores, dos para cada hemisferio y un sensor de referencia. Se aseguró que la impedancia de los electrodos fuera $< 8\text{k}\Omega$ Los resultados del índice de pEEG y la actividad relativa de las bandas fueron descargadas en tiempo real a un dispositivo USB acoplado al monitor y posteriormente analizados y exportados a ficheros con formato *Excel*.

Se tomó la concentración en el sitio de efecto (C_e) del propofol como la concentración de propofol necesaria para alcanzar el estado hipnótico.

Se calcularon las medias y desviaciones estándar de la C_e de propofol, el porcentaje de ondas β y α y el índice de pEEG en el momento de alcanzar el estado hipnótico. Se utilizó el *test* de *Student* para determinar la diferencia estadística entre las medias.

Resultados

Como se puede observar en la figura 1 los pacientes del grupo II necesitaron un C_e de propofol superior ($3,14 \pm 0,22$) a la de los pacientes del grupo I ($2,83 \pm 0,20$) y III ($2,73 \pm 0,13$). La diferencia en C_e entre los grupos I y II fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$), al igual que entre los grupos II y III ($p < 0,05$); sin embargo entre los grupos I y III la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$) (Fig.1).

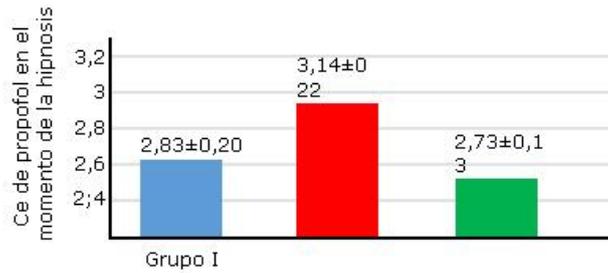


Fig.1- Comportamiento general de los parámetros de hipnosis.

El porcentaje de ondas β en el grupo II, en el momento de alcanzar el estado hipnótico, fue superior ($42,0\pm 4,69$) a los de los grupos I ($16,9\pm 5,17$) y III ($17,47\pm 5,88$). Esta diferencia de los porcentajes de onda β entre los grupos I y III no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$). En cambio la diferencia tanto entre los grupos I y II así como entre los grupos II y III fue estadísticamente muy significativa ($p < 0,005$) (Fig 2).



Fig 2- Muestra el porcentaje de ondas β en el momento de la hipnosis.

Los valores de porcentaje de onda α de los grupos I y III, fueron $32,40\pm 5,17$ y $30,97\pm 10,43$ respectivamente sin que hubiera significación estadística entre ellos ($p > 0,05$). No obstante el porcentaje de ondas α en el momento de la hipnosis fue mucho menor en el grupo II ($15,8\pm 2,15$) con respecto a los otros dos grupos y esto representó una diferencia estadísticamente significativa tanto entre los grupos I y II así como entre los grupos II y III en los que la ($p < 0,005$) (Fig.3).

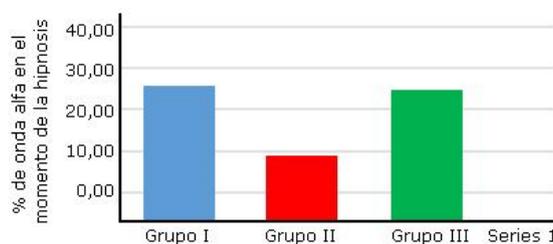


Fig. 3- Muestra el comportamiento de la variación del porcentaje de ondas α en el momento de la hipnosis.

Los valores de pEEG en forma de índice mantenido durante un minuto por lo menos en cada grupo de estudio y vemos que en el grupo I el índice fue de $47,8\pm 6,86$, en el grupo II fue

58,5±1,27 y en el grupo III el valor fue 45,6±2,76. Como se puede observar los índices están dentro del rango de valores aceptados pero el del grupo II fue mayor lo que significó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos I y II y II y III ($p < 0,005$) en los grupos I y III la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$) (Fig.4).

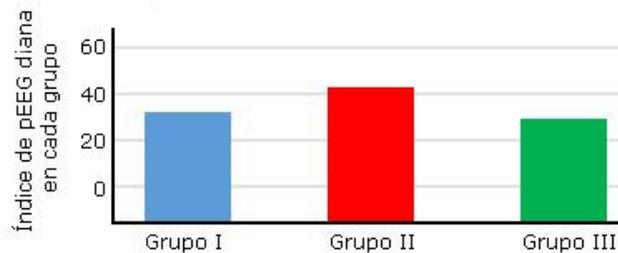


Fig 4- Muestra el índice de pEEG diana en cada uno de los grupos estudiado.

El comportamiento del tiempo para alcanzar el índice de pEEG fue de 4,89±1,07; 4,84±0,98 y 4,55±0,46 min en los grupos I, II y III respectivamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los grupos ($p > 0,05$) (Fig 5).

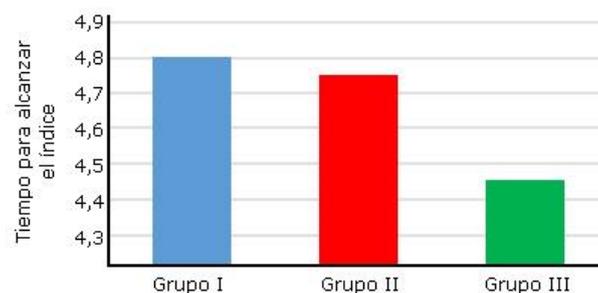


Fig 5- Comportamiento del tiempo para alcanzar el índice de pEGG

Análisis

Salta a la vista que cualquier análisis del comportamiento de la ketamina pasa por comprender el hecho de que alcanza diferentes dianas en el SNC en función de la concentración plasmática que consiga. Como bien señaló Troglio y Fanelli⁽⁸⁾, concentraciones plasmáticas de ketamina entre 0,08 y 0,12 μmL solo surten efecto a nivel de los receptores NMDA del asta posterior de la médula.

Los registros electroencefalográficos son corticales, el impacto de concentraciones plasmáticas de ketamina son superiores a 0,12 μmL , tendrá una repercusión evidente sobre la aparición de ondas β registradas por el EEG y por ende sobre el valor mayor del índice de pEEG, en cuanto mayor sea el porcentaje de actividad β mayor es su valor.^(18,19)

Existe una relación aditiva entre el propofol y la ketamina para alcanzar la diana hipnótica; no obstante la ketamina no deprime las variables del EEG en proporción a su efecto hipnótico.⁽²⁰⁾

En este trabajo la Ce de propofol para alcanzar el nivel hipnótico planteado fue mayor en el grupo II en el cual la Cp de ketamina usada fue de 0,3 $\mu\text{g/mL}$. Este resultado puede

perfectamente interpretarse como una limitación del índice de pEEG para evaluar la interacción hipnótica del propofol con la ketamina y no como un efecto antagónico de esta combinación, dado que se necesita más Ce de propofol cuando se usa una mayor Cp de ketamina, conclusión a la que alguna vez se ha llegado erróneamente.^(21,22)

Odmara L y otros⁽²³⁾ encuentran un aumento significativo en el EEG en el rango de frecuencia de 10-20 Hz en pacientes que recibieron ketamina, resultado que se corresponde con lo encontrado en el hospital en estudio a los pacientes del grupo II.

El hecho de que en el momento de alcanzar el nivel hipnótico el porcentaje de actividad de las ondas β haya sido mayor en el grupo II, con diferencia estadísticamente significativa con respecto a los otros dos grupos, en el que la Cp de ketamina fue de 0,3 μ /mL, pone de manifiesto el resultado de la actividad, a nivel de los receptores NMDA de las interneuronas corticales inhibitorias, lo que da la impresión de una aparente excitación.^(11,24,25,26) Este comportamiento desaparece al disminuir la Cp de la ketamina a 0,1 μ /mL, nivel plasmático en el que solo tiene acción a nivel del asta posterior de la médula.^(21,27) Esto se puso de manifiesto en el grupo III y hay un incremento relativo de la actividad α ya que el efecto que tiene el propofol sobre la comunicación tálamo-cortical, la cual se ve reducida a oscilaciones entre los 8 y 12 Hz,^(4,10,13,28) no se ve ocultado por la ketamina.

Como quiera que el punto de culminación del efecto hipnótico en este trabajo fuera un índice de pEEG entre 40 y 60 mantenido durante un minuto, resulta fehaciente que el índice mayor se encuentre en el grupo II.

Los tiempos para alcanzar el mencionado parámetro fue ligeramente menor en el grupo III sin embargo no existió diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, ya que esto depende sobre todo del tiempo para el efecto pico de cada fármaco y no de su Cp.^(17,29)

Discusión

La mayoría de los autores que han investigado el impacto de la ketamina y el propofol sobre el eeg han usado el eeg no procesado o el pEEG en forma de índice^(18,30,31,32,33,34,35) no existe ningún reporte sobre el uso del porcentaje relativo de bandas del eeg, lo que aporta, a juicio del autor, una mayor claridad en la interpretación del efecto de la ketamina y del propofol sobre el SNC por el hecho de ser un resultado cuantitativo.

Aunque este estudio solo se ocupa de la parte de la inducción hasta que se alcanza el nivel hipnótico, es importante enfatizar sobre lo descrito por *Hyoungkyu Kim* del grupo de *George A. Mashour*, que el mecanismo de la inercia neuronal sostiene la concentración de anestésicos generales, que se requieren para inducir la inconciencia es mayor que la concentración a la cual se recupera la conciencia.⁽³⁶⁾ A diferencia del concepto tradicional de que la inducción y la educción de la anestesia son imágenes en espejo una de otra.

Solo a través de la farmacocinética se puede explicar la asimetría de las concentraciones anestésicas que se asocian con la inducción y la educción.

Ha quedado aclarado que los circuitos neurales que median la pérdida de la conciencia no se superponen a los circuitos neurales que median la recuperación de ésta.

Es conocido que el pEEG en forma de índice es sumamente atractivo por la facilidad de su interpretación y la rapidez para tomar una decisión que haga variar un estado hipnótico

determinado pero el valor de este índice como ya se ha puesto de manifiesto en este estudio es relativo y poco confiable en determinadas situaciones como con concentraciones plasmáticas altas de ketamina. Esto también ha sido confirmado por otros autores^(9,14,27,28,33,37,38).

Desde hace muchos años se habla de la interacción entre el propofol y la ketamina y se reconoce una relación aditiva entre ellos para alcanzar la diana hipnótica; no obstante la ketamina no deprime las variables del eeg en proporción a su efecto hipnótico.^(5,10,12,15,17,39)

T. Sakai y otros⁽⁴⁰⁾ encontraron valores paradójicos de BIS y de SEF 95 % (límite de frecuencia espectral por sus siglas en inglés) al término de la hipnosis y plantearon que pueden ser debidos a la menor concentración de propofol y/o la ausencia de efecto de la ketamina sobre las variables electroencefalográficas.

Los avances farmacocinéticos y farmacodinámicos posteriores a esta publicación hacen que la explicación del hallazgo sea diferente. Ya que las concentraciones de ketamina que se produjeron por las dosis usadas en el mencionado artículo son las causantes del impacto de ésta sobre las variables electroencefalográficas en lugar de su ausencia de efecto, como también se evidencia en la actual serie.

Se concluye que el pEEG en forma de índice es de valor relativo en presencia de ketamina por lo que debe ser evaluado con cautela. La cuantificación del porcentaje de ondas α y β resultó de gran utilidad en la monitorización de la hipnosis cuando se emplea ketamina.

La relación entre la Ce de propofol y la Cp de ketamina en el momento de la hipnosis no es producto de la interacción entre ambos, sino del impacto de la ketamina sobre las oscilaciones del EEG.

Referencias bibliográficas

1. Reich DL, Silvay G. Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can J Anaesth*. 1989;36(2):186-97. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF03011442>
2. Schwenk ES, Pradhan B, Nalamasu R, Stolle L, Wainer IW, Cirullo M. *et al*. Ketamine in the Past, Present, and Future: Mechanisms, Metabolites, and Toxicity. *Curr Pain Headache Rep*. 2021;25(9):57. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11916-021-00977-w>
3. Villeveille T, Mion G. Ketamine Pharmacology: An update (Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings). *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2013;19(6):370-80. DOI: <https://doi.org/10.1111/cns.12099>
4. McMillan R, Muthukumaraswamy SD. The neurophysiology of ketamine: an integrative review. *Rev Neurosci*. 2020;31(5):457-503. DOI: <https://doi.org/10.1515/revneuro-2019-0090.12099>
5. Salvador A, Arnal LH, Vinckier F, Domenech P, Gaillard R, Wyart V. Premature commitment to uncertain decisions during human NMDA receptor hypofunction. *Nat Commun*. 2022;13(1):338. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27876-3>
6. Vlisides PE, Bahar TB, Lee U, Li D, Kim H, Janke E, *et al*. Neurophysiologic Correlates of Ketamine Sedation and Anesthesia: A High-density Electroencephalography Study in Healthy Volunteers. *Anesthesiology*. 2017;127(1):58-69. DOI: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001671>

7. Das J. Repurposing of Drugs-The Ketamine Story. *J. Med Chem.* 2020;63(22):13514-25. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01193>
8. Berti M, Baciarello M, Troglia R, Fanelli G. Clinical Uses of Low-Dose Ketamine in Patients Undergoing Surgery. *Curr Drug Targets.* 2009;10(8):707-15. DOI: <https://doi.org/10.2174/138945009788982496>
9. Purdon PL, Sampson A, Pavone KJ, Brown EN. Clinical Electroencephalography for Anesthesiologists Part I: Background and Basic Signatures. *Anesthesiology.* 2015;123(4):937-60. DOI: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000841>
10. Shaw AD, Muthukumaraswamy SD, Saxena N, Sumnerb R, Adams NE, Moran RJ *et al.* Generative modelling of the thalamo-cortical circuit mechanisms underlying the neurophysiological effects of ketamine. *Neuroimage.* 2020;221:11789. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117189>
11. Lavender E, Hirasawa FM, Domino EF. Ketamine's Dose Related Multiple Mechanisms of Actions: Dissociative Anesthetic to Rapid Antidepressant. *Behav Brain Res.* 2020;15:390:112631. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112631>
12. Choudhury D, Autry AE, Tolias FK, Krishnan V. Ketamine: Neuroprotective or Neurotoxic. *Front Neurosci.* 2021;15:672526:1-9. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.672526>
13. Kim C, Fricchione GL, Brown EN, Akeju O. Role of electroencephalogram oscillations and the spectrogram in monitoring anaesthesia. *BJA Educ.* 2020;20(5):166-72. DOI: <https://doi.org/10.16/j.bjae.2020.01.004>
14. Chamadia S, Gitlin J, Mekonnen J, Ethridge BR, Ibalá R, Colón K, *et al.* Ketamine induces EEG oscillations that may aid anesthetic state but not dissociation monitoring. *Clin Neurophysiol.* 2021;132(12):3010-18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.08.021>
15. Schüler SS, Petersen CL, West NC, Ansermino JM, Merchant RN, Görges M, *et al.* The effect of ketamine on depth of hypnosis indices during total intravenous anesthesia - a comparative study using a novel electroencephalography case replay system. *J Clin Monit Comput.* 2021;35(5):1027-36. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10877-020-00565-0>
16. Marchant N, Sanders R, Sleight J, Vanhauzenhuyse A, Bruno MA, Brichant JF, *et al.* How electroencephalography serves the anesthesiologist. *Clin EEG Neurosci.* 2014;45(1):22-32. DOI: <https://doi.org/10.1177/1550059413509801>
17. Varley TF, Porn O, Puce A, Beggs J. Differential effects of propofol and ketamine on critical brain dynamics. *PLoS Comput Biol.* 2020;16(12) DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008418>.
18. Klein AA, Meek T, Allcock E, Cook TM, Mincher N, Morris C, *et al.* Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2021:Guideline from the association of anaesthetists. *Anaesthesia.* 2021;76(9):1212-23. DOI: <https://doi.org/10.1111/anae.15501>
19. Chan MT, Hedrick TL, Egan TD, García PS, Koch S, Purdon PL, *et al.* American Society for enhanced recovery and perioperative quality initiative joint consensus statement on the role of neuromonitoring in perioperative outcomes: electroencephalography. *Anesth Analg.* 2020;130(5):1278-91. DOI: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004502>

20. Wang J, Noh GJ, Choi BM, Ku SW, Joo P, Jung WS, *et al.* Suppressed neural complexity during ketamine- and propofol-induced unconsciousness. *Neurosci Lett.* 2017;653:320-5. DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.neulet.2017.05.045>
21. Heusden KV, Cooke E, Brodie S, West N, Görges M, Dumont GA, *et al.* Effect of ketamine on the Neuro SENSE WAV_{CNS} during propofol anesthesia; a randomized feasibility trial. *J Clin Monit Comput.* 2021;35(3):557-67. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10877-020-00511-0>
22. Zacharias N, Musso F, Müller F, Lammers F, Saleh A, London M, *et al.* Ketamine effects on default mode network activity and vigilance: A randomized, placebo-controlled crossover simultaneous fMRI/EEG study. *Hum Brain Mapp.* 2020;41(1):107-19. DOI: <https://doi.org/10.1002/hbm.24791>
23. Barreto OL, Kreuzer M, Morgen DF, Possin KL, García PS. Ketamine Associated Intraoperative Electroencephalographic Signatures of Elderly Patients With and Without Preoperative Cognitive Impairment. *Anesth Analg.* 2022;135(4):683-92. DOI: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005875>
24. Jin J, Wang R, Lin Q. The Increased Channel Activity of N-Methyl- D-Aspartate Receptors at Extrasynaptic Sites in the Anterior Cingulate Cortex of Neonatal Rats Following Prolonged Ketamine Exposure. *J Pain Res.* 2021;14: 2381-9. DOI: <https://doi.org/10.2147/JPR.S320674>
25. Li D, Mashour JA, Cortical dynamics during psychedelic and anesthetized states induced by ketamine. *Neuroimage.* 2019;196:32-40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.03.076>
26. Qi Renli, Li J, Wu X, Geng X, Chen N, Yu H. Effects of Ketamine on Basal Gamma Band Oscillation and Sensory Gating in Prefrontal Cortex of Awake Rats. *Neurosci Bull.* 2018;34(3):457-64. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12264-018-0208-8>
27. Akeju O, Andrew H, Hamilos AE, Pavone KJ, Flores F, Brown E, *et al.* Electroencephalogram signatures of ketamine anesthesia-induced unconsciousness. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(6):2414-22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.03.005>
28. Kreuzer M. EEG Based Monitoring of General Anesthesia: Taking the Next Steps. *Front Comput Neurosci.* 2017;11:56. DOI: <https://doi.org/10.3389/fncom.2017.00056>
29. Kushikata T, Sawada M, Niwa H, Kudo T, Kudo M, Tonosaki M, *et al.* Ketamine and propofol have opposite effects on postanesthetic sleep architecture in rats: relevance to the endogenous sleep-wakefulness substances orexin and melanin-concentrating hormone. *J Anesth.* 2016;30(3):437-43. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00540-016-2161-x>
30. Flores FJ, Ching S, Hartnack K, Fath AB, Purdon PL, Wilson MA. A PK-PD model of ketamine-induced high-frequency oscillations. *J Neural Eng.* 2015;12(5):056006. DOI: <https://doi.org/10.1088/1741-2560/12/5/056006>
31. Garwood IC, Agrio C, Donoghue J, Mahnke M, Kahali P, Chamadia S, *et al.* A hidden Markov model reliably characterizes ketamine-induced spectral dynamics in macaque local field potentials and human electroencephalograms. *PLoS Comput Biol.* 2021;17(8). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1009280>

32. Schüttler J, Stanski DR, White PF, Trevor AJ, Horai Y, Verotta D, *et al.* Pharmacodynamic modeling of the EEG effects of ketamine and its enantiomers in man. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1987;15(3):241-53. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01066320>
33. Farnes N, Juel B, Nilsen AS, Romundstad LG, Storm JF. Increased signal diversity/complexity of spontaneous EEG, but not evoked EEG responses, in ketamine-induced psychedelic state in humans. *PloS ONE.* 2020;15(11). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242056>.
34. Vesuna S, Kauvar IV, Richman E, Gore F, Oskotsky T, Sava-Segal C, *et al.* Deep posteromedial cortical rhythm in dissociation. *Nature.* 2020;586(7827):87-94. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2731-9>
35. Eagleman S, Maclver MB. Molecular diversity of anesthetic actions is evident in electroencephalogram effects in humans and animals. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):495. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22020495>.
36. Kim H, Moon JY, Mashour GA, Lee U. Mechanisms of hysteresis in human brain networks during transitions of consciousness and unconsciousness: Theoretical principles and empirical evidence. *PLoS Comput Biol.* 2018;14(8). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006424>]
37. Ye T, Bartlett MJ, Schmit MB, Sherman SJ, Falk T, Cowen S L. Ten-hour exposure to low-dose ketamine enhances corticostriatal cross-frequency coupling and hippocampal broad-band gamma oscillations. *Front Neural Circuits.* 2018;12:61. DOI: <https://doi.org/10.3389/fncir.2018.00061>
38. Gitlin J, Chamandia S, Locascio JJ, Ethridge BR, Pedemonte JC, Hahn EY *et al.* Dissociative and analgesic properties of ketamine are independent. *Anesthesiology.* 2020 133(5):1021-8. DOI: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003529>
39. Salle S De la, Choueiry J, Shah D, Bowers H, McIntosh J, Ilivitsky V, *et al.* Resting-state functional EEG connectivity in salience and default mode networks and their relationship to dissociative symptoms during NMDA receptor antagonism. *Pharmacol Biochem Behav.* 2021;201. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2020.173092>
40. Sakai T, Singh H, Mi WD, Kudo T, Matsuki A. The effect of ketamine on clinical endpoints of hypnosis and EEG variables during propofol infusion. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999;43(2):212-6. DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.1999.430216.x>.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Víctor Navarrete Zuazo, Damaris Fores Vargas, Mariela Cruz Crespo.

Curación de datos: Víctor Navarrete Zuazo, Damaris Fores Vargas, Mariela Cruz Crespo, Beatriz Vallongo Menéndez.

Análisis formal: Víctor Navarrete Zuazo, Damaris Fores Vargas, Mariela Cruz Crespo.

Investigación: Víctor Navarrete Zuazo, Beatriz Vallongo Menéndez.

Metodología: Víctor Navarrete Zuazo, Damaris Fores Vargas.

Administración del proyecto: Víctor Navarrete Zuazo.

Supervisión: Víctor Navarrete Zuazo, Beatriz Vallongo Menéndez.

Validación: Víctor Navarrete Zuazo, Damaris Fores Vargas, Mariela Cruz Crespo.

Visualización: Víctor Navarrete Zuazo, Damaris Fores Vargas, Mariela Cruz Crespo, Beatriz Vallongo Menéndez.

Redacción del borrador original: Víctor Navarrete Zuazo, Damaris Fores Vargas, Mariela Cruz Crespo, Beatriz Vallongo Menéndez.

Redacción, revisión y edición: Víctor Navarrete Zuazo, Damaris Fores Vargas, Mariela Cruz Crespo, Beatriz Vallongo Menéndez.