

La ketamina, una alternativa en el tratamiento anestésico del paciente oncológico

Horacio Vázquez-Morales, Luis Felipe Cuéllar-Guzmán* y Daniela Arévalo-Villa

Departamento de Anestesiología y Terapia Intensiva, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

Resumen

El cáncer es la segunda causa mundial de muerte y la tercera en México. La gran mayoría de los decesos se presentan por enfermedad metastásica secundaria a la diseminación de células tumorales que se da por la pérdida de la homeostasis del cuerpo que se somete a un procedimiento quirúrgico, produciéndose un proceso inflamatorio que es uno de los factores más importantes en este desequilibrio, causando daño tisular y disfunción orgánica. El objetivo de esta revisión es mostrar los efectos positivos de la ketamina en la regulación de la inflamación y el control de dolor mediante su efecto en los receptores de N-metil-d-aspartato (NMDA) en diferentes aspectos, como el reclutamiento de células inflamatorias, la producción de citocinas y la regulación de moduladores de inflamación. Estos efectos antiproyectos influyen a la ketamina propiedades inmunomoduladoras que pueden ser útiles en pacientes oncológicos sometidos a cirugía.

Palabras clave: Ketamina. Cáncer. Dolor. Inflamación. Citocinas.

Ketamine, an alternative in the anesthetic treatment of cancer patients

Abstract

Cancer is the second cause of death in the world and the third in Mexico. The vast majority of deaths are due to metastatic disease secondary to the spread of tumor cells that occurs due to the loss of homeostasis of the body that undergoes a surgical procedure, producing an inflammatory process which is one of the most important factors in this imbalance and causing tissue damage and organic dysfunction. The objective of this review is to show the positive effects of ketamine in the regulation of inflammation and pain control through N-methyl-d-aspartate receptors at different levels of action, such as in the recruitment of inflammatory cells, cytokine production and regulation of modulators of inflammation. These antiproyect effects give ketamine immunomodulatory properties that may be useful in cancer patients undergoing surgery.

Key words: Ketamine. Cancer. Pain. Inflammation. Cytokine.

Correspondencia:

*L.F. Luis Felipe Cuéllar-Guzmán
E-mail: Cuellarluis@hotmail.com

Fecha de recepción: 21-3-2018

Fecha de aceptación: 17-4-2018

DOI: 10.24875/j.gamo.18000077

Gac Mex Oncol. 2018;17:114-120

www.gamo-smco.com

1665-9201/© 2018 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El cáncer es la segunda causa de muerte en países desarrollados. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en el año 2015 8.8 millones de fallecimientos se debieron a algún tipo de cáncer, esto es, una de cada seis muertes en el mundo. Además, valoró el costo de la atención sanitaria en aproximadamente 1.16 trillones de dólares anuales¹.

En EE.UU. una de cada cuatro muertes es debida al cáncer y, sin embargo, se estima que del 30 al 50% de todos los cánceres pueden ser prevenibles².

En México, en 2014 el cáncer representó la tercera causa de mortalidad general, solo superado por las enfermedades cardiovasculares y metabólicas; correspondiendo un 14.6% a mujeres y un 11.1% a hombres. Los principales tipos de cáncer en mujeres son el de mama (15.8%), el cervicouterino (12.0%), el de hígado (7.9%) y el de estómago (7.5%); en los hombres son el de próstata (17.0%), el de tráquea-bronquios-pulmón (11.7%), el de estómago (9.2%) y el de hígado (7.4%)^{1,3}.

La cirugía sigue siendo la base del tratamiento para los pacientes con tumores sólidos; sin embargo, en este grupo de pacientes la causa más importante de muerte es la enfermedad metastásica, secundaria principalmente a la diseminación de células tumorales a través de vasos sanguíneos y linfáticos que se presenta en la misma cirugía⁴.

Los factores que más influyen en el desarrollo de dichas metástasis son los que tienen que ver con los mecanismos de defensa del huésped⁵ y con el potencial metastásico y angiogénico del propio tumor⁶.

Las células *natural killer* (NK) son una subpoblación de linfocitos que reconocen y limitan a una variedad de células tumorales durante el proceso metastásico⁷. Esta es una de las razones de que la supresión en la actividad de las células NK se asocia con una mayor mortalidad en el cáncer colorrectal, gástrico, de pulmón y de cabeza y cuello⁸.

Entre los factores perioperatorios que alteran los mecanismos de defensa del huésped se encuentran los relacionados a la cirugía, como la propia liberación de células tumorales a la circulación⁴ y la liberación de factores de crecimiento que promueven el crecimiento tumoral a nivel local y a distancia⁶, así como la disminución de factores antiangiogénicos relacionados con el tumor y el incremento de factores proangiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular¹⁰. Los relacionados con la anestesia son los agentes volátiles, que deprimen la función de la inmunidad celular por supresión de la función de las células T citotóxicas

y de las células NK^{6,9}. El uso de opioides con fines analgésicos también tiene como consecuencia la inhibición de la función inmunitaria celular y humoral¹¹; la morfina, además, es proangiogénica y promueve el crecimiento tumoral¹². Y también hay otros factores relacionados, como la transfusión sanguínea, que afectan directamente la inmunidad celular del paciente^{7,13}.

La ketamina fue introducida en la práctica clínica por Domino, Chidiff y Corssen hace 40 años¹⁴. Se han llevado a cabo muchos estudios para determinar los mecanismos de acción y definir el uso clínico apropiado de la ketamina, la cual se ha definido como un análogo anestésico no opioide, atípico y polimodal¹⁵. Todos los avances en los estudios que se han realizado sobre su mecanismo de acción y nuevas formas de administración han reabierto el camino del uso clínico y han ampliado su espectro de acción hacia la analgesia postoperatoria, el tratamiento de síndromes dolorosos complejos e incluso el dolor por cáncer¹⁶⁻¹⁸.

Ketamina

La ketamina es un derivado del ácido hidérgico, específicamente una acilciclohexidina, relacionada con la fenciclidina y la ciclohexamina. El preparado comercial contiene una mezcla racémica al 50% de los dos isómeros ópticos o enantiómeros que la componen. De este modo la ketamina se presenta como S(+)-ketamina y R(-)-ketamina¹⁹.

Farmacodinámica

La ketamina produce efectos depresores del sistema nervioso central (SNC), los cuales son dependientes de dosis y conducen a un estado disociativo que se caracteriza por una profunda analgesia y amnesia, pero no necesariamente pérdida de la conciencia. El mecanismo probable es la inhibición electrofisiológica de las vías talamocorticales y la estimulación del sistema límbico^{20,21}.

La ketamina estimula parte del sistema límbico y del hipocampo. Disminuye la transmisión de impulsos en la formación reticular medial, interfiriendo en los componentes afectivos emocionales procedentes de la médula espinal a niveles superiores. Además, actúa bloqueando la actividad excitatoria de los receptores NMDA, en el receptor sigma produce reacciones disforicas y, por último, con receptores muscarínicos M1 actúa sobre la memoria, conciencia, amnesia, así como sobre el incremento del tono simpático con broncodilatación y midriasis^{20,21}.

El efecto antihiperálgico de la ketamina se debe a la prevención de la sensibilización central^{22,23}. En dosis plasmáticas subanestésicas posee una gran potencia analgésica, con lo que se produce un periodo de analgesia prolongada. La analgesia de la ketamina está asociada a la concentración plasmática de 0.15 m/ml⁻¹ posterior a la administración oral.

El despertar de la anestesia con ketamina se produce con concentraciones plasmáticas de 0.64 a 1.12 m/ml⁻¹.

La ketamina produce con frecuencia aumentos significativos de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca e incrementa la presión en la arteria pulmonar. Estos efectos desaparecen o su intensidad disminuye cuando se utilizan dosis subhipnóticas o si se usa la infusión continua²⁴.

El efecto neuroprotector observado con el uso de la ketamina se ha atribuido a su antagonismo de los receptores NMDA y los incrementos en el ritmo del metabolismo regional de la glucosa, que son paralelos a los del flujo sanguíneo cerebral²⁴.

Farmacocinética

Fue Domino quien introdujo el modelo farmacocinético más usado para la ketamina²⁵, aunque existen también modelos como los de Hijazi y Clements²⁶. La ketamina tiene un pK de 7.5 a pH fisiológico. Las concentraciones plasmáticas pico ocurren un minuto después de la administración endovenosa y cinco minutos después de la administración intramuscular; su vida media de eliminación puede alcanzar las tres horas^{25,26}.

Los parámetros farmacocinéticos de la ketamina más reconocidos son: SSVdss 3.1 l/kg; CI 19.1 ml/kg/min; t_{1/2} p 24.1 s; t_{1/2} a 11 a 17 min; t_{1/2} b 3.1 h; unión a proteínas 12%; concentración anestésica mínima eficaz 0.64 m/ml; CI 19.1 ml/kg/min, aunque los volúmenes de distribución pueden sufrir variaciones cuando son aplicadas las constantes de distribución (k₁₀: 0.438/min; k₁₂: 0.592/min; k₁₃: 0.590/min; k₂₁: 0.247/min; k₃₁: 0.0146/min) tricompartmentales según la edad, el peso, la talla y el sexo del paciente^{25,26}.

Sartori, et al. han descrito una ke₀ de 0.2 para la ketamina, por lo que se abren las puertas para el diseño de un modelo para TCI, sitio efecto para este fármaco²⁷.

Se elimina por la orina de forma no modificada en el 4% de los casos y en forma hidroxilada en el 17%. La ketamina permanece en parte en los tejidos, lo cual

puede contribuir a su acumulación cuando se administran dosis repetidas o en infusión continua.

Los metabolitos finales de la ketamina son la norketamina y la deshidronorketamina. Con una relación 3:1 entre la ketamina y la norketamina²¹, la cual puede tener algún efecto analgésico. La deshidronorketamina posee solo un 1% de la actividad analgoanestésica del compuesto original²⁵.

La excreción acumulada de norketamina en 24 h es de 1.6% y la de deshidronorketamina en 76 h es de 16%. Se supone que el 80% restante se excreta conjugado con ácido glucurónico.

Se estima que la potencia de la norketamina (metabolito I) es del 10 al 33% de la ketamina y la del metabolito II, del 1%.

Al seguir elevando la concentración plasmática comienza a aparecer un fuerte efecto analgésico hasta un punto considerado como el techo de la ventana terapéutica para la analgesia sin que se produzcan los efectos colaterales no deseados de la ketamina. No existe evidencia de que la ketamina en dosis subanestésicas no sea segura en pacientes con disfunción renal²⁸.

Mecanismo de acción

La ketamina interactúa con múltiples sitios de unión incluyendo receptores de glutamato NMDA y no NMDA, receptores muscarínicos y nicotínicos periféricos, y receptores monoaminérgicos y opioides; también se ha descrito la interacción con canales iónicos dependientes de voltaje, de Na y los de Ca tipo L²⁹.

El antagonismo de los receptores NMDA da cuenta de la mayor parte de su efecto analgésico, amnésico, psicomimético y neuroprotector.

Se propone que el efecto antihiperálgico de la ketamina observado en algunos estudios se debe a la prevención de la sensibilización central.

La ketamina se une al receptor de la fenciclidina en el canal del NMDA y de esta forma inhibe la activación del glutamato de una forma no competitiva. El sitio de unión de la fenciclidina se superpone parcialmente con el sitio de unión para el Mg. El bloqueo es dependiente del tiempo, la concentración y la frecuencia de estimulación³⁰.

El receptor NMDA está, entre otras funciones, involucrado en el llamado fenómeno de *wind-up*, el cual desempeña un papel preponderante en el desarrollo del dolor crónico.

De esta manera, el receptor NMDA puede amplificar, potenciar y prolongar un bombardeo de impulsos

nociceptivos y contribuir de así a prolongar estados nociceptivos y servir de base a la sensibilización central³⁰.

Con la S(+) ketamina la dosis puede ser reducida en aproximadamente un 70%¹⁷ y se ha probado que los requerimientos de opioides para analgesia postoperatoria son menores que con la mezcla racémica incluso en cirugía cardiovascular. También el deterioro de la función cognitiva es menor con la S(+) ketamina³¹.

La afinidad de la ketamina por los receptores opioides se ha relacionado también con su capacidad de producir analgesia a nivel cerebral y espinal, comportándose como agonista en los receptores $k-O_p2$ y como antagonista en los $m-OP3$, aunque no en los $k-O_p$ ²¹⁷.

Aplicaciones Clínicas

La ketamina en el paciente oncológico

El paciente oncológico es un paciente complejo por definición, el dolor perioperatorio representa el resultado de la agresión quirúrgica, muchas veces exacerbado por tratamientos adyuvantes como quimioterapia o radioterapia, y también se considera factor pronóstico para la evolución postoperatoria. Ha sido ampliamente aceptado que en ausencia de un control analgésico adecuado comienza una serie de eventos cardiopulmonares como taquicardia e hipoxia, eventos digestivos como náusea y vómito, y eventos psicológicos como ansiedad y depresión³². Todo esto provoca y exagera una alteración en el equilibrio de la inmunidad y hace que el paciente oncológico tenga mayor riesgo de metástasis y recurrencia de la enfermedad.

Nuevos mecanismos de la ketamina

Los nuevos mecanismos descubiertos de la ketamina aplicados a pacientes oncológicos explican su impacto como analgésico preventivo para evitar síndromes dolorosos crónicos, el control del dolor agudo postoperatorio, la modulación de factores proinflamatorios que a su vez tendrán efecto sobre la inmunidad, y efectos directos sobre las respuestas celulares y factores de crecimiento celular, lo cual tiene un efecto directo sobre la recurrencia y las metástasis de algunos tipos de cáncer³³.

Las nuevas aplicaciones médicas, son las siguientes: a) el efecto antihiperalgnesia con la interacción del receptor NMDA con el uso de opioides, probablemente relacionado con efectos antiinflamatorios, potenciación del efecto opioide, efecto antiinflamatorio mediante

supresión de la óxido nítrico sintetasa y la expresión de endotoxinas; b) efectos analgésicos mediados por una combinación de sensibilización de opioides y antinocicepción; c) mecanismos inmunomoduladores que han causado gran interés son la inhibición del factor de necrosis tumoral α y la expresión del gen de la interleucina (IL) 6 en macrófagos y d) efectos sobre la señalización celular mediante el bloqueo del receptor de NMDA que inhibe las señales extracelulares que regulan la proliferación de células carcinomatosas por medio del arresto celular³³.

La ketamina en el control del dolor agudo postoperatorio y la prevención de la cronificación del dolor

Las dosis subanestésicas de ketamina añadidas como coadyuvante de la anestesia general reducen el dolor postoperatorio y el requerimiento de opioides. Esto sin duda tiene un gran papel en la prevención de lo que se ha dado en llamar activación del sistema pronociceptivo relacionado con opioides y tolerancia a los opioides³⁴.

El fundamento principal recae sobre los receptores NMDA en el dolor postoperatorio, cuya profilaxis se ha demostrado que es superior a su tratamiento. Cuando la ketamina es usada desde el comienzo de la anestesia disminuyen los requerimientos de opioides, e incluso estos podrían omitirse en intervenciones quirúrgicas donde no hay invasión de cavidades. El empleo de TIVA prácticamente elimina la aparición de náusea y vómito en el postoperatorio³⁴.

Una revisión retrospectiva encontró que los pacientes que recibieron infusiones continuas de ketamina además del tratamiento con opiáceos experimentaron una reducción en las puntuaciones de dolor y experimentaron efectos adversos cardiovasculares en más del 20% de los casos³⁴.

Las dosis subanestésicas (generalmente de 0.1-0.3 mg/kg/h) producen analgesia y modulan la sensibilización central, la hiperalgnesia y la tolerancia a opioides¹⁵.

Se informan resultados beneficiosos para muchas indicaciones, incluido el dolor causado por la progresión del tumor, metástasis óseas, cirugía de columna y cirugía de ortopedia. Además, hay evidencia de que la ketamina puede ser útil en pacientes con tolerancia a opioides para prevenir el dolor posquirúrgico crónico¹⁵.

El fenómeno de *wind-up* y otros cambios neurofisiológicos hacen que el trauma quirúrgico sea causa de la neuroplasticidad a nivel medular.

El fenómeno de *wind-up* y la sensibilización central son los procesos neurológicos clave que parecen estar involucrados en la inducción y el mantenimiento del SDRC/dolor neuropático. Para intentar prevenir el dolor crónico, la ketamina tiene que ser administrada al menos durante la intervención y probablemente durante cierto tiempo en la fase postoperatoria, en un intento por reducir la sensibilización de las vías periférica y central del dolor¹⁷.

Efecto antiproinflamatorio de la ketamina

El efecto inflamatorio de la cirugía mayor es inevitable. Existe un aumento de IL-6 que se ha relacionado con complicaciones postoperatorias e inestabilidad hemodinámica en cirugía cardiovascular. Por otro lado, las altas concentraciones de IL-6 se han relacionado con morbilidad y mortalidad en niños después de cirugía de corazón, así como en la severidad del síndrome de distrés respiratorio en adultos. Se ha tomado en cuenta durante el periodo perioperatorio que la concentración en plasma de citocinas tiene un papel importante en el pronóstico quirúrgico y por lo tanto debe de ser controlado^{35,36}.

Se puede concluir que la administración intraoperatoria de ketamina inhibe significativamente la respuesta inflamatoria de IL-6 postoperatoria temprana. Los estudios futuros deberían examinar más a fondo el efecto antiinflamatorio de la ketamina durante la cirugía mayor, determinar si el tratamiento con ketamina altera los resultados funcionales, dilucidar los mecanismos de su efecto antiinflamatorio y sugerir un régimen de dosificación apropiado³⁵.

La anestesia con ketamina ha demostrado interacciones con la respuesta inflamatoria. Aparece como un único «regulador homeostático» de la reacción inflamatoria aguda y las alteraciones inmunológicas inducidas por el estrés. Esto es de interés en un momento en que las consecuencias deletéreas a corto y largo plazo de las reacciones inflamatorias inadecuadas se informan cada vez más. Sin embargo, se requieren estudios a gran escala que muestren un mejor resultado del paciente para afirmar de forma definitiva la realidad clínica de este efecto positivo. La ketamina aparece como un fármaco que promueve la homeostasis inflamatoria. Localmente interfiere de manera temprana en los determinantes de la inmunidad primaria. Previene la exacerbación y la extensión de la inflamación local sin afectar el proceso local y retrasando la resolución inflamatoria. La ketamina también evita que los mecanismos generales antiproinflamatorios

superen excesivamente las influencias proinflamatorias. En otras palabras, la ketamina es inmunomoduladora en lugar de inmunosupresora³⁶.

Estas propiedades bastante interesantes merecen, sin embargo, la confirmación en grandes estudios prospectivos en humanos que consideren no solo algunos marcadores inflamatorios, sino también parámetros de resultados clínicos. La inflamación es un componente principal para mantener el cuerpo en homeostasis. Sin embargo, una respuesta inflamatoria abrumadora puede estar asociada a una pérdida de este estado homeostático, que puede conducir a una lesión tisular o disfunción orgánica³⁷.

Una gran cantidad de fármacos interactúa con la respuesta inflamatoria de manera positiva, negativa o «dual». Entre estos medicamentos, la ketamina parece tener un efecto positivo significativo en la regulación de la inflamación³⁶.

Este antagonista del receptor de NMDA actúa en diferentes niveles de inflamación, interactuando con la recirculación de células inflamatorias, la producción de citocinas y la regulación de mediadores inflamatorios. El efecto resultante de estas interacciones confiere a la ketamina un efecto antiproinflamatorio, limitando la exacerbación de la inflamación sistémica sin afectar los procesos de curación locales^{35,36,38}. La ketamina, en dosis muy bajas (0.25 mg/kg), puede ser un fármaco prometedor que puede limitar e incluso prevenir una inflamación exacerbada sin impedir los procesos de curación locales. En esta dosificación los efectos adversos no son comunes. La ketamina es conocida por su capacidad de modular la respuesta sistémica perioperatoria de las citocinas^{37,38}.

La ketamina y la respuesta inmunitaria celular

Se ha observado cambios en la activación de la respuesta de la microglía al exponerse a ketamina con una inhibición de la señalización por medio de la inhibición en la fosforilación y la conductividad de los canales de Ca^{2+} y K^+ . De igual manera, se ha visto una considerable reducción en concentraciones plasmáticas de IL-6 durante las primeras seis horas después de cirugía con dosis de 0.25 mg/kg³⁶.

Recientemente, los efectos inmunoinhibidores fueron relacionados parcialmente a la inhibición de la proteína activadora (AP) 1 y el factor nuclear- KB (NF- KB) los cuales regulan la producción de mediadores proinflamatorios¹⁹.

A pesar de que varios procedimientos quirúrgicos en oncología son llevados a cabo con anestesia general,

todavía no es claro como los anestésicos afectan el comportamiento de los tumores. Proliferación celular incontrolada, invasión local y metástasis son las causas de la progresión de los tumores malignos. Se ha reportado que subunidades del receptor de glutamato se expresan en una variedad de células tumorales como en el glioma, el cáncer colorrectal, el carcinoma escamoso, el cáncer de próstata, el melanoma y el osteosarcoma. Se ha reportado que los inhibidores de los receptores NMDA MK801 inhiben la señal extracelular regulada por vía de las cinasas, la cascada de señalización celular y la proliferación de células de carcinoma celular. El MK801 también mejoró la supervivencia de ratones con adenocarcinoma pulmonar metastásico y disminuyó la velocidad de crecimiento del neuroblastoma y el rhabdomyosarcoma en ratones^{36,37}.

El antagonista NMDA AP5 suprimió la proliferación debido a arresto celular en la fase G1 en células de cáncer gástrico. Se ha visto que la mayoría de las células de cáncer de mama expresan receptores funcionales NMDA1 y NMDA2. El efecto antagonista del receptor NMDA con la ketamina, la cual se une al mismo sitio que el MK801, debería disminuir la acción tumoral^{36,37}.

Conclusión

En resumen, la ketamina es un medicamento subutilizado y hasta menospreciado por un gran número de anestesiólogos; sin embargo, este medicamento es capaz de brindarnos disminución de la intensidad del dolor postoperatorio cuando se usa en infusión continua a dosis subanestésicas, además de disminuir el consumo de opioides en el periodo transoperatorio. La dosis ideal de ketamina es de 100-300 mcg/kg en bolo, para continuar con una infusión de 0.1 a 0.3 mg/kg/h, durante el postoperatorio y, si es posible, hasta 24 h después del acto quirúrgico todo esto a través de su efecto bien conocido en los NMDA. Aunado a todo esto, la ketamina tiene un efecto antiinflamatorio que se refleja en la reducción de IL-6 hasta seis horas posteriores a la cirugía. Una nueva lista de mecanismos propuestos para la ketamina la hacen aún más atractiva, en especial para el tratamiento del paciente oncológico, incluidos la inhibición del (NF-κB) y el factor de la proteína 1, la inhibición de la activación de los neutrófilos, la inhibición de la producción de óxido nítrico producida por los macrófagos, la regulación proinflamatoria de la óxido sintetasa y la ciclooxigenasa 2, además del bloqueo de los canales de larga conductancia Kca en la microglía. Lo anterior hace que el uso de ketamina en el paciente oncológico tenga resultados favorecedores

en la inmunidad y, por lo tanto, en el proceso de metástasis y recurrencia de enfermedad.

Declaración de responsabilidades éticas

Ambos autores declaran haber cumplido con las responsabilidades éticas incluidas en las normas de publicación de esta revista.

Conflicto de intereses

Ambos autores declaran no tener conflicto de interés alguno en este manuscrito.

Bibliografía

1. Cancer [Internet]. World Health Organization. Disponible en: www.who.int/cancer/en
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009;59:225-49.
3. México en cifras [Internet]. Instituto Nacional de Estadística y Geografía de México. Disponible en: www.inegi.org.mx
4. Denis MG, Lipart C, Leborgne J, LeHur PA, Galmiche JP, Denis M, et al. Detection of disseminated tumor cells in peripheral blood of colorectal cancer patients. *Int J Cancer*. 1997;74:540-4.
5. Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth*. 2010; 105(2):106-15.
6. Shakhkar G, Ben Eliyahu S. Potential prophylactic measures against postoperative immunosuppression: could they reduce recurrence rates in oncological patients? *Ann Surg Oncol*. 2003;10:972-92.
7. Melamed R, Bar Yosef S, Shakhkar G, Shakhkar K, Ben Eliyahu S. Suppression of natural killer cell activity and promotion of tumour metastasis by ketamine, thiopental, and halothane, but not by propofol: mediating mechanisms and prophylactic measures. *Anesth Analg*. 2003;97:1331-9.
8. Phillips D, Knizner T, Williams B. Economics and practice management issues associated with acute pain management. *Anesth Clin*. 2011; 29:213-32.
9. Bar YS, Melamed R, Page GG, Shakhkar G, Shakhkar K, Ben-Eliyahu S. Attenuation of the tumor promoting effect of surgery by spinal blockade in rats. *Anesthesiology*. 2001;94:1066-73.
10. Antoni MH, Lutgendorf SK, Cole SW, Dhabhar FS, Sephton SE, McDonald PG, et al. The influence of bio behavioral factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2006;6:240-8.
11. Sacerdote P, Bianchi M, Gaspari L, Manfredi B, Maucione A, Terno G, et al. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth Analg*. 2000;90:1411-4.
12. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, Schwartz R, Law PY, Yee D, et al. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res*. 2002;62:4491-8.
13. Klein HG. Immunomodulatory aspects of transfusion: a once and future risk? *Anesthesiology*. 1999;91:861-5.
14. Domino EF, Chidiff P, Corssen G. Pharmacologic effects of Cl.581, a new dissociative anesthetic in human. *Clin Pharmacol Ther*. 1965; 6:279-91.
15. Corssen G. Dissociative anesthesia. En: *Intravenous anesthesia and analgesia*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1988. p. 99.
16. Correll GE, Maleki J, Gracely EJ, Muir JJ, Harbut RE. Subanesthetic ketamine infusion therapy: a retrospective analysis of a novel therapeutic approach to complex regional pain syndrome. *Pain Med*. 2004;5(3): 263-75.
17. Himmelseher S, Durieux M. Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology*. 2005;102:211-20.
18. Good P, Tullio F, Jackson K, Goodchild C, Ahsby M. Prospective audit of short-term concurrent ketamine, opioid and anti-inflammatory (triple-agent) therapy for episodes of acute or chronic pain. *Intern Med J*. 2005;35(1):39-44.
19. Dale O, Somogyi AA, Li Y, Sullivan T, Shavit Y. Does intraoperative ketamine attenuate inflammatory reactivity following surgery? A systemic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2012;115(4):934-43.
20. Haas DA, Harper DG. Ketamine: a review of its pharmacologic properties and use in ambulatory anesthesia. *Anesth Prog*. 1992;39:61-8.

21. White PF. Ketamine: its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology*. 1982;56:119-36.
22. Luginbühl M, Gerber A, Schnider TW, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Curatolo M. Modulation of remifentanyl-induced analgesia, hyperalgesia and tolerance by small-dose ketamine in humans. *Anesth Analg*. 2003;96:726-32.
23. Colin JL, McCartney AS, Katz J. A qualitative systematic review of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg*. 2004;98:1385-400.
24. Langsjö 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;100:1065-71.
25. Domino EF, Domino SE, Smith RE, Domino LE, Goulet JR, Domino KE, et al. Ketamine kinetics in unmedicated and diazepam-premedicated subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 1991;36:645-53.
26. Absalom AR, Lee M, Menon DK, Sharar SR, De Smet T, Halliday J, et al. Predictive performance of the Domino, Hijazai and Clements models during low-dose target-controlled ketamine infusions in health volunteers. *Br J Anaesth*. 2007;98:615-23.
27. Sartori V, Zanderigo E, Svetcic G, Morari M, Curatolo M. A novel procedure to estimate the interaction parameters between morphine and ketamine. *Anesthesiology*. 2005;103:A758.
28. Murphy EJ. Acute pain management pharmacology for the patient with concurrent renal or hepatic disease. *Anaesth Intensive Care*. 2005;33:311-22.
29. Kohrs R, Durieux M. Ketamine: teaching and old drug new tricks. *Anesth Analg*. 1998;87(5):1186-93.
30. González JM, Loeb AL, Reichard PS, Irvine S. Ketamine inhibits glutamate-N-methyl-D-aspartate and quisqualate stimulated cGMP production in cultured cerebral neurons. *Anesthesiology*. 1995;82:205-213.
31. Fernández EI. Enantiómeros: S(+) ketamina. *Rev Arg Anest*. 2002;60(3):166-73.
32. Diaconu C, Pantis C, Cirimbei C, Bordea C, Blidaru A. Perioperative pain in oncological patient: physiopathological and therapeutical implications. *J Med Life*. 2014;7(Spec No. 2):34-7.
33. *Anesthesia: Essays and Researches*; ((3); Sep-De 2014
34. Dahl V, Ernoe PE, Steen T, Raeder JC, White PF. Does ketamine have preemptive effects in women undergoing abdominal hysterectomy procedures? *Anesth Analg*. 2000;90:1419-22.
35. Hirota K, Lambert DG. Ketamine: new uses for an old drug? *Br J Anaesth*. 2011;107(2):123-6.
36. De Kock M, Loix S, Lavand'homme P. Ketamine and peripheral inflammation. *CNS Neurosci Ther*. 2013;19(6):403-10.
37. Loix S, De Kock M, Henin P. The anti-inflammatory effects of ketamine: state of the art. *Acta Anaesth Belg*. 2011;62:47-58.
38. Gorlin AW, Rosenfeld DM, Ramakrishna H. Intravenous sub-anesthetic ketamine for perioperative analgesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2016;32(2):160-7.