








ARTÍCULO DE REVISIÓN

Actualización en el manejo del dolor crónico: Explorando el rol de la ketamina

Stefanya Geraldine Bermúdez-Moyano^{1,a} , Diego Esteban Revelo-Ceballos^{2,a} , Saray Andrea Eljach-Ulloque^{3,a} , Valentina Martínez-Morales^{4,a} , Juan Pablo López-Andrade^{4,a} , Juan Santiago Serna-Trejos^{5,b} 

1. Universidad Santiago de Cali, Cali, Colombia.
2. Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia.
3. Universidad Libre, Barranquilla, Colombia
4. Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia
5. Universidad ICESI, Cali, Colombia
 - a. Médico
 - b. Médico, Residente de Medicina interna, Magister en epidemiología, Doctorando en Salud pública

*Correspondencia:

Juan Santiago Serna-Trejos
correo: juansantiagosernatrejos@gmail.com

Resumen

El dolor crónico es una condición compleja y altamente prevalente que deteriora de manera significativa la calidad de vida y con frecuencia muestra respuesta limitada a los tratamientos convencionales. En este contexto, la ketamina, antagonista no competitivo del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), ha emergido como una alternativa terapéutica en escenarios refractarios. Se realizó una revisión narrativa integradora mediante búsqueda en bases de datos biomédicas (PubMed, EMBASE, Cochrane, OVID y ClinicalKey), incluyendo literatura en inglés y español sin restricción temporal, con énfasis en estudios clínicos, revisiones sistemáticas y guías. La evidencia disponible muestra que la ketamina puede reducir de forma clínicamente relevante la intensidad del dolor en subtipos seleccionados de dolor crónico, como el síndrome de dolor regional complejo, la fibromialgia, el dolor neuropático y el dolor oncológico, aunque con respuestas heterogéneas. Sus efectos analgésicos se explican por la modulación de la neurotransmisión glutamatérgica, la neuroinflamación y la plasticidad sináptica. La ketamina representa una opción prometedora en dolor crónico refractario, requiriéndose protocolos estandarizados y criterios de selección precisos para su uso clínico seguro.

Palabras clave: "Ketamina"; "Dolor Crónico"; "Antagonistas de Receptores N-Metil-D-Aspartato"; "Manejo del Dolor" (DeCS/MeSH)

An update on the management of chronic pain: Exploring the role of ketamine

Abstract

Chronic pain is a complex and highly prevalent condition that significantly impairs quality of life and often shows limited response to conventional therapies. In this context, ketamine, a non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist, has emerged as a therapeutic alternative in refractory settings. An integrative narrative review was conducted through searches of major biomedical databases (PubMed, EMBASE, Cochrane Library, OVID, and ClinicalKey), including English and Spanish literature without time restrictions, focusing on clinical studies, systematic reviews, and guidelines. Available evidence suggests that ketamine may provide clinically meaningful pain reduction in selected chronic pain subtypes, including complex regional pain syndrome, fibromyalgia, neuropathic pain, and cancer-related pain, although responses are heterogeneous. Its analgesic effects are attributed to modulation of glutamatergic neurotransmission, attenuation of neuroinflammation, and interference with maladaptive synaptic plasticity. Ketamine represents a promising option for refractory chronic pain; however, standardized protocols and precise patient selection criteria are essential to ensure safe and rational clinical application.

Keywords: "Ketamine"; "Chronic Pain"; "N-Methylaspartate Receptor Antagonists"; "Pain Management" (MeSH/DeCS)

INTRODUCCIÓN

El dolor crónico constituye una entidad clínica compleja que trasciende los mecanismos fisiopatológicos del dolor agudo. Se define por su persistencia más allá del tiempo habitual de resolución tisular, estableciéndose como una condición autónoma cuando su duración supera los tres meses. Esta característica temporal refleja una reorganización patológica de los sistemas nociceptivos, con mecanismos propios que difieren del dolor agudo. A nivel global, su prevalencia se estima en aproximadamente un 20 %, lo que lo convierte en uno de los problemas de salud más frecuentes en la práctica clínica⁽¹⁻³⁾.

A nivel global, la prevalencia del dolor crónico se estima en aproximadamente un 20 %, lo que lo convierte en uno de los problemas de salud más frecuentes en la práctica clínica. Desde una perspectiva asistencial, representa más del 15 % de las consultas médicas, explicando su impacto sostenido sobre los sistemas de salud y la necesidad de estrategias terapéuticas específicas y de largo plazo⁽¹⁻³⁾.

El dolor crónico presenta una marcada heterogeneidad clínica y etiológica. La clasificación propuesta por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) distingue entre dolor crónico primario, caracterizado por la ausencia de una causa orgánica identificable, y dolor crónico secundario, asociado a condiciones como cáncer, trauma, cirugía previa, enfermedades musculoesqueléticas o síndromes neuropáticos. Esta categorización ha permitido una mejor comprensión de los subtipos de dolor y de su impacto diferencial sobre la funcionalidad y la calidad de vida⁽⁴⁻⁶⁾.

A pesar de los avances terapéuticos, una proporción significativa de pacientes no logra un control adecuado del dolor. En el caso del dolor neuropático, menos del 50 % experimenta una reducción clínicamente relevante con los tratamientos disponibles. El uso prolongado de opioides, por su parte, se asocia a eventos adversos relevantes que comprometen la seguridad y la adherencia terapéutica. Desde el punto de vista epidemiológico, la prevalencia del dolor crónico varía según sexo, edad y contexto socioeconómico, con mayor carga en mujeres, adultos mayores y poblaciones vulnerable^(3,6).

El impacto del dolor crónico trasciende la dimensión sensorial. Entre el 20 % y el 50 % de los pacientes presentan síntomas depresivos, lo que incrementa la discapacidad, reduce la respuesta a los tratamientos analgésicos y empeora el pronóstico funcional. Esta condición genera, además, una carga económica sustancial, estimada en más de 150 mil millones de dólares anuales en Estados Unidos y alrededor de 200 mil millones de euros en Europa, considerando costos directos e indirectos⁽⁷⁻¹⁰⁾.

El abordaje del dolor crónico requiere una identificación precisa de los mecanismos fisiopatológicos implicados, lo que permite una selección terapéutica más racional y personalizada. En este escenario, la ketamina ha emergido como una molécula

de interés creciente. Su efecto analgésico, mediado principalmente por el antagonismo del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), ofrece un enfoque innovador en pacientes con dolor refractario, especialmente en aquellos con respuesta limitada o intolerancia a los tratamientos convencionales⁽¹¹⁾.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una revisión narrativa de enfoque integrador con el objetivo de sintetizar y contextualizar la evidencia disponible sobre el uso clínico de la ketamina en el tratamiento del dolor crónico, desde una perspectiva fisiopatológica, terapéutica y traslacional. La revisión integró conocimientos actualizados sobre los mecanismos moleculares de acción de la ketamina, su eficacia clínica en diferentes subtipos de dolor crónico y su aplicabilidad en escenarios clínicos reales, incluyendo dolor neuropático, musculoesquelético, visceral, oncológico y síndrome de dolor regional complejo.

La búsqueda bibliográfica se realizó el 15 de enero de 2025 en las bases de datos MEDLINE (vía PubMed), EMBASE, Cochrane Library, OVID y ClinicalKey. No se aplicaron restricciones temporales y se incluyó literatura publicada en inglés y español. Se consideraron estudios originales, ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, metaanálisis, documentos de consenso y guías clínicas que evaluaran la eficacia, seguridad y mecanismos de acción de la ketamina, sola o en combinación, en pacientes con dolor crónico refractario.

Los términos de búsqueda se seleccionaron a partir de descriptores DeCS/MeSH alineados con la temática del manuscrito, incluyendo: "Chronic Pain", "Ketamine", "Pain Management" y "N-Methylaspartate Receptor Antagonists". Estos descriptores se combinaron mediante operadores booleanos (AND, OR, NOT) para construir estrategias de búsqueda específicas orientadas a identificar evidencia clínica relevante, datos de eficacia y seguridad, mecanismos fisiopatológicos y aplicaciones terapéuticas de la ketamina en el manejo multimodal del dolor.

La selección de los estudios se realizó en varias etapas. Inicialmente, se identificaron 910 registros a partir de las bases de datos consultadas. Tras la eliminación de 210 duplicados, se evaluaron 700 registros por título y resumen, de los cuales 520 fueron excluidos por no cumplir criterios de relevancia temática. Posteriormente, se revisaron 180 textos completos, de los cuales 15 no pudieron recuperarse. Finalmente, 165 estudios fueron evaluados en detalle, excluyéndose 120 por criterios de población no pertinente, intervención no centrada en ketamina o diseño metodológico inadecuado, resultando en 45 estudios incluidos en la síntesis narrativa final.

El proceso de identificación, selección y elegibilidad de los estudios se resume mediante un diagrama de flujo tipo PRISMA, presentado como figura adicional, con el fin de

mejorar la transparencia y reproducibilidad del proceso de revisión, aun cuando se trate de una revisión narrativa integradora (Figura 1).

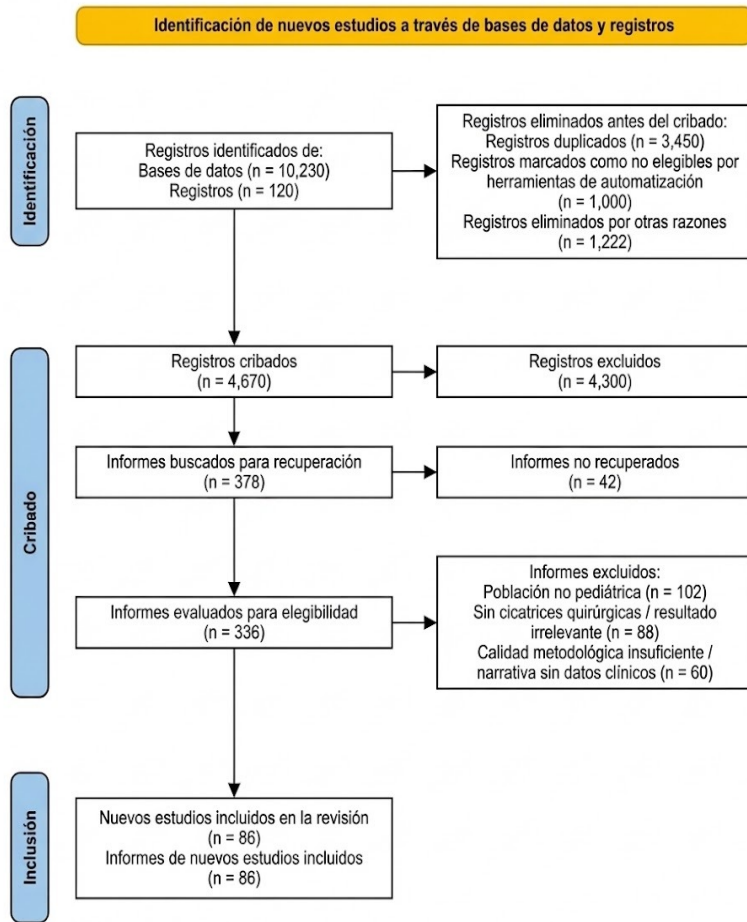


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios. Diagrama de flujo tipo PRISMA que resume las etapas de identificación, cribado, elegibilidad e inclusión de los estudios analizados en esta revisión narrativa integradora sobre ketamina y dolor crónico.

RESULTADOS

1. Clasificación y fisiopatología del dolor crónico: una perspectiva molecular y bioquímica

El dolor crónico representa una alteración sostenida de la señalización nociceptiva que compromete múltiples niveles del sistema nervioso, desde terminaciones periféricas hasta redes corticales involucradas en la percepción del dolor. Su clasificación, sustentada por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) y adoptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la Clasificación Internacional de Enfermedades 11.ª edición (CIE-11), distingue dolor crónico primario y dolor crónico secundario. Este último incluye dolor neuropático, musculoesquelético, visceral, oncológico, posquirúrgico/postrauumático y cefalea crónica/orofacial. Aunque existen mecanismos específicos por entidad, todas convergen en disfunción bioquímica y neuroinmunológica del sistema nociceptivo, con sensibilización periférica y central como ejes comunes (1,2,4-6).

1.1 Dolor crónico primario

El dolor crónico primario se asocia con disfunción central de

la modulación del dolor, sin lesión identificable que explique su persistencia. Estudios funcionales muestran hiperactivación del sistema límbico, la corteza prefrontal medial y el giro cingulado anterior, junto con hipoactividad de circuitos inhibitorios descendentes. En términos moleculares, predomina disregulación glutamatérgica con mayor actividad sináptica del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), acompañada por reducción de ácido gamma-aminobutírico (GABA) y serotonina. También se describen cambios epigenéticos y elevación de citocinas proinflamatorias (interleucina 1 beta [IL-1β], IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa [TNF-α]), que sostienen neuroinflamación estéril y sensibilización central (12).

1.2 Dolor neuropático crónico

El dolor neuropático crónico resulta de una lesión o enfermedad del sistema somatosensorial. La lesión axonal activa señales de daño celular, incluyendo inflammasoma NOD-like receptor protein 3 (NLRP3), liberación de ATP extracelular y activación de receptores purinérgicos P2X4 en microglía espinal. La microglía activa libera factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), alterando la inhibición mediada por GABA mediante

disfunción del cotransportador KCC2 y cambios en el gradiente de cloro. En paralelo, el receptor NMDA se fosforila por cinasas como proteína cinasa C (PKC) y Ca²⁺/calmodulina cinasa II (CaMKII), favoreciendo su inserción sináptica y reforzando la hipersensibilidad ⁽¹³⁻¹⁶⁾.

1.3 Dolor musculoesquelético crónico

En entidades como la osteoartritis, la degradación del cartílago libera patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) que activan receptores tipo Toll (TLR2 y TLR4) en nociceptores y macrófagos sinoviales. Esto incrementa mediadores como prostaglandina E2 (PGE2) y bradicinina, que activan receptores EP4 y B2 acoplados a proteínas Gs. El resultado es aumento de AMPc y activación de proteína cinasa A (PKA), con sensibilización de canales iónicos como TRPV1 y Nav1.7 en terminales periféricas. Este proceso promueve sensibilización periférica y contribuye a inflamación neurogénica persistente ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

1.4 Dolor visceral crónico

El dolor visceral crónico, como en síndrome de intestino irritable o cistitis intersticial, se asocia con sensibilización periférica mediada por mastocitos y liberación de histamina, factor de crecimiento nervioso (NGF) y triptasa. Estos mediadores activan receptores PAR2 en aferencias viscerales, amplificando la señal nociceptiva. A nivel central, existe convergencia de aferencias somáticas y viscerales en el asta dorsal, lo que facilita hiperalgesia referida. Además, se ha descrito sobreexpresión del receptor NMDA en médula espinal y en núcleos del tronco encefálico como el núcleo del tracto solitario, favoreciendo cronificación ⁽²⁰⁻²³⁾.

1.5 Dolor postquirúrgico/postraumático

La lesión tisular induce inflamación local con liberación de prostanoides, leucotrienos, sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Estos mediadores amplifican la

inflamación periférica y aumentan la expresión de canales de sodio Nav1.3 y Nav1.8, asociados con descarga ectópica. Con el tiempo, pueden aparecer cambios de neuroplasticidad mal adaptativa. Un ejemplo es la arborización aberrante de fibras Aβ hacia láminas nociceptivas del asta dorsal, facilitando alodinia mecánica ⁽²⁴⁻²⁷⁾.

1.6 Dolor oncológico crónico

El dolor oncológico crónico puede originarse por invasión tumoral de estructuras nerviosas o por toxicidad del tratamiento. Algunos quimioterápicos, como paclitaxel, inducen disfunción mitocondrial axonal con aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS). Esto activa rutas como JNK (c-Jun N-terminal kinase), contribuyendo a lesión neuronal. En modelos preclínicos también se describe sobreexpresión del canal TRPA1 y del receptor NMDA en médula espinal. Adicionalmente, el microambiente tumoral puede mantener una señalización inflamatoria con citocinas como IL-8 y CCL2, favoreciendo sensibilización persistente ⁽²⁸⁻³⁰⁾.

1.7 Cefalea crónica y dolor orofacial

Este grupo incluye cefalea tensional, migraña y dolor neuropático trigeminal. En migraña se reconoce activación del sistema trigémino-vascular con liberación de CGRP, que actúa como mediador proalodínico y vasodilatador. La modulación descendente defectuosa, asociada con menor serotonina central y alteración del control inhibitorio talámico, facilita la cronificación. También se ha descrito participación del receptor NMDA en el núcleo caudal del trigémino y su interacción con receptores serotoninérgicos 5-HT₃ y 5-HT_{1B/1D}. Integrar estos mecanismos permite identificar blancos terapéuticos de ketamina y sustentar su racionalidad biológica en dolor refractario (Figura 2).



Figura 2. Mecanismos fisiopatológicos clave por subtipo de dolor crónico. Principales mecanismos asociados a subtipos de dolor crónico: posquirúrgico/postraumático (prostanoides y neuroplasticidad mal adaptativa), crónico primario (hiperactivación límbica y disregulación glutamatérgica), visceral (mediadores mastocitarios y convergencia en el asta dorsal), oncológico (disfunción mitocondrial y canal TRPA1 [Transient Receptor Potential Ankyrin 1]), neuropático (inflammasoma NLRP3 [NOD-like receptor protein 3] y alteración de la inhibición mediada por GABA [ácido gamma-aminobutírico]), musculoesquelético (TLR [Toll-like receptors] y prostaglandina E2 [PGE2]) y cefalea crónica/orofacial (CGRP [calcitonin gene-related peptide] y modulación descendente defectuosa). Fuente: Elaboración propia de los autores (Napkin®).

2. ¿Qué es la ketamina?: Historia y mecanismo de acción

2.1 Evolución histórica y aplicaciones clínicas

La ketamina fue desarrollada en la década de 1960 durante la búsqueda de anestésicos de inicio rápido y mejor perfil de seguridad. En 1962 se sintetizó como alternativa a la fenciclidina, cuyo uso se asociaba a efectos psiquiátricos intensos. Los primeros estudios en humanos se realizaron en 1964 y, para 1972, obtuvo aprobación de la FDA como anestésico general. Su uso se expandió en contextos de guerra, particularmente durante el conflicto de Vietnam ⁽³¹⁻³²⁾.

Posteriormente, su empleo disminuyó por efectos disociativos y psicotomiméticos, además de preocupación por uso recreativo. En 1999 fue clasificada como sustancia controlada de Lista III por la DEA, restringiéndose su utilización a escenarios específicos. En años recientes, el interés se reactivó por su utilidad analgésica y potencial neuropsiquiátrico. En dolor, se ha explorado en cuadros refractarios como síndrome de dolor regional complejo (SDRC; complex regional pain syndrome, CRPS) y dolor del miembro fantasma. No obstante, su indicación aprobada continúa siendo anestésica y los usos analgésicos crónicos permanecen fuera de indicación formal (off-label) ^(33,34).

2.2 Mecanismo de acción desde una perspectiva biomolecular

La ketamina es una arilciclohexilamina cuyo principal mecanismo es la inhibición no competitiva del receptor NMDA, un receptor glutamatérgico clave en transmisión excitatoria, plasticidad sináptica y procesos de memoria. La activación del NMDA requiere glutamato y glicina, además de despolarización para retirar el bloqueo por magnesio. La ketamina se une dentro del canal iónico (sitio de dizocilpina), impidiendo su apertura incluso cuando los ligandos están presentes. Con ello limita el flujo de Ca^{2+} y Na^{+} , reduciendo cascadas de excitabilidad y sensibilización, centrales en dolor crónico ^(35,36).

En dolor persistente se ha descrito incremento funcional y cuantitativo del NMDA, con relevancia de subunidades como NR2B en médula espinal. Este fenómeno participa en dolor neuropático y visceral, entre otros síndromes. Al bloquear esta vía, la ketamina interfiere con mecanismos que sostienen hiperalgesia y alodinia, lo que explica su valor en dolor refractario ^(35,36).

Además, la ketamina interactúa con otros sistemas. Puede modular efectos opioides al reducir tolerancia mediada por NMDA, y ejercer acciones sobre catecolaminas (dopamina y noradrenalina), relevantes en ciertos contextos clínicos. También se han descrito propiedades antiinflamatorias mediante inhibición de NF- κ B y AP-1, con disminución de citocinas proinflamatorias. Finalmente, se han propuesto efectos sobre vías neurotróficas y plasticidad, incluyendo BDNF y mTOR, relevantes en dolor y depresión. Este perfil multimodal respalda su racionalidad traslacional y sugiere un potencial clínico más allá de la anestesia ^(36,37).

La ketamina supone una molécula versátil con potencial efecto sobre el dolor crónico. Comprender su mecanismo de acción molecular y ejecución sobre el receptor NMDA, supone una ayuda clínica desde lo bioquímico para acercarse en el abordaje más óptimo del dolor crónico (Figura 3).

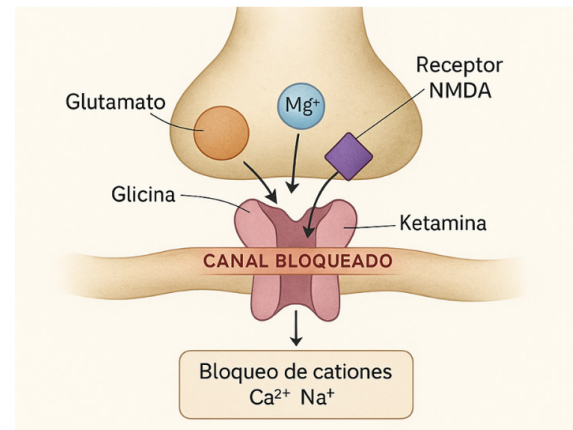


Figura 3. Mecanismo molecular de acción de la ketamina sobre el receptor NMDA.

Pie de figura: Antagonismo no competitivo de la ketamina sobre el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). La ketamina se une al sitio intracanal (sitio de dizocilpina), bloqueando la apertura del canal incluso en presencia de glutamato y glicina tras la despolarización de la membrana. Este bloqueo impide el ingreso de Ca^{2+} y Na^{+} , interrumpiendo cascadas intracelulares asociadas a excitabilidad neuronal y sensibilización sináptica implicadas en el dolor crónico.

3. Usos y aplicaciones de la ketamina en el dolor crónico: Explorando su amplio espectro de acción.

3.1 Síndrome de dolor regional complejo: Un modelo de disfunción neuroinmune y la intervención de la ketamina

El síndrome de dolor regional complejo (SDRC), especialmente tipo I, suele aparecer tras traumatismo en una extremidad sin lesión nerviosa estructural evidente. Se caracteriza por dolor persistente, desproporcionado, con edema, cambios térmicos, alteraciones tróficas e hiperalgesia o alodinia. Su fisiopatología incluye sensibilización periférica y central, activación microglial, disfunción simpática, citocinas proinflamatorias e hiperactividad del NMDA. En este marco, la ketamina podría interrumpir la cascada neuroexcitatoria y el círculo de sensibilización ^(38,39).

Sigtermans et al evaluaron ketamina intravenosa en un ensayo aleatorizado doble ciego con 60 pacientes con SDRC I. Una infusión durante 4,2 días redujo el dolor frente a placebo ($p < 0.001$), con mayor diferencia la primera semana. El efecto disminuyó a 12 semanas y no hubo mejoría funcional, con efectos psicotomiméticos tolerables. Shirani et al reportaron un caso refractario con resolución completa tras infusiones repetidas y sin recurrencia al año. En conjunto, la evidencia apoya su uso como opción en SDRC refractario, con beneficios analgésicos y seguridad aceptable en series seleccionadas ^(38,39).

3.2 Fibromialgia: Disfunción sensorial difusa y la participación de la ketamina

La fibromialgia cursa con dolor musculoesquelético generalizado, hipersensibilidad al tacto y fatiga persistente. Se asocia con trastornos del sueño, rigidez matutina, síntomas cognitivos y comorbilidad ansioso-depresiva. Su fisiopatología se relaciona con disfunción de modulación

central, sensibilización central y participación glutamatérgica a través de NMDA. El tratamiento incluye antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, inhibidores duales de serotonina y noradrenalina y anticonvulsivantes como pregabalina, con respuestas heterogéneas ^(1,40).

Rabben et al estudiaron ketamina en un grupo de pacientes con dolor crónico con fenotipos compatibles con sensibilización central. Con ketamina intramuscular (0,4 mg/kg) se observó analgesia prolongada en una subpoblación, parcialmente disociada de efectos mentales. En fase oral, algunos respondedores reportaron mejoría con ketamina 4 mg/kg por tres noches. Aunque los resultados muestran variabilidad, sugieren que la modulación NMDA podría beneficiar subgrupos con disfunción glutamatérgica central, lo cual es relevante en síndromes tipo fibromialgia ^(1,40).

3.3 Dolor neuropático crónico: Una alteración persistente del sistema somatosensorial y el papel emergente de la ketamina

El dolor neuropático crónico se origina por lesión o disfunción del sistema somatosensorial periférico o central. Se manifiesta con dolor urente, punzante o en descarga, con alteraciones sensoriales concomitantes. Su fisiopatología incluye excitabilidad neuronal aberrante, sensibilización central, neuroinflamación y disfunción del control inhibitorio descendente. El NMDA participa en la potenciación y mantenimiento del estado doloroso. Los tratamientos tradicionales ofrecen eficacia parcial y pueden limitarse por efectos adversos ^(41,42).

Guimarães Pereira et al realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de 18 ensayos clínicos aleatorizados (706 pacientes) evaluando ketamina como adyuvante. Se observó reducción del dolor a una semana y a 30 días, con aumento del riesgo de efectos psicodélicos y malestar general. A pesar de ello, los autores concluyen que la ketamina tiene impacto clínicamente

significativo en dolor neuropático. Delage et al propusieron un ensayo cruzado (KETAPAIN) para evaluar ketamina sola o combinada con magnesio como estrategia en dolor neuropático refractario ^(41,42).

3.4 Dolor oncológico: Un desafío terapéutico multidimensional y el rol de la ketamina como coadyuvante analgésico

El dolor oncológico puede depender del tumor (metástasis óseas, compresión nerviosa) o del tratamiento (neuropatía por quimioterapia, mucositis por radioterapia, dolor postquirúrgico). Con frecuencia es mixto y de difícil control en enfermedad avanzada. El manejo incluye AINE, opioides, anticonvulsivantes, antidepresivos y estrategias intervencionistas. En escenarios refractarios, la ketamina se ha propuesto como coadyuvante, especialmente cuando existe techo terapéutico o tolerancia a opioides ⁽⁴³⁻⁴⁵⁾.

Bredlau et al sintetizaron ensayos controlados y estudios prospectivos en dolor oncológico resistente. Dosis subanestésicas (0,05 – 0,5 mg/kg/h) redujeron dolor en proporción relevante, con seguridad aceptable cuando se coadministraron benzodiacepinas. Jackson et al evaluaron infusión subcutánea continua por 3 – 5 días en cuidados paliativos, con respuesta en la mitad de los pacientes y alivio sostenido en respondedores. Bell et al señalaron que la evidencia aún es limitada por pocos ensayos y heterogeneidad, aunque existen señales de beneficio como adyuvante a opioides en dolor refractario ⁽⁴³⁻⁴⁵⁾.

Las características clínicas, fisiopatológicas y demás variables de interés deben ser consideradas ampliamente por el clínico que se enfrente al dolor crónico, pues ofrecer la ketamina ofrece ventajas y consideraciones especiales a tener en cuenta (Tabla 1).

Característica	Síndrome de dolor regional complejo	Fibromialgia	Dolor neuropático crónico	Dolor oncológico
Características del dolor	Severo, ardiente, síntomas autonómicos	Dolor musculoesquelético generalizado, fatiga	Dolor ardiente, similar a una descarga eléctrica	Dolor mixto, alta intensidad
Fisiopatología	Disfunción neuroinmune, hiperactividad del NMDA	Alteración de la modulación del dolor central	Excitabilidad neuronal aberrante, neuroinflamación	Crecimiento tumoral, compresión nerviosa
Efecto de la ketamina	Reducción del dolor, antagonismo del NMDA	Analgesia prolongada en algunos	Reducción significativa del dolor	Reduce la intensidad del dolor
Evidencia de eficacia	Reducción significativa del dolor frente a placebo	Respuesta heterogénea	Reducción significativa del dolor en ensayos	Reduce la intensidad del dolor en estudios
Perfil de seguridad	Efectos psicomiméticos seguros y tolerables	Analgesia parcialmente disociada de los efectos mentales	Riesgo de efectos psicodélicos	Seguro cuando se coadministra con benzodiazepinas

Tabla 1. Características clínicas, fisiopatológicas y respuesta a ketamina en subtipos de dolor crónico. Tabla comparativa que resume las principales características clínicas, mecanismos fisiopatológicos y respuesta analgésica a la ketamina en síndrome de dolor regional complejo (SDRC), fibromialgia, dolor neuropático crónico (DNC) y dolor oncológico. Se destacan la hiperactividad del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) y disfunción neuroinmune en SDRC, la alteración de la modulación central del dolor en fibromialgia, la excitabilidad neuronal aberrante y neuroinflamación en DNC, y la compresión nerviosa secundaria a masa tumoral en dolor oncológico. La ketamina muestra eficacia analgésica clínicamente relevante con perfiles de seguridad variables, mitigables con coadministración de benzodiacepinas en contextos seleccionados. **Fuente:** Elaboración propia de los autores (*Napkin*[®])

CONCLUSIONES

En el contexto actual de la medicina traslacional, la ketamina representa una oportunidad única para redefinir el abordaje terapéutico del dolor crónico refractario, trascendiendo su rol tradicional como anestésico. Su acción multifacética sobre vías glutamatérgicas, neuroinflamatorias y neurotróficas plantea interrogantes clínicos y científicos que exigen una integración estrecha entre investigación básica, ensayos clínicos controlados y experiencia clínica multidisciplinaria. Es imperativo que el personal a fin de esta condición, colaboren activamente para establecer protocolos estandarizados, optimizar esquemas de dosificación seguros y validar biomarcadores que permitan predecir la respuesta individual a la ketamina. Solo mediante una agenda investigativa sólida y colaborativa se logrará consolidar su inclusión racional y ética en guías clínicas, asegurando así un enfoque verdaderamente personalizado y efectivo para los millones de pacientes que enfrentan el sufrimiento persistente del dolor crónico

Conflicto de interés: Ninguno

Financiamiento: Autofinanciado

Contribución de autoría: Todos los autores han contribuido en la concepción, redacción de borrador, redacción del manuscrito final, revisión y aprobación del manuscrito

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, Barke A, Aziz Q, Benoliel R, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic primary pain. *Pain*. 2019;160(1):28–37. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001390
2. Rief W, Kaasa S, Jensen R, Perrot S, Vlaeyen JWS, Treede RD, et al. New proposals for the international classification of diseases-11 revision of pain diagnoses. *J Pain*. 2012;13(4):305–16. doi: 10.1016/j.jpain.2012.01.004
3. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015;156(6):1003–7. doi: 10.1097/j.pain.000000000000160
4. Barke A, Korwisi B, Casser HR, Fors EA, Geber C, Schug SA, et al. Pilot field testing of the chronic pain classification for ICD-11: The results of ecological coding. *BMC Public Health*. 2018;18(1). doi: 10.1186/s12889-018-6135-9
5. Barke A, Korwisi B, Jakob R, Konstanjsek N, Rief W, Treede RD. Classification of chronic pain for the International Classification of Diseases (ICD-11): Results of the 2017 international World Health Organization field testing. *Pain*. 2022;163(2):E310–8. doi:

10.1097/j.pain.0000000000002287

6. Zinboonyahgoon N, Luansritisakul C, Eiamtanasate S, Duangburong S, Sanansilp V, Korwisi B, et al. Comparing the ICD-11 chronic pain classification with ICD-10: How can the new coding system make chronic pain visible? A study in a tertiary care pain clinic setting. *Pain*. 2021;162(7):1995–2001. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002196
7. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):e273–83. doi: 10.1016/j.bja.2019.03.023
8. Azevedo LF, Costa-Pereira A, Mendonça L, Dias CC, Castro-Lopes JM. Epidemiology of chronic pain: A population-based nationwide study on its prevalence, characteristics and associated disability in Portugal. *J Pain*. 2012;13(8):773–83. doi: 10.1016/j.jpain.2012.05.012
9. Tegethoff M, Belardi A, Stalujanis E, Meinlschmidt G. Comorbidity of Mental Disorders and Chronic Pain: Chronology of Onset in Adolescents of a National Representative Cohort. *J Pain*. 2015;16(10):1054–64. doi: 10.1016/j.jpain.2015.06.009
10. Van Hecke O, Torrance N, Smith BH. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth*. 2013;111(1):13–8. doi: 10.1093/bja/aet123
11. Mihaljević S, Pavlović M, Reiner K, Čaćić M. Therapeutic mechanisms of ketamine. *Psychiatr Danub*. 2021;32(3–4):325–33. doi: 10.24869/PSYD.2020.325
12. Perrot S, Cohen M, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede RD. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic secondary musculoskeletal pain. *Pain*. 2019;160(1):77–82. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001389
13. Szewczyk AK, Jamroz-Wiśniewska A, Haratym N, Rejdak K. Neuropathic Pain and Chronic Pain As an Underestimated Interdisciplinary Problem. *Int J Occup Med Environ Health*. 2022;35(3):249–64. doi: 10.13075/ijom.1896.01676
14. Harden RN. Chronic neuropathic pain: Mechanisms, diagnosis, and treatment. *Neurologist*. 2005;11(2):111–22. doi: 10.1097/01.nrl.0000155180.60057.8e
15. Raymond TJ. Chronic Pain Syndromes: Chronic Neuropathic Pain. *FP Essent [Internet]*. 2023 [Citado el 20 de junio del 2025];533:27–40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37812531/>
16. Binder A, Baron R. The pharmacological therapy of chronic neuropathic pain. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(37):616–25. doi: 10.3238/arztebl.2016.0616
17. El-Tallawy SN, Nalamasu R, Salem GI, LeQuang JAK, Pergolizzi JV, Christo PJ. Management of Musculoskeletal Pain: An Update with Emphasis on Chronic Musculoskeletal Pain. *Pain Ther*. 2021;10(1):181–209. doi: 10.1007/s40122-021-00235-2
18. Kligler B, Bair MJ, Banerjee R, DeBar L, Ezeji-Okoye S, Lisi A, et al. Clinical Policy Recommendations from the VHA State-of-the-Art Conference on Non-Pharmacological Approaches to Chronic Musculoskeletal Pain. *J Gen Intern Med*. 2018;33(Suppl 1):16–23. doi: 10.1007/s11606-018-4323-z
19. Müller-Schwefe G, Morlion B, Ahlbeck K, Alon E, Coaccioli S, Coluzzi F, et al. Treatment for chronic low back pain: the focus should change to multimodal management that reflects the underlying pain mechanisms. *Curr Med Res Opin*.

- 2017;33(7):1199–210. doi: 10.1080/03007995.2017.1298521
20. Ford AC, Vanner S, Kashyap PC, Nasser Y. Chronic Visceral Pain: New Peripheral Mechanistic Insights and Resulting Treatments. *Gastroenterology*. 2024;166(6):976–94. doi: 10.1053/j.gastro.2024.01.045
21. Olesen AE, Farmer AD, Olesen SS, Aziz Q, Drewes AM. Management of chronic visceral pain. *Pain Manag*. 2016;6(5):469–86. doi: 10.2217/pmt-2015-0011
22. Grundy L, Erickson A, Brierley SM. Visceral Pain. *Annu Rev Physiol*. 2019;81:261–84. doi: 10.1146/annurev-physiol-020518-114525
23. Gebhart GF, Bielefeldt K. Physiology of visceral pain. *Compr Physiol*. 2016;6(4):1609–33. doi: 10.1002/cphy.c150049
24. Rosenberger DC, Pogatzki-Zahn EM. Chronic post-surgical pain – update on incidence, risk factors and preventive treatment options. *BJA Educ*. 2022;22(5):190–6. doi: 10.1016/j.bjae.2021.11.008
25. Correll D. Chronic postoperative pain: Recent findings in understanding and management. *F1000Research*. 2017;6:12688. doi: 10.12688/f1000research.11101.1
26. Lopes A, Seligman Menezes M, Antonio Moreira de Barros G. Chronic postoperative pain: ubiquitous and scarcely appraised: narrative review. *Brazilian J Anesthesiol (English Ed)*. 2021;71(6):649–55. doi: 10.1016/j.bjane.2020.10.014
27. Boko MF, Khanna AK, D’Aragon F, Spence J, Conen D, Patel A, et al. Incidence and Risk Factors of Chronic Postoperative Pain in Same-day Surgery: A Prospective Cohort Study. *Anesthesiology*. 2024;141(2):286–99. doi: 10.1097/ALN.0000000000005030
28. Portenoy RK, Ahmed E. Cancer Pain Syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(3):371–86. doi: 10.1016/j.hoc.2018.01.002
29. Burton AW, Fanciullo GJ, Beasley RD, Fisch MJ. Chronic pain in the cancer survivor: A new frontier. *Pain Med*. 2007;8(2):189–98. doi: 10.1111/j.1526-4637.2006.00220.x
30. Filipponi C, Masiero M, Pizzoli SFM, Grasso R, Ferrucci R, Pravettoni G. A Comprehensive Analysis of the Cancer Chronic Pain Experience: A Narrative Review. *Cancer Manag Res*. 2022;14:2173–84. doi: 10.2147/CMAR.S355653
31. Li L, Vlissides PE. Ketamine: 50 years of modulating the mind. *Front Hum Neurosci*. 2016;10:612. doi: 10.3389/fnhum.2016.00612
32. Wei Y, Chang L, Hashimoto K. A historical review of antidepressant effects of ketamine and its enantiomers. *Pharmacol Biochem Behav*. 2020;190:172870. doi: 10.1016/j.pbb.2020.172870
33. Hirota K, Lambert DG. Ketamine; history and role in anesthetic pharmacology. *Neuropharmacology*. 2022;216:109171. doi: 10.1016/j.neuropharm.2022.109171
34. Mion G. History of anaesthesia: The ketamine story - past, present and future. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(9):571–5. doi: 10.1097/EJA.0000000000000638
35. Chatterton JE, Awobuluyi M, Premkumar LS, Takahashi H, Talantova M, Shin Y, et al. Excitatory glycine receptors containing the NR3 family of NMDA receptor subunits. *Nature*. 2002;415(6873):793–8. doi: 10.1038/nature715
36. Hirota K, Lambert DG. Ketamine: Its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. *Br J Anaesth*. 1996;77(4):441–4. doi: 10.1093/bja/77.4.441
37. Doan LV, Wang J. An Update on the Basic and Clinical Science of Ketamine Analgesia. *Clin J Pain*. 2018;34(11):1077–88. doi: 10.1097/AJP.0000000000000635
38. Shirani P, Salamone AR, Schulz PE, Edmondson EA. Ketamine treatment for intractable pain in a patient with severe refractory complex regional pain syndrome: A case report. *Pain Physician*. 2008;11:339–42. doi: 10.36076/ppj.2008/11/339
39. Sigtermans MJ, van Hilten JJ, Bauer MCR, Arbous MS, Marinus J, Sarton EY, et al. Ketamine produces effective and long-term pain relief in patients with Complex Regional Pain Syndrome Type 1. *Pain*. 2009;145:304–11. doi: 10.1016/j.pain.2009.06.023
40. Rabben T, Skjelbred P, Øye I. Prolonged analgesic effect of ketamine, an N-methyl-D-aspartate receptor inhibitor, in patients with chronic pain. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;289(2):1060–6. doi: 10.1016/S0022-3565(24)38236-9
41. Delage N, Morel V, Picard P, Marcaillou F, Pereira B, Pickering G. Effect of ketamine combined with magnesium sulfate in neuropathic pain patients (KETAPAIN): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18(1). doi: 10.1186/s13063-017-2254-3
42. Guimarães Pereira JE, Pereira LFG, Linhares RM, Bersot CDA, Aslanidis T, Ashmawi HA. Efficacy and Safety of Ketamine in the Treatment of Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Pain Res*. 2022;15:1011–37. doi: 10.2147/JPR.S358070
43. Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(30). doi: 10.1002/14651858.cd003351.pub2
44. Bredlau AL, Thakur R, Korones DN, Dworkin RH. Ketamine for Pain in Adults and Children with Cancer: A Systematic Review and Synthesis of the Literature. *Pain Med*. 2013;14(10):1505–17. doi: 10.1111/pme.12182
45. Jackson K, Ashby M, Howell D, Petersen J, Brumley D, Good P, et al. The effectiveness and adverse effects profile of “burst” ketamine in refractory cancer pain: The VCOG PM 1-00 study. *J Palliat Care*. 2010;26(3):176–83. doi: 10.1177/082585971002600306