

Ketamina medio siglo de su aparición ¿podemos decir que es un agente neuroprotector?

Ketamine: Half a century since its emergence can we say it's a neuroprotective agent?

Joel Marchant K.^{1,*} , María José Lobos A.², Mariana Maltes P.³, Matías Mueña V.⁴, Damián Arancibia N.⁴

¹ Profesor Asociado Facultad de Medicina Universidad de Concepción, Anestesiólogo Hospital Guillermo Grant Benavente. Concepción, Chile.

² Anestesióloga Hospital Guillermo Grant Benavente. Concepción, Chile.

³ Anestesióloga Unidad de Cuidados Intensivos Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción, Colaborador Docente Facultad de Medicina Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

⁴ Alumno Medicina Facultad de Medicina Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

Fuente de financiamiento: Ninguna.

Conflicto de intereses: Ninguno.

Fecha de recepción: 12 de septiembre de 2025 / Fecha de aceptación: 25 de octubre de 2025

ABSTRACT

Ketamine is a fat-soluble enantiomer derived from Phencyclidine, it was introduced into clinical practice in 1970 by Domino, Chidiff and Corsen[1]. Its popularity initially grew exponentially, but due to the routes and doses of administration used, the appearance of side effects, mainly undesirable reactions upon awakening, caused its popularity to decrease, even to the point of being considered by many as an anesthetic for catastrophic conditions. However, over the past ten years, scientific evidence has accumulated, pointing to ketamine as a versatile drug with a dose-dependent effect, which could be instrumental in modulating and even preventing the pathophysiological cascade that occurs when there is hypoxia and ischemia, which, if unregulated, certainly culminates in neuronal death.

Keywords: Ketamine, neuroprotection, neuroinflammation, cerebral apoptosis, neuroanesthesia.

RESUMEN

Ketamina es un enantiómero liposoluble derivado de fenciclidina, fue introducida en la práctica clínica en 1970 por Domino, Chidiff y Corsen[1]. Su popularidad creció inicialmente de manera exponencial, pero debido a las vías y las dosis de administración utilizadas, la aparición de efectos secundarios, fundamentalmente las reacciones indeseables al despertar hicieron que su popularidad decreciera, incluso hasta ser considerada por muchos como un anestésico para condiciones catastróficas. Sin embargo, en los últimos diez años se ha acumulado evidencia científica, que apunta a la ketamina como un fármaco versátil, con efecto dosis dependiente, que podría ser gravitante en modular e incluso prevenir la cascada fisiopatológica que se produce cuando hay hipoxia e isquemia, que si no es regulada culmina en muerte neuronal.

Palabras clave: Ketamina, neuroprotección, neuroinflamación, apoptosis cerebral, neuroanestesia.

*Autor de correspondencia:

Joel Marchant
jomarcha@udec.cl

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5276-0066>

ISSN: 0719-6792



Introducción

Estudios actuales sobre su mecanismo de acción y nuevas formas de administración, han reabierto el camino para el uso clínico de este fármaco, ampliando su espectro de acción a analgesia posoperatoria, prevención de hiperalgesia inducida por opioides, tratamiento de síndromes dolorosos complejos, depresión refractaria e incluso dolor oncológico[2]. Su resurgir va de la mano con la desaparición de sus efectos más desagradables evidenciada al modificar la dosis administrada a valores considerablemente más bajos que los usados como droga anestésica[3],[4]. La lesión neurológica puede ser el próximo paradigma en el que este fármaco veterano y económico encuentre un nuevo significado para subsanar un problema de larga data, en que no se cuenta con tratamientos efectivos a la fecha.

Existe evidencia que respalda el uso de ketamina como agente neuroprotector, con énfasis en mecanismos involucrados en la injuria neurológica: Excitotoxicidad, neuroinflamación, hiperexcitabilidad neuronal, microtrombosis, proteólisis del citoesqueleto y apoptosis[5].

El uso de ketamina en el quehacer anestesiológico plantea diversas consideraciones, derivadas de su farmacocinética y farmacodinamia. Destacan entre ellas sus efectos hemodinámicos -como hipertensión y taquicardia-, sobre el sistema nervioso central (SNC), con el potencial aumento de la presión intracraneal (PIC), y la calidad del despertar, tanto en su duración como en la aparición de efectos psicotrópicos.

Como cualquier otro fármaco, la ketamina posee una ventana terapéutica definida por diferentes concentraciones plasmáticas (Cp), en las que manifiesta efectos diversos a nivel del SNC y del sistema cardiovascular. Estos efectos se distribuyen en rangos progresivos: desde una zona sin efecto, seguida por una zona de analgesia o efecto pseudonarcótico, luego una zona de anestesia disociativa, hasta alcanzar la zona de saturación, donde se presentan hipertensión, taquicardia y delirio posoperatorio. Este comportamiento farmacodinámico puede resumirse así: por debajo de una Cp de 0,1 µg/mL no se observa efecto; entre 0,1 y 0,35 µg/mL predomina el efecto analgésico; entre 0,35 y 0,4 µg/mL se presenta el efecto disociativo; y por encima de 0,5 µg/mL se inicia la zona de saturación, con los efectos secundarios previamente descritos[6].

La administración de ketamina en dosis bajas ha trascendido el ámbito exclusivo de la anestesiología, siendo empleada también en Unidades de Cuidados Intensivos, en el manejo del dolor y en psiquiatría. En estos contextos, se han documentado y aprovechado múltiples propiedades, entre ellas: [18],[19].

- Disminución de la adhesión de leucocitos y plaquetas.
- Bloqueo de los receptores NMDA.
- Reducción de la liberación presináptica de glutamato.
- Antagonismo de los receptores muscarínicos y nicotínicos de acetilcolina.
- Efecto modulador (aún discutido) sobre los receptores GABA.
- Inhibición de la formación del factor de crecimiento neural.
- Interferencia con la síntesis de óxido nítrico.
- Disminución de la recaptación de catecolaminas.
- Reducción de la activación de granulocitos.
- Supresión de la producción de citoquinas proinflamatorias.

Estas propiedades convierten a la ketamina en una de las drogas más versátiles del arsenal farmacológico del anestesiólogo contemporáneo.

Evidencia sobre el perfil hemodinámico y neuroprotector de la ketamina

Guit y colaboradores (1991), demostraron la utilidad de dosis subhipnóticas de ketamina para contrarrestar la depresión hemodinámica secundaria a la administración de propofol, sin registrar sueños desagradables ni conductas anormales.³ Posteriormente, en 1999, Hernández et al.[7] y también Steven y Shafer[2] observaron una reducción de la hipoventilación inducida por propofol al asociarlo a dosis bajas de ketamina, sin reportar efectos psíquicos adversos[8]. Incluso se ha sugerido que esta combinación podría favorecer una recuperación cognitiva más rápida[9].

Uno de los efectos históricamente atribuidos a la ketamina -el aumento del flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal- no se ha observado con las nuevas formas de administración, particularmente en infusión continua y a bajas dosis. Sakai y colaboradores, mediante mediciones con doppler transcraneal, demostraron que la ketamina no modifica el flujo en la arteria cerebral media ni la respuesta cerebrovascular al CO₂ [10],[11]. Cuatro estudios en humanos respaldan esta evidencia, indicando que el aumento del flujo sanguíneo cerebral es dosis-dependiente[14]-[17].

Durante décadas se ha contraindicado su uso en pacientes con daño encefálico isquémico o con masas intracraneales debido al posible aumento del metabolismo cerebral de oxígeno (CMRO₂), el flujo sanguíneo cerebral y la PIC. Sin embargo, esta visión ha cambiado con el tiempo, particularmente al administrarse en dosis bajas, en infusión continua (y no en bolos) y en pacientes bajo ventilación mecánica con normocarbia mantenida. De hecho, algunos estudios han demostrado que hasta 5 mg/kg EV de ketamina no aumentan la PIC en pacientes con traumatismo craneoencefálico ventilados y sedados con propofol; por el contrario, esta puede disminuir, sin alterar significativamente el metabolismo de oxígeno cerebral[11].

Aunque algunos estudios experimentales en animales han planteado que dosis bajas de ketamina (2 mg/kg) pueden aumentar el flujo sanguíneo cerebral y el CMRO₂, estas observaciones aparentemente contradictorias podrían explicarse por la acción selectiva de la ketamina en distintas regiones cerebrales: inhibiendo el metabolismo en algunas y estimulándolo en otras[27]-[29]. En modelos animales de accidente cerebrovascular y trauma encefálico se ha observado una mejora en la supervivencia neuronal, reducción de la actividad epileptiforme y del daño cerebral[30]. También, se ha postulado que la ketamina puede reducir el tamaño del infarto cerebral y mejorar el pronóstico neurológico en ratas, tanto en traumatismos como en isquemia cerebral transitoria.

En cuanto al estado epiléptico refractario, recomendaciones recientes sugieren la administración de ketamina dentro de las 24 a 48 h posteriores al inicio, o tras el fracaso de fármacos de primera línea como midazolam, propofol o barbitúricos. Se propone un bolo de 3 mg/kg seguido de una infusión continua de hasta 10 mg/kg/h, durante un máximo de 7 días[31],[32].

Si consideramos que uno de los aspectos más relevantes en neuroanestesia y neurointensivismo es la neuroprotección,

la evidencia científica, apunta a la ketamina como un fármaco versátil, con efecto dosis dependiente, que podría ser gravitante en modular e incluso prevenir la cascada fisiopatológica que se produce cuando hay hipoxia e isquemia, que sin ser regulada culmina ciertamente en la muerte neuronal, donde el glutamato juega un papel central[22],[23].

Mecanismo de neuroprotección asociado a ketamina

- El glutamato, principal neurotransmisor excitador, se acumula en el espacio extracelular durante la hipoxia.
- La sobreestimulación de receptores NMDA por glutamato activa proteasas intracelulares dependientes de calcio, induce radicales libres y desencadena muerte neuronal (excitotoxicidad).
- La ketamina actúa como antagonista no competitivo de los receptores NMDA, especialmente de aquellos extrasinápticos que contienen la subunidad NR2B, asociada a neurotoxicidad.
- Además, reduce la liberación presináptica de glutamato, potencia el efecto antiexcitotóxico, y bloquea canales K-ATP sensibles en células aisladas.

Cabe destacar que el enantiómero S (-) de la ketamina posee mayores efectos neuroprotectores que la mezcla racémica, aunque también se ha advertido sobre su posible neurotoxicidad a altas dosis.

A nivel de la microvasculatura cerebral, la ketamina inhibe la agregación plaquetaria, reduciendo la microtrombosis, y promueve la vasodilatación cerebral. En modelos de isquemia, se ha demostrado que la ketamina inhibe la fosforilación de CREB (proteína de unión al ADN mediada por isquemia), disminuyendo la apoptosis y la muerte celular[24].

Efectos antiinflamatorios

Además de su acción analgésica y neuroprotectora, la ketamina posee propiedades antiinflamatorias. Se ha observado que inhibe la producción de TNF- α , IL-6 e IL-8, tanto en células inmunes periféricas como en el sistema nervioso central. También, mitiga la respuesta neuroinflamatoria inducida por hipoxia[25],[26].

Discusión

Desde hace algunos años, la ketamina, una vez proscrita del arsenal terapéutico del anestesiólogo por sus desagradables efectos psicotrópicos a dosis anestésica, ha regresado con un nuevo enfoque en que ha sido empleada como analgésico, tanto en el intraoperatorio como en el posoperatorio, en una amplia variedad de intervenciones quirúrgicas. Esta revalorización farmacológica ha venido de la mano de nuevas formas de administración. En particular, las dosis bajas y la infusión continua han transformado radicalmente su perfil clínico, minimizando efectos adversos previamente considerados limitantes y revelando propiedades beneficiosas que no se habían identificado con claridad. Esta evolución conceptual ha desplazado el foco desde el qué administrar hacia el cómo y en qué dosis.

El traumatismo encefalocraneano (TEC) y los accidentes

cerebrovasculares continúan siendo causas devastadoras de morbilidad y mortalidad. El tratamiento del cerebro lesionado representa uno de los desafíos más complejos de la medicina moderna. A pesar de casi medio siglo de investigación dedicada a encontrar estrategias neuroprotectoras eficaces durante la isquemia o el trauma, los avances clínicos han sido limitados. En este contexto, la ketamina se perfila como un agente prometededor, capaz de atenuar múltiples mecanismos fisiopatológicos que convergen en la muerte celular secundaria, tales como: excitotoxicidad, neuroinflamación y la microtrombosis.

La ketamina ejerce efectos neuroprotectores mediante distintos mecanismos: inhibición no competitiva del receptor NMDA, modulación de proteínas reguladoras de la apoptosis, e interferencia con las cascadas inflamatorias desencadenadas por la lesión. Además, su estimulación cardiovascular puede mejorar la perfusión cerebral, aspecto potencialmente beneficioso en pacientes con injuria cerebral aguda.

En el entorno clínico, la evidencia sugiere que la ketamina no aumenta la presión intracraneal cuando se administra en condiciones controladas: ventilación mecánica, coadministración de agonistas GABAérgicos y ausencia de óxido nítrico[12],[13]. No obstante, muchos de estos estudios tienen limitaciones metodológicas, incluyendo ventanas de observación breves y tamaños muestrales reducidos.

Es importante señalar que la extrapolación de los resultados obtenidos en modelos animales a la práctica clínica humana presenta importantes limitaciones. Las especies animales, como las ratas, requieren dosis de ketamina significativamente mayores para lograr efectos comparables, hasta 10 veces más elevadas[33]. Esto sugiere que las dosis neuroprotectoras en humanos podrían no estar aun claramente definidas.

Asimismo, el perfil neuroprotector de la ketamina no puede asumirse como seguro en niños con patología neurológica. Diversos estudios han demostrado que la interferencia con la actividad fisiológica del receptor NMDA en el cerebro en desarrollo puede inducir neurotoxicidad y apoptosis, especialmente cuando se bloquean subunidades críticas como la NR2A, vinculadas al neurodesarrollo y la plasticidad sináptica[34]-[37]. En lugar de proteger, esta alteración podría agravar el daño neurológico en poblaciones pediátricas vulnerables.

Por otra parte, aún no se dispone de suficiente evidencia clínica para sostener que la ketamina ejerza un efecto neuroprotector significativo en pacientes sin lesión cerebral aguda, como aquellos sometidos a neurocirugías electivas.

Conclusión

Si bien la ketamina por su mecanismo de acción muestra un perfil alentador como agente neuroprotector, particularmente en contextos específicos y bajo condiciones controladas, no existe aún suficiente evidencia para recomendar su uso rutinario con este fin en la práctica clínica. Se requieren más estudios en humanos que evalúen de forma rigurosa su seguridad, eficacia y aplicabilidad en distintos escenarios neurocríticos y neuroquirúrgicos. Solo entonces será posible establecer su verdadero rol como fármaco neuroprotector, permitiendo generar recomendaciones clínicas para su uso, basadas en resultados científicos.

Por ahora, en nuestra opinión, aquellos clínicos concedores

de su perfil farmacodinámico y farmacocinético a bajas dosis, así como la fisiopatología de los eventos que ocurren cuando esta molécula interviene, pueden continuar utilizándola de manera criteriosa, siempre que no exista riesgo para el paciente.

Referencias

1. Corssen G, Domino EF. Dissociative anesthesia: further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581. *Anesth Analg*. 1966;45(1):29–40. <https://doi.org/10.1213/00000539-196601000-00007> PMID:5325977
2. Steven L. *Intravenous anesthesia: New drugs and techniques*. 44th ed. ASA: Lippincott; 1993.
3. Jahangir SM, Islam F, Aziz L. Ketamine infusion for postoperative analgesia in asthmatics: a comparison with intermittent meperidine. *Anesth Analg*. 1993 Jan;76(1):45–9. <https://doi.org/10.1213/00000539-199301000-00008> PMID:8418739
4. Lee JH, Cho SH, Kim SH, Chae WS, Jin HC, Lee JS, et al. The effect of target-controlled infusion of low-dose ketamine on heat pain and temporal summation threshold. *J Anesth*. 2011 Aug;25(4):516–22. <https://doi.org/10.1007/s00540-011-1147-y> PMID:21512823
5. Park E, Bell JD, Baker AJ. Traumatic brain injury: can the consequences be stopped? *CMAJ*. 2008 Apr;178(9):1163–70. <https://doi.org/10.1503/cmaj.080282> PMID:18427091
6. Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Cohen NH, Young WL, editors. *Miller's anesthesia*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015.
7. Hernández C, Parramón F, García-Velasco P, Vilaplana J, García C, Villalonga A. [Comparative study of 3 techniques for total intravenous anesthesia: midazolam-ketamine, propofol-ketamine, and propofol-fentanyl]. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 1999 Apr;46(4):154–8. PMID:10365612
8. Eikermann M, Grosse-Sundrup M, Zaremba S, Henry ME, Bittner EA, Hoffmann U, et al. Ketamine activates breathing and abolishes the coupling between loss of consciousness and upper airway dilator muscle dysfunction. *Anesthesiology*. 2012 Jan;116(1):35–46. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31823d010a> PMID:22108392
9. Mortero RF, Clark LD, Tolan MM, Metz RJ, Tsueda K, Sheppard RA. The effects of small-dose ketamine on propofol sedation: respiration, postoperative mood, perception, cognition, and pain. *Anesth Analg*. 2001 Jun;92(6):1465–9. <https://doi.org/10.1097/00000539-200106000-00022> PMID:11375826
10. Sakai K, Cho S, Fukusaki M, Shibata O, Sumikawa K. The effects of propofol with and without ketamine on human cerebral blood flow velocity and CO(2) response. *Anesth Analg*. 2000 Feb;90(2):377–82. <https://doi.org/10.1213/00000539-200002000-00026> PMID:10648325
11. Hudetz JA, Pagel PS. Neuroprotection by ketamine: a review of the experimental and clinical evidence. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010 Feb;24(1):131–42. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2009.05.008> PMID:19640746
12. Takeshita H, Okuda Y, Sari A. The effects of ketamine on cerebral circulation and metabolism in man. *Anesthesiology*. 1972 Jan;36(1):69–75. <https://doi.org/10.1097/00000542-197201000-00013> PMID:5006989
13. Sakabe T, Nakakimura K. Effects of anesthetic agents and other drugs on cerebral blood flow, metabolism, and intracranial pressure. In: Cottrell JE, Smith DS, editors. *Anesthesia and neurosurgery*. St. Louis (MO): Mosby; 2001. pp. 136–48.
14. Långsjö JW, Kaisti KK, Aalto S, Hinkka S, Aantaa R, Oikonen V, et al. Effects of subanesthetic doses of ketamine on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. *Anesthesiology*. 2003 Sep;99(3):614–23. <https://doi.org/10.1097/00000542-200309000-00016> PMID:12960545
15. Långsjö JW, Maksimow A, Salmi E, Kaisti K, Aalto S, Oikonen V, et al. S-ketamine anesthesia increases cerebral blood flow in excess of the metabolic needs in humans. *Anesthesiology*. 2005 Aug;103(2):258–68. <https://doi.org/10.1097/00000542-200508000-00008> PMID:16052107
16. Sakai K, Cho S, Fukusaki M, Shibata O, Sumikawa K. The effects of propofol with and without ketamine on human cerebral blood flow velocity and CO(2) response. *Anesth Analg*. 2000 Feb;90(2):377–82. <https://doi.org/10.1213/00000539-200002000-00026> PMID:10648325
17. Kochs E, Werner C, Hoffman WE, Möllenberg O, Schulte am Esch J. Concurrent increases in brain electrical activity and intracranial blood flow velocity during low-dose ketamine anaesthesia. *Can J Anaesth*. 1991 Oct;38(7):826–30. <https://doi.org/10.1007/BF03036955> PMID:1742815
18. Dale O, Somogyi AA, Li Y, Sullivan T, Shavit Y. Does intraoperative ketamine attenuate inflammatory reactivity following surgery? A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2012 Oct;115(4):934–43. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182662e30> PMID:22826531
19. Persson J. Wherefore ketamine? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010 Aug;23(4):455–60. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e32833b49b3> PMID:20531172
20. Hijazi Y, Bodonian C, Bolon M, Salord F, Bouliou R. Pharmacokinetics and haemodynamics of ketamine in intensive care patients with brain or spinal cord injury. *Br J Anaesth*. 2003 Feb;90(2):155–60. <https://doi.org/10.1093/bja/aeg028> PMID:12538370
21. Filanovsky Y, Miller P, Kao J. Myth: ketamine should not be used as an induction agent for intubation in patients with head injury. *CJEM*. 2010 Mar;12(2):154–7. <https://doi.org/10.1017/S1481803500012197> PMID:20219164
22. Arundine M, Tymianski M. Molecular mechanisms of calcium-dependent neurodegeneration in excitotoxicity. *Cell Calcium*. 2003;34(4-5):325–37. [https://doi.org/10.1016/S0143-4160\(03\)00141-6](https://doi.org/10.1016/S0143-4160(03)00141-6) PMID:12909079
23. Tymianski M. Cytosolic calcium concentrations and cell death in vitro. *Adv Neurol*. 1996;71:85–105. PMID:8790793
24. Shu L, Li T, Han S, Ji F, Pan C, Zhang B, et al. Inhibition of neuron-specific CREB dephosphorylation is involved in propofol and ketamine-induced neuroprotection against cerebral ischemic injuries of mice. *Neurochem Res*. 2012 Jan;37(1):49–58. <https://doi.org/10.1007/s11064-011-0582-3> PMID:21892690
25. Chang EI, Zárate MA, Rabaglino MB, Richards EM, Arndt TJ, Keller-Wood M, et al. Ketamine decreases inflammatory and immune pathways after transient hypoxia in late gestation fetal cerebral cortex. *Physiol Rep*. 2016 Mar;4(6):e12741. <https://doi.org/10.14814/phy2.12741> PMID:27033443
26. Chang EI, Zárate MA, Rabaglino MB, Richards EM, Keller-Wood M, Wood CE. Ketamine suppresses hypoxia-induced inflammatory responses in the late-gestation ovine fetal kidney cortex. *J Physiol*. 2016 Mar;594(5):1295–310. <https://doi.org/10.1113/JP271066> PMID:26497972

27. Sakabe TN. Effects of Anesthetic Agents and Other Drugs on Cerebral Blood Flow, Metabolism, and Intracranial Pressure. St Louis (MO): Mosby; 2001.
28. Schwedler M, Miletich DJ, Albrecht RF. Cerebral blood flow and metabolism following ketamine administration. *Can Anaesth Soc J*. 1982 May;29(3):222–6. <https://doi.org/10.1007/BF03007120> PMID:6804066
29. Akeson J, Björkman S, Messeter K, Rosén I, Helfer M. Cerebral pharmacodynamics of anaesthetic and subanaesthetic doses of ketamine in the normoventilated pig. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1993 Feb;37(2):211–8. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1993.tb03703.x> PMID:8447213
30. Fujikawa DG. Neuroprotective effect of ketamine administered after status epilepticus onset. *Epilepsia*. 1995 Feb;36(2):186–95. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1995.tb00979.x> PMID:7821277
31. Zeiler FA. Early use of the NMDA receptor antagonist ketamine in refractory and superrefractory status epilepticus. *Crit Care Res Pract*. 2015;2015:831260. <https://doi.org/10.1155/2015/831260> PMID:25649724
32. Zeiler FA, West M. Ketamine for status epilepticus: canadian physician views and time to push forward. *Can J Neurol Sci*. 2015 Mar;42(2):132–4. <https://doi.org/10.1017/cjn.2015.16> PMID:25736810
33. Freo U, Ori C. Effects of anesthesia and recovery from ketamine racemate and enantiomers on regional cerebral glucose metabolism in rats. *Anesthesiology*. 2004 May;100(5):1172–8. <https://doi.org/10.1097/0000542-200405000-00020> PMID:15114215
34. Behar TN, Scott CA, Greene CL, Wen X, Smith SV, Maric D, et al. Glutamate acting at NMDA receptors stimulates embryonic cortical neuronal migration. *J Neurosci*. 1999 Jun;19(11):4449–61. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-11-04449.1999> PMID:10341246
35. Wang PY, Petralia RS, Wang YX, Wenthold RJ, Brenowitz SD. Functional NMDA receptors at axonal growth cones of young hippocampal neurons. *J Neurosci*. 2011 Jun;31(25):9289–97. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5639-10.2011> PMID:21697378
36. Rudin M, Ben-Abraham R, Gazit V, Tendler Y, Tashlykov V, Katz Y. Single-dose ketamine administration induces apoptosis in neonatal mouse brain. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2005;16(4):231–43. <https://doi.org/10.1515/JB-CPP.2005.16.4.231> PMID:16438390
37. Wang C, Sadovova N, Fu X, Schmued L, Scallet A, Hanig J, et al. The role of the N-methyl-D-aspartate receptor in ketamine-induced apoptosis in rat forebrain culture. *Neuroscience*. 2005;132(4):967–77. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.01.053> PMID:15857702