

# Nuevos aportes sobre alteraciones cognitivas y metabólico-cerebrales por la administración de ketamina en dosis subanestésicas en ratas *Rattus norvegicus* (estudio preliminar)

**Guevara MA<sup>1\*</sup>; Lorenzo S<sup>1</sup>; Anselmi V, Romanowic E<sup>1</sup>; Cabrera M<sup>1</sup>; García Menéndez S<sup>1</sup>; Barrutieta P; Baiardi G<sup>3</sup>; La Fuente JV<sup>2</sup>; Gargiulo PÁ<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Laboratory of Neurosciences and Experimental Psychology. Area of Pharmacology. Faculty of Medical Sciences. National University of Cuyo. (CONICET). Mendoza. Argentine.

<sup>2</sup>Laboratory of Clinical and Experimental Neurosciences (LaNCE). Department of Neuroscience. University of the Basque Country. Leioa. Spain.

<sup>3</sup>Laboratory of Neuropharmacology. Faculty of Chemical Sciences, University Catholic of Córdoba. Córdoba. Argentine.

\*Guevara Manuel Alejandro mail: vetguevara@hotmail.com

## Introducción

La ketamina antagonista del receptor NMDA fue creada en la década del 60 como anestésico disociativo para niños y adultos; rápidamente ocupó un lugar fundamental en medicina veterinaria. Con el tiempo se le atribuyeron otro tipo de utilidades como analgésico, antidepresivo e incluso anticonvulsivante para algún tipo de estado epiléptico refractario. En nuestro laboratorio lo utilizamos como anestésico para la colocación de cánulas intracerebrales en dosis de 70 mg/kg.<sup>2</sup> En el caso de su uso como analgésico para dolor de origen central y neuropático la dosis es muy por debajo de

la utilizada para llegar al plano quirúrgico. Por lo que es fundamental saber si estas dosis conllevan consecuencias a nivel cognitivo y qué cambios se producen a nivel metabólico en las estructuras cerebrales implicadas en dichos procesos. En trabajos previos demostramos que la ketamina no produce alteración en el patrón de movimientos con dosis inferiores a 5 mg/kg pero provoca detrimento de la memoria de trabajo asociado a alteraciones metabólicas de la corteza prefrontal e hipocampo. La amígdala es una estructura que forma parte del sistema límbico, está formada por muchos núcleos, se la relaciona con el miedo, la ansiedad y los procesos de memoria.

## Objetivos

Comprobar las alteraciones sobre la cognición (adquisición de la memoria) en la ratas (*Rattus norvegicus*) por efecto de dosis subanestésicas de ketamina y correlacionar esas dosis con alteraciones en la actividad metabólica de la amígdala.

## Materiales y método

Ratas macho (*Rattus norvegicus*) derivadas de la cepa Holtzman fueron sometidas a un test de evitación pasiva. Se dividieron en cuatro grupos: Control (inyección de solución salina, n=10); Ketamina (1,25 mg/kg, n=10);

Ketamina (2,5 mg/kg, n=10) y Ketamina 5 mg/kg (n=10). Para la medición de actividad metabólica, mediante la prueba de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT), se utilizaron 4 grupos: Salina Control (n=3), Ketamina 1,25 mg/kg (n=5); Ketamina 2,5 mg/kg (n=5) y Ketamina 5 mg/kg. Posterior a los procedimientos, se retiraron las estructuras cerebrales a estudiar (amígdala) a los 8 minutos de aplicado el tratamiento. Los animales de las pruebas comportamentales fueron eutanasiados al final de los experimentos por exceso de tiopental sódico. Los animales de las pruebas metabólicas se sacrificaron por la técnica de decapitación.

El proyecto de investigación cuenta con el aval del comité institucional para el cuidado y uso de animales de laboratorio (CICUAL) de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Cuyo n°97/2017 y 127/2018.

## Resultados

La significación se estudió mediante el test de ANOVA seguido por el test de Student-Newman-Keuls. En todos los casos un valor de  $p < 0.05$  (dos colas) se consideró significativo. Los resultados son reportados como media y error standar de la media (SEM).

Se observó un menor tiempo de latencia 1 ( $p < 0,05$ ) que es el tiempo que demoró la rata en introducir ambas patas delanteras en la cámara oscura con las 3 dosis de ketamina, y una disminución en la latencia 2 ( $p < 0,05$ ), tiempo que demoró la rata en introducir ambas patas traseras en la cámara oscura, con Ketamina 2,5 y 5 mg/kg. Además, se evidenció una disminución en la actividad metabólica de la amígdala con la dosis de 1,25 mg/kg ( $p \leq ,01$ ) y 2,5 mg/kg ( $p < 0.001$ ) en comparación con el grupo control.

## Conclusiones

El uso de Ketamina evidenció cambios conductuales en los grupos de animales estudiados coincidiendo con una disminución de la actividad metabólica de las estructuras estudiadas. Estos cambios se tradujeron en una alteración en la adquisición de la memoria.

## Referencias bibliográficas

1. Guevara, M. A., Herrero, S. N. M., Romanowicz, E. A., Hernández, J. I., Menendez, S. G., & Gargiulo, P. A. (2016). The danger of the utilization of ketamine. *Revista Veterinaria Argentina*, 33(340), 1-3.
2. Serrano, L., Guevara, M., & Gargiulo, P. (2013). Técnica neuroquirúrgica de estereotaxia en ratas para colocación de cánulas intracerebrales. *Rev Arg Neurol Veter*, 3 (1), 105-16.