

Metabolismo cerebral durante la anestesia total intravenosa con ketamina para tumores supratentoriales

**AUTORES: Dres. Elvis González Pérez*, Carlos G. Nieto
Monteagudo **, Isade de la C. Juanes Mora ***, Paula C. Aguila
Soto ****, Nereida González Cabrera *****, Ms C. Ing. Caridad
Rodríguez Santos *******

Hospital Universitario “Arnaldo Milián Castro”. Santa Clara. Villa Clara

- * Especialista Segundo Grado Anestesiología y Reanimación. Profesor Auxiliar. Master en Urgencias y Emergencias Médicas. Hospital Universitario “Arnaldo Milián Castro”. Villa Clara. email: elvisgonzalez66@yahoo.es
- ** Especialista Segundo Grado Anestesiología y Reanimación. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario “Celestino Hernández Robau”
- *** Especialista Primer Grado Anestesiología y Reanimación. Hospital militar “Comandante Manuel Fajardo”. Santa Clara. Villa Clara.
- **** Especialista Segundo Grado Anestesiología y Reanimación. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario “Arnaldo Milián Castro”. Villa Clara
- ***** Especialista Primer grado Anestesiología y Reanimación. Instructor. Hospital Universitario “Arnaldo Milián Castro”. Villa Clara.
- ***** Master en Bioestadística y Computación. Profesor Asistente. Departamento Computación. Facultad Medicina. Instituto Superior de Ciencias Médicas Dr. Serafín Ruiz De Zárate Ruiz. Villa Clara.

Resumen

Introducción: El incremento del consumo de oxígeno y del flujo sanguíneo cerebral, así como de la presión intracraneal son los efectos adversos, que limitan el uso de la ketamina en anestesia neuroquirúrgica; sin embargo, actualmente se reexamina su uso, al tener como fundamento su efecto neuroprotector. **Material y método:** Se estudiaron 40 pacientes intervenidos quirúrgicamente por craniotomía con diagnóstico de tumores supratentoriales, los cuales recibieron una anestesia total intravenosa, en la que se empleó alternativamente fentanil o ketamina para asegurar la analgesia en cada grupo. Se registró la presión arterial de dióxido de carbono (PaCO_2), saturación venosa yugular de oxígeno (SvO_2), diferencia arteriovenosa yugular de oxígeno (DavyO_2), extracción cerebral de oxígeno (ECO_2) y tasa metabólica cerebral (TMC). **Resultados:** La presión arterial de dióxido de carbono descendió progresivamente en ambos grupos mientras se registro un ascenso de la saturación venosa yugular de oxígeno en el transcurso del acto anestésico, acompañado de un descenso de la diferencia arteriovenosa yugular de oxígeno, extracción cerebral de oxígeno y tasa metabólica en los grupos estudiados sin que se constataran diferencias significativas entre estos en los diferentes momentos estudiados ($p > 0.05$). **Conclusiones:** El clorhidrato de ketamina a dosis analgésicas puede ser utilizado de forma segura en anestesia neuroquirúrgica para tumores supratentoriales, sin que provoque un incremento el metabolismo cerebral.

Palabras Claves: ketamina, propofol, fentanil, anestesia total intravenosa, neuroanestesia, metabolismo cerebral

INTRODUCCIÓN

La anestesia total intravenosa (TIVA) es una técnica de alta predictibilidad clínica la cual permite mantener una adecuada estabilidad hemodinámica. La misma ha reformulado también la farmacología, haciéndola más práctica y comprensible, lo que ha impactado en otros ámbitos de la anestesia,^{1,2} al proporcionar una inducción suave, con fácil control de la profundidad anestésica y rápida recuperación, ventajas deseadas cuando se trata a un paciente neuroquirúrgico.

La ketamina es el único anestésico intravenoso con propiedades hipnóticas, analgésicas y amnésicas, derivada de las fenciclidinas.

Posee un período de latencia corto, actúa rápidamente como depresor del sistema nervioso central, brinda un nivel anestésico estable cuando se emplea en perfusión continua y una analgesia profunda a dosis subanestésicas. Sobre el sistema nervioso central provoca un aumento del metabolismo cerebral, así como un incremento del flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal, razones por las cuales su empleo es muy contradictorio en neuroanestesia.³⁻⁶

Sin embargo, los estudios recientes abren un amplio panorama de investigación que comienza a dar resultados al demostrar que la utilización de la ketamina a dosis analgésicas en combinación con el propofol no modifica los efectos de éste sobre el sistema nervioso central manteniéndolo normal la velocidad de flujo de la arteria cerebral media, el consumo metabólico cerebral de oxígeno, la tasa metabólica cerebral de oxígeno y proporcionando una mejor estabilidad hemodinámica con excelente analgesia.⁷⁻¹³

Basado en lo antes expuesto se plantea como objetivo de la presente investigación evaluar los efectos que sobre el metabolismo cerebral provoca el clorhidrato de ketamina a dosis analgésicas en pacientes con indicación de craniotomía para exéresis de tumores supratentoriales en los que se eligió como método anestésico la TIVA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron todos los pacientes con diagnóstico preoperatorio de tumor cerebral supratentorial intervenidos quirúrgicamente para craniotomía y exéresis del tumor, en el servicio de neurocirugía del Hospital Universitario “Arnaldo Milán Castro” de la ciudad de Santa Clara. Se hizo un estudio prospectivo, comparativo, longitudinal y analítico desde Julio del 2006 hasta Junio del 2008.

A todos los pacientes se les aplicó como inducción: propofol: 2 mg/kg de peso, bromuro de vecuronio: 0.1 mg/kg de peso, lidocaína: 1 mg/kg de peso, mientras que la base analgésica estaría en relación al grupo: Grupo F recibió fentanil a razón de 5 µg/kg de peso, mientras el Grupo K recibía ketamina a dosis de 0.2 mg/kg de peso, para lo cual aplicamos el método de la alternancia.

El mantenimiento se efectuó con propofol infusión a razón de 10 mg/kg/hora para los primeros 10 minutos. Después se reduce a 7 mg/kg/h durante 10 minutos subsiguientes, para fijar finalmente una velocidad de infusión de 4 mg/kg/h, mientras que la analgesia resulto estar en relación con el grupo perteneciente. Los pacientes del F recibieron fentanil a razón de 0.06 µg/kg/minuto, mientras que los del grupo k se el recibían ketamina a dosis de 20 µg/kg/minuto. Se empleó el perfusor JMS para la administración de las diferentes infusiones.

La monitorización anestésica de los pacientes se ejecutó con monitor ARTEMA, por medio del cual efectuamos la vigilancia de los siguientes parámetros durante el transoperatorio:

- Frecuencia Cardíaca.

- Electrocardiograma.
- Saturación pulsátil de oxígeno.
- Presión espirada de dióxido de carbono.
- Tensión arterial sistólica, diastólica y media.

Metabolismo cerebral. Para evaluar el comportamiento del metabolismo cerebral se procedió a determinar la presión arterial de dióxido de carbono (PaCO_2), saturación venosa yugular de oxígeno (SvyO_2), la diferencia arteriovenosa yugular de oxígeno (DavyO_2), extracción cerebral de oxígeno (ECO_2) y la tasa de metabolismo cerebral de oxígeno (TMCO_2) en los 4 momentos definidos a continuación:

- 1- Previo a la inducción (M0)
- 2- Antes de la apertura de la duramadre.(M1)
- 3- Al finalizar la exéresis del tumor. (M2)
- 4- Al concluir el cierre de la duramadre.(M3)

Para la determinación de la saturación venosa yugular de oxígeno (SvyO_2) y a partir de esta poder realizar los cálculos para las variables en relación con el metabolismo cerebral se procedió a la colocación de un catéter a nivel del bulbo de la yugular comprobado por métodos radiológicos. Posteriormente procedimos a la extracción de sangre a nivel del bulbo de la yugular en los tiempos señalados y al correspondiente análisis hemogasométrico de la misma. La interpretación de los resultados fue realizada de la siguiente forma:

>75%: Hiperemia.

55%-74%: Rango normal.

<54%: Isquemia cerebral

Para el cálculo del resto de las variables estudiadas se aplicaron las siguientes formulas y se definieron los siguientes valores fisiológicos.

Diferencia arteriovenoso yugular de oxígeno (DavyO₂)

DavyO₂ = Concentración arterial de Oxígeno (CaO₂) - Concentración venosa de Oxígeno (CvO₂)

Concentración arterial de Oxígeno

$$CaO_2 = 1.39 \times Hb \times \text{Saturación Hb} + 0.0031 \times P_aO_2$$

Concentración venosa de Oxígeno

$$CvO_2 = 1.39 \times Hb \times \text{Saturación Hb} + 0.0031 \times P_vO_2$$

Se consideran valores normales de (4 – 9) Vol %.

Extracción Cerebral de Oxígeno

$$\text{Extracción cerebral de Oxígeno (ECO}_2\text{)} = \text{DavyO}_2 / \text{CaO}_2 \times 100$$

Valores normales: (24 – 42) %

Tasa de metabolismo cerebral (TMC)

$$\text{TMC} = \text{DavyO}_2 \times P_aCO_2 / 100 \quad \text{Valores normales: } \pm 2.5$$

Los datos obtenidos fueron almacenados en una base de datos para su posterior procesamiento y análisis con la utilización del programa estadístico SPSS para Windows (versión 10.00). La comparación entre datos cualitativos se realizó mediante el test de Chi-Cuadrado o el test de Friedman y los datos cuantitativos mediante U de Mann-Whitney. Todas las pruebas estadísticas se han tomado como bilaterales y se han considerado significativo aquellos valores $p < 0.05$ o muy significativo $p < 0.01$.

Resultados

La muestra de pacientes que conformaron nuestro estudio se encuentra reflejada en la Tabla 1. Ambos grupos resultaron ser similares en cuanto a sexo, edad media y peso, no existiendo diferencias significativas entre ambos en cuanto a las variables referidas.

**Tabla 1. Datos generales de la muestra estudiada
Hospital Universitario “Arnaldo Milián Castro”. (2006-2008)**

Estadígrafo		GRUPO F		GRUPO K		TOTAL	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
Sexo	M	14	70	12	60	26	65
	F	6	30	8	40	14	35
Edad (años)		56 ± 13		55 ± 13			p=0,91
Peso (kilogramos)		63 ± 5,4		66 ± 7,3			P=0,12

Fuente: Modelo recolección de dato primario

p > 0.05

En la tabla 2 se expresan los valores medios de las PaCO₂ para ambos grupos en los diferentes tiempos estudiados.

Tabla 2. Comportamiento de la presión arterial de dióxido de carbono (PaCO₂). Hospital Universitario “Arnaldo Milián Castro” (2006-2008).

GRUPO	PaCO₂ (mmHg) 0	PaCO₂ (mmHg) 1	PaCO₂ (mmHg) 2	PaCO₂ (mmHg) 3
Grupo F	36,71 ± 2,32	32,64 ± 3,77	32,65 ± 1,79	33,52 ± 1,48
Grupo K	37,56 ± 2,71	32,24 ± 1,64	32,26 ± 1,40	33,25 ± 1,32
U de Mann- Whitney	p=0,321	p=0,765	p=0,273	p=0,163

Fuente: Modelo recolección de dato primario

En el grupo F la PaCO₂ alcanzó un valor medio de 36,71 ± 2,32 mmHg, mientras que en el grupo K resultó ser de 37,56 ± 2,71 mmHg sin que existieran diferencias significativas al comparar ambos resultados por medio del método de U de Mann-Whitney (p=0.786) para el tiempo cero.

Los valores de la variable estudiada para el tiempo 1 en el grupo F resulto ser de 32,64 ± 3,77 mmHg mientras que para el grupo K fue de 32,24 ± 1,64 mmHg. No existieron diferencias significativas al comparar ambos resultados (p=0.765). Para el tiempo 2 la misma permanecio con valores muy similares a los valores obtenidos en los tiempos anteriores sin que existan diferencias significativas entre ambos grupos, (p>0.05) mientras que en el momento 3 resultaron ser discretamente superiores con valores de 33,52 ± 1,48 mmHg para el grupo F y de 33,25 ± 1,32 mmHg para el Grupo K, sin que se constaten diferencias significativas entre ambos. (p=0,163)

De forma general se puede aseverar que los valores de PaCO₂ fueron descendiendo progresivamente en los dos grupos, según los tiempos medidos, sin que existieran diferencias significativas entre los mismos al aplicar el test de U de Mann - Whitney en cada uno de los tiempos señalados. Los valores medios de las diferentes variables estudiadas (SvyO₂, DavyO₂, ECO₂ y TMC) en relación al comportamiento del metabolismo cerebral quedan reflejados en la tabla 3.

En el grupo F la SvyO₂ alcanzó un valor medio de 64,91± 5,73 % mientras que en el grupo K resultó ser 61,69 ± 4,71 % en el tiempo 0 para ambos grupos, sin que existieran diferencias significativas al comparar los resultados (p=0.051). Los valores de la variable estudiada para el tiempo 1 en el grupo F fue de 71,77± 8,35 %, mientras que para el grupo K fue de 68,05 ± 6,31 % (p=0,176). Para los tiempos 2 y 3 los resultados de la variable en estudio resultaron ser de 77,57 ± 4,95 y 79,24 ± 4,33 % para el grupo F respectivamente, mientras que para el grupo K estos resultaron ser de 75,12 ± 5,28 % para el tiempo 3 y de 79,01± 3,19 %. Al aplicar el test de U de Mann-Whitney no se apreciaron diferencias significativas entre los resultados alcanzados (p=0,053).

**Tabla 3. Comportamiento de las variables SvyO₂, DavyO₂, ECO₂, TMC
Hospital Universitario “Arnaldo Milián Castro” (2006-2008)**

Variable (SvyO ₂)	SvyO ₂ (%) 0	SvyO ₂ (%) 1	SvyO ₂ (%) 2	SvyO ₂ (%) 3
Grupo F	64,91 ± 5,73	71,77 ± 8,35	77,57 ± 4,95	79,24 ± 4,33
Grupo K	61,69 ± 4,71	68,05 ± 6,31	75,12 ± 5,28	79,01 ± 3,19
U de Mann-Whitney	p=0,41	p=0,176	p=0,053	p=0,924
Variable DavyO ₂	DavyO ₂ (Vol %)			

	0	1	2	3
Grupo F	5,5 ± 1,1	4,6 ± 1,5	3,5 ± 0,9	3,3 ± 0,9
Grupo K	5,9 ± 0,8	5,1 ± 1,1	3,9 ± 0,8	3,3 ± 0,5
U de Mann-Whitney	p=0,148	p=0,208	p=0,102	p=0,766
Variable ECO₂	ECO₂ (%) 0	ECO₂ (%) 1	ECO₂ (%) 2	ECO₂ (%) 3
Grupo F	33,16 ± 5,77	27,12 ± 8,47	22,27 ± 5,04	20,09 ± 2,67
Grupo K	36,12 ± 4,62	30,62 ± 6,43	23,68 ± 5,32	20,67 ± 2,46
U de Mann-Whitney	p=0,102	p=0,176	p=0,234	p=0,465
Variable TMC	TMC 0	TMC 1	TMC 2	TMC 3
Grupo F	2,02 ± 0,44	1,82 ± 0,65	1,21 ± 0,28	1,27 ± 0,26
Grupo K	2,21 ± 0,27	2,01 ± 0,35	1,13 ± 0,16	1,15 ± 0,15
U de Mann-Whitney	p=0,199	p=0,365	p=0,298	p=0,425

En el grupo F la DavyO₂ alcanzó valores medios de 5,5 ± 1,1 vol %; mientras que en el grupo K resultó ser de 5,9 ± 0,8 vol% sin que existieran diferencias significativas al comparar ambos grupos por medio del método de U de Mann-Whitney (p=0.148) durante el momento cero. Para el momento 1 los valores medios de la variable en estudio para el grupo F fueron de 4,6 ± 1,5 vol% y para el grupo K arrojó un resultado de 5,1±1,1 vol%. No existieron diferencias significativas al comparar ambos resultados (p>0.05). Para los restantes momentos estudiados 2 y 3, la diferencia DavyO₂ alcanzó valores de 3,5 ± 0.9 vol% y de 3,3 ± 0,9 vol% para el grupo F, mientras que en el grupo K fueron de 3,9 ± 0.8 y 3,3 ± 0,5 vol% sin que existieran diferencias significativas entre ellos. (p>0.05).

Al describir el comportamiento de la ECO_2 para ambos grupos en los diferentes momentos, en el grupo F la extracción cerebral de oxígeno presentó un valor de $33.16 \pm 5.77 \%$ en el momento cero, mientras que en el grupo K, el valor fue de $36.12 \pm 4.62 \%$ mientras que en el grupo K, el valor fue de $36.12 \pm 4.62 \%$. No existieron diferencias significativas entre ellos. ($p=0.102$). En el momento 1 la variable en estudio se comportó de la siguiente forma: para el grupo F $27.12 \pm 8.47 \%$ y en el grupo K resultó ser de $30.62 \pm 6.43 \%$ sin que existieran diferencias significativas al aplicar el test de U de Mann-Whitney en ambos grupos. ($p=0.176$). Para los momentos 2 y 3 la ECO_2 se comportó en el grupo F con un valor medio de $22.27 \pm 5.04 \%$ y $20.09 \pm 2.67 \%$ respectivamente, mientras que en el grupo K fueron de $23.68 \pm 5.32 \%$ y $20.67 \pm 2.46 \%$.

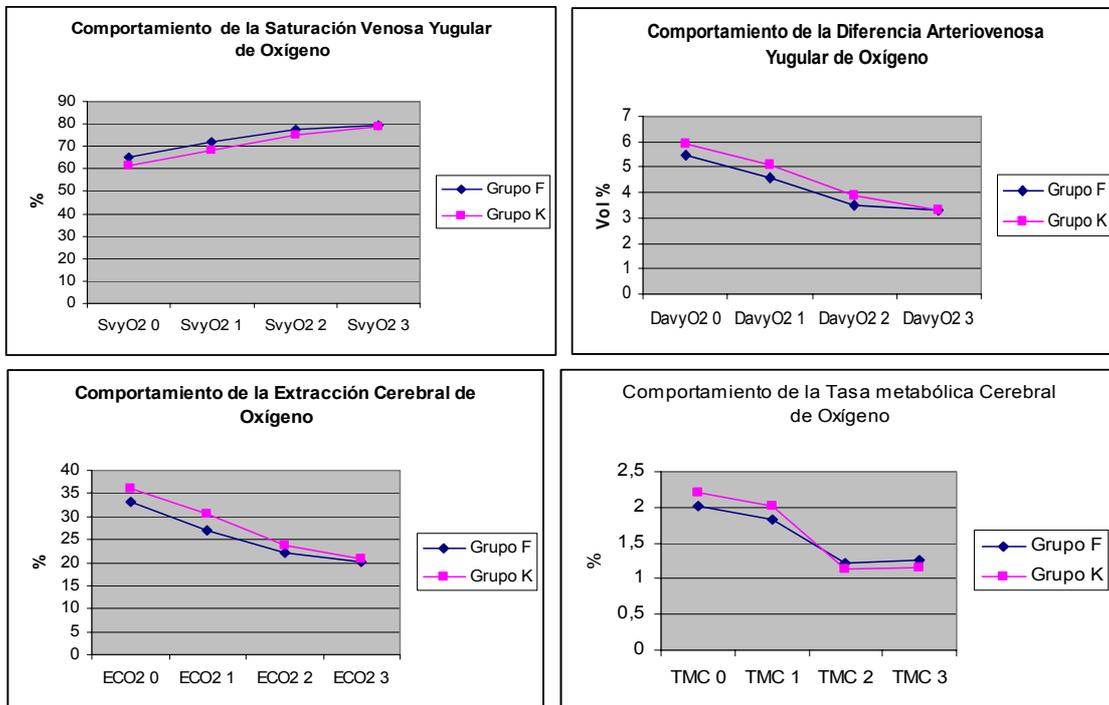
Al Analizar el comportamiento de la TMC podemos observar como en el grupo F durante el momento 0 alcanzó valores medios de 2.02 ± 0.44 , mientras que en grupo K resultó ser de 2.21 ± 0.27 , sin que existieran diferencias significativas al comparar ambos resultados por medio del método de U de Mann-Whitney ($p=0.199$). Los valores de la variable para el momento 1 en el grupo F fueron de 1.82 ± 0.65 mientras que para el grupo K resultó ser de 2.01 ± 0.35 , sin que existieran diferencias significativas entre ambos grupos para el momento estudiado. En el grupo F para los tiempos 2 y 3 la tasa metabólica cerebral de oxígeno alcanzó valores de 1.21 ± 0.28 y 1.27 ± 0.26 respectivamente, mientras que en el grupo K alcanzó el valor de 1.13 ± 0.16 y 1.15 ± 0.15 . No existieron diferencias significativas entre ambos grupos en los momentos estudiados. ($p > 0.05$)

En el gráfico 1 se refleja el comportamiento de las variables: SvyO_2 , DavyO_2 , ECO_2 y TMC donde podemos observar cómo en la medida en que se

incrementó la SvyO₂ en ambos grupos, durante el acto quirúrgico, existió un descenso progresivo de la DavyO₂, ECO₂ y TMC sin que se constataran diferencias significativas entre ambos grupos para cada variable en cada uno de los momentos estudiados. (p> 0.05).

Gráfico 1

Comportamiento de las variables SvyO₂, DavaO₂, ECO₂, TMC . Hospital Universitario “Arnaldo Milián Castro” (2006-2008)



DISCUSIÓN

El uso de ketamina, apoyado en sus características farmacológicas, le brindaron las indicaciones de las que goza en la actualidad como base analgésica a dosis subanestésicas, aprovechándose de esta forma sus excelentes propiedades analgésicas.¹⁴ Sus peculiaridades permiten el control de la anestesia con pequeñas modificaciones en la dosificación lo cual facilitan la profundidad anestésica y un despertar más rápido.¹⁵⁻¹⁷

En cuanto a la ketamina, ha existido el dogma, por más de 30 años, de limitar o contraindicar su uso en la anestesia neuroquirúrgica, avalado por los efectos adversos que sobre el sistema nervioso central provoca, como son aumento del flujo sanguíneo cerebral, de la presión intracraneal y del consumo metabólico cerebral de oxígeno.³⁻⁷ Sin embargo, estudios recientes abrieron un amplio panorama de investigación que comienza a dar resultados, al demostrar que la ketamina a dosis subanestésicas no modifica estos parámetros.^{7, 8, 10, 12, 15}

En nuestro estudio, los valores medios de la SvO_2 , mostró en ambos grupos una tendencia al incremento, al alcanzar sus valores máximos al finalizar la intervención quirúrgica sin que existieran diferencias entre estos para cada uno de los momentos analizados comportándose como un cerebro en estado hiperémico al finalizar el acto quirúrgico.

Consideramos que la hiperemia cerebral estuvo en relación a un desbalance en la relación Oferta-Demanda, donde existe una disminución marcada del metabolismo cerebral (Demanda) con un aporte muy por encima a las necesidades metabólicas de este cerebro (Oferta).

El valor medio de la $PaCO_2$, descendió progresivamente durante los tiempos estudiados, lo que descartó la posibilidad de que el incremento de la SvO_2

esté determinado por esta variable. Se debe señalar que la reactividad vascular cerebral al dióxido de carbono se conserva ante el uso de propofol/fentanil o propofol/ketalar, como agentes anestésicos bajo ventilación controlada.⁹

Nuestros resultados discrepan con los de Benítez Tang y Miranda¹⁵ quienes compararon las ventajas del uso de fentanil y ketamina a bajas dosis en el paciente neuroquirúrgico. Estos autores reportan que la $S_{v}O_2$ se mantuvo dentro de valores fisiológicos para ambos grupos en los diferentes tiempos estudiados, sin que existieran diferencias significativas entre estos.

El efecto que sobre el metabolismo cerebral provocan los diferentes agentes anestésicos empleados para ambos grupos, resulta ser la razón fundamental por la cual consideramos que este cerebro muestra una disminución marcada de su metabolismo según queda evidenciado en la presente investigación.

El propofol, fármaco anestésico aplicado en forma de infusión continua para ambos grupos, actúa favoreciendo la función del canal de cloro activado por el ácido gamma amino-butírico, neurotransmisor inhibitorio a nivel del sistema nervioso central que disminuye el consumo metabólico de oxígeno.^{3-6, 18} Otras de las propiedades protectoras del propofol están en relación a una inhibición de los receptores n-metil aspartato, es antioxidante, inhibidor de la peroxidación lipídica, disminuye el flujo sanguíneo cerebral y el consumo metabólico cerebral.¹⁹

La actividad analgésica de la ketamina a nivel del sistema nervioso central (SNC) esta determinada por el bloqueo de los receptores N Metil D Aspartato (NMDA). El NMDA es una amina excitatoria y sus receptores en el cerebro pueden ser bloqueados por la fenciclidina y la ketamina. Los receptores NMDA

representan un subgrupo de receptores opiáceos del tipo Sigma que bloquean los reflejos nociceptivos espinales.²⁰

Bourgoin y cols señalan que el uso de la ketamina concomitantemente con agentes anestésicos depresores del metabolismo cerebral (agonista de los receptores del ácido gamma amino butírico) no incrementa el metabolismo cerebral ni la presión intracraneal lo cual concuerda con los resultados del presente estudio.¹⁴

Como señalamos anteriormente, el propofol es responsable farmacológicamente de provocar una estimulación de los receptores del neurotransmisor gamma-amino-butirico con la consecuente disminución del metabolismo cerebral, mientras la ketamina provoca un bloqueo de los receptores excitatorio NMDA. La dualidad en el mecanismo de acción cerebral de ambos fármacos anestésicos valida nuestra hipótesis por la cual los pacientes estudiados mostraron una disminución progresiva del consumo metabólico y del índice de extracción cerebral en ambos grupos.

Se concluye que el clorhidrato de ketamina a dosis analgésicas puede ser utilizado de forma segura en anestesia neuroquirúrgica para tumores supratentoriales, sin que provoque un incremento en el metabolismo cerebral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Sepúlveda P. Pasado-presente-futuro de la anestesia total intravenosa. Aztrazeneca [serie Internet] 2002. [citado 5 Abr 2005]; 4: [aprox. 5 p.]. Disponible:
http://www.astrazeneca.cl/revista/2002_4/pasado_presente_futuro.php
- 2- Aguila C, Escobar J, Urtubia R, Hemp M, Barri J. Anestesia total intravenosa en el paciente neuroquirúrgico. Rev Chil Anesthesiol [Artículo en Internet]. 2000 [citado 7 Abr 2005]; 33:[aprox. 4 p.]. Disponible en:
http://www.socanestesia.cl/rev_uchile/0009/endovenosa.asp
- 3- Vanegas Saavedra A. Anestesia intravenosa. Bogotá: Médica Panamericana; 2003. pp 55-63
- 4- Hickey R. Efectos de la anestesia sobre la fisiología del cerebro y médula espinal. En: Neuroanestesia. Philadelphia: Lippincott-Williams; 2001. p. 20-33.
- 5- Reyes GJ, Glass ASP, Jubarshy AD, Anestésicos intravenosos no barbitúricos. En: Miller RD. Anestesia. Madrid: Harcourt Brace de España; 1998. p. 239-80.
- 6- Navarrete Zuazo VM. Anestesia intravenosa. En: Anestesiología clínica. Ediciones Damuji; 2001. p. 119-50.
- 7- Duriex EM, Himmelseher S. Revising a dogma: ketamine for patients with neurological injury?. Anesth Analg. 2005;101:524–34.
- 8- Nagels W, Demeyere R, Van Hemelrijck J, Vandebussche E, Gijbels K, Vandermeersch E. Evaluation of the neuroprotectiva effects of s(+) ketamine during open-heart surgery. Anesth Analg 2004;98(6):1595-603

- 9- Sakai K, Cho S, Fukusaki M, Shibata O, Sumikawa K. The effects of propofol with and without ketamine in human cerebral blood flow velocity and CO₂ response. *Anesth Analg* 2000;90:377-81.
- 10-Langsjo JW, Kaisti KK, Aalto SM, Hinkka S, Oikonen Vesa M. Effects of subanesthetic doses of ketamine in regional cerebral blood flow oxygen consumption and blood volume in humans. *Anesthesiology* 2003;99(3):614-23.
- 11-Y Hijazi, Bodonian C, Bolon M, Salord F, Boulieu F. Pharmacokinetics and haemodynamics of ketamine in intensive care patients with brain or spinal cord injury. *Br J Anesth* 2003;90(2):p.155-60.
- 12-Engelhard K, Werner C, Möllenberg O, Kochs E. S(+) ketamine/propofol maintain dynamic cerebrovascular autoregulation in humans. *Can J Anesth.* 2001; 48: p.1034-9.
- 13-Langsjo JW, Maksimow A, Anu Salmi E, Kaisti KK, Aalto SM, Oikonen VM. S ketamine anesthetic increases cerebral blood flow in excess of the metabolic needs in humans. *Anesthesiology.* 2005 Aug;103(2):258-68.
- 14-Bourgoin A, Albanese I, Wereszoynski I. Safety of sedation with ketamine on severe head injury patients, comparison with sufentanil. *Crit Care Med.*2003;31:711-7 .
- 15-Benitez Tang S, Miranda Mercado TM, Ventajas de la ketamina a bajas dosis en el paciente neuroquirúrgico. *Rev. Cub. Anestesiol* [Artículo en Internet]. 2004 [citado 3 Ene 2007];3: [aprox. 17 p.]. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/scar/vol4/no2/scar07205.pdf>

- 16-Furuya A, Matsukawa T, Ozaki M, Icuma M, Kumazama T, Intravenous ketamine attenuates arterial pressure changes during induction of anesthesia with propofol. *Fur J Anesthesiol.*2001;18:88-92.
- 17-Liu Y, Zhang G, Gao C, Hou X. NMDA receptor activation results in tyrosine phosphorylation of NMDA receptor subunit EA (MREA) and interaction of P4K2 with NR2A after transient cerebral ischemia and reperfusion. *Brain Res.*2001; 909:51-8.
- 18-Morgan GE, Mikhall MS. Anestesia para neurocirugía. En: *Anestesiología Clínica. México: El Manual Moderno; 1999.p. 537-88.*
- 19-Niño de Mejias MC. Medidas de protección cerebral en neuroanestesia. *Enfoque preoperatorio en el paciente neurológico. Bogotá. 2005.*
- 20-Hardingham GE, Bading H. The Yin and Yang of NMDA receptor signalling. *Trends Neurosci.* 2003;26(2):81-9.

Recibido: 12 de enero del 2009

Reenviado: 26 de febrero del 2009

Aprobado: 18 de marzo del 2009