

**VENTAJAS DE LA KETAMINA A BAJAS DOSIS EN EL
PACIENTE NEUROQUIRURGICO.
ENSAYO CLINICO**

**Autoras: Dras. Som My Benítez Tang* y Dra. Tania Mercado
Miranda **.**

Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”.

**PREMIO MANUEL MARTINEZ CURBELO
CubAnestesia 2004**

* Especialista de primer grado en Anestesiología y Reanimación. Categoría docente:
Instructora. gus@infomed.sld.cu

** Residente de segundo año en Anestesiología y Reanimación.

RESUMEN

Introducción: El empleo de la ketamina en neuroanestesia es controversial. Actualmente se sugiere la posibilidad de utilizarla en asociación con otros agentes.

Objetivos: Demostrar las ventajas del uso de la ketamina durante la anestesia total intravenosa, en enfermos neuroquirúrgicos. **Material y método:** Se realizó un ensayo

clínico comparativo y aleatorizado en dos grupos de 50 pacientes, intervenidos quirúrgicamente por aneurismas cerebrales simples. Se utilizó propofol y fentanil o ketamina, según el grupo. Comparamos el comportamiento de la PAM, FC y los

requerimientos analgésicos intraoperatorios. Se evaluó el FSC mediante el cálculo de la $D(a-v)O_2$ en el golfo yugular derecho, el flujo cerebral equivalente ($FSC_{equivalente}$) y la

determinación de la velocidad del flujo en la arteria cerebral media (V_m-ACM). Se caracterizó la recuperación anestésica y la incidencia de efectos secundarios por el uso

de ketamina. **Resultados:** La hemodinamia y los requerimientos analgésicos intraoperatorios se comportaron de forma similar, aunque la PAM y la FC mostraron

cifras ligeramente elevadas en los pacientes tratados con ketamina. A su vez en dicho grupo la $D(a-v)O_2$ y el FSC equivalente se mantuvieron dentro de límites fisiológicos y

disminuyó la (V_m-ACM) desde 44 ± 4 cm/seg en el preoperatorio hasta 39 ± 4 cm/seg en el intraoperatorio ($p < 0.001$). La recuperación anestésica en 90 % de los pacientes fue

rápida y menor incidencia de efectos secundarios. **Conclusiones:** Las bajas dosis de ketamina asociadas con propofol, proporcionaron estabilidad hemodinámica, excelente

analgesia, no aumentó el FSC, rápida recuperación anestésica y menor incidencia de efectos secundarios respecto al grupo tratado con fentanil.

Palabras claves: Ketamina, dosis subanestésicas, paciente neuroquirúrgico.

INTRODUCCIÓN

El perioperatorio de los pacientes portadores de aneurismas intracraneales es una etapa crítica, por lo tanto la conducta terapéutica a seguir constituye un reto interesante para los neuroanestesiólogos. La anestesia total intravenosa (ATIV) es considerada una alternativa válida, limitándose el empleo de algunos fármacos por sus efectos sobre el SNC⁽¹⁻³⁾. La administración de propofol más un opioide como el fentanil, es una de las combinaciones más utilizadas, que muestra efectos beneficiosos sobre la fisiología cerebral⁽⁴⁾, aunque los efectos secundarios relacionados con la administración de este último fármaco, tales como: bradicardia, hipotensión, náuseas, vómitos y depresión respiratoria postoperatoria, no son deseados en los pacientes. Por otra parte, la acumulación de dosis repetidas de fentanil puede prolongar la recuperación anestésica e interferir con la pronta extubación del enfermo y retrasa, en cierta medida, la realización de un examen neurológico exhaustivo que es fundamental para detectar complicaciones postquirúrgicas de forma precoz⁽⁴⁻⁶⁾.

Actualmente existen investigaciones que involucran al clorhidrato de ketamina a dosis subanestésicas como un fármaco útil durante la (ATIV), por su gran potencia analgésica, la estabilidad hemodinámica lograda tras su empleo, su perfil de recuperación rápido y la ausencia de depresión respiratoria postoperatoria⁽⁷⁻⁹⁾. La droga es capaz de bloquear los receptores para el N-metil-D-aspartato (NMDA), amina cuyos receptores en el SNC integran la familia de los receptores del glutamato que muestran propiedades excitatorias implicadas en la analgesia, anestesia y neurotoxicidad. Su bloqueo no solo produce los efectos clínicos observados con la administración de las

dosis subanestésicas, sino además involucran a la droga como un posible agente protector neuronal, hipótesis aun en estudio⁽¹⁰⁾. Sin embargo, a pesar de estas ventajas su empleo en neuroanestesia ha sido muy controversial, debido a sus conocidas acciones sobre la hemodinamia cerebral y la presión intracraneana (PIC). Actualmente, varias investigaciones no han mostrado resultados que reafirmen estos efectos adversos sobre la fisiología cerebral en pacientes ventilados mecánicamente o al asociarla con fármacos como el propofol, percibiéndose la posibilidad futura de emplearla como parte de los anestésicos de uso diario en el paciente neuroquirúrgico, aprovechando sus posibilidades como protector cerebral, es necesario incrementar la experiencia clínica⁽¹¹⁻¹²⁾. Ante estas nuevas posibilidades, realizamos una investigación con el fin de validar el empleo de la ketamina a bajas dosis durante la (ATIV) en el paciente neuroquirúrgico y analizar el comportamiento de las variables hemodinámicas presión arterial media (PAM) y frecuencia cardiaca (FC), los requerimientos analgésicos intraoperatorios, su repercusión sobre el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y establecer la relación entre el flujo y el consumo cerebral de oxígeno (FSC/CMRO₂), caracterizar la recuperación anestésica y la incidencia de efectos secundarios postoperatorios, al comparar sus resultados con los obtenidos en los pacientes en los cuales se empleó el fentanil.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un ensayo clínico a simple ciegas, con carácter comparativo y aleatorizado, en una muestra de 100 pacientes, con un estado físico según los criterios de la ASA I-II, portadores de aneurismas cerebrales simples, clasificados con grado clínico de 0-II según la escala de Hunt y Hess⁽¹³⁾, propuestos para ser tratados quirúrgicamente de forma convencional. La exclusión se aplicó a los individuos que al informarles sobre el estudio se negaron a ingresar al mismo, los alérgicos a cualquiera de los fármacos empleados, portadores de insuficiencia renal y hepática, los casos con vasoespasmio detectado angiográficamente y ante una anemia grave (< 8 gr/dl). Los criterios de salida incluyeron los accidentes intraoperatorios y a las complicaciones postquirúrgicas que comprometieran la recuperación neurológica del paciente.

La muestra fue distribuida aleatoriamente en dos grupos: el grupo A (n = 50), en el cual se empleó la ketamina a bajas dosis y el grupo B (n = 50), donde se utilizó el fentanil. Los anestesiólogos de asistencia y a su vez investigadores, fueron informados en la mañana de cada cirugía sobre la droga que se le administrarían al paciente según su grupo de referencia. La técnica quirúrgica y el equipo de cirujanos, fueron los mismos para todos los casos.

Preparación de los medicamentos investigados: Las drogas fueron preparadas para administrarse de forma continua. Se utilizaron las bombas de infusión modelo OT-601. La dosis de ketamina fue de 500 mg (50 mg/cc), diluida en 500cc de NaCl 0.9 %. El fentanil se utilizó (300 μ g/cc) 20 ampuladas en 500cc de NaCl 0.9%.

Conducta anestésica y preparación de los pacientes: Los enfermos formaron parte del estudio al dar su consentimiento por escrito. Una vez en el quirófano fueron

sedados por vía endovenosa (IV), con midazolam a 0.07 mg/Kg más 0.5 mg de sulfato de atropina. Se utilizó el monitor modelo NIHON KOHDEN para la monitorización de la (FC), el trazado electrocardiográfico, la pulsioximetría y la (PAM), canalizando la arteria radial derecha previo test de Allen e infiltración con lidocaína al 1%.

La anestésica total intravenosa (ATIV) fue seleccionada para ambos grupos, particularizando desde la inducción el agente analgésico. En el **grupo A** la ketamina a 0,2 mg/Kg/dosis y en **el B el fentanil** a razón de 5 µg/Kg/dosis, en bolo (IV). Los restantes fármacos fueron los mismos, lidocaína al 2 % 1.5 mg/Kg/dosis, bromuro de pancuronio 0,1mg/Kg/dosis y propofol al 1% 2,5 mg/Kg (IV). Los pacientes fueron intubados por la vía orotraqueal y se ventilaron mecánicamente en modalidad volumen control con una mezcla de O₂-aire a 0.4 durante toda la cirugía. Se mantuvo los valores de (PaCO₂) entre 30-35mm de Hg, mediante capnografía. Al finalizar la inducción se canalizó el bulbo de la vena yugular derecha por vía retrógrada, mediante un catéter Cavafix y se corroboró su posición por radiografía lateral. El mantenimiento de la anestesia contó con la administración continua de propofol a través de la bomba de infusión modelo (Diginfusa) a 12 mg/Kg/h durante 10 minutos, se disminuyó a 9 mg/Kg/h los restantes 20 minutos, 6 mg/Kg/h en la siguiente media hora, manteniéndose finalmente a 4.5 mg/Kg/h durante toda la cirugía. Se concluyó su administración 20 minutos antes de retirar el cabezal de Yasargil. El bromuro de pancuronio se administró a 0.05 mg/Kg/dosis según las necesidades clínicas, la ketamina se continuó a 10 µg/Kg/min y el fentanil a 0,02 µg/Kg/min. Se finalizó la infusión 45 minutos antes de retirar el cabezal; la dosis de rescate para la ketamina fue 0,2 mg/Kg/dosis y para el fentanil 2 µg/Kg/dosis (IV), administradas solamente cuando la FC y PAM aumentaron más de 25 % de los valores basales, cifras que no

disminuyeron a pesar del incremento de la infusión del propofol hasta 6 mg/Kg/h durante 10 minutos.

Variables de respuestas registradas por los investigadores: Se analizó el comportamiento de la PAM y la FC durante cinco momentos (M): (M-1) valores basales al llegar al quirófano, (M-2) en la inducción anestésica, (M-3) en la craneotomía, (M-4) durante el presillamiento del aneurisma y (M-5) finalizada la cirugía; determinándose la media y la desviación estándar. Se estableció el criterio de estabilidad hemodinámica, siempre que los valores obtenidos no variaran en uno u otro sentido más de 25 % respecto a las cifras basales de ambos grupos.

Los requerimientos analgésicos intraoperatorios se estudiaron mediante el análisis del número de pacientes que utilizaron dosis de rescate del analgésico específico para su grupo. Se aplicó una forma de evaluación dicotómica y se calculó el número y el porcentaje de individuos que las necesitaron en cada uno de los grupos.

La repercusión de las drogas sobre el FSC, se investigó a través del comportamiento de la velocidad del flujo en las arterias cerebrales medias (**V_m-ACM**). Se utilizó el Doppler transcraneal (DTC) en las fositas temporales. Se estudiaron dos etapas: (Etapa-I) al llegar al quirófano, patrón hemodinámico basal y la (Etapa - II) 90 minutos después de la administración de los fármacos analizados. Se calculó la media y la desviación estándar. Valores menores a 50 cm/seg se consideraron normales. Por encima sugerirían un posible estado de hiperemia cerebral, confirmando el diagnóstico al existir igualdad en la velocidad del flujo en ambas ACM y una $D(a-v)O_2$ típica de hiperemia. En este estudio se incluyó además el análisis de la relación entre el FSC y consumo cerebral de oxígeno ($CMRO_2$), para lo cual se utilizó el cálculo de **$D(a-v)O_2$** y

el **FSC_{equivalente}**, durante 5 períodos, (P-1) al canalizar el golfo de la yugular, (P-2) en la craneotomía, (P-3) 5 minutos antes de ser presillado el aneurisma, (P-4) 15 minutos después del presillamiento y (P-5) al concluir la cirugía.

El valor normal del contenido de oxígeno es de 5,1 a 8,3 vol % con (rango 4-9 vol %). Valores inferiores indicaron un estado de hiperemia y superiores de oligoemia o hipoperfusión. **FSC_{equivalente} = 1/ D(a-vj) O₂ x 100 (valor normal es de 14 –15 ml sangre/ ml O₂)** que indica acoplamiento entre el FSC y el CMRO₂. Se determinó la media y la desviación estándar en ambas variables.

La recuperación anestésica se evaluó al finalizar la cirugía como:

- **Buena o rápida:** apertura ocular al llamado único, ventilación espontánea útil con 100 % de saturación en la pulsioximetría a FiO₂ 0.4, valores capnográficos normales, los enfermos son extubados en el quirófano sin complicaciones y mostraron buena recuperación psíquica y motora.

- **Regular o intermedia:** apertura ocular a estímulos fuertes al finalizar la cirugía, ventilación espontánea no útil, los pacientes son extubados en las primeras 2 horas del postoperatorio sin complicaciones y mostraron buena recuperación psíquica y motora.

- **Mala o tardía:** ausencia de respuestas a estímulos, se mantiene la ventilación controlada en el postoperatorio por más de tres horas, sin causas neurológicas.

Se calculó el porcentaje de incidencia de cada una en los grupos estudiados.

Los efectos secundarios postoperatorios relacionados con la administración de las drogas: náuseas, vómitos, prurito, depresión respiratoria tardía o efectos psicomiméticos, se exploraron durante las 24 horas posteriores a la cirugía. Se emplearon el examen físico, la TAC de cráneo, cuando se constataron vómitos no

precedidos de náuseas, relacionados con trastornos de la conciencia, signos de focalización neurológica y/o depresión respiratoria, para descartar un posible origen neurológico, con TAC concluyente de una afección neurológica postquirúrgica los pacientes salían de la investigación. Los efectos secundarios fueron evaluados de forma dicotómica y se calculó su porcentaje de incidencia en cada grupo.

Seguridad y ética: El ensayo se aprobó la Comisión Científica de la Institución y se incluyeron los aspectos éticos que caracterizan a toda investigación clínica.

Método estadístico: para las variables cuantitativas se utilizó la prueba de comparación de medias de muestras independientes (t de Student), excepto en la (Vm-ACM) donde se empleó, además, la comparación de medias en muestras dependientes. Para las variables cualitativas se aplicó la prueba de Chi-Cuadrado. En la investigación un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. Los datos se colectaron por la investigadora en la planilla de vaciamiento de datos y se creó posteriormente una base de datos en FoxPro para Windows versión 2.6, lo cual permitió el procesamiento de la información. Nos apoyamos en el paquete estadístico SPSS para Windows versión 10.0, con el fin de realizar las pruebas estadísticas, el cálculo de la media aritmética, la desviación estándar y los porcentajes; utilizando el procesador de textos Microsoft Word 2000 en la elaboración de las tablas y el informe final.

RESULTADOS

Los dos grupos mostraron un comportamiento similar en cuanto a la edad, la distribución del número de individuos según el género o el tiempo quirúrgico.

Los valores basales de la PAM y la FC no tuvieron diferencias significativas entre grupos. Los pacientes tratados con ketamina mantuvieron cifras de PAM más elevadas que las mostradas por los enfermos a los que se les suministró el fentanil, con un valor de $p < 0.05$ para cada momento evaluado. Ver **Tabla 1**.

Tabla 1. Comportamiento de la PAM.

Etapas evaluadas	Grupo A TAM (mm Hg)	Grupo B TAM (mm Hg)	Valor de p.
M-1	108.37 ± 10.4	106.40 ± 9.3	p = 0.540
M-2	95.9 ± 5.54	85.7 ± 7.33	p = 0.0047*
M-3	100.17 ± 8.16	92.07 ± 8.54	p = 0.0280*
M-4	93.55 ± 7.67	84.9 ± 5.17	p = 0.0310*
M-5	103 ± 7.31	95.72 ± 6.06	p = 0.0270*

Fuente: Modelo de recolección de datos.

* Valor de $p < 0.05$, diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Los requerimientos analgésicos intraoperatorios fueron muy semejantes. Ninguno de los enfermos necesitó de las dosis de rescate de las drogas comparadas.

Al evaluar el FSC, observamos que la (Vm-ACM) disminuyó tras la inducción anestésica para ambos grupos de forma semejante, aunque al analizar dicha disminución dentro de un mismo grupo comparando ambas etapas, encontramos diferencias significativas. Es necesario destacar los resultados del grupo A, donde la (Vm-ACM) disminuyó de

44.0 ± 4 cm/seg (Etapa-I) hasta 39.0 ±4 cm/seg (Etapa-II), con un valor de p < 0.001.

Ver **Tabla 2**.

Tabla 2. Comportamiento de la Vm-ACM.

Grupo	Etapa Analizada y variable estudiada.		Valor de p
	Etapa-I Vm-ACM (cm / seg)	Etapa-II Vm-ACM (cm / seg)	
Grupo A	44.0 +/- 4	39.0 +/- 4	p = 0.00010**
Grupo B	44.65 +/- 2.06	39.54 +/- 3.1	p = 0.00015**

Fuente: Modelo de recolección de datos. Análisis de la variable dentro del mismo grupo (análisis en muestras dependiente). ** Diferencias muy significativas Valor de p < 0.001.

Tanto la $D(a-v)O_2$ como el $FSC_{equivalente}$, se mantuvieron dentro de límites fisiológicos durante los 5 períodos analizados en los dos grupos, sin diferencias destacables entre sus resultados.

En el grupo A, 90 % de los pacientes mostraron una recuperación anestésica buena y regular versus 60% buena y 30 % regular en el grupo B, con diferencias estadísticamente significativas (p = 0.0260). A su vez los enfermos del grupo B manifestaron mayor incidencia de efectos adversos postoperatorios: las náuseas y vómitos en 36 % de la muestra y prurito en 30 %. Existieron diferencias estadísticamente significativas (p<0.05).

DISCUSIÓN

El estudio no mostró diferencias significativas entre los grupos respecto a la edad y los resultados oscilaron dentro del rango calculado por otros investigadores, los cuales han publicado que la incidencia de aneurismas cerebrales (**Figuras 1 y 2**) es más frecuente entre los 35 y los 65 años de edad⁽¹³⁾.

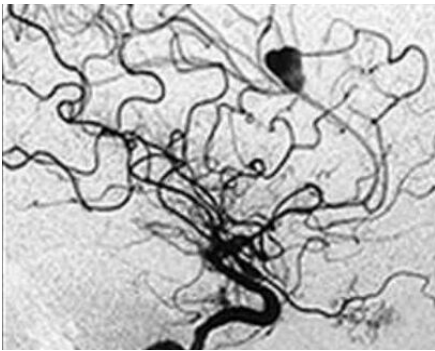


Figura 1: Aneurisma mediante angiografía cerebral

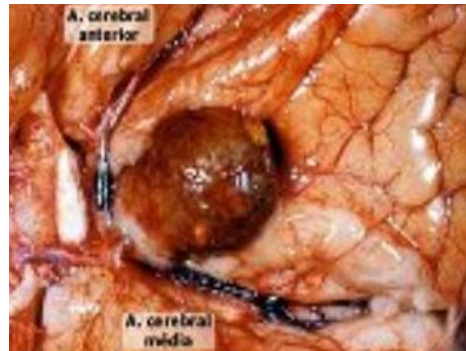


Figura 2: Aneurisma cerebral

Por otra parte, la selección de los fármacos anestésicos depende fundamentalmente de sus acciones sobre el SNC y constituye actualmente un amplio tema de investigación. Si bien es cierto, que la ketamina históricamente no se ha empleado en neuroanestesia debido a sus acciones sobre la fisiología cerebral, así como por sus efectos psicomiméticos desagradables, muy frecuentes con dosis mayores a 2mg/kg o rápidas, más de 40 mg/min, estudios recientes exponen datos alentadores respecto, pues estos no muestran incrementos de la PIC y se conserva la reactividad vascular a las concentraciones de CO₂, al estar ventilados mecánicamente o al asociarla a fármacos como el propofol^(14,15), pero aun las muestras son pequeñas y generalmente no se han

empleado dosis subanestésicas. Estos resultados soportan las bases científica de nuestra investigación, en la cual seleccionamos dosis bajas del fármaco, con el objetivo de emplear solamente su propiedad analgésica y su papel como bloqueador de los receptores para el NMDA.

Bajo las condiciones del estudio, la ketamina proporcionó estabilidad hemodinámica, lo cual es fundamental para evitar la ruptura del aneurisma antes del presillamiento o la instauración de un vasoespasmo relacionado con episodios súbitos de hipotensión. Consideramos desde un punto de vista teórico, que estos resultados pueden estar vinculados con la conservación de la actividad simpática del SNC e inhibición de la recaptación de catecolaminas central y en neuronas adrenérgicas postganglionares del sistema nervioso periférico. Durante el empleo de bajas dosis, se garantiza un balance adecuado entre las acciones de la ketamina y del propofol, lo cual es fundamental ya que la estabilidad hemodinámica es uno de los objetivos básicos a lograr en estos enfermos⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Al referirnos a la analgesia, esta se comportó de forma muy similar a la del fentanil, reafirmando su eficacia cuando se administra a bajas dosis. Los pacientes no requirieron dosis de rescate, incluso durante los momentos más álgidos de la cirugía, como lo fue la craneotomía.

La disminución de la (Vm-ACM) tras el empleo de la droga, se comportó de forma similar a los resultados que exponen Albanese y cols⁽¹¹⁾, emplearon dosis más altas de ketamina (1.5-3.5 mg/kg), en pacientes con trauma craneoencefálico y PIC elevada. Con iguales objetivos Mayberg y cols⁽¹⁶⁾, la investigaron en enfermos a los que se les realizó una craneotomía, utilizando dosis de ketamina de 1mg/kg asociada con isoflurano/N₂O y demostraron disminución de la PIC y en la (Vm-ACM). Dicho estudio

también utilizó dosis más elevadas que las nuestras, no obstante sus resultados fueron similares.

El DTC nos fue muy útil, es mundialmente utilizado en las investigaciones sobre el FSC⁽¹⁷⁾, pues proporciona datos certeros a la cabecera del paciente y permiten evaluar clínicamente las acciones de la droga sobre la vasculatura cerebral. Los valores de la (Vm-ACM) obtenidos mediante doppler, vinculados a los resultados de la D(a-vj)O₂, nos permitieron negar el diagnóstico de hiperemia cerebral tras su empleo. El estudio del FSC fue complementado además con el análisis de la D(a-vj)O₂ y el FSC_{equivalente}, que nos permitió estudiar la existencia o no de acoplamiento entre (FSC/CMRO₂) de forma indirecta. Si bien es cierto que la D(a-vj)O₂ tiene sus limitaciones, los valores no fueron afectados en el paciente neuroquirúrgico tras la administración de la ketamina.

El ensayo demostró un perfil de recuperación rápido al utilizar dosis subanestésicas de ketamina en intraoperatorios prolongados. Así, permitió realizar de forma precoz un exámen neurológico completo. Los efectos psicomiméticos no se constataron tras su empleo. Esto ha sido abordado en varios artículos como el de Nagata y cols⁽¹⁸⁾, que demostraron mediante marcadores de actividad neuronal que dichos efectos eran suprimidos por la acción del propofol.

Se concluyó que la ketamina a bajas dosis asociada al propofol durante la (ATIV), constituye una alternativa válida en el paciente neuroquirúrgico, brinda estabilidad hemodinámica, analgesia intraoperatoria excelente comparable a la de los opioides, no produce aumento del FSC y mantiene acoplamiento entre el FSC/CMRO₂, garantizando una recuperación anestésica rápida, con menor incidencia de efectos secundarios postoperatorios que en los pacientes tratados con citrato de fentanil.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vandam LD: History of Anesthetic practice in Anesthesia. Miller R.d. Ed. Churchill Livingstone. N.Y. 1994.
2. Savege TM, Ramsay MAE, Curran J et al. Intravenous anesthesia by infusion. *Anaesthesia* 1975; 30: 757-61.
3. Talke P, Caldwell JE, Ronald BS, Dodson B, Howley J. A comparison of three anesthetic techniques in patients undergoing craniotomy for supratentorial intracranial surgery. *Anesth Analg* 2002; 95: 430-435.
4. Coles JP, Leary TS, Monteiro J, et al. Propofol anesthesia for craneotomy: A double-blind comparison of remifentanil, alfentanil and fentanilo. *J of Neurosurg Anesth* 2000; 12: 15-20.
5. Pinaud M, Lelausque JN, Chetanneau A. et als. Effects of propofol on cerebral hemodynamics and metabolism in patients with brain trauma. *Anesthesiology* 1990; 73: 404-9.
6. Van Hemelrijck J, Fitch W, Mattheussen M. et als. Effect of propofol on cerebran circulation and autorregulation in the baboon. *Anesth Analg* 1990; 71: 49-54.
7. Flood P, Krasowski M. Ketamine: A general anesthetic that does not potentiate GABA receptors. *Anesth Analg* 2000; 90: Suppl 408.
8. Granry JC, Dube L, Turrouques F, Conreaux F. Ketamine. New uses of an old drug. *CurrOpin Anaesth* 2000; 13: 299-302.
9. Guignard B, Coste C, Costes H, Sessler DI, Lebrault C, Morris W, et al. Supplementing desflurane-remifentanil anesthesia with small-dose ketamine

- reduces perioperative opioid analgesic requirements. *Anesth Analg* 2002; 95(1): 103-8.
10. Yamamura T, Harada K, Okamura A: Is the site of action of ketamine anesthesia the N-methyl-D-aspartate neurotransmission. *Anesthesiology* 1999;76: 704-710.
 11. Albanes J, Arnauds, Rey M. et als. Ketamine decreases intracranial pressure and electroencephalographic activity in traumatic brain injury patients during propofol sedation. *Anesthesiology* 1997; 87: 1328-34.
 12. Akeson J, Bjorkman S, Messeter K, Rosen J, Helfer M. Cerebral pharmacodynamics of anaesthetic and subanaesthetic doses of ketamine in normoventilated pig. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1993; 37 (2): 211-8.
 13. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 1968; 28: 14-20.
 14. Sakaik, Sungsam C, Makato F. et als. The effect of propofol with and without Ketamine on human cerebral blood flow velocity and CO₂ response. *Anesth Analg* 2000; 90:377.
 15. Furuya A, Matsukawa T, Ozaki M, Nishiyama T, Kume M, Kumazawa T. Intravenous ketamine attenuates arterial pressure changes during the induction of anaesthesia with propofol. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18: 88-92.
 16. Mayberg Ts, Lam AM, Matta BF, Domino KB, Gin HR. Ketamine does not increase cerebral blood flow velocity or intracranial pressure during isoflurane/nitrous oxide anesthesia on patients undergoing craniotomy. *Anesth Analg* 1995; 81 (1): 84-9.
 17. Brauer P, Kochs E, Wemer C, et al. Correlation of transcranial Doppler sonography mean flowvelocity with cerebral blood flow in patients with intracranial pathology. *J Neurosurg Anesthesiol* 1999; 10:80-85.

18. Nagata A, Shin-ichi N, Miyamoto E et al. Propofol inhibits ketamine-Induced c-fos expresión in rat posterior cingulate cortex. *Anest Analg* 1998; 87: 1416-20.